

· 标准与讨论 ·

风湿性疾病相关噬血细胞综合征诊疗规范

王迁¹ 王旖旎² 王婧³ 张缪佳³ 孙红胜⁴ 刘重阳⁵ 王昭² 赵岩¹ 代表中华医学学会风湿病学分会

¹中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 疑难重症及罕见病国家重点实验室 风湿免疫病学教育部重点实验室, 北京 100730; ²首都医科大学附属北京友谊医院血液内科, 北京 100050; ³南京医科大学第一附属医院风湿免疫科, 南京 210029; ⁴山东第一医科大学附属省立医院风湿免疫科, 济南 250021; ⁵重庆医科大学附属第三医院风湿免疫科, 重庆 401120

通信作者: 张缪佳, Email: miaojia_zhang@163.com; 赵岩, Email: zhaoyan_pumch2002@aliyun.com

【摘要】 噬血细胞综合征(HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH), 其中继发于风湿性疾病的HLH亦称为巨噬细胞活化综合征(MAS)。HLH是细胞毒T细胞和单核-巨噬细胞系统过度激活, 临床上以持续发热、肝脾肿大、全血细胞减少及骨髓、肝、脾、淋巴结组织出现噬血现象为特征的综合征。MAS是风湿性疾病的高危并发症, 需要多学科密切合作。为提高临床医师对MAS的认识, 规范MAS的临床诊治实践, 中华医学学会风湿病学分会组织国内相关专家制定了本规范, 旨在提高MAS的诊治水平, 改善患者预后。

【关键词】 噬血细胞综合征; 巨噬细胞活化综合征; 淋巴组织细胞增多症, 嗜血细胞性; 自身免疫病; 自身炎症性疾病; 诊断; 治疗; 预后

Recommendations for the diagnosis and treatment of rheumatic diseases-related hemophagocytic syndrome in China

Wang Qian¹, Wang Yin², Wang Qiang³, Zhang Miaojia³, Sun Hongsheng⁴, Liu Chongyang⁵, Wang Zhao², Zhao Yan¹, on behalf of Chinese Rheumatology Association

¹Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, State Key Laboratory of Complex Sever and Rare Diseases, Key Laboratory of Rheumatology and Clinical Immunology, Ministry of Education, Beijing 100730, China; ²Department of Hematology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; ³Department of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; ⁴Department of Rheumatology and Immunology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China; ⁵Department of Rheumatology and Clinical Immunology, the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China

Corresponding author: Zhang Miaojia, Email: miaojia_zhang@163.com; Zhao Yan, Email: zhaoyan_pumch2002@aliyun.com

【Abstract】 Hemophagocytic syndrome (HPS), which is currently named as hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), is a hyperinflammatory syndrome characterized by persistent fever, hepatosplenomegaly, pancytopenia and hemophagocytosis found in bone marrow,

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20221010-00749

收稿日期 2022-10-10 本文编辑 胡朝晖

引用本文: 王迁, 王旖旎, 王婧, 等. 风湿性疾病相关噬血细胞综合征诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(1): 23-30. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20221010-00749.



中华医学学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



liver, spleen and lymph nodes due to excessive activation of macrophages and cytotoxic T cells. Macrophage activation syndrome (MAS) is a specific form of HLH induced by autoinflammatory/autoimmune disorders which can be life-threatening and requires multiple disciplines. In order to improve clinicians' understanding of MAS and standardize the clinical diagnosis and treatment practice of MAS, the rheumatology branch of Chinese Rheumatology Association organized domestic experts to formulate the diagnosis and treatment standard, in order to improve the diagnosis and treatment level of MAS and improve the prognosis of patients.

【Key words】 Hemophagocytic syndrome; Macrophage activation syndrome; Lymphohistiocytosis, hemophagocytic; Autoimmune diseases; Autoinflammatory disorders; Diagnosis; Treatment; Prognosis

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是一组由多种原因引起的淋巴细胞、单核细胞及巨噬细胞系统过度激活和增殖,从而诱发大量炎症细胞因子释放,临床上以持续发热、肝脾肿大、全血细胞减少及骨髓、肝、脾、淋巴结组织出现噬血现象为特征的综合征。

由于触发因素不同,HLH可分为原发性和继发性两大类。前者是由于常染色体或性染色体基因缺陷导致的遗传性疾病;后者则是由感染、肿瘤、药物及风湿免疫病等多种病因诱发免疫系统异常活化引起的一种反应性疾病。巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)是HLH的一种类型,特指继发于风湿免疫病的HLH,亦称为反应性噬血细胞综合征。目前已发现,超过30种系统性或器官特异性自身免疫病和自身炎症性疾病与MAS相关,其中全身性幼年特发性关节炎(systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA)是诱发MAS最常见的病因,系统性红斑狼疮、成人斯蒂尔病、川崎病、白塞综合征、皮炎、系统性硬化病、混合性结缔组织病、抗磷脂综合征、干燥综合征、强直性脊柱炎和结节病等也均是常见病因。

