

论著·临床研究

巨噬细胞活化综合征的临床和实验室特征分析

郭莉¹ 卢美萍¹ 董桂娟² 滕丽萍¹ 徐益萍¹ 邹丽霞¹ 郑琪¹

(浙江大学医学院附属儿童医院 1. 风湿免疫变态反应科; 2. 呼吸科, 浙江 杭州 310003)

[摘要] **目的** 分析巨噬细胞活化综合征(MAS)患儿诊断初期的临床和实验室特征, 探索早期识别MAS的方法。**方法** 回顾性分析21例MAS患儿的临床、实验室特征, 以及治疗和转归。**结果** MAS患儿的原发病包括全身型幼年特发性关节炎(SJIA)14例、川崎病(KD)5例和结缔组织病(CTD)2例。发生MAS的中位时间为19 d, 以KD-MAS发生最快, CTD-MAS发生最晚($P=0.009$)。前10位的临床症状依次为发热(95%), 皮疹(86%), 淋巴结肿大(67%), 骨髓吞噬现象(63%), 肺部病变(62%), 浆膜腔积液(62%), 肝肿大(52%), 脑脊液异常(50%), 中枢神经系统损害(43%)和脾肿大(38%)。实验室特征方面, 血红蛋白降低; 超敏C反应蛋白、血沉升高、血清铁蛋白明显升高; 谷丙转氨酶、谷草转氨酶、乳酸脱氢酶和甘油三酯升高; 纤维蛋白原降低, D-二聚体明显升高; IL-6、IL-10和IFN- γ 明显升高。21例患儿中20例好转出院。**结论** 风湿性疾病患儿如出现持续发热, 肝功能损害, 凝血功能异常, 甚至多脏器损害, 以及IL-10、IFN- γ 明显升高和血清铁蛋白持续升高, 要高度警惕MAS发生。**[中国当代儿科杂志, 2017, 19(2): 188-192]**

[关键词] 巨噬细胞活化综合征; 全身型幼年特发性关节炎; 川崎病; 结缔组织病; 儿童

Clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome

GUO Li, LU Mei-Ping, DONG Gui-Juan, TENG Li-Ping, XU Yi-Ping, ZOU Li-Xia, ZHENG Qi. Department of Rheumatology, Immunology & Allergy, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China (Lu M-P, Email: meipinglu@126.com)

Abstract: Objective To study the clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome (MAS) at the early stage of diagnosis, and to explore a method for early identification of MAS. **Methods** A retrospective analysis was performed for the demographic data, clinical and laboratory features, and treatment outcomes of 21 MAS patients. **Results** Of the 21 MAS patients, 14 had systemic juvenile idiopathic arthritis, 5 had Kawasaki disease (KD), and 2 had connective tissue disease (CTD) as primary diseases. The median time of MAS onset was 19 days. The KD patients had the shortest time of MAS onset, while the CTD patients had the longest onset time ($P=0.009$). The top 10 clinical symptoms were fever (95%), rash (86%), lymph node enlargement (67%), hemophagocytic phenomenon in bone marrow (63%), pulmonary disease (62%), serous effusion (62%), hepatomegaly (52%), cerebrospinal fluid abnormalities (50%), central nervous system damage (43%), and splenomegaly (38%). The median of hemoglobin level was lower than the normal value. The medians of C-reactive protein level and erythrocyte sedimentation rate were higher than the normal values. There were significant increases in serum ferritin, glutamic-pyruvic transaminase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, and triglyceride. The median of fibrinogen level was lower than the normal value. There were significant increases in D-dimer, interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), and interferon- γ (IFN- γ). Of the 21 patients, 20 were improved and discharged. **Conclusions** If patients with rheumatic disease have persistent fever, hepatic dysfunction, coagulation disorders, multiple organ impairment, significantly increased IL-10 and IFN- γ , and a persistent increase in serum ferritin, the development of MAS should be considered.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(2): 188-192]

Key words: Macrophage activation syndrome; Systemic juvenile idiopathic arthritis; Kawasaki disease; Connective tissue disease; Child

