

· 临床 ·

四君子汤加味治疗克罗恩病的临床疗效和对炎症因子的调节作用

张海洋¹, 宋展^{1*}, 钱国武¹, 吕柯¹, 王新伟¹, 丁珊珊², 吴照科³

(1. 郑州大学附属南阳医院, 河南 南阳 473000; 2. 福建中医药大学, 福州 350122;
3. 郑州大学第二附属医院, 郑州 450014)

[摘要] 目的: 观察四君子汤加味治疗克罗恩病的临床疗效, 探讨其对炎症指标的调节作用。方法: 将 88 例克罗恩病患者随机分为观察组和对照组, 每组各 44 例, 对照组给予西药常规治疗, 观察组在西药常规治疗的基础上予以四君子汤加味治疗, 在观察周期 8 周结束后比较两组临床缓解率和有效率、中医证候疗效、疾病活动评分、炎症程度指标和炎症细胞因子情况并评价安全性。结果: 治疗后, 观察组临床缓解数和缓解率较对照组显著升高 ($P < 0.01$); 在中医证候疗效方面, 观察组总有效人数和有效率较对照组显著升高 ($P < 0.01$); 观察组临床缓解数和缓解率较对照组明显升高 ($P < 0.05$); 观察组无效数和有效率较对照组显著降低 ($P < 0.01$)。与本组治疗前相比, 两组患者简化克罗恩病疾病活动指数 (CDAI) 评分项目, 红细胞沉降率 (ESR), C 反应蛋白 (CRP) 均较本组治疗前显著降低 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组以上 3 个指标均较对照组降低 ($P < 0.05$)。与本组治疗前相比, 两组患者白细胞介素 (IL)-6, 肿瘤坏死因子 (TNF)- α 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 均较本组治疗前降低 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组 3 个指标均较对照组低 ($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生较少且轻微, 两组患者不良反应发生率相比差异不明显。结论: 中药四君子汤加味联合西药常规药物治疗不仅可以更好地改善疾病症状, 也可以明显改善疾病炎症状态, 且安全性良好, 临床使用可以取得更好的疗效。

[关键词] 克罗恩病; 四君子汤加味; 炎症因子; 中医证候

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)17-0172-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20181121

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180315.1002.027.html>

[网络出版时间] 2018-03-15 14:38

Clinical Efficacy of Modified Si Junzitang in Treatment of Crohn's Disease and Regulation Effect on Inflammatory Factors

ZHANG Hai-yang¹, SONG Zhan^{1*}, QIAN Guo-wu¹, LYU Ke¹, WANG Xin-wei¹,
DING Shan-shan², WU Zhao-ke³

(1. Nanyang Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Nanyang 473000;
2. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China;
3. The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of modified Si Junzitang in treatment of Crohn's disease and investigate its regulation effect on inflammatory markers. **Method:** The 88 patients with Crohn's disease were randomly divided into experimental group and control group, 44 cases in each group. Patients in the control group were treated with routine western medicine treatment while patients in experimental group were treated

[收稿日期] 20171013(006)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81503498); 河南省高等学校重点专科项目(17A320009)

[第一作者] 张海洋, 硕士, 副主任医师, 从事胃肠道肿瘤及普外科危重症研究, E-mail: 1356642275@qq.com

[通信作者] * 宋展, 硕士, 主任医师, 从事胃肠道肿瘤及普外科危重症研究, E-mail: 13325126182@163.com

with modified Si Junzitang combined with routine treatment. After 8 weeks, clinical remission rates and effective rates, efficacy of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, disease activity score, inflammation degree index and inflammatory cytokines were compared between two groups and safety was evaluated. **Result:** After treatment, the number of clinical remission and remission rate in experimental group were significantly higher than those in control group ($P < 0.01$). The total number of effective cases and effective rate of the TCM syndrome in experimental group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.01$). The number of clinical remission cases and remission rate in experimental group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). The number of ineffectiveness and inefficiency in experimental group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). As compared with the conditions before treatment, the simplified Crohn's disease activity index (CDAI) score, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) were significantly lower after treatment in both groups ($P < 0.01$); after treatment, the three indexes above in experimental group were lower than those in control group ($P < 0.05$). The levels of interleukin (IL) -6, tumor necrosis factors (TNF) - α and monocyte chemotactic protein (MCP) -1 after treatment were lower than those before treatment in both groups ($P < 0.01$); these three indexes ($P < 0.05$) in experimental group were lower than those in the control group after treatment ($P < 0.05$). There were few and mild adverse reactions in both groups, with no significant difference between two groups. **Conclusion:** Modified Si Junzitang combined with western medicine can not only improve the disease symptoms, but also significantly improve the inflammation condition, with good safety and better results in clinical use.