MAS是风湿免疫病的高危并发症,需要风湿免疫科、血液科、重症医学科等多学科密切合作,一旦诊治延误则会进展为多器官功能衰竭并危及生命。为提高临床医师对MAS的认识,规范MAS的临床诊治实践,中华医学会风湿病学分会组织国内相关专家制定了本规范,旨在提高MAS的诊治水平,改善患者的预后。

一、临床表现

(一)诱因

不同于原发性HLH, MAS患者大多未检测到明确与HLH相关的遗传基因病理性突变(如FHL

和XLP基因突变等),但有些风湿免疫病患者反复发生MAS,可能与其携带HLH基因(如PRF1和UNC13D)的杂合型突变导致蛋白功能部分缺失有关。MAS急性发作最常见的诱因是患者基础风湿免疫病的病情高度活动,导致免疫稳态破坏和免疫系统异常激活。因此, MAS常常发生于风湿免疫病初发或者患者自行减停药物致病情复发时,其相关临床表现亦往往与风湿免疫病其他多系统表现交叠混杂,是导致MAS误诊、漏诊的重要原因。

感染是MAS发病的另一个重要诱因,最常见为病毒感染,尤其是EB病毒和巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV),其他亦包括细小病毒、疱疹病毒、麻疹病毒、流感病毒等。其他病原体,如细菌、真菌、病毒、寄生虫等感染亦可诱发本病。使用肿瘤坏死因子(TNF)抑制剂治疗的风湿免疫病患者可能感染结核分枝杆菌而诱发MAS。临床医生接诊MAS患者时应重点排查上述病原体。需要注意的是,风湿免疫病患者由于免疫功能的紊乱,EBV的检测阳性率常偏高,因此,对低拷贝数的EBV DNA阳性报告,临床医生既要引起高度重视,亦需要同时排除其他可能的MAS诱因,不能简单地完全归于此。此外,亦偶有风湿免疫病合并恶性肿瘤(尤其血液系统恶性肿瘤)、妊娠及使用特殊药物而诱发MAS的报道。

(二)首发表现

MAS在风湿免疫病的全病程中均可发病,通常在风湿免疫病发病后最初几日或几周内出现。10%的sJIA发生显性MAS, 30%~40%的sJIA发生亚临床型MAS。

96%的MAS患者首发症状为持续性发热,大多为中至高热,对非甾体抗炎药反应欠佳,使用糖皮质激素(以下简称激素)后可短期缓解。体检亦可发现淋巴结肿大、脾肿大(69%)和肝肿大(67%),巨脾罕见,但提示合并血液系统肿瘤。部



分患者出现泛发性皮疹、红皮病、皮肤水肿、瘀斑和紫癜,不同于单纯活动性 sJIA 或成人斯蒂尔病的典型皮疹,后者多与发热伴发,呈短暂充血性红斑。

(三)其他临床表现

1. 神经系统:MAS 患者神经系统受累的临床表现差异较大,这些异常可能是主要临床特征,亦可能作为首发症状出现。患者可出现精神萎靡、易激惹、惊厥、癫痫发作、共济失调、脑膜刺激征、偏瘫和意识障碍。脑部磁共振成像(MRI)可显示局部低密度或坏死,约 50% 的患者有脑脊液检验异常,提示病情危重,并易出现神经系统后遗症。部分 MAS 患者亦可发生可逆性后部脑病综合征 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES),表现为头痛、视觉障碍、意识模糊及癫痫发作,眼科检查可发现视乳头水肿,脑部 MRI 呈以后半球为主的血管源性脑水肿。

2. 呼吸系统:重症 MAS 患者可出现呼吸困难和低氧血症,肺部影像学检查可见弥漫性浸润影,符合急性呼吸窘迫综合征的表现,可能需要机械通气支持,并危及生命。MAS 引起呼吸功能恶化需与治疗中伴发肺部感染相鉴别。

3. 心血管系统:MAS 早期可因发热等全身炎症反应导致患者心率增加和血压升高,重症 MAS 患者病程后期可因心肌病变出现心力衰竭和多种心律失常,伴顽固性低血压,血流动力学监测呈低排低阻性休克,可能需要使用一种或多种血管活性药物维持循环稳定。

4. 肾脏系统:许多 MAS 患者存在肾功能下降,甚至进展为肾衰竭,需要持续床旁肾脏替代治疗。患者亦可因抗利尿激素分泌失调综合征 (inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH) 出现稀释性低钠血症。

