· 综述 ·

巨噬细胞活化综合征的再认识

马慧慧　俞海国
210008 南京医科大学附属南京儿童医院风湿免疫科
通信作者：俞海国，Email：yuhaiguo73@126.com
DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.03.018

【摘要】 巨噬细胞活化综合征（macrophage activation syndrome，MAS）是一种严重的具有潜在生命威胁的、多继发于幼年特发性关节炎全身型（systemic onset juvenile idiopathic arthritis，sJIA）失控的自身炎症性反应综合征。其临床表现包括持续发热、肝、脾淋巴结大、血细胞减少、高铁蛋白血症、低纤维蛋白原血症、高三酰甘油血症、凝血功能障碍以及骨髓中可见吞噬血细胞。现总结继发于 sJIA 的 MAS 的临床特征，并对其诊断和治疗上的新进展进行综述。

【关键词】 巨噬细胞活化综合征；噬血细胞综合征；幼年特发性关节炎全身型；再认识
基金项目：国家自然科学基金（81102256）

Recognition of macrophage activation syndrome　*Ma Huihui*, *Yu Haiguo*
Department of Rheumatology and Immunology, Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China
Corresponding author: Yu Haiguo, Email: yuhaiguo73@126.com

【**Abstract**】 Macrophage activation syndrome (MAS) is a serious potentially life-threatening complication seen primarily in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA). Clinical symptoms include persistent fever, liver and spleen lymph node enlargement, cytopenia, hyperferritinemia, hypofibrinogenemia, hypertriglyceridemia, coagulation disorders, and hemophagocytosis can be seen in the bone marrow. This article summarizes the characteristics of MAS occurring in the context of sJIA and discuss the recent advances in classification systems and management.

【**Key words**】 Macrophage activation syndrome; Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Systemic onset juvenile idiopathic arthritis; Recognition
Fund program: National Natural Science Foundation of China (81102256)

巨噬细胞活化综合征（MAS）是一种严重的具有潜在生命威胁、多继发于幼年特发性关节炎全身型（sJIA）失控的自身炎症性反应综合征。1985 年 Hadchouel 第 1 次描述继发 sJIA 的以出血、肝炎和神经系统异常表现的综合征，直到 1993 年发现了巨噬细胞活化的证据，并注意到 MAS 与噬血细胞综合征（HLH）有着极其相似的临床表现，第 1 次提出了 MAS 的概念并归纳到继发性 HLH 范畴。现总结继发于 sJIA 的 MAS 的临床特征，并对其诊断和治疗上的新进展进行综述。

1　MAS 的流行病学特征

继发于 sJIA 的 MAS 发病率并不十分清楚，有 7% ~13% 的 sJIA 患儿发生 MAS[1]，30% ~40% 的 sJIA 患儿合并亚临床型 MAS 或轻型 MAS，亚临床 MAS 概念的提出有助于对这种严重并发症的早期识别和早期治疗。一项来自全世界 33 个国家、99 名儿童风湿科医师参与的多中心研究对 392 例继发 sJIA 的 MAS 的临床和流行病学特征进行分析[2]，显示 MAS 似乎更多发生于女童，与男童比例为 6∶4；sJIA 起病年龄中位数为 5.3 岁；并发 MAS 的时间在起病 3.5 个月；近 22% 的 MAS 与 sJIA 同时被诊断，提示 MAS 可作为 sJIA 的早期表现甚至首发症状。

2　MAS 的发病机制

免疫反应失控导致细胞毒性 T 淋巴细胞和巨噬细胞过度激活和增殖是 MAS 的典型病理学特征[3]，激活的免疫细胞产生大量炎性因子，形成高细胞因子血症。MAS 的临床特征和家族性噬血细胞综合征（FHLH）相似，FHLH 是一种常染色体隐性遗传性疾病，大约 30% 的 FHLH 存在穿孔素基因突变，导致被病毒感染的靶细胞、肿瘤细胞及活化的淋巴细胞自身凋亡途径受阻。10% 的 FHLH 存在与穿孔素释放相关基因 *MUNC13-4* 的突变[4]。近期有报道，穿孔素颗粒细胞内转运基因（*STX11*）及突触融合蛋白 2（*STXBP2*）基因的突变与 FHLH 相关[5]。这类患者中的细胞毒性细胞能够产生足量的穿孔素，但是由于释放过程以及与靶细胞融合受阻，其杀伤靶细胞的功能显著下降，这样会延长活化的 $CD8^+$ T 淋巴细胞、自然杀伤（NK）细胞和感染的靶细胞之间相互作用时间，最终导致促炎细胞因子风暴反应。

