

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.10.1330

依那西普治疗中轴脊柱关节炎停药后复发因素的分析

张兰玲, 高颖, 刘兴振, 施冶青, 孔瑞娜, 徐霞, 高洁, 赵东宝, 韩星海*

第二军医大学长海医院风湿免疫科, 上海 200433

[摘要] **目的** 分析依那西普(ETN)短期联合非甾类抗炎药(NSAIDs)治疗中轴脊柱关节炎(ax-SpA)停药后的复发率及复发危险因素。**方法** 选取125例NSAIDs治疗效果不佳的ax-SpA患者,给予ETN(50 mg/周)12周的持续治疗,同时维持应用原有剂量NSAIDs。记录患者的年龄、性别、病程、骶髂关节炎X线分级、脊柱骨赘形成等基线资料;分析患者第0~48周的病情缓解和复发情况以及Bath强直性脊柱炎病情活动指数(BASDAI)、Bath强直性脊柱炎功能指数(BASFI)、C-反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)的变化情况,记录不良事件。采用二元logistic回归模型及Cox生存函数模型分析ax-SpA患者ETN停药后复发的危险因素。**结果** ETN治疗前28例(22.4%)患者已有骨赘形成,骶髂关节炎X线分级3级者最为多见(58例,46.4%)。经12周ETN治疗后120例(96.0%)患者达到临床缓解,BASDAI、BASFI、CRP及ESR均下降($P<0.05$)。48周内29例(23.2%)患者复发,临床缓解维持时间平均为(36.8±12.3)周。二元logistic回归模型分析示骨赘形成是ax-SpA患者停用ETN后复发的危险因素($OR=70, P<0.001$)。Cox生存分析结果显示骶髂关节炎X线分级越高,维持缓解期越短,且骨赘形成可能是影响维持缓解的重要因素($OR=8.77, P=0.006$)。**结论** 对NSAIDs治疗效果不佳的ax-SpA患者,短期足量ETN联合NSAIDs治疗有效。骶髂关节破坏的严重程度及脊柱椎体骨赘形成是引起复发的危险因素。

[关键词] 中轴脊柱关节炎;强直性脊柱炎;无放射学改变脊柱关节炎;依那西普;非甾类抗炎药;复发;危险因素

[中图分类号] R 681.51 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)10-1330-06

Analysis of recurrence factors of axial-spondyloarthritis after withdrawal of etanercept

ZHANG Lan-ling, GAO Ying, LIU Xing-zhen, SHI Ye-qing, KONG Rui-na, XU Xia, GAO Jie, ZHAO Dong-bao, HAN Xing-hai*

Department of Rheumatology and Immunology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To investigate the recurrence rate of patients with axial spondyloarthritis (ax-SpA) treated with etanercept (ETN) combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and to explore its related risk factors. **Methods** A total of 125 patients with ax-SpA, who responded poorly to NSAIDs, were treated additionally with ETN (50 mg per week) for 12 weeks and simultaneously received original dosage of NSAIDs. We recorded the baseline data, including age, gender, disease duration and grading of sacroiliac joint X-ray, formation of syndesmophyte; and we analyzed the changes of the remission and recurrence conditions, Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI), Bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI), C-reactive protein (CRP) level, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and adverse events in the follow-up from week 0 to week 48. Risk factors of relapse after ETN withdrawal in patients with ax-SpA were analyzed using binary logistic regression model and Cox regression model. **Results** Before treatment, 28 (22.4%) patients showed syndesmophyte formation and 58 (46.4%) had graded 3 X-ray sacroiliac joint classification. After continuous treatment with ETN for 12 weeks, 120(96.0%) patients achieved clinical remission, with BASDAI, BASFI, ESR and CRP decreasing significantly ($P<0.05$). Within 48 weeks of follow-up, 29 (23.2%) patients had relapse, and the maintenance of remission lasted for (36.8±12.3) weeks. Binary logistic regression

[收稿日期] 2017-03-12 **[接受日期]** 2017-07-05

[基金项目] 中华医学会风湿病学学会燎原计划(LYJH-201)。Supported by Liaoyuan Project of Rheumatology Branch of Chinese Medical Association (LYJH-201).

