

幼年特发性关节炎合并巨噬细胞活化综合征的药物治疗进展

曹璐, 许静, 张永, 景霞, 湛雯, 徐进

(南京医科大学附属儿童医院, 江苏 南京 210008)

摘要:巨噬细胞活化综合征(MAS)是幼年特发性关节炎(JIA)并发症的一种, 严重者可致命。目前, 临床上尚无治疗该并发症的应用指南。该文综述了幼年特发性关节炎合并 MAS 的药物治疗进展, 包括传统治疗 JIA 的药物以及新型生物制剂。旨在临床为该病的治疗提供用药指导。

关键词:幼年特发性关节炎; 巨噬细胞活化综合征; 传统药物; 新型生物制剂

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.04.004

Advances in drug therapy for juvenile idiopathic arthritis combined with macrophage activation syndrome

CAO Lu, XU Jing, ZHANG Yong, JING Xia, ZHAN Wen, XU Jin

(Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210008, China)

Abstract: Macrophage activation syndrome (MAS) is a serious fatal complication of rheumatic diseases, which is seen most frequently in systemic juvenile idiopathic arthritis (JIA). Up to now, there are no clinical application guidelines for the treatment of such complication. Here, this paper reviewed the drug of JIA combined with MAS treatment, including the traditional medicines used in JIA and the new biological agents, which aimed to provide guidance of rational drug use for clinics.

Key words: Juvenile idiopathic arthritis; Macrophage activation syndrome; Traditional medicines; New biological agents

巨噬细胞活化综合征(MAS)是一种严重的、危及生命的类风湿性疾病并发症, 该并发症可见于系统性红斑狼疮、川崎病等, 最常见于幼年特发性关节炎(JIA), 一种儿童时期最常见的慢性结缔组织病。MAS 的发病机制类似于组织细胞增生综合征、缺陷细胞的细胞毒性、NK 细胞功能障碍等^[1]。因此, MAS 也常被认为是嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)的一种, 是巨噬细胞和 T 细胞过度释放

细胞因子导致被激活的细胞因子不受控制而引起的一系列综合征。

临床上, MAS 病人多表现为非缓解性高热、全血细胞减少、肝脾肿大、肝功能不全、凝血功能障碍及神经系统受累等多器官病变。最近的研究表明 MAS 的致死率可达 8%^[2]。另一项最新的统计结果显示, MAS 在 JIA 病人中的发病率达 10%^[3], 而进一步分析, 发现临床存在其非典型症状者又占到 30%~40%; 多中心临床试验显示 35% 的 JIA 合并 MAS 患儿^[4]需入住 ICU 进行治疗。MAS, 作为幼年特发性关节炎的严重并发症, 只有积极治疗, 才能

通信作者: 徐进, 男, 副主任药师, 研究方向: 医院药学与临床药学, E-mail: xujin_cn@163.com

[33] MICHA R, IMAMURA F, WYLER VON BALLMOOS M, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease[J]. Am J Cardiol, 2011, 108(9):1362-1370.

[34] ROUBILLE C, RICHER V, STARNINO T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(3):480-489.

[35] BARNABE C, MARTIN BJ, GHALI WA. Systematic review and

meta-analysis: anti-tumor necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011, 63(4):522-529.

[36] HOLLAN I, DESSEIN PH, RONDA N, et al. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(10):952-969.

[37] KOBAYASHI Y, GILES JT, HIRANO M, et al. Assessment of myocardial abnormalities in rheumatoid arthritis using a comprehensive cardiac magnetic resonance approach: a pilot study[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(5):R171.

(收稿日期: 2016-07-26, 修回日期: 2016-09-02)

降低其致死率,提高患儿生存质量。然而目前在临床上既有传统药物,又有新型生物制剂,对于如何选用治疗药物,显得尤为重要,本文旨在对临床现有药物做相关统计,整理,为治疗 MAS 提供科学依据。

