DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0472

文章编号 1671-8852(2025)11-1481-07

以噬血细胞性淋巴组织细胞增多症为首发症状儿童系统性红斑狼疮的临床特点并文献复习

万丽君 武 贝 杨 琰 谭 沛 赵阿兰 詹晓芸 芦映红 黄 娟

华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院儿童血液科 湖北 武汉 430070

摘要 目的：通过查阅文献总结以噬血细胞性淋巴组织细胞增多症（HLH）为首发症状的儿童系统性红斑狼疮（JSLE）-巨噬细胞活化综合征（MAS）病例特点，并报道1例典型病例为临床诊疗提供参考。方法：计算机检索PubMed、The Cochrane Library、CNKI、Web of Science和万方数据库，收集从建库至2024年5月1日发表的以HLH为首发症状的JSLE文献，总结其临床表现、实验室检查、治疗及临床转归，并报道1例典型案例。结果：本文案例系国内报道第7例。以HLH为首发症状的JSLE均有发热及血两系或三系下降，其他临床表现异质性较高。实验室方面均有肝功能异常，乳酸脱氢酶显著升高和铁蛋白异常上升常见；自然杀伤（NK）细胞比例下降但活性下降不常见，可溶性白细胞介素-2受体α链（sCD25）异常者不常见；骨髓噬血现象常见；早期肾功能均正常，尿常规可见尿蛋白或潜血阳性；起病时抗核抗体（ANA）阳性率不高；治疗多予甲泼尼松龙冲击疗法，预后良好。结论：以HLH起病的JSLE罕见，异质性高，对于持续发热，先达到HLH标准患儿应迅速启动原发病查找；同时应加大基因组学、表观组学、代谢组学等多组学研究，探明其发病机制。

关键词 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症；首发症状；儿童系统性红斑狼疮

中图分类号 R725.5

文献标识码 A

开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Clinical characteristics of juvenile systemic lupus erythematosus with hemophagocytic lymphohistiocytosis as the first symptom and literature review

WAN Lijun, WU Bei, YANG Yan, TAN Pei, ZHAO Alan, ZHAN Xiaoyun, LU Yinghong, HUANG Juan

Department of Pediatric Hematology, Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430070, Hubei, China

Abstract

Objective: To review reported cases of juvenile systemic lupus erythematosus - macrophage activation syndrome (JSLE-MAS) initially presenting as hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), summarize their characteristics, and describe a typical JSLE-HLH case to inform clinical diagnosis and treatment. **Methods:** A computerized search of PubMed, The Cochrane Library, CNKI, Web of Science and Wanfang databases was conducted to collect the literature on children with HLH as the first symptom of JSLE, which was published from the establishment of the library to May 2024, and we summarized its clinical manifestations, laboratory tests, treatment and clinical outcome. Then we reported a typical case of JSLE. **Results:** JSLE with HLH as the initial symptom presented with fever

作者简介：万丽君，女，1990—，主治医师，主要从事儿童血液系统疾病究，E-mail:1013467592@qq.com

通信作者：黄娟，女，1971—，医学硕士，主任医师，主要从事儿童血液系统及罕见病研究，E-mail:48431279@qq.com

and a decrease in two or three blood cell lines, while other clinical manifestations showed high heterogeneity. Laboratory findings included abnormal liver function, significantly elevated lactate dehydrogenase, and abnormally increased ferritin levels; decreased natural killer (NK) cell proportions but decreased activity was uncommon, and soluble interleukin-2 receptor alpha chain (sCD25) abnormalities were rare; bone marrow hemophagocytosis was common. Early renal function was normal, and urine routine tests showed proteinuria or positive occult blood; the positive rate of antinuclear antibody (ANA) at the onset was not high. Treatment mainly involved high-dose methylprednisolone shock therapy, with a good prognosis. This paper reported the 7th case in China. **Conclusion:** JSLE with HLH as the initial symptom is rare and highly heterogeneous. For children with persistent fever who meet the HLH criteria, the search for the primary disease should be initiated promptly. At the same time, it is necessary to increase the study of genome, epigenomics, metabolomics and other omics to explore its pathogenesis.

