

## 《脊柱关节炎靶向药物治疗专家共识》要点解读

杨晓曦<sup>1,2</sup>, 田新平<sup>1,2</sup>, 李梦涛<sup>1,2</sup>, 冷晓梅<sup>1,2</sup>, 赵岩<sup>1,2</sup>, 曾小峰<sup>1,2</sup>

中国医学科学院北京协和医院<sup>1</sup> 风湿免疫科 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 风湿免疫病学教育部重点实验室  
<sup>2</sup> 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 北京 100730

通信作者: 曾小峰, E-mail: zengxfpumc@163.com

**【摘要】** 脊柱关节炎 (spondyloarthritis, SpA) 是一组以中轴骨和/或外周关节受累为主的慢性炎症性、致残性风湿免疫病, 严重影响患者的身体功能和生活质量。随着靶向药物的临床应用越来越多, 其精准且规范应用成为目前关注的重点。遵循共识制订的国际规范, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心制定了我国首部《脊柱关节炎靶向药物治疗专家共识》, 该共识对 13 个靶向药物应用过程中的重点问题作出推荐, 涵盖了靶向药物治疗 SpA 的原则、适用人群、用药前筛查、用药时机、药物选择和转换、合并用药、不良反应监测等, 并对特殊人群的用药注意事项提出建议, 对临床实践具有重要指导意义。

**【关键词】** 脊柱关节炎; 靶向药物治疗; 专家共识; 解读

**【中图分类号】** R593.22; R593.22; R971+.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2024)01-0058-10

**DOI:** 10.12290/xhyxzz.2023-0391

### Interpretation on the Consensus on Targeted Drug Therapy for Spondyloarthritis

YANG Xiaoxi<sup>1,2</sup>, TIAN Xinping<sup>1,2</sup>, LI Mengtao<sup>1,2</sup>, LENG Xiaomei<sup>1,2</sup>, ZHAO Yan<sup>1,2</sup>, ZENG Xiaofeng<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Rheumatology and Clinical Immunology, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Ministry of Science & Technology, Key Laboratory of Rheumatology and Clinical Immunology, Ministry of Education, <sup>2</sup>State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZENG Xiaofeng, E-mail: zengxfpumc@163.com

**【Abstract】** Spondyloarthritis (SpA) is a group of chronic inflammatory diseases which predominantly involve spine and/or peripheral joints. SpA can be disabling and seriously affect the quality of life and function of patients. With the increasing clinical use of targeted drug therapy, precise and standardized use becomes the focus. China's first *Consensus on Targeted Drug Therapy for Spondyloarthritis* was developed by National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases using international norms for consensus development. The consensus addresses 13 important clinical questions, ranging from principles, patient eligibility, pre-treatment screening, treatment initiation, drug selection and switch, co-medication, to adverse event monitoring of targeted drug therapy in SpA, and recommends treatment for specific patients, playing a key role in guiding clinical practices.

**【Key words】** spondyloarthritis; targeted drug therapy; consensus; interpretation

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2021-I2M-1-005); 中央高水平医院临床科研专项 (2022-PUMCH-B-013)

引用本文: 杨晓曦, 田新平, 李梦涛, 等. 《脊柱关节炎靶向药物治疗专家共识》要点解读 [J]. 协和医学杂志, 2024, 15 (1): 58-67.

doi: 10.12290/xhyxzz.2023-0391.

**Funding:** CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-005); National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-013)

*Med J PUMCH*, 2024,15(1):58-67

脊柱关节炎 (spondyloarthritis, SpA) 是一组以中轴骨和/或外周关节受累为主的慢性炎症性和致残性风湿免疫病,好发于青年男性,临床异质性强,除关节受累外还可合并银屑病、炎症性肠病、眼炎等,常伴发心脑血管疾病等合并症,严重影响患者的身体功能和生活质量,给患者和社会带来沉重负担。一般而言,SpA可分为中轴型和外周型2个亚型,中轴型包括强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 和放射学阴性中轴型 SpA (non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA),外周型包括银屑病关节炎 (psoriatic arthritis, PsA)、炎症性肠病性关节炎、反应性关节炎、未分化 SpA 和幼年型 SpA。我国 SpA 的患病率为 0.93%,且呈逐年升高的趋势,据估计目前我国 SpA 患者超过 70 万人<sup>[1]</sup>。

早期诊断、早期规范治疗是延缓 SpA 疾病进展、改善预后的关键。在靶向药物出现前,SpA 的治疗主要采用非甾体抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 和改善病情抗风湿病药 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)。随着对 SpA 发病机制研究的不断深入,研究人员发现一些炎症细胞因子或通路在 SpA 的发病中发挥重要作用。靶向细胞因子或通路的药物具有快速改善症状、延缓疾病进展、提高生活质量、减少残疾的特点,目前国内外已获批用于治疗 SpA 的靶向药物包括生物靶向药物和合成小分子靶向药物。生物靶向药物包括肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  抑制剂 (如依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗、戈利木单抗、培塞利珠单抗)、白细胞介素 (interleukin, IL)-12/23 抑制剂 (如乌司奴单抗、古塞奇尤单抗)、IL-17A 抑制剂 (如司库奇尤单抗、依奇珠单抗) 和选择性 T 细胞共刺激调节剂 (如阿巴西普)。合成小分子靶向药物包括 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 抑制剂 (如托法替布、乌帕替尼等) 和磷酸二酯酶 4 抑制剂 (如阿普米司特)。

由于不同靶向药物的作用机制不同,获批的适应证、禁忌证、不良反应等也不尽相同,对特定临床表现的研究证据及疗效也存在差异,因此如何选择靶向药物,做到合理、精准、规范使用具有重要

