

## 241例成人 Still's 病临床特点分析\*

胡惠方, 杨航, 刘毅, 赵毅<sup>△</sup>

四川大学华西医院 风湿免疫科(成都 610041)

**【摘要】** 目的 分析成人 Still's 病(AOSD)的临床特点,提高对本病的诊断水平。方法 回顾性分析 241 例 AOSD 患者的临床资料并进行总结分析。结果 临床表现以发热(99.6%)、关节痛(72.2%)、皮疹(78.0%)、咽痛(54.8%)为主。辅助检查结果,主要表现为炎症指标升高:血清铁蛋白(95.6%)、血沉(92.9%)、C 反应蛋白(98.7%);生化指标升高:乳酸脱氢酶(LDH)(78.8%)、羟丁酸脱氢酶(HBDH)(72.2%)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)(61.8%)、谷氨酰转氨酶(GGT)(55.6%)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)(47.7%)、碱性磷酸酶(ALP)(46.9%);血常规异常:贫血(45.2%)、血小板计数 $>300 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ (44.0%)、白细胞计数 $>10 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ (78.8%)、中性粒细胞百分比 $>80\%$ (77.2%)。血培养、骨髓培养均无明显异常,淋巴结活检、皮肤活检及肌肉活检均无特异表现。结论 AOSD 以发热、皮疹、关节痛、咽痛为主要临床表现,常表现为外周血白细胞升高和炎症指标升高。血清铁蛋白的检测有助于诊断和判断疾病活动度。

**【关键词】** 成人 Still's 病 临床特点 血清铁蛋白

成人 Still's 病(adult-onset Still's disease, AOSD)是一种少见的、病因未明的自身炎症性疾病,以长期间歇性发热、一过性皮疹、关节炎或关节痛、咽痛为主要临床表现,常伴有外周血白细胞升高、血清铁蛋白等炎症指标升高、肝功能异常、淋巴结肿大、脾脏肿大等<sup>[1-2]</sup>。AOSD 患者临床表现异质性强,缺乏特异性,与感染、肿瘤、其他风湿免疫病常难以鉴别。同时,AOSD 缺乏特异性自身抗体与血清标志物,其诊断具有一定困难,需进行严格的鉴别诊断以排除其他疾病。目前,一般认为 AOSD 是预后相对较好、非致命性的疾病,但当该病患者继发严重感染、多器官损害或噬血细胞综合征等严重并发症后,死亡率可显著升高至 $10\% \sim 40\%$ <sup>[1]</sup>。因此,进一步认识 AOSD 临床表现,早期识别和诊断,合理治疗,延缓疾病进展,减少严重并发症的发生,对提高该病患者预后极为重要。本研究收集了 241 例于 2010 年 12 月至 2018 年 9 月间在我院住院治疗的 AOSD 患者的临床资料进行分析总结,以期提高临床医生对本病的认识,减少漏诊、误诊。

### 1 对象及方法

#### 1.1 研究对象

纳入 2010 年 12 月至 2018 年 9 月期间于四川大学华西医院住院治疗的 AOSD 患者 241 例。诊断参照 1992 年日本 YAMAGUCHI 标准<sup>[3]</sup>,包括主要标准:①发热 $>39^\circ\text{C}$ ,持续 1 周以上;②关节痛 $>2$  周;③典型皮疹;④外周血白细胞(WBC) $\geq 10 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ (中性粒细胞 $>80\%$ )。次要标准:①咽痛;②淋巴结和(或)脾脏肿大;③肝功能异常;④抗核抗体(ANA)/类风湿因子(RF)阴性。所有患者均符合 5 条及 5 条以上标准(其中至少满足 2 条主要标准),且排除肿瘤、

感染及其他风湿免疫病。

#### 1.2 研究方法

回顾性分析 241 例患者的临床资料,包括患者的性别、年龄、首诊科室、临床表现、辅助检查等。临床表现包括:发热、关节痛、皮疹、咽痛、肌痛、淋巴结肿大、肝脾肿大及浆膜腔积液,其中淋巴结肿大和肝脾肿大的评判标准包括体表扪及或经影像学资料证实,心包积液、胸腔积液及腹腔积液分别通过心脏彩超、胸部 CT 及腹部彩超判断。血清学检查包括血沉、C 反应蛋白、肝功能、血常规、血清铁蛋白、RF 及 ANA,其中肝功能指标包括:丙氨酸氨基转移酶(ALT),门冬氨酸氨基转移酶(AST),碱性磷酸酶(ALP),谷氨酰转氨酶(GGT),乳酸脱氢酶(LDH),羟丁酸脱氢酶(HBDH)。血常规:红细胞计数、血红蛋白、血小板计数、白细胞计数、中性粒细胞百分比。其余检查包括血培养、骨髓培养和病理活检。