Key Words Hemophagocytic Lymphohistiocytosis; Initial Symptom; Juvenile Systemic Lupus Erythematosus

儿童系统性红斑狼疮(juvenile systemic lupus erythematosus,JSLE)是一种异质性强且发病机制复杂的慢性自身免疫性疾病,其特征包括多器官受累、存在多种自身抗体以及补体下降等[1]。巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome,MAS)是噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis,HLH)的类型之一,也是儿童风湿免疫疾病中的一种严重并发症,其发展迅速且死亡率高[2]。

近年来,JSLE相关的MAS日益受到关注,但以HLH首发起病的SLE病例在文献中的报道相对较少,目前尚缺乏对此类特殊起病形式病例的临床特点进行系统总结的研究。因此,本文通过检索和复习相关文献,分析总结其临床表现、实验室检查、治疗及临床转归,并报道1例以HLH为首发症状JSLE,以提高对此类JSLE-MAS的认识。

1 对象与方法

1.1 文献检索 以“系统性红斑狼疮”“噬血细胞综合征”“巨噬细胞活化综合征”为检索词,检索项限定在关键词中,时间截至2024年5月,在中国知网(CNKI)、万方数据库中检索国内文献,以“systemic lupus erythematosus”“hemophagocytic syndrome”“hemophagocytic lymphohistiocytosis”为检索词在PubMed、The Cochrane Library、Web of Science数据库中检索英文文献。文献纳入标准:以HLH或MAS起病尚未开始原发病治疗的首诊SLE;首诊SLE,同时达到HLH或MAS诊断标准。排除标准:年龄大于18岁者;既往有SLE病史;首诊SLE,治疗过程中进展为MAS者。

1.2 病例报道

1.2.1 *一般资料* 患儿,女,13岁6月。因“发热7 d,发现血两系下降1 d”于2024年5月3日14时入院。患儿7 d前无明显诱因出现发热,最高体温39.3 ℃,发热时诉头痛,热退后好转。偶有畏寒寒战,无抽搐,无咳嗽,无尿频、尿急及尿痛,无关节肿痛及肌肉酸痛,曾在当地门诊治疗4 d(具体诊断及用药不详),仍反复发热,随来我院,门诊查血常规示白细胞和血小板两系下降。遂以“发热待查、血两系下降原因待查”收入院。起病以来,患儿精神一般,食欲欠佳,二便正常,睡眠可,体质量无下降。其母G1P1,系足月顺产。既往身体健康。否认家族性遗传性病史。

1.2.2 *诊治经过* 体温:37.9 ℃,心率:91次·min^{-1},呼吸:20次·min^{-1},血压:108/64 mmHg,体质量:49.0 kg。精神一般,面部散在红色丘疹及少量痤疮,面颊潮红。全身浅表淋巴结无肿大。双侧颊黏膜见白斑,拭之不去。心肺查体无异常,胸骨及四肢无压痛。腹软,肝肋下未及,脾肋下3 cm可触及,质中。四肢关节无红肿热痛。神经系统查体无异常。入院诊断:①血两系下降原因待查:感染性?炎症性?血液系统疾病?②鹅口疮。入院后完善相关检查:咽拭子靶向测序(targeted next-generation sequencing,tNGS),血培养、(1-3)-β-D葡聚糖检测[(1-3)-β-D-glucan test,G实验]、血涂片、EB病毒(Epstein-Barr病毒)抗体、C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、降钙素原(procalcitonin,PCT)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)、血清铁蛋白(Ferritin,SF)、抗链球菌溶血

