



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.05.001

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.05.001

· 综述与讲座 ·

中轴型脊柱关节炎的诊疗进展

王健雄 徐胜前

[摘要] 2019 年美国风湿病学会(ACR)/美国脊柱炎协会(SAA)/脊柱关节炎研究治疗网络(SPARTAN)更新指南主要针对强直性脊柱炎及放射学阴性的中轴型脊柱关节炎,在 2015 年指南基础上增加新兴药物治疗策略及影像学运用方面的一些新建议。建议内容侧重实用性,对疾病活动和相对稳定期两个不同疾病阶段中面临的常见问题分别作出明确指导。希望通过此篇解读,给广大同行带来诊疗思路的新思考。

[关键词] 中轴型脊柱关节炎; 诊疗进展

[中图分类号] R563.3 **[文献标识码]** A

脊柱关节炎(SpA)分为中轴型 SpA(axSpA)和外周型 SpA。axSpA 包括强直性脊柱炎(AS)和放射学阴性的中轴型 SpA(nr-axSpA),主要表现为炎性腰背痛、影像学骶髂关节炎等。1900 年首次有学者提出 AS 的概念。1984 年,由于时下纽约标准在临床症状上缺乏足够的特异性和敏感性,Linden 等^[1]率先提出根据罗马标准修订纽约 AS 标准,经过这一步举足轻重的修订后,AS 纽约标准沿用至今。随着对疾病认知增加,此标准不再能够完全涵盖这一疾病,1990~1991 年欧洲脊柱关节病研究小组(ESSG)和 Amor 标准就处于影像学改变前的疾病状态提出了新术语—nr-axSpA^[2-3]。随后国际脊柱关节炎专家评估协会(ASAS)分别于 2009 年、2011 年发表 axSpA 分类标准和外周型 SpA(包括银屑病关节炎、炎症性肠病性关节炎、反应性关节炎、幼年脊柱关节炎等)分类标准^[4-5]。2015 年美国风湿病学会(ACR)、美国脊柱炎协会(SAA)及脊柱关节炎研究治疗网络(SPARTAN)发表关于 AS 和 nr-axSpA 治疗建议^[6],并于 2019 年进行了更新。2019 年指南对 2015 年指南提出的 20 个临床问题进行了文献回顾和更新,又提出了 26 个新临床问题(包括治疗目标、影像学、最新的治疗药物如苏金单抗、伊西贝单抗、托法替布、生物类似物、生物制剂减停药物)共 86 条推荐意见,其中包括 AS 5 项 51 条推荐和 nr-axSpA 4 项 35 条推荐,其在新兴治疗药物、治疗策略、影像学应用等方面提出了新的建议^[7],本文将从多个角度进行解读。

一、诊断进展

1. 确诊标准:目前,axSpA 的分类标准依照 2009 年 ASAS 发布的 axSpA 分类标准,AS 诊断标准沿用 1984 年修订的纽约标准^[1-4]。

2. 疾病活动的评估:建议定期通过 AS 疾病活动评估量表、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)监测疾病活动度,对于活动度不确定的患者,有条件者推荐使用脊柱或骨盆 MRI 评估疾病活动度。但 T2T(treat to target)策略不应以强直性脊柱炎疾病活动评分(ASDAS) <1.3 或 2.1 为目标,更推荐结构评估结果作为治疗目标。

3. 影像学进展:影像学的应用对中轴型 SpA 的诊断和病情评估及治疗预测非常重要。

(1)X 线:X 线骶髂关节炎仍是 AS 确诊的必备条件,而改良的 Stoke 强直性脊柱炎脊柱评分(mSASSS)通过颈椎、腰椎侧位 X 线片评分总和评估影像学进展^[8],是最常用的放射学进展评价方法。确诊后,对于接受任何治疗的活动期/稳定期 nr-axSpA 患者,有条件者不推荐进行重复规律 X 线评估。指南认为无明确证据表明定期脊柱 X 线检查与患者获得更好预后相关,故不建议重复 X 线检查作为预后评价标准。