[作者简介] 张兰玲, 硕士, 副教授, 副主任医师。E-mail: zhanglanling1208@126.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161558, E-mail: chyysk01@163.com

model analysis showed that syndesmophyte formation was a risk factor of relapse ($OR=70, P<0.001$). Cox regression model analysis showed that the higher the grade of sacroiliac joints X-ray classification, the shorter the maintenance remission duration, and syndesmophyte formation might be a significant factor of relapse ($OR=8.77, P=0.006$).

Conclusion Short-term and full-dose ETN combined with NSAIDs is effective for ax-SpA patients who responded poorly to NSAIDs. The damage of sacroiliac joints and formation of syndesmophyte are predictors of recurrence.

[Key words] axial-spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; non-radiographic spondyloarthritis; etanercept; non-steroidal anti-inflammatory drugs; recurrence; risk factors

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(10): 1330-1335]

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种以骶髂关节炎、肌腱端炎和脊柱炎为特点的慢性炎性疾病^[1],目前我国约有 400 万 AS 患者^[2]。2014 年由美国风湿病学会/美国脊柱炎协会/脊柱关节炎研究和治疗网络(ACR/SAA/SPARTAN)联合制定的中轴脊柱关节炎(axial-spondyloarthritis, ax-SpA)指南中将非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)列为 AS 的一线治疗药物,而对 NSAIDs 治疗效果不佳的患者则推荐使用肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)抑制剂^[3]。除外周关节受累可以使用柳氮磺吡啶外,并不推荐使用甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)、来氟米特等传统慢作用药物^[3]。

TNF 受体融合蛋白是一种通过 DNA 重组技术将人 IgG1 的 Fc 段和 TNF 的受体蛋白进行融合而形成的生物制剂^[4],能有效抑制 TNF 引起的炎症反应。国外已有研究表明其长期应用治疗 AS 具有良好的疗效和安全性^[5-6]。但就我国临床实际而言, TNF 抑制剂价格昂贵,大多数患者难以承受长期使用所带来的经济负担^[7]。

对类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的治疗学研究表明,MTX 作为治疗 RA 的一线药物,其对 RA 患者治疗效果不佳时联合使用 TNF 抑制剂的效果明显优于单独使用 TNF 抑制剂^[8]。对 AS 的治疗亦已表明,持续使用 NSAIDs 治疗不仅可以有效控制疾病活动度,还可延缓骨赘的形成^[9]。因此,对于 NSAIDs 治疗反应不佳的 AS 患者可考虑采用 TNF 抑制剂联合持续使用 NSAIDs 治疗,但在治疗时停用 TNF 抑制剂后疾病复发的情况及哪些因素在病情的复发中起主要作用尚不明确。本研究观察了 NSAIDs 治疗效果不佳的 ax-SpA 患者使用 TNF 抑制剂依那西普(etanercept, ETN)治疗 12 周

并同时联合持续使用 NSAIDs 至 48 周时疾病的复发率,并对影响维持疾病缓解的因素进行分析和探讨。

1 资料和方法

1.1 研究对象 纳入 2012 年 1 月至 2014 年 6 月第二军医大学长海医院风湿免疫科收治的 NSAIDs 治疗无效或效果不佳的 150 例 ax-SpA 患者。其中 128 例为符合 1984 年修订的 AS 纽约分类标准^[10]的 AS 患者,22 例为符合 2010 年强直性脊柱炎评估工作组和欧洲抗风湿病联盟(ASAS/EULAR)分类标准^[11]的无放射学改变脊柱关节病(non-radiographic spondyloarthritis, nr-SpA)患者。研究过程中有 16 例患者因有生育要求退出,有 9 例失访。最后完成观察的病例数为 125 例,其中 AS 患者 111 例,nr-SpA 患者 14 例。所有患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 所有患者均都在第 1~12 周接受 ETN(商品名:恩利;辉瑞公司;批准文号:进口药品注册证号 S20120006)治疗,50 mg/周,每周 1 次,皮下注射。随后每 12 周随访 1 次。对治疗效果不佳的患者继续保留使用 NSAIDs,且不改变种类和剂量。研究中使用双氯芬酸钠的患者 79 例,剂量为 75 mg/d;使用塞来昔布的患者 46 例,剂量为 200 mg/d。随访期间所有患者继续维持原有 NSAIDs,但不使用任何糖皮质激素、改善病情抗风湿药(DMARD)以及细胞毒药物。