[**Key words**] Crohn's disease; modified Si Junzitang; inflammatory factor; traditional Chinese medicine syndrome

克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 是一种病因尚不明确的慢性炎症性肠病,其特征为非连续性的全层炎症,可累及全胃肠道任何部分,临床主要表现为腹痛、腹泻,容易反复发作,病情迁延^[1]。病情可轻可重,轻症患者表现不典型,常导致诊断的延误而引起不良后果。在我国,CD 的发病率为 2.29/10⁵ 人,随着医疗技术的进步,就诊人数的增加以及生活方式的改变,这一数据也在逐年升高^[2-3]。因该病发病原因尚未完全明确,没有良好的预防策略,加之该病无特效治疗药物,目前临床治疗以控制急性症状、维持缓解、减少或延缓复发为目标。氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂等为治疗本病常用经典药物,随着对该病病理研究的深入,发现炎症细胞因子的过度分泌在肠道炎症中起到重要作用,基于此,拮抗细胞因子的生物制剂作为新药进入临床,作为经典药物的补充,发挥了重要作用。但该类药物进入中国较晚,费用相对较高,并且有大约 1/3 的患者不能得到良好的应答。中药对 CD 的治疗具有一定的优势^[4-5],结合对疾病基本病因病机的认识,认为 CD 总属本虚标实,即脾胃虚弱导致的湿邪蕴结,在四君子汤健脾的基础上,另配燥湿之药,拟定四君子汤加味,不仅能够缓解炎症,减轻症状,而且对炎症细胞因子水平具有调节作用。

1 资料和方法

1.1 一般资料 纳入在 2014 年 4 月至 2016 年 10 月于郑州大学附属南阳医院收治的 88 例中度活动期克罗恩病患者,将患者随机分为两组,观察组 44 例,其中男性 24 例,女性 20 例,年龄 23 ~ 58 岁,平均 (38.6 ± 7.2) 岁,简化克罗恩病疾病活动指数 (CDAI) 评分 (6.94 ± 1.15) 分,病程 3 ~ 13 年,平均 (7.15 ± 3.30) 年。对照组 44 例,其中男性 26 例,女性 18 例,年龄 25 ~ 54 岁,平均 (36.9 ± 8.3) 岁,简化 CDAI 评分 (6.88 ± 1.06) 分,病程 2 ~ 14 年 (7.02 ± 3.57) 年。两组性别、年龄、简化 CDAI 评分和病程相比差异均无统计学意义,具有可比性。至随访结束,无患者退出试验,无病例脱落情况。研究经该院医学伦理委员会批准,取得患者或其家属签署的知情同意书。

1.2 诊断标准 所有患者均符合中华医学会消化病学分会全国炎症性肠病学组于 2012 年修订的《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》^[6] 中克罗恩病的临床诊断标准,使用简化 CDAI 评分为 5 ~ 8 分。

1.3 纳入、排除标准 纳入标准为符合上述诊断标准,且年龄 18 ~ 65 岁的患者,受试者知情同意本研究方案并签署知情同意书。

排除标准包括并发肠梗阻、瘘管、肠穿孔或癌变

者,对本研究所用药物过敏或有禁忌者,妊娠或哺乳期患者,2 个月内使用激素、免疫抑制剂或生物制剂等者,有严重心肝肾功能障碍者,合并精神类疾病者,以及不配合本研究方案者。

1.4 治疗方案 对照组使用醋酸泼尼松龙片(上海信谊药厂有限公司,国药准字 H31020771) 40 mg·d⁻¹口服,根据病情逐渐减量;单用泼尼松龙疗效不满意者加硫唑嘌呤片(上海信谊药厂有限公司,国药准字 H31021422)1.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹口服,激素治疗期间同时补钙治疗。观察组在对照组治疗基础上,加用中药四君子汤加味(中药饮片购自北京同仁堂饮片有限公司,由郑州大学附属医院药剂科王淑君主任鉴定为正品),方药组成:党参 18 g,炒白术 30 g,茯苓 30 g,炙甘草 9 g,桔梗 9 g,升麻 9 g,薏苡仁 30 g,白蔻仁 9 g,砂仁(后入)9 g,每日 1 剂。上药加水约 800 mL,以水没过药物为度,充分浸泡 30 min,大火煎沸后改小火煮 30 min,取汁约 300 mL;再加水约 500 mL,大火煎沸后改小火煮 30 min 后取汁约 200 mL,两次煎煮药汁混合后,早晚 2 次饭前温服。两组患者观察周期为 8 周。

