

生物制剂治疗强直性脊柱炎的研究进展

李 卓

延安大学医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2025年8月17日; 录用日期: 2025年9月11日; 发布日期: 2025年9月19日

摘 要

强直性脊柱炎(Ankylosing spondylitis, AS)是一种主要累及中轴骨、外周关节及软组织的全身性自身免疫性疾病,主要表现为受累关节的疼痛、强直、功能障碍等,加之其逐渐年轻化,增加社会负担。生物制剂在AS治疗中的逐渐应用,为治疗强直性脊柱炎提供新的治疗策略。生物制剂作为治疗强直性脊柱炎的主要药物之一,其种类繁多,作用机制各异。本文就生物制剂在强直性脊柱炎的应用进展做一综述。

关键词

生物制剂, 强直性脊柱炎, 研究进展

Research Progress on the Treatment of Ankylosing Spondylitis with Biological Agents

Zhuo Li

Medcial College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Aug. 17th, 2025; accepted: Sep. 11th, 2025; published: Sep. 19th, 2025

Abstract

Ankylosing spondylitis (AS) is a systemic autoimmune disease that mainly accumulates axial bone, peripheral joints, and soft tissues. It is mainly characterized by pain, rigidity, functional impairment of affected joints, and an increasing social burden due to its gradual youthfulness. The gradual application of biologics in the treatment of ankylosing spondylitis provides a new treatment strategy. As one of the main drugs for treating ankylosing spondylitis, biologics have a wide variety of types and different mechanisms of action. This article provides a review of the application progress of biologics

in ankylosing spondylitis.

Keywords

Biological Agents, Ankylosing Spondylitis, Research Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

强直性脊柱炎(Ankylosing Spondylitis, AS)是一种常见的自身免疫性及慢性炎症性疾病, 主要侵犯脊柱及骨盆的关节。研究显示, 约占 40% 的患者合并髋关节受累情况, 可伴发关节外表现, 严重者可发生脊柱畸形和强直, 如常见关节外表现包括: 葡萄膜炎、主动脉瓣关闭不全、限制性肺疾病, 溃疡性结肠炎及克罗恩病等[1][2]。作为一种高度致残性疾病, 多见于男性, 其病程持续终身并呈进行性加重, 病情进展至后期时甚至使患者丧失劳动力, 给患者家庭及社会造成巨大的经济负担。

据调查显示[3][4], 该疾病在全球人种的分布上有较大的差别, 如在欧洲, 俄罗斯人 AS 患病率最高为 1.1%~1.6%; 美国 AS 的患病率为 0.13%~0.22%; 而我国 AS 患病率为 0.3%左右, 男女比例为 2~4:1, 发病高峰年龄在 18~35 岁, 而 50 岁以上及 8 岁以下发病者较少见。

关于病因研究仍未完全明确, 目前认为遗传和环境可能是主要因素。研究发现, 人类白细胞抗原 B27 (HLA-B27)基因与 AS 有较强的相关性, 我国 AS 患者 HLA-B27 阳性率高达 90%左右。

目前 AS 的治疗上, 主要包括非药物治疗、药物治疗和手术治疗。非药物治疗需要对 AS 患者及其家属进行疾病知识的教育, 有助于患者主动参与治疗并与医师的长期合作, 具体内容应包括患者的社会心理和康复的需要, 改善不良姿势, 体育锻炼, 必要的物理治疗及戒烟。传统的药物治疗以非甾体抗炎药(NSAIDs)和改善病情的药物(传统合成 DMARDs)为主, 但依然存在一定的局限性, 且尚不能延缓 AS 患者的疾病进展, 生物 DMARDs 是近年来 AS 治疗的重要进展, 主要包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)抑制剂、IL-17 抑制剂和 Janus 激酶(JAK)抑制剂等。这些药物通过阻断炎症介质, 有效控制病情活动, 减缓疾病进展, 具有较好的疗效。

2. 正文

目前, 治疗 AS 的生物制剂主要包括肿瘤坏死因子- α 抑制剂(TNFi)、白细胞介素-17 (IL-17)抑制剂、白细胞介素 23 (IL-23)抑制剂和 Janus 激酶(JAK)抑制剂等药物, 现本文就生物制剂的治疗现状及进展进行综述, 旨在为临床诊疗提供更多的参考。

2.1. TNFi

TNFi 可抑制 IL-1、IL-6 等炎症介质的释放, 还会激活巨噬细胞、淋巴细胞等免疫机制来缓解 AS 患者的关节和软骨炎症, 从而延缓 AS 患者的影像学进展[5], 一项长达 18 年的真实世界数据证实这一点[6]。但也有研究显示, TNFi 并不能减缓脊柱骨化和融合[7]。目前, TNFi 在治疗 AS、类风湿性关节炎(RA)、银屑病关节炎(PsA)、溃疡性结肠炎(UC)等疾病的临床效果良好[8]。目前在临床上被批准可用于 AS 的 TNF 抑制剂包括阿达木单抗(ADL)、英夫利昔单抗(IFX)、戈利木单抗(GOL)以及依那西普(ETA), 也有部分其他药物在研究过程中。