1.3 疗效评价 观察期为 0~48 周。(1)基线期(第 0 周)记录患者年龄、性别等一般情况及病程、骶髂关节炎 X 线分级、脊柱椎体骨赘形成例数;(2)第 0、12、24、36、48 周观察患者的 Bath AS 疾病活动指数(BASDAI)^[12]、Bath AS 功能指数(BASFI)^[13]及

红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP); (3)无复发的患者在第 48 周结束观察,复发患者则在复发时结束观察,记录患者用药时长、达到临床缓解的时间、复发时间、缓解维持的时间;(4)记录随访过程中的所有不良反应。临床缓解的定义为: BASDAI \leq 4 分、BASFI \leq 2 分、CRP \leq 10 mg/L 且 ESR \leq 15 mm/1 h (男性)或 20 mm/1 h (女性)^[14];复发的定义为: BASDAI $>$ 4 分、BASFI $>$ 2 分、CRP $>$ 10 mg/L 或 ESR $>$ 15 mm/1 h (男性)或 20 mm/1 h (女性)。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 21.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本的方差分析;计数资料计算构成比,两组间比较采用非参数检验 (Mann-Whitney U 检验)。采用四格表 χ^2 检验计算病例-对照研究的比值比 (OR),采用二元 logistic 回归模型和 Cox 生存分析模型研究影响两组患者复发及维持缓解时间的危险因素。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 人口学特征 125 例 ax-SpA 患者的平均年龄为 (28.1 \pm 8.8) 岁,病程为 (4.9 \pm 4.5) 年,以男性为主 (101/125, 80.8%)。ETN 治疗前 28 例 (22.4%) 患者已有骨赘形成;骶髂关节炎 X 线分级为 3 级者最为多见,1、2、3、4 级患者所占百分比分别为 0(0/125)、22.4% (28/125)、46.4% (58/125) 及 20.0% (25/125),另有 14 例 (11.2%) 因无相关资料而无法分级。患者的基线 BASDAI、BASFI、CRP 及 ESR 分别为 5.9 \pm 1.3、3.6 \pm 1.7、(38.1 \pm 37.3) mg/L 及 (42.5 \pm 23.2) mm/1 h。

2.2 疗效与不良反应 经 12 周的 ETN 治疗后,120 例 (96.0%) 患者可达到临床缓解。0~12 周 (ETN 治疗期) 患者的 BASDAI、BASFI、CRP 及 ESR 下降最快,与基线值相比其下降率分别为 44.1%、32.4%、77.8%、78.8% ($P<$ 0.05, 图 1);随后下降趋于平缓,第 12~48 周 (NSAIDs 维持阶段) 患者的 BASDAI、BASFI、CRP 及 ESR 下降率分别为 22.9%、26.6%、72.0%、45.7% (图 1)。治疗期间有 3 例患者发生轻度不良反应,分别为转氨酶升高、

血小板减少及甲状腺功能减退,但无法判定上述不良事件与用药相关。在 0~48 周的观察期中,29 例 (23.2%) 患者出现复发,临床缓解维持时间平均为 (36.8 \pm 12.3) 周。

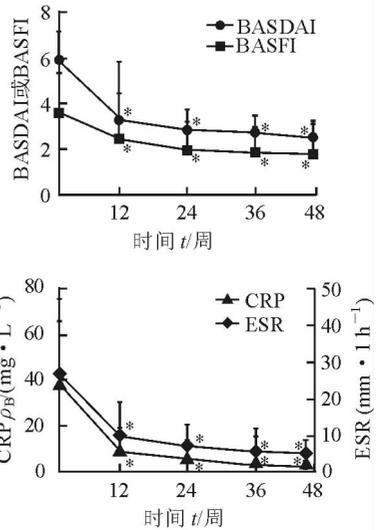


图 1 依那西普治疗 12 周后患者 BASDAI、BASFI、CRP 及 ESR 的变化

BASDAI: Bath 强直性脊柱炎病情活动指数; BASFI: Bath 强直性脊柱炎功能指数; CRP: C-反应蛋白; ESR: 红细胞沉降率. * $P<$ 0.05 与 0 周时比较. $n=125, \bar{x}\pm s$