5. 血液系统:出血是 MAS 的常见表现,可表现为自发性出血、皮肤瘀斑,其原因可能是与纤维蛋白原过度降解导致的低纤维蛋白原血症及骨髓衰竭的血小板减少有关,需与弥散性血管内凝血 (DIC) 相鉴别。但 MAS 进展过程中,亦可并发 DIC、肝衰竭,一旦出现 DIC、肝衰竭,出血将更加严重。

二、辅助检查

1. 常规检查:风湿免疫病患者在出现 MAS 前因慢性炎症影响,常存在白细胞计数和血小板计数增高,伴或不伴慢性贫血,如 sJIA 或成人斯蒂尔病,是 MAS 与其他类型 HLH 的不同之处。然而,一旦患者出现 MAS 后,则出现血细胞急剧减少。值得

注意的是 SLE, 当其病情活动时亦会出现白细胞和血小板减少,临床上仅通过血常规变化较难识别合并 MAS。

MAS 患者的转氨酶、胆红素、乳酸脱氢酶和甘油三酯常出现快速升高,而纤维蛋白原常急剧下降,由于纤维蛋白原的降解,红细胞沉降率往往从 MAS 前的增高变为进行性下降,与 C 反应蛋白的变化趋势相反,是诊断 MAS 的重要线索。临床医生需警惕 sJIA 或成人斯蒂尔病患者的白细胞计数、血小板计数、红细胞沉降率和纤维蛋白原的基础水平通常很高,发生 MAS 后,这些指标回落至正常水平时可能会产生病情改善的假象,指标水平的下降意味着即将发生 MAS。

2. 血清铁蛋白:MAS 患者常出现血清铁蛋白极度增高的现象,尤其是儿童。血清铁蛋白 > 10 000 ng/ml 对诊断 MAS 的敏感度为 90%, 特异度为 96%, 而脓毒症、感染和肝衰竭时的铁蛋白极少达到这一水平。铁蛋白增高对成人 HLH 诊断的特异性较低。有研究表明,血清铁蛋白 > 50 000 ng/ml 的成人,只有 17% 最终诊断为 HLH, 更常见的病因诊断有肾衰竭 (65%)、肝衰竭 (54%)、感染 (46%) 和血液系统恶性肿瘤 (32%)。

3. 免疫学检查:MAS 患者可出现可溶性 CD25 [或称可溶性白细胞介素 (IL) 2 受体 (sIL-2R)] 水平显著增高,而原发性 HLH 患者出现 NK 细胞功能下降、细胞表面 CD107 α 表达减少并不常见,穿孔素、颗粒酶 B 蛋白表达基本正常。MAS 患者亦可出现可溶性 CD163 水平增高,免疫球蛋白 (如 IgG、IgA、IgM) 水平可增高或降低。可溶性 CD25 与 MAS 疾病活动性的关系最密切,但其检测需要 1~2 d, 其他检测更耗时,且目前国内只有少数专业医疗中心可进行上述所有免疫学检查,因此一旦怀疑 MAS, 应尽快联系专业医疗中心送检标本,同时临床医师不应为了等待检测结果而推迟治疗,以免延误治疗时机。

4. 噬血现象:指巨噬细胞吞噬血细胞的现象,其特征是巨噬细胞的胞质内含有红细胞、血小板或白细胞 (或细胞的碎片)。骨髓涂片/活检及淋巴结、肝活检可发现噬血现象。需要强调的是,虽然噬血现象可作为 MAS 的标志并支持其诊断,但并非所有 MAS 患者的骨髓涂片/活检标本均可发现噬血现象。因此噬血现象不是诊断 MAS 的必要条件,不能因未发现噬血现象否认 MAS,亦不应仅凭噬血现象确诊 MAS。



5. 其他检验: (1) 细胞因子谱: MAS 患者体内的巨噬细胞、NK 细胞和细胞毒 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTLs) 持续活化, 可产生过量细胞因子, 称为“细胞因子风暴”, 是导致患者病情发展为多器官衰竭和死亡的原因。MAS 患者血浆中处于极高水平的细胞因子包括, 干扰素 γ 、TNF- α 、IL-6、IL-10、IL-12、IL-18 等。(2) HLH 相关功能学检查和基因检测^[1]: 即使临床表现为明确 MAS 的患者仍存在原发性 HLH 的可能, 推荐进行 HLH 相关功能学检查, 包括 NK 细胞活性和脱颗粒功能检测 (NK 细胞和 CTL 细胞膜 CD107a), 以及穿孔素、颗粒酶 B、神经突触前膜胞内蛋白 13 (Munc-13)、胁迫相关蛋白 (SAP)、X 连锁凋亡抑制蛋白 (XIAP) 等与 HLH 缺陷基因相对应的蛋白表达量的检测。对功能学检测明确异常的患者或 MAS 反复发作的患者应及时进行基因测序, 即应用二代测序和全外显子测序技术检测编码参与穿孔素依赖细胞毒作用机制蛋白的基因。有助于诊断合并风湿免疫病的原发性 HLH, 对评估 HLH 复发风险、行造血干细胞移植的必要性、家族成员的发病风险, 及儿童期 MAS 有重要作用。成人 MAS 患者中发现异常基因的概率较低, 虽然偶有 MAS 患者携带 HLH 相关杂合型突变, 但不推荐常规普查, 仅对 MAS 反复发作的成人风湿免疫病患者考虑进行基因检查。

