

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.01.014

细胞因子对系统性儿童特发性关节炎合并噬血细胞综合征的早期诊断价值*

张晓琪, 吴尉明, 胡 妮, 陈天舒, 潘秋辉, 李怀远[△]

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心检验科, 上海 200127

摘要:目的 通过分析系统性儿童特发性关节炎(sJIA)合并噬血细胞综合征(MAS)患儿的临床检测指标,探索早期诊断标志物,为临床诊疗提供依据和指导。**方法** 选取2022年8月至2024年12月该中心收治的15例sJIA合并MAS患儿作为sJIA-MAS组,另选取同期该中心收治的35例单纯sJIA患儿作为sJIA组。通过医院电子病历系统收集2组患儿的基线资料,包括年龄、性别、临床表现及血常规、常规生化指标和15种细胞因子的检查结果,并统计分析这些指标在2组间的差异。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析细胞因子对sJIA合并MAS的早期诊断价值,再将约登指数前3的细胞因子用于并联和串联试验,进一步进行ROC曲线分析。**结果** sJIA-MAS组转氨酶、乳酸脱氢酶、白细胞介素(IL)-8、IL-18、干扰素(IFN)- α 、肿瘤坏死因子(TNF)- β 、IL-2受体(IL-2R)、IL-6、IL-10、IL-17、IFN- γ 水平均明显高于sJIA组,骨髓嗜血现象、肝肿大、脾肿大及血清转氨酶升高发生率均高于sJIA组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);sJIA-MAS组白细胞计数、血小板计数、清蛋白水平均明显低于sJIA组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,IFN- γ 、IL-10、IL-2R、IL-6、IL-17、IL-8、IL-18、IFN- α 、TNF- β 诊断sJIA合并MAS的曲线下面积(AUC)分别为0.935、0.878、0.859、0.888、0.874、0.723、0.743、0.768、0.817。在各项指标联合检测中,IFN- γ +IL-10的并联检测显示出良好的早期筛查能力,表现出极高的灵敏度(100.0%)和较大的AUC(0.886)。而串联检测的组合均表现出较高的特异度,其中IFN- γ +IL-6的串联检测展现出最佳的平衡性,AUC为0.890,灵敏度为86.7%,特异度为91.4%;IL-10+IL-6的串联检测表现其次,AUC为0.886,灵敏度为80.0%,特异度为97.1%。**结论** sJIA患儿临床发生肝脾肿大、血清转氨酶升高、骨髓嗜血现象时需考虑是否合并MAS,细胞因子及实验室指标水平的变化可能与MAS的发生密切相关,IFN- γ 、IL-10、IL-2R、IL-6、IL-17检测在MAS的早期诊断中具有较高的应用价值。通过串联和并联检测,多个组合能够有效提高诊断的灵敏度和特异度,为MAS的早期诊断提供了有效的诊断工具,但结果的可靠性需通过扩大样本量进一步验证。

关键词: 系统性儿童特发性关节炎; 噬血细胞综合征; 细胞因子; 干扰素- γ ; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R726.8; R559; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2026)01-0080-08

Early diagnostic value of cytokines in systemic childhood idiopathic arthritis with hemophagocytic syndrome*

ZHANG Xiaoqi, WU Weiming, HU Ni, CHEN Tianshu, PAN Qiuhui, LI Huaiyuan[△]

Department of Clinical Laboratory, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Abstract: Objective To analyze the clinical indicators of children with systemic childhood idiopathic arthritis (sJIA) combined with hemophagocytic lymphohistiocytosis (MAS), and to explore the early diagnostic markers, so as to provide basis and guidance for clinical diagnosis and treatment. **Methods** A total of 15 children with sJIA and MAS admitted to the center from August 2022 to December 2024 were selected as the sJIA-MAS group, and 35 children with simple sJIA admitted to the center during the same period were selected as the sJIA group. The baseline data of the two groups were collected through the hospital electronic medical record system, including age, gender, clinical manifestations, blood routine, routine biochemical indicators and 15 cytokines. The differences in these indicators between the two groups were statistically analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the early diagnostic value of cytokines for

* 基金项目: 上海市“科技创新行动计划”自然科学基金项目(23ZR1480200)。

作者简介: 张晓琪, 女, 主管技师, 主要从事儿童生化免疫学方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: lihuaiyuan@smc.com.cn。

引用格式: 张晓琪, 吴尉明, 胡妮, 等. 细胞因子对系统性儿童特发性关节炎合并噬血细胞综合征的早期诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(1): 80-87.