(2)MRI:MRI 不仅是唯一能显示骨髓炎症水肿的影像学检查,更是 axSpA 诊断的主要标准之一。特别是在早期病变中,常观察到多个病灶的大片骨髓水肿(BME)、骨侵蚀、硬化、脂肪沉积。在强调骶髂关节 MRI 重要性的同时,其临床挑战不可忽略——阅片需结合病史。研究发现约 20%~30% 正常人会出现骶髂关节 BME^[9]。Weber 等^[10]约在 30%~41% 运动员

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81571572);安徽省转化医学研究院科研基金资助项目(2017zhxy03)

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科

通讯作者:徐胜前, E-mail:xsqian-1112@163.com

骶髂关节 MRI 检查中观察到类似于骶髂关节炎的骨髓水肿,位置多见于髂骨底部和髂前上棘前部,水肿范围延伸 >1 cm,但无 AS 临床特征。Agten 等^[11]在 30 例产后女性的骶髂关节 MRI 检查中观察到 63.3% 的受试者存在 BME。可见单纯骶髂关节炎症水肿对于诊断 AS 的敏感性较高,但特异性不够。Baraliakos 等^[12]对 300 例临床可疑 axSpA 的患者进行全套 MRI 检查[包括短时反转恢复(STIR)序列、T1 加权],由风湿科和影像科专家共同对结果进行解读,结果发现敏感性最高的是 BME(72.5%)和骨硬化(81.7%),特异性最高的是骨侵蚀(88.8%)和脂肪沉积(89.3%),而 BME 并存骨侵蚀的组合(86.5%)比 BME 合并(或)任一慢性病变具有更高的诊断预测价值。由此可见,MRI 显示急性病变(BME)合并慢性病变(骨侵蚀)能提高单纯 BME 对于诊断 AS 特异性,具有更高的诊断价值。

2019 年 ASAS MRI 工作组也对 MRI 骶髂关节炎诊断标准给出了全新定义^[13]。axSpA 活动性病变新定义为同一位置连续 3 层(敏感性 100.0%,特异性 94.8%)或任意位置 ≥ 4 个骶髂关节象限 BME(敏感性 100.0%,特异性 96.3%)诊断 axSpA 的阳性预测值 $\geq 95\%$ 。同时首次对典型的 axSpA 骶髂关节 MRI 结构改变作出定义:(1)同一位置骨侵蚀(\geq 连续 2 层图像;敏感性 83.0%,特异性 95.0%),任何位置的骨侵蚀(≥ 3 个骶髂关节象限;敏感性 90.0%,特异性 95.8%);(2)同一位置脂肪病变(\geq 连续 3 层图像;敏感性 52.0%,特异性 97.5%),任何位置脂肪病变(≥ 5 个骶髂关节象限;敏感性 62.0%,特异性 97.5%);(3)深部脂肪病变(深度 >1 cm; ≥ 2 个骶髂关节象限;敏感性 55.2%,特异性 95.8%),诊断 axSpA 的阳性预测值均 $\geq 95\%$ ^[14]。MRI 特征包括:(1)对自由水敏感的 T2W 序列上存在 BME,如 STIR 和 T2 脂肪抑制。或 T1W 序列骨髓造影增强,如 T1FS post-Gd。BME 在 STIR 图像上表现为高强度信号,在 T1 图像上通常表现为低强度信号。MRI 增强 T1 加权脂肪饱和图像(T1 post-Gd)高强度信号可反映血管扩张,提示骨炎。骶椎间孔骨髓信号为骨髓正常信号的分配提供了参考;(2)炎症必须清楚地存在和局限于典型的解剖区域(软骨下骨);(3)MRI 表现一定要高度提示与 SpA 相关。不过,MRI 上炎症变化的程度可不与治疗反应平行,炎症位置也可能与疼痛位置不相关^[15],炎症水肿部位、范围是判断病变处于活动期与相对静止稳定期的关键,MRI 是 AS 尤其是其早期诊断中极其重要的检查手段。

总而言之,更新的指南再次强调影像学是诊断、指导治疗的关键工具。不建议规律通过 X 线检查检测脊椎病变进展。MRI 可评估疾病活动性,也是诊断

nr-axSpA 的关键,对疾病活动性不明确者,有条件者推荐脊柱或骨盆 MRI 检查。但不建议对明确疾病活动期/稳定期患者进行规律 MRI 评估。虽然 CT 较 X 线对骶髂关节炎有更高的敏感性,尤其是反映骨侵蚀、骨硬化,不过此次更新并未提供高质量证据。