2.1.1. 英夫利昔(IFX)

IFX 是一种嵌合型单克隆抗体,是一种可通过和靶向肿瘤坏死因子 α 的高度结合而使 TNF- α 与 p55/p75 受体的结合受到抑制,从而使靶向肿瘤坏死因子 α 失去活性,对活动性的强直性脊柱炎具有明确的疗效。一项纳入 996 例研究对象的荟萃分析[9]显示, IFX 可显著降低疾病活动度及相关炎症指标,从而缓解强直性脊柱炎的症状并延缓疾病进展,因其作用时间长,抗炎力度强,长期用药价格低,是目前对于强直性脊柱炎患者而言较为理想的选择,但相对容易过敏、继发性失效。常见的不良反应有关节炎、嘴唇红肿、吞咽困难等,需在临床应用过程中注意。

英夫利昔单克隆抗体类似药 CTP-13, 分别在 2013 年及 2016 年获得批准在 AS 疾病中应用,适用于英夫利昔单抗的所有适应症。一项长达 5 年的回顾性研究[10]证实, CTP-13 在 AS 治疗中是安全且有效的。

2.1.2. 阿达木单抗(ADA)

阿达木单抗是对人 TNF 具有高亲和力的完全性人源单克隆抗体,其可通过特异性地与 TNF- α 结合,并阻断其与 p55/p75 受体的相互作用。阿达木单抗在有效性、安全性、经济性、便利性中获得了平衡,成为 TNF- α 抑制剂中比较常选择的药物之一。常见的不良反应有神经功能影响以及淋巴系统的某些恶性肿瘤。

我国的一项 III 期临床研究[11]显示,在第 12 周时,阿达木单抗治疗组的 ASAS20 应答者百分比显著高于安慰剂组,其中于第 2 周即可观察到应答率的差异。这也说明阿达木单抗在我国应用的安全性及有效性。Kobayashi 等研究[12]纳入 AS 患者 403 例,自首次使用 ADA 治疗并持续 24 周,评估患者的 Bath 强直性脊柱炎疾病活动指数(BASDAI)评分下降,在安全性方面也表现良好。该研究还显示 ADL 可显著且持续地改善急性炎症,同时可以改善 AS 患者的肠道菌群丰度。

2.1.3. 戈利木单抗(GOL)

GOL 是一种完全人源性抗肿瘤坏死因子 IgG1 单克隆抗体,可通过与可溶性和跨膜活性形式的 TNF- α 结合,阻止其与 TNF 受体结合,进而对 TNF- α 的活性起到抑制作用。一项为期 24 周的多中心前瞻性 IV 期临床研究在患有活动性 SpA 的患者中进行,包括 AS 或 PsA,每 4 周皮下注射戈利木单抗 50 mg,对其安全性进行评估,发现在第 14 周和第 24 周,AS 患者在 ASAS20 标准和美国风湿病学会 20 (ACR20) 反应中达到 $\geq 20\%$ 改善的比例可达到 74.6%,且该部分患者均能维持至 24 周,但鼻咽炎和上呼吸道感染是其最常见的不良反应,发生率约为 5.0%,总体来说 GOL 是在治疗 AS 患者中是安全且有效的[13]。此外,长达 1 年的 GO-ALIVE 研究[14]也证实了 GOL 在患者中的安全性及有效性。其常见的不良反应有高血压、支气管炎、发热等。

2.1.4. 依那西普(ETN)

ETN 是一种 TNF- α 受体二聚体 P75 胞外段及人 IgGFC 段重组的二聚体融合蛋白,通过结合和灭活可溶性细胞结合的 TNF 和淋巴毒素 α , 阻断 TNF- α 与细胞表面 TNF- α 受体的结合,进而抑制 TNF- α 受体介导的异常免疫反应和炎症过程。

它可作为 TNF- α 的竞争性抑制剂,也是全球第一个全人源化可溶性肿瘤坏死因子受体融合蛋白类生物制剂。强直性脊柱炎重度活动的成年患者常规治疗无效时可使用。

一项为期 2 年的包含试验组 163 例及安慰剂组 76 例患者的队列研究结果[15]显示,依那西普组 MRI 下骶髂关节侵蚀减少和回填增加的患者比例明显较高,但 ASDAS 持续缓解与 MRI 结构性病变变化之间的联系仍不清楚。Maksymowych 等进行 ETN 治疗脊柱关节炎患者 48 周的一项研究结果[16]表明,在第 12 周,ETN 组患者达到了主要的 ASAS40 反应有 33%,对比安慰剂组的这一比例为 15%,二者有显著性差异,同时与安慰剂组相比,ETN 组患者在第 12 周时骶髂关节和脊柱的 MRI 骨关节炎评分也明显地降