sJIA with MAS. The top 3 cytokines with Youden index were used in parallel and series tests for further ROC curve analysis. **Results** The levels of transaminase, lactate dehydrogenase, interleukin (IL)-8, IL-18, interferon (IFN)- α , tumor necrosis factor (TNF)- β , IL-2 receptor (IL-2R), IL-6, IL-10, IL-17 and Ifn- γ in sJIA-MAS group were significantly higher than those in sJIA group, the bone marrow hemophagocytosis, hepatomegaly, splenomegaly and elevated serum transaminase in sJIA-MAS group were higher than those in the sJIA group, and the incidences of the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The white blood cell count, platelet count, and albumin level in the sJIA-MAS group were significantly lower than those in the sJIA group ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the areas under the curve (AUC) of IFN- γ , IL-10, IL-2R, IL-6, IL-17, IL-8, IL-18, IFN- α and TNF- β in the diagnosis of sJIA combined with MAS were 0.935, 0.878, 0.859, 0.888, 0.874, 0.723, 0.743, 0.768, 0.817 respectively. In the combined detection of various indicators, the parallel test of IFN- γ +IL-10 showed good early screening ability, showing a very high sensitivity (100.0%) and a large AUC (0.886). The combination of IFN- γ +IL-6 showed the best balance, with an AUC of 0.890, a sensitivity of 86.7%, and a specificity of 91.4%. The performance of IL-10+IL-6 tandem test was the second, with an AUC of 0.886, a sensitivity of 80.0%, and a specificity of 97.1%. **Conclusion** MAS should be considered when children with sJIA have hepatosplenomegaly, elevated serum transaminase, and hemophagocytosis in bone marrow. The changes in cytokines and laboratory indicators may be closely related to the occurrence of MAS. The detection of IFN- γ , IL-10, IL-2R, IL-6, and IL-17 has high application value in the early diagnosis of MAS. Through series and parallel detection, multiple combinations can effectively improve the sensitivity and specificity of diagnosis, and provide an effective diagnostic tool for the early diagnosis of MAS. However, the reliability of the results needs to be further verified by expanding the sample size.

Key words: systemic childhood idiopathic arthritis; hemophagocytic lymphohistiocytosis; cytokines; interferon- γ ; tumor necrosis factor- α

系统性儿童特发性关节炎(sJIA)是JIA中具有独特临床表现的亚型,属于儿童风湿免疫系统的常见疾病。流行病学数据显示,sJIA在儿童中的年发病率为每10万人6.6例至15例^[1]。sJIA起病隐匿,典型症状包括皮疹、持续性弛张高热及关节炎,但这些症状并不特异,需结合实验室指标综合判断^[2]。噬血细胞综合征(MAS)是sJIA最危险的并发症之一,在病理学分类上归属于继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)范畴^[3],临床表现多为全身性炎症反应及免疫功能紊乱,病程进展迅速,患儿病死率可达8%~32%。早期预警与诊断对于降低sJIA合并MAS患儿病死率、提高疗效至关重要。由于当前尚无统一的临床诊断标准与指南,临床对于sJIA并发MAS的诊断主要依赖于非特异性症状及常规实验室检查,然而这些手段在灵敏度和特异度方面均存在局限,导致部分患儿无法得到早期诊断,进而延误治疗,严重危及患儿生命^[4]。随着分子生物学技术的快速发展,研究者们对细胞因子在炎症性疾病发病机制中的关键作用有了更深的认识。有研究表明,活动性sJIA或sJIA合并MAS的患儿血清白细胞介素(IL)-6水平呈明显升高趋势。值得注意的是,与单纯sJIA患儿比较,sJIA合并MAS患儿干扰素(IFN)- γ 及B细胞活化趋化因子(CXC)亚家族的趋化因子配体CXCL9和CXCL10水平均明显升高,且这些炎症因子的升高程度与疾病活动度呈明显正相关^[5]。由

此提示细胞因子可能在MAS的发病过程中扮演重要角色,并且有可能用于sJIA并发MAS的早期诊断。目前,国内关于细胞因子在sJIA并发MAS早期诊断中的应用研究尚处于起步阶段。本研究通过比较分析单纯sJIA和sJIA合并MAS患儿的临床资料,探讨细胞因子水平在sJIA合并MAS早期诊断中的潜在预警价值,旨在为临床医生提供更加敏感和特异的诊断方法,从而提高sJIA合并MAS疗效,降低患儿病死率。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年8月至2024年12月本中心收治的15例sJIA合并MAS患儿作为sJIA-MAS组。sJIA-MAS组中男7例,女8例,平均年龄(8.27 ± 4.06)岁。另选取同期性别、年龄相匹配的35例单纯sJIA患儿作为sJIA组。sJIA组中男17例,女18例,平均年龄(8.40 ± 4.13)岁。纳入标准:(1)sJIA诊断符合2001年加拿大埃德蒙顿sJIA诊断标准^[6];(2)MAS诊断符合2004年国际组织细胞协会制定的噬血细胞综合征标准^[7]和(或)2005年sJIA合并MAS的初步诊断标准^[8]和(或)2016年EULAR/ACR/儿童风湿病国际实验组织标准,并排除其他继发疾病(免疫介导的血小板减少症、传染性肝炎、内脏利什曼病、家族性高脂血症等)^[4];(3)临床资料完整;(4)未接受过激素治疗。排除标准:(1)合并其他自身免疫性疾病;(2)恶性肿瘤。2组性别、年龄比较,差异

均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心医学伦理委员会审核批准(SCMCIRB-K2025120-1)。