二、治疗进展

近年来,治疗 axSpA 的新药物层出不穷,2019 年 ACR/SAA/SPARTAN 更新指南针对新老药物的治疗选择作出了明确推荐。非甾体抗炎药(NSAIDs)仍是第一选择,需全程、规律、足量使用。对 NSAIDs 治疗后病情仍然活动的患者,生物制剂治疗优于小分子药物,改变病情抗风湿药(DMARDs)首选肿瘤坏死因子- α 抑制剂(TNFi),对于 TNFi 原发性失效及存在明确禁忌证患者,推荐白细胞介素(IL)-17 抑制剂司库奇尤单抗(SEC)或依奇珠单抗(IXE)治疗,其次可选择托法替布,仅在并存外周关节表现时选用柳氮磺吡啶治疗。axSpA 炎症活动发生在结构改变之前,且与新骨形成相关,故应规律监测多种炎症指标,由于与骨破坏相关,骨密度应纳入检查,X 线、MRI 有条件者不必规律监测。指南对不同疾病阶段的治疗作出以下推荐。

1. AS 活动期:对于疾病活动的患者,一线治疗强调全程、规律、足量 NSAIDs 使用,可配合适当主动物理治疗干预。推荐中仅在外周关节突出受累或无中轴受累时考虑联用柳氮磺吡啶或甲氨蝶呤治疗,糖皮质激素有条件的推荐进行局部注射治疗。生物制剂应先于小分子口服药、DMARDs 使用,一线药物首选 TNFi,其疗效已在 24 项随机对照研究中得到证实^[7],关节炎指标和影像学表现均得到明显改善,其中赛妥珠单抗在 1 项随机对照试验(RCT)中被证实,依那西普在 8 项 RCT 和 1 项队列研究中被证实,戈利木单抗在 4 项 RCT 中被证实,英夫利昔单抗在 6 项 RCT 中被证实。大多数研究结果显示,TNFi 部分达到 AS 疗效评价 20% 改善程度(ASAS20)和 AS 疗效评价 40% 改善程度(ASAS40),且于 ASDAS、Bath 强直性脊柱炎疾病活动指数(BASDAI)、Bath 强直性脊柱炎功能指数(BASFI)、疼痛、视觉模拟评分(VAS)改善方面具有统计学意义^[16-18]。因此,指南推荐对于 NSAIDs 治疗疾病仍然活动的患者,强烈推荐使用 TNFi。

生物制剂种类间比较的证据多来自与安慰剂组的比较^[19],通过比较安慰剂组 ASAS20 的相对疗效:TNFi 的 OR 为 3.99(95% CI 3.27~4.88),SEC 的 OR = 3.24(95% CI 2.38~4.41),以及专家组基于对 TNFi 更多高质量证据和长期安全性及不良反应的熟悉程度,决定了 TNFi 的优选地位。通过比较原发失效后使用第

二种 TNFi 与安慰剂组及其他生物制剂与安慰剂组的疗效,指南推荐 TNFi 原发失效或反应不佳时,不建议更换为另一种 TNFi,推荐替换为非 TNFi,尤其是 SEC 或 IXE,亦或是托法替布。