素“O”(Anti-Streptolysin "O"，抗“O”)、抗核抗体、抗核抗体谱、血生化，二便常规，骨髓细胞形态学及培养，肝脾及心脏超声等。予哌拉西林他唑巴坦静滴(2.25 g，每日 2 次)，制霉菌素涂口腔(每日 3 次)。入院第 2 天(5 月 4 日)部分结果回报，血常规：白细胞计数 $2.11\times10^{9}\cdot L^{-1}$，血小板总数 $51\times10^{9}\cdot L^{-1}$。CRP：1.97 $mg\cdot L^{-1}$，PCT：0.33 $ng\cdot mL^{-1}$。tNGS：白念珠菌 $>1.0\times10^{6}$ $copies\cdot mL^{-1}$，咽峡炎链球菌群为 6.8×10^{3} $copies\cdot mL^{-1}$，血 G 试验 <51.2 $pg\cdot mL^{-1}$(阴性)，考虑口腔念珠菌感染；肝肾功能、心肌酶谱及电解质：乳酸脱氢酶 588 $U\cdot L^{-1}$，白蛋白 33.5 $g\cdot L^{-1}$，总蛋白 64.6 $g\cdot L^{-1}$，γ-谷氨酰转肽酶 46 $U\cdot L^{-1}$，丙氨酸氨基转移酶 39 $U\cdot L^{-1}$，天冬氨酸氨基转移酶 51 $U\cdot L^{-1}$及碱性磷酸酶 63 $U\cdot L^{-1}$，余正常。凝血功能正常范围，D-二聚体 2.51 $\mu g\cdot mL^{-1}$。ESR：34.00 $mm\cdot h^{-1}$。外周血细胞形态学：未见异常形态细胞。尿常规正常。SF：1 271.00 $ng\cdot mL^{-1}$，腹部超声示脾脏肋下 3 cm。高度怀疑 HLH，立即完善相关检查：血甘油三酯、自然杀伤(natural killer，NK)细胞活性及可溶性白细胞介素-2 受体 α 链(soluble interleukin-2 receptor alpha chain，sCD25)水平及脑脊液检测等。5 月 6 日结果回报：抗核抗体阳性(均质型 1∶640)，EB 病毒抗体提示既往感染，SF 为 1 620.00 $ng\cdot mL^{-1}$，血甘油三酯(空腹)：4.98 $mmol\cdot L^{-1}$，骨髓细胞形态学：骨髓增生活跃，未见原始及幼稚细胞，各阶段细胞形态无异常，粒系核左移，巨核细胞轻度成熟障碍，血小板数目偏少，偶见吞噬型网状细胞，吞噬物主要为色素颗粒和血小板(图 1)。

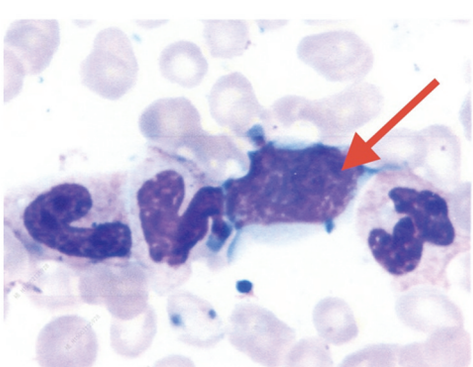


图 1　骨髓细胞学中噬血细胞(瑞氏染色×100)

患儿持续高热，血两系减少，甘油三酯≥3.0 $mmol\cdot L^{-1}$，SF≥500 $ng\cdot mL^{-1}$，骨髓提示有噬血现象，临床诊断 HLH。结合患儿性别、年龄、颜面部不典型皮疹及抗核抗体结果考虑风湿免疫相关 HLH(SLE 可能性大)，立即予甲泼尼松龙冲击治疗(15～30 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$)及丙种球蛋白(0.4～0.5 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$)静脉滴注。5 月 7 日结果：脑脊液生化及常规无异常，涂片未找到幼稚细胞；多种抗体阳性包括抗双链 DNA 抗体(IIF)阳性，抗 SS-A60 抗体 130.00 $AU\cdot mL^{-1}$(阳性)，抗增殖细胞核抗原抗体 171.00 $AU\cdot mL^{-1}$(阳性)，抗核糖体 P 蛋白抗体 392.00 $AU\cdot mL^{-1}$(阳性)，抗组蛋白抗体 518.00 $AU\cdot mL^{-1}$(阳性)，抗核小体抗体 271.00 $AU\cdot mL^{-1}$(阳性)，参考文献[1]修正诊断：JSLE-MAS，继续予以甲泼尼龙冲击治疗(共 4 d)，丙种球蛋白(共 20 g)，加用环孢素及羟氯喹口服。5 月 10 日结果回报：NK 细胞活性为 12.35%(参考值≥15.11%)，sCD25 为 2 436 $pg\cdot mL^{-1}$(参考值 $<6\,400$ $pg\cdot mL^{-1}$)。5 月 14 日起因肾功能受损进行性加重行血浆置换(Plasmapheresis，PE)治疗 3 次，肾功能好转后于 5 月 22 日及 6 月 5 日输注利妥昔单抗(达伯华，国药准字 YBS00212020)(375 $mg\cdot m^{-2}$)2 次，6 月 20 日起序贯输注贝利尤单抗[1](倍力腾，批准文号 S20190032)(10 $mg\cdot kg^{-1}$)，2 周 1 次。目前继续随访中，病情稳定。