临床意义。为规范我国临床医师靶向药物的使用,由国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心牵头组织,联合中国医师协会风湿免疫专科医师分会、中国康复医学会风湿免疫专业委员会和中国研究型医院学会风湿免疫专业委员会,遵循共识制定的国际规范,制定了我国首部《脊柱关节炎靶向药物治疗专家共识》(下文简称“共识”),并于 2023 年 6 月正式发布<sup>[2]</sup>。该共识围绕靶向药物治疗 SpA 的原则、适用人群、用药前筛查、用药时机、药物选择和转换、合并用药、不良反应监测、特殊人群用药注意事项等,共形成 13 条推荐意见。本文将对共识主要推荐内容进行解读,以帮助临床医师更好地理解 and 掌握其核心内容。

## 1 靶向药物治疗的适用人群

SpA 的标准初始治疗药物为 NSAIDs,其可减轻患者临床症状<sup>[3-4]</sup>,但 NSAIDs 需最大剂量且治疗 2 周以上才能获得最佳疗效<sup>[5]</sup>。与按需应用相比,最大剂量连续治疗可减轻脊柱融合<sup>[6]</sup>。此外,其他非药物治疗 (如物理治疗等) 亦应作为标准初始治疗的一部分。但部分患者对 NSAIDs 治疗反应差,病情无法得到有效控制。研究显示, TNF- $\alpha$  抑制剂、IL-17A 抑制剂、JAK 抑制剂均可改善 NSAIDs 治疗失败的中轴型 SpA 患者病情。因此,共识建议先后经至少 2 种 NSAIDs 最大剂量治疗 >4 周效果仍不佳,或先后经过至少 2 种 NSAIDs 治疗 2 个月病情仍活动,或对 NSAIDs 不耐受,或经 1 种 NSAIDs 治疗但附着点炎和中轴症状仍活动的 SpA 患者,应考虑应用靶向药物治疗。对于外周关节病变突出、无或轻度中轴关节病变的患者,若 NSAIDs 治疗效果欠佳,DMARDs 药物 (如柳氮磺胺吡啶<sup>[7]</sup>、甲氨蝶呤<sup>[8]</sup>等) 可改善症状。如疾病控制不佳,共识建议可考虑更换为靶向药物治疗。

PsA 临床表现复杂,需根据病变部位和受累程度选择治疗方案<sup>[9]</sup>。若银屑病皮损范围广、病情重,特别是累及头面部、指 (趾) 甲及生殖器等特殊部位时,可在初始治疗时即使用靶向药物<sup>[10]</sup>。若 PsA 患者以外周关节受累为主、附着点炎或中轴症状突出,可在初始治疗时即使用靶向药物<sup>[9]</sup>。

## 2 靶向药物治疗前应进行疾病活动度评估

疾病活动度是决定 SpA 患者使用靶向药物治疗的重要依据<sup>[3]</sup>。中轴型 SpA 常用的疾病活动度评估工具包括强直性脊柱炎疾病活动评分 (ankylosing spondylitis disease activity score, ASDAS) 和 Bath 强直性脊柱炎病情活动指数 (Bath ankylosing spondylitis disease activity index, BASDAI)。2017 年 SpA 国际工作组推荐, 中轴型 SpA 患者的 ASDAS-C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) <1.3 或 BASDAI<2 为疾病缓解, ASDAS-CRP<2.1 或 BASDAI<4 为低疾病活动度<sup>[11]</sup>, ASDAS-CRP>2.1 为高疾病活动度, ASDAS-CRP>3.5 为极高疾病活动度。PsA 异质性较强, 常用的评估工具为 PsA 疾病活动指数 (disease activity index for psoriatic arthritis, DAPSA) 和最低疾病活动度 (minimal disease activity, MDA)。高疾病活动度者应使用靶向药物治疗。

SpA 病情进展将引起不可逆的结构损伤, 附着点炎是其结构进展的基础, 进而导致骨损伤<sup>[12]</sup>, 而髌关节受累、PsA 常见的远端指间关节受累, 可导致患者功能障碍或残疾。如 SpA 患者出现附着点炎及髌关节、远端指间关节受累, 除高疾病活动度外, 上述可造成功能障碍或残疾的特殊关节受累, 均为应用靶向药物治疗的强指征, 应尽早开始靶向药物治疗<sup>[13]</sup>。

## 3 靶向药物治疗前应进行感染筛查

由于靶向药物的应用可能升高感染风险并激活潜伏性感染<sup>[14]</sup>, 因此在应用靶向药物前应对感染进行评估, 以尽可能减少不良事件的发生。

我国是乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染高负担国家<sup>[15]</sup>, HBV 感染的再激活可能引起肝炎复发、暴发性肝衰竭甚至死亡。HBV 感染后 TNF- $\alpha$  生成增多, 提示 TNF- $\alpha$  可抑制 HBV 病毒的复制。乙型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 阳性患者接受 TNF- $\alpha$  抑制剂治疗后, HBV 再激活的风险明显增加, 可达 27%~39%, 既往 HBV 感染者亦有 HBV 再激活的风险<sup>[16-17]</sup>。JAK 抑制剂可下调干扰素通路对病毒的抑制, 亦有关于 HBV 再激活的文献报道<sup>[18]</sup>。尽管 IL-17A 可能参与 HBV 的清除, 但关于 IL-17A 抑制剂的相关临床研究和观察性报道均未证实增加 HBV 再激活的风险<sup>[19]</sup>。慢性丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染者应用靶向药

物治疗后, HCV 再激活的风险相对较小。因此, 共识推荐在开始靶向药物治疗前常规筛查 HBsAg、HBV 表面抗体、HBV 核心抗体及 HCV 抗体, HBsAg 和/或 HBV 核心抗体阳性者应进一步检测 HBV-DNA。