[收稿日期] 2016-09-09; [接受日期] 2016-11-28

[作者简介] 郭莉, 女, 博士, 主治医师。

[通信作者] 卢美萍, 女, 主任医师。

巨噬细胞活化综合症 (macrophage activation syndrome, MAS) 是一种继发于风湿性疾病的具有潜在致命风险的并发症^[1], 死亡率可高达20%~60%^[2-3]。最常并发于全身型幼年特发性关节炎 (systemic juvenile idiopathic arthritis, SJIA) 或成人 Still 病^[4], 其次见于川崎病 (Kawasaki disease, KD) 和系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)^[5-6]。SJIA-MAS 发生率约 10%, SJIA 合并亚临床 MAS 的发生率为 30%~40%^[7-8]。MAS 的主要临床特征包括发热、全血细胞减少、肝脾淋巴结肿大、肝功能损害、凝血功能障碍和中枢神经系统损害, 以及骨髓噬血现象等^[9-12]。

MAS 进展迅速, 死亡率高。但近期研究也表明, 如果 MAS 能及时诊断并给予恰当的治疗, 死亡率可降至 8% 左右^[13-14]。因此, MAS 的早期诊断非常重要。但是, MAS 临床异质性较大, 缺乏特异性的临床和实验室指标, 至今尚无敏感和特异性的诊断标准, 早期诊断非常困难。

本研究回顾性分析 21 例 MAS 患儿诊断初期的临床和实验室特征, 探索能够早期识别 MAS 的临床和实验室特征; 并总结 MAS 患儿的治疗和转归, 以寻找 MAS 有效的诊治手段。

1 资料与方法

1.1 研究对象

将 2010 年 1 月至 2016 年 6 月浙江大学医学院附属儿童医院诊断的 21 例 4 个月至 14 岁 (中位年龄 7.05 岁) 的 MAS 患儿纳入研究, 其中 SJIA-MAS 14 例, KD-MAS 5 例, 结缔组织病 (connective tissue diseases, CTD) 合并 MAS 2 例。SJI-MAS 和 KD-MAS 的诊断参照 2005 年 Ravelli

版 SJIA-MAS 诊断标准^[15], CTD-MAS 的诊断参照 2009 年 Parodi 版 SLE-MAS 诊断标准^[6]。MAS 治疗参照《儿童风湿病诊断及治疗专家共识 (一)》^[16] 和 2004 年噬血细胞综合征治疗方案^[17]。

1.2 资料收集

收集 21 例 MAS 患儿的临床资料, 总结其临床、实验室特征, 以及治疗和转归。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件进行数据处理。非正态分布的计量资料以中位数 (范围) 表示, 计数资料以百分率表示。统计学比较采用二项式检验以及 Kruskal-Wallis 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MAS 患儿的一般资料

2010 年 1 月至 2016 年 6 月期间, 诊断为 MAS 的 21 例, 其中 SJIA-MAS 14 例, KD-MAS 5 例, CTD-MAS 2 例 (包括混合性结缔组织病合并 MAS 1 例, 未分化结缔组织病合并 MAS 1 例); 男 13 例、女 8 例, 男女所占比例的差异无统计学意义 (P=0.383)。SJIA-MAS 14 例, 男 8 例、女 6 例, 男女所占比例的差异无统计学意义 (P=0.791); 5 例 KD-MAS 均为男性; 2 例 CTD-MAS 均为女性。21 例 MAS 患儿的中位年龄 7.05 岁, 最小 4 个月、最大 14 岁; SJIA-MAS、KD-MAS、CTD-MAS 3 组间的年龄差异无统计学意义 ($\chi^2=4.294$, P=0.117)。21 例 MAS 发生的时间为病程的 3~165 d, 中位时间 19 d, 3 组间以 KD-MAS 发生最快、CTD-MAS 发生最晚 ($\chi^2=9.369$, P=0.009)。见表 1。

表 1 MAS 患儿的一般资料

组别	n	男 [n(%)]	女 [n(%)]	年龄 [中位数 (范围), 岁]	发病时间 [中位数 (范围), d]
SJIA-MAS	14	8(57)	6(43)	4.54(1.02~14.01)	23.5(3~165)
KD-MAS	5	5(100)	0(0)	7.05(0.04~12.05)	5(4~14)
CTD-MAS	2	0(0)	2(100)	12.55(12.07~13.03)	73(26~120)
合计	21	13(62)	8(38)	7.05(0.04~14.01)	19(3~165)
χ^2 值		-		4.294	9.369
P 值		0.383		0.117	0.009

