

53 例成人 Still 病临床特征分析及文献复习

李咏¹ 马科²

[摘要] 目的:通过对 53 例成人 Still 病例临床资料进行回顾性分析,以提高对该病的诊疗水平。**方法:**回顾性分析我院 53 例成人 Still 病患者的临床资料、辅助检查和疾病预后转归情况。**结果:**在回顾性分析中,女性患者较男性患者例数更多(52.8% vs. 47.2%),发生严重并发症如多器官功能损害、噬血综合征等的患者预后较差。基线降钙素原、白介素-6、C 反应蛋白、血沉、白细胞计数、中性粒细胞百分比在不同预后患者之间无明显差异。预后好患者治疗后铁蛋白水平明显低于预后差患者[(4 898±8 938) μg/L vs. (31 810±17 710) μg/L, $P<0.001$],预后好患者在治疗后铁蛋白水平较治疗前明显下降[(4 898±8 938) μg/L vs. (14 270±19 070) μg/L, $P<0.001$],预后差患者治疗后铁蛋白水平较治疗前仍持续上升[(31 810±17 710) μg/L vs. (15 240±22 150) μg/L, $P<0.001$]。**结论:**成人 Still 病是以发热、皮疹、关节疼痛为主要特征的一类疾病,铁蛋白对患者的诊断和治疗具有较好的预测效果,大部分患者通过治疗预后较好,少部分出现严重并发症的患者预后差。

[关键词] 成人 Still 病;临床诊治;铁蛋白
doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2017.06.009
[中图分类号] R593.2 **[文献标志码]** A

Analysis of clinical characteristics of fifty-three patients with adult onset still disease and literature review

LI Yong¹ MA Ke²

(¹Department of Internal Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; ²Department of Infectious Diseases, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology)
Corresponding author: MA Ke, E-mail: markusleo@hotmail.com

Abstract Objective: To improve the diagnosis and treatment of adult onset still disease (AOSD), we retrospectively analyzed 53 cases of AOSD. **Method:** We retrospectively analyzed the clinical data, auxiliary examination and prognosis of 53 patients with AOSD in our hospital. **Result:** In the retrospective analysis, women were more than men (52.8% vs. 47.2%), patients with severe complications such as multiple organ dysfunction and hemophagocytic syndrome had poor prognosis. There were no significant differences in baseline level of procalcitonin, interleukin-6, C reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and neutrophil percentage in patients with different prognosis. Ferritin levels of patients with good prognosis were significantly lower than in patients with poor prognosis after treatment [(4 898±8 938) μg/L vs. (31 810±17 710) μg/L, $P<0.001$], ferritin levels of patients with good prognosis significantly decreased compared to baseline [(4 898±8 938) μg/L vs. (14 270±19 070) μg/L, $P<0.001$], and ferritin levels continued to increase in patients with poor prognosis after treatment [(31 810±17 710) μg/L vs. (15 240±22 150) μg/L, $P<0.001$]. **Conclusion:** AOSD is a kind of disease characterized by fever, rash, joint pain. Ferritin has good predictive effect on the diagnosis and treatment of patients, most patients had a good prognosis, patients with serious complications had a poor prognosis.

Key words adult onset still disease; clinical diagnosis and treatment; ferritin

成人 Still 病(adult onset still disease, AOSD)是病因不明发病机制尚不清楚的一组临床综合征,以发热时间长、外周血白细胞升高、多形性皮疹、关节炎或关节痛、咽痛、内脏损害、淋巴和脾脏肿大为其主要表现。根据目前的文献统计:发病年龄为 14~83 岁,好发年龄 16~35 岁,女性稍多于男性,分布无种族差异,无地域差异。因其临床症状酷似——

败血症或感染引起的变态反应,又被称为变应性亚败血症,1987 年以后统一命名为成人 Still 病^[1-2]。由于该病临床表现多样化并且诊断复杂,同时具备感染性疾病、血液系统某些恶性疾病的特点,诊断和鉴别诊断存在较难之处,加之临床上滥用抗生素的现象非常普遍,治疗上不够规范(激素的选择、剂量和疗程;免疫抑制剂的使用等),因此漏诊、误诊率高。以往普遍认为此病预后良好,但近年来我院内科、感染科和 ICU 收治的 AOSD 患者合并感染性休克、急性肝衰竭、噬血细胞综合征、ARDS 等严