我国亦是结核病高负担国家, SpA 患者潜伏性结核感染率高达 25.72%<sup>[20]</sup>。TNF- $\alpha$  在肉芽肿形成中发挥重要作用, 应用 TNF- $\alpha$  抑制剂可造成潜伏性结核感染激活。Meta 分析显示, 应用 TNF- $\alpha$  抑制剂治疗的炎症性关节炎患者其结核再激活风险增高 3 倍, 且在亚洲患者中更为突出<sup>[21]</sup>。经 JAK 抑制剂治疗后, 结核感染再激活的风险亦有所升高<sup>[14,22]</sup>。目前, 虽然在 IL-17A 抑制剂相关临床研究中未发现结核复发的证据<sup>[23]</sup>, 但仍需进一步观察。因此, 共识推荐在开始靶向药物治疗前应常规进行活动性和潜伏性结核感染筛查。

## 4 初始靶向治疗药物种类选择

随机对照临床试验证实, TNF 抑制剂和 IL-17A 抑制剂均可有效控制 AS 患者的炎症, 改善临床症状, 延缓影像学进展。国际 SpA 诊治指南推荐 TNF 抑制剂或 IL-17A 抑制剂作为 AS 的首选靶向治疗药物, 二者无优先顺序<sup>[3]</sup>。因此, 本共识推荐将 TNF 抑制剂或 IL-17A 抑制剂作为中轴型 SpA 患者初始治疗的靶向药物。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和欧盟药品管理局等均已批准 TNF 抑制剂和 IL-17A 抑制剂治疗 nr-axSpA, 但我国上市的 TNF 抑制剂和 IL-17A 抑制剂仅获批 AS 这一适应证, 尚无药物获批用于治疗 nr-axSpA。

PsA 临床表现复杂, 需根据患者受累情况选择治疗药物。TNF 抑制剂<sup>[24-27]</sup>、IL-17A 抑制剂<sup>[28]</sup>、JAK 抑制剂<sup>[29-31]</sup>、IL-12/23 抑制剂<sup>[32-33]</sup>、选择性 T 细胞共刺激调节剂<sup>[34]</sup>、PDE4 抑制剂<sup>[35]</sup> 均可有效改善 PsA 患者的外周关节炎及皮肤病变。针对 PsA 患者开展的“头对头”临床研究表明, 在银屑病皮肤病变治疗方面, IL-17A 抑制剂疗效优于 TNF 抑制剂, 在关节病变方面二者疗效相似<sup>[36-37]</sup>。因此, 若 PsA 患者银屑病病变突出, 应首选 IL-17A 抑制剂。TNF 抑制剂和 IL-17A 抑制剂对指 (趾) 甲损害治疗有效<sup>[25-26,38-39]</sup>, 且均可有效治疗附着点炎<sup>[25-28,40-42]</sup>。TNF 抑制剂、IL-17A 抑制剂和 IL-12/23 抑制剂均可有效治疗指 (趾) 炎<sup>[25-28,41-43]</sup>。由此可见, 可根据



PsA 患者不同临床表现选择有效的靶向药物。

JAK 抑制剂托法替布<sup>[29]</sup>和乌帕替尼<sup>[30-31]</sup>均对 PsA 具有较好的疗效及安全性，二者与阿达木单抗相比，治疗 PsA 的疗效（皮损、关节炎等方面）无显著统计学差异。国外指南已推荐 JAK 抑制剂用于 PsA 的治疗<sup>[3,44]</sup>，托法替布和乌帕替尼已在我国获批用于 PsA 的治疗。

阿巴西普对 PsA 的治疗亦有效，但优先级在 TNF 抑制剂、IL-17A 抑制剂、IL-12/23 抑制剂之后<sup>[34]</sup>。对于上述首选靶向药物治疗效果不佳、无法耐受或存在禁忌证者，包括既往存在严重感染史、反复感染、合并充血性心力衰竭或脱髓鞘疾病等<sup>[44]</sup>，可选择阿巴西普。

除关节、皮肤损害外，阿普米司特治疗 PsA 的附着点炎和指（趾）炎亦有效，但单药治疗需较大剂量<sup>[35]</sup>。国外指南推荐，当阿普米司特治疗效果不佳时仍考虑更换为上述首选的靶向药物<sup>[44]</sup>。

## 5 SpA 患者合并葡萄膜炎及炎症性肠病的治疗选择

SpA 患者的关节外表现多种多样，且不同临床表现与不同细胞因子的通路激活相关，应根据临床表现选择合适的靶向药物<sup>[4]</sup>。在葡萄膜炎、炎症性肠病中，TNF- $\alpha$  通路发挥重要作用，而在皮肤病变中 IL-23/IL-17 通路发挥重要作用。因此，应选择对应通路的靶向药物<sup>[3,9]</sup>。

葡萄膜炎是 SpA 重要的关节外表现，可导致严重和不可逆的视力丧失，需积极治疗。SpA 合并葡萄膜炎最常见于 AS，可达 23%<sup>[45]</sup>。15.9% 的 nr-axSpA 患者、3% 的 PsA 患者可合并葡萄膜炎。在既往发生过葡萄膜炎的患者中，单克隆抗体类 TNF 抑制剂（如英夫利昔单抗、阿达木单抗、培塞利珠单抗、戈利木单抗）被证实可有效预防葡萄膜炎的复发，疗效优于依那西普<sup>[46-47]</sup>。而 IL-17A 抑制剂治疗葡萄膜炎的效果不确定。因此，对于合并复发性葡萄膜炎的 SpA 患者，建议优先使用单克隆抗体类 TNF 抑制剂，而非融合蛋白类 TNF 抑制剂及 IL-17A 抑制剂。