2　结果

2.1　文献纳入　去除重复和资料不全者共检索到中文文献 30 篇(含学位论文 2 篇)和 31 篇英文文献，仅 16 篇文献(含 6 篇中文[3-8]、10 篇英文[9-18])符合纳入标准，仔细阅读文献，以 HLH 或 MAS 起病的 JSLE 的不足百例，有详细资料的国外 11 例，国内 6 例，本例为国内第 7 例。

2.2　17 例患儿一般情况　年龄最大为 18 岁，最小为 8 岁，中位年龄为 11 岁；女 12 例，男 5 例。临床特点总结如下：17 例均发热(100%)；8 例患儿有皮疹(47%)；13 例患儿淋巴结肿大(64.7%)；浮肿 7 例(41.2%)；口腔溃疡 6 例(35.3%)；消化道症状 10 例(58.8%)；呼吸道症状 5 例(29.4%)；心血管系统症状 2 例(11.8%)；关节症状 3 例(17.6%)；神经及精神症状 3 例(17.6%)；脱发 2 例(11.8%)；雷诺现象 2 例(11.8%)；预后良好 15 例(88.2%)。详细情况见表 1、2。

2.3　实验室检查　17 例中血细胞一系下降 2 例，两系下降 5 例，三系下降 10 例；13 例记录或描述 SF 均升高；4 例记录 CRP，轻度异常；6 例记录 ESR，5 例升高，1 例正常；肝功能 16 例异常，其中 10 例中度升高，6 例轻度升高；8 例记录甘油三酯，6 例升高，2 例正常；10 例记录 LDH，均显著升高；11 例记录纤维

表1 中文文献6例患儿一般情况及临床表现汇总

观察项目	病例1[3]	病例2[4]	病例3[5]	病例4[6]	病例5[7]	病例6[8]
发病时间	1998年	2014年	2018年	2019年	2019年	2024年
性别	女	女	女	女	男	男
年龄	18岁	12岁	10岁5月	9岁2月	8岁	15岁
发热时间	持续1周	间断半月	持续10 d	20余d	间断半月	反复1月
入院体温/℃	39	36.4	37～40	40	/	38
皮疹	＋	＋	＋	/	＋	＋
淋巴结肿	＋	＋	＋	＋	＋	/
口腔溃疡	/	/	＋	＋	＋	/
水肿	＋	＋	/	＋	/	＋
神经系统	/	/	/	/	/	头晕
呼吸系统	胸闷	咳嗽	/	/	/	/
消化系统	腹痛、脾大	肝脾肿大	/	/	肝脾大	/
循环系统	心慌	/	/	/	/	/
关节肿痛	＋	/	/	/	/	/
脱发现象	＋	/	/	/	/	/
雷诺现象	＋	/	/	/	/	/

“＋”:阳性;“/”:文献未记录。

表2 英文文献11例患儿一般情况及临床表现汇总

观察项目	病例1[9]	病例2[10]	病例3[11]	病例4[11]	病例5[12]	病例6[13]	病例7[14]	病例8[15]	病例9[16]	病例10[17]	病例11[18]
发病时间	2010年	/	1987年	1989年	/	/	/	/	/	/	/
性别	男	男	女	女	女	男	女	女	女	女	女
年龄/岁	11	17	13	9	10	18	14	15	18	11	15
发热	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
入院体温/℃	36.9	/	/	/	/	/	38.5	40	38.3	/	37.8
皮疹	/	/	/	/	/	＋	/	/	＋	＋	/
淋巴结肿	/	＋	/	/	＋	＋	＋	/	/	＋	＋
口腔溃疡	＋	/	/	/	/	＋	/	/	/	/	＋
浮肿	＋	/	/	/	/	/	/	/	＋	/	＋
神经系统	/	/	＋	/	/	/	＋	/	/	/	/
呼吸系统	/	/	/	/	/	/	＋	＋	/	＋	/
消化系统	/	＋	＋	＋	＋	/	/	＋	＋	/	＋
心脏	/	/	/	/	/	/	/	/	/	＋	/
关节	/	/	/	/	/	/	/	/	＋	/	＋
脱发	/	/	/	/	/	/	/	/	＋	/	＋
雷诺现象	＋	/	/	/	/	/	/	/	＋	/	/

