

化疗治疗成人斯蒂尔病继发巨噬细胞活化综合征导致休克3例并文献复习



肖文艳^{1,2}, 华天凤^{1,2}, 郑瑶^{1,2}, 李惠^{1,2}, 杨旻^{1,2}

1. 安徽医科大学第二附属医院重症医学二科(合肥 230601)
2. 安徽医科大学第二附属医院心肺复苏与危重病实验室(合肥 230601)

【摘要】成人斯蒂尔病(adult-onset Still's disease, AOSD)合并巨噬细胞综合征(macrophage activation syndrome, MAS)是一类少见但严重的自身免疫性疾病,其病死率高达30%~50%。多数文献报道AOSD继发MAS可导致血细胞减少及肝、肾、肺等多器官功能损害,但AOSD继发MAS导致危及生命的循环衰竭且常规抗休克治疗无效的情况却鲜有报道。本研究对安徽医科大学第二附属医院重症医学科于2017年10月至2018年4月收治的3例AOSD继发MAS导致休克的患者的临床资料进行报告,并复习相关文献资料。研究反映临床上对一些血液系统肿瘤或风湿性疾病患者出现难以解释的循环衰竭,特别是合并铁蛋白显著升高时,往往提示可能存在噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)或MAS,而早期识别与及时治疗可利于改善患者预后。

【关键词】成人斯蒂尔病;巨噬细胞活化综合征;休克;化疗

Chemotherapy for 3 cases of shock caused by macrophage activation syndrome secondary to adult-onset Still's disease and an associated literature review

Wen-Yan XIAO^{1,2}, Tian-Feng HUA^{1,2}, Yao ZHENG^{1,2}, Hui LI^{1,2}, Min YANG^{1,2}

1. The 2nd Department of Intensive Care Unit, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China

2. The Laboratory of Cardiopulmonary Resuscitation and Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China

Corresponding author: Min YANG, E-mail: 512130761@qq.com

【Abstract】Adult-onset Still's disease(AOSD) with macrophage activation syndrome(MAS) is a rare autoimmune disease with a reported fatality rate as high as 20%~30%. Many studies have reported that MAS secondary to AOSD can lead to hemocytopenia and damage the liver, kidney, lung and other organs, but there have been few reports of life-threatening circulatory failure where circulation is ineffective and difficult to treat by conventional therapy. This study reports the clinical data of 3 patients with shock caused by MAS secondary to AOSD admitted to the Intensive Care unit (ICU) from October 2017 to April 2018, and then

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202102019

基金项目: 国家自然科学基金(82072134, 81601661); 安徽医科大学校科研基金(2019xkj032)

通信作者: 杨旻, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: 512130761@qq.com

presents a review of the relevant literature. This case series shows that circulatory failure in some patients with hematological malignancies or rheumatic diseases that is difficult to explain by conventional theories, especially when accompanied by significant increase in ferritin levels, often indicates the possible existence of hemophagocytic lymphohistiocytosis or MAS. Early recognition and timely treatment may be beneficial to improve patients' prognosis of.

【Keywords】 Chemotherapy; Adult-onset Still's disease; Macrophage activation syndrome; Shock

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 通常分为原发性和继发性两类, 第一类与遗传因素有关, 由于基因缺陷影响 NK 细胞、T 细胞的功能, 使机体天然免疫功能受损; 第二类继发于自身免疫性疾病或血液系统肿瘤, 是一种获得性疾病。继发于风湿免疫性疾病的 HLH 称为巨噬细胞活化综合征 (macrophage activation syndrome, MAS)^[1]。大部分风湿性疾病都会继发 MAS, 如成人斯蒂尔病 (adult-onset Still's disease, AOSD)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 等。继发 MAS 是自身免疫性疾病中一种少见但严重威胁生命的并发症, 其病死率高达 30%~50%^[2-4]。多项研究表明 AOSD 继发 MAS 可导致血细胞减少及肝、肾、肺等多器官功能损害^[3-4], 但鲜有出现危及生命的循环衰竭且常规抗休克治疗无效的情况。本研究对 3 例 AOSD 继发 MAS 导致休克患者的临床资料进行报告, 并复习相关文献, 旨在提高临床对该类疾病的早期诊断与治疗。