2.3 复发危险因素分析 ENT 治疗 12 周后,120 例 (96.0%) 患者达到临床缓解;观察期内所有患者均达到过临床缓解。随访至第 24 周,复发率为 13.6% (17/125),至第 36 周为 20.8% (26/125),至 48 周为 23.2% (29/125)。二元 logistic 回归模型分析发现,骨赘形成是 ETN 停药后复发的危险因素;进一步采用 χ^2 检验发现,ETN 用药前已有骨赘形成患者的复发风险比尚无骨赘形成的患者高 ($OR=70, P<$ 0.001);而年龄、性别、病程、达临床缓解所用时间、是否发生不良反应、基线 BASDAI、基线 BASFI、基线 CRP、基线 ESR、骶髂关节破坏等因素与 ETN 停药后复发无相关性 (表 1)。

Cox 生存模型 (图 2) 分析发现,骶髂关节炎 X 线分级越高,停用 ETN 后维持缓解的时间越短 (排除 14 例无法分级的患者)。第 48 周时,骶髂关节炎 X 线分级 2、3、4 级的患者复发率分别为 3.6%、15.5%、76.0%。此外,该模型同样发现骨赘形成能够影响 ax-SpA 患者停用 ETN 后维持缓解期的长短 ($OR=8.77, P=0.006$)。

表 1 停用依那西普后 ax-SpA 复发的危险因素(二元 logistic 回归分析)

N=125

项目	统计值	OR(95% CI)	P 值
年龄(岁), $\bar{x} \pm s$	28.1 \pm 8.8	0.8(0.6, 1.1)	0.143
性别(男性) $n(\%)$	101(80.8)	0.2(0.0, 12.8)	0.465
病程 t /年, $\bar{x} \pm s$	4.9 \pm 4.5	1.3(0.9, 1.9)	0.116
缓解用时 t /周, $\bar{x} \pm s$	36.8 \pm 12.3	0.9(0.6, 1.3)	0.472
不良事件 $n(\%)$	3(2.4)	$\infty(0.0, \infty)$	0.999
骨赘形成 $n(\%)$	28(22.4)	$<0.001(0.10, 0.18)$	0.014
骶髂关节炎 X 线分级 $n(\%)$		13.1(0.0, ∞)	0.691
1 级	0(0.0)		
2 级	28(22.4)		
3 级	58(46.4)		
4 级	25(20.0)		
基线 BASDAI $\bar{x} \pm s$	5.9 \pm 1.3	2.3(0.5, 10.2)	0.261
基线 BASFI $\bar{x} \pm s$	3.6 \pm 1.7	0.6(0.2, 2.0)	0.369
基线 CRP $\rho_B/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	38.1 \pm 37.3	0.9(0.9, 1.1)	0.117
基线 ESR ($\text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$), $\bar{x} \pm s$	42.5 \pm 23.2	1.1(0.9, 1.1)	0.068

ax-SpA: 中轴脊柱关节炎; BASDAI: Bath 强直性脊柱炎病情活动指数; BASFI: Bath 强直性脊柱炎功能指数; CRP: C-反应蛋白; ESR: 红细胞沉降率; OR: 比值比; CI: 置信区间

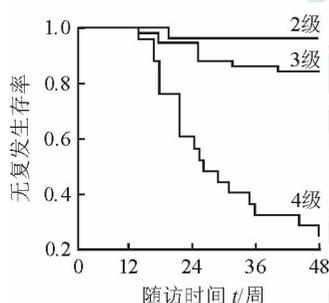


图 2 不同骶髂关节炎 X 线分级的患者在 0~48 周随访期间的无复发生存曲线

炎 X 线分级越高, 缓解期维持时间越短; 且在该模型下, 同样发现骨赘形成可能是维持缓解的重要影响因素($OR=8.77, P=0.006$)。骨赘形成是脊柱关节炎的典型特征, 表明脊柱关节炎在炎症环境下不仅存在破骨活动, 成骨活性也被大大激活, 因此在临床治疗中可能需要适当延长 ETN 的使用时间以防疾病复发。骶髂关节炎 X 线分级可体现疾病的进展情况, 分级高表示存在关节融合、强直等表现, 且疾病已进展到中晚期; 高 X 线分级患者短期使用 ETN 复发率高, 因此在撤药过程中需要更加谨慎。