“＋”:阳性;“/”:文献未记录。

蛋白原,10例低于1.5 g·L^{-1},1例正常;4例记录NK细胞比例均下降;2例记录NK细胞活性下降;3例记录sCD25,2例显著上升,另1例正常;16例行骨髓检查,14例有噬血现象,2例无噬血现象;1例行脑脊液检查,结果为阴性;10例记录ANA,8例阳性,2例正常;13例记录多种抗体结果,均有多种抗体阳性;17例中9例记录尿常规,9例有蛋白尿,3例伴有红细胞,1例伴潜血阳性。由于英文文献中大部分病例仅提及检验指标出现异常,检验指标不全面,缺少具体数值,故此处不做列表汇总,中文文献6例详细记录见表3。

2.4 影像学总结 6例行胸部X线或CT,4例异常,2例正常;5例行腹部超声或CT,均有异常;2例行心脏超声,均异常;1例行关节超声,异常。中文文献6例详细情况见表4。英文文献中行影像学检查的记载较少,故此处不做列表汇总,其中第9例患儿胸部影像学显示双侧胸腔少量积液,第11例患儿胸部X线无明显异常;第6例患儿腹部超声显示轻

表 3　中文文献 6 例患儿相关检验结果汇总

实验室检验	病例					
	1[3]	2[4]	3[5]	4[6]	5[7]	6[8]
WBC/10^9•L^{-1}	5.27	1.00	3.39	1.93	1.96	2.87
HB/g•L^{-1}	89	63	77	85	103	86
PLT/10^9•L^{-1}	21	59	20	91	99	66
骨髓涂片	＋	－	＋	＋	＋	＋
ESR/mm•h^{-1}	110	60	2	/	27	/
SF/μg•L^{-1}	/	4 000	/	40 000	3 148	22 300
ALT/U•L^{-1}	267.0	308.0	134.1	68.0	100.3	314.0
AST/U•L^{-1}	195.0	493.0	341.9	－	58.9	389.0
TG/mmol•L^{-1}	/	/	2.07	3.80	/	/
LDH/U•L^{-1}	/	1 068	3 312	/	988	4 638
BUN/mmol•L^{-1}	/	2.80	3.91	/	/	/
Cr/μmol•L^{-1}	/	35.20	28.60	/	/	/
FIB/g•L^{-1}	/	1.788	0.50	1.47	/	0.29
尿常规	＋	＋	＋	＋	－	－
ANA	1∶20	1∶320	＋	1∶100	N	＋
抗dsDNA/%	272	－	/	－	/	/
NK细胞比例/%	/	4.72	/	3.00	＋	3.80
NK细胞活性	/	/	/	＋	/	/
sCD25/U•mL^{-1}	－	/	－	/	1 653	25 883
C3/C4	/	/	/	＋	/	＋

WBC：白细胞计数；HB：血红蛋白；PLT：血小板计数；ESR：红细胞沉降率；SF：血清铁蛋白；ALT：丙氨酸氨基转移酶；AST：天冬氨酸氨基转移酶；TG：甘油三酯；LDH：乳酸脱氢酶；BUN：血尿素氮；Cr：肌酐；FIB：纤维蛋白原；ANA：抗核抗体；dsDNA：双链DNA；sCD25：可溶性白细胞介素-2受体α链；C3：补体成分3；C4：补体成分4。“＋”：阳性；“－”：阴性；“N”：正常；“/”：文献未记录。

度肝脾肿大，少量腹水，第9例患儿腹部超声显示中度弥漫性肝硬化和铁沉积，脾肿大，明显腹水。

2.5　治疗总结　6例予甲基强的松龙冲击疗法，1例予甲基强的松龙冲击疗法再予咪唑立宾片，2月后改用他克莫司，1例先予丙种球蛋白静脉滴注，确诊后加用地塞米松静脉滴注，1例予丙种球蛋白、类固醇静脉滴注，1例予甲基强的松龙冲击疗法及丙种球蛋白静脉滴注，1例先予甲基强的松龙冲击疗法，再予丙种球蛋白及环孢素静脉滴注，1例予哌拉西林和他唑巴坦、地塞米松、吡喹酮、霉酚酸酯及类固醇，1例予甲基强的松龙冲击疗法及口服环孢素，2例予类固醇静脉滴注，1例予类固醇、丙种球蛋白、依托泊苷＋环孢素A＋抗CD20单克隆抗体药物，然后加入CYP静脉滴注，1例予类固醇、细胞色素P450酶静脉滴注，血浆置换。17例中除1例放弃，2例死亡，其余预后良好，其中2例有随访，病情稳定，中文文献6例详见表5，英文文献11例详见表6。