### 2 结果

#### 2.1 一般资料

241 例患者中共有男性 75 例(31.1%),女性 166 例(68.9%),男女比例约为 1:2。平均年龄 $(35.81 \pm 13.76)$  岁,分布于 14~74 岁。具体如下:14~20 岁 23 例,21~30 岁 86 例,31~40 岁 43 例,41~50 岁 54 例,51~60 岁 22 例,61~70 岁 8 例,71~80 岁 5 例。首诊科室分布:感染科 108 例(44.8%),风湿免疫科 95 例(39.4%),普内科 13 例(5.4%),呼吸内科 11 例(4.6%),皮肤科 5 例(2.1%),其余 9 例(3.7%)在消化内科、中西医结合科、肾内科、神经内科等科室分布。

#### 2.2 临床表现

见表 1。临床表现以发热(99.6%)、关节痛(72.2%)、皮疹(78.0%)、咽痛(54.8%)为主。其中,浆膜腔积液以心包或胸腔少量积液多见。1 例患者住院期间因大量心包积

\* 国家自然科学基金(No. 81771742)资助

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: zhao.y1977@163.com

液出现心包填塞。

表1 241例 AOSD 患者临床表现

临床表现	n	比例/%
发热	240	99.6
≥39℃	221	91.7
≥41℃	29	12.0
关节痛	174	72.2
皮疹	188	78.0
咽痛	132	54.8
肌痛	111	46.1
淋巴结肿大	140	58.1
肝脾肿大	80	33.2
脾大	64	26.6
肝大	4	1.7
肝大+脾大	12	5.0
浆膜腔积液	104	43.2
心包	29	12.0
胸膜	35	14.5
心包+胸膜	39	16.2
腹腔	1	0.4

### 2.3 辅助检查

血清学和血常规检查结果见表2。主要表现为炎症指标升高:铁蛋白(95.6%)、血沉(92.9%)、C反应蛋白(98.7%);生化指标升高:LDH(78.8%)、HBDH(72.2%)、AST(61.8%)、GGT(55.6%)、ALT(47.7%)、ALP(46.9%);血常规异常:贫血(血红蛋白<110 g/L,45.2%),血小板计数>300×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>(44%),白细胞计数>10×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>(78.8%),中性粒细胞百分比>80%(77.2%)。

表2 241例 AOSD 患者血清学和血常规检查

项目	例数/总数	%
炎症指标		
血沉↑	208/224	92.9
C反应蛋白↑	233/236	98.7
铁蛋白↑	195/204	95.6
>2 000 ng/mL	132/204	64.7
生化指标		
ALT↑	115/241	47.7
AST↑	149/241	61.8
ALP↑	113/241	46.9
GGT↑	134/241	55.6
LDH↑	189/241	78.8
HBDH↑	174/241	72.2
自身免疫抗体		
RF阳性	13/238	5.5
ANA阳性	22/241	9.1
血常规		
红细胞<3.8×10 <sup>12</sup> L <sup>-1</sup>	80/241	33.2
血红蛋白<110 g/L	109/241	45.2
血小板>300×10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup>	106/241	44.0
白细胞		
>10×10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup>	190/241	78.8
>15×10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup>	114/241	47.3
中性粒细胞>80%	186/241	77.2

为排除肿瘤、感染、其他风湿免疫病,221例行血培养,均无细菌生长。213例行骨髓活检,其中14例(6.6%)骨髓造血细胞增生低下,其余均为增生性骨髓像。行骨髓培养139例,1例培养出表皮葡萄球菌,考虑样本污染所致,其余均为阴性。53例行淋巴结活检,其中1例结果为坏死性淋

巴结炎,1例为坏死性淋巴结炎或系统性红斑狼疮累及淋巴结,其余为反应性增生。25例行皮肤活检,均无明显异常,多为真皮浅层及血管旁见少量淋巴细胞、中性粒细胞或浆细胞浸润。6例行肌肉活检,均未见确切坏死及再生肌纤维。