1.2 方法 通过医院电子病历系统收集所有患儿基线资料。(1)临床表现,包括发热、肝脾或淋巴结肿大、出血倾向、肝功能损伤、外周血细胞减少及中枢神经系统症状。(2)首次确诊及规范化治疗前的实验室检查数据,采用基于免疫多重检测技术的磁微粒发光法检测 IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-17、干扰素 (IFN)- γ 、IFN- α 、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、IL-2 受体 (IL-2R)、IL-18、TNF- β 水平,所用试剂盒购自南京艾拓生命科技有限公司,所用仪器为 Luminex MAGPIX 液态悬浮芯片检测仪;采用流式细胞计数法检测血常规指标,包括白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT),试剂盒购自希森美康生物科技有限公司,所用仪器为希森美康生物科技有限公司生产的电子血球计数仪 XN-1000;采用胶乳增强免疫比浊法检测 C 反应蛋白 (CRP) 水平,试剂盒购自奥普生物医药有限公司,所用仪器为奥普特定蛋白即时检测分析仪 1000;采用干化学法检测清蛋白 (ALB)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、乳酸脱氢酶 (LDH) 等各项生化指标水平,试剂盒购自奥森多医疗器械贸易 (中国) 有限公司,所用仪器为 Vitros 5600 生化免疫分析仪。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较采用

Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 IL-2R、IL-6、IL-10、IL-17、IFN- γ 、IL-8、IL-18、IFN- α 、TNF- β 对 sJIA 合并 MAS 的诊断价值。为了避免冗余和复杂度增加,限制了联合检测的指标数量,根据约登指数选取前 3 的细胞因子两两组合及 3 项组合,进行进一步的串联和并联检测,并绘制 ROC 曲线评估其诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 sJIA 组和 sJIA-MAS 组基线资料比较 sJIA-MAS 组肝肿大、脾肿大、血清转氨酶升高、骨髓噬血现象发生率均明显高于 sJIA 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);sJIA 组和 sJIA-MAS 组发热、热程、关节痛、皮疹、黄疸、淋巴结肿大、出血倾向、血细胞减少发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 sJIA 组和 sJIA-MAS 组实验室指标比较 sJIA-MAS 组 WBC、PLT 及 ALB 水平均明显低于 sJIA 组,ALT、AST、LDH 水平均明显高于 sJIA 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 sJIA 组和 sJIA-MAS 组 15 项细胞因子水平比较 sJIA-MAS 组 IL-2R、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、IL-18、IFN- γ 、IFN- α 、TNF- β 水平均明显高于 sJIA 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);sJIA 组和 sJIA-MAS 组 IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-12p70、TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1 sJIA 组和 sJIA-MAS 组基线资料比较[$n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	发热	热程(d)	关节痛	皮疹	黄疸	肝肿大
sJIA 组	35	35(100.00)	20(11,31)	30(85.71)	13(37.14)	0(0.00)	12(34.29)
sJIA-MAS 组	15	15(100.00)	25(19,37)	14(93.33)	10(66.67)	2(13.33)	11(73.33)
χ^2/Z		—	−1.114	0.081	3.685	—	6.445
<i>P</i>		—	0.265	0.776	0.055	0.086	0.011

组别	<i>n</i>	脾肿大	淋巴结肿大	出血倾向	血清转氨酶升高	血细胞减少	骨髓嗜血现象
sJIA 组	35	5(14.29)	17(48.57)	0(0.00)	1(2.86)	11(31.43)	6(17.14)
sJIA-MAS 组	15	7(46.67)	10(66.67)	1(6.67)	11(73.33)	8(53.33)	9(60.00)
χ^2/Z		4.391	1.384	—	24.859	2.138	7.256
<i>P</i>		0.036	0.239	0.300	<0.001	0.144	0.007

注:—表示采用 Fisher 确切概率法。

表 2 sJIA 组和 sJIA-MAS 组实验室指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	WBC($\times 10^9/L$)	PLT($\times 10^9/L$)	CRP(mg/L)
sJIA 组	35	18.00(14.10,20.60)	454.89 $\pm$ 131.24	73.10(48.40,95.50)
sJIA-MAS 组	15	10.10(6.90,14.03)	299.07 $\pm$ 151.97	53.80(23.30,78.50)
<i>Z/t</i>		4.054	3.669	1.323
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.186

续表 2 sJIA 组和 sJIA-MAS 组实验室指标比较[$M(P_{25},P_{75})$ 或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	ALB(g/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	LDH(U/L)
sJIA 组	35	36.40(34.30,39.20)	14.00(12.00,16.00)	25.00(19.00,33.00)	254.00(226.00,289.00)
sJIA-MAS 组	15	32.20(29.70,34.40)	94.00(21.00,150.00)	81.00(43.00,280.00)	662.00(468.00,1 127.00)
<i>Z</i> / <i>t</i>		3.133	−4.235	−4.396	−5.536
<i>P</i>		0.002	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 sJIA 组和 sJIA-MAS 组 15 项细胞因子水平比较[$M(P_{25},P_{75})$,pg/mL]