2.2 MAS 患儿的临床特征

21例MAS患儿临床特征见表2。以发热的发生率最高(95%)，仅1例SJIA-MAS无发热；其次是皮疹(86%)，常伴随发热发生；淋巴结肿大见于67%的MAS患儿。21例中有16例行骨髓细胞学检查，其中10例(63%)可见吞噬现象。肺部病变发生率为62%(13/21)，其中7例为肺炎、2例间质性肺炎、2例胸膜反应，肺水肿和呼吸衰竭各1例。浆膜腔积液在MAS中也较常见，发生率为62%(13/21)，胸腔、腹腔、心包和盆腔积液分别有5例、4例、2例和2例。肝肿大见于11例(52%)MAS病人，其中10例肝脏在肋缘下

≥3cm。21例MAS病人，12例行脑脊液检查，6例(50%)异常，其中葡萄糖升高者3例、白细胞数升高者2例、微量白蛋白升高者1例。9例(43%)MAS患儿出现中枢神经系统损害，表现为抽搐者3例，嗜睡2例，肢体抖动、晕厥、烦躁不安、头痛各1例。脾肿大见于8例MAS病人，发生率38%。发生心血管事件的8例(38%)患儿表现为低血压(5例)，冠状动脉扩张(2例)，I度房室传导阻滞(1例)。有出血表现者2例(10%)，其中1例仅有消化道出血，另外1例表现为消化道、肺、脑、鼻腔多脏器出血。肾脏损害2例(10%)，1例表现为蛋白尿、1例发生了肾功能衰竭。

表2 21例MAS患儿的临床特征分析

临床特征	%(n/N)*	临床特征	%(n/N)*
发热	95(20/21)	中枢神经系统损害	43(9/21)
皮疹	86(18/21)	抽搐	14(3/21)
淋巴结肿大	67(14/21)	嗜睡	10(2/21)
骨髓吞噬现象	63(10/16)	肢体抖动	5(1/21)
肺部病变	62(13/21)	晕厥	5(1/21)
肺炎	33(7/21)	烦躁不安	5(1/21)
间质性肺炎	10(2/21)	头痛	5(1/21)
胸膜反应	10(2/21)	脾肿大	38(8/21)
肺水肿	5(1/21)	心血管事件	38(8/21)
呼吸衰竭	5(1/21)	低血压	24(5/21)
浆膜腔积液	62(13/21)	冠状动脉扩张	10(2/21)
胸腔积液	24(5/21)	I度房室传导阻滞	5(1/21)
腹腔积液	19(4/21)	出血表现	10(2/21)
心包积液	10(2/21)	消化道出血	5(1/21)
盆腔积液	10(2/21)	消化道、肺、脑、鼻出血	5(1/21)
肝肿大	52(11/21)	肾脏损害	10(2/21)
肋缘下≥3cm	48(10/21)	蛋白尿	5(1/21)
脑脊液异常	50(6/12)	肾衰竭	5(1/21)
葡萄糖高	25(3/12)		
白细胞数增高	17(2/12)		
白蛋白增高	8(1/12)		

注：*n代表具有某临床特征的病例数，N代表进行某临床特征观察的总数。

2.3 MAS 患儿的实验室特征

21例MAS患儿的白细胞中位数 $7.04 \times 10^9/L$ (1.93~39.56 $\times 10^9/L$)，降低者仅4例(19%)；血红蛋白中位数为103g/L(79~121g/L)，15例(71%)低于110g/L；血小板中位数为 $136 \times 10^9/L$ (24~361 $\times 10^9/L$)，降低者8例(38%)。血钠中位数为136mmol/L(127~142mmol/L)，8例(38%)

低于正常值。CRP中位数为37mg/L(5~180mg/L)，其中17例(81%)增高。血沉中位数为33mm/h(2~121mm/h)，14例(67%)增高。95%的MAS患儿谷丙转氨酶、谷草转氨酶增高，100%的MAS患儿乳酸脱氢酶明显升高，中位数分别为150U/L(26~1057U/L)、182U/L(46~1092U/L)和930U/L(373~7843U/L)。总蛋白、白蛋白和

球蛋白中位数分别为 60.5 g/L (37.9~80.2 g/L)、32.3 g/L (16.2~36.4 g/L) 和 28.2 g/L (14.2~47 g/L), 降低者分别为 7 例 (33%)、8 例 (38%) 和 1 例 (5%)。总胆红素、直接胆红素和间接胆红素中位数分别为 10.9 $\mu\text{mol/L}$ (2~63 $\mu\text{mol/L}$)、4.8 $\mu\text{mol/L}$ (0.3~37.3 $\mu\text{mol/L}$) 和 5.4 $\mu\text{mol/L}$ (0.2~26 $\mu\text{mol/L}$), 升高者分别为 4 例 (19%)、9 例 (43%) 和 1 例 (5%)。甘油三酯中位数为 2.65 mmol/L (0.85~13.97 mmol/L), 14 例 (67%) 升高。血清铁蛋白中位数为 1500 ng/mL (256~1650 ng/mL), 95% 的明显升高。

