

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2020.06.0668

· 论 著 ·

## 依那西普和传统合成改善病情抗风湿药物序贯治疗对髋关节受累强直性脊柱炎患者的疗效评估

宋旻恺<sup>△</sup>, 肖 军<sup>△</sup>, 江伟州, 严 涛, 高嘉文, 史占军\*

南方医科大学南方医院关节与骨病外科, 广州 510000

**[摘要]** **目的** 评估肿瘤坏死因子抑制剂 (TNFi) 和传统合成改善病情抗风湿药物 (csDMARD) 序贯治疗方案在延缓强直性脊柱炎 (AS) 患者受累髋关节影像学进展及维持功能方面的疗效。**方法** 选择存在髋关节疼痛、活动受限的活动期 AS 患者, 定期检测炎症反应指标 CRP、红细胞沉降率 (ESR) 并使用基于 CRP 的强直性脊柱炎疾病活动度评分 (ASDAS<sub>CRP</sub>) 评估其疾病活动度, 根据疾病活动度序贯使用 TNFi 依那西普与 csDMARD 方案。分别于治疗前和治疗后 3、6、12 个月, 使用基于视觉模拟量表的患者整体评价评估受试者主观症状, ASDAS<sub>CRP</sub>、巴氏强直性脊柱炎疾病活动度指数 (BASDAI) 评估病情, 巴氏强直性脊柱炎功能指数 (BASFI) 评估躯体功能, 巴氏强直性脊柱炎髋关节影像学指数 (BASRI-hip) 及最小关节间隙宽度 (mJSW) 评估髋关节影像学改变。**结果** 共纳入受试者 51 例, 男 38 例 (74.5%), 女 13 例 (25.5%), 年龄为 10~56 岁, 发病年龄为 9~40 岁, 均未因髋关节功能受限或关节骨质进一步破坏行髋关节置换术。治疗后 3、6、12 个月, 51 例 AS 患者的国际强直性脊柱炎评价 (ASAS) 工作组 20% 缓解标准 (ASAS20) 缓解率分别为 70.59% (36/51)、84.31% (43/51) 和 96.08% (49/51), ASAS 工作组 40% 缓解标准 (ASAS40) 缓解率分别为 58.82% (30/51)、78.43% (40/51) 和 86.27% (44/51)。治疗后 3、6、12 个月, 炎症反应指标 CRP 水平、ESR 及患者整体评价评分、ASDAS<sub>CRP</sub>、BASDAI 评分、BASFI 评分均呈下降趋势 ( $P < 0.05$ ), BASRI 评分和 mJSW 总体趋势无明显变化 ( $P > 0.05$ )。**结论** TNFi 和 csDMARD 序贯治疗方案可以有效抑制 AS 患者的炎症, 阻止髋关节破坏进展, 改善髋关节功能, 保持髋关节间隙稳定。

**[关键词]** 强直性脊柱炎; 依那西普; 抗风湿药; 髋关节**[中图分类号]** R 593.23**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2020)06-0668-05

### Sequential therapy with etanercept and conventional synthesis disease-modifying anti-rheumatic drugs in treating ankylosing spondylitis patients with hip involvement: an evaluation of therapeutic effect

SONG Min-kai<sup>△</sup>, XIAO Jun<sup>△</sup>, JIANG Wei-zhou, YAN Tao, GAO Jia-wen, SHI Zhan-jun\*

Department of Orthopaedics, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510000, Guangdong, China

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the efficacy of sequential therapy with tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) and conventional synthesis disease-modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs) in delaying imaging progress and maintaining function of the affected hip in ankylosing spondylitis (AS) patients. **Methods** AS patients with hip pain and limited activity were enrolled in this study. C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were measured regularly, and ankylosing spondylitis disease activity score based on C-reactive protein (ASDAS<sub>CRP</sub>) was performed to evaluate the disease activity. Etanercept (a TNFi) and csDMARDs were used sequentially according to the disease activity. Before sequential therapy and 3, 6 and 12 months after sequential therapy, the subjective symptoms were assessed by visual analogue scale, the condition was assessed using ASDAS<sub>CRP</sub> and Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI), the body function was assessed using Bath ankylosing spondylitis function index (BASFI), and the imaging changes of hip joint lesions were assessed using Bath ankylosing spondylitis radiology index-hip (BASRI-hip) and minimum joint space width (mJSW). **Results** A total of 51 patients (38 males [74.5%] and 13 females [25.5%]) aged from 10-56 years were enrolled, and the onset age was 9-40 years. No hip arthroplasty was performed due to limited hip function or further damage of hip joint