淋巴绒毛样脑膜炎病毒感染动物能够诱导 HLH 模型，出现典型的发热、全血细胞减少、铁蛋白增高及组织噬血现象，而这些 HLH 特征可以通过注射 CD8 抗体或 γ-干扰素（IFN-γ）中和抗体而阻断。HLH 及 MAS 患者肝脏组织活检也证实大量分泌 IFN-γ 的 $CD8^+$ T 淋巴细胞及分泌肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素（IL）-6 的巨噬细胞浸润。MAS 时均伴可溶性白细胞介素 2 受体（sIL-2Rα）增高，用环孢素治疗 MAS 有效，而环孢素直接抑制 T 淋巴细胞，对巨噬细胞作用不大，这些均佐证了分泌 IFN-γ 的 $CD8^+$ T 淋巴细胞在 HLH 发病机制中起重要作用。野生型小鼠在 Toll 样受体-9（TLR-9）的重复刺激并联合 IL-10 阻滞剂的共同作用下可以出现典型的 MAS 特征，表明 TLR/IL-1β 通路高度活化和 IL-10 功能下降是发生 MAS 的重要免疫学基础。

3　MAS 的临床、实验室特点及生物标志物

MAS 能够快速进展为多器官衰竭，病死率高达 8%，因此，从

活动性 sJIA 中早期识别 MAS 就显得格外重要。但是 MAS 的临床特征与 sJIA 的疾病活动或严重的全身性感染状态有很多重叠，MAS 临床表现具有很强的异质性，尚无一个单一的病理或实验室指标确诊，仅有 60% 的 MAS 组织病理学结果提示噬血现象，而且多出现在疾病的中后期，这样，在临床工作中就迫切需要一些诊断标准将 MAS 从活动性 sJIA 或其他疾病状态中区分出来。

MAS 起病迅速并很快进展为多器官障碍，对于任何已经诊断或疑似诊断 sJIA 的患者都必须全程监测相应的 MAS 特征和实验室检查。发热是 MAS 和 sJIA 共同的临床特征，但 sJIA 为弛张热，而 MAS 多表现为持续发热不退，当由典型的 sJIA 弛张热转变成持续的、不能缓解的发热时，应警惕发生 MAS。肝、脾淋巴结大在发生 MAS 时会进一步加重。MAS 中枢神经系统功能障碍更为常见，表现为乏力、易激惹、定向障碍、头痛、抽搐甚至昏迷。20% 的患者出现皮肤黏膜瘀点、瘀斑甚至黏膜出血。MAS 容易引起肺间质性病变而导致呼吸衰竭，心力衰竭和肾功能不全较为少见。重要脏器受累提示预后不良甚至死亡，多器官损害、中枢神经系统受累、血红蛋白低于 7.9 g/L、年龄 > 11.5 岁是 MAS 预后不良的独立危险因素[6]。MAS 的临床特征具有很强的异质性，部分患者发生 MAS 时并不发热，而是以重症肝炎为突出表现[7]，这类患者在给予环孢素治疗后肝功能迅速好转，因此，对于 sJIA 患者出现肝功能急剧恶化，即使无发热，也应积极检测 MAS 相关指标并给予治疗。

MAS 典型的实验室特征主要有全血细胞减少，包括白细胞、血小板和血红蛋白的降低，转氨酶增高和胆红素异常，轻度低清蛋白血症，凝血功能异常包括凝血酶原时间和部分凝血时间延长、低纤维蛋白原血症、D-二聚体增高。血生化提示三酰甘油和乳酸脱氢酶增高。血清铁蛋白异常增高（5 000 ~ 数万 μg/L）是 MAS 的重要标记之一，动态检测 SF 的变化对于监测疾病活动、评价治疗效果和提示预后尤为重要[8]。sJIA 发生 MAS 时关节炎、浆膜炎的症状和体征可以减轻甚至消失，原因不明。MAS 时红细胞沉降率（ESR）降低或接近正常，这与低纤维蛋白血症有关。血清铁蛋白和 ESR 的比率（SF/ESR）> 80 也可作为有效区分 MAS 和 sJIA 的指标，敏感性和特异性高达 100%[9]。低补体血症在 MAS 中也有报道，其发病机制可能与血浆中的纤溶酶激活有关[10]，而其他炎症指标，如 CRP 则持续增高。以上实验室指标的变化多在 MAS 典型的临床症状之前出现，而大多数 MAS 或亚临床 MAS 的早期诊断都依赖于实验室检查。在 MAS 发生前后变化超过 50% 的实验室指标依次排序为：血小板、转氨酶、血清铁蛋白、乳酸脱氢酶、三酰甘油和 D-二聚体。2013 年美国风湿病协会（ACR）对幼年特发性关节炎治疗建议（2011）的更新中提出，同时具备发热、血小板计数直线降低或其他实验室指标任意 2 项就可以归类为“具有 MAS 特征的 sJIA”，可见血小板降低对于 MAS 的早期预警尤为重要。

