

结缔组织病相关噬血细胞综合症的诊治

王琦¹ 谈文峰¹

[摘要] 巨噬细胞活化综合征(MAS)是一种严重的、可能危及生命的风湿性疾病并发症,早期识别、早期诊断和及时恰当的治疗是改善预后的关键。目前 MAS 尚无公认的诊断标准,几种临床常用的诊断标准需要更多的研究进一步验证。应重视血清铁蛋白滴度、血清铁蛋白/ESR 比例等血清标志物的监测,以提高对 MAS 的警觉。MAS 治疗应该考虑到原发病及诱发因素(尤其是感染),进行个体化治疗。MAS 的传统治疗方案为大剂量激素联合免疫抑制剂,对于难治性 MAS 可尝试新型靶向药物治疗。

[关键词] 巨噬细胞活化综合征;结缔组织病;噬血细胞综合征

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.01.003

[中图分类号] R55 **[文献标志码]** A

Diagnosis and treatment of hemophagocytic syndrome associated with connective tissue disease

WANG Qi TAN Wenfeng

(Department of Rheumatology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, 210029, China)

Corresponding author: TAN Wenfeng, E-mail: tw2006@njmu.edu.cn

Abstract Macrophage activation syndrome (MAS) is a severe, possibly life-threatening complication of rheumatic diseases. Early identification and diagnosis, as well as timely and appropriate treatment are essential to improve prognosis. At present, there are no unified diagnostic criteria for MAS. Most clinical diagnostic criteria commonly used now are needed to be further verified by more studies. It should pay attention to the monitoring of serum markers such as ferritin titer and ferritin/ESR ratio to be alert to MAS. Treatment of MAS should be individualized, taking into account the activity of rheumatic disease and predisposing factors (especially infection). The traditional treatment of MAS is high-dose glucocorticoid combined with immunosuppressive agents, and novel targeted drugs can be tried for refractory MAS.

Key words macrophage activation syndrome; connective tissue disease; hemophagocytic syndrome



专家简介:谈文峰,医学博士,美国加州大学洛杉矶分校博士后。教授,主任医师,博士生导师。南京医科大学第一附属医院风湿免疫科副主任(主持工作)。江苏省风湿病学会候任主任委员,江苏省中西医结合风湿病学会主任委员。江苏省 333 高层次人才第二层次培养对象。主持国家自然科学基金 5 项。先后在包括 *Arthritis Rheum* 等在内的杂志发表 SCI 论文 30 余篇。

噬血细胞综合征又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是一组由多种病因诱发的细胞因子瀑布式释放,以淋巴细胞和组织细胞过度增殖并伴随其吞

噬各种血细胞为特征的综合征。按照是否存在明确的 HLH 相关的基因异常,HLH 可分为原发性和继发性两类^[1]。原发性(家族性)HLH 是一种通常在婴儿期就有高炎症状态临床表现的严重遗传性疾病。继发性 HLH(secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, sHLH)发病可见于任何年龄,原因包括感染、肿瘤、结缔组织病(connective

¹南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)风湿免疫科(南京,210029)

通信作者:谈文峰, E-mail: tw2006@njmu.edu.cn

tissue diseases,CTD)、药物等。其中,通常将继发于CTD等风湿免疫性疾病的HLH称为巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome,MAS)。1985年Hadchouel等^[2]首先报道全身型幼年特发性关节炎(systemic juvenile idiopathic arthritis,sJIA)中有一种严重出血、神经系统及肝脏受损的并发症,临床表现及转归与HLH相似。1993年Stéphan等^[3]首次将其命名为MAS,随后的文献中将CTD中出现巨噬细胞活化或噬血细胞表现的患者称为MAS。

1 病因

MAS/sHLH是一种严重的、可能危及生命的风湿性疾病并发症,约占HLH的10%^[4]。在CTD疾病谱中,MAS/sHLH最常见于sJIA,可以发生在约10%的sJIA患者。MAS/sHLH也可见于成人斯蒂尔病(AOSD)、系统性红斑狼疮、皮肌炎、干燥综合征等其他风湿病^[5-6]。