在两项针对银屑病关节炎的头对头研究中,通过直接比较阿达木单抗(ADA)与 SEC 及 IXE 的疗效和安全性,间接佐证了 SEC 和 IXE 在 SpA 中的应用前景。SPIRIT-H2H 研究纳入 566 例患者,按 1:1 分配至 ADA 组(每 2 周 40 mg)和 IXE 组(前 4 周 160 mg,后每月 80 mg),通过评估治疗 52 周后 IXE 与 ADA 在改善关节症状[ACR 疗效标准改善 50% (ACR50)]和皮肤表现[银屑病皮损面积和严重度指数(PASI100)],结果显示在未同时使用任何其他 DMARDs 情况下,52 周时 IXE 组(39.7%)在 ACR50 和 PASI100 同时应答的比例高于 ADA 组(20.2%)^[20]。EXCEED 研究按 1:1 分配 853 例银屑病关节炎患者接受 SEC(前 4 周 300 mg,后每月 150 mg, $n=426$)和 ADA(每 2 周 40 mg, $n=427$)治疗 52 周,结果显示 SEC(67%) 在 52 周时 ACR20 应答率与 ADA(62%) 相当($OR=1.30$, 95% CI 0.98 ~ 1.72, $P=0.0719$)^[21],提示对于伴有银屑病样皮肤疾病的治疗,IL-17 抑制剂的疗效优于 TNFi。有关托法替布的一项 II 期临床研究显示,在 12 周内对中轴性骨骼疾病的临床和影像学结局均有益处,托法替布 ASAS20 相对疗效的 $OR=6.00$ (95% CI 2.47 ~ 14.57),虽然托法替布增加带状疱疹、心血管疾病风险,肝肾功能损伤时禁忌证更多,但使用托法替尼可能是另一种选择^[22]。对于 TNFi 继发失效的活动期患者,专家组认为使用不同 TNFi 能有更多获益,即可优先更换为另一种 TNFi 治疗。更新指南指出对于不同合并症可选用不同种类生物制剂药物治疗。

对于合并葡萄膜炎的 SpA 患者,建议选择单抗类 TNFi 治疗,一项针对伴有葡萄膜炎 AS 患者的观察性研究发现,单抗类 TNFi ADA(13.6%) 和英夫利昔单抗(27.5%) 的葡萄膜炎复发率比受体抗体融合蛋白类 TNFi 依那西普(60.3%) 低^[23]。

对于合并炎症性肠病的 SpA 患者,建议选择单抗类 TNFi 治疗,若存在 TNFi 禁忌证,应考虑托法替布与 SEC 或 IXE 联合治疗。选择单抗类 TNFi 基于使用生物制剂时新发炎症性肠病或 SpA 病情改善的研究。其中一项前瞻性研究对 16 例伴肠道炎症的 AS 患者使用不同种类 TNFi(5 例 ADA, 5 例英夫利昔单抗, 6 例依那西普)治疗,观察肠道炎症评分 Lewis 评分的变化,结果显示 ADA、英夫利昔单抗治疗组 Lewis 评分显著优于依那西普^[24]。在药物适应证方面,英夫利昔单抗、ADA 及赛妥珠单抗被批准用于克罗恩病的治

疗,英夫利昔单抗,ADA 及戈利木单抗被批准用于治疗溃疡性结肠炎,受体抗体融合蛋白类 TNFi 不适用于炎症性肠病^[25]。对合并银屑病病的 SpA 患者则更适合使用 IL-17 抑制剂,IL-17 抑制剂对中轴关节受累的银屑病关节炎患者,无论在皮肤、起止点炎、趾(指)炎、中轴关节受累的改善方面均优于其他生物制剂^[23]。若存在充血性心力衰竭或脱髓鞘疾病不能使用 TNFi,则首选 SEC 或 IXE。若 TNFi 使用禁忌证是活动性结核病,柳氮磺吡啶优于其他 DMARDs。总之,TNFi、IL-17 抑制剂均可快速减轻炎症,在抑制结构损伤方面,随访使用 SEC 治疗 2 年,mSASSS 增长(平均升高 0.3 分)低于 ADA(平均升高 8.2 分)^[20-21]。

2. AS 稳定期:对处于相对稳定期患者,推荐按需使用 NSAIDs 治疗。TNFi 联合 NSAIDs 或 DMARDs 治疗的患者,考虑到长期口服药物可能出现的不良反应,除非患者对 NSAIDs 治疗反应良好,否则建议保留 TNFi 单药治疗。研究表明,60% ~ 74% 疾病相对稳定患者停用 TNFi 后复发,部分于数周或数月内出现^[26-27]。虽然仅为 TNFi 高质量证据,但指南认为该建议应同样适用于其他生物制剂,除非存在禁忌证,可长期使用生物制剂,在持续缓解数年的患者中酌情考虑停用,因为只有约 1/3 患者不会复发。对病情稳定患者的生物制剂减量策略来自于两项针对 TNFi 的研究,均规律每周使用 50 mg 依那西普达到疾病缓解后,比较减量使用对维持疾病稳定的效果。Yates 等^[28] 研究将 47 例 AS 患者随机分配为每周 25 mg 组和每周 50 mg 组,使用 6 个月后结果显示 25 mg 组(12/23, 52%) 维持治疗效果较 50 mg 组(20/24, 83%) 差。Cantini 等^[29] 将 43 例 AS 患者随机分配为隔周 50 mg 组和每周 50 mg 组,治疗 22 个月后结果显示,隔周使用组(19/22, 86.3%) 与每周使用组(19/21, 90.4%) 均能维持高比例患者疾病缓解。因此,指南不建议将减量作为标准方案,患者个人意愿非常重要,若与患者共同作出决定,则可以酌情考虑减量使用。