1 传统治疗药物

临床上传统用于治疗幼年特发性关节炎的药物很多,如非甾体抗炎药、环孢素、甲氨蝶呤、静脉注射用人免疫球蛋白等。这些药物在治疗 JIA 合并 MAS 时亦显示出一定疗效。如采用非甾体抗炎药时,多使用大剂量冲击疗法:先用甲泼尼龙($30\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,最大剂量不超过 $1\ 000\text{ mg}$)静脉给药 3 d,随后改用醋酸泼尼松片(强的松) $2 \sim 3\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分次口服^[5]。该疗法能控制一半以上的 JIA 合并 MAS;环孢素起初是作为大剂量甾体冲击疗法无效后的二线药物使用,随后发现环孢素 A 能够抑制细胞因子活化后的炎性风暴^[6],因此是治疗 JIA 合并 MAS 较为理想的药物;环磷酰胺则被发现应用于自体干细胞移植前^[7]的化疗等。然而经过传统治疗的 JIA 病人缓解率最高也不超过 60%,且其致残率高^[8]。传统生物制剂方面,静脉滴注免疫球蛋白能治疗以感染为诱因的早期 MAS^[9],特别是不能排除合并败血症的患儿(其给药剂量每次为 $2\text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),亦存在免疫球蛋白抵抗^[10]。

2 新型治疗药物

鉴于传统药物在治疗过程中或多或少存在的弊端,其无法满足 JIA 合并 MAS 的治疗需求,临床上亟需新的治疗药物。考虑到近年来越来越多的新型生物制剂被运用于风湿性疾病,我们把目光转向了新型生物疗法。已应用于 JIA 治疗的生物制剂主要包括^[11]:针对参与免疫炎症反应重要致炎因子的抗体;针对参与免疫应答信号分子的抗体;针对重要免疫细胞的抗体。目前有文献报道治疗 JIA 合并 MAS 的新型药物主要集中在针对参与免疫炎症反应重要致炎因子和重要免疫细胞这两方面。

2.1 针对细胞因子阻滞

2.1.1 阻断肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 多种细胞因子阻断剂被报道应用于幼年特发性关节炎^[12-13],最早的是 TNF- α 阻滞剂。目前临床上使用的 TNF- α 阻滞剂共有 3 种:依那西普(etanercept)、英夫利昔(infliximab)和阿达木单抗(adalimumab)。然而研究发现,某些情况下 TNF- α 阻滞剂可能会引起细胞活化,如 1 例 44 岁的男性成人斯蒂尔病(AOSD)病人在使用依那西普治疗后血清 TNF- α 的水平较治疗前显著增加^[14];而依那西普在治疗全身型幼年特发性关节炎(soJIA)时也会诱发 MAS^[15]。因

此,TNF- α 阻滞剂可能并非治疗 JIA 合并 MAS 的最佳手段。

2.1.2 阻断白细胞介素-1 (IL-1) 阿那白滞素(anakinra)是一种重组人 IL-1 受体拮抗剂,它能竞争性结合 IL-1 受体从而阻滞 IL-1 的生物活性。有文献报道,阿那白滞素(IL-1 α 、IL-1 β)可用于 JIA 的治疗^[16-17]。而 IL-1 阻滞剂治疗 MAS^[18]的初步概念起源于阿那白滞素靶向治疗 1 例重症 MAS,该病例的炎症状况明显得到改善。此外,一项 12 例 MAS 病人的病例研究显示,在经过皮质类固醇、免疫抑制剂、静脉注射免疫球蛋白、环孢素、依托泊苷和依那西普治疗无效后,皮下给予阿那白滞素($2\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,最大剂量不超过 100 mg),MAS 病人的相关症状得到有效缓解^[10],且无明显副作用。因此,阿那白滞素能够有效的治疗 JIA 合并 MAS。合并用药方面,文献显示在使用非甾体抗炎药和 CSA 之后合并使用阿那白滞素治疗 MAS 的效果较单用甾体和 CSA 更佳^[19-20],这可能与合并用药减少了非甾体抗炎药的使用所带来的不良反应相关。临床上关于阿那白滞素的应用多是滞后的,而该药早期应用于治疗 JIA 合并 MAS 的疗效有待进一步研究。值得注意的是,阿那白滞素为短效制剂(半衰期为 3 h)^[21],其治疗窗窄($1 \sim 48\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)^[22],在我国阿那白滞素尚未被批准正式应用于临床。

列洛西普(rilonacept),另一种 IL-1 受体阻滞剂,能与人体 IgG₁ 的 Fc 段结合而发挥 IL-1 阻断作用。一项 III 期临床试验中^[23],用随机双盲的方法将 soJIA 病人按 1:1 的比例分成安慰剂 4 周后改用列洛西普 20 周组和单独给列洛西普 24 周组。结果表明接受列洛西普治疗的病人在随后进行扩大的多中心临床试验(24 周~21 个月)中显著受益,列洛西普能够有效的治疗 soJIA。值得注意的是,该研究中的个别案例显示在列洛西普临床试验阶段已被控制的 soJIA 病人中新形成的 MAS 可由 EB 病毒触发。