低。该药在临床使用过程中因逐渐减量,有前瞻性研究[17]显示对伴髌关节受累的 AS 患者,依那西普 50 mg/周治疗 12 周后减至 25 mg/周,24 周时 Harris 髌关节评分和 MRI 炎症信号持续改善,证实减量策略对难治性髌关节病变有效。值得注意的是,依那西普在预防急性葡萄膜炎方面上较阿达木单抗及英夫利昔单抗差[18],临床中应根据不同情况合理使用。

2.2. IL-17 抑制剂

IL-17 是 AS 发病机制中最活跃的炎症介质之一,在促进成骨细胞及炎症因子释放中发挥重要作用。随着对 AS 免疫通路认识的加深,部分患者由于对 TNFi 药物无反应或不耐受,IL-17 为其治疗提供新的有希望的靶点。IL-17 主要由活化的 Th17 淋巴细胞分泌而来,目前被认为是 AS 治疗的新型靶点。IL-17 抑制剂可激活基质中的软骨细胞和成骨细胞,通过抑制基质金属蛋白和一氧化氮合酶,抑制软骨破坏过程,也能抑制 IL-17 与上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞、单核细胞和树突状细胞的相互作用,可以减少 IL-1、TNF 和 IL-6 等炎症因子的释放,从而减轻炎症性骨破坏[19]。基于高质量随机对照试验(RCT)的荟萃分析结果[20]表明,IL-17 抑制剂是治疗 AS 效力最强、耐受性最好的生物药。

临床应用过程中,多达 40%的患者对肿瘤坏死因子抑制剂(TNFi)的反应不充分[21],除 TNFi 抑制剂外,欧美治疗指南[22]建议在对第一个 TNFi 出现原发性无反应的患者中,使用白细胞介素(IL)-17 抑制剂如司库奇尤单抗(SEC)或依奇珠单抗(IXE)作为第二药物使用。IL-17 抑制剂对人体正常免疫功能影响较小,结核感染风险相对更低,能够更好地抑制新骨形成,延缓影像学进展,缺点是价格相对昂贵。

2.2.1. 司库奇尤单抗(苏金单抗)

司库奇尤单抗是一种 IL-17 抑制剂,也是最早靶向游离 IL-17A 的分子之一,于 2016 年在美国和欧洲获批使用,2019 年进入中国,也是第一个在 AS 的 III 期临床试验中证明有效的抗 IL-17A 药物。

不少研究显示[23][24],司库奇尤单抗在减轻 AS 的症状和体征方面显示出显著的疗效,同时对 TNF 治疗失败的患者也有效果。司库奇尤单抗通过直接作用于不同来源的 IL-17A,能有效缓解强直性脊柱炎患者的疼痛反应。有研究[23]显示,司库奇尤单抗在 52 周内显著且持续地改善了患者报告的疾病活动度、健康相关生活质量,并减少了功能障碍、疲劳和疾病对工作生产力的影响,甚至在 4~5 年内为患者提供了持续的疗效获益及较低的放射进展率[25]。根据临床试验及安全性监测数据结果显示,一项包含 12,637 例患者的司库奇尤单抗治疗多种免疫性疾病的研究[26]显示,活动性肺结核或潜伏性肺结核感染很少见,机会性感染、恶性肿瘤及主要心血管不良事件的发生率均较低,并且随时间推移无明显增加,也证实司库奇尤单抗长期应用的安全性。

2.2.2. 伊奇珠单抗(IXE)

伊奇珠单抗是一种选择性靶向 IL-17A 的高亲和力单克隆抗体,于 2016 年被 FDA 及 EMA 批准上市,目前在国外批准的适应症为银屑病、银屑病关节炎、活动性 AS。无论强直性脊柱炎患者 HLA-B27 是阳性还是阴性,依奇珠单抗都能对强直性脊柱炎患者产生明显的病情缓解作用,可有效改善与患者健康相关的生活质量,适用于未使用过生物制剂或对 TNF 抑制剂不耐受的 AS 患者。

COAST-V 研究[27]发现,对于未使用过生物制剂的 AS 患者,依奇珠单抗和阿达木单抗两组疗效都优于安慰剂组,且两组间疗效无显著差异。而在另外一项双盲对照的 III 期临床试验研究[28]显示,将对 TNFi 反应不充分的 AS 患者分为 3 组,分别给予依奇珠单抗 80 mg 每 2 周、依奇珠单抗 80 mg 每 4 周及安慰剂治疗,在第 16 周达到 ASAS40 的患者比例分别为 31%、25%及 13%。由此可见,对于未使用过生物制剂或对 TNFi 反应不充分或耐受不良的 AS 患者,依奇珠单抗是一种有效的治疗药物。