1.5 观察指标

1.5.1 临床缓解率和有效率 参照 2007 年中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组《我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年·广州)》^[7]。临床缓解,经治疗后临床症状消失,X 射线或结肠镜检查炎症反应趋于稳定,或 CDAI < 150 分(缓解期)。有效,经治疗后临床症状减轻,X 射线或结肠镜炎症减轻。无效,经治疗后临床症状,X 射线,内镜及病理无改善,或 CDAI ≥ 150 分(活动期),减少未达上述指标。

1.5.2 中医证候疗效 患者治疗前后中医证候按照如下标准计分^[8],比较治疗前后积分情况。腹痛,无腹痛 0 分,轻度腹痛 1 分,中度腹痛 2 分,重度腹痛 3 分;便质,成形 0 分,不成形 1 分,水样 2 分;脓血便,无 0 分,有 1 分;腹胀,无 0 分,轻度可忍受 1 分,重度无法忍受 2 分;舌脉,基本正常 0 分,轻度异常 1 分,明显异常 2 分。制定中医疗效评定标准^[9],临床缓解,中医证候总积分较治疗前降低 ≥ 90%;显效,中医证候总积分较治疗前降低 ≥ 70%,但 < 90%;有效,中医证候总积分较治疗前降低 ≥ 30%,但 < 70%;无效,中医证候总积分较治疗前降低 < 30%。

1.5.3 简化 CDAI 及炎症指标 采用简化 CDAI^[6]评价疾病活动情况,采用魏氏法检测红细胞沉降率

(ESR),全自动免疫透视图法测定 C 反应蛋白(CRP)水平作为疾病炎症水平的指标进行评价,试剂均由美国 Beckman Coulter 公司提供,ESR 和 CRP 由郑州大学附属南阳医院检验科负责检测。

1.5.4 白细胞介素(IL)-6,肿瘤坏死因子(TNF)-α 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)检测 患者于清晨空腹使用抗凝采血管采取静脉血 5 mL,1 500 r·min⁻¹离心 10 min 取上清液。IL-6, TNF-α, MCP-1 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定,IL-6, TNF-α, MCP-1 试剂盒(上海西唐生物科技公司,货号分别为 F01310, F02810, F01700),检测步骤严格按照试剂盒说明书进行,计算待测血清中细胞因子的含量。

1.6 安全性评价 治疗期间记录患者的不良反应发生情况,评价药物的临床应用安全性。

1.7 统计分析 使用 SPSS 17.0 统计软件对数据统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用 % 表示,组间比较采用卡方检验。以 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床缓解率和有效率的比较 治疗后,在临床综合疗效方面,观察组和对照组总有效人数和总有效率相比差异无显著性,观察组临床缓解数和缓解率较对照组显著升高(*P* < 0.01)。见表 1。

表 1 两组患者临床缓解率和有效率的比较

Table 1 Comparison of remission rates and effective rate between two groups

组别	临床缓解	有效	无效	总有效
观察	34(77.3)	10(22.7)	0(0)	44(100.0) ¹⁾
对照	20(45.5)	22(50.0)	2(4.5)	42(95.5)

注:与对照组比较¹⁾*P* < 0.01(表 2 同)。

2.2 两组患者中医证候疗效的比较 治疗后,在中医证候疗效方面,观察组总有效人数和有效率较对照组显著升高(*P* < 0.01);观察组临床缓解数和缓解率较对照组显著升高(*P* < 0.01);观察组无效数和无效率较对照组显著降低(*P* < 0.01)。见表 2。

表 2 两组患者中医证候疗效比较

Table 2 Comparison of efficacy of traditional Chinese medicine syndrome between two groups

组别	临床缓解	显效	有效	无效	总有效
观察	16(36.4) ¹⁾	20(45.5) ¹⁾	6(13.6) ¹⁾	2(4.5) ¹⁾	42(95.5) ¹⁾
对照	6(13.6)	14(31.8)	12(27.3)	12(27.3)	32(72.7)

2.3 两组患者简化 CDAI 评分和炎症指标的比较
两组患者治疗前简化 CDAI 评分, ESR 和 CRP 相比较差异均无显著性。与本组治疗前相比, 两组患

者简化 CDAI 评分, ESR 和 CRP 均较治疗前降低 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组 3 个指标均较对照组降低 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者简化 CDAI 评分和炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

Table 3 Comparison of simplified CDAI score and inflammation index between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