单克隆抗体方面,美国 FDA 和欧洲药品管理局(EMA)都将人抗 IL-1 β 单克隆抗体(Canakinumab)批准应用于年龄 ≥ 2 周岁且体重 $\geq 7.5\text{ kg}$ 的 soJIA 患儿(皮下注射给药 $4 \sim 300\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,每 4 周 1 次)。一项来自意大利关于 84 例 soJIA 的随机对照研究^[24]观察到 43 例病人,在给予人抗 IL-1 β 单克隆抗体治疗 15 d 后的 ACR30 可达 84%,而安慰剂组仅为 10%。与列洛西普类似,文献^[25]指出抗白介素-1 β 单克隆抗体在治疗 soJIA 时并不会掩盖

治疗或改变 MAS 的临床表现,新发现的 MAS 很可能是由感染导致的。

2.1.3 阻断 IL-6 托珠单抗 (tocilizumab) 是人源化 IL-6 受体单抗,可阻止 IL-6 和 IL-6 受体复合物形成,抑制 IL-6 生物活性。FDA 已批准将托珠单抗用于 ≥ 2 周岁 soJIA 和多关节型 JIA 的治疗(静脉滴注给药,剂量为每次 $8 \sim 12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; 体质量 $< 30 \text{ kg}$, $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 体质量 $\geq 30 \text{ kg}$, $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)。一项包含 58 个跨国中心、为期 2 年的临床研究发现,在双盲期结束后,托珠单抗组的 ACR30/50/70/90 分别可达 74%、73%、65%、45%, CRP 平均下降 $25 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$, 而安慰剂组仅为 54%、52%、42%、24%, CRP 平均下降 $14 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$ [26]; 在日本一项关于 417 例幼年特发性关节炎患儿的临床试验显示,托珠单抗较皮质类固醇的使用耐受性更佳,且其安全性和有效性亦在可接受范围内 [27]。然而有随机双盲对照试验结果表明托珠单抗在治疗 soJIA 时 [28], 新发现的 MAS 病人占 1.5%。托珠单抗用于治疗 JIA 合并 MAS 方面,有文献 [29] 指出,虽然托珠单抗能够有效的改善 MAS 临床相关指标,但 IL-6 和 IL-18 的水平不受影响。与这一结果相类似,日本的一项最新研究 [30] 报道了 394 例 JIA 合并 MAS 病人,给药组被给予托珠单抗 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每周 2 次,结果显示有无使用托珠单抗对于 MAS 病人临床症状及相关实验室指标的影响差异无统计学意义。总的来说,托珠单抗可能并不适用于 JIA 合并 MAS 的治疗。

2.2 针对参与免疫应答信号分子 阿巴他塞 (abatacept, 商品名 Orencia), 通过与抗原递呈细胞上的 CD80 和 CD86 结合,阻止其与 T 细胞表面的 CD28 结合,抑制 T 细胞的有效活化,是选择性的 T 细胞共刺激抑制剂。该药已被 FDA 获得批准,用于 6 岁以上难治性多关节炎型 JIA 病人或不能耐受 TNF 抑制剂的 JIA 病人。一项来自 45 个医疗中心的随机双盲实验 [31] 观察了 190 例对于至少一种传统药物治疗疗效不佳或不能耐受的 6 ~ 17 岁多关节 JIA 病人。153 例病人进入开放性试验的导入期静脉注射,给予阿巴他塞 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每周 4 次。在第 589 天, ACR 30/50/70/90 的比例分别为 90%、88%、75%、57%, 而即使在导入期 ACR 30 没达标的病人,在应用阿巴他塞后, ACR 30 也可达 73%。然而目前尚无文献报道,关于阿巴他塞是否能用于治疗 JIA 合并 MAS,阿巴他塞能否用于 JIA 合并 MAS 的治疗尚未可知。

2.3 针对重要免疫细胞 干扰素 IFN- γ , 在自身免

疫疾病中到底发挥的是促炎还是抗炎形成目前仍然存在争议,有文献报道 [32], IFN- γ 一方面能促进巨噬细胞的活化,另一方面可以通过抑制 T 细胞的增殖,诱导细胞凋亡,抑制慢性炎症的过度免疫应答而发挥抗炎作用来治疗 MAS。因此,干扰素 IFN- γ 能否用于治疗 JIA 合并 MAS 还未可知。