3　讨论

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症（hemophagocytic lymphohistiocutosis，HLH）是一种遗传性或获得性免疫调节功能异常导致的过度炎症反应综合征，如果发现、诊断及治疗不及时可致患儿死亡。根据是否有明确的基因异常，HLH可分为原发性和继发性两类。原发性HLH由遗传性淋巴细胞毒功能受损或炎症活性相关基因缺陷导致。继发性HLH包括肿瘤相关、风湿免疫相关、感染相关、其他如移植相关、嵌合抗原受体T细胞免疫疗法（chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy，CAR-T）治疗、妊娠及药物相关等，通常无已知的HLH致病基因缺陷即家族史。本例患儿在外院发热7 d，出现血两系下降，入住我院第3天，已符合HLH-2004诊

表 4　中文文献 6 例患儿影像学结果汇总

影像学检查	病例 1[3]	病例 2[4]	病例 3[5]	病例 4[6]	病例 5[7]	病例 6[8]
胸片或胸部CT	双肺间质性改变，左肺胸水	－	少量胸腔积液并双肺间质浸润，少量心包积液	－	左肺炎症性小结；纵隔及双侧腋窝多发淋巴结	无异常
腹部超声或腹部CT	－	－	肝脾大，胰腺稍饱满	－	肝脾增大	－
心脏超声	大量心包积液，肺动脉高压	心包少量积液	－	－	－	－
关节超声或CT	－	少量积液	－	－	－	－

表 5　中文文献 6 例患儿诊治经过、结局及随访汇总

项目	病例 1[3]	病例 2[4]	病例 3[5]	病例 4[6]	病例 5[7]	病例 6[8]
诊治经过	甲基强的松龙冲击、环磷酰胺	甲基强的松龙、环孢素、丙种球蛋白	甲泼尼龙冲击、丙种球蛋白、输注冰冻血浆、红细胞等	甲泼尼龙冲击、丙种球蛋白、环孢素	丙种球蛋白、地塞米松、吗替麦考酚酯	甲泼尼龙、吗替麦考酚酯
结局	血象正常出院	好转出院	放弃治疗	好转出院	好转出院	好转出院
随访	无	无	无	随访5个月病情稳定	不详	随访2年余，病情稳定

表6 英文文献11例患儿诊治经过及结局

项目	病例1[9]	病例2[10]	病例3[11]	病例4[11]	病例5[12]	病例6[13]	病例7[14]	病例8[15]	病例9[16]	病例10[17]	病例11[18]
诊治经过	甲基强的松龙冲击、强的松龙、咪唑立宾、他克莫司	类固醇、丙种球蛋白、依托泊苷+环孢素A+抗-CD20+细胞色素P450酶，送ICU	丙种球蛋白、大剂量类固醇	甲基强的松龙冲击、丙种球蛋白	类固醇、血浆置换、细胞色素P450酶	甲基强的松龙冲击、强的松龙、羟氯喹	丙种球蛋白、环孢素、强的松龙	类固醇、丙种球蛋白	哌拉西林、他唑巴坦、地塞米松、类固醇、吡喹酮、霉酚酸酯	类固醇、送ICU	甲泼尼龙、环孢素
结局	好转出院	好转出院	好转出院	死亡	好转出院	好转出院	好转出院	死亡	好转出院	好转出院	好转出院

断标准[19]8条指标中的5条，确诊“HLH”。入院第4天结合ANA及多种抗核抗体结果，参照文献[1]，确诊SLE，修订诊断为JSLE-MAS。患儿既往体健，发病前无SLE临床表现及体征，故本例系以HLH为首发症状JSLE。

