

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.28.022

肿瘤坏死因子拮抗剂对强直性脊柱炎患者血清相关细胞因子变化的影响及其机制研究

陈国阳¹ 张清平¹ 苏松森¹ 陈永旺¹ 苏密龙²

(1 福建医科大学附属泉州第一医院风湿科 福建 泉州 362000; 2 福建医科大学附属泉州第一医院检验科 福建 泉州 362000)

摘要 目的:观察肿瘤坏死因子(TNF)拮抗剂对强直性脊柱炎(AS)患者血清中 IL-6、IL-17、IL-21、IL-23、TNF- α 、TGF- β 1 表达的影响,结合临床指标的变化探讨肿瘤坏死因子拮抗剂治疗 AS 的机制与疗效。**方法:**治疗组应用益赛普联合西乐葆,益赛普 25 mg,皮下注射,连用 8 周,治疗前后评估晨僵 VAS 评分、腰背痛 VAS 评分、Bath 强直性脊柱炎功能指数(BASFI)及血沉等指标,记录不良反应。用酶联免疫吸附法检测 25 例肿瘤坏死因子拮抗剂联合 COX-2 抑制剂治疗前、治疗第 4 周和治疗 8 周后 AS 患者血清中 IL-6、IL-17、IL-21、IL-23、TNF- α 、TGF- β 1 的表达情况,检测对照组(20 例单独应用 COX-2 抑制剂的 AS 患者)治疗前、治疗后的细胞因子水平。**结果:**肿瘤坏死因子拮抗剂组患者血清中 IL-6、IL-17、IL-23、TNF- α 的表达在治疗第 4 周和治疗 8 周后较本组治疗前及对照组均有明显下降($P<0.05$);细胞因子 IL-21、TGF- β 1 的表达水平较本组治疗前及对照组无明显降低($P>0.05$);对照组患者血清中 IL-6、IL-17、IL-21、IL-23、TNF- α 、TGF- β 1 的表达在治疗后较治疗前均无明显下降($P>0.05$);治疗组应用肿瘤坏死因子拮抗剂后较治疗前晨僵及腰背痛 VAS 评分、BASFI、血沉均显著改善($P<0.05$),临床疗效优良率为 88.0%,对照组优良率为 50.0%,有显著差异($P<0.05$),且治疗组不良反应轻微。**结论:**肿瘤坏死因子拮抗剂可能是通过降低 AS 患者血清中一系列细胞因子的表达水平,改善患者的免疫功能及临床症状,延缓了病程进展。但由于病例较少,肿瘤坏死因子拮抗剂联合 COX-2 抑制剂治疗 AS 患者的疗效需要在临床中进一步观察。

关键词:肿瘤坏死因子拮抗剂;强直性脊柱炎;细胞因子;血清

中图分类号:R593.23 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)28-5486-05

Effects of the Tumor necrosis Factor Antagonists on the Expressions of Serum Cytokines in Patients with Ankylosing Spondylitis and Research on the Mechanism of TNF

CHEN Guo-yang¹, ZHANG Qing-ping¹, SU Song-sen¹, CHEN Yong-wang¹, SU Mi-long²

(1 Department of Rheumatology, The First Hospital of Quanzhou, Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian, 362000, China;