组别	<i>n</i>	IL-1β	IL-2	IL-2R	IL-4	IL-5
sJIA 组	35	3.70(3.00,5.00)	3.70(3.50,4.09)	206.90(161.30,298.00)	5.70(3.50,17.30)	3.60(3.00,5.80)
sJIA-MAS 组	15	4.80(3.30,6.20)	4.00(3.50,5.90)	499.80(314.40,1 105.60)	7.20(4.59,9.60)	4.10(3.30,8.70)
<i>Z</i>		−1.938	−0.785	−3.991	−0.582	−0.943
<i>P</i>		0.053	0.432	<0.001	0.560	0.346

组别	<i>n</i>	IL-6	IL-8	IL-10	IL-12p70	IL-17
sJIA 组	35	5.30(2.90,19.40)	25.20(15.40,42.60)	4.10(3.00,5.60)	4.30(3.80,5.50)	5.00(4.50,8.90)
sJIA-MAS 组	15	86.50(36.30,349.60)	73.50(32.50,186.40)	12.50(6.40,45.10)	4.59(4.00,7.90)	13.00(8.90,58.80)
<i>Z</i>		−4.309	−2.477	−4.204	−0.434	−4.165
<i>P</i>		<0.001	0.013	<0.001	0.664	<0.001

组别	<i>n</i>	IL-18	IFN-α	IFN-γ	TNF-α	TNF-β
sJIA 组	35	11.00(4.50,18.40)	5.20(4.50,6.80)	4.80(4.50,6.40)	3.80(3.40,4.30)	4.00(3.60,5.10)
sJIA-MAS 组	15	43.10(11.20,61.10)	12.80(6.80,17.39)	20.40(10.90,53.00)	4.00(3.10,4.30)	6.00(5.20,9.60)
<i>Z</i>		−2.700	−2.977	−4.841	−0.106	−3.529
<i>P</i>		0.007	0.003	<0.001	0.916	<0.001

2.4 IL-2R、IL-6、IL-10、IL-17、IFN-γ、IL-8、IL-18、IFN-α、TNF-β 对 sJIA 合并 MAS 的诊断价值 以 sJIA 患儿是否合并 MAS(是=1,否=0)作为状态变量,以 IL-2R、IL-6、IL-10、IL-17、IFN-γ、IL-8、IL-18、IFN-α、TNF-β 作为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,IFN-γ 诊断 sJIA 合并 MAS 的曲线下面积(AUC)最大,为 0.935,IL-10、IL-2R、IL-6、IL-17、IL-

8、IL-18、IFN-α、TNF-β 诊断 sJIA 合并 MAS 的 AUC 分别为 0.878、0.859、0.888、0.874、0.723、0.743、0.768、0.817。见表 4、图 1。为了构建高效的联合诊断模型,根据表 4 中各细胞因子的独立诊断价值,选取约登指数前 3 的指标(IFN-γ、IL-10 和 IL-6)进行两两组合和 3 项组合的串联和并联检测,其对 sJIA 合并 MAS 的诊断价值见表 5。

表 4 IL-2R、IL-6、IL-10、IL-17、IFN-γ、IL-8、IL-18、IFN-α、TNF-β 对 sJIA 合并 MAS 的诊断价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	<i>P</i>
IL-2R	307.100 pg/mL	0.859(0.745~0.973)	86.7	80.0	0.667	<0.001
IL-6	25.700 pg/mL	0.888(0.799~0.976)	93.3	77.2	0.705	<0.001
IL-10	6.250 pg/mL	0.878(0.767~0.989)	80.0	91.4	0.714	<0.001
IL-17	8.400 pg/mL	0.874(0.776~0.972)	86.7	74.3	0.610	<0.001
IFN-γ	7.600 pg/mL	0.935(0.870~1.000)	93.3	82.9	0.762	<0.001
IL-8	25.550 pg/mL	0.723(0.561~0.885)	86.7	51.4	0.381	0.013
IL-18	42.500 pg/mL	0.743(0.596~0.890)	53.3	94.3	0.476	0.007
IFN-α	6.750 pg/mL	0.768(0.617~0.918)	80.0	74.3	0.543	0.003
TNF-β	5.000 pg/mL	0.817(0.700~0.934)	86.7	74.3	0.610	<0.001

表 5 IFN-γ、IL-10、IL-6 串联和并联检测对 sJIA 合并 MAS 的诊断价值

联合检测	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
IFN-γ+IL-10					
串联	0.852(0.712~0.993)	73.3	97.1	0.704	<0.001
并联	0.886(0.795~0.977)	100.0	77.1	0.771	<0.001
IFN-γ+IL-6					
串联	0.890(0.776~1.000)	86.7	91.4	0.781	<0.001
并联	0.843(0.737~0.949)	100.0	68.6	0.686	<0.001
IL-10+IL-6					
串联	0.886(0.760~1.000)	80.0	97.1	0.771	<0.001
并联	0.824(0.703~0.945)	93.3	71.4	0.647	<0.001
IFN-γ+IL-10+IL-6					
串联	0.852(0.712~0.993)	73.3	97.1	0.704	<0.001
并联	0.814(0.700~0.929)	100.0	62.9	0.629	<0.001