2 发病机制

CTD相关的MAS/sHLH的机制目前尚不完全清楚。研究发现超过40%的MAS与sHLH患者存在原发性HLH相关的基因杂合突变^[7]。这些突变基因多位于活化的NK细胞和细胞毒性T淋巴细胞介导的穿孔素依赖途径^[7],导致溶解细胞功能受损,继而不能有效清除来自感染、肿瘤或自身免疫炎症中的抗原,导致单核巨噬系统被抗原刺激而过度活化,最终形成细胞因子风暴。除细胞毒功能基因突变外,病毒清除障碍、炎症小体功能失调、其他免疫缺陷和代谢失调基因异常也可以见于CTD-MAS/sHLH患者^[7]。

CTD本身自身免疫异常和自身炎症活化状态可能会导致MAS发病,而感染是触发MAS的常见诱因。在sJIA中约有1/3的MAS是由感染触发^[8],EB病毒(EBV)和水痘带状疱疹病毒是最常见的病原体^[9-10]。而风湿病患者激素和抗风湿药物(disease modifying anti-rheumatic drug,DMARD)的使用增加了感染的机会。

因此,CTD相关的MAS/sHLH可能是由遗传缺陷、自身免疫或自身炎症活动和感染等危险因素“多重打击”共同作用的结果^[11],见图1。

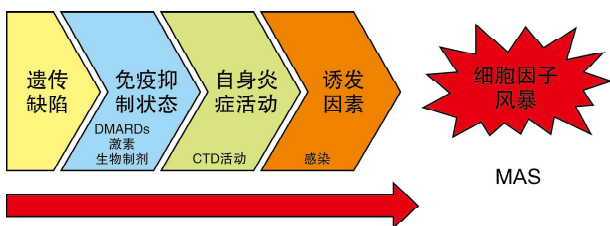


图 1 CTD-MAS“多重打击”学说

3 早期识别与诊断

3.1 早期识别

CTD合并MAS/sHLH后症状缺乏特异性,容易与原发病活动及感染相混淆,从而极易导致MAS的诊断延误,病死率增高。所以更早期地识别MAS患者,对于改善MAS的预后极其重要。大量研究也在不断找寻早期识别预测MAS出现的方法。

血清铁蛋白/红细胞沉降率(ESR)比值可以帮助早期识别MAS风险。当患者合并HLH或MAS时,血清铁蛋白会明显升高,而ESR则因纤维蛋白原耗竭而下降,这是该病的一个特征。2013年Gorelik等^[12]提出其可以用来预测MAS的发生,直到2019年,研究明确提出二者比值 ≥ 21.5 时,需要警惕MAS的发生,其敏感性为82%,特异性为78%^[13]。这个方法易于操作,可协助临床进行初步判断。

血清铁蛋白由活化的巨噬细胞分泌,故有研究认为可以通过血清铁蛋白的水平及监测变化,来预测MAS的进展,具体预测流程见图2^[11]。当血清铁蛋白 $>10\ 000\ \mu\text{g/L}$ 时,诊断MAS的敏感性为90%,特异性为96%。因此,在CTD原发病活动过程中动态监测血清铁蛋白的异常增高,对早期识别MAS有重要意义。

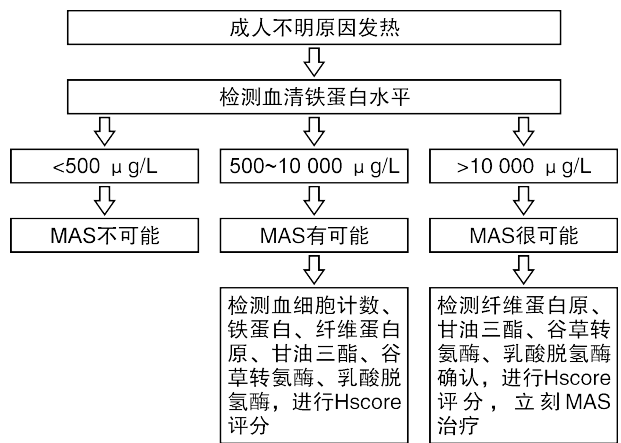


图 2 不明原因发热患者 MAS 的筛查流程图

另外,sCD25、CD107a、NK细胞活性、穿孔素、颗粒酶和噬血相关突变基因检测对明确MAS/sHLH的诊断十分必要。还有研究证实HLH中IL-18显著增高,且和预后相关。体内持续IL-18水平升高是发生sJIA-MAS的危险因素^[14]。

3.2 诊断标准

目前国内外常用的关于识别MAS的各项分类诊断标准及其对应的敏感性、特异性见表1。不同的标准有其特定的适应人群及不同的优缺点。①HLH-2004标准^[15]是目前最公认的HLH诊断