1 临床资料

病例 1, 女, 19 岁, 因发热、皮疹伴关节肿痛 10 余天, 急诊入住我院感染科。入院时体温达到 40.4 °C, 伴有双腕、左踝、右膝关节肿痛及颜面、下肢充血性皮疹, 同时伴有颌下、腋下、腠窝淋巴结肿大, 肝脏触及肿大。发病前有咽痛等上呼吸道感染病史, 入院后予以阿奇霉素联合更昔洛韦抗感染, 同时完善血培养、骨髓活检与培养、TORCH、EBV、CMV 病毒核酸及风湿免疫指标等生化指标检查。住院期间患者体温呈弛张热型, 且皮疹反复。经讨论患者符合 Yamaguchi 诊断标准和 Fautrel 诊断标准^[5-6], 诊断 AOSD 明确, 遵照指南给予甲泼尼龙 (80 mg bid) 控制病情。入院第 13 天患者出现血压下降 (BP 87/48 mmHg), 心率增快 (bpm 120~130 次/min), 意识模糊伴尿少,

且呈现严重的酸中毒、高乳酸血症, 转入 ICU 后气管插管行机械通气, 大剂量血管活性药物维持血压 (去甲肾上腺素 $1.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), 同时予以连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 等器官支持, 在积极补液抗休克的同时, 加用美罗培南联合万古霉素及卡波芬净抗感染治疗。鉴于患者存在凝血功能异常及血小板减少、血清铁蛋白 (serum ferritin, SF) 显著升高 (SF 31 504 ng/mL)、低纤维蛋白原血症 (Fib 0.9 g/L) 的情况, 全院多学科会诊认为患者无明确的感染及肿瘤病灶, 且目前诊断依据符合国际组织细胞协会的 HLH-2004 标准^[7], 考虑 AOSD 继发 MAS。按照指南推荐予以甲泼尼龙 (500 mg/d)、丙种球蛋白 (20 g/d) 以及联合环孢素 A (50 mg bid) 治疗, 但患者循环功能未见改善, 仍需大剂量血管活性药物维持。入 ICU 第 2 天加用依托泊苷 (100 mg/d) 化疗, 第 3 天患者所需去甲肾上腺素由 $1.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 减至 $0.02 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, SF 由 41 504 ng/mL 降至 8 449 ng/mL, 不计血小板改良序贯器官功能评分 (modified sequential organ failure assessment, mSOFA) 由 12 分降至 7 分, 序贯器官功能评分中血流动力学评分 (hemodynamic SOFA, hdSOFA) 由 4 分降至 1 分, 乳酸提示患者循环指标较前改善。患者入院第 20 天因化疗后出现严重骨髓抑制继发耐碳青霉烯肺炎克雷伯杆菌 (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP) 感染, 抢救无效死亡。

病例 2, 女, 34 岁, 因发热伴咳嗽 1 周、皮疹 4 天入住我院感染科。入院时体温在 38~39 °C 间波动, 伴有咽痛、关节疼痛、躯干部红色皮疹以及全身多处淋巴结肿大。入院后给予美罗培南联合替考拉宁抗感染治疗, 但患者体温仍升高, 最高达 40 °C。完善血培养、骨髓细胞学、免疫分型及骨髓培养检查, 均为阴性结果。结合患者有发热 (体温 $\geq 39 \text{ }^\circ\text{C}$)、咽痛、关节痛、皮疹、

淋巴结肿大、脾脏增大、肝功能异常、类风湿因子和抗核体均阴性、白细胞 $\geq 15 \times 10^9/L$ 、SF 显著增高 (SF 32 364 ng/L)、低纤维蛋白原血症 (Fib 1.1 g/L) 的情况,风湿科专家遵循相关诊断标准^[5-7],诊断患者为 AOSD 继发 MAS。入院第 10 天开始予以地塞米松 (20 mg/d)、环孢素 A (50 mg tid) 等治疗,入院第 11 天患者出现血压下降 (BP 83/41 mmHg) 伴心率增快 (bpm 124 次/min),血气分析提示严重酸中毒及高乳酸血症,转入 ICU 进一步诊治。入 ICU 后给予积极扩容补液、维持循环药物去甲肾上腺素 ($0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) 等支持治疗,在原有抗感染的基础上加用氟康唑,同时予以地塞米松 (20 mg bid)、环孢素 A (50 mg bid) 及丙种球蛋白 (20 g/d) 控制原发病,但患者仍高热、血小板下降、纤维蛋白原下降、血脂增高、SF 持续增高,予以持续上调血管活性药物去甲肾上腺素 ($0.8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$),分别在入 ICU 第 1 天、第 3 天加用依托泊苷 (100 mg/d) 控制病情。入 ICU 第 2 天开始患者体温恢复正常,去甲肾上腺素逐渐减停, SF 由 32 364 $\mu\text{g/L}$ 降至 5 788 $\mu\text{g/L}$, 不计血小板 mSOFA 评分由 10 分降至 4 分, hdSOFA 评分由 4 分降至 0 分,三系水平及凝血功能较前稳定,炎症指标、SF、肝功能等均较前逐渐好转,皮疹明显减退,入 ICU 第 4 天调整激素为地塞米松 (10 mg bid),继续环孢素 A (50 mg bid) 维持治疗。入 ICU 第 7 天患者生命体征平稳转回风湿免疫科继续治疗。