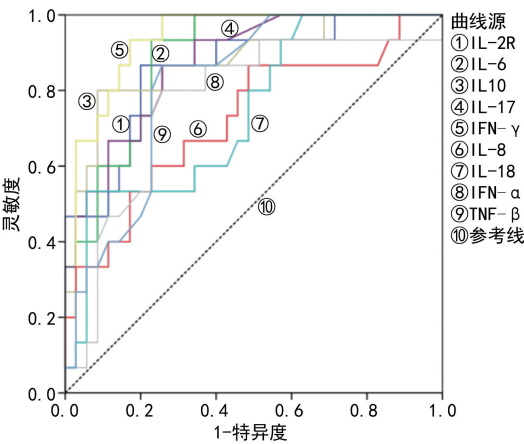


图 1 IL-2R、IL-6、IL-10、IL-17、IFN-γ、IL-8、IL-18、IFN-α、TNF-β 诊断 sJIA 合并 MAS 的 ROC 曲线

3 讨 论

sJIA 的主要临床症状是瘙痒性发热、皮疹、关节炎和全身炎症,7%~13% 的 JIA 患者会发展为 MAS^[8]。有研究支持 MAS 发病的“阈值疾病模式”理论,认为 MAS 的发生是遗传易感性、基础炎症状态和感染诱因共同作用的结果。具体而言,某些特定遗传背景与风湿性疾病特有的炎症微环境和诱因相互作用,可引发巨噬细胞和 T 细胞过度激活^[9]。近期一项针对 480 例 sJIA 患者的大样本研究显示,HLH 相关基因中 UNC13D 的罕见变异在合并 MAS 的 sJIA 患者中特异性富集($P=0.0047$),而 STXBP2 的罕见变异与 sJIA 整体发病相关,且 sJIA 患者携带 ≥ 2 个 HLH 基因罕见变异的比例(2.7%)明显高于健康对照的 1.1%($P=0.007$),提示这类遗传变异可能通过降低免疫细胞耐受炎症的阈值,促进 MAS 发生^[10]。在 MAS 发病机制中,固有免疫系统(单核/巨噬细胞、中性粒细胞及自然杀伤细胞)发挥关键作用:患者常

表现为自然杀伤细胞功能缺陷和穿孔素表达降低,同时伴有 CD8⁺ T 细胞抑制功能受损。这种免疫调节异常导致抗原提呈细胞与淋巴细胞间的持续相互作用,进而引起 T 细胞和巨噬细胞的异常增殖及炎症因子的持续释放^[11]。

本研究中肝功能损害是 sJIA-MAS 患者的明显临床特征,该组患儿肝损害发生率高达 73.33%,与 sJIA 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。本研究采用流式细胞计数法检测血常规指标、干化学法检测常规生化指标,数据显示,sJIA-MAS 组 ALT、AST、LDH 水平均明显高于 sJIA 组,这些指标水平升高可能反映了 MAS 相关肝损伤导致的细胞溶解现象。统计分析表明,sJIA-MAS 组肝脾肿大、肝功能损害及骨髓噬血现象发生率均明显高于 sJIA 对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。基于这些发现,临床实践中当 sJIA 患者出现肝脾肿大伴肝功能损害或骨髓噬血表现时,应当高度警惕 MAS 的发生。而 sJIA-MAS 组热程、发热、关节痛、皮疹、黄疸、淋巴结肿大、出血倾向、血细胞减少发生率与 sJIA 组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),由于这些临床表现均为 sJIA 的典型特征,因此它们并不具备鉴别 MAS 发生的特异性价值。

MAS 患者体内的巨噬细胞、自然杀伤细胞和 CTL 的持续激活会导致细胞因子过度释放,即所谓的“细胞因子风暴”,这是导致这些患者的病情恶化为多器官衰竭和死亡的原因。本研究采用磁微粒发光法检测 15 项细胞因子水平,发现 sJIA 组和 sJIA-MAS 组 IL-2R、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、IL-18、IFN-α、IFN-γ、TNF-β 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),这些细胞因子的激活在 MAS 的发病过程中起重要作用,具有较高的诊断价值,表明它们在 sJIA 合并 MAS 的诊断中也扮演着重要角色。IL-2R、IL-6、

IL-8、IL-10、IL-17、IL-18、IFN- α 、IFN- γ 、TNF- β 诊断 sJIA 合并 MAS 的 AUC 均较高,说明它们在诊断过程中具有较高的特异度和灵敏度。而 sJIA 组和 sJIA-MAS 组 IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-12P70、TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),但这些细胞因子的作用机制还需进一步研究。