2.2.3. 比美吉珠单抗

比美吉珠单抗是一种新型人源化单克隆 IgG1 抗体,可同时阻断 IL-17A 和 IL-17F,达到双重抑制的作用。目前,比美吉珠单抗的临床适应症有多种,包括银屑病、银屑病关节炎和 AS (目前所有适应症均处于III期)。

在 AS 患者中进行的随机、双盲、安慰剂对照 IIb 期试验[29]显示,与安慰剂(13%)相比,接受比美吉珠单抗(47%)的患者达到 ASAS40 的比例更高,其延长至 4 年的长期试验正在进行中。由于药物作用机制类似,比美吉珠单抗的安全性与司库奇尤单抗及依奇珠单抗相当[30]。非常值得一提的是,双靶点抑制剂在骨侵蚀进展的效果是单靶点抑制剂的 1.8 倍。

2.2.4. 尼塔奇单抗(NTK)

NTK 是一种人源化靶向 IL-17 的嵌合型 IgG1 单抗,其对 AS 治疗的临床研究正在进行中,在 I 期临床试验中表现良好,初步证实了其有效性及安全性[31]。一项研究将 89 例活动性 AS 患者随机分为 4 个组,分别给予皮下注射尼塔奇单抗(40, 80, 120 mg)或安慰剂,治疗 16 周后,ASAS20 缓解率分别为 72.73%、81.82%、90.91%及 42.86%,起效最快、安全性最好、最有效的剂量是 120 mg,试验过程中未观察到 SAE 或剂量依赖性毒性[32]。另一项评估尼塔奇单抗在 AS 患者中有效性及安全性的国际多中心 III 期临床研究正在进行。

另外一些在研药物比如 XKH004,2024 年 12 月公布 AS 的 III 期临床达到终点,预计 2026 年上市,XKH004 是鑫康合生物开发的同时靶向 IL-17A 和 IL-17F 的 IgG1 型人源化单克隆抗体,通过阻断 IL-17A/F 与其受体的相互作用而抑制下游炎症信号通路,用于中重度斑块型银屑病、强直性脊柱炎等自身免疫相关的适应症。LZM012,是丽珠集团研发的国产双靶点新药,是中国首个、全球第二个完成 III 期临床的 IL-17A/F 抑制剂,III 期临床显示第 12 周 PASI100 应答率达 49.5%,优效于司库奇尤单抗(40.2%),计划 2027 年上市。

2.3. JAK 抑制剂

JAK 抑制剂通过阻断 JAK-STAT 信号通路,抑制炎症因子介导的免疫反应,成为强直性脊柱炎(AS)的重要靶向治疗药物。根据选择性和靶点差异,可分为以下类别:高选择性 JAK1 抑制剂(如乌帕替尼、艾玛昔替尼、LNK01001)、多靶点 JAK 抑制剂(托法替尼、菲格替尼)、外用制剂(磷酸芦可替尼乳膏)。高选择性 JAK1 抑制剂(如乌帕替尼、艾玛昔替尼)可减少对 JAK2(介导造血)的抑制,降低贫血和感染风险。多靶点抑制剂可能增加血栓风险,在血栓高危人群中应当慎用[33]。此外,IL-6 在体内可通过 JAK-STAT3 信号通路促进前列腺癌的转移,故通过 JAK1/2 抑制剂可有效抑制前列腺癌转移过程,同时也为进一步开发相应的 JAK1/2 抑制剂治疗转移性前列腺癌提供理论依据。

2.3.1. 托法替尼

托法替尼是全球首个获批 AS 适应症的 JAK 抑制剂,是一种多靶点 JAK 抑制剂,可有效抑制 JAK1 和 JAK3 的活性。既往研究表明,托法替尼对类风湿关节炎、溃疡性结肠炎、银屑病等多种炎性疾病有良好的治疗效果。托法替尼于 2021 年获 FDA 批准治疗特定 AS 患者,尤其适用于治疗对 TNF 抑制剂反应不足或不耐受的活动性强直性脊柱炎患者。一项纳入 269 例患者的 III 期临床试验[34]显示,托法替尼在 16 周时达到国际脊柱关节炎协会(ASAS) 20 的反应率(56.4%)较安慰剂(29.4%)更高,同时达到 ASAS40 反应率达 40.6% (安慰剂组 12.5%),显示其对 AS 患者较好的疗效及安全性。

一项随机双盲对照试验[35]显示,无论基线 CRP 如何,托法替尼在 12 周时治疗强直性脊柱炎的效果显著优于安慰剂,但其不良事件发生率及感染率也较安慰剂高。也有研究[36]显示,托法替尼在安全性方