6. 器官受累评估和影像学检查: (1) 心脏: 所有 MAS 患者均应行心电图、超声心动图和脑钠肽的检查, 以筛查心律失常和心功能不全; (2) 肺脏: 应行胸部 X 线、CT 检查, 及动脉血气分析评估患者有无低氧血症甚至急性呼吸窘迫综合征, 同时排查肺部感染; (3) 神经系统: 所有 MAS 患者均应做腰椎穿刺行脑脊液检查, 超过 50% 的患者有脑脊液异常, 包括细胞数增多、蛋白升高, 极少数可见噬血现象。同时亦应行脑脊液病原学检查。脑部 MRI 平扫及增强可见脑膜旁浸润、硬膜下积液、坏死及其他异常; (4) 颈、胸、腹、骨盆 CT 检查和腹部超声检查, 以评估有无肝脾肿大和深部淋巴结肿大; (5) 必要时行正电子发射断层扫描 (PET) 排查隐匿恶性肿瘤。

三、诊断标准

1. HLH-2004 诊断标准: 国际组织细胞协会于 2004 年修订的 HLH 诊断标准是目前临床上广泛采用的诊断 HLH 的依据。根据该标准, 符合下述两项标准中任意一项即可诊断 HLH:

(1) 分子诊断符合 HLH: 在目前已知的 HLH 相关基因, 如 PRF1、UNC13D、STX11、STXBP2、

Rab27a、LYST、SH2D1A、BIRC4、ITK、AP3 β 1、MAGT1、CD27 等位点发现致病性突变。

(2) 符合下述 8 项指标中的 5 项: ① 发热: 体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$, 持续 $>7\text{d}$; ② 脾大; ③ 血细胞减少 (累及外周血两系或三系): 血红蛋白 $<90\text{g/L}$, 血小板计数 $<100\times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞 $<1.0\times 10^9/\text{L}$ 且非骨髓造血功能减低所致; ④ 高甘油三酯血症和/或低纤维蛋白原血症: 甘油三酯 $>3\text{mmol/L}$ 或高于同年龄正常参考值上限的 3 个标准差, 纤维蛋白原 $<1.5\text{g/L}$, 或低于同年龄正常参考值下限的 3 个标准差; ⑤ 在骨髓、脾脏、肝脏或淋巴结中存在噬血细胞; ⑥ 血清铁蛋白升高: 铁蛋白 $\geq 500\mu\text{g/L}$; ⑦ NK 细胞活性降低或缺如; ⑧ 可溶性 CD25 升高: 高于同年龄正常参考值上限的 2 个标准差。

2. 2016 年国际儿童风湿病试验组织制定的 sJIA 合并 MAS 分类标准 (PRINTO 标准): 如前所述, sJIA 和成人斯蒂尔病患者在 MAS 早期血细胞计数和纤维蛋白原水平往往存在“假性正常化”现象, 接受生物制剂治疗后的 MAS 患者临床特征更加不典型, 且 C 反应蛋白和铁蛋白水平显著降低, 使其难以符合 HLH-2004 标准而诊断延误。为此, 国际儿童风湿病试验组织于 2016 年针对 sJIA 合并 MAS 者制订了 PRINTO 标准, sJIA 患者满足发热及铁蛋白 $>684\text{ng/ml}$, 并符合下述任意 2 项标准即可诊断 MAS: ① 血小板计数 $\leq 181\times 10^9/\text{L}$; ② 天冬氨酸转氨酶 $>48\text{U/L}$; ③ 甘油三酯 $>156\text{mg/dl}$; ④ 纤维蛋白原 $\leq 360\text{mg/dl}$ 。同时需排除影响实验结果的其他疾病, 如免疫相关的血小板减少症、传染性肝炎、内脏型利什曼病或家族性高脂血症。

3. 其他诊断评分系统: 根据建立 2016 年 PRINTO 标准时收集的多国数据, 研究者在 2019 年制定并验证了鉴别 sJIA 伴和不伴 MAS 的诊断评分工具, 即 MAS/sJIA (MS) 评分^[5] (附录 1)。目前亦有基于临床参数的诊断评分工具——MAS-HLH (MH) 评分, 可用于区分 HLH 和 sJIA 中的 MAS。此外, 亦有研究者建立了 HLH 评分系统^[6] (附录 2), 估算存在继发性 HLH 的概率。上述评分系统可在高度疑诊 MAS 但不符合 HLH-2004 时的有益补充, 仍有待进一步验证。