3 讨论

本研究中 125 例 ax-SpA 患者以青年男性为主, ETN 治疗前 22.4%(28 例)的患者已有骨赘形成, 骶髂关节炎 X 线分级为 3 级者最为多见(58 例, 46.4%), 均与既往研究一致^[15-16]。国外有研究提示, 临床部分缓解和撤药时 CRP 正常对于 AS 患者撤药后长期维持缓解具有良好的预测意义^[17]。而国内的一项研究则表明, 疾病活动度、炎症指标和骶关节受累是 AS 患者复发的危险因素^[18]。本研究通过二元 logistic 回归模型分析发现, 骨赘形成可能是高复发率的危险因素, 年龄、性别、病程、基线 BASDAI、基线 BASFI、基线 CRP、基线 ESR 等因素则与复发无相关性, 与既往研究并不一致的原因可能是与研究纳入标准及设计方案的不同有关。此外, 本研究通过 Cox 生存模型分析发现, 骶髂关节

ETN 是经典的 TNF- α 受体融合蛋白, 属于 TNF 抑制剂, 其疗效和安全性已得到临床试验证实^[15-16]。与其他 TNF 抑制剂相比, ETN 的半衰期短(5 d)、起效迅速(2~4 周)^[19], 也不易产生抗药抗体^[20]。当传统 NSAIDs 治疗无法控制病情时, ETN 是重度活动性 AS 患者很好的选择之一。本研究发现, ETN 可以迅速缓解 AS 患者的症状, 12 周内 96.0% 的患者能达到缓解, 观察期内所有患者均达到临床缓解。BASDAI、BASFI、CRP 及 ESR 在 0~12 周下降迅速, 且在第 12~48 周仍保持继续下降的趋势, 说明在保留 NSAIDs 的情况下 ETN 可使大部分患者快速达到缓解并维持。在安全性方面, ETN 最常见的不良反应为注射部位反应(10%)和上呼吸道感染(14%), 很少发生严重不良反应(4%)^[21]。本研究中仅有 3 例出现轻度不良反应,

分别为转氨酶升高、血小板减少及甲状腺功能减退,且无法判定是否与 ETN 治疗相关,初步表明 ETN 联合应用 NSAIDs 治疗是安全有效的。

TNF 抑制剂对于 ax-SpA 而言有效却昂贵,很多患者没有长期使用的条件,如何撤药成为了困扰学者们的难题,在临床探索性撤药过程中不少患者遭遇了疾病复发,使得后续治疗方案的制定更加棘手。德国一项研究表明,ETN 治疗 1 年后撤药,69% 的 AS 患者在第 2 年内复发,与柳氮磺吡啶治疗的复发率(75%)相比没有明显优势^[22]。此外,英夫利昔单抗、阿达木单抗等单抗类 TNF 抑制剂停药 1 年后的复发率也很高,可分别达 97.6% 和 83%^[17,23]。本研究使用短期(12 周)ETN 治疗联合持续使用 NSAIDs 的方法,发现患者在第 24、36、48 周的复发率分别为 13.6%(17/125)、20.8%(26/125)、23.2%(29/125),低于国外相关研究,推测可能与联用 NSAIDs 有关。NSAIDs 是 ax-SpA 治疗的一线药物,有助于预防疾病复发。Cochrane 系统回顾也表明,持续使用 NSAIDs 在控制疾病活动度的同时还可能延缓脊柱的影像学进展^[24]。NSAIDs 的作用靶点与 TNF 抑制剂不同,可能在维持 ETN 所达到的临床缓解、防止病情复发时同样发挥一定作用。此外,本研究表明骨赘形成是 ax-SpA 复发的危险因素,提示联用 NSAIDs 可能在降低复发风险上具有一定的优势。

综上所述,TNF 抑制剂联合 NSAIDs 治疗 ax-SpA 的复发率低、不良反应少,可考虑作为临床用药推广应用,但具体使用价值尚待进一步研究。本研究人群样本量较小、观察时间较短,因此还需进一步的研究加以验证。

[参考文献]