病例 3,男,27 岁,因发热 1 月余,由外院转入我院。患者院外持续发热 > 2 周,白细胞计数 $> 15 \times 10^9/L$,反复皮疹,有咽痛症状,肝功能异常,自身抗体阴性,院外反复抗感染治疗无效,多次血培养、骨髓培养阴性,骨髓细胞学与活检病理无血液系统病变,诊断 AOSD。入院后患者再次出现高热,最高 $39.7 \text{ }^\circ\text{C}$,虽给予美罗培南联合替考拉宁抗感染治疗,但患者仍出现皮疹加重, SF 异常增高 (SF 54 224 ng/L),肝功能转氨酶明显增高,血脂增高,纤维蛋白原较前下降,诊断考虑 AOSD,予以地塞米松 (30 mg bid)、环孢素 A (50 mg tid)、丙种球蛋白 (25 g/d) 抑制炎症。入院第 3 天突发心慌胸闷、呕吐症状,伴血压下降 (NBP 69/52 mmHg),转入 ICU 后患者很快出现氧饱和度进行性下降,予以气管插管行机械通气,大剂量血管活性药物去甲肾上腺

素 ($1.6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) 维持血压,治疗上继续予以美罗培南联合替考拉宁及卡泊芬净抗感染治疗。患者合并严重乳酸酸中毒,肾功能不全,予以持续 CRRT 改善内环境。相关指标诊断^[5-7]符合 AOSD 继发 MAS。分别在入院第 3 天、第 7 天给予依托泊苷 (100 mg/d) 控制原发病。入院第 4 天患者体温开始恢复正常,去甲肾上腺素逐渐减停, SF 由 48 117 $\mu\text{g/L}$ 降至 9 530 $\mu\text{g/L}$, 不计血小板 mSOFA 评分由 10 分降至 2 分, hdSOFA 评分由 4 分降至 0 分。入院第 6 天患者出现明显血小板减低,随后三系降低、粒细胞缺乏、血小板严重低下,予以粒细胞刺激因子、血小板生成素刺激造血,输血小板等对症治疗。入院第 13 天患者因化疗后严重骨髓抑制继发 CRKP 感染死亡。

2 讨论

AOSD 作为一种排他性诊断的自身免疫性疾病,其与 MAS 的关联性近年才受到临床关注。有研究报道 12%~15% 的 AOSD 患者会继发 MAS^[8],而继发于风湿性疾病的 MAS 死亡率高达 30%~50%。临床上, MAS 可以出现类似于脓毒症休克和多器官功能障碍等多种危及生命的疾病状态^[9],临床特点主要表现为发热、肝脾肿大、肝胆功能障碍、凝血障碍、2~3 个细胞系的细胞减少、高 SF 血症、低纤维蛋白原、甘油三酯升高和骨髓噬血细胞增多等^[10-11]。尽管骨髓检查中噬血细胞增多已被认为是 MAS 诊断的标准之一,但鉴于高达 40% 的 HLH 患者并未发现噬血细胞增多,因此仅依靠噬血细胞增多可能会延迟 MAS 的诊断和治疗^[12]。既往研究提示 AOSD 继发 MAS 常见于初发 AOSD 的年轻患者, AOSD 早期就可能继发 MAS,但由于 MAS 与 AOSD 活动期的临床特征会出现重叠且目前缺乏相关诊断金标准,导致早期识别 MAS 较困难^[4,13]。MAS 可通过关键的临床特征和实验室结果来综合识别,不能仅依赖于噬血细胞增多症的存在,对 MAS 的早期诊断和及时管理可以改善临床结果^[14-15]。其临床治疗通常使用糖皮质激素、免疫制剂及丙种球蛋白^[15-17]。HLH-2004 标准推荐依托泊苷用于治疗 HLH^[7],近年来也有报道依托泊苷对 MAS 具有治疗作用^[14-15]。