炎症性肠病也是 SpA 常见的关节外表现，6.4% 的 AS 患者、4.1% 的 nr-axSpA 患者、3% 的 PsA 患者可合并炎症性肠病<sup>[45]</sup>。目前研究显示，单克隆抗体类 TNF 抑制剂对炎症性肠病的效果优于融合蛋白类<sup>[48-50]</sup>。IL-17A 抑制剂具有诱发或加重炎症性肠病的风险，因此对于合并炎症性肠病的 SpA 患者，建议优先使用单

克隆抗体类 TNF 抑制剂，慎用 IL-17A 抑制剂。

## 6 AS 患者应用 JAK 抑制剂的时机

JAK 抑制剂可抑制细胞内 JAK 通路的信号传导，是近年上市的具有全新作用机制的口服药物。托法替布及乌帕替尼在治疗 SpA 方面具有一定的疗效和安全性，可快速改善关节症状，对皮损、附着点炎、指（趾）炎均有效<sup>[29-31,51-53]</sup>。2022 年，国际脊柱关节炎协会/欧洲抗风湿病联盟推荐 TNF 抑制剂、IL-17A 抑制剂及 JAK 抑制剂作为传统药物治疗效果欠佳时的选择，但由于 JAK 抑制剂的有效性等临床观察数据较前两者少，其长期安全性有待进一步评估，因此 JAK 抑制剂并未作为目前治疗 SpA 的常规首选<sup>[9]</sup>。我国已批准托法替布用于治疗对 1 种或多种 TNF 抑制剂疗效不佳或不耐受的活动性 AS 成人患者，托法替布及乌帕替尼可用于治疗对 1 种或多种 DMARD 应答不佳或不耐受的活动性 PsA 成人患者。美国 FDA 和欧盟药品管理局已批准托法替布用于治疗活动性 AS 和 PsA，乌帕替尼用于治疗活动性 AS、nr-axSpA 和 PsA。

## 7 不推荐生物制剂联合甲氨蝶呤治疗中轴型 SpA

甲氨蝶呤仅对外周关节炎、关节外表现有效，对中轴型 SpA 的中轴关节症状无效，可在患者存在其他首选药物禁忌证、无法耐受等情况下应用。研究表明，应用生物制剂联合甲氨蝶呤治疗中轴型 SpA 患者，其疗效并未增加，亦未延长药物使用时间<sup>[54-55]</sup>。药代动力学研究显示，英夫利昔单抗联合甲氨蝶呤治疗中轴型 SpA 患者，未提升英夫利昔单抗的血药浓度<sup>[54]</sup>。此外，联合治疗可能增加不良反应的发生率。因此，共识不推荐生物制剂联合甲氨蝶呤治疗中轴型 SpA。

## 8 靶向药物治疗期间应定期评估和监测

SpA 治疗的主要目标是控制症状和体征、消除炎症、预防结构损伤、正常化或保持功能，避免药物不良反应和尽量减少合并症，优化与健康相关的长期生活质量。AS 患者的高疾病活动度与其结构损伤进展、功能损害加重相关。推荐根据预定治疗目标指导 SpA 治疗，可根据疾病个体化确定治疗目标。一般而言，治疗目标包括骨关节病变和关节外表现的临床缓解<sup>[9]</sup>。为实现这一治疗目标，需对患者病情作出评

估, 以及时调整治疗方案。

ASDAS 和 BASDAI 可用于评估靶向治疗的疗效。ASDAS 的评估内容包含炎症标志物, 相对较为客观, 而 BASDAI 仅包含主观项目的评估, 其客观性较差; ASDAS 与患者临床结局、骨赘形成、MRI 评分具有良好的相关性, 优于 BASDAI<sup>[56]</sup>; BASDAI 联合炎症指标可提升其评估的客观性。对于临床表现较为复杂的 PsA, 可采用 DAPSA 和 MDA 等工具进行评估。本共识推荐, 对于未达治疗目标的患者, 建议每 1~3 个月评估 1 次治疗反应; 对于达到治疗目标的患者, 建议每 3~6 个月评估 1 次疾病活动度。

在 SpA 的治疗过程中应密切监测药物不良反应。TNF 抑制剂治疗的常见不良反应为上呼吸道感染、血细胞减少、肝酶升高, 罕见不良反应为充血性心力衰竭和脱髓鞘疾病。IL-17A 抑制剂治疗的常见不良反应为上呼吸道感染、鼻咽炎、头痛等, 少见不良反应为念珠菌感染、诱发或加重炎症性肠病。JAK 抑制剂治疗的常见不良反应为上呼吸道感染, 应用 JAK 抑制剂的患者带状疱疹病毒感染的发生率高于 TNF 抑制剂; 对于存在心脑血管疾病危险因素的患者, 其重大心血管不良事件、血栓事件的发生风险增加, 应谨慎使用 JAK 抑制剂并加强监测。

## 9 靶向药物的减/停药策略

关于 SpA 患者减/停靶向药物的研究较少, 且均为 SpA 患者处于缓解或低疾病活动度状态下开展。目前尚无大规模临床研究数据能够明确界定 SpA 治疗达标的具体目标及其获益, 但已有研究证实治疗达标可改善部分指标<sup>[57]</sup>。对于 SpA 患者, 低疾病活动度与药物减量后的维持缓解相关。目前尚无临床研究数据提示最佳药物减量策略, 减少用药剂量或延长用药间隔均可尝试。因此, 共识推荐 SpA 患者治疗达标、缓解或低疾病活动度至少半年后方可考虑靶向药物减量, 以避免或延缓病情加重。药物减量后, 患者病情可能复发或加重, 因此应严密监测, 定期评估疾病活动度, 如出现复发则应恢复原有用药剂量。