**[收稿日期]** 2019-12-15 **[接受日期]** 2020-02-05**[基金项目]** 广东省教育厅高水平大学建设经费南方医科大学临床研究启动项目 (LC2019ZD022). Supported by Clinical Research Startup Program of Southern Medical University by High-Level University Construction Fund of Guangdong Provincial Department of Education (LC2019ZD022).**[作者简介]** 宋旻恺, 博士生. E-mail: smkzw@163.com; 肖 军, 博士, 副教授. E-mail: dr.junxiao@vip.163.com<sup>△</sup>共同第一作者 (Co-first authors).

\*通信作者 (Corresponding author). Tel: 020-62787191, E-mail: prof\_shizj@163.com

structure. Based on assessments in ankylosing spondylitis (ASAS) Work Group criteria, 70.59% (36/51), 84.31% (43/51) and 96.08% (49/51) patients met the ASAS20 criteria and 58.82% (30/51), 78.43% (40/51) and 86.27% (44/51) patients met the ASAS40 criteria 3, 6 and 12 months after sequential therapy, respectively. At the follow-up points of 3, 6 and 12 months, the overall trends of CRP level and ESR, patient global assessment score, ASDASCRP, BASDAI score and BASFI score were significantly decreased (all  $P < 0.05$ ), while the overall trends of BASRI score and mJSW were not significantly changed (both  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Sequential therapy with etanercept (a TNFi) and csDMARDs can effectively inhibit inflammation, avoid further damage of hip joint, improve joint function, and keep the hip joint space width in AS patients.

**[Key words]** ankylosing spondylitis; etanercept; antirheumatic agents; hip joint

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(6): 668-672]

强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 是一种以骶髋关节和脊柱小关节附着点炎为核心病变的慢性、自身免疫性疾病, 脊柱小关节最常受累, 也可见外周关节受累, 最终进展为不可逆的纤维性强直或骨性强直, 其中髋关节强直的结局往往较脊柱强直更严重, 直接导致患者运动能力及劳动能力丧失<sup>[1]</sup>。髋关节强直并不少见, 在病程 > 30 年的 AS 患者中, 髋关节强直占比高达 12%~25%<sup>[2]</sup>。目前人工全髋关节置换术可以恢复强直的髋关节功能, 但手术患者将面临假体松动和翻修手术风险<sup>[2]</sup>, 也增加了患者的经济负担, 因此药物治疗保护髋关节免于进一步被侵蚀和强直仍然是患者最理想的选择。

对于髋关节受累的 AS 患者, 肿瘤坏死因子抑制剂 (tumor necrosis factor inhibitor, TNFi) 长期使用被认为是最好的药物治疗方案。Callhoff 等<sup>[3]</sup>通过包含 20 项随机对照试验研究 3 096 例患者的 meta 分析发现, 对于巴氏强直性脊柱炎疾病活动度指数 (Bath ankylosing spondylitis disease activity index, BASDAI)、巴氏强直性脊柱炎功能指数 (Bath ankylosing spondylitis function index, BASFI) 及国际强直性脊柱炎评价 (assessments in ankylosing spondylitis, ASAS) 工作组 40% 缓解标准 (ASAS40) 缓解率等关键指标, 各类 TNFi 疗效显著。但是, TNFi 由于其价格相对较高、注射使用的不便利性使众多 AS 患者依从性差。

传统合成改善病情抗风湿药物 (conventional synthesis disease-modifying anti-rheumatic drug, csDMARD) 价格低廉, 能够为低收入人群所接受。有研究发现, csDMARD 对于静止期的外周关节受累 AS 患者维持静止期及改善外周关节功能有效<sup>[4-7]</sup>。但这一结论仍存在争议。Dougados 等<sup>[8]</sup>、Braun 等<sup>[9]</sup>、Haibel 等<sup>[10]</sup> 都认为 csDMARD 对降低活动期 AS 的疾病活动度作用有限。但这些文献在报道 csDMARD 疗效时并没有区分疾病活动度。

csDMARD 的疗效相对 TNFi 微弱, 仅对低活动度 AS 患者疗效显著, 这可能是对部分高活动度 AS 患者疗效不佳的原因。

本研究提出一种针对低收入 AS 人群的治疗方案, 将 AS 病程分为活动期和相对静止期, 在活动期使用 TNFi, 相对静止期使用 csDMARD, 通过定期随访髋关节功能及髋关节影像学变化, 评估 TNFi、csDMARD 序贯治疗方案对 AS 患者髋关节的保护作用。