面未显示与安慰剂有任何显著差异,同时在比较不良事件时,托法替尼不如 TNFi。根据欧洲指南的推荐意见,托法替尼仍应该在 TNFi 及司库尤其单抗效果不佳时,建议使用[37]。

2.3.2. 乌帕替尼

乌帕替尼是一种在研口服 JAK1 选择性抑制剂。相关研究表明,乌帕替尼 15 mg 对非甾体抗炎药反应不足或禁忌症的活动期 AS 患者有效且耐受性良好,这些数据也支持了乌帕替尼治疗轴性脊柱炎的进一步研究。乌帕替尼于 2021 年初在欧盟的扩展适应症获批,用于治疗常规疗法效果不佳的成人活动性 AS 患者。

2021 年一项长达 1 年的随机双盲对照试验验证了乌帕替尼在 AS 患者中的疗效[38]。一项 2023 年针对生物制剂难治性 AS 患者的全球多中心 III 期临床随机对照试验[39]显示,15 mg 乌帕替尼治疗 14 周后,巴斯强直性脊柱炎功能指数(BASDAI)改善率 73.9% (安慰剂组 47.8%),同时在关节疼痛、功能和生活质量指标上显著优于对照组,证实了乌帕替尼在这类人群中的临床获益。但值得注意的是美国 FDA 在其标签上添加了全类别的黑框警告,包括严重的心血管事件,癌症,血栓和死亡风险增加的信息,将其列为二线用药。

2.3.3. 艾玛昔替尼

艾玛昔替尼为我国恒瑞医药公司首个自主研发的用于治疗 AS 的 JAK1 抑制剂,于 2025 年 3 月 21 日上市,具有里程碑式的意义。由我国北京大学人民医院栗占国教授牵头,国内 53 家中心参与的一项 II/III 期临床研究,该研究入组了 504 例非甾体类药物治疗效果不佳的患者,在第 12 周时,4 mg 的剂量组 ASAS20 达到 48.7% (安慰剂组: 29.0%), ASAS49 达 32.1% (安慰剂组: 18.3%),结果显示对活动性强直性脊柱炎有显著改善。

因其为高选择 JAK1 抑制剂,其对 JAK1 的选择性是 JAK2 的 16 倍,是 JAK3 的 113 倍,其安全性较好,能显著降低血液系统的不良反应,期待其后续在强直性脊柱炎乃至免疫疾病中更多的研究结果。

2.4. IL-23 抑制剂

有全基因组关联研究显示,IL-23 基因的多个等位基因变异或单核苷酸多态性位点与 AS 有相关性[40]。IL-23 是 AS 的一个重要的炎症通路,可刺激 IL-17 产生,为 IL-17 的上游分子。

作为全人源性 IgG1 单克隆抗体,乌司奴单抗(UST)在一项小样本开放性试验中被证实对 AS 患者有较好的疗效[41]。另有研究[42]表明古塞奇尤单抗(GKB)在第 24 周可显著改善 AS 患者的体征和症状,改善持续或进一步增加到第 52 周。

但也有研究[43] [44]报道,IL-23 抑制剂对银屑病治疗效果显著,而对 AS 几乎没有作用,这可能与此前研究存在样本量差异、IL-23/IL-17 轴存在解耦连现象或者存在 IL-23-依赖性和非依赖性病理生理过程等多种原因相关[45]。同时一项长达 12 周的随机双盲对照试验[46]显示,与安慰剂对比,单独使用 IL-23 抑制剂在治疗 AS 过程,对活动性 AS 患者无临床意义的改善,这表明 IL-23 可能不是 AS 疾病发病机制和症状的相关驱动因素。因此继续寻找更多的关键靶点,与 IL-23 靶向抑制剂协同作用,或许对治疗 AS 能产生更好的疗效。一项动物试验[47]表明,GM-CSF 靶向抑制剂和 IL-23 靶向抑制剂联合治疗可以降低 AS 小鼠炎症水平,缓解脊柱周围肌肉、韧带组织纤维化,并抑制脊柱骨组织表达脊柱骨组织核因子- κ B 配体的受体激活因子(RANKL),减少新生骨形成和病理性骨重塑,保护脊柱的活性。

尽管不少研究否定了 IL-23 抑制剂单药治疗 AS 的疗效,但同时也揭示其可能存在的复杂机制及联合治疗的潜力,IL-23/GM-CSF 或 IL-23/TNF- α 双靶点抑制剂、骨重塑靶点(如 RANKL)的新型疗法等可能是未来的进一步研究方向。