## 10 根据临床情况采取个体化分层管理策略

SpA 患者的临床异质性强, 应根据临床表型指导靶向药物治疗和时机选择。随着靶向药物的应用越来越广泛, 合并疾病已成为治疗选择时需重点考虑的因素。当患者存在治疗禁忌证或可能导致不良事件的危

险因素时, 应采取个体化、分层管理策略, 以最大程度保障患者安全。

(1) 接受 TNF 抑制剂治疗的 SpA 患者发生结核感染的风险增加 3 倍<sup>[21]</sup>。针对我国结核负担重的现状, 专家组建议活动性结核感染患者应先行标准抗结核治疗后再确定后续治疗方案; 潜伏性结核感染和陈旧性结核感染的患者应预防性抗结核治疗至少 4 周后方可开始 TNF 抑制剂治疗, 用药后的第 3 个月、第 6 个月进行复查, 此后每 6 个月复查一次, 直至停药后 3 个月, 警惕潜伏性结核感染活化或新发结核感染。IL-17A 抑制剂治疗 SpA 患者的随访研究未发现结核复发相关证据<sup>[23-24]</sup>。因此, 共识指出, 对于有活动性结核感染的 SpA 患者, 不推荐采用靶向药物治疗, 建议先转诊至专科医院进行抗结核治疗。对于潜伏性和陈旧性结核感染的 SpA 患者, 优先推荐 IL-17A 抑制剂, 在启动靶向药物治疗前应预防性进行抗结核治疗。

(2) 合并 HBV 感染的 SpA 患者, 应根据感染状态进行分层管理。既往感染 HBV 的患者, 应用免疫抑制剂治疗后可能出现 HBV 再激活, 因此用药前需进行相应的筛查, 并根据感染状态进行分层管理。预防性抗病毒治疗可显著降低 HBV 再激活的发生。《慢性乙型肝炎防治指南 (2022 年版)》<sup>[58]</sup> 建议: HBsAg 和/或 HBV-DNA 阳性者应在靶向药物治疗前进行抗病毒治疗至少 1 周以上, 急需治疗者可同时应用药物; 如患者 HBV-DNA 阴性, 应每 1~3 个月监测转氨酶、HBV-DNA 和 HBsAg, 一旦 HBV-DNA 或 HBsAg 转为阳性应立即启动抗病毒治疗。共识推荐靶向药物治疗期间, 应每 1~3 个月监测 1 次转氨酶、HBV-DNA 和 HBsAg。

(3) 合并充血性心力衰竭的 SpA 患者, 共识推荐优先选择 IL-17A 抑制剂。研究显示, 依那西普、英夫利昔单抗可加重充血性心力衰竭<sup>[59]</sup>, 目前尚未发现 IL-17A 抑制剂加重充血性心力衰竭的相关研究证据<sup>[23]</sup>。因此, 共识推荐合并充血性心力衰竭的 SpA 患者优先选择 IL-17A 抑制剂。

(4) 合并严重活动性感染的 SpA 患者, 不推荐应用靶向药物。靶向药物抑制免疫系统中的细胞因子或炎症通路, 可能增加感染的发生风险<sup>[14]</sup>。靶向药物治疗的常见不良反应为各种类型的感染。一项 Meta 分析研究显示, 中轴型 SpA 患者应用生物制剂治疗发生感染的风险显著升高<sup>[60]</sup>。因此, 对于合并严重活动性感染的 SpA 患者, 共识指出在靶向药物治疗前应充分评估患者有无活动性感染或潜伏性感染及再感染风险。

在靶向药物治疗期间，如发生严重感染应尽快停药，待感染完全控制后再决定后续治疗。

(5) 存在恶性肿瘤史的 SpA 患者，需综合判断其肿瘤复发风险，谨慎使用靶向药物。TNF 抑制剂、IL-17A 抑制剂、JAK 抑制剂等的临床研究显示，其应用过程中存在少数患者发生恶性肿瘤的情况。TNF- $\alpha$  因参与调控肿瘤生长的病理机制，对于有恶性肿瘤病史的 SpA 患者，需考虑 TNF 抑制剂应用后肿瘤复发的潜在风险。多项研究及 Meta 分析提示，类风湿关节炎患者应用 TNF 抑制剂治疗，发生实体肿瘤的风险未增加，但发生非黑色素瘤皮肤癌的风险增加<sup>[61]</sup>。目前研究未发现 IL-17A 抑制剂、IL-12/23 抑制剂增加实体肿瘤的发生风险。目前，尚无明确证据证实靶向药物治疗可增加恶性肿瘤的发生风险<sup>[62]</sup>。因此，对于存在恶性肿瘤病史的 SpA 患者，共识建议对其肿瘤类型、分期、转移风险等进行全面评估，并根据患者的意愿和医生的判断，充分权衡获益与风险，决定靶向药物的治疗选择。

## 11 靶向药物治疗前或治疗期间可接种灭活疫苗

SpA 患者受疾病本身及靶向药物治疗的影响，发生流行性感、肺炎等的风险高于普通人群。接受免疫抑制剂治疗的大多数风湿病患者可从接种疫苗中获益。临床研究证实，风湿病患者应用靶向药物（阿巴西普、利妥昔单抗除外）治疗期间，接种流行性感、肺炎球菌疫苗是安全有效的。因此，共识推荐 SpA 患者在应用靶向药物治疗前或治疗期间接种流行性感、肺炎球菌疫苗。由于缺乏足够的安全

性证据，共识不推荐 SpA 患者靶向药物治疗期间接种减毒活疫苗。

接受 TNF 抑制剂和 JAK 抑制剂治疗的患者，其带状疱疹病毒再激活的发生风险明显升高。因此，共识推荐 SpA 患者在开始 TNF 抑制剂和 JAK 抑制剂治疗前 4 周应接种带状疱疹疫苗，不推荐治疗期间接种。如治疗期间发生带状疱疹，应暂停治疗至病毒感染痊愈。如反复出现带状疱疹，可考虑预防性抗病毒治疗。