组别	简化 CDAI 评分/分		CRP/mg·L ⁻¹		ESR/mm·h ⁻¹	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察	6.94 ± 1.15	3.10 ± 0.62 ^{1,2)}	35.47 ± 10.61	9.44 ± 4.06 ^{1,2)}	33.05 ± 12.89	13.08 ± 7.73 ^{1,2)}
对照	6.88 ± 1.06	4.85 ± 0.77 ¹⁾	34.90 ± 11.73	15.50 ± 6.13 ¹⁾	34.33 ± 13.46	23.50 ± 9.84 ¹⁾

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 4 同)。

2.4 两组患者 IL-6, TNF- α , MCP-1 水平比较
两组患者治疗前 IL-6, TNF- α 和 MCP-1 水平比较差异均无显著性。与本组治疗前相比, 两组患者 IL-6,

TNF- α 和 MCP-1 水平均较本组治疗前降低 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组 IL-6, TNF- α , MCP-1 水平均较对照组降低 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者 IL-6, TNF- α , MCP-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

Table 4 Comparison of IL-6, TNF- α , and MCP-1 levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

ng·L⁻¹

组别	IL-6		TNF- α		MCP-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察	7.37 ± 3.82	2.54 ± 0.55 ^{1,2)}	3.16 ± 0.87	0.85 ± 0.33 ^{1,2)}	163.25 ± 44.30	93.38 ± 35.04 ^{1,2)}
对照	7.61 ± 3.30	4.47 ± 1.48 ¹⁾	3.22 ± 0.75	1.67 ± 0.60 ¹⁾	155.09 ± 38.94	118.80 ± 30.63 ¹⁾

2.5 两组患者安全性评价 治疗期间, 观察组有 1 例患者出现脱发, 1 例患者出现氨基转移酶轻度升高; 对照组 1 例患者出现白细胞降低, 2 例患者出现氨基转移酶轻度升高; 这些不良反应主要考虑和应用硫唑嘌呤相关, 均较轻微, 予以对症处理后改善, 无患者退出或中断治疗, 两组患者不良反应发生率相比差异不具有显著性。

3 讨论

CD 是一种反复发作的慢性肠道炎症性疾病, 病因尚未完全明确, 可能与遗传、环境、生活方式、感染等多种因素相关。CD 患者的局部症状多见腹痛、腹泻、肠梗阻等, 也可表现为发热、贫血、营养不良等全身症状, 部分患者亦可累及眼、皮肤黏膜、关节等器官, 降低患者生存质量, 严重者甚至发生严重并发症而导致不良预后的发生。目前 CD 的治疗手段较多, 但无有效的根治方法, 现有方法也存在有效率低、难以长期应用、疗效欠佳等弊端。

对 CD 发生的病理学机制研究表明, CD 引发的慢性炎症可归咎于炎症相关性细胞因子和蛋白分子的合成增加, 因此, 细胞因子是炎症反应的关键介质。在 CD 的急性炎症期间, 细胞因子的浓度发生明显变化^[10], 在慢性炎症期, 这些细胞因子浓度

变化幅度稍小, 但也是介导炎症的关键因素^[11-12]。IL-6, TNF- α , MCP-1 被证实在多种疾病的炎症反应中起到重要作用^[13], 研究发现, 这 3 种细胞因子也参与了 CD 的发生发展过程^[14-16]。

因此, 靶向控制这些细胞因子是慢性炎症性疾病如 CD, 类风湿性关节炎和一些皮肤病的有效的策略。目前, 已经研发上市或正在研发中的主要有靶向 TNF- α , IL-6 以及它们的受体。例如 3 种针对 TNF- α 的单克隆抗体 (英夫利昔单抗, 阿达木单抗和塞妥珠单抗) 和结合 TNF- α 受体的融合蛋白 (依那西普) 已经被批准上市, 临床也有良好的疗效^[17-18]。这些药物最初是被批准用于对常规治疗应答欠佳的患者, 但随着临床应用的研究, 适应症也已经扩大到用来维持临床缓解。针对 IL-6 受体的抗体已经被批准用于治疗类风湿性关节炎^[19]。虽然生物制剂的上市为 CD 的治疗提供了新的手段, 但仍有相当一部分人群对其反应较差, 因此, 继续探讨 CD 发生发展的核心机制, 仍是取得突破进展的关键所在。