## 1 对象和方法

1.1 受试者 本研究所有受试者均来自 2017 年至 2019 年南方医科大学南方医院 1 项为期 12 个月的前瞻性、开放性、自身前后对照临床试验 (NCT03411798, Clinicaltrials.gov), 已通过南方医科大学南方医院伦理委员会审批。本研究选择 54 例存在髋关节疼痛、活动受限的活动期 AS 患者, AS 的诊断符合纽约 AS 诊断标准 (1984 年修订)<sup>[11]</sup>, 活动期定义为 BASDAI > 4 分且基于 C-反应蛋白的强直性脊柱炎疾病活动度评分 (ankylosing spondylitis disease activity score based on C-reactive protein, ASDAS<sub>CRP</sub>) ≥ 1.3 分。排除活动性结核、肝炎和其他感染、其他风湿免疫疾病、恶性肿瘤、合并其他骨关节疾病的患者, 以及妊娠期及哺乳期妇女。治疗期间, 1 例受试者自行选择进行手术治疗, 1 例症状缓解后考虑妊娠退出治疗, 1 例失访, 均予以剔除, 最终共纳入 51 例受试者。

1.2 试验设计 试验设计流程见图 1。受试者在接受治疗前均检测 CRP、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR), 并使用 ASDAS<sub>CRP</sub> 评估其疾病活动度, 若疾病处于高度活动期 (ASDAS<sub>CRP</sub> ≥ 2.1 分), 予 TNFi 依那西普 (etanercept) 25 mg 每周 2 次治疗 4 周; 若疾病处于中度活动期 (1.3 分 ≤ ASDAS<sub>CRP</sub> < 2.1 分), 予依那西普 25 mg 每周 2 次治疗 2 周。第一阶段依那西普治疗结束后再次

评估受试者疾病活动度,若达到疾病低活动度标准(ASDAS<sub>CRP</sub><1.3分)则停用依那西普,予csDMARD方案(甲氨蝶呤10mg每周1次、柳氮磺吡啶0.5g每天3次、羟氯喹400mg/d 8周后减量为200mg/d)治疗,维持疾病缓解状态4周;若处于中度活动期,继续应用依那西普25mg每周2次治疗2周;若处于高度活动期,继续应用依那西普25mg每周2次治疗4周。每一阶段治疗结束后复查CRP、ESR并进行ASDAS<sub>CRP</sub>评估,然后根据上述标准调整治疗方案。此外,在csDMARD方案维持治疗期间,每个月评估疾病活动度,若受试者出现疾病低活动度标准(ASDAS<sub>CRP</sub><1.3分)外的任何症状,及时复查CRP、ESR并重新进行ASDAS<sub>CRP</sub>评估,以调整治疗方案。

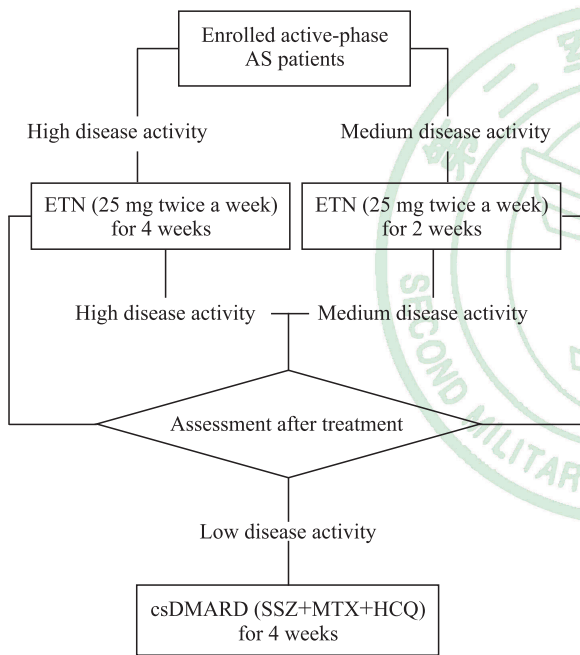


图1 试验设计流程图

Fig 1 Research flow chart

AS: Ankylosing spondylitis; ETN: Etanercept; csDMARD: Conventional synthesis disease-modifying anti-rheumatic drug; SSZ: Sulfasalazine; MTX: Methotrexate; HCQ: Hydroxychloroquine