细胞因子 IL-2R 即 IL-2 受体,是由多种细胞产生并作用于多种细胞的一类细胞因子。IL-2R 的活化可以促进 T 细胞的增殖和活化,进一步引发炎症反应和组织损伤。IL-6 主要由巨噬细胞和单核细胞分泌,在炎症反应中具有双向调节作用。游离的血清 IL-6 不仅通过结合细胞膜 gp130 受体激活 STAT-3、细胞外调节蛋白激酶-1/2 和磷脂酰肌醇 3 激酶等下游信号通路,介导促炎效应,而且还能与可溶性 gp80 受体结合形成复合物,进而发挥抗炎调节功能,这种独特的信号转导机制使 IL-6 能够动态平衡机体的炎症反应状态^[12]。感染信号通路占主导地位,可促进 T 细胞迁移、减少细胞凋亡、增加 T 细胞的细胞毒性并抑制 Treg 细胞分化^[13]。有研究表明,MAS 的细胞因子表达谱因其诱发病因而呈现明显差异,系统性自身炎症性疾病及朗格汉斯细胞组织细胞增生症相关的 MAS 病例中,IL-6 水平明显升高^[13];相比之下,EB 病毒感染引发的 MAS 患者则表现出相对较低的 IL-6 水平^[14]。通过综合分析 IL-6、IFN- γ 和 IL-10 间的结合比率,可为临床鉴别 MAS 的潜在基础疾病提供更具特异性的诊断依据^[14]。在 sJIA 患儿中,低 IL-6 水平通常预示着良好的预后^[15],然而 IL-6 在 MAS 患儿中的预后价值与相关机制仍需进一步研究。

IL-8 是一种属于 CXC 趋化因子家族的细胞因子,主要由巨噬细胞、上皮细胞和内皮细胞在发生炎症反应时产生。IL-8 具有很强的运动性,通过吸引中性粒细胞(尤其是中性白细胞)到炎症部位参与炎症反应和免疫调节。因此,IL-8 通常被认为是炎症反应和免疫反应的重要标志物。而在 sJIA 合并 MAS 患儿中,IL-8 水平通常会明显升高,这表明患儿体内存在炎症反应。近年来,人们对 IL-18 在小儿 sJIA-MAS 中的临床意义进行研究,发现患儿血清 IL-18 水平升高,与疾病活动性和关节损伤程度相关,且 IL-18/CXCL9 比值可有效区分 sJIA-MAS 与原发 HLH,诊断特异度达 94.0%^[16],也与本研究结果具有一致性。DONG 等^[17]通过小鼠模型与临床数据证实,sJIA-MAS 中 IL-18 可通过诱导 IFN- γ 生成,进一步激活 CD8⁺ T 细胞与单核巨噬细胞,同时抑制自然杀伤细胞毒性,形成“IL-18-IFN- γ 免疫细胞过度活化”的正反馈循环,这可能是本研究中 IL-18、IFN- γ 水平均明显升高且与疾病严重程度相关的核心机制。

IL-10 是一种细胞毒性 T 细胞分化因子和 CXC。一些非淋巴细胞,如巨噬细胞、单核细胞、上皮细胞和

角质细胞,也能产生 IL-10^[18]。CXCR33 作为 IL-10 的选择性受体,属于具有膜渗透特性的 7 亚基 G 蛋白偶联受体家族,其生物学功能主要体现在介导活化免疫细胞(包括化学激活的 T 淋巴细胞和巨噬细胞)向特定炎症部位的定向迁移和募集过程^[19]。IL-10 通过 CXCR3 受体介导的信号通路在固有免疫和适应性免疫系统中发挥多效的调控作用^[19]。TNF- α 与 IFN- γ 通过协同激活 JAK/STAT1/IRF1 信号通路发挥生物学效应,该信号转导通路通过上调诱导型一氧化氮(NO)合酶(iNOS)的表达,促进 NO 过量生成,进而导致广泛的 Caspase/FADD 依赖的细胞凋亡途径,导致大规模细胞死亡。这些病理生理过程共同构成了一个正反馈循环,最终促进细胞因子风暴的持续发展和恶化^[20]。IFN- γ 作为 MAS 病理过程中的关键调控因子,主要由 CD8⁺ T 细胞分泌并参与巨噬细胞的活化过程。有研究报道,MAS 患者新蝶呤水平明显升高,这一发现提示 IFN- γ 在 MAS 发病机制中起重要作用^[21-23]。sJIA-MAS 患者外周血中 CD4dimCD8⁺ T 细胞明显扩增(占 T 细胞的 15%~30%),该细胞亚群高表达 IFN- γ 及活化标志物(PD-1、CD95),且其数量与疾病严重程度呈正相关,是 IFN- γ 的主要功能亚群^[24]。

RUSCITTI 等^[25]研究发现,成人 Still 病(AOSD)-MAS 患者 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 水平均明显升高,而本研究中 sJIA-MAS 组以 IFN- γ 、IL-10、IL-6 水平升高为主,提示不同年龄相关自身炎症性疾病合并 MAS 的细胞因子驱动机制存在差异,需针对性制订诊断策略。HIYAMA 等^[26]发现,系统性红斑狼疮(SLE)-MAS 以 I 型 IFN 升高为特征,AOSD-MAS 以 IL-1 家族细胞因子升高为主,而本研究中 sJIA-MAS 组 IFN- γ 、IL-10、IL-6 水平均明显升高,进一步证实不同疾病合并 MAS 的细胞因子谱的异质性,也说明 IFN- γ 、IL-10、IL-6 在 sJIA-MAS 诊断中的独特价值。