中医药在调节免疫, 缓解炎症方面具有显著的优势。CD 早期的核心病机在于脾胃虚弱, 因此 CD 患者多见精神不振、周身乏力、形体消瘦、腹痛腹泻,

均为脾气虚弱的征象。脾主四肢肌肉,脾气虚弱,胃气不足,水谷化生无力,气血生化无源,肌肉四肢不得水谷之气濡养,故形体消瘦,周身乏力;心主神明,神明需充足的气血滋润濡养,脾气虚弱,胃气不充,则中气不生、营卫不成,无以生气化血,气血生化乏源,心失所养,故见精神不振;脾主固摄,脾气虚弱,中气下陷,固摄失司,故见腹痛腹泻。脾气虚弱,无力运化水湿,湿从内生,湿邪雍滞日久,或从寒化或从热化,损伤血络,而成溃疡。病情迁延日久,脾阳虚衰,久病及肾,伤及先天,会出现形寒肢冷,腹痛绵绵,腰酸乏力,大便稀溏等脾肾阳虚的证候。总之,CD总属本虚标实,既有本虚一面,即脾胃虚弱,又有标实的一面,即湿邪蕴结。据此,拟定四君子汤加味,方以四君子汤为底,配以燥湿之药,党参、炒白术、茯苓、炙甘草、桔梗、升麻、薏苡仁、白蔻仁、砂仁等,共奏益气健脾、渗湿止泻之功。

本研究结果显示,使用中药四君子汤加味的观察组在临床缓解率和有效率、中医证候疗效、疾病活动评分、炎症程度指标和炎症细胞因子的调节方面优于对照组,表明中药四君子汤加味联合西药常规药物治疗不仅可以改善疾病症状,也可以改善疾病炎症状态,作为现代医学的有益补充手段,得到了良好的治疗效果,且未发现明显的不良反应,安全性较好。但限于本研究样本量偏小、研究时间偏短等因素的制约,今后仍需大样本和长期疗效的研究进一步证实四君子汤加味的疗效和作用机制。

[参考文献]

[1] Harb W J. Crohn's disease of the colon, rectum, and anus [J]. Surg Clin North Am, 2015, 95 (6): 1195-210.

[2] 曹玲莉, 彭孝纬. 克罗恩病的流行病学[J]. 国际消化病杂志, 2011, 31(01):21-23.

[3] WANG Y F, OUYANG Q, HU R W. Progression of inflammatory bowel disease in China[J]. J Dig Dis, 2010, 11(2):76-82.

[4] 陈洪林, 闫伟, 查勤劳. 克罗恩病中医治疗特色与优势[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(2):16-17.

[5] Maciej S, Zatorski H, Sobczak M, et al. Chinese herbal medicines in the treatment of IBD and colorectal cancer; a review[J]. Curr Treat Options Oncol, 2014, 15(3):405-420.

[6] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)[J]. 胃

肠病学, 2012, 17(12):763-781.

[7] 胡品津, 钱家鸣, 吴开春, 等. 我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)[J]. 内科理论与实践, 2013, 8(1):61-75.

[8] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 462-463.

[9] 陈治水, 危北海, 张万岱, 等. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案), (中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会, 2010'西昌)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(1):61-65.

[10] Sivalingam S P, Thumboo J, Vasoo S, et al. *In vivo* pro-and anti-inflammatory cytokines in normal and patients with rheumatoid arthritis[J]. Ann Acad Med Singapore, 2007, 36(2):96-99.

[11] Taga T, Kishimoto T. Cytokine receptors and signal transduction. [J]. Prog Growth Factor Res, 1994, 5(1):15-35.

[12] Bandzar S, Gupta S, Platt M O. Crohn's disease: a review of treatment options and current research[J]. Cell Immunol, 2013, 286(1/2):45-52.

[13] Kim E Y, Moudgil K D. Immunomodulation of autoimmune arthritis by pro-inflammatory cytokines[J]. Cytokine, 2017, 98:87-96.

[14] SONG L, Hanlon D W, CHANG L, et al. Single molecule measurements of tumor necrosis factor α and interleukin-6 in the plasma of patients with Crohn's disease [J]. J Immunol Methods, 2011, 372(1): 177-186.

[15] Leal R F, Planell N, Kajekar R, et al. Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to anti-TNF α therapy[J]. Gut, 2015, 64(2):233-242.

[16] Park J H, Peyrinbiroulet L, Eisenhut M, et al. IBD immunopathogenesis: a comprehensive review of inflammatory molecules. [J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(4):416-426.

[17] Deepak P, Bruining D H. Update on the medical management of Crohn's disease[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2015, 17(11):41.

[18] Papamichael K, Cheifetz A S. Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management [J]. Frontline Gastroenterol, 2016, 7(4):289-300.

[19] Venkiteshwaran A. Tocilizumab [J]. Mabs, 2009, 1(5):432-438.

[责任编辑 张丰丰]