标准,但它主要适用于原发性 HLH,且该标准所需的临床诊断参数(如 NK 细胞活性、sCD25)不易获得,用于 MAS 诊断敏感性低,尤其不能发现早期患者。当符合 HLH-2004 标准时,疾病常处于不可逆的恶化状态,错过了有效治疗时期。

②HScore 是首个针对 sHLH 的诊断标准,该积分系统由 9 个临床简单易得的参数组成,积分越高,发生 HLH 的概率就越大,使用简便快速^[16]。其在肿瘤或感染继发的 HLH 中已经得到了较好的验证。我们中心的研究也发现当 HScore > 196.5 分是最佳的截断值,其预测 CTD-MAS 的敏感性和特异性分别为 91.3% 和 87.4%。同时还发现,HScore 对 CTD 患者发展为 MAS 也有很好的预测价值^[17]。但目前关于 HScore 的研究主要是回顾性研究,结果可能会存在偏倚。因此,HScore 对于 sHLH 尤其是 MAS 的诊断意义有待更多的前瞻性研究来证实。

③在 MAS 的病因中,sJIA 是其最常见的原因。sJIA 是一种自身炎症性疾病,其血细胞、纤维蛋白原等指标在发生 MAS 时表现为相对降低,常常不能满足 HLH-2004 标准的绝对降低,从而使早期诊断变得困难。国际已经发表多项针对 sJIA-MAS 的分类诊断标准。其中,较常用的为 2016 年 EULAR/ACR/PRINTO sJIA-MAS 新分类标准和 2019 年 MScore 评分。2016 sJIA-MAS 分类标准^[18]简便易行,将发热和血清铁蛋白视为必要条件,诊断的敏感性和特异性分别为 73% 和 99%。它建立的初衷是为临床分类研究提供标准,而并非诊断所用,因此其临床诊断价值仍需验证。MScore 是研究者们根据建立 2016 年 MAS 分类标准时收集的多国患者数据,在 2019 年制定的用来鉴别 sJIA 是否合并 MAS 的诊断评分工具^[19]。其敏感性为 85%,特异性为 95%。但是 MScore 仅适用于 sJIA 和 AOSD,并不能适用于其他风湿性疾病。总的来说,迄今为止,对于 MAS 仍没有公认的统一判定标准。临床无论应用任何标准时都应进行动态观察、综合分析,选择合适的方法,做好鉴别诊断。

3.3 诊断评估

符合 MAS/sHLH 诊断的 CTD 患者,应该进行进一步评估。首先,结合病史,部分反复发作 MAS/sHLH 的患者需进行相关基因检测,排除有无家族性 HLH 相关的基因突变。其次,需评估 CTD 原发病的活动情况;再者,由于感染与 CTD-MAS/sHLH 发病密切相关,因此每一例患者都需仔细排除感染,尤其是 EBV 感染。

4 治疗

CTD-MAS/sHLH 的治疗需同时兼顾 MAS 及原发病活动,结合原发病及促发因素进行早期个体化治疗。目前尚无治疗 MAS 的标准化建议,针

对风湿病相关 MAS 的传统治疗方案多来自临床经验。国内的主要治疗方案采用大剂量激素联合 T 细胞免疫抑制剂治疗(如静脉甲泼尼龙联合环孢素 A),国外则应用靶向细胞因子的生物制剂。

2020 年 *Lancet Rheumatology* 上发表的针对 MAS 的最新治疗建议:MAS 的治疗分为 3 个部分:①抑制细胞因子风暴;②治疗潜在病因;③治疗和预防并发症^[20]。在抑制细胞因子风暴这一部分,诱导治疗推荐了 IL-1 受体拮抗剂、糖皮质激素以及免疫球蛋白,如控制不佳,则应添加二线疗法(包括依托泊苷)。当炎症控制时,应根据个体化逐渐减量。

2020 年 MAS 的中国共识中也提出 MAS 治疗方案以兼顾 MAS 及原发病活动为主^[21]。其主要治疗方案包括传统免疫疗法(如糖皮质激素、环孢素 A、依托泊苷、免疫球蛋白)、新型细胞因子阻断剂(包括 IL-1 受体拮抗剂、IL-6 抑制剂、IL-18 结合蛋白、抗 γ 干扰素单克隆抗体以及细胞因子信号传导下游靶点的抑制剂,如 Janus 激酶等)及其他辅助治疗,并提到新型细胞因子阻断剂也将逐渐成为主要的治疗选择。2022 年《中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南》^[22]中,将糖皮质激素作为 MAS 的一线治疗方案,二线可选择 IL-1 受体拮抗剂、HLH-1994 方案或 HLH-2004 方案,挽救治疗可选择 DEP 方案、芦可替尼或抗 γ 干扰素单克隆抗体。