2 Center of Laboratory, The First Hospital of Quanzhou, Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian, 362000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the influence of Tumor Necrosis Factor (TNF) antagonist on the expression levels of IL-6, IL-17, IL-21, IL-23, TNF- α and TGF- β 1 in blood serum of patients with ankylosing spondylitis (AS), and to investigate the mechanism and efficacy of TNF antagonist on treatment of AS on the basis of clinical data. **Methods:** The treatment group were given the etanercept combined with celebrex, etanercept was 25 mg by subcutaneous for 8 weeks, then the morning stiffness VAS score, back pain VAS score, bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) were assessed and the adverse reactions were recorded. The IL-6, IL-17, IL-21, IL-23, TNF- α and TGF- β 1 expression in serum of 25 cases with AS who were treated by the TNF antagonist combined with COX-2 inhibitors were detected by enzyme-linked immunosorbent assay before and after the treatment for 4 and 8 weeks. And the cytokine levels another 20 patients who were only given the COX-2 inhibitors were also detected before and after treatment. **Results:** The IL-6, IL-17, IL-23 and TNF- α expression in serum of TNF antagonist group and the control group obviously decreased after the treatment for 4 and 8 weeks than before ($P<0.05$); IL-21 and TGF- β 1 expression of patients in the treatment group had no significant decreased ($P>0.05$); IL-6, IL-17, IL-21, IL-23, TNF- α and TGF- β 1 in serum of control group had no significant decreased ($P>0.05$); The morning stiffness VAS score, back pain VAS score, BASFI and erythrocyte sedimentation rate obviously improved, the excellent clinical rate was 88.0%, while the control group was 50.0%, which had obviously significance ($P<0.05$), and the adverse reaction of treatment group was mild. **Conclusion:** TNF antagonist could decrease the cytokine expression levels of AS patients, improve the immune function and clinical symptoms, delay the disease progression. However, the efficacy of TNF antagonist combined with COX-2 inhibitors in treatment of AS patients should be further observed.

Key words: Tumor necrosis factor antagonist; Ankylosing spondylitis; Cell factor; Serum

作者简介:陈国阳(1973-),男,本科,主治医师,研究方向:自身免疫病的研究,电话:13506042716, E-mail: chenguoyang_2716@163.com

(收稿日期:2014-03-17 接受日期:2014-04-14)

Chinese Library Classification(CLC): R593.23 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2014)28-5486-05

前言

强直性脊柱炎(Ankylosing Spondylitis, AS)的主要标志和病理表现为外周关节炎、骶髂关节炎以及侵犯中轴关节^[1-3]。临床上通常认为 AS 患者的发病过程包括以下步骤:①在炎症引起附着点侵蚀;②淋巴细胞、浆细胞及少数多核白细胞浸润后进而形成肉芽组织;③炎症部位钙化形成新骨,进而引起关节功能受损^[4-6]。AS 的发病机制至今尚未完全研究透彻,而现有研究表明,AS 发病机制的中免疫过程与患者 T 细胞活性、功能的变化有着密切的相关性,其中炎症及细胞因子(Cytokine CK)在 AS 的发病中发挥了重要作用,抑制细胞因子的释放对 AS 具有治疗价值^[7-9]。本研究观察肿瘤坏死因子拮抗剂联合 COX-2 抑制剂治疗 AS 的过程中对患者血清中细胞因子(IL-6、IL-17、IL-23、TNF- α 、TGF- β 1)的影响及其治疗效果,探讨肿瘤坏死因子拮抗剂治疗 AS 可能的作用机制和临床效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

强直性脊柱炎病例的入选标准:(1)年龄在 18 至 25 岁之间的早期强直性脊柱炎 45 例,均为福建医科大学附属泉州第一医院风湿科 2012 年 5 月至 2013 年 5 月门诊、住院诊治的 AS 男性患者;(2)病程为 12 个月~3 年;(3)符合 1984 年修订的 AS 纽约分类标准;腰痛、晨僵 3 个月以上,活动有改善,休息则无改善;腰椎矢状面和额状面的活动受限;胸廓活动度低于相应性别及年龄正常人,此为临床标准。CT 骶髂关节破坏,单侧Ⅲ~Ⅳ级或双侧 $\geq$ Ⅱ级。有局限性侵蚀、硬化、关节间隙增宽或狭窄等,无方椎、压缩骨折、脊柱竹节样变、完全性关节强直等严重异常,此为放射学标准。HLA-B27 指标呈阳性为生化标准。(4)所有患者均为初诊 AS 且无其它累及脊柱、心肝肾及关节的疾病等疾病;(5)所有患者均未接受过抗风湿药物及生物制剂等治疗,且近 2 个月内未使用过糖皮质激素的患者。