JSLE本身即一种免疫功能紊乱性慢性炎症性疾病，在疾病活动或感染时易触发T细胞和巨噬细胞过度活化和增殖，产生炎症因子风暴致MAS发生。JSLE合并MAS已有较多报道，而以MAS起病的JSLE报道不多，迄今为止最大样本量的1篇文献报道[20]，403例SLE中38例MAS，发病率为9%，其中诊断SLE同时存在MAS的患儿26例，即6%的儿童SLE以MAS起病。另外一篇也涉及20例SLE起病时存在MAS[21]，但2篇文献均未单独对此类以噬血细胞综合征为首发或重叠症状患儿的临床表现、实验室、治疗及预后进行分析，我们认为有必要对这类患儿的临床特点进一步总结研究，以利于HLH的精准诊治。通过阅读文献，我们总结出，包括本例报道在内的以HLH为首发症状的17例JSLE患儿，最小8岁，最大18岁（中位年龄为11岁），男/女（5/12），即发病年龄多为大龄儿童或青少年，且女性患者多见。这些患儿的临床有以下特点，除外均有发热及两系或三系细胞下降这两个需高度警惕HLH的基本特征外，其他临床表现则异质性较高，如不典型皮疹、口腔溃疡、局部淋巴结肿大、偶见呼吸系统、消化系统、心血管系统、关节和神经精神症状等，造成对JSLE的临床诊断的指向性不强。实验室检验方面：①几乎都有肝功能异常（16/17）。发热、血细胞下降和肝功能异常即构成HLH三联征。②SF异常升高（本研究中SF均超过3 000 μg•L^{-1}，最高的达40 000 μg•L^{-1}）。SF≥500 μg•L^{-1}是HLH诊断标准之一，虽灵敏度不高[19]，但SF显著升高对HLH则有强烈的提示意义[22]。③骨髓噬血现象常见（14/16），此与成人SLE-MAS不完全一致[23]。④肾功能早期均正常，但尿常规异常常见：17例中9例记录尿常规，9例有蛋白尿，3例伴有红细胞，1例伴潜血阳性。⑤ANA（JSLE诊断最基本纳入标准）早期不全是阳性（6例记录ANA患儿中2例阴性，2例弱阳性，2例阳性）。以上检测对诊断HLH指向性更强，但对诊断JSLE的指向性不够，致确诊JSLE-MAS滞后或困难[24]。本研究还发现对于HLH患儿进行了NK细胞活性和可溶性CD25检测的例数不多，且异常者也不多见，为更好地理解HLH的发病机制，需广泛开展这两项技术。

本文通过总结和分析既往报道的病例及我院一例患者的临床特点得出以下关于以HLH为首发症状的JSLE诊断的经验：①应关注年龄和性别，对于大龄儿童及青少年患者，尤其是女性，要警惕JSLE的可能性。②尽管骨髓噬血现象在HLH诊断中的重要性未被特别强调，但根据本文的总结结果，以HLH起病的JSLE患儿中噬血现象较为常见。因此，我们强烈建议对高度怀疑HLH的患儿尽早进行骨髓细胞形态学检查，必要时多次多部位检查。这不仅有助于快速获得确诊依据（如本文报道的1例患儿，骨穿发现噬血现象后即确诊HLH），同时也提示有骨髓噬血现象的HLH患儿需警惕风湿免疫相关性原发病的筛查。③尿常规虽为非特异性常规检测，但如果HLH患儿的尿检结果显示尿蛋白、红细胞或潜血阳性，则需警惕JSLE的可能性。

综上，以HLH为首发症状的JSLE临床异质性高。对于长期发热且已符合HLH诊断标准的患儿，在HLH诊治的同时应迅速查找原发病，以便及时启动JSLE-MAS精准治疗并改善预后。同时，从发病机制上看，HLH主要与NK细胞和细胞毒性T淋巴细胞（CTL）介导的穿孔素依赖的细胞毒作用缺陷有关，而SLE发病机制目前尚未完全明确，包括遗传、感染、环境等多种因素[19]，随着基因突变检测及鉴定技术不断发展，继发性HLH和原发性HLH之间的界限变得模糊[25]，目前认为继发性HLH也存在一定

的遗传背景;因此我们将本病的发病机制作为下一步的研究方向。

参考文献

[1] 中华医学会儿科学分会风湿病学组, 中国医师协会风湿免疫科医师分会儿科学组, 海峡两岸医药卫生交流协会风湿免疫病学专业委员会儿童学组, 等 . 儿童系统性红斑狼疮临床诊断与治疗专家共识(2022 版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(9): 641-652.
Rheumatology Group of the Pediatrics Branch of the Chinese Medical Association, Pediatrics Group of the Rheumatology and Immunology Branch of the Chinese Medical Association, Pediatrics Group of the Rheumatology and Immunology Committee of the Cross-Strait Medical and Health Exchange Association, et al. Expert consensus on clinical diagnosis and treatment of childhood systemic lupus erythematosus(2022 version)[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2022, 37(9): 641-652.