4.1 糖皮质激素

糖皮质激素是各项国内外指南统一推荐的 MAS 一线治疗方案。一旦怀疑或确诊 MAS 时应立即开始给予大剂量糖皮质激素治疗,最常用的是甲泼尼龙冲击治疗,剂量为 30 mg/(kg·d)(最大剂量 1 g/d)。病情缓解后,同时需根据评估原发病疾病的活动情况进行逐渐减量,以免 MAS 复发。

4.2 免疫球蛋白

有部分指南及研究推荐免疫球蛋白为 MAS 的一线治疗方案,尤其当无法鉴别是 CTD-MAS 还是感染继发 HLH 时,推荐使用。推荐使用方法 1~2 g/kg 静脉滴注,连用 2 d,14 d 后可重复给药^[20]。

4.3 环孢素 A

环孢素 A 可直接缓解炎性因子风暴,对 MAS 患者起显著作用。2020 年 *Blood* 上发表的成人 HLH 国际管理指南,将其与糖皮质激素、IL-1 受体拮抗剂作为 MAS 的一线治疗方案^[1]。HLH-1994 和 HLH-2004 标准中也包含它。推荐治疗方案:6 mg/(kg·d),分 2 次口服,不仅能快速控制症状,而且可以避免过度使用糖皮质激素。

4.4 依托泊苷

HLH-1994 和 HLH-2004 标准都将依托泊苷作为 HLH 的一线诱导治疗,但这 2 个方案主要针

对家族性 HLH,并不适用于 MAS。MAS 的指南推荐其可作为二线或挽救治疗。对于使用了糖皮

质激素和环孢素后 MAS 仍持续活动的患者可考虑使用,但需警惕其药物毒性的出现。

表 1 常用的 HLH/MAS 分类标准

HLH-2004	HScore	2016 sJIA-MAS	MScore
(1)分子诊断符合 HLH; 或 (2)符合以下 8 条指标中的 5 条或以上: 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 $<90\text{g/L}$ (<4 周婴儿,血红蛋白 $<100\text{g/L}$),血小板 $<100\times 10^9/\text{L}$,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 $>3\text{mmol/L}$ 或高于同年龄的 3 个标准差,纤维蛋白原 $<1.5\text{g/L}$ 或低于同年龄的 3 个标准差; ⑤在骨髓、脾脏、肝脏或淋巴结中发现噬血现象; ⑥NK 细胞活性降低或缺如; ⑦血清铁蛋白升高:血清铁蛋白 $\geq 500\mu\text{g/L}$; ⑧ sCD25(可溶性白细胞介素-2 受体)升高	评分 ≥ 169 分; ①免疫低下 0分(不)18分(是) ②体温/ $^{\circ}\text{C}$ 0分(<38.4) 33分($38.4\sim 39.4$) 49分(>39.4) ③肝脾肿大 23分(肝或脾) 38分(肝和脾) ④血细胞减少 24分(2系) 34分(3系) ⑤血清铁蛋白/ $(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$ 35分($2000\sim 6000$) 50分(>6000) ⑥甘油三酯/ $(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1})$ 44分($1.5\sim 4$) 64分(>4) ⑦纤维蛋白原/ $(\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1})$ 30分(<2.5) ⑧谷丙转氨酶/ $(\text{IU}\cdot\text{L}^{-1})$ 19分(>30) ⑨骨髓中发现嗜血细胞 35分(有)	(1)sJIA 的发热患者; 和 (2)血清铁蛋白 $>684\text{ng/mL}$; (3)符合以下 4 条指标中的 2 条或以上: ①血小板计数 $\leq 181\times 10^9/\text{L}$; ②谷草转氨酶 $>48\text{IU/L}$; ③甘油三酯 $>156\text{mg/dL}$; ④纤维蛋白原 $\leq 360\text{mg/dL}$	评分 ≥ -2.1 分 ①中枢神经系统功能障碍 (有 1 无 0) β 系数 2.44 ②出血表现(有 1 无 0) β 系数 1.54 ③活动性关节炎(有 1 无 0) β 系数-1.30 ④血小板/ $(10^9\cdot\text{L}^{-1})$ β 系数-0.003 ⑤乳酸脱氢酶/ $(\text{U}\cdot\text{L}^{-1})$ β 系数 0.001 ⑥纤维蛋白原/ $(\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1})$ β 系数-0.004 ⑦血清铁蛋白/ $(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$ β 系数 0.000 1
敏感性 79% 特异性 75%	敏感性 93% 特异性 86%	敏感性 73% 特异性 99%	MS 评分 = 中枢神经系统受累 $\times 2.44$ +出血表现 $\times 1.54$ +活动性关节炎 $\times (-1.30)$ +血小板计数 $\times (-0.003)$ +乳酸脱氢酶 $\times 0.001$ +纤维蛋白原 $\times (-0.004)$ +血清铁蛋白 $\times 0.000 1$ 敏感性 85% 特异性 95%