本研究结果显示,sJIA-MAS 组 IFN- γ 、IL-10、IL-2R、IL-6、IL-17 水平均高于 sJIA 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),且 IFN- γ 、IL-10、IL-2R、IL-6、IL-17 诊断 sJIA 合并 MAS 的 AUC 分别为 0.935、0.878、0.859、0.888、0.874,表明其独立诊断价值较高。然而,考虑到单一指标在临床应用中的局限性,本研究进一步探索了基于约登指数最高的 3 项(IFN- γ 、IL-10、IL-6)的串联与并联联合诊断策略,以寻求诊断效能的优化。

本研究结果显示,IFN- γ 与 IL-10 的并联检测表现出极高的灵敏度(100.0%)和较大的 AUC(0.886)。本研究中未观察到漏诊病例,提示阴性结果对排除合并 MAS 的诊断具有高度可靠性,可以避免不必要的过度检查和治疗,但需注意 IFN- γ 与 IL-10 并联检测的特异度为 77.1%,临床应用时建议结合其他指标综合

判断。在串联检测的 ROC 曲线分析中,几种不同的联合组合显示了不同的诊断价值。具体来说,IFN- γ + IL-6 的串联检测表现最为均衡,AUC 为 0.890,灵敏度为 86.7%,特异度为 91.4%,约登指数为 0.781,显示其在早期诊断中的较高准确性和平衡性。IL-10 + IL-6 的串联检测表现其次,AUC 为 0.886,灵敏度为 80.0%,特异度为 97.1%,约登指数为 0.771,尽管灵敏度略低,但其特异度表现更优异,适合于需要高度排除诊断的情况。IFN- γ 、IL-10、IL-6 两两联合的串联检测均呈现较高的特异度,使其有望成为理想的确诊工具,为启动针对性的、高强度的免疫抑制治疗提供坚实的依据。在 IFN- γ 、IL-10、IL-6 双指标组合的基础上加入第 3 项指标后,并未观察到诊断效能进一步提升,IFN- γ + IL-10 + IL-6 的并联检测保持了 100.0% 的灵敏度,但其特异度和约登指数均有所下降。尽管本研究通过串联和并联检测获得了高灵敏度和特异度的诊断模型,但值得注意的是,由于样本量较小,这些结果的可靠性和普适性可能受到一定影响。因此,未来研究需扩大样本量进一步验证本研究的发现。

基于本研究初步发现的 IFN- γ 、IL-6、IL-10 等潜在诊断指标,结合近年临床研究进展,推测针对性靶向治疗或可为 sJIA-MAS 患儿提供参考方向:例如针对 IFN- γ 的 emapalumab 在小样本研究中显示出改善炎症指标的潜力^[27],JAK 抑制剂也被报道可辅助控制细胞因子风暴相关症状^[28],IL-1/IL-6 抑制剂则在部分病例中用于缓解基础炎症^[29]。考虑到本研究样本量较小,相关治疗建议仍需依托大样本临床研究进一步确认;未来可扩大样本量探索诊断指标与靶向治疗反应的匹配度,为个体化诊疗提供更可靠的循证依据。

综上所述,对于确诊或疑诊的 sJIA 患者临床表现出现肝脾肿大、肝功能损伤、骨髓噬血现象时,应高度警惕合并 MAS 的可能性。IFN- γ 、IL-10、IL-2R、IL-6、IL-17 在 sJIA 合并 MAS 的早期鉴别与诊断中具有重要作用,5 项水平变化与 MAS 的发生和发展密切相关,可作为 MAS 的重要诊断指标。然而,目前对于 IFN- γ 、IL-10、IL-2R、IL-6、IL-17 在 MAS 中的具体作用机制仍需进一步研究。例如,IL-10 在 MAS 中的抗炎作用是否受到其他炎症因子的影响,以及 IFN- γ 如何调控 MAS 的病理生理过程等。这些问题的解答将有助于更深入地理解 MAS 的发病机制,为 MAS 的治疗提供新的思路和方法。此外,尽管 IFN- γ 、IL-10、IL-2R、IL-6、IL-17 在 sJIA 合并 MAS 的早期诊断中具有较高的应用价值,但仍需结合其他临床指标进行综合判断。因此,未来的研究应关注如何将 IFN- γ 、IL-10、IL-2R、IL-6、IL-17 与其他临床指标相结合,以提高 MAS 诊断的准确性和疗效。