## 12 靶向药物治疗的 SpA 患者围术期管理

TNF- $\alpha$  在组织修复过程中发挥重要作用，应用 TNF 抑制剂除造成围术期感染风险升高外，还导致伤口愈合延迟或愈合不良，因此应于术前停用 1 个正常用药周期<sup>[63]</sup>。关于 IL-17A 抑制剂、IL-12/23 抑制剂对感染及伤口愈合的影响，目前尚无相关研究数据，出于安全考虑，共识建议术前停用 1 个正常用药周期。JAK 抑制剂应在术前 3 d 停用，如既往存在应用托法替布造成假体关节感染史，建议围术期不再使用 JAK 抑制剂<sup>[63]</sup>。如术后伤口表现为愈合征象（通常在术后 14 d 左右）、已拆除所有缝线/皮钉，且手术伤口无明显水肿、红斑、渗出物，无非手术部位感染的临床证据时，可重新开始靶向药物治疗<sup>[63]</sup>。关于 SpA 患者围术期靶向药物应用的建议详见表 1。

## 13 妊娠期和哺乳期靶向药物选择

SpA 对患者的生育能力无显著影响，应重视患者的生育需求，及时调整药物种类和剂量以最大限度保证患者生育顺利、母胎健康。大多数生物制剂

表 1 脊柱关节炎患者围术期靶向药物应用建议

Tab. 1 Recommendations for perioperative targeted drug application in patients with spondyloarthritis

药物名称	用药间隔	推荐手术时间（自最后一次用药后）
英夫利昔单抗	每 4 周或每 6 周或每 8 周	第 5 周或第 7 周或第 9 周
阿巴西普	每月（静脉注射）或每周（皮下注射）	第 5 周（静脉注射）或第 2 周（皮下注射）
培塞利珠单抗	每 2 周或每 4 周	第 3 周或第 5 周
利妥昔单抗	每隔 4~6 个月用下一剂，两剂间隔 2 周	第 5 个月或第 7 个月
托珠单抗	每周（皮下注射）或每 4 周（静脉注射）	第 2 周（皮下注射）或第 5 周（静脉注射）
司库奇尤单抗	每 4 周	第 5 周
乌司奴单抗	每 12 周	第 13 周
依奇珠单抗	每 4 周	第 5 周
古塞奇尤单抗	每 8 周	第 9 周
托法替布	每日或每日 2 次	第 4 天
乌帕替尼	每日	第 4 天



含 Fc 段, 胎盘表达的 Fc 段受体可与药物结合, 并将其转运至胎儿血液循环, 对胎儿产生影响。经特殊设计后, 不含 Fc 段的生物制剂 (如培塞利珠单抗) 不能转运至胎儿体内, 目前临床研究显示其应用于妊娠全程是安全的<sup>[64]</sup>。基于不同生物制剂独特的分子结构、半衰期、胎盘转运差异等因素考虑, 共识推荐在妊娠 20 周前停用英夫利昔单抗和阿达木单抗, 在妊娠 30~32 周停用依那西普。由于缺乏胎儿安全性相关数据支持, 共识建议妊娠期停用戈利木单抗。在类风湿关节炎患者中开展的小样本研究显示, 接受 TNF 抑制剂治疗的患者, 其乳汁内药物浓度极低或无法检测出, 因此哺乳期可考虑继续使用 TNF 抑制剂。而对于其他靶向药物, 目前尚需进一步积累相关安全性证据<sup>[65]</sup>。因此, 共识不推荐妊娠期和哺乳期 SpA 患者应用除 TNF 抑制剂外的靶向药物。SpA 患者妊娠期和哺乳期靶向药物应用建议详见表 2<sup>[66]</sup>。

根据现有研究证据, 男性 SpA 患者备孕期间可继续使用 TNF 抑制剂 (包括依那西普、英夫利昔单

抗、阿达木单抗和戈利木单抗), 其他靶向药物的安全性证据尚需进一步积累, 共识不推荐男性患者备孕期间应用除 TNF 抑制剂外的靶向药物。

## 14 小结

《脊柱关节炎靶向药物治疗专家共识》对 SpA 患者靶向药物治疗相关事项均给出了详实的指导意见和推荐建议, 涉及内容广泛, 密切结合临床实际, 可操作性强, 适合我国国情, 对于提升我国 SpA 规范化治疗、规范 SpA 患者靶向药物使用将发挥重要指导作用。

**作者贡献:** 杨晓曦、田新平、李梦涛、冷晓梅、赵岩负责文献查阅、资料收集及论文撰写; 曾小峰负责选题组织及论文审校。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突

表 2 脊柱关节炎患者不同妊娠阶段和哺乳期靶向药物应用建议

Tab. 2 Recommendations for targeted drug application in patients with spondyloarthritis during different stages of pregnancy and lactation

药物名称	围孕期	妊娠早期	妊娠中晚期	哺乳期
英夫利昔单抗	可用	可用	妊娠 20 周停药	可用, 但证据不足
依那西普	可用	可用	孕早期、中期可用; 孕晚期停药	可用, 但证据不足
阿达木单抗	可用	可用	孕早期、中期可用; 孕晚期停药	可用, 但证据不足
培塞利珠单抗	可用	可用	可用, 但证据不足	可用, 但证据不足
戈利木单抗	无数据	无数据	无数据	无数据
乌司奴单抗	可用, 但证据不足	无数据	无数据	无数据
司库奇尤单抗	可用, 但证据不足	可用, 但证据不足	无数据	无数据