3. 结语

AS 作为一种常见的免疫性疾病,其病理发展可能导致患者身体结构损害和功能显著下降,进而近年来,大量的临床研究和真实世界数据不断证实了生物制剂在安全性和有效性方面的可靠性,尤其在缓解 AS 相关症状、恢复生理功能以及改善脊柱活动度方面展现出显著的疗效。这些研究成果为治疗策略的制定及患者随访管理提供了重要的理论依据。同时现阶段对于强直性脊柱炎患者选择生物制剂的治疗方法也有多种,但也并非所有强直性脊柱炎患者都需要使用生物制剂,在实际运用时,还需结合患者自身情况由专业医师进行判断,选择最合适的药物进行治疗。

参考文献

- [1] Sieper, J. and Poddubnyy, D. (2017) Axial Spondyloarthritis. *The Lancet*, **390**, 73-84. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31591-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31591-4)
- [2] Ghasemi-Rad, M., Attaya, H., Lesha, E., Vegh, A., Maleki-Miandoab, T., Nosair, E., *et al.* (2015) Ankylosing Spondylitis: A State-of-the-Art Factual Backbone. *World Journal of Radiology*, **7**, 236-252. <https://doi.org/10.4329/wjr.v7.i9.236>
- [3] 吴珊珊, 段振华. 强直性脊柱炎流行病学研究进展[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(8): 988-992.
- [4] 黄烽, 朱剑, 王玉华, 等. 强直性脊柱炎诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(8): 893-900.
- [5] Gerriets, V., Goyal, A. and Khaddour, K. (2025) Tumor Necrosis Factor Inhibitors. American College of Rheumatology.
- [6] Koo, B.S., Oh, J.S., Park, S.Y., Shin, J.H., Ahn, G.Y., Lee, S., *et al.* (2020) Tumour Necrosis Factor Inhibitors Slow Radiographic Progression in Patients with Ankylosing Spondylitis: 18-Year Real-World Evidence. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 1327-1332. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216741>
- [7] Maxwell, L.J., Zochling, J., Boonen, A., Singh, J.A., Veras, M.M., Tanjong Ghogomu, E., *et al.* (2015) TNF- α Inhibitors for Ankylosing Spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2015**, CD005468. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005468.pub2>
- [8] Son, S.M., Choi, S.H., Shin, J.K., Goh, T.S. and Lee, J.S. (2019) Radiologic Parameters of Ankylosing Spondylitis Patients Treated with Anti-TNF- α versus Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Sulfasalazine. *European Spine Journal*, **28**, 649-657. <https://doi.org/10.1007/s00586-019-05912-7>
- [9] 戎红波, 刘永军. 英夫利昔单抗治疗强直性脊柱炎疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(11): 815-821.
- [10] Kim, T., Lee, S., Park, W., Song, Y.W., Suh, C., Kim, S., *et al.* (2020) A 5-Year Retrospective Analysis of Drug Survival, Safety, and Effectiveness of the Infliximab Biosimilar CT-P13 in Patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Clinical Drug Investigation*, **40**, 541-553. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00907-5>
- [11] Huang, F., Gu, J., Zhu, P., Bao, C., Xu, J., Xu, H., *et al.* (2014) Efficacy and Safety of Adalimumab in Chinese Adults with Active Ankylosing Spondylitis: Results of a Randomised, Controlled Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **73**, 587-594. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202533>
- [12] Kobayashi, S., Kashiwagi, T. and Kimura, J. (2019) Real-World Effectiveness and Safety of Adalimumab for Treatment of Ankylosing Spondylitis in Japan. *Modern Rheumatology*, **29**, 1007-1012. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1525024>
- [13] Upadhyaya, S., Kumar, U., Chandrashekar, S., Krishnamurthy, V., Bandyopadhyay, S., Surin, A., *et al.* (2024) Safety and Efficacy of Golimumab in Indian Patients with Active Spondyloarthritis of Ankylosing Spondylitis or Psoriatic Arthritis: A Multicenter, Noncomparative, Open-Label, Real-World Study. *Journal of the Association of Physicians of India*, **72**, 40-46. <https://doi.org/10.59556/japi.72.0485>
- [14] Deodhar, A., Reveille, J.D., Harrison, D.D., Kim, L., Lo, K.H., Leu, J.H., *et al.* (2018) Safety and Efficacy of Golimumab Administered Intravenously in Adults with Ankylosing Spondylitis: Results through Week 28 of the GO-ALIVE Study. *The Journal of Rheumatology*, **45**, 341-348. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170487>
- [15] Maksymowych, W.P., Claudepierre, P., de Hooge, M., Lambert, R.G., Landewé, R., Molto, A., *et al.* (2021) Structural Changes in the Sacroiliac Joint on MRI and Relationship to ASDAS Inactive Disease in Axial Spondyloarthritis: A 2-Year Study Comparing Treatment with Etanercept in EMBARK to a Contemporary Control Cohort in DESIR. *Arthritis Research & Therapy*, **23**, Article No. 43. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02428-8>
- [16] Maksymowych, W.P., Dougados, M., van der Heijde, D., Sieper, J., Braun, J., Citera, G., *et al.* (2016) Clinical and MRI