MAS 既可出现在风湿免疫病的病程进展中, 亦可作为风湿免疫病首发表现, 此两种临床情况可能适用不同的诊断标准, 前者推荐采用 2016 年 sJIA 的 MAS 分类标准, 以尽可能做到早期诊断; 而当 MAS 作为风湿免疫病首发表现时, 目前仍推荐采用



HLH-2004 标准。

四、治疗方案及原则

1. 基础风湿免疫病的治疗^[2]: 由于 MAS 的始动因素与其他类型 HLH 有所不同, 因此对基础风湿免疫病诊断明确且临床情况稳定的 MAS 者, 一线治疗方案通常选择大剂量激素 ($1.5 \sim 2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), 甚至甲泼尼龙冲击治疗 ($15 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 最大剂量 1 g/d , 持续 $3 \sim 5 \text{ d}$), 治疗效果不佳者可加用环孢素 A 治疗。对病情危重、铁蛋白显著升高 (常大于 $10\,000 \text{ ng/ml}$) 者, 主张尽早使用大剂量丙种球蛋白。对原发病治疗起效迅速 (如 $2 \sim 3 \text{ d}$ 以内) 者, 可能将免于接受进一步的 HLH 特异性化疗。

如果在寻找或治疗基础疾病的过程中出现中枢神经系统、心、肺、肾、肝或凝血功能恶化, 需尽早请血液专科、重症医学科会诊, 并考虑立即开始 HLH 特异性化疗。千万不要因等待免疫学检测结果而延迟治疗。对合并感染者应积极寻找感染灶和病原学证据, 并早期使用敏感抗生素治疗。

2. HLH 的初始特异性化疗: 对首发表现即为 MAS, 或在大剂量激素治疗中出现病情恶化的 MAS 者, 推荐尽早采用 1994 年 HLH 组织细胞协会研究组制定的 HLH-94 治疗方案治疗。如果所在医院的医生不具备使用 HLH-94 方案的经验, 应立即将病情危急者转诊至能够治疗 HLH 的医疗中心。

HLH-94 方案为连续给予地塞米松和依托泊苷诱导治疗, 疗程 8 周, 对中枢神经系统受累者亦要给予鞘内注射甲氨蝶呤和地塞米松治疗。依托泊苷剂量为 150 mg/m^2 , 前两周每周 2 次, 第 3~8 周每周 1 次。目前根据年龄和肌酐清除率调整依托泊苷剂量和给药间隔的做法已逐步得到认可。成人 MAS 患者可将依托泊苷剂量调整为 $50 \sim 100 \text{ mg/m}^2$, 每周 1 次。血肌酐为 $20 \sim 40 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 时依托泊苷用量降低 25%; 血肌酐 $< 20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 时依托泊苷用量降低 50%。地塞米松能透过血脑屏障, 是首选的激素, 可静脉亦可口服给药, 在为期 8 周的诱导治疗阶段依照下述方案逐渐减停: 第 1~2 周激素 $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第 3~4 周激素 $5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第 5~6 周激素 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第 7 周激素 $1.25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第 8 周减停激素。HLH-94 方案从第 9 周开始使用环孢素 A, 剂量为 $3 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 2~3 次给予, 目标谷浓度为 $100 \sim 200 \mu\text{g/L}$ 。HLH-94 方案可以个体化应用于不同状态的 MAS 患者, 如对于诱导治疗中反应良好, 在减量过程中无复发表现的 MAS 患者, 并不一定需要完成 8 周依托泊苷的

疗程。

如果是最初疗效良好, 之后在化疗减量过程中恶化的 MAS 患者, 重新给予原药物治疗通常可以获得成功。如果是在诱导治疗阶段发生恶化, 亦要寻找有无影响患者的临床状态或诱发 MAS 加重的新发诱因, 尤其是机会性感染。监测疾病指标对区分病情加重与感染或治疗相关毒性非常有用。如果采用该方案治疗 2~3 周内未缓解, 临床状态和疾病指标未改善, 应考虑挽救性治疗。

3. 挽救性治疗: 对经初始诱导治疗未能达到部分缓解及以上的 MAS 患者, 建议尽早接受挽救治疗。目前国内外尚无统一的 HLH 挽救治疗方案。根据 2018 年噬血细胞综合征中国专家联盟和中华医学会儿科学分会血液学组制定的《噬血细胞综合征诊治中国专家共识》推荐 DEP 方案 (多柔比星、依托泊苷和甲泼尼龙联合化疗方案)^[1]。实施挽救治疗方案需转至血液专科病房进行。