注: 参考英国风湿病学会和英国风湿病卫生专业人员协会关于肿瘤坏死因子抑制剂的处方处理意见<sup>[66]</sup>

## 参 考 文 献

- [1] Ng S C, Liao Z T, Yu D T T, et al. Epidemiology of spondyloarthritis in the People's Republic of China: review of the literature and commentary [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2007, 37 (1): 39-47.
- [2] 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 (北京协和医院), 中国医师协会风湿免疫专科医师分会, 中国康复医学会风湿免疫专业委员会, 等. 脊柱关节炎靶向药物治疗专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2023, 62 (6): 606-618.  
National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases (Peking Union Medical College Hospi-
- [3] Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82 (1): 19-34.
- [4] Ward M M, Deodhar A, Gensler L S, 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]. *Ar-*

- thritis Rheumatol, 2019, 71 (10): 1599-1613.
- [5] Van Der Heijde D, Baraf H S B, Ramos-Remus C, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study [J]. Arthritis Rheum, 2005, 52 (4): 1205-1215.
- [6] Wanders A, Van Der Heijde D, Landewé R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial [J]. Arthritis Rheum, 2005, 52 (6): 1756-1765.
- [7] Clegg D O, Reda D J, Weisman M H, 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 (12): 2004-2012.
- [8] Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, et al. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial [J]. J Rheumatol, 2004, 31 (8): 1568-1574.
- [9] Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update [J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79 (6): 700-712.
- [10] 中华医学会皮肤性病学分会, 中国医师协会皮肤科医师分会, 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会. 中国银屑病生物制剂治疗指南 (2021) [J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54 (12): 1033-1047.  
Dermatology and Venereology Branch of the Chinese Medical Association, Dermatologists Branch of the Chinese Medical Association, Dermatology & Venereology Specialized Committee of Chinese Association of Integrative Medicine. Guidelines for the treatment of psoriasis with biologic agents in China (2021) [J]. Chin J Dermatol, 2021, 54 (12): 1033-1047.
- [11] Machado P, Landewé R, Lie E, et al. Ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores [J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70 (1): 47-53.
- [12] Schett G, Lories R J, D'Agostino M A, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment [J]. Nat Rev Rheumatol, 2017, 13 (12): 731-741.
- [13] Rocha F A C, Pinto A C M D, Lopes J R, et al. Tumor necrosis factor inhibitors prevent structural damage in hips in ankylosing spondylitis-time to reconsider treatment guidelines? A case series and review of literature [J]. Clin Rheumatol, 2021, 40 (5): 1881-1887.
- [14] Sepriano A, Kerschbaumer A, Bergstra S A, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82 (1): 107-118.
- [15] Liu J, Zhang S K, Wang Q M, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in 2 million men aged 21-49 years in rural China: a population-based, cross-sectional study [J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16 (1): 80-86.
- [16] Perrillo R P, Gish R, Falck-Ytter Y T. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy [J]. Gastroenterology, 2015, 148 (1): 221-244. e3.
- [17] Reddy K R, Beavers K L, Hammond S P, et al. American gastroenterological association institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy [J]. Gastroenterology, 2015, 148 (1): 215-219.
- [18] Chen Y M, Huang W N, Wu Y D, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study [J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77 (5): 780-782.
- [19] Akiyama S, Cotter T G, Sakuraba A. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with autoimmune diseases undergoing non-tumor necrosis factor-targeted biologics [J]. World J Gastroenterol, 2021, 27 (19): 2312-2324.
- [20] 黄安芳, 罗妍, 赵毅, 等. 风湿病患者合并潜伏性结核感染的分析 [J]. 中华内科杂志, 2016, 55 (4): 307-310.  
Huang A F, Luo Y, Zhao Y, et al. An analysis of latent tuberculosis infection among patients with rheumatic diseases [J]. Chin J Inter Med, 2016, 55 (4): 307-310.
- [21] Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis [J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15 (sup1): 11-34.
- [22] Alves C, Penedones A, Mendes D, et al. The risk of infections associated with JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis [J]. J Clin Rheumatol, 2022, 28 (2): e407-e414.
- [23] Thatiparthi A, Martin A, Liu J, et al. Biologic treatment algorithms for moderate-to-severe psoriasis with comorbid conditions and special populations: a review [J]. Am J Clin Dermatol, 2021, 22 (4): 425-442.
- [24] Mease P J, Gladman D D, Ritchlin C T, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. Arthritis Rheum, 2005, 52 (10): 3279-3289.
- [25] Kavanaugh A, McInnes I B, Krueger G G, et al. Patient-reported outcomes and the association with clinical response in patients with active psoriatic arthritis treated with golimumab: findings through 2 years of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013, 65 (10): 1666-1673.