sJIA 是以固有免疫失调导致的一类自身炎症性疾病，细胞因子（IL-1、IL-6、IL-18）的增高是导致 sJIA 全身症状出现的病理生理基础。虽然针对 IL-6 的单克隆抗体（TCZ）可以缓解 sJIA 的全身症状，但是仍然有患者在 TCZ 治疗同时发生 MAS，这表明 sJIA 是一类高度异质性疾病并存在一些临床亚型。Shimizu 等[11]根据 IL-18 和 IL-6 的比值将 sJIA 分为 2 种临床亚型：IL-18/IL-6 < 1 000 的 sJIA 容易有更为严重的关节炎，IL-18/IL-6 > 1 000 则更倾向发生 MAS。sJIA 发生 MAS 的 IL-18 水平异常增高，而 IL-6 水平在活动性 sJIA 和 MAS 之间并无明显的变化，认为 IL-18 > 47 750 ng/L 是发生 MAS 的截点。与 EBV 相关性 HLH 及川崎病、红斑狼疮并发的 MAS 相比，仅有 sJIA 并发 MAS 出现了 IL-18 异常增高，因此，IL-18 可作为预测 sJIA 发生 MAS 的重要血清学指标。

可溶性 CD_{25}（sCD_{25}）和可溶性 CD_{163}（sCD_{163}）直接反映 T 淋巴细胞和巨噬细胞的激活和增殖，在亚临床 MAS 时其血清水平显著增加，与增高的 SF、正常血小板、低血红蛋白及 NK 细胞功能下降等具有明显相关性，这些变化甚至出现在细胞因子风暴之前，因此，认为 sCD_{25} 和 sCD_{163} 可以作早期指标识别亚临床 MAS。卵泡抑素相关蛋白-1（FSTIL-1）在 sJIA/MAS 时明显增加，血清和尿中的 β_2 微球蛋白水平也显著增加。活动性 sJIA 和 MAS 的临床和实验室指标的区别见表 1[12]。

表 1 活动性 sJIA 和 MAS 的临床特征和实验室检查比较

Table 1 Comparison of clinical and laboratory features of active sJIA and MAS

临床特点和实验室检查	sJIA	MAS
发热形式	间歇发热	持续发热
肝、脾、淋巴结大	+	+ +
关节炎	+ +	−
浆膜炎	+	−
出血	−	+
中枢神经系统	−	+
白细胞和中性粒细胞比例	↑ ↑	↓
血红蛋白	正常或↓	↓
血小板计数	↑ ↑	↓
红细胞沉降率	↑ ↑	正常或↓
转氨酶	正常	↑ ↑
胆红素	正常	正常或↑
乳酸脱氢酶	正常或↑	↑ ↑
三酰甘油	正常	↑
凝血酶原时间	正常	↑
部分凝血酶原激活时间	正常	↑
纤维蛋白原	↑	↓
D-二聚体	↑	↑ ↑
血清铁蛋白	正常或↑	↑ ↑
可溶性 CD_{25}	正常或↑	↑ ↑
可溶性 CD_{163}	正常或↑	↑ ↑

注：sJIA：幼年特发性关节炎全身型；MAS：巨噬细胞活化综合征 sJIA：systemic onset juvenile idiopathic arthritis；MAS：macrophage activation syndrome