抗胸腺细胞球蛋白 (ATG) 已被报道能有效的缓解 HLH, 它能够靶向作用于效应 T 细胞, 能通过补体依赖性细胞裂解耗尽 CD4 + 和 CD8 + T 细胞 [33], 然而, 在抑制免疫细胞作用的同时, ATG 的使用亦存在着死亡和感染的风险 [34]。因此, ATG 被认为是 HLH/MAS 病人在经非甾体抗炎药、CSA、依托泊苷等传统药物疗效不佳以及 IL-1 阻断剂不适用时的辅助治疗手段 [35]。

利妥昔单抗 (rituximab 商品名: 美罗华), 一种抗 CD20 单克隆抗体, 可特异性结合和破坏 CD20 阳性 B 细胞, 导致长时间的 B 细胞耗竭, 被报道能缓解儿童难治性幼年特发性关节炎 [36]。研究调查了严重的多关节型和全身型 JIA 病人 ($n = 55$; 年龄 2.3 ~ 17.0 岁) 接受利妥昔单抗 ($375 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静脉滴注, 每周 1 次, 连续 4 周) 治疗, 第 24 周的 ACR30/50/70 的比例分别为 98%、50%、40%。第 96 周, ACR30/50/70 的比例分别为 98%、93%、93%。利妥昔单抗使病人一阶段 (24 周)、二阶段 (48 周)、三阶段 (72 周)、四阶段 (96 周) 缓解率分别达到 98%、25%、52%、75%; 采用利妥昔单抗治疗在第 12 周能显著降低的全身型数量, 而在第 48 周能使 52% 的病人关节炎症状得以缓解。无对照研究 [37] 结果显示利妥昔单抗通过影响 B 细胞和 NK 细胞的功能对 EB 病毒感染导致的 HLH 有效。众所周知, MAS 的临床表现类似于 HLH, 有人甚至将 MAS 归为 LHL 的范畴, 在治疗上 MAS 也多有参照 HLH。因此, 利妥昔单抗用于治疗 EB 病毒感染引起的 JIA 合并 MAS 是有可能的。

3 总结

MAS 的发病机制尚不明确, 临床上也并没有明确的药物应用指南, 在治疗上多参照 HLH 的治疗指南。笔者综述的药物治疗 JIA 合并 MAS 进展多引用国外相关病例报道。在疾病治疗的初期, 人们大多关注于该药是否有效, 而在随后的研究中, 更多的关注于治疗药物的药理作用机制、可能发生的不良反应等。而在药物治疗利与弊的取舍中, 得到不仅是经验性的治疗方案, 更是对疾病本身和药物本身深层次的理解。

JIA 属于自身免疫疾病的一种, 作为该病的严

重并发症,MAS 的传统治疗药物大多是从抗炎、抗感染和化疗的角度出发;而新型治疗药物多为针对参与“炎性风暴”的细胞因子^[38](TNF- α , IL-1, IL-6 和 IL-18)、免疫应答信号分子和免疫细胞等进行阻断。不难看出,并非所有治疗 JIA 的新型生物制剂都对 MAS 有效。例如阻断 IL-6 的托珠单抗能有效的治疗 JIA,却不影响 MAS 病人的 IL-6 和 IL-18 水平。不仅如此,已知 MAS 可通过药物、感染等被诱发,这其中包括生物制剂。如 TNF- α 拮抗剂依那西普在治疗 soJIA 时会诱发 MAS;针对 IL-1 阻断的列洛西普和托珠单抗在治疗 JIA 时可能会诱发 MAS 的产生,而这一作用很可能与感染相关。因此,依那西普并不推荐用于 JIA 合并 MAS 的病人,而在使用列洛西普和抗 IL-1 β 单克隆抗体治疗 JIA 时应警惕感染的发生。有趣的是,针对 B 细胞免疫的抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗在治疗由感染所触发的 MAS 时有指导意义。