1.3 疗效评估 所有参与本试验的受试者均在南方医科大学南方医院关节与骨病外科进行门诊随访,入组时记录受试者年龄、性别、发病年龄、病程、初始发病部位、家族史等信息。除基线节点外,治疗后3、6、12个月为随访点,随访时进行CRP、ESR、骨盆正位X线片检查,使用基于视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)的患者整

体评价(patient global assessment)评估受试者主观症状,使用ASDAS<sub>CRP</sub>、BASDAI评估病情,使用BASFI评估躯体功能,使用巴氏强直性脊柱炎髋关节影像学指数(Bath ankylosing spondylitis radiology index-hip, BASRI-hip)及最小关节间隙宽度(minimum joint space width, mJSW)对髋关节病变进行影像学评估。BASRI-hip依据关节间隙改变将髋关节病变的严重程度分为0~4分:0分为无明显变化;1分为疑似局部关节间隙狭窄;2分为存在明显的关节间隙狭窄但关节间隙宽度>2mm;3分为存在关节间隙狭窄且关节间隙宽度≤2mm,或出现宽度<2cm的骨重叠;4分为骨缺损或出现宽度≥2cm的骨重叠,或已进行全髋关节置换术<sup>[12]</sup>。AS髋关节受累定义为BASRI-hip评分≥2分。通过测量mJSW定量髋关节间隙的狭窄情况。病情及功能评分均由同一名观察者按统一标准进行评估;影像学结果由2名具有影像学评估经验的临床医师独立评估,若结果存在差异再由1名资深临床医师综合评估。

1.4 统计学处理 应用SPSS 25.0软件进行统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,呈偏态分布的计量资料以中位数(范围)表示。各随访点重复测量数据的比较采用单因素重复测量方差分析,若重复测量数据不满足“球对称”假设则使用Greenhouse-Geisser的校正系数对F值的自由度进行校正。各随访点数据与基线的比较采用Wilcoxon秩和检验。检验水准( $\alpha$ )为0.05。

## 2 结果

2.1 基线数据分析 共51例受试者完成了为期12个月的试验,男38例(74.5%),女13例(25.5%),年龄为10~56岁,平均(27.80±9.79)岁;发病年龄为9~40岁,平均(21.22±6.67)岁;AS病程为0~33年。20例(39.2%)有AS家族史。19例(37.3%)为中轴型腰背痛起病,32例(62.7%)为外周型(包括髋关节不适)起病。48例(94.1%)既往或入组前人类白细胞抗原B27(human leukocyte antigen B27, HLA-B27)呈阳性。51例受试者CRP水平为8.21(0.24~108.10)mg/L、ESR为16(2~113)mm/1h,患者整体评价得分为7(2~10)分,ASDAS<sub>CRP</sub>为3.2(2.1~5.3)分,BASDAI评分为4.9(4.1~8.4)

分, BASFI评分为4.5(1.0~9.5)分。基于影像学, 51例受试者基线BASRI-hip评分为2(1~4)分, 其中33例(64.71%)为轻度病变(BASRI-hip评分 $\leq$ 2分), 11例(21.57%)为中度病变(BASRI-hip评分为3分), 7例(13.73%)为重度病变(BASRI-hip评分为4分); mJSW为2.94(0.00~4.72)mm。

2.2 疾病活动度指标分析 治疗后3、6、12个月, 51例AS患者ASAS20缓解率分别为70.59%(36/51)、84.31%(43/51)和96.08%(49/51), ASAS40缓解率分别为58.82%(30/51)、78.43%(40/51)和86.27%(44/51)。在主观症状改善方面, 治疗后3、6、12个月患者整体评价得分总体呈下

降趋势( $F=100.112, P<0.05$ ), 且与基线相比均下降( $Z=-5.982, -5.830, -6.110, P$ 均 $<0.05$ )。在疾病活动度控制方面, 治疗后3、6、12个月, ASDAS<sub>CRP</sub>和BASDAI评分总体均呈下降趋势( $F=103.123, 111.252, P$ 均 $<0.05$ ), 与基线相比亦均下降(ASDAS<sub>CRP</sub>:  $Z=-6.055, -6.008, -6.205, P$ 均 $<0.05$ ; BASDAI评分:  $Z=-5.986, -6.122, -6.108, P$ 均 $<0.05$ )。在炎症反应方面, 治疗后3、6、12个月, CRP水平、ESR总体均呈下降趋势( $F=10.720, 16.738, P$ 均 $<0.05$ ), 与基线相比亦均下降(CRP水平:  $Z=-4.073, -4.703, -4.213, P$ 均 $<0.05$ ; ESR:  $Z=-4.665, -4.725, -5.069, P$ 均 $<0.05$ )。见表1。