[2] 中国医师协会儿科医师分会风湿免疫学组, 中国儿童免疫与健康联盟,《中国实用儿科杂志》编辑委员会 . 儿童风湿性疾病相关巨噬细胞活化综合征诊断与治疗专家共识之一: 总论篇[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(11): 825-831.
Rheumatology and Immunology Group of the Pediatricians Branch of the Chinese Medical Doctors' Association, China Alliance for Childhood Immunity and Health, Editorial Board of Chinese Journal of Practical Pediatrics. One of the consensus of experts on the diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome associated with rheumatic diseases in children-General Introduction[J]. China Ind Econ, 2020, 35(11): 825-831.

[3] 滕玉芬, 古丽娜, 武丽群, 等 . 系统性红斑狼疮伴嗜血细胞综合征 2 例[J]. 中华风湿病学杂志, 1998, 2(2): 123-124.
TENG Y F, GU L N, WU L Q, et al. 2 cases of systemic lupus erythematosus with hemophagocytic syndrome[J]. Chin J Rheumatol, 1998, 2(2): 123-124.

[4] 姜敏, 张志泉, 余慧, 等 . 系统性红斑狼疮并发巨噬细胞活化综合征临床报道并文献复习[J]. 国际儿科学杂志, 2014, 41(4): 441-443.
JIANG M, ZHANG Z Q, YU H, et al. Clinical report and literature review of systemic lupus erythematosus complicated with macrophage activation syndrome[J]. Int J Pediatr, 2014, 41(4): 441-443.

[5] 钟英杰, 徐珊珊, 王楠, 等 . 儿童系统性红斑狼疮合并巨噬细胞活化综合征 1 例报道[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(7): 1245-1246.
ZHONG Y J, XU S S, WANG N, et al. A case report of systemic lupus erythematosus complicated with macrophage activation syndrome in children[J]. Chin J Lab Diagn, 2018, 22(7): 1245-1246.

[6] 梁楠, 包瑛, 骞佩, 等 . 儿童系统性红斑狼疮合并巨噬细胞活化综合征 2 例报告[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(2): 161-164.
LIANG N, BAO Y, QIAN P, et al. Systemic lupus erythematosus combined with macrophage activation syndrome in children: A report of 2 cases[J]. Chin J Pract Pediatr, 2019, 34(2): 161-164.

[7] 姚坤宇, 刘聪聪, 张丽, 等 . 以巨噬细胞活化综合征起病的儿童系统性红斑狼疮 1 例报告并文献复习[J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(3): 379-382.
YAO K Y, LIU C C, ZHANG L, et al. Systemic lupus erythematosus in children with macrophage activation syndrome: A case report and literature review[J]. J Shanxi Med Univ, 2019, 50(3): 379-382.

[8] 邢莉娜, 张文娟, 唐星磊, 等 . 儿童系统性红斑狼疮合并噬血细胞综合征 1 例[J]. 山西医科大学学报, 2024, 55(1): 128-130.
XING L N, ZHANG W J, TANG X L, et al. A case of systemic lupus erythematosus complicated with hemophagocytic syndrome in children[J]. J Shanxi Med Univ, 2024, 55(1): 128-130.

[9] ONO A, KAWASAKI Y, KANNO S, et al. A case of a child with sle presenting with hps as a primary manifestation[J]. Fukushima J Med Sci, 2014, 60(2): 181-186.

[10] LAMBOTTE O, KHELLAF M, HARMOUCHE H, et al. Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome[J]. Medicine, 2006, 85(3): 169-182.

[11] LIN C I, YU H H, LEE J H, et al. Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients with autoimmune diseases[J]. Clin Rheumatol, 2012, 31(8): 1223-1230.

[12] MCCANN L J, HASSON N, PILKINGTON C A. Macrophage activation syndrome as an early presentation of Lupus[J]. J Rheumatol, 2006, 33(2): 438-440.

[13] TAN C L, YAHAYA M H, AHMAD N S, et al. Macrophage activation syndrome as an initial presentation of systemic lupus erythematosus with sensorineural hearing loss in a young male patient[J]. BMJ Case Rep, 2020, 13(3): e233330.

[14] YEAP S T, SHEEN J M, KUO H C, et al. Macrophage activation syndrome as initial presentation of systemic lupus erythematosus[J]. Pediatr Neonatol, 2008, 49(2): 39-42.

(下转第 1505 页)