### 2.4 转归

淋巴瘤者0例;1例患者在半年后确诊咽喉部鳞癌伴淋巴结转移。死亡0例。

## 3 讨论

AOSD为罕见病,世界范围内发病率约为0.16/10<sup>5</sup>~0.4/10<sup>5</sup>[1],国内尚缺乏相关统计。本组研究所纳入的241例患者平均年龄为35.81岁,男女比例近似1:2,与既往研究基本相符[4]。本病为多基因自身炎症性疾病,其发病机制尚不十分明确,目前尚未发现任何一种明确的诱发因素,遗传因素包括人类白细胞抗原(例如HLA-B17、B18、B35、DR2及DR4等)、家族性地中海热基因(MEFV)及白介素-18(IL-18)基因等可能参与AOSD的发病[1-2,5]。目前大多数学者认为细菌或病毒感染等诱发因素在具有遗传易感性患者中触发炎症反应,导致细胞因子包括IL-1β、IL-6、IL-8、IL-17、IL-18和肿瘤坏死因子(TNF)等过度产生造成细胞因子风暴,加之炎症负向调控的缺失,导致了AOSD的发生。

本研究中发热、皮疹、关节痛、咽痛为最常见临床表现。几乎所有患者均有发热(99.6%),且通常为首发症状,其中91.7%患者体温峰值超过39℃,这提示发热是诊断AOSD的一个重要线索。本组资料共188例患者(78.0%)出现皮疹,皮疹常难与药疹相鉴别,尤其是非典型性皮疹[6],包括持续性红斑、荨麻疹、荨麻疹样皮疹等,部分患者可有Koebner现象,因此加强对AOSD皮疹的认识极为重要。本组患者中有25例患者行皮肤活检,结果多为真皮浅层及血管旁见少量淋巴细胞、中性粒细胞或浆细胞浸润,与既往报道相符[6-7]。72.2%患者病程中出现关节痛,多累及膝、肘、腕和踝关节,高热时疼痛明显加重。咽痛在发病前、病程中、每次复发时均可出现。

AOSD的血清学检查缺乏特异性。白细胞显著增高为AOSD的特征之一,本组患者白细胞升高190例(78.8%),中性粒细胞>80%者186例(77.2%),与文献[2]相比,比例偏低,推测可能与部分患者在外院已接受抗生素、激素治疗有关。白细胞减少通常提示患者可能并发噬血细胞综合征[5,8]。本组患者近半数出现反应性血小板增多和贫血,以轻度贫血为主,这与其他炎症性疾病表现一致。肝功能异常多表现为轻至中度AST/ALT和GGT升高,可能与轻微的肝细胞溶解有关,也可能是抗生素、非甾体抗炎药(NSAIDs)等药物使用所致[5]。血清铁蛋白对AOSD的诊断具有重要提示意义,既往研究表明,SF高于正常值上限的5倍更具有提示价值,灵敏度达40.8%,特异度达80%[1-2,5]。据报道[9],AOSD、噬血细胞综合征、恶性抗磷脂综合征、败血性休克这四种疾病临床特征类似,均以血清铁蛋白升高为特征,都可纳入高铁蛋白血症综合征,可能具有相似的发病机

制。铁蛋白不仅能够反映急性期反应,并且起到促炎作用,IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF、干扰素(IFN)- $\gamma$ 和IL-6等细胞因子能够调节铁蛋白的合成,且均参与AOSD发病,其水平与疾病活动度正相关,故血清铁蛋白可以作为直接与发病机制关联的标志物来反映疾病活动度<sup>[10]</sup>。糖基化铁蛋白(glycosylated ferritin, GF)在AOSD患者显著降低,GF $\leq 20\%$ 结合铁蛋白升高用于诊断AOSD的敏感度为70.5%,特异度为83.2%,此时若SF超正常值5倍则敏感度为43.2%,特异度升高至92.9%<sup>[11]</sup>。GF水平在疾病缓解后数周至数月仍降低,因此不能作为观察疾病活动度的指标<sup>[5]</sup>。包括我院在内的大部分医院尚未开展GF的检测,限制了该项指标的临床应用。

AOSD预后相对较好,多数死亡原因与长期治疗所产生的副作用有关<sup>[2]</sup>,但仍有少数患者由于严重并发症造成不良结局。本组患者中有1例在住院期间因大量心包积液出现心包填塞,此为AOSD的罕见并发症之一<sup>[12]</sup>。噬血细胞综合征为最常见并发症,据报道其并发率高达15%,死亡率介于10%~14%<sup>[1]</sup>。但本组患者中未发现合并噬血细胞综合征,这可能与未能及时识别有关。当患者出现持续性高热,原本白细胞及中性粒细胞升高的患者出现白细胞、中性粒细胞降低时应高度怀疑噬血细胞综合征。感染、肿瘤、AOSD等都是噬血细胞综合征的诱发因素,其中以病毒感染最常见,因此,处理噬血细胞综合征的关键点在于鉴别其发生是AOSD诱发还是免疫抑制剂使用后继发感染引起。