3. nr-axSpA:一项来自英国的全国前瞻性队列研究共纳入 1 145 例 axSpA 患者,结果显示无论影像学状况如何,2/3 的患者在 1 年内达到 ASDAS 低疾病状态相似(nr-axSpA 的 64.2% 比 AS 的 66.1%),在校正性别、年龄、基线 ASDAScrp、吸烟状况、病程、人类白细胞抗原 B27(HLA-B27) 和处方生物制剂后,两组的药物生存概率曲线相似(nr-axSpA/AS 的 $OR=0.94$, 95% CI 0.69 ~ 1.28)^[30]。因此,对于处于活动期/稳定期的 nr-axSpA 患者,指南推荐的治疗策略与 AS 大致相当。TNFi 从 2015 年的有条件推荐更改为强烈推荐。由于缺乏 SEC 或 IXE 的高质量研究,未强调这两

种药物的生物制剂第二选择的地位。

4. 非药物治疗:运动对 axSpA 患者长期慢性疾病管理非常重要。有研究对 46 例 AS 患者进行为期 3 周的药物加康复治疗,与同期 49 例只接受药物治疗患者比较,康复组在 BASDAI 评分、VAS 评分、功能和自我幸福感上明显提升^[31]。特别是主动物理干预治疗,不仅能改善预后,更可督促教育患者进行自我管理。另有研究对水中运动和地上运动进行比较,结果发现在疾病活动、疼痛或僵硬的改善上短期无明显差异,水中运动结局可能稍优于地上运动,但考虑到地上运动的便利性,专家组认为水中运动不应优于地上运动。故指南建议主动物理治疗干预(即运动)优于被动物理治疗(如按摩、超声、热敷),且优先选择地上运动^[32]。

三、总结

近年来,NSAIDs 在 axSpA 治疗药物中的一线地位稳固。生物制剂优选 TNFi,在生物制剂层见叠出的时代,对该疾病的了解越多,揭示的复杂性就越大,治疗手段越丰富,个性化治疗就更需强调。影像学是诊断 axSpA、评估活动性的重要手段。仔细评估 axSpA 患者关节外表现、并发症、禁忌证,作出正确的临床判断对有效控制疾病、改善患者的生活质量极为重要。

参 考 文 献

- [1] Linden SVD, 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(4): 361-368.
- [2] Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy[J]. *Arthritis Rheum*, 1991, 34(10): 1218-1227.
- [3] Amor B, Dougados M, Miyiawa M. Criteria for the classification of spondylarthropathies[J]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 1990, 57(2): 85-89.
- [4] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of Spondyloarthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(6): 777-783.
- [5] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(1): 25-31.
- [6] Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis[J]. *Arthritis Care Res*, 2016, 68(2): 151-166.
- [7] Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(10): 1599-1613.
- [8] Wanders AJ, Landewe RB, Spoorenberg A, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(8): 2622-2632.
- [9] De Winter J, De Hooze M, Marleen VDS, et al. An ASAS-Positive MRI of the Sacroiliac Joints can also Occur in Healthy Individuals, Runners and Women with Postpartum Back Pain[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(7): 1042-1048.
- [10] Weber U, Jurik AG, Zejden A, et al. Frequency and Anatomic Distribution of Magnetic Resonance Imaging Features in the Sacroiliac Joints of Young Athletes: Exploring "Background Noise" Toward a Data-Driven