除了 IL-6,IL-1,越来越多文献报道 IL-18 参与了 JIA 甚至是 JIA 合并 MAS 的病发。在活动型 JIA 病人中,IL-18 表达的升高可以作为一个诊断标志,而合并 MAS 的病人 IL-18 水平则进一步的增加^[39]。有文献^[40]指出血清 IL-18 的水平 $\geq 47\ 750\ \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 对预测 MAS 有潜在意义。据此,我们可以推测,未来通过阻断 IL-18 在治疗 JIA 合并 MAS 方面的潜力是巨大的。

此外,虽然关于阻断免疫应答信号分子和重要免疫细胞直接治疗 JIA 合并 MAS 的相关文献较少,但从上述已有的文献不难看出这两类药物在治疗 MAS 方面的潜力。一方面,近年来,研究发现相当一部分的 CD 分子参与了 MAS 的形成,如 sCD25、sCD163^[41]等,这也为 MAS 的治疗提供了新的方向;另一方面,虽然文献并未直接报道通过阻断重要免疫细胞来治疗 MAS 的病例,但该方法对 HLH 的治疗为 MAS 的治疗指明了方向。临床上在采用传统药物治疗 JIA 合并 MAS 无效或疗效不佳时,亦可考虑相关抗体。

从已有药物的角度来说,在治疗 JIA 合并 MAS 时,不管是传统药物还是新型药物,需结合病情,选择适宜的的治疗方案,标本兼治,才能取得更好的疗效。从疾病的角度来说,只有不断的探索疾病发生的作用机制,更多有针对性的新型药物才有可能被开发用于疾病的治疗。

参考文献

[1] RAVELLI A, GROM AA, BEHRENS EM, et al. Macrophage acti-

vation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis; diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment [J]. *Genes Immun*, 2012, 13(4): 289-298.

[2] MINOIA F, DAVÌ 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.

[3] 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.

[4] MINOIA F, DAVÌ 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 & Rheumatology*, 2014, 66(11): 3160-3169.

[5] SCHULERT GS, GROM AA. Macrophage activation syndrome and cytokine-directed therapies [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2014, 28(2): 277-292.

[6] BEHRENS EM. Macrophage activation syndrome in rheumatic disease: What is the role of the antigen presenting cell? [J]. *Autoimmunity Reviews*, 2008, 7(4): 305-308.

[7] BRINKMAN DM, DE KLEER IM, TEN CATE R, et al. Autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis: long-term follow-up of a prospective clinical trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(7): 2410-2421.

[8] SWART JF, DE ROOCK S, WULFFRAAT NM. What are the immunological consequences of long-term use of biological therapies for juvenile idiopathic arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(3): 213.

[9] EMMENEGGER U, FREY U, REIMERS A, et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes [J]. *Am J Hematol*, 2001, 68(1): 4-10.

[10] MIETTUNEN PM, NARENDHAN A, JAYANTHAN A, et al. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50(2): 417-419.

[11] 李成荣, 夏宇. 儿童风湿病诊治进展——生物制剂治疗幼年特发性关节炎临床进展 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2015, 30(9): 666-672.

[12] EMMENEGGER U, REIMERS A, FREY U, et al. Reactive macrophage activation syndrome: a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation [J]. *Swiss Med Wkly*, 2002, 132(17-18): 230-236.

[13] PRAHALAD S, BOVE KE, DICKENS D, et al. Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome [J]. *J Rheumatol*, 2001, 28(9): 2120-2124.

[14] KANEKO K, KABURAKI M, MURAOKA S, et al. Exacerbation of adult-onset Still's disease, possibly related to elevation of serum tumor necrosis factor-alpha after etanercept administration [J]. *Int J Rheum Dis*, 2010, 13(4): e67-e69.