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院内科(武汉, 430030)
²华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科
通信作者:马科, E-mail: markusleo@hotmail.com

重并发症不在少数,病死率高。因此本文收集了 2012~2016 年来我院收治的成人 Still 疾病患者 53 例,并进行了临床资料分析和文献复习,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我院内科、感染科、ICU 于 2012~2016 年收治的 53 例 AOSD 患者,其中男 25 例,女 28 例。患者年龄 17~63 岁,住院时间平均(23.17±11.53) d(5~56 d)。53 例患者中,首发症状为发热者 37 例(69.8%),皮疹和(或)关节痛者 7 例(13.2%),皮疹多位于四肢、躯干和颈部,以红色斑丘疹较为常见,热退后消失,而关节受累以膝盖关节受累者较多,伴淋巴结肿大者 5 例(9.4%),肝脾肿大者 3 例(5.7%),肌肉疼痛 1 例(1.9%)。这些患者中并发噬血综合征、急性呼吸窘迫综合征、多器官功能衰竭的患者 13 例,给予激素冲击、免疫抑制剂和持续床边血透后,部分患者病情有所好转,但有仍 6 例死亡,发生严重并发症的患者病死率约 46.2%,本研究中出现并发症和死亡的患者统一定义为预后差患者,余为预后好患者。

入院后常规检查患者血常规、红细胞沉降率、C 反应蛋白、血清铁蛋白、血脂、凝血三项、抗核抗体、类风湿因子、血气分析、肿瘤标志物、血培养等。通过分析,铁蛋白平均值(14 385.03±19 213.52) μg/L(范围 1 159~86 704 μg/L),治疗后铁蛋白平均值(8063.61±13 223.56) μg/L(范围 32~53 391 μg/L)。降钙素原平均值(0.84±1.76) ng/ml(范围 0.1~10.32 ng/ml),白介素-6 平均值(49.87±122.81) pg/ml(范围 4~687 pg/ml),血沉平均值(63.9±40.7) mm/h(范围 12~237 mm/h)。C 反应蛋白平均值(78.98±77.68) mg/L(范围 10~302 mg/L)。白细胞平均值(13.87±6.94)×10⁹/L[范围(2.32~36.39)×10⁹/L],中性粒细胞百分比平均值(83.33±8.97)%(范围 53.8%~95.9%)。

1.2 诊断标准

所有患者符合 1992 年日本成人 Still 病研究委员会提出的诊断标准^[3]。主要标准:①发热>39℃并持续 1 周以上;②关节痛持续 2 周以上;③典型皮疹;④白细胞增高>10×10⁹/L(中性粒细胞>0.80)。次要标准:①咽痛;②淋巴结和(或)脾大;③肝功能异常;④类风湿因子阴性和抗核抗体阴性。排除感染性疾病、恶性肿瘤及其他风湿病。以上诊断指标中符合 5 项或以上(其中主要指标需 2 项或以上)可诊断为 AOSD。

1.3 纳入排除标准

符合上述 AOSD 主要诊断标准,住院资料完整。凡是不符合上述诊断标准,资料不完整、不确

切,或者可疑诊断,或合并其他疾病的病例,均排除在外。

1.4 统计学处理

本实验采用 GraphPad Prism 6.0 对实验数据进行处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异比较采用 *t* 检验或非参数检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同预后患者临床相关指标基线水平比较