表1 AS患者各随访点主要临床指标和髋关节受累相关指标变化

Tab 1 Changes of primary clinical indexes and hip involvement related indexes of AS patients at each follow-up point

Index	Baseline	After sequential therapy			<i>F</i> value	<i>P</i> value
		3 months	6 months	12 months		
Patient global assessment	7 (2-10)	2 (0-10)	1 (0-10)	1 (0-8)	100.112	<0.05
ASDAS <sub>CRP</sub>	3.2 (2.1-5.3)	1.6 (0.7-4.5)	1.5 (0.6-4.7)	1.3 (0.7-7.3)	103.123	<0.05
BASDAI	4.9 (4.1-8.4)	2.0 (0.2-7.8)	1.4 (0.0-8.1)	1.5 (0.0-7.3)	111.252	<0.05
CRP (mg·L <sup>-1</sup> )	8.21 (0.24-108.10)	2.96 (0.13-33.94)	3.55 (0.14-40.26)	2.26 (0.11-29.14)	10.720	<0.05
ESR (mm·[1 h] <sup>-1</sup> )	16 (2-113)	7 (2-60)	7 (1-50)	7 (1-40)	16.738	<0.05
BASFI	4.5 (1.0-9.5)	1.0 (0.0-8.8)	0.7 (0.0-6.7)	0.4 (0.0-6.8)	83.659	<0.05
BASRI-hip	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	0.282	0.807
mJSW (mm)	2.94 (0.00-4.72)	2.95 (0.00-4.53)	2.96 (0.00-4.77)	2.86 (0.00-4.70)	1.282	0.283

AS: Ankylosing spondylitis; ASDAS<sub>CRP</sub>: Ankylosing spondylitis disease activity score based on C-reactive protein; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; CRP: C-reactive protein; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; BASFI: Bath ankylosing spondylitis functional index; BASRI-hip: Bath ankylosing spondylitis radiology index-hip; mJSW: Minimum joint space width

2.3 髋关节受累相关指标分析 治疗后3、6、12个月, 髋关节功能评价指标BASFI评分总体呈下降趋势, 差异有统计学意义( $F=83.659, P<0.05$ ), 与基线相比均有所改善( $Z=-5.981, -6.070, -6.216, P$ 均 $<0.05$ )。在影像学评估方面, 治疗后3、6、12个月BASRI-hip评分和mJSW总体趋势均无明显变化( $F=0.282, 1.282, P=0.807, 0.283$ ), 与基线相比差异也均无统计学意义(BASRI评分:  $Z=-0.276, -0.420, -0.302, P$ 均 $>0.05$ ; mJSW:  $Z=-0.519, -0.249, -0.937, P$ 均 $>0.05$ )。见表1。

### 3 讨论

本研究共51例AS患者完成为期12个月的随访, ASAS20、ASAS40缓解率在治疗后3个月即分别达到70.59%(36/51)、58.82%(30/51),

随访终点(治疗后12个月)时分别达到96.08%(49/51)、86.27%(44/51), 呈现“先快速、后稳定”的特征。受试者疾病活动度则呈持续下降趋势, 各随访点的ASDAS<sub>CRP</sub>、BASDAI评分与基线相比均下降, 而治疗后6、12个月均与前一节点相比差异无统计学意义, 提示序贯治疗方案可在治疗初期迅速降低疾病活动度, 后期持续维持较低的活动度实现病情持续平稳, 这一变化特点也体现在患者主观症状即患者整体评价方面。急性炎症反应指标CRP、ESR在整个随访周期同样呈现前期迅速改善、后期稳定维持的特点。从疾病活动度及炎症相关指标的改善特点可以看出, 初期使用TNFi依那西普迅速降低炎症水平后应用csDMARD可继续维持较低的活动度, 印证了TNFi、csDMARD序贯治疗方案的有效性及其可持续性。