目前AOSD的治疗仍然为经验性治疗,缺乏大规模、前瞻性、双盲随机对照研究。临床上主要运用的药物有NSAIDs、糖皮质激素和其他免疫抑制剂。NSAIDs药物治疗的应答率仅20%,且不良反应多,通常不作为一线治疗,但可用于诊断阶段的支持治疗<sup>[2]</sup>。糖皮质激素为一线治疗用药,可有效控制全身症状。甲氨蝶呤为应用最广泛的免疫抑制剂,其疗效在全身型和慢性关节炎型患者中相当,对于激素效果不佳或是类固醇依赖患者应及早应用<sup>[2]</sup>。近年来,AOSD的治疗逐渐迈向生物治疗时代,据研究表明<sup>[13]</sup>,生物制剂的总应答率达85%,总缓解率达66%。TNF- $\alpha$ 抑制剂为第一类用于治疗AOSD的生物制剂,主要适用于慢性关节炎型难治性AOSD;IL-1拮抗剂可有效缓解AOSD患者的全身症状<sup>[14]</sup>;IL-6拮抗剂对于缓解全身及关节症状疗效显著,并能显著降低炎症指标,但需警惕其可能掩盖潜在感染<sup>[5, 14]</sup>。

总之,AOSD临床表现及辅助检查缺乏特异性,发热、关节痛、皮疹、咽痛为本病的主要症状,血清铁蛋白的检测有助于诊断和判断疾病活动度,疑似AOSD的患者应严格鉴别诊断并排除其他疾病。糖皮质激素为AOSD的一线治疗,难治性AOSD可考虑使用生物制剂。治疗过程中应警惕噬血细胞综合征等威胁生命的并发症。

## 参 考 文 献

[1] GIACOMELLI R, RUSCITTI P, SHOENFELD Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *J*

- Autoimmun, 2018, 93: 24-36.
- [2] GERFAUD-VALENTIN M, JAMILLOUX Y, IWAZ J, *et al.* Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(7): 708-722.
- [3] YAMAGUCHI M, OHTA A, TSUNEMATSU T, *et al.* Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*, 1992, 19(3): 424-430.
- [4] SAKATA N, SHIMIZU S, HIRANO F, *et al.* Epidemiological study of adult-onset Still's disease using a Japanese administrative database. *Rheumatol Int*, 2016, 36(10): 1399-1405.
- [5] FEIST E, MITROVIC S, FAUTREL B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(10): 603-618.
- [6] NARVAEZ GARCIA F J, PASCUAL M, LOPEZ DE RECALDE M, *et al.* Adult-onset Still's disease with atypical cutaneous manifestations. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(11): e6318 [2019-01-07]. <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201703170-00028>. doi: 10.1097/MD.0000000000006318.
- [7] SANTA E, MCFALLS J M, SAHU J, *et al.* Clinical and histopathological features of cutaneous manifestations of adult-onset Still disease. *J Cutan Pathol*, 2017, 44(6): 591-595.
- [8] ZHANG Y, YANG Y, BAI Y, *et al.* Clinical characteristics and follow-up analysis of adult-onset Still's disease complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(5): 1145-1151.
- [9] ROSARIO C, ZANDMAN-GODDARD G, MEYRON-HOLTZ E G, *et al.* The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med*, 2013, 11: 185 [2019-01-13]. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-185>. doi: 10.1186/1741-7015-11-185.
- [10] JAMILLOUX Y, GERFAUD-VALENTIN M, MARTINON F, *et al.* Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart. *Immunol Res*, 2015, 61(1/2): 53-62.
- [11] FAUTREL B, LE MOEL G, SAINT-MARCOUX B, *et al.* Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol*, 2001, 28(2): 322-329.
- [12] PARVEZ N, CARPENTER J L. Cardiac tamponade in Still disease: a review of the literature. *South Med J*, 2009, 102(8): 832-837.
- [13] RUSCITTI P, URSINI F, CIPRIANI P, *et al.* Biologic drugs in adult onset Still's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(11): 1089-1097.
- [14] MARIA A T, LE QUELLEC A, JORGENSEN C, *et al.* Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: dichotomous view for cytokine and clinical expressions. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(11): 1149-1159.

(2019-01-17 收稿, 2019-05-14 修回)

编辑 吕熙