1.2 实验方法

将入选的 AS 患者随机分为两组,在性别、年龄等方面均无统计学差异($P>0.05$)。第 1 组为肿瘤坏死因子拮抗剂组,共 25 例,治疗方案为:应用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白(益赛普,25 mg 或 12.5 mg/支,生产厂家:上海中信国健药业有限公司),每次 25 mg 皮下注射,每周两次,合并每晚

睡前口服 COX-2 抑制剂 200 mg (西乐葆,200 mg/粒,生产厂家:Pfizer Pharmaceuticals LLC),4 周后 COX-2 抑制剂减量至 200 mg/次,隔日服用一次。第 2 组为对照组,共 20 例,治疗方案为:不应用肿瘤坏死因子拮抗剂益赛普,仅服用 COX-2 抑制剂西乐葆,用法与用量与第 1 组相同。两组患者疗程均为 8 周,分别于治疗前、治疗中第 4 周与第 8 周测定患者血清中 IL-6、IL-17、IL-23、TNF- α 、TGF- β 的含量,以上细胞因子的表达均采用酶联免疫吸附法测定。

记录所有 AS 患者的性别、年龄、病程、首发症状,CT 观察骶髂关节改变分级,血沉(ESR)等相关指标。酶联免疫吸附法所使用的 ELISA 试剂盒购自欣博盛:IL-6、IL-17、IL-22、TNF- α 、TGF- β ;eBioscience:IL-21、IL-23。低温冰箱,电热恒温水浴箱,全自动定量酶标仪(ALISEI.Q.S 意大利西雅克公司),移液器、移液器枪头、纸巾等均为试验室自备。分别于治疗前、治疗中第 4 周与第 8 周留取两组 AS 患者空腹静脉血 5 mL,离心机以 1500 转/分的速度进行离心,取血清,于 -20℃ 冰箱中进行保存待测,检测过程按照试剂盒说明书操作。

1.3 疗效评价

治疗前后分别评估临床指标:包括晨僵与腰背痛的 VAS 评分、Bath 强直性脊柱炎功能指数(BASFI)以及肝功、肾功、血常规、血沉等化验结果。其中,晨僵与腰背痛 VAS 评分及 BASFI 改善 $>75\%$,血沉正常或下降 $>75\%$ 说明临床效果明显;以上指标均 $>50\%$ 说明临床有效;均 $>25\%$ 说明临床有所改善;若均 $<25\%$ 且化验指标改善不明显则说明临床无效。

1.4 统计学分析

采用均数 $\pm$ 标准差表示计量资料,统计分析应用 SPSS16.0 软件;采用重复测量的方差分析比较治疗前后的两组细胞因子水平,而两组间的方差分析比较采用 X^2 检验,两组间临床疗效的比较方差齐采用独立样本 t 检验,方差不齐采用 t' 独立样本检验;细胞因子水平等相关指标的相关关系采用直线相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后临床及化验指标的比较

两组 AS 患者经过治疗后晨僵及腰背痛 VAS 评分、BASFI、血沉均显著改善($P<0.05$),两组 AS 患者间上述各项指标均有显著差异($P<0.05$),见表 1 与表 2。

表 1 TNF 拮抗剂组与对照组治疗前后部分临床指标比较

Table 1 Comparison of the partial clinical indicators between the TNF antagonist group and the control group before and after the treatment

Groups	Morning stiffness VAS score			Back pain VAS score		
	Before treatment	After treatment for 8 weeks	t	Before treatment	After treatment for 8 weeks	t
TNF antagonist group	8.9 $\pm$ 3.01	3.0 $\pm$ 1.87※	12.136	8.8 $\pm$ 2.56	2.2 $\pm$ 0.89※	12.134
Control group	8.4 $\pm$ 2.89	6.7 $\pm$ 2.44※	4.964	8.3 $\pm$ 1.82	6.4 $\pm$ 2.91※	3.713

注:组内比较 ※ $P<0.05$,组间比较 $P<0.05$ 。Note: Compared within each group, ※ $P<0.05$, Compared between two groups, $P<0.05$.