- [26] Mease P J, Fleischmann R, Deodhar A A, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73 (1): 48-55.
- [27] Antoni C, Krueger G G, de Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64 (8): 1150-1157.
- [28] McInnes I B, Mease P J, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2015, 386 (9999): 1137-1146.
- [29] Nash P, Coates L C, Kivitz A J, et al. Safety and efficacy of tofacitinib in patients with active psoriatic arthritis: interim analysis of OPAL balance, an open-label, long-term extension study [J]. *Rheumatol Ther*, 2020, 7 (3): 553-580.
- [30] McInnes I B, Kato K, Magrey M, et al. Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to non-biological therapy: 56-week data from the phase 3 SELECT-PsA 1 study [J]. *RMD Open*, 2021, 7 (3): e001838.
- [31] Mease P J, Lertratanakul A, Papp K A, et al. Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and inadequate response to biologics: 56-week data from the randomized controlled phase 3 SELECT-PsA 2 study [J]. *Rheumatol Ther*, 2021, 8 (2): 903-919.
- [32] Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb A B, et al. Maintenance of clinical efficacy and radiographic benefit through two years of ustekinumab therapy in patients with active psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled phase III trial [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015, 67 (12): 1739-1749.
- [33] Deodhar A, Helliwell P S, Boehncke W H, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF $\alpha$  inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10230): 1115-1125.
- [34] Mease P J, Gottlieb A B, Van Der Heijde D, et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 (9): 1550-1558.
- [35] Edwards C J, Blanco F J, Crowley J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (Palace 3) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75 (6): 1065-1073.
- [36] McInnes I B, Behrens F, Mease P J, 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.
- [37] Mease P J, Smolen J S, Behrens F, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79 (1): 123-131.
- [38] Nash P, Kirkham B, Okada M, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 389 (10086): 2317-2327.
- [39] Reich K, Sullivan J, Arenberger P, et al. Secukinumab shows high and sustained efficacy in nail psoriasis: 2. 5-year results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE study [J]. *Br J Dermatol*, 2021, 184 (3): 425-436.
- [40] Coates L C, Wallman J K, McGonagle D, et al. Secukinumab efficacy on resolution of enthesitis in psoriatic arthritis: pooled analysis of two phase 3 studies [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21 (1): 266.
- [41] Vieira-Sousa E, Alves P, Rodrigues A M, et al. GO-DACT: a phase 3b randomised, double-blind, placebo-controlled trial of Golimumab plus methotrexate (MTX) versus placebo plus MTX in improving DACTylitis in MTX-naïve patients with psoriatic arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79 (4): 490-498.
- [42] Gladman D D, Orbai A M, Klitz U, et al. Ixekizumab and complete resolution of enthesitis and dactylitis: integrated analysis of two phase 3 randomized trials in psoriatic arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21 (1): 38.
- [43] McGonagle D, McInnes I B, Deodhar A, et al. Resolution of enthesitis by guselkumab and relationships to disease burden: 1-year results of two phase 3 psoriatic arthritis studies [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60 (11): 5337-5350.
- [44] Singh J A, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2019, 71 (1): 2-29.
- [45] Robinson P C, Van Der Linden S, Khan M A, et al. Axial spondyloarthritis: concept, construct, classification and implications for therapy [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17 (2): 109-118.
- [46] Van Der Horst-Bruinsma I, Van Bentum R, Verbraak F D, et al. The impact of certolizumab pegol treatment on the incidence of anterior uveitis flares in patients with axial spondy-

- loarthritis: 48-week interim results from C-VIEW [J]. *RMD Open*, 2020, 6 (1): e001161.
- [47] Van Bentum R E, Heslinga S C, Nurmohamed M T, et al. Reduced occurrence rate of acute anterior uveitis in ankylosing spondylitis treated with golimumab—the GO-EASY study [J]. *J Rheumatol*, 2019, 46 (2): 153-159.
- [48] Sandborn W J, Hanauer S B, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial [J]. *Gut*, 2007, 56 (9): 1232-1239.
- [49] Sandborn W J, Feagan B G, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357 (3): 228-238.
- [50] Adedokun O J, Xu Z H, Marano C W, et al. Pharmacokinetics and exposure-response relationship of golimumab in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis: results from phase 2/3 PURSUIT induction and maintenance studies [J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11 (1): 35-46.
- [51] Deodhar A, Sliwiska-Stanczyk P, Xu H J, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80 (8): 1004-1013.
- [52] Van Der Heijde D, Song I H, Pangan A L, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10214): 2108-2117.
- [53] Deodhar A, Van Den Bosch F, Poddubnyy D, et al. Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2022, 400 (10349): 369-379.
- [54] Mulleman D, Lauféron F, Wendling D, et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: alone or in combination with methotrexate? A pharmacokinetic comparative study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13 (3): R82.
- [55] Nissen M J, Ciurea A, Bernhard J, et al. The effect of co-medication with a conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug on drug retention and clinical effectiveness of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with axial spondyloarthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68 (9): 2141-2150.
- [56] Ramiro S, Van Der Heijde D, Van Tubergen A, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73 (8): 1455-1461.
- [57] Molto A, López-Medina C, Van Den Bosch F E, et al. Efficacy of a tight-control and treat-to-target strategy in axial spondyloarthritis: results of the open-label, pragmatic, cluster-randomised TICOSPA trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80 (11): 1436-1444.
- [58] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2022 年版) [J]. *中华传染病杂志*, 2023, 41 (1): 3-28. Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (2022 version) [J]. *Chin J Infect Dis*, 2023, 41 (1): 3-28.
- [59] Sinagra E, Perricone G, Romano C, et al. Heart failure and anti tumor necrosis factor-alpha in systemic chronic inflammatory diseases [J]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24 (5): 385-392.
- [60] Sun W T, He Y H, Dong M M, et al. The comparative safety of biological treatment in patients with axial spondylarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials with placebo [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (19): 9824-9836.
- [61] Xie W H, Xiao S Y, Huang Y R, et al. A meta-analysis of biologic therapies on risk of new or recurrent cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60 (5): 2495.
- [62] Winthrop K L, Cohen S B. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18 (5): 301-304.
- [63] Goodman S M, Springer B D, Chen A F, et al. 2022 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2022, 74 (9): 1399-1408.
- [64] Clowse M E B, Scheuerle A E, Chambers C, et al. Pregnancy outcomes after exposure to certolizumab pegol: updated results from a pharmacovigilance safety database [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70 (9): 1399-1407.
- [65] Gisbert J P, Chaparro M. Safety of new biologics (vedolizumab and ustekinumab) and small molecules (tofacitinib) during pregnancy: a review [J]. *Drugs*, 2020, 80 (11): 1085-1100.
- [66] Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55 (9): 1693-1697.

(收稿: 2023-08-23 录用: 2023-09-11 在线: 2023-10-25)

(本文编辑: 李玉乐)