预后好与预后差患者的临床指标基线水平比较差异无统计学意义(*N. S.*):基线铁蛋白水平[(14 270±19 070) μg/L vs. (15 240±22 150) μg/L, *N. S.*],降钙素原[(1.03±1.96) ng/ml vs. (0.80±1.26) ng/ml, *N. S.*],白介素 6[(100.5±160.7) pg/ml vs. (196.2±203.6) pg/ml, *N. S.*],血沉[(63.89±42.01) mm/h vs. (74.67±20.34) mm/h, *N. S.*],C 反应蛋白[(109.4±67.11) mg/L vs. (138.6±146.9) mg/L, *N. S.*],白细胞计数[(14.17±6.94)×10⁹/L vs. (11.57±7.13)×10⁹/L, *N. S.*],中性粒细胞百分比[(83.5±8.79)% vs. (82±11.17)%, *N. S.*]。见图 1。

2.2 治疗后不同预后患者铁蛋白水平比较

与治疗前比较,预后差患者治疗后铁蛋白仍进行性上升[(31 810±17 710) μg/L vs. (15 240±22 150) μg/L, *P*<0.001],而预后好患者铁蛋白明显下降[(4 898±8 938) μg/L vs. (14 270±19 070) μg/L, *P*<0.001]。治疗后,预后好患者铁蛋白水平明显低于预后差患者[(4 898±8 938) μg/L vs. (31 810±17 710) μg/L, *P*<0.001]。见图 2。

3 讨论

近年来伴随临床诊疗水平的提高,对 AOSD 这一疾病的理解越来越深刻,AOSD 也称为亚急性败血症,是以高热、皮疹、关节疼痛为主要临床表现,严重时伴多器官功能损害的一类疾病^[4-5],可能与感染、遗传和免疫异常(淋巴细胞、浆细胞浸润、IgG、IgM、RF)有关,也有报道表明和某些感染(例如链球菌、肠耶尔森菌、病毒、葡萄球菌)和遗传因素(HLA-B8、Bw35、B44、DR4)有关,疾病相关的细胞因子有 TNF-α、IL-1、IL-2、IL-6 等^[6-8]。治疗上一般抗生素治疗无效,糖皮质激素和免疫抑制剂治疗有效^[9]。

既往报道 AOSD 以女性稍多,这与本研究中的数据基本一致。在临床上,此病常被误诊为感染性疾病,因此本文也对感染性疾病的相关标志物在 AOSD 中的表达水平进行了分析,例如降钙素原、白介素-6、血沉、C 反应蛋白、白细胞等指标。我们发现,对于降钙素原来说,以怀疑感染临界值 0.5 来看,大部分患者基本正常,少数有升高。对于白