4 MAS 的诊断标准和分类标准

在早期甚至现在仍然有部分医师参照 HLH-2004 诊断标准[13]，标准中 8 条有 5 条符合即可诊断。但是该标准有很多局限性，sJIA 是一种自身炎症性疾病，血小板、白细胞、血红蛋白、纤维蛋白原等指标在发生 MAS 时表现为相对降低，不能满足标准中这些指标数值的绝对降低。MAS 急性期血清铁蛋白峰值高达 5 000 μg/L 以上，而诊断标准中 SF 值仅为 500 μg/L，不能有效区分 MAS 和 sJIA 疾病活动。NK 细胞活性、sCD_{25} 等指标多数医院不作为常规检查。目前应用更为广泛的是 2005 年 Ravelli 等[14]提出的 sJIA 并发 MAS 初步诊断指南：（1）实验室指标包括血小板减少（$\leqslant 262 \times 10^9$/L）、天冬氨酸氨基转移酶升高（> 59 U/L）、白细胞计数下降（$\leqslant 4.0 \times 10^9$/L）、低纤维蛋白原血症（≤2.5 g/L）；（2）临床指标包括中枢神经系统功能障碍（激惹、头痛、昏睡、定向力障碍、抽搐、昏迷）、出血（紫癜、黏膜出血）、肝大（肋缘下 ≥3 cm）；（3）组织病理学标准（骨髓涂片证实有巨噬细胞噬血现象）。符合≥2 条实验室指标或至少 1 条实验室指标和 1 条临床指标，可考虑 MAS，骨髓检查发现嗜血现象仅用于疑似病例的诊

断。研究显示该诊断标准的敏感性和特异性高达 86%。

儿童风湿病国际研究组织(PRINTO)最近完成了一项 sJIA 并发 MAS 的分类标准,该研究首先通过 Delphi 调查技术,由全世界 47 个国家的 232 名儿童风湿病专家确认了 9 项有可能作为 MAS 分类标准的临床和实验室指标,然后通过儿童风湿病专家和血液肿瘤专家对纳入网站的 1 111 例患者的数据进行回顾性队列研究,提出一系列候选 sJIA/MAS 分类标准并进行统计学分析,于 2014 年 3 月份在意大利热那亚召开了由 28 名专家参加的国际 MAS 分类标准统一大会,通过投票方式最终确立了 sJIA/MAS 的分类标准[15]:伴发热的确诊或疑似 sJIA 患者如满足以下条件考虑并发 MAS:血清铁蛋白 >684 μg/L,同时具备下列 4 项指标中任意 2 项:(1)血小板减少(≤181 ×10^9/L);(2) 天冬氨酸氨基转移酶升高(>48 U/L);(3)三酰甘油升高(>1 560 mg/L);(4) 纤维蛋白原降低(≤3 600 mg/L)。新的分类标准将发热和铁蛋白视为必须条件,增加了三酰甘油指标,但却降低了血小板的预警值,由于这一新的分类标准源自专家的意见,且忽视了生物制剂的潜在影响,其临床有效性仍有待验证。

5 MAS 的治疗

目前 MAS 多采用高剂量激素联合 T 淋巴细胞免疫抑制剂治疗。由于 MAS 起病急骤且进展迅猛,需要早期应用起效迅速和作用强大的免疫抑制剂控制炎性反应,低剂量激素治疗 MAS 无效。大剂量激素冲击治疗迅速控制炎性反应,缓解病情,是治疗 MAS 的首选药物。环孢素能明显抑制 T 淋巴细胞活性,对 MAS 患者起"拯救性"作用,初期采取静脉给药方式,待病情稳定后改为口服,尚不清楚 MAS 临床症状改善后环孢素需要维持多久,突然停药会引起 MAS 复发,用药期间应监测其血药浓度。依托泊苷(VP16)是 HLH-2004 化疗方案中最为重要的药物,但对于继发风湿病的 MAS 其作用并不明确,且绝大多数 MAS 在激素联合环孢素治疗后都能缓解,无需应用 VP16 治疗。尽管大剂量丙种球蛋白冲击治疗 MAS 应用较为广泛,但其疗效并不确定。