表 2 TNF 拮抗剂组与对照组治疗前后部分临床与化验指标比较

Table 2 Comparison of the partial clinical and laboratory indicators between the TNF antagonist group and the control group before and after treatment

Groups	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)			Erythrocyte sedimentation rate		
	Before treatment	After treatment for 8 weeks	t	Before treatment	After treatment for 8 weeks	t
TNF antagonist group	8.9± 2.48	3.2± 1.66*	9.962	61.8± 10.43	23.2± 4.85*	10.628
Control group	8.2± 3.19	5.7± 3.09*	5.116	57.3± 9.84	44.4± 7.39*	4.116

注:组内比较 ※P<0.05,组间比较 P<0.05。

Note: Compared within each group, ※P<0.05, Compared between two groups, P<0.05.

表 3 TNF 拮抗剂组与对照组治疗前后部分细胞因子表达水平比较

Table 3 Comparison of the partial expression levels of Cytokines between the TNF antagonist group and the control group before and after the treatment

Cytokines	Groups	Before treatment	After treatment for 4 weeks	After treatment for 8 week	P Value		
					Groups	Time	Group×time
IL-6(ng/L)	TNF antagonist group	43.8± 2.64	22.4± 7	6.8± 0.78	0.031	0.001	0.005
	Control group	42.7± 3.51	38.4± 3.17	34.38± 2.82		0.285	
IL-17(pg/L)	TNF antagonist group				0.001	0.001	0.000
	Control group	103.8± 19.12	76.7± 11.38	56.2± 3.81		0.191	
IL-21(pg/L)	TNF antagonist group	111.2± 23.79	98.3± 20.14	81.3± 17.92	0.038	0.272	0.018
	Control group	73.6± 5.38	71.8± 7.93	80.2± 7.85		0.385	
IL-23(pg/L)	TNF antagonist group	77.6± 4.92	73.3± 8.84	74.4± 6.18	0.001	0.001	0.003
	Control group	233.6± 17.74	86.1± 3.84	40.2± 2.12		0.035	
TNF-α(ng/L)	TNF antagonist group	221.2± 15.90	176.7± 20.62	141.8± 11.92	0.002	0.001	0.004
	Control group	264.1± 22.45	48.9± 4.41	6.2± 0.25		0.483	
TGF-β1(ng/L)	TNF antagonist group	278.4± 20.79	262.6± 18.12	257.8± 17.98	0.001	0.288	0.018
	Control group	118.6± 9.43	112.2± 7.56	114.5± 10.20		0.357	

注:线性拟合检验, ※P<0.05; IL-6: 白介素 -6; IL-17: 白介素 -17; TGF-β1: 转化生长因子 -β1。

Note: Liner fit test, ※P<0.05; IL-6: interleukin-6; IL-17: interleukin-17; TGF-β1: Transforming growth factor-β1.

2.2 两组患者治疗前后部分细胞因子表达水平比较

两组 AS 患者治疗前、治疗后第 4、8 周血清中 IL-6、IL-17、IL-23、TNF- α 的含量 TNF 拮抗剂组较对照组均明显降低,差异均具有统计学意义 ($P<0.05$);AS 患者血清中 IL-21 与 TGF- β 1 的含量拮抗剂组较对照组无显著变化,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.3 两组临床疗效比较

TNF 拮抗剂组治疗效果明显 12 例、良好 10 例、有效 3 例、无效 0 例,临床疗效优良率为 88.0%;单用 COX-2 抑制剂的对照组治疗效果为:6 例效果明显、4 例良好、5 例有效、5 例无效,临床疗效优良率为 50.0%,两组间临床疗效有显著差别 ($P<0.05$)。