21 例 MAS 患儿的 IL-6 中位数为 47.2 pg/mL (5.7~1039.2 pg/mL), 其中 15 例 (71%) 增高; IL-10 和 IFN- γ 中位数分别为 19.8 pg/mL (3.5~352.0 pg/mL) 和 40.9 pg/mL (4.3~1110.1 pg/mL), 18 例 (86%) 患儿的 IL-10、16 例 (76%) 的 IFN- γ 明显升高; IL-4 中位数为 3.0 pg/mL (0.7~12.8 pg/mL), 10 例 (48%) 升高; 仅 2 例 (10%) TNF- α 升高。

21 例 MAS 患儿的纤维蛋白原中位数为 1.71 g/L (0.76~4.47 g/L), 其中 11 例 (52%) 降低; D-二聚体中位数为 2.32 mg/L (0.06~20.52 mg/L), 其中 15 例 (71%) 明显升高。

2.4 治疗和转归

21 例中除 2 例治疗方案不详 (外院治疗), 其余采用如下治疗: 地塞米松 (每日 10 mg/kg) 或大剂量甲基强的松龙 (每日 10~30 mg/kg) 静脉滴注 + 丙种球蛋白冲击治疗 (2 g/kg) + 环孢霉素 A。其中 1 例 SJIA-MAS 患儿存在心、肺、肾、中枢神经系统和凝血功能等多脏器损害, 同时给予依托泊苷和血液净化治疗; 2 例 SJIA-MAS 病人分别给予生物制剂英夫利昔单抗和托珠单抗治疗。19 例患儿中 1 例 SJIA-MAS 合并 EB 病毒感染, 家长放弃治疗出院、失访; 余 18 例患儿均体温、血常规恢复正常, 肝功能、凝血功能好转出院。2 例外院治疗的 MAS 患儿电话随访, 均好转出院。

3 讨论

儿童 MAS 最常并发于 SJIA, 也常见于 KD, 而 CTD-MAS 鲜有报道^[1,5]。本研究结果与之相符: 21 例 MAS 患儿中 14 例为 SJIA-MAS, 5 例为 KD-MAS, 2 例 CTD-MAS。本研究还发现, SJIA 和

CTD 合并 MAS 距原发病起病的时间较长, 分别为 23.5 d 和 19 d; 而 KD 合并 MAS 多于起病 5 d 左右, 提示 KD 起病早期即可合并 MAS, 甚至可直接以 MAS 起病。

SJIA、KD 和 CTD 均为多系统损害的发热性疾病, 合并 MAS 的临床表现往往与原发病活动难以区分。发热、皮疹, 以及肝、脾、淋巴结肿大和肺部病变、浆膜腔积液均为 MAS 常见临床特征, 以发热最常见^[9-12,18]。本研究发热的发生率为 95%, 皮疹发生率达 86%, 肝、脾、淋巴结肿大的发生率分别为 67%、52% 和 38%, 肺部病变和浆膜腔积液的发生率均为 62%, 与文献报道相符。根据 MAS 诊断标准, 要求肝脏肋缘下 ≥ 3 cm, 本研究有 10 例病人 (48%) 符合此标准。有研究表明^[19], MAS 早期骨髓吞噬现象常常阴性, 而本研究骨髓吞噬现象阳性率达到 63%, 可能与对于这类疾病合并 MAS 的警惕性较高, 及早予以骨髓细胞学检查有关。本研究中枢神经系统损害发生率为 43%, 其中 12 例行脑脊液检查, 异常者 6 例 (50%), 主要表现为葡萄糖、白细胞数和白蛋白的升高, 需进一步扩大样本以总结具有中枢神经系统损害的 MAS 患儿脑脊液特点。

血三系减少是 MAS 的主要实验室特征^[20]。SJIA-MAS 的诊断标准中白细胞计数 $<4.0 \times 10^9/\text{L}$ 、血小板 $<262 \times 10^9/\text{L}$, 而本研究 19 例 MAS 患儿白细胞计数符合诊断标准的只有 3 例, 血小板计数符合标准的 17 例, 说明白细胞计数可能并非诊断 MAS 的敏感指标。