4. 其他治疗: 托珠单抗为重组人源化抗 IL-6 受体单克隆抗体, 对治疗成人斯蒂尔病引发的 MAS 有效, 可较好改善炎症相关症状和实验室指标, 但单药治疗不能诱导 MAS 临床缓解, 需联合其他治疗方案^[3], 目前尚不推荐托珠单抗作为儿童风湿免疫病相关 MAS 的治疗。血浆置换可清除炎症介质, 调节免疫, 促进淋巴细胞功能恢复, 支持患者器官功能, 以待化疗或其他治疗手段发挥作用, 适用于危重症 MAS 患者, 推荐隔日 1 次, 至少治疗 ≥ 3 次。

5. 支持治疗: MAS 患者的病情危急, 需要医生始终警惕器官功能障碍的征象。支持治疗包括适当输血、预防和治疗出血。输注血小板要比其他血小板减少症患者更积极 (血小板计数 $> 50 \times 10^9/\text{L}$), 因为 MAS 患者存在凝血异常, 出血风险亦更高。纤维蛋白原低下的 MAS 患者如伴出血倾向, 应输注新鲜冰冻血浆、冷沉淀、纤维蛋白原。极少情况下可能需要使用其他制品, 如浓缩凝血酶原复合物、重组凝血因子 VIIa。

所有 MAS 患者均应使用复方磺胺甲噁唑和氟康唑预防机会性感染, 包括耶氏肺孢子菌和真菌感染^[4]。一旦在治疗期间发生感染, 应采用快速诊断性检查 (如各种培养、真菌血清学检查、影像学检查), 并针对病原体给予广谱抗微生物治疗。对因 HLH 特异性治疗而发生低丙种球蛋白血症者, 应予静脉注射丙种球蛋白, 剂量为 500 mg/kg , 疗程 $3 \sim 5 \text{ d}$ 。



MAS 患者具有发生 PRES 的风险,严格控制血压对尽量降低 PRES 风险非常重要。

五、预后

如不治疗,MAS 患者的病死率很高。神经系统受累者的生存率低于神经系统未受累者。血清铁蛋白水平高且治疗期间下降缓慢者预后更差。其他与早期死亡相关的特征包括:血小板计数低、天冬氨酸转氨酶升高、乳酸脱氢酶升高,以及年龄大于 50 岁。接受依托泊苷治疗者的生存结局更好。

大多数的 MAS 复发似乎是在初次急性发作后的 1 年以内发生。存在 HLH 基因突变的 MAS 患者比无基因突变者更易复发。如果可能,应减少诱因暴露从而尽量降低复发风险,包括持续控制基础风湿免疫疾病病情,预防感染及其他免疫稳态的改变。据报道,有 MAS 患者在接种疫苗后复发,故在治疗后 6 个月内不建议接种疫苗,且此后单次只接种 1 种疫苗,不要一次同时接种几种疫苗。

诊治要点

1. MAS 是 HLH 的一种特殊类型,是风湿免疫病的高危并发症,一旦诊治延误,预后极差。

2. MAS 是因淋巴细胞、单核细胞及巨噬细胞过度激活,释放大量炎症因子,临床表现为持续发热、肝脾肿大、全血细胞减少及骨髓、肝、脾、淋巴结组织出现噬血现象为特征的综合征,重者 MAS 亦可出现中枢神经系统、呼吸和循环系统的功能障碍。

3. HLH-2004 诊断标准是临床诊断 MAS 的主要依据,但 MAS 的部分指标在病程早期可能存在“假性正常化”现象,临床医师不应为了等待满足诊断标准而延迟治疗。

4. MAS 的治疗应首先积极控制基础风湿免疫病的病情活动,去除感染等诱因,大部分患者可能免于接受 HLH 特异性化疗。病情恶化者应立即开始 HLH 针对性治疗,目前推荐 HLH-94 方案。

附录 1 根据建立 2016 年 PRINTO 标准时收集的多国患者数据,Minoia 等^[5]在 2019 年制定并验证了鉴别 sJIA 伴与不伴 MAS 的诊断评分工具,即 MAS/sJIA (MS)评分,MS 评分=中枢神经系统受累×2.44+出血表现×1.54+活动性关节炎×(-1.30)+血小板计数($\times 10^9/L$)×(-0.003)+乳酸脱氢酶(U/L)×0.001+纤维蛋白原(mg/dl)×(-0.004)+铁蛋白(mg/dl)×0.000 1。

附录 2 2014 年 Fardet 等^[6]建立了 HLH 评分系统,见表 1。

表 1 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症评分系统

指标	评分(分)
已知潜在的免疫抑制状态 ^a	
无	0
有	18
体温	
<38.4 °C	0
38.4 °C~39.4 °C	33
>39.4 °C	49
器官肿大	
无肿大	0
肝脏或脾脏肿大	23
肝脏和脾脏肿大	38
血细胞减少 ^b	
1 系减少	0
2 系减少	24
3 系减少	34
铁蛋白	
<2 000 ng/ml	0
2 000~6 000 ng/ml	35
>6 000 ng/ml	50
甘油三酯	
<1.5 mmol/L	0
1.5~4 mmol/L	44
>4 mmol/L	64
纤维蛋白原	
>2.5 mg/L	0
≤2.5 mg/L	30
天冬氨酸转氨酶	
<30 IU/L	0
≥30 IU/L	19
骨髓噬血现象	
无	0
有	35