- Responses to Etanercept in Early Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 48-Week Results from the EMBARK Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **75**, 1328-1335. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207596>
- [17] 周文钰, 顾洪生, 董文武, 等. 依那西普改善强直性脊柱炎相关性髋关节病变关节功能的临床研究[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2014(4): 461-465.
- [18] Kwon, O.C., Lee, H.S., Yang, J. and Park, M. (2025) Comparative Risk of Incident and Recurrent Acute Anterior Uveitis across Different Biological Agents in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Rheumatology*, **64**, 588-596. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae003>
- [19] Cao, Z., Guo, J., Li, Q., Li, Y. and Wu, J. (2022) Optimal Biologic Drugs for the Treatment of Ankylosing Spondylitis: Results from a Network Meta-Analysis and Network Metaregression. *BioMed Research International*, **2022**, Article 8316106. <https://doi.org/10.1155/2022/8316106>
- [20] Lubrano, E. and Perrotta, F.M. (2016) Secukinumab for Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **12**, 1587-1592. <https://doi.org/10.2147/term.s100091>
- [21] Huang, J.X., Zhang, L.J. and Wei, J.C. (2020) Interleukin-17 Inhibitors for the Treatment of Ankylosing Spondylitis. *Rheumatology and Immunology Research*, **1**, 25-29. <https://doi.org/10.2478/rir-2020-0004>
- [22] Ward, M.M., Deodhar, A., Gensler, L.S., Dubreuil, M., Yu, D., Khan, M.A., *et al.* (2019) 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. *Arthritis Care & Research*, **71**, 1285-1299. <https://doi.org/10.1002/acr.24025>
- [23] Baeten, D., Sieper, J., Braun, J., Baraliakos, X., Dougados, M., Emery, P., *et al.* (2015) Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *New England Journal of Medicine*, **373**, 2534-2548. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1505066>
- [24] Marzo-Ortega, H., Sieper, J., Kivitz, A., Blanco, R., Cohen, M., Delicha, E., *et al.* (2017) Secukinumab Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis with High Retention Rate: 3-Year Results from the Phase III Trial, MEASURE 2. *RMD Open*, **3**, e000592. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000592>
- [25] Braun, J., Baraliakos, X., Deodhar, A., Poddubnyy, D., Emery, P., Delicha, E.M., *et al.* (2019) Secukinumab Shows Sustained Efficacy and Low Structural Progression in Ankylosing Spondylitis: 4-Year Results from the MEASURE 1 Study. *Rheumatology*, **58**, 859-868. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key375>
- [26] Gottlieb, A.B., Deodhar, A., McInnes, I.B., Baraliakos, X., Reich, K., Schreiber, S., *et al.* (2022) Long-Term Safety of Secukinumab over Five Years in Patients with Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis: Update on Integrated Pooled Clinical Trial and Post-Marketing Surveillance Data. *Acta Dermato-Venereologica*, **102**, adv00698. <https://doi.org/10.2340/actadv.v102.563>
- [27] van der Heijde, D., Cheng-Chung, W.J., Dougados, M., Mease, P., Deodhar, A., Maksymowych, W.P., *et al.* (2018) Ixekizumab, an Interleukin-17a Antagonist in the Treatment of Ankylosing Spondylitis or Radiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Previously Untreated with Biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (COAST-V): 16 Week Results of a Phase 3 Randomised, Double-Blind, Active-Controlled and Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **392**, 2441-2451. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31946-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31946-9)
- [28] Deodhar, A., Poddubnyy, D., Pacheco-Tena, C., Salvarani, C., Lespessailles, E., Rahman, P., *et al.* (2019) Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results from a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients with Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis & Rheumatology*, **71**, 599-611. <https://doi.org/10.1002/art.40753>
- [29] Papp, K.A., Merola, J.F., Gottlieb, A.B., Griffiths, C.E.M., Cross, N., Peterson, L., *et al.* (2018) Dual Neutralization of Both Interleukin 17A and Interleukin 17F with Bimekizumab in Patients with Psoriasis: Results from BE ABLE 1, a 12-Week Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Phase 2b Trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **79**, 277-286.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.037>
- [30] Silfvast-Kaiser, A., Paek, S.Y. and Menter, A. (2019) Anti-IL17 Therapies for Psoriasis. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **19**, 45-54. <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1555235>
- [31] Mazurov, V., Erdes, S., Kunder, E., Soroka, N., Shesternya, P., Smakotina, S., *et al.* (2018) OP0028 Efficacy and Safety of Bcd-085, a Novel IL-17 Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. Results of Phase 2 Clinical Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **77**, Article 64.
- [32] Erdes, S., Nasonov, E., Kunder, E., *et al.* (2020) Primary Efficacy of Netakimab, a Novel Interleukin-17 Inhibitor, in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis in Adults. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **38**, 27-34.
- [33] Wan, H., Zhou, X., Su, J., Xia, T. and Zhang, D. (2025) Comparative Efficacy and Safety of Different Regimens of Current JAK Inhibitors in Psoriatic Arthritis: A Network Meta-Analysis. *Journal of Clinical Rheumatology*, **31**, 199-204. <https://doi.org/10.1097/rhu.0000000000002232>