参考文献

- [1] PETTY R E, SOUTHWOOD T R, MANNERS P, et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 [J]. J Rheumatol, 2004, 31(2): 390-392.
- [2] 明阳灿, 徐辉甫, 兰伟文, 等. 儿童巨噬细胞活化综合征的临床特征[J]. 广西医学, 2022, 44(15): 1716-1720.
- [3] 石晓萌, 罗颖, 何庭艳, 等. 全身型幼年特发性关节炎患儿发生巨噬细胞活化综合征的早期预警指标[J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(6): 531-537.
- [4] 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]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(3): 566-576.
- [5] 王佳涛, 卢燕鸣. 细胞因子与全身型幼年特发性关节炎的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2023, 50(11): 763-767.
- [6] KIM K H, KIM D S. Juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and differential diagnosis [J]. Korean J Pediatr, 2010, 53(11): 931-935.
- [7] HENTER J I, HORNE A C, ARICÓ M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2): 124-131.
- [8] 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.
- [9] RAVELLI A, GROM A A, BEHRENS E 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.
- [10] MARQUES M C, RUBIN D, SHULDINER E G, et al. Enrichment of rare variants of hemophagocytic lymphohistiocytosis genes in

- systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2024, 76(10):1566-1572.
- [11] 石晓萌. 单中心 36 例儿童巨噬细胞活化综合征临床分析及全身型幼年特发性关节炎合并巨噬细胞活化综合征的早期预警指标研究[D]. 沈阳:中国医科大学, 2022.
- [12] TROVATO M, SCIACCHITANO S, FACCIO-LÀ A, et al. Interleukin-6 signalling as a valuable cornerstone for molecular medicine (Review)[J]. Int J Mol Med, 2021, 47(6):107.
- [13] VICK E J, PATEL K, PROUET P, et al. Proliferation through activation: hemophagocytic lymphohistiocytosis in hematologic malignancy[J]. Blood Adv, 2017, 1(12):779-791.
- [14] ZHAO X X, LIAN H Y, ZHANG L, et al. Significance of serum Th1/Th2 cytokine levels in underlying disease classification of childhood HLH[J]. Cytokine, 2022, 149:155729.
- [15] CHEN S T, WEI A, MA H H, et al. Clinical features and prognostic factors of children with chronic active epstein-barr virus infection: a retrospective analysis of a single center[J]. J Pediatr (Rio J), 2021, 238:268-274.
- [16] VASTERT S J, CANNY S P, CANNA S W, et al. Cytokine storm syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. Adv Exp Med Biol, 2024, 1448:323-353.
- [17] DONG Y J, WANG T, WU H X. Heterogeneity of macrophage activation syndrome and treatment progression[J]. Front Immunol, 2024, 15:1389710.
- [18] TUMPEY T M, CHENG H, YAN X T, et al. Chemokine synthesis in the HSV-1-infected cornea and its suppression by interleukin-10[J]. J Leukoc Biol, 1998, 63(4):486-492.
- [19] JABEEN T, LEONARD P, JAMALUDDIN H, et al. Structure of mouse IP-10, a chemokine[J]. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr, 2008, 64(Pt 6):611-619.
- [20] JALALI M M, SOLEIMANI R, FOUMANI A A, et al. Add-on probiotics in patients with persistent allergic rhinitis: a randomized crossover clinical trial[J]. Laryngoscope, 2019, 129(8):1744-1750.
- [21] BRACAGLIA C, DE GRAAF K, PIRES MAFON D, et al. Elevated circulating levels of interferon- γ and interferon- γ -induced chemokines characterise patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(1):166-172.
- [22] TAKAKURA M, SHIMIZU M, IRABU H, et al. Comparison of serum biomarkers for the diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. Clin Immunol, 2019, 208:108252.
- [23] STRIPPOLI R, CAIELLO I, DE BENEDETTI F. Reaching the threshold: a multilayer pathogenesis of macrophage activation syndrome[J]. J Rheumatol, 2013, 40(6):761-767.
- [24] DE MATTEIS A, COLUCCI M, ROSSI M N, et al. Expansion of CD4dimCD8⁺ T cells characterizes macrophage activation syndrome and other secondary HLH[J]. Blood, 2022, 140(3):262-273.
- [25] RUSCITTI P, URSINI F, BERARDICURTI O, et al. Cytokine profile, ferritin and multi-visceral involvement characterize macrophage activation syndrome during adult-onset still's disease[J]. Rheumatology (Oxford), 2022, 62(1):321-329.
- [26] HIYAMA T, KURASAWA K, HASEGAWA A N, et al. Differences and similarities in cytokine profiles of macrophage activation syndrome in systemic lupus erythematosus and adult-onset still's disease[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(7):3407-3416.
- [27] DE BENEDETTI F, GROM A A, BROGAN P A, et al. Efficacy and safety of emapalumab in macrophage activation syndrome[J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82(6):857-865.
- [28] HE T, XIA Y, LUO Y, et al. JAK inhibitors in systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. Front Pediatr, 2023, 11:1134312.
- [29] ROOD J E, REZK A, POGORILER J, et al. Improvement of refractory systemic juvenile idiopathic arthritis-associated lung disease with single-agent blockade of IL-1 β and IL-18[J]. J Clin Immunol, 2023, 43(1):101-108.

(收稿日期:2025-06-25 修回日期:2025-09-27)

(编辑:周晓凤)