注:^a艾滋病病毒阳性或长期接受免疫抑制治疗(如糖皮质激素、环孢素 A、硫唑嘌呤);^b血红蛋白≤92 g/L 和/或白细胞计数≤ $5 \times 10^9/L$ 和/或血小板计数≤ $110 \times 10^9/L$

执笔:王迁;王旖旎(首都医科大学附属北京友谊医院血液内科);王婧;王昭(首都医科大学附属北京友谊医院血液内科)

诊疗规范撰写组名单(按姓氏汉语拼音排序):白玛央金(西藏自治区人民医院风湿免疫科);曹恒(浙江大学医学院附属第一医院风湿免疫科);柴克霞(青海大学附属医院风湿免疫科);陈竹(中国科学技术大学附属第一医院风湿免疫科);池淑红(宁夏医科大学总医院风湿免疫科);达展云(南通大学附属医院风湿免疫科);戴冽(中山大学孙逸仙纪念



医院风湿免疫科);戴生明(上海交通大学附属第六人民医院风湿免疫科);丁峰(山东大学齐鲁医院风湿科);董凌莉(华中科技大学同济医学院同济医院风湿免疫科);杜戎(华中科技大学同济医学院协和医院风湿免疫科);段利华(江西省人民医院风湿免疫科);段新旺(南昌大学第二附属医院风湿免疫科);樊萍(西安交通大学第一附属医院风湿免疫科);冯学兵(南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科);高洁(海军军医大学第一附属医院风湿免疫科);高晋芳(山西医学科学院山西白求恩医院风湿免疫科);耿研(北京大学第一医院风湿免疫科);古洁若(中山大学附属第三医院风湿免疫科);郭江涛(宁夏回族自治区人民医院风湿免疫科);何菁(北京大学人民医院风湿免疫科);何岚(西安交通大学第一附属医院风湿免疫科);黄慈波(深圳大学华南医院风湿免疫科);黄烽(解放军总医院第一医学中心风湿免疫科);黄文辉(广州医科大学附属第二医院风湿免疫科);黄新翔(广西壮族自治区人民医院风湿免疫科);黄艳艳(海南省人民医院风湿免疫科);姜德训(解放军总医院第七医学中心风湿免疫科);姜林娣(复旦大学附属中山医院风湿免疫科);姜振宇(吉林大学第一医院风湿免疫科);靳洪涛(河北医科大学第二医院风湿免疫科);李彩凤(国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院风湿科);李芬(中南大学湘雅二医院风湿免疫科);李娟(南方医科大学南方医院风湿病诊疗中心);李龙(贵州医科大学附属医院风湿免疫科);李梦涛(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);李芹(云南省第一人民医院风湿免疫科);李懿莎(中南大学湘雅医院风湿免疫科 湖南省风湿免疫病临床医学研究中心);厉小梅(中国科学技术大学附属第一医院风湿免疫科);栗占国(北京大学人民医院风湿免疫科);林禾(福建省立医院风湿免疫科);林金盈(广西壮族自治区人民医院风湿免疫科);林进(浙江大学医学院附属第一医院风湿免疫科);林书典(海南省人民医院风湿免疫科);林志国(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科);林智明(中山大学附属第三医院风湿免疫科);刘冬舟(深圳市人民医院风湿免疫科);刘升云(郑州大学第一附属医院风湿免疫科);刘晓霞(贵州医科大学附属医院风湿免疫科);刘燕鹰(首都医科大学附属北京友谊医院风湿免疫科);刘毅(四川大学华西医院风湿免疫科);刘重阳(重庆医科大学附属第三医院风湿免疫科);鲁静(中国医科大学附属第一医院风湿免疫科);路跃武(首都医科大学附属北京朝阳医院风湿免疫科);马丽(中日友好医院风湿免疫科);马莉莉(复旦大学附属中山医院风湿免疫科);米克拉依·曼苏尔(新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科);莫颖倩(中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科);潘歆(石河子大学医学院第一附属医院血液风湿科);戚务芳(天津市第一中心医院风湿免疫科);青玉凤(川北医学院附属医院风湿免疫科);沈海丽(兰州大学第二医院风湿免疫科);沈敏(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);沈南(上海交通大学医学院附属仁济医院风湿科);石