血清铁蛋白升高、肝功能损害和凝血功能异常均为 MAS 的特征性实验室表现^[19-20]。本研究 95% 的病人存在血清铁蛋白升高和肝功能损害, 所有患儿的乳酸脱氢酶显著升高, 67% 的甘油三酯升高, 52% 存在低纤维蛋白血症。

MAS 的病理生理机制为 T 细胞和巨噬细胞活化导致大量前炎症因子风暴, 其中 IFN- γ 、IL-1 β 、IL-18 和 IL-6 等细胞因子起主要作用^[21-23]。本研究也证实了这一点, IL-6、IL-10 和 IFN- γ 升高的概率分别为 71%、86% 和 76%。本研究团队既往研究表明^[24], SJIA 患儿的 IL-6 水平升高, 而 IL-10 和 IFN- γ 无升高。提示, 如果 SJIA 患儿在 IL-6 持续升高的基础上出现 IL-10 和 IFN- γ 明显升高, 需要警惕 MAS 发生。

MAS 的治疗多采用大剂量甲基强的松龙、丙种球蛋白冲击并联合环孢素 A 的方案^[16]。因为 MAS 与噬血细胞综合征的相似性,也可采用类似治疗方案^[17]。关于生物制剂在 MAS 的治疗作用既有研究认为有效,也有研究认为它可诱发 MAS^[21,25]。

综上所述,风湿性疾病患儿如在积极治疗过程中出现持续发热,肝功能损害,凝血功能异常,甚至多脏器损害,以及 IL-10 和 IFN- γ 明显升高,血清铁蛋白持续升高,需要高度警惕 MAS 发生。

【参 考 文 献】

- [1] Ravelli A, Davi S, Minoia F, et al. Macrophage activation syndrome[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2015, 29(5): 927-941.
- [2] Stéphan JL, Koné-Paut I, Galambun C, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients[J]. Rheumatology(Oxford), 2001, 40(11): 1285-1292.
- [3] Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders[J]. Arch Dis Child, 2001, 85(5): 421-426.
- [4] 张霞,姚海红,贾园,等.成人斯蒂尔病继发巨噬细胞活化综合征一例[J].中华风湿病学杂志,2012,16(7): 499-500.
- [5] Wang W, Gong F, Zhu W, et al. Macrophage activation syndrome in Kawasaki disease: more common than we thought[J]. Semin Arthritis Rheum, 2015, 44(4): 405-410.
- [6] Parodi A, Davi S, Pringé AB, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(11): 3388-3399.
- [7] Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, et al. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. J Rheumatol, 2007, 34(5): 1133-1138.
- [8] Bleesing J, Prada A, Siegel DM, et al. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor α -chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(3): 965-971.
- [9] Minoia F, Davi S, Horne 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.
- [10] Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, et al. Identification of the best cutoff points and clinical signs specific for early recognition of macrophage activation syndrome in active systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. Semin Arthritis Rheum, 2015, 44(4): 417-422.
- [11] 李彩凤,何晓琥.风湿性疾病的一种严重并发症—巨噬细胞活化综合征[J].中华儿科杂志,2006,44(11): 824-827.
- [12] 马慧慧,钱小青,俞海国,等.儿童巨噬细胞活化综合征 23 例临床分析[J].东南大学学报(医学版),2012,31(6): 736-738.
- [13] Minoia F, Davi S, Horne 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.
- [14] 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.
- [15] Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. J Pediatr, 2005, 146(5): 598-604.
- [16] 全国儿童风湿协作组.儿童风湿病诊断及治疗专家共识(一)[J].临床儿科杂志,2010,28(10): 984-991.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Ravelli A, Minoia F, Davi 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]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(3): 481-489.
- [20] Assari R, Ziaee V, Mirmohammadsadeghi A, et al. Dynamic changes, cut-off points, sensitivity, and specificity of laboratory data to differentiate macrophage activation syndrome from active disease[J]. Dis Markers, 2015, 2015: 424381.
- [21] Schulerth GS, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies[J]. Annu Rev Med, 2015, 66: 145-159.
- [22] Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, 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.
- [23] Grom AA, Mellins ED. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2010, 22(5): 561-566.
- [24] 郭莉,卢美萍,汤永民,等.新发活动期全身型幼年特发性关节炎血清细胞因子水平分析[J].中国当代儿科杂志,2014,16(12): 1241-1244.
- [25] Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis under treatment with Tocilizumab[J]. J Rheumatol, 2015, 42(4): 712-722.

(本文编辑: 俞燕)