在髋关节功能与结构评估方面, 治疗后BASFI

评分迅速降低,提示受试者髋关节功能持续改善;BASRI-hip评分自基线开始无明显变化,提示髋关节受累在治疗后未进一步恶化,关节结构破坏进程被有效控制。在研究过程中,除1例受试者因个人及家庭原因自行选择髋关节手术治疗而退出研究外,其余受试者均未因关节结构破坏加重、关节功能持续受限而不得不进行手术治疗。与此同时,mJSW在各随访点之间差异均无统计学意义,表明髋关节间隙这一重要的髋关节受累指标也在治疗后得到了稳定维持。上述结果表明,TNFi、csDMARD序贯治疗方案在为期12个月的随访中不仅控制了AS病情进展,也持续改善了髋关节功能,有效防止了髋关节结构被进一步破坏,维持了髋关节间隙的稳定。

本研究存在以下不足之处。首先,共纳入51例受试者,样本量小,可能造成结果偏移,同时缺乏单一用药治疗方案的对照,仍需要开展更大样本、多中心、随机对照试验进一步验证TNFi、csDMARD序贯治疗方案的安全性及有效性。其次,为期12个月的随访周期对TNFi、csDMARD序贯治疗方案的远期疗效和安全性评估有限,特别是能否长期维持影像学稳定的关节结构,以及疾病长期维持缓解状态使用csDMARD药物的安全性。最后,未体现腰背部症状的变化,对于中轴型AS患者而言仍需进一步研究TNFi、csDMARD序贯治疗方案的有效性。

总之,对于AS患者,TNFi作为“救火队员”能迅速“熄灭”炎症,控制炎症对骨关节结构的破坏;csDMARD则在疾病活动度降低至较低水平时,“接棒”进一步维持疾病低活动状态,同时持续改善患者的髋关节功能。本研究结果表明,序贯应用TNFi、csDMARD能在疾病进程的各个阶段有针对性地有效抑制炎症、阻止髋关节破坏进展、改善髋关节功能、保持髋关节间隙稳定,从而长期、稳定控制疾病活动,避免了过早进行髋关节置换术,有效改善了患者生活质量。TNFi、csDMARD序贯治疗方案有望成为髋关节受累AS患者经济、有效、安全的选择。

#### [参考文献]

- [1] CHEN H A, CHEN C H, LIAO H T, LIN Y J, CHEN P C, CHEN W S, et al. Factors associated with radiographic spinal involvement and hip involvement in ankylosing spondylitis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2011, 40: 552-528.
- [2] KATZ J N, WRIGHT E A, WRIGHT J, MALCHAU H,

MAHOMED N N, STEDMAN M, et al. Twelve-year risk of revision after primary total hip replacement in the U.S. Medicare population[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2012, 94: 1825-1832.

- [3] CALLHOFF J, SIEPER J, WEIß A, ZINK A, LISTING J. Efficacy of TNF $\alpha$  blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74: 1241-1248.
- [4] VAZ A, LISSE J, RIZZO W, ALBANI S. Discussion: DMARDs and biologic therapies in the management of inflammatory joint diseases[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2009, 5: 291-299.
- [5] GRANIER S, WAXMAN J. A case of ankylosing spondylitis treated with hydroxychloroquine[J/OL]. *J Clin Rheumatol*, 1995, 1: 136. doi: 10.1097/00124743-199504000-00017.
- [6] CLEGG D O, REDA D J, WEISMAN M H, BLACKBURN W D, CUSH J J, CANNON G W, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study[J]. *Arthritis Rheum*, 1996, 39: 2004-2012.
- [7] MARSHALL R W, KIRWAN J R. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis[J]. *Scand J Rheumatol*, 2001, 30: 313-314.
- [8] DOUGADOS M, VAM DER LINDEN S, LEIRISALO-REPO M, HUITFELDT B, JUHLIN R, VEYS E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38: 618-627.
- [9] BRAUN J, ZOCHLING J, BARALIAKOS X, ALTEN R, BURMESTER G, GRASEDYCK K, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65: 1147-1153.
- [10] HAIBEL H, BRANDT H C, SONG I H, BRANDT A, LISTING J, RUDWALEIT M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66: 419-421.
- [11] VAN DER LINDEN S, VALKENBURG HA, CATS A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria[J]. *Arthritis Rheum*, 1984, 27: 361-268.
- [12] MACKAY K, BROPHY S, MACK C, DORAN M, CALIN A. The development and validation of a radiographic grading system for the hip in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis radiology hip index[J]. *J Rheumatol*, 2000, 27: 2866-2872.

[本文编辑] 杨亚红