4.5 IL-1 受体拮抗剂

IL-1 可以直接通过 NF- κ B 通路活化单核巨噬细胞,进一步促进各种细胞因子的合成与释放。因此,IL-1 通路是常见的 MAS 生物治疗靶点。各项针对 MAS 的治疗指南,也将 IL-1 受体拮抗剂提到了很高的位置。目前通常使用阿那白滞素(重组人 IL-1 受体拮抗剂,可阻断 IL-1 α 和 IL-1 β 的活性)与其他药物(特别是与糖皮质激素联合使用),以治疗 MAS。推荐方案:1~2 mg/kg(最大剂量不超过 100 mg),q12 h,皮下注射(也可静脉注射),最大可增加到 8 mg/(kg·d)。

4.6 芦可替尼

芦可替尼一种 JAK1/2 抑制剂,可阻断 JAK-STAT 通路,从而抑制 IL-6、IFN- γ 等多种细胞因子表达,从而抑制 MAS 细胞因子风暴。芦可替尼

用于 HLH 有高级别证据^[23],MAS 指南也将其作为挽救治疗进行推荐。成人治疗推荐用量为:10 mg,2 次/d;或 15 mg,2 次/d。其他 JAK 抑制剂在 MAS 或 HLH 中应用尚缺乏证据。

4.7 依帕伐单抗

依帕伐单抗是一种 IFN- γ 的单克隆抗体,能有效中和 IFN- γ 且控制过度炎症反应,原发性 HLH 经治患者有效率为 63%^[24]。美国 FDA 已经批准使用依帕伐单抗治疗家族性 HLH。迄今为止,关于依帕伐单抗的研究多针对原发性 HLH,且大多为临床研究。其对于 sHLH 的应用尚缺乏临床试验数据。目前有一项评估依帕伐单抗治疗 sJIA 合并 MAS 疗效的 II 期临床试验正在进行中。2019 年欧洲风湿病联盟(EULAR)会议上发表的摘要显示,该研究的所有患者在应用依帕伐单抗治疗后

MAS 相关指标短期内显著下降,获得了很好的临床疗效。这提示依帕伐单抗可能是未来治疗 sJIA/MAS 最具前景的单抗类药物。

4.8 其他

IL-6 受体拮抗剂托珠单抗能够有效地控制 sJIA 系统性炎症,但是这些患者仍然存在发生 MAS 的风险,所以目前认为无治疗 MAS 的作用。另外,有研究发现在原发性 HLH 和 sHLH 患者血清中,游离 IL-18 的浓度明显升高,且与 HLH 疾病进展相关。IL-18 结合蛋白(IL-18BP)是 IL-18 的天然抑制剂。应用重组人 IL-18BP 可显著缓解炎症小体 NLRC4 突变相关 MAS 的症状^[25]。IL-18 拮抗剂治疗 AOSD 的 II 期临床研究结果初步证实了其安全性和有效性,未来需要更多的临床研究进一步验证其在 MAS 中的治疗作用。

5 预后

HLH 病情凶险,诊断困难,如不经治疗,自然病程一般不超过 2 个月^[26-27],CTD 合并 MAS/sHLH 的总体死亡率比其他类型 HLH 相对较好,但仍明显高于不合并 MAS 的风湿免疫病患者,总体死亡率为 5.3%~38.5%^[28-29]。