生物制剂治疗 sJIA 效果显著,但是能否使 sJIA/MAS 获益仍有争议。有报道 IL-1 受体拮抗剂(Anakinra)可显著改善对传统治疗失败的 sJIA/MAS 的临床症状,但是在另一项较大规模的应用 IL-1 受体拮抗剂治疗 sJIA 的研究中,似乎是生物制剂诱导了其中 5 例患者发生了 MAS,多数病例在增加 IL-1 受体拮抗剂剂量后临床症状缓解[16-17]。尽管 2013 北美治疗 sJIA 建议更新中推荐应用 IL-1 受体拮抗剂初始治疗具有 MAS 特征的 sJIA,但将其作为难治性 MAS 治疗方案仍需要更多的临床证据,IL-6 受体拮抗剂是国内唯一的针对 IL-6 的细胞因子拮抗剂,能够有效控制 sJIA 系统性炎症,迅速退热,但是其改善 MAS 临床特征的作用有限[18-20]。MAS 的本质是多种细胞因子风暴,其炎症程度远远超出 sJIA 基础疾病,从理论上讲通过单纯阻断个别细胞因子并不一定能够阻断过度失控的炎性反应。因此,细胞因子拮抗剂治疗 sJIA/MAS 可作为传统治疗的有益补充,今后仍需要大量临床研究才能确定其在 sJIA/MAS 中的治疗价值。

参考文献

[1] Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, et al. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. J Rheumatol, 2007, 34(5): 1133 - 1138.

[2] Minoia F, Davì 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. DOI: 10.1002/art.38802.

[3] Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Advances in the pathogenesis of primary and secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: differences and similarities[J]. Br J Haematol, 2016, 174(2): 203 - 217. DOI: 10.1111/bjh.14147.

[4] Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3)[J]. Cell, 2003, 115(4): 461 - 473.

[5] zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11[J]. Hum Mol Genet, 2005, 14(6): 827 - 834. DOI: 10.1093/hmg/ddi076.

[6] Ravelli A, Grom A, Behrens M, et al. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment[J]. Genes Immun, 2012, 13(4): 289 - 298. DOI: 10.1038/gene.2012.3.

[7] 马慧慧,钱小青,俞海国,等. 以重症肝炎为首发症状的巨噬细胞活化综合征 6 例临床分析及回顾[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(10): 945 - 946, 956. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2012.10.018.
Ma HH, Qian XQ, Yu HG, et al. The macrophage activation syndrome with severe hepatitis as the first symptom: clinical analysis of 6 cases and review[J]. Chin J Immunol, 2012, 28(10): 945 - 946, 956. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2012.10.018.

[8] Minoia F, Davì S, Horne A, et al. Dissecting the heterogeneity of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. J Rheumatol, 2015, 42(6): 994 - 1001. DOI: 10.3899/jrheum.141261.

[9] 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. DOI: 10.3899/jrheum.121131.

[10] Gorelik M, Torok KS, Kietz DA, et al. Hypocomplementemia associated with macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis and adult onset Still's disease: 3 cases[J]. J Rheumatol, 2011, 38(2): 396 - 397. DOI: 10.3899/jrheum.100833.

[11] Shimizu M, Nakagishi Y, Inoue N, et al. Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. Clin Immunol, 2015, 160(2): 277 - 281. DOI: 10.1016/j.clim.2015.06.005.

[12] Ravelli A, Davì S, Minoia F, et al. Macrophage activation syndrome[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2015, 29(5): 927 - 941. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.06.010.

[13] 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. DOI: 10.1002/pbc.21039.

[14] Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. J Pediatr, 2005, 146(5): 598 - 604. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.12.016.

[15] Ravelli A, Minoia F, Davì 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]. Ann Rheum Dis, 2016, 68(3): 566 - 576. DOI: 10.1002/art.39332.

[16] Schulert GS, Grom AA. Macrophage activation syndrome and cytokine-directed therapies [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2014, 28(2): 277 - 292. DOI: 10.1016/j.berh.2014.03.002.

[17] Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies[J]. Annu Rev Med, 2015, 66: 145 - 159. DOI: 10.1146/annurev-med-061813-012806.

[18] Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis under treatment with tocilizumab[J]. J Rheumatol, 2015, 42(4): 712 - 722. DOI: 10.3899/jrheum.140288.

[19] Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(9): 1654 - 1660. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207818.

[20] Kobayashi M, Takahashi Y, Yamashita H, et al. Benefit and a possible risk of tocilizumab therapy for adult-onset Still's disease accompanied by macrophage-activation syndrome[J]. Mod Rheumatol, 2011, 21(1): 92 - 96. DOI: 10.1007/s10165-010-0348-9.

(收稿日期:2016-07-08)
(本文编辑:李常艳)