桂秀(厦门大学附属第一医院风湿免疫科);史晓飞(河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院风湿免疫科);帅宗文(安徽医科大学附属第一医院风湿免疫科);宋立军(山东大学齐鲁医院风湿科);苏娟(青海大学附属医院风湿免疫科);苏茵(北京大学人民医院风湿免疫科);孙红胜(山东第一医科大学附属省立医院风湿免疫科);田新平(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);王彩虹(山西医科大学第二医院风湿免疫科);王丹丹(南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科);王辉(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科);王静(云南省第一人民医院风湿免疫科);王立(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);王丽萍(兰州大学第二医院风湿免疫科);王培(河南省人民医院风湿免疫科);王迁(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);王婧(南京医科大学第一附属医院风湿免疫科);王晓冰(温州医科大学附属第一医院风湿免疫科);王燕(石河子大学医学院第一附属医院血液风湿科);王永福(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院风湿免疫科);王友莲(江西省人民医院风湿免疫科);王玉华(首都医科大学附属北京世纪坛医院风湿免疫科);王昱(北京大学第一医院风湿免疫科);王悦(天津医科大学第二医院风湿免疫科);王志强(联勤保障部队第九八〇医院风湿免疫科);魏蔚(天津医科大学总医院风湿免疫科);吴歆(海军军医大学长征医院风湿免疫科);吴振彪(空军军医大学第一附属医院临床免疫科);武丽君(新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科);夏丽萍(中国医科大学附属第一医院风湿免疫科);向阳(湖北民族大学医学部风湿病发生与干预湖北省重点实验室);肖会(安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科);谢希(中南大学湘雅二医院风湿免疫科);徐沪济(海军军医大学长征医院风湿免疫科);徐健(昆明医科大学第一附属医院风湿免疫科);薛愉(复旦大学附属华山医院风湿免疫科);严青(福建省立医院风湿免疫科);杨程德(上海交通大学医学院附属瑞金医院风湿免疫科);杨静(绵阳市中心医院风湿免疫科);杨念生(中山大学附属第一医院风湿免疫科);杨娉婷(中国医科大学附属第一医院风湿免疫科);叶霜(上海交通大学医学院附属仁济医院风湿科);曾小峰(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);张凤肖(河北省人民医院风湿免疫科);张奉春(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);张辉(中山大学附属第一医院风湿免疫科);张江林(解放军总医院第一医学中心风湿免疫科);张莉芸(山西医学科学院山西白求恩医院风湿免疫科);张缪佳(南京医科大学第一附属医院风湿免疫科);张娜(天津医科大学总医院风湿免疫科);张文(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);张晓(广东省人民医院风湿免疫科);张烜(北京医院风湿免疫科 国家老年医学中心 中国医学科学院临床免疫中心);张学武(北京大学人民医院风湿免疫科);张志毅(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科);张卓莉(北京大



学第一医院风湿免疫科);赵东宝(海军军医大学第一附属医院风湿免疫科);赵久良(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);赵丽珂(北京医院风湿免疫科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院);赵令(吉林大学第一医院风湿免疫科);赵岩(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);赵彦萍(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科);赵毅(四川大学华西医院风湿免疫科);郑朝晖(空军军医大学西京医院临床免疫科);郑文洁(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);周京国(成都医学院第一附属医院风湿免疫科);朱小春(温州医科大学附属第一医院风湿免疫科);朱小霞(复旦大学附属华山医院风湿免疫科);邹和建(复旦大学附属华山医院风湿免疫科);邹庆华(陆军军医大学第一附属医院风湿免疫科);左晓霞(中南大学湘雅医院风湿免疫科 湖南省风湿免疫病临床医学研究中心)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 噬血细胞综合征中国专家联盟,中华医学会儿科学分会血液学组.噬血细胞综合征诊治中国专家共识[J].中华医学杂

志, 2018, 98(2):91-95. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.02.004.

- [2] La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [J]. Blood, 2019, 133(23): 2465-2477. DOI: 10.1182/blood.2018894618.
- [3] Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment [J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58(1):5-17. DOI: 10.1093/rheumatology/key006.
- [4] Griffin G, Shenoi S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapy [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2020, 34(4):101515. DOI: 10.1016/j.berh.2020.101515.
- [5] Minoia F, Bovis F, Davi S, et al. Development and initial validation of the MS score for diagnosis of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(10):1357-1362. DOI: DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215211.
- [6] Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(9): 2613-2620. DOI: DOI: 10.1002/art.38690.

·读者·作者·编者·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计:应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究);实验设计(应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等);临床试验设计(应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_1, Q_3)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于20,要注意区分百分率与百分比。

3. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计学分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时,应说明对比较组之间的差异有统计学意义,而不应说对比较组之间具有显著性(或非常显著性)的差别;应写明所用统计学分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 t 值, χ^2 值, F 值等)应尽可能给出具体的 P 值;当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%可信区间。