- [1] BURGOS-VARGAS R. Spondyloarthritis: from undifferentiated SpA to ankylosing spondylitis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2013, 9: 639-641.
- [2] RONG J, JIERUO G. Spondyloarthritis in China[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2013, 25: 460-467.
- [3] WARD M M. Update on the American College of Rheumatology/Spondyloarthritis Research and Treatment Network/Spondylitis Association of America Axial Spondyloarthritis Treatment Guidelines Project[J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33: 739-740.
- [4] SCOTT L J. Etanercept: a review of its use in autoimmune inflammatory diseases[J]. *Drugs*, 2014, 74: 1379-1410.
- [5] ESCUDERO-VILAPLANA V, RAMÍREZ-HERRÁIZ E, ALAÑÓN-PLAZA E, TROVATO-LÓPEZ N, GARCÍA-VICUÑA R, CARREÑO-PÉREZ L, et al. Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in ankylosing spondylitis in clinical practice[J]. *Int J Clin Pharm*, 2015, 37: 808-814.
- [6] MAXWELL L J, ZOCHLING J, BOONEN A, SINGH J A, VERAS M M, TANJONG GHOGOMU E, et al. TNF- α inhibitors for ankylosing spondylitis [J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 18: CD005468. doi: 10.1002/14651858.CD005468.pub2.
- [7] GAUJOUX-VIALA C, FAUTREL B. Cost effectiveness of therapeutic interventions in ankylosing spondylitis: a critical and systematic review [J]. *Pharmacoeconomics*, 2012, 30: 1145-1156.
- [8] SMOLEN J S, LANDEWÉ R, BIJLSMA J, BURMESTER G, CHATZIDIONYSIOU K, DOUGADOS M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76: 960-977.
- [9] SIEPER J, PODDUBNY D. Inflammation, new bone formation and treatment options in axial spondyloarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73: 1439-1441.
- [10] VAN DER LINDEN S, VALKENBURG H A, CATS A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria[J]. *Arthritis Rheum*, 1984, 27: 361-368.
- [11] RUDWALEIT M, VAN DER HEIJDE D, LANDEWÉ R, AKKOC N, BRANDT J, CHOU C T, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70: 25-31.
- [12] GARRETT S, JENKINSON T, KENNEDY L G, WHITELOCK H, GAISFORD P, CALIN A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis; the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [J]. *J Rheumatol*, 1994, 21: 2286-2291.

- [13] CALIN A, GARRETT S, WHITELOCK H, KENNEDY L G, O'HEA J, MALLORIE P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index [J]. *J Rheumatol*, 1994, 21: 2281-2285.
- [14] ANDERSON J J, BARON G, VAN DER HEIJDE D, FELSON D T, DOUGADOS M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44: 1876-1886.
- [15] NAVARRO-SARABIA F, FERNÁNDEZ-SUEIRO J L, TORRE-ALONSO J C, GRATACOS J, QUEIRO R, GONZALEZ C, et al. High-dose etanercept in ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomized, double blind, controlled multicentre study (LOADET study) [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50: 1828-1837.
- [16] BRANDT J, KHARIOUZOV A, LISTING J, HAIBEL H, SÖRENSEN H, GRASSNICKEL L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48: 1667-1675.
- [17] BARALIAKOS X, LISTING J, BRANDT J, ZINK A, ALTEN R, BURMESTER G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab[J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7: R439- R444.
- [18] 谢红伟, 李娟, 吕卓, 高国华. 停用依那西普后强直性脊柱炎病情复发相关因素分析及骨灵汤对其病情复发的影响[J]. *热带医学杂志*, 2010, 10: 637-639.
- [19] JINESH S. Pharmaceutical aspects of anti-inflammatory TNF-blocking drugs[J]. *Inflammopharmacology*, 2015, 23: 71-77.
- [20] VINCENT F B, MORAND E F, MURPHY K, MACKAY F, MARIETTE X, MARCELLI C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72: 165-178.
- [21] KERENSKY T A, GOTTLIEB A B, YANIV S, AU S C. Etanercept: efficacy and safety for approved indications[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2012, 11: 121-139.
- [22] SONG I H, ALTHOFF C E, HAIBEL H, HERMANN K G, PODDUBNY D, LISTING J, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71: 1212-1215.
- [23] HAIBEL H, RUDWALEIT M, LISTING J, HELDMANN F, WONG R L, KUPPER H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58: 1981-1991.
- [24] KROON F P, VAN DER BURG L R, RAMIRO S, LANDEWÉ R B, BUCHBINDER R, FALZON L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis) [J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 7: CD010952. doi: 10.1002/14651858. CD010952. pub2.

[本文编辑] 曾奇峰