6 总结

MAS 是一种进展迅速的高致死性风湿性疾病的并发症,其发病是由遗传因素、炎症因素以及触发因素协同作用,导致细胞因子风暴,从而引起多器官损害。MAS 可以出现在风湿性疾病发病初期或者病程中,不是排除性诊断。提高对 MAS 的警觉性,早期诊断、及时启动恰当的治疗方案是改善预后的关键。HLH 诊断及治疗方案未必适用于 MAS,HScore 对于 MAS 的诊断价值需要更多的研究进行评价。MAS 治疗应该考虑到原发病及诱发因素(尤其是感染),强调个体化。MAS 的传统治疗方案为大剂量激素联合免疫抑制剂(环孢素 A),而新型靶向药物包括 IL-1 抑制剂、IFN- γ 的单克隆抗体、芦可替尼等也可以显著改善难治性 MAS 患者的病情。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemoragic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection[J]. *J Pediatr*, 1985, 106(4): 561-566.
- [3] Stéphan JL, Zeller J, Hubert P, et al. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 1993, 11(4): 451-456.
- [4] Kumakura S, Ishikura H, Kondo M, et al. Autoimmune associated hemophagocytic syndrome[J]. *Mod Rheumatol*, 2004, 14(3): 205-215.
- [5] He L, Yao S, Zhang R, et al. Macrophage activation syndrome in adults: Characteristics, outcomes, and therapeutic effectiveness of etoposide-based regimen[J]. *Front Immunol*, 2022, 15(13): 955523.
- [6] Ke Y, Lv C, Xuan W, et al. Clinical analysis of macrophage activation syndrome in adult rheumatic disease: A multicenter retrospective study[J]. *Int J Rheum Dis*, 2020, 23(11): 1488-1496.
- [7] Schulert GS, Cron RQ. The genetics of macrophage activation syndrome[J]. *Genes Immun*, 2020, 21(3): 169-181.
- [8] Minoia F, Davi S, Horne A, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(11): 3160-3169.
- [9] Lehmborg K, Pink I, Eulenburg C, et al. Differentiating macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Pediatr*, 2013, 162(6): 1245-1251.
- [10] Stéphan JL, Koné-Paut I, Galambun C, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2001, 40(11): 1285-1292.
- [11] 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.
- [12] Gorelik M, Fall N, Altaye M, et al. Follistatin-like protein 1 and the ferritin/erythrocyte sedimentation rate ratio are potential biomarkers for dysregulated gene expression and macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2013, 40(7): 1191-1199.
- [13] Eloseily EMA, Minoia F, Crayne CB, et al. Ferritin to Erythrocyte Sedimentation Rate Ratio: Simple Measure to Identify Macrophage Activation Syndrome in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis[J]. *ACR Open Rheumatol*, 2019, 1(6): 345-349.
- [14] Weiss ES, Girard-Guyonvarc'h C, Holzinger D, et al. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome[J]. *Blood*, 2018, 131(13): 1442-1455.
- [15] Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007,

- 48(2):124-131.
- [16] 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.
- [17] 柯瑶, 吕成银, 宣文华, 等. HScore 评分在结缔组织病合并巨噬细胞活化综合征诊断中的应用价值[J]. *中华风湿病学杂志*, 2020, 24(12):826-829.
- [18] Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(3):566-576.
- [19] 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.
- [20] Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, et al. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome [J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2(6):e358-e367.
- [21] 孙利. 儿童风湿病国际相关诊治指南系列解读之四——儿童风湿病合并巨噬细胞活化综合征诊治指南解读[J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(4):259-262.
- [22] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会儿科学分会血液学组, 噬血细胞综合征中国专家联盟. 中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022年版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(20):1492-1499.
- [23] Ahmed A, Merrill SA, Alsawah F, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(12):e630-e637.
- [24] Locatelli F, Jordan MB, Allen C, et al. Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(19):1811-1822.
- [25] Chiossone L, Audonnet S, Chetaille B, et al. Protection from inflammatory organ damage in a murine model of hemophagocytic lymphohistiocytosis using treatment with IL-18 binding protein [J]. *Front Immunol*, 2012, 8(3):239.
- [26] Henter JI, Elinder G, Söder O, et al. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Acta Paediatr Scand*, 1991, 80(4):428-435.
- [27] Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Eur J Pediatr*, 1983, 140(3):221-230.
- [28] Wafa A, Hicham H, Naoufal R, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: a study of 20 Moroccan adult patients [J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(7):2021-2033.
- [29] Borgia RE, Gerstein M, Levy DM, et al. Features, Treatment, and Outcomes of Macrophage Activation Syndrome in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(4):616-624.

(收稿日期:2022-11-22)