介素-6 和 C 反应蛋白来说,大部分患者有升高,

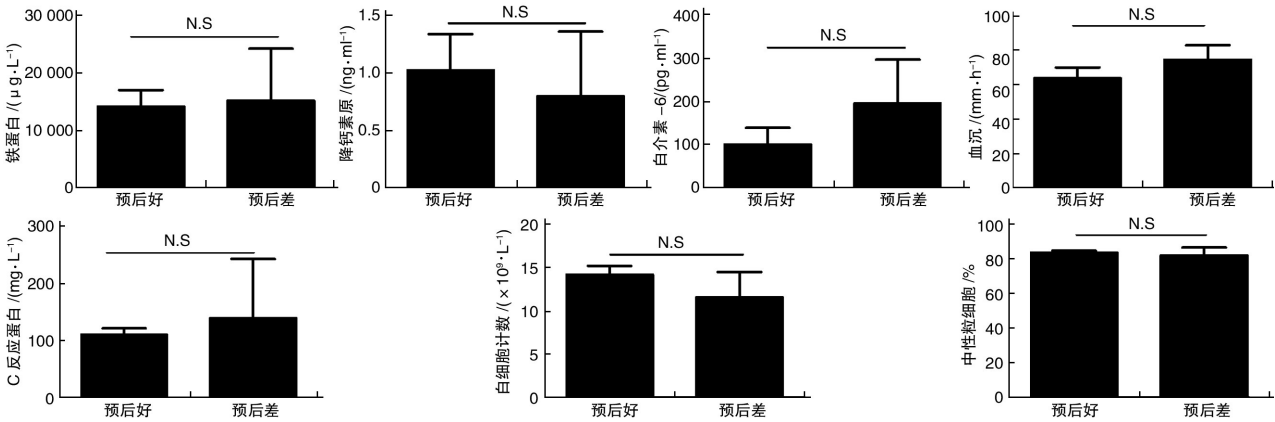


图 1 不同预后患者指标基线水平比较

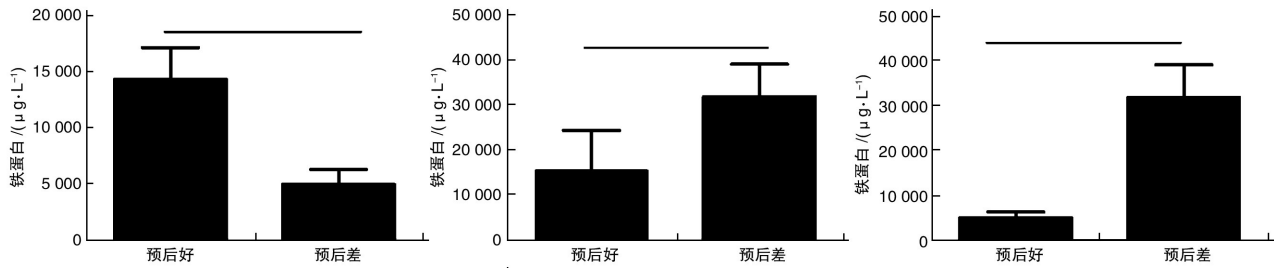


图 2 治疗后不同预后患者铁蛋白水平比较

而对于血沉来看,大部分患者较正常值相比较是明显升高,这和 AOSD 具有自身免疫性疾病的特点是密切相关的^[4]。对于铁蛋白而言,几乎所有患者的均有明显增高,而且大多增高 5~10 倍以上。对于预后而言,基线的铁蛋白水平无明显差异,但治疗后,尤其是糖皮质激素和免疫抑制剂治疗后,不同预后患者的铁蛋白水平存在明显差异。以往有报道铁蛋白对 AOSD 有一定诊断意义^[10],对于普通的感染性疾病而言,铁蛋白亦可以增高,但和 AOSD 铁蛋白升高的幅度相比较远远不及。在本研究中,大部分患者铁蛋白水平大于 5 000,重症患者大于 50 000;而对于疗效而言,治疗后,预后较好患者铁蛋白多有明显下降,而预后差的患者多无变化甚至进一步增高。这在以后的临床工作中可能是一个值得借鉴的地方。如果铁蛋白较正常值明显增高(5~10 倍以上),对诊断此病有重要意义。另外,如果在治疗过程中,铁蛋白未见明显下降,或仍持续上升,则多提示预后不良,对临床诊治具有重要的预警作用,对于这一部分患者需要尽快行激素冲击、免疫抑制剂、血透等治疗。

对 AOSD 而言,临床上面临的主要问题在于误诊(主要是感染性疾病的鉴别诊断)、漏诊率高(以往对该病认识不够)、诊断和鉴别诊断困难、抗生素使用不规范、激素和免疫抑制剂的使用不规范等。

通过本研究,可以对临床 AOSD 的诊治提供一定的参考。首先从辅检来看,PCT 等指标大多未见明显增高,而血沉、C 反应蛋白、铁蛋白等指标明显增高,本研究中大部分患者(75%)的铁蛋白水平超过正常值 10 倍以上,这和以往报道也是相类似的,因此临床上碰到符合 AOSD 临床表现,而常规抗感染治疗效果不佳,铁蛋白指标明显高于正常值时,要高度怀疑 AOSD 可能。目前有观点认为血清铁蛋白的水平与疾病的活动性相关,可作为判断疗效的指标之一,本研究也有相似之处,本组 53 例患者中,预后较好患者经治疗后血清铁蛋白均有下降,但在少数预后差的患者当中,治疗后铁蛋白仍持续升高。AOSD 尚无统一的治疗方案,对于目前来说主要治疗方案有:非甾体消炎药和糖皮质激素,大部分患者对激素治疗反应较好,特别对以系统症状为主的 AOSD 患者疗效更佳。本文大部分患者通过运用糖皮质激素治疗预后良好,少部分患者如效果不佳或出现噬血细胞综合征等严重并发症可考虑激素冲击治疗,加用免疫抑制剂或生物制剂,例如 TNF 拮抗剂、IL-1 α 拮抗剂、甲氨蝶呤、免疫球蛋白、环磷酸胺、环孢素,同时可考虑行血液透析^[11-13]。