截止至 2020 年 10 月,检索万方、知网等中文数据库,尚未发现报告 AOSD 继发 MAS 导致休克的临床研究。检索 PubMed、EMbase 等英文数

数据库仅发现一篇类似的研究。2018 年 Cherruault 等^[18]报道了一组与侵袭性血液恶性肿瘤相关的病例, 17 例患者中 13 例为非霍奇金淋巴瘤, 2 例为高白细胞急性髓系白血病, 2 例为人类疱疹病毒-8 相关的多中心型 Castleman 病, 上述患者在入院后均出现了急性循环衰竭, 尤其在出现肿瘤溶解综合征、HLH、压迫性大块肿瘤、肺部受累和弥散性血管内凝血等情况时需紧急化疗, 结果发现化疗可使部分患者衰竭的器官功能快速改善, 特别是 mSOFA 评分显著下降, 但部分患者化疗后出现多器官衰竭而迅速死亡。他们提出这组血液系统恶性肿瘤患者在继发 HLH 等情况下出现的循环衰竭类似于脓毒性休克, 通过紧急化疗可改善患者的休克状态。而本研究报道的 3 例 AOSD 继发 MAS 患者同样在入院后迅速出现急性循环衰竭, 均需使用大剂量血管活性药物, 虽积极给予广谱抗生素及液体复苏等措施仍难以纠正休克, 排除了感染性、出血性、过敏性和心源性等休克病因后, 在常规治疗(激素、免疫抑制剂)的基础上给予依托泊苷紧急化疗, 发现化疗后患者血管活性药物剂量、mSOFA 评分显著下降, 说明通过依托泊苷化疗可迅速纠正患者的循环衰竭, 这与 Cherruault 等报道相似^[18]。不同的是, 本研究中有 2 例患者化疗后出现严重骨髓抑制, 并继发 CRKP 感染, 最终导致死亡。CRKP 的感染可能与早期广谱抗生素, 特别是碳青霉烯类抗生素的使用有关, 故针对该类患者若考虑合并 MAS 的存在, 那么早期抗感染策略则可能需要调整。

多项研究认为由 MAS/HLH 引起的循环衰竭, 可能的病理机制是网状内皮系统/单核吞噬系统极度活化, 巨噬细胞、肿瘤细胞和 CD8+T 细胞被异常激活, 大量释放如 TNF- α 、SF、IL-1、IL-6、IL-18 和 IFN- γ 等细胞因子, 形成细胞因子风暴^[1-2,16-17], 导致全身多系统处于持续激活的炎症状态, 进而引起毛细血管扩张及渗透性增加, 有效循环血量不足, 以及外周血管阻力下降, 其病理生理学类似于脓毒性休克^[19], 但其确切的病理机制仍有待研究。临床上 AOSD 与 MAS 有许多相似之处, 如均以高热为主要临床表现, 均累及网状内皮系统与单核巨噬系统, 表现为肝、脾和淋巴结肿大, 故早期诊断 MAS 具有一定难度^[20]。有研究报告 SF 诊断 MAS 的特异性为 97.1%, 敏感性为 98.0%^[21], 其作为 MAS 诊断和评估预后的

生物标志物, 会随着病情的好转呈下降趋势。本研究中 3 例患者诊断 MAS 时 SF 均显著升高, 而化疗后 SF 水平较化疗前明显下降, 休克状态快速纠正。另有研究发现 SF 的增加也与 IL-6、IL-18、IFN- γ 和 sCD163 的增加以及 IL-10/TNF- α 比值的降低有关, 且治疗开始后的 48 小时内 SF 下降 15% 预示着良好结局^[21]。此外, 当出现器官功能损伤的临床表现时, 如肾功能不全、呼吸衰竭、休克和弥漫性血管内凝血, 临床医生也应警惕 MAS 的发生^[4]。

综上所述, 继发于血液系统肿瘤的 HLH 与风湿性疾病的 MAS 是一类预后严重不良的并发症, 病死率高。临床上对一些血液系统肿瘤或风湿性疾病患者出现难以解释的循环衰竭, 特别是合并 SF 显著升高时, 往往提示可能存在 HLH 或 MAS, 而早期识别与及时治疗管理可能会利于改善患者的预后, 需引起临床重视。