- [34] Deodhar, A., Sliwinski-Stanczyk, P., Xu, H., Baraliakos, X., Gensler, L.S., Fleishaker, D., *et al.* (2021) Tofacitinib for the Treatment of Ankylosing Spondylitis: A Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **80**, 1004-1013. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219601>
- [35] Deodhar, A., Baraliakos, X., Magrey, M., Gensler, L.S., Thorat, A.V., Pemmaraju, S.K., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Tofacitinib in Ankylosing Spondylitis by Baseline C-Reactive Protein Level: Post Hoc Analysis of Phase II and Phase III Clinical Trials. *The Journal of Rheumatology*, **51**, 772-780. <https://doi.org/10.3899/jrheum.2023-1198>
- [36] Mohanakrishnan, R., Beier, S. and Deodhar, A. (2022) Tofacitinib for the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis in Adults. *Expert Review of Clinical Immunology*, **18**, 273-280. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2022.2038134>
- [37] Ward, M.M., Deodhar, A., Gensler, L.S., Dubreuil, M., Yu, D., Khan, M.A., *et al.* (2019) 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. *Arthritis Care & Research*, **71**, 1285-1299. <https://doi.org/10.1002/acr.24025>
- [38] Deodhar, A., van der Heijde, D., Sieper, J., Van den Bosch, F., Maksymowych, W.P., Kim, T., *et al.* (2022) Safety and Efficacy of Upadacitinib in Patients with Active Ankylosing Spondylitis and an Inadequate Response to Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Therapy: One-Year Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *Arthritis & Rheumatology*, **74**, 70-80. <https://doi.org/10.1002/art.41911>
- [39] Baraliakos, X., van der Heijde, D., Sieper, J., Inman, R.D., Kameda, H., Li, Y., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Ankylosing Spondylitis Refractory to Biologic Therapy: 1-Year Results from the Open-Label Extension of a Phase III Study. *Arthritis Research & Therapy*, **25**, Article No. 172. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03128-1>
- [40] Pedersen, S.J. and Maksymowych, W.P. (2019) The Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis: An Update. *Current Rheumatology Reports*, **21**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0856-3>
- [41] Poddubnyy, D., Hermann, K.A., Callhoff, J., Listing, J. and Sieper, J. (2014) Ustekinumab for the Treatment of Patients with Active Ankylosing Spondylitis: Results of a 28-Week, Prospective, Open-Label, Proof-Of-Concept Study (TOPAS). *Annals of the Rheumatic Diseases*, **73**, 817-823. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204248>
- [42] Mease, P.J., Helliwell, P.S., Gladman, D.D., Poddubnyy, D., Baraliakos, X., Chakravarty, S.D., *et al.* (2021) Efficacy of Guselkumab on Axial Involvement in Patients with Active Psoriatic Arthritis and Sacroiliitis: A Post-Hoc Analysis of the Phase 3 DISCOVER-1 and DISCOVER-2 Studies. *The Lancet Rheumatology*, **3**, e715-e723. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(21\)00105-3](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(21)00105-3)
- [43] McGonagle, D., Watad, A., Sharif, K. and Bridgewood, C. (2021) Why Inhibition of IL-23 Lacked Efficacy in Ankylosing Spondylitis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 614255. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.614255>
- [44] Zhu, Z., Wang, H., Wang, X., Zhao, Y., Mei, X. and Liu, J. (2025) The Relationship between Interleukin and Ankylosing Spondylitis. *Cytokine*, **192**, Article 156968. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2025.156968>
- [45] Baeten, D. and Adamopoulos, I.E. (2020) IL-23 Inhibition in Ankylosing Spondylitis: Where Did It Go Wrong? *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 623874. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.623874>
- [46] Baeten, D., Østergaard, M., Wei, J.C., Sieper, J., Järvinen, P., Tam, L., *et al.* (2018) Risankizumab, an IL-23 Inhibitor, for Ankylosing Spondylitis: Results of a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept, Dose-Finding Phase 2 Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **77**, 1295-1302. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213328>
- [47] 马俊毅, 睦江涛, 斯刊达尔·斯依提, 等. IL-23/GM-CSF 抑制剂缓解强直性脊柱炎小鼠脊柱纤维化的机制研究[J]. 局解手术学杂志, 2024, 33(8): 707-713.