[15] NÁDIA EA, CARVALHO JF, BONFÁ E, et al. Macrophage activa-

- tion syndrome associated with etanercept in a child with systemic onset juvenile idiopathic arthritis [J]. *Isr Med Assoc J*, 2009, 11 (10): 635-636.
- [16] BEUKELMAN T. Faculty of 1000 evaluation for Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis; report of forty-six patients from an international multicenter series [J]. *J Rheumatol*, 2007, 34 (8): 1011-1014.
- [17] ZEFT A, HOLLISTER R, LAFLEUR B, et al. Anakinra for systemic juvenile arthritis; the Rocky Mountain experience [J]. *J Clin Rheumatol*, 2009, 15 (4): 161-164.
- [18] BEHRENS EM, KREIGER PA, CHERIAN S, et al. Interleukin 1 receptor antagonist to treat cytophagic histiocytic panniculitis with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Rheumatol*, 2006, 33 (10): 2081-2084.
- [19] BRUCK N, SUTTORP M, KABUS M, et al. Rapid and sustained remission of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome through treatment with anakinra and corticosteroids [J]. *J Clin Rheumatol*, 2011, 17 (1): 23-27.
- [20] KELLYA, RAMANAN AV. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra [J]. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2008, 4 (11): 615-620.
- [21] CLARK SR, MCMAHON CJ, GUEORGUEVA I, et al. Interleukin-1 receptor antagonist penetrates human brain at experimentally therapeutic concentrations [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28 (2): 387-394.
- [22] RECORD JL, BEUKELMAN T, CRON RQ. Combination therapy of abatacept and anakinra in children with refractory systemic juvenile idiopathic arthritis; a retrospective case series [J]. *J Rheumatol*, 2011, 38 (1): 180-181.
- [23] ILOWITE N T, PRATHER K, LOKHNYGINA Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2014, 66 (9): 2570-2579.
- [24] RUPERTO N, BRUNNER HI, QUARTIER P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (25): 2396-2406.
- [25] GROM AA, ILOWITE NT, VIRGINIA P, et al. Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab [J]. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken NJ)*, 2016 (1): 218-228.
- [26] KOSTIK MM, DUBKO MF, MASALOVA VV, et al. Successful treatment with tocilizumab every 4 weeks of a low disease activity group who achieve a drug-free remission in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [J]. *Pediatric Rheumatology*, 2015, 13 (1): 4.
- [27] YOKOTA S, IMAGAWA T, MORI M, et al. Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan [J]. *J Rheumatol*, 2014, 41 (4): 759-767.
- [28] DE BENEDETTI F, BRUNNER HI, RUPERTO N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (25): 2385-2395.
- [29] SHIMIZU M, NAKAGISHI Y, KASAI K, et al. Tocilizumab masks the clinical symptoms of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome; the diagnostic significance of interleukin-18 and interleukin-6 [J]. *Cytokine*, 2012, 58 (2): 287-294.
- [30] 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.
- [31] RUPERTO N, LOVELL DJ, QUARTIER P, et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62 (6): 1792-1802.
- [32] AVAU A, MATTHYS P. Therapeutic potential of interferon- γ and its antagonists in autoinflammation; lessons from murine models of systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome [J]. *Pharmaceuticals*, 2015, 8 (4): 793-815.
- [33] MAHLAOU N, OUACHÉE-CHARDIN M, DE SAINT BASILE G, et al. Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins; a single-center retrospective report of 38 patients [J]. *Pediatrics*, 2007, 120 (3): e622-e628.
- [34] TRISTANO AG, CASANOVA-ESCALONA L, TORRES A, et al. Macrophage activation syndrome in a patient with systemic onset rheumatoid arthritis; rescue with intravenous immunoglobulin therapy [J]. *J Clin Rheumatol*, 2003, 9 (4): 253-258.
- [35] KAIEDA S, YOSHIDA N, YAMASHITA F, et al. Successful treatment of macrophage activation syndrome in a patient with dermatomyositis by combination with immunosuppressive therapy and plasmapheresis [J]. *Modern Rheumatology*, 2013, 25 (6): 962-966.
- [36] ALEXEEVA EI, VALIEVA SI, BZAROVA TM, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2011, 30 (9): 1163-1172.
- [37] BOSMAN G, LANGEMEIJER SM, HEBEDA KM, et al. The role of rituximab in a case of EBV-related lymphoproliferative disease presenting with haemophagocytosis [J]. *Neth J Med*, 2009, 67 (8): 364-365.
- [38] SCHULERT GS, GROM AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies [J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 145-159.
- [39] PUT K, AVAU A, BRISSE E, et al. Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis; tipping the balance between interleukin-18 and interferon- γ [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54 (8): 1507-1517.
- [40] SHIMIZU M, NAKAGISHI Y, INOUE N, et al. Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. *Clinical Immunology*, 2015, 160 (2): 277-281.
- [41] REDDY VV, MYLES A, CHEEKATLA SS, et al. Soluble CD25 in serum; a potential marker for subclinical macrophage activation syndrome in patients with active systemic onset juvenile idiopathic arthritis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2014, 17 (3): 261-267.

(收稿日期:2016-07-25,修回日期:2016-11-25)