参考文献

- 1 Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. Advances in understanding the pathogenesis of HLH[J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(5): 609-622. DOI: [10.1111/bjh.12293](https://doi.org/10.1111/bjh.12293).
- 2 Sawhney S, Woo P, Murray KJ, et al. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders[J]. *Arch Dis Child*, 2001, 85(5): 421-426. DOI: [10.1136/adc.85.5.421](https://doi.org/10.1136/adc.85.5.421).
- 3 Piero R, Paola C, Paola DB, et al. Increased level of H-ferritin and its imbalance with L-ferritin, in bone marrow and liver of patients with adult onset Still's disease, developing macrophage activation syndrome, correlate with the severity of the disease[J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(5): 429-437. DOI: [10.1016/j.autrev.2015.01.004](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.004).
- 4 Lenert A, Yao Q. Macrophage activation syndrome complicating adult onset Still's disease: a single center case series and comparison with literature[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 45(6): 711-716. DOI: [10.1016/j.semarthrit.2015.11.002](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.002).
- 5 Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease[J]. *J Rheumatol*, 1992, 19(3): 424-430.
- 6 Fautrel B, Zing E, Golmard JL, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2002, 81(3): 194-200. DOI:

- 10.1097/00005792-200205000-00003.
- 7 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](https://doi.org/10.1002/pbc.21039).
 - 8 Efthimiou P, Kadavath S, Mehta B. Life-threatening complications of adult-onset Still's disease[J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(3): 305-314. DOI: [10.1007/s10067-014-2487-4](https://doi.org/10.1007/s10067-014-2487-4).
 - 9 Wang A, Pope SD, Weinstein JS, et al. Specific sequences of infectious challenge lead to secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis-like disease in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(6): 2200-2209. DOI: [10.1073/pnas.1820704116](https://doi.org/10.1073/pnas.1820704116).
 - 10 Machaczka M, Klimkowska M. Bone marrow assessment in the diagnosis of acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. *Am J Clin Pathol*, 2015, 143(2): 308-309. DOI: [10.1309/AJCPUK8TLI2MLYOQ](https://doi.org/10.1309/AJCPUK8TLI2MLYOQ).
 - 11 Wang R, Li T, Ye S, et al. Macrophage activation syndrome associated with adult-onset Still's disease: a multicenter retrospective analysis[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(8): 2379-2386. DOI: [10.1007/s10067-020-04949-0](https://doi.org/10.1007/s10067-020-04949-0).
 - 12 Cron RQ, Davi S, Minoia F, et al. Clinical features and correct diagnosis of macrophage activation syndrome[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015, 11(9): 1043-1053. DOI: [10.1586/1744666X.2015.1058159](https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.1058159).
 - 13 涂洋, 王然, 郭茹茹, 等. 成人斯蒂尔病继发巨噬细胞活化综合征的临床分析 [J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2017, 37(6): 781-785. DOI: [10.3969/j.issn.1674-8115.2017.06.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-8115.2017.06.012). [Tu Y, Wang R, Guo RR, et al. Clinical characteristics of patients with macrophage activation syndrome secondary to adult-onset Still's disease[J]. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*, 2017, 37(6): 781-785.]
 - 14 Minoia F, Davi S, Home 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](https://doi.org/10.1002/art.38802).
 - 15 Minoia F, Davi 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](https://doi.org/10.3899/jrheum.141261).
 - 16 Tang S, Li S, Zheng S, et al. Understanding of cytokines and targeted therapy in macrophage activation syndrome[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2021, 51(1): 198-210. DOI: [10.1016/j.semarthrit.2020.12.007](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.12.007).
 - 17 La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. *Blood*, 2019, 133(23): 2465-2477. DOI: [10.1182/blood.2018894618](https://doi.org/10.1182/blood.2018894618).
 - 18 Cherruault M, Le Goff M, Tamburini J, et al. Urgent chemotherapy in sepsis-like shock related to hematologic malignancies[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(5): e465-e468. DOI: [10.1097/CCM.0000000000002990](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002990).
 - 19 Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 55. DOI: [10.3389/fimmu.2019.00055](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00055).
 - 20 Bojan A, Parvu A, Zsoldos IA, et al. Macrophage activation syndrome: a diagnostic challenge (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(2): 904. DOI: [10.3892/etm.2021.10336](https://doi.org/10.3892/etm.2021.10336).
 - 21 Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, et al. The Hyperferritinemic Syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome[J]. *BMC Medicine* 2013, 11: 185-196. DOI: [10.1186/1741-7015-11-185](https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-185).

收稿日期: 2021 年 02 月 25 日 修回日期: 2021 年 03 月 22 日
本文编辑: 李 阳 曹 越