- Definition of Sacroiliitis in Early Spondyloarthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(5): 736-745.
- [11] Agten CA, Zubler V, Zanetti M, et al. Postpartum Bone Marrow Edema at the Sacroiliac Joints May Mimic Sacroiliitis of Axial Spondyloarthritis on MRI[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2018, 211(6): 1306-1312.
- [12] Baraliakos X, Ghaib A, Fruth J, et al. Which magnetic resonance imaging lesions in the sacroiliac joints are most relevant for diagnosing axial spondyloarthritis? -a prospective study comparing the evaluation of rheumatologists with radiologists' findings[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020. [Epub ahead of print]
- [13] Maksymowych WP, Lambert RG, Østergaard M, et al. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: an update of definitions and validation by the ASAS MRI working group[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(11): 1550-1558.
- [14] Maksymowych WP, Baraliakos X, Weber U, et al. Preliminary Definition of a Positive MRI for Active Lesions in the Sacroiliac Joints Typical of Axial Spondyloarthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72 (Suppl 1): 53-54.
- [15] de Hooze M, de Bruin F, de Beer L, et al. Is the Site of Back Pain Related to the Location of Magnetic Resonance Imaging Lesions in Patients With Chronic Back Pain? Results From the Spondyloarthritis Caught Early Cohort[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, 69(5): 717-723.
- [16] Xiao, P, Pang, C, Zhu, X, et al. Clinical research for curing ankylosing spondylitis through combining etanercept, thalidomide and sulfasalazine[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2015, 28(1 Suppl): 359-362.
- [17] Marzo OH, McGonagle D, Jarrett S, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(11): 1568-1575.
- [18] Mok CC, Li OC, Chan KL, et al. Effect of golimumab and pamidronate on clinical efficacy and MRI inflammation in axial spondyloarthritis: a 48-week open randomized trial[J]. *Scand J Rheumatol*, 2015, 44(6): 480-486.
- [19] Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis[J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(9): 2199-2213.
- [20] Smolen JS, Sebba A, Ruderman EM, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab with or Without Methotrexate in Biologic-Naïve Patients with Psoriatic Arthritis: 52-Week Results from SPIRIT-H2H Study[J]. *Rheumatol Ther*, 2020, 7(4): 1021-1035.
- [21] McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10235): 1496-1505.
- [22] van der HD, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(8): 1340-1347.
- [23] Lie E, Lindström U, Zverkova-Sandström T, et al. Tumour necrosis factor inhibitor treatment and occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: results from the Swedish biologics register[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(9): 1515-1521.
- [24] Chitul A, Voiosu AM, Marinescu M, et al. Different effects of anti-TNF-alpha biologic drugs on the small bowel macroscopic inflammation in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Rom J Intern Med*, 2017, 55(1): 44-52.
- [25] Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology practice parameters committee[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(3): 501-523.
- [26] Zhao M, Zhang P, Fang L, et al. Possible predictors for relapse from etanercept discontinuation in ankylosing spondylitis patients in remission: a three years' following-up study[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(1): 87-92.
- [27] Sebastian A, Wojtala P, Lubinski L, et al. Disease activity in axial spondyloarthritis after discontinuation of TNF inhibitors therapy[J]. *Reumatologia*, 2017, 55(4): 157-162.
- [28] Yates M, Hamilton LE, Elender F, et al. Is etanercept 25 mg once weekly as effective as 50 mg at maintaining response in patients with ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial[J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(7): 1177-1185.
- [29] Cantini F, Niccoli L, Cassara E, et al. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study[J]. *Biologics*, 2013, 7: 1-6.
- [30] Xabier M, Sizheng Z, Sayam D, et al. Similar biologic drug response regardless of radiographic status in axial spondyloarthritis: data from the BSRBR-AS registry[J]. *Rheumatology*, 2021. [Epub ahead of print]
- [31] Kjekshus I, Bø I, Rønningen A, et al. A three-week multidisciplinary in-patient rehabilitation programme had positive long-term effects in patients with ankylosing spondylitis: randomized controlled trial[J]. *J Rehabil Med*, 2013, 45(3): 260-267.
- [32] Gurcay E, Yuzer S, Eksioğlu E, et al. Stanger bath therapy for ankylosing spondylitis: illusion or reality? [J]. *Clin Rheumatol*, 2008, 27(7): 913-917.

(收稿日期:2021-02-22)

(本文编辑:周三凤)