综上所述,AOSD 是一种以发热、皮疹、伴随关节症状为主要表现的全身性疾病,铁蛋白的水平以

及动态变化对该病的诊治具有重要意义,该疾病总体来说对激素治疗敏感,且预后良好,但对于少数发生噬血细胞综合征、多器官功能衰竭等并发症,同时治疗后铁蛋白仍持续增高的这部分患者,病死率仍然较高,临床上对此类患者需高度警惕。同时,由于 AOSD 是排除性诊断疾病,即使确诊后仍要加强随访,并警惕转化为肿瘤、感染等其他疾病可能,并及时调整治疗方案,追踪随访其预后。

参考文献

[1] Bagnari V, Colina M, Ciancio G, et al. Adult-onset Still's disease[J]. Rheumatol Int, 2010, 30(7): 855—862.

[2] 翟永志, 杨光, 张志强, 等. 不明原因发热 229 例病因诊断[J]. 中国全科医学, 2011, 14(24): 2773—2774.

[3] Yamaguchi M, Ohta A, Tsunecmatsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease[J]. J Rheumatol, 1992, 19(3): 424—430.

[4] 中华医学会风湿病学分会. 成人斯蒂尔病诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(7): 487—489.

[5] Kádár J, Petrovicz E. Adult-onset Still's disease[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2004, 18(5): 663—676.

[6] Aikawa N E, Ribeiro A C, Saad C G, et al. Is anti-TNF switching in refractory Still's disease safe and effective? [J]. Clin Rheumatol, 2011, 30(8): 1129—1134.

[7] Chen D Y, Lan J L, Lin F J, et al. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of pa-

tients with active untreated adult onset Still's disease [J]. J Rheumatol, 2004, 31(11): 2189—2198.

[8] 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[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(11): 1149—1159.

[9] 杨岫岩, 梁柳琴, 许韩师, 等. 尼美舒利与甲氨蝶呤联合治疗成人斯蒂尔病的随机临床试验[J]. 中国药物与临床, 2002, 2(4): 213—216.

[10] Fautrel B, Le Moël G, Saint-Marcoux B, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease[J]. J Rheumatol, 28(2): 322—329.

[11] Bae C B, Jung J Y, Kim H A, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(4): e451.

[12] Albet J B, Le T H, Marinho A, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature [J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(12): 1596—1601.

[13] Fischer-Betz R, Specker C, Schneider M. Successful outcome of two pregnancies in patients with adult-onset Still's disease treated with IL-1 receptor antagonist [J]. Clin Exp Rheumatol, 2011, 29(6): 1021—1023.

(收稿日期: 2017-05-09)

(上接第 436 页)

nary artery disease and non-ST elevation acute coronary syndrome patients; an optical coherence tomography study[J]. Atherosclerosis, 2014, 235(2): 532—537.

[13] Kobayashi N, Takano M, Hata N, et al. Matrix Metalloproteinase-9 as a Marker for Plaque Rupture and a Predictor of Adverse Clinical Outcome in Patients with Acute Coronary Syndrome: An Optical Coherence Tomography Study [J]. Cardiology, 2016, 135

(1): 56—65.

[14] Peng W J, Yan J W, Wan Y N, et al. Matrix Metalloproteinases: A review of their structure and role in systemic sclerosis[J]. J Clin Immunol, 2012, 32(6): 1409—1414.

[15] 舒平, 刘迪, 周惠云. 急性冠状动脉综合征患者血清胶原降解成分的变化及其意义[J]. 中国心血管杂志, 2005, 10(3): 183—185.

(收稿日期: 2017-04-19)