2.4 两组不良反应比较

单用 COX-2 抑制剂对照组中 1 人出现消化道轻微出血,3 人出现肝功能轻度异常,经对症治疗好转;TNF 拮抗剂组 2 例出现肝功能轻度异常,3 人次发生注射部位皮疹,均未影响治疗。

3 讨论

强直性脊柱炎(英文:Ankylosing Spondylitis 拉丁:spondylitis ankylosans)又称僵直性脊椎炎,是一种脊柱关节的强直疼痛伴随慢性关节炎(与类风湿性关节炎相似)的疾病,我国发病率约 0.3%。该病主要影响患者的腰椎、胸椎以及骶髂关节,后期脊柱关节会成为“竹节样”,发病机制与免疫失调及遗传因子有关但尚未完全明确。强直性脊柱炎需要长期治疗,甚至终身治疗,目前医学界尚无特异治疗手段,经典的治疗为磺胺药物柳氮磺吡啶(Sulfasalazine)、甲氨蝶呤(Methotrexate)以及非甾体抗炎药(NSAID)联合治疗,仅能缓解症状和疼痛,改善腰背部僵直及骶髂关节病,尚无治愈的方法^[10]。

细胞因子(Cytokine,CK)也称作细胞激素,曾一度被命名为白介素、淋巴因子和趋化因子,其作用类似于激素或神经递质,种类繁多,活性复杂。CK 的分子量较小(8-30 千道尔顿),是一大类具有传导细胞间信号、调节免疫与炎症反应等多种生理功能的水溶性多肽或信号蛋白^[11-13]。CK 可以由多种细胞释放(如造血性和非造血细胞),它们之间通过合成、分泌的相互调节,受体表达的相互调控,生物学效应的相互影响,组成了一个庞大而复杂又精细的细胞因子网络。几乎所有的先天性免疫反应和适应性免疫反应、免疫性疾病、炎症及传染性疾病都有细胞因子参与,细胞因子还涉及多个胚胎发育环节,由于 CK 在免疫系统中的作用,近年来对细胞因子作用的研究报道也越来越多^[14]。对于在特定疾病组织细胞的具体某一细胞因子,其生物作用取决于细胞表面受体的多少于细胞周围环境中 CK 与其抑制剂的相对浓度以及配-受体结合活化后的下游信号传导通路。大量研究表明,AS 患者血清中存在多个细胞因子的异常表达,而这些呈异常表达的细胞因子通过与其特异的细胞表面受体结合,上调或下调几个基因的转录及其转录因子,而导致细胞内其它细胞因子的生产、细胞表面受体分子的增加,或通过反馈抑制而抑制其自身的作用,造成体内细胞因子网络的失衡,由此引起的细胞内信号传递而改变细胞功能,并通过各自异常免疫调节作用引起异常免疫反应,从而导致 AS 的发生和发展^[15]。例如:IL-17 主要由活化的 Th1 和 Tc1 细胞来分

泌。IL-17 是 T 细胞诱导炎症发生过程中的一种重要的可溶性因子,可以通过与其受体特异性结合在免疫与造血系统的功能中发挥不可替代的调节作用,它还可刺激巨噬细胞产生 TNF- α 、IL-6 和 PGE-2 等,促进炎症反应^[16]。体外实验还发现,IL-17 可以选择性地与破骨细胞上的 IL-17 受体结合,诱导破骨细胞生成,促进破坏骨质,并与 IL-6、PGE-2、TNF- α 等细胞因子一起促进炎症反应,AS 患者的骨质破坏和关节损伤过程中细胞因子 IL-17 发挥了重要作用^[17,18]。临床治疗 AS 患者的实践中,我们通过整理患者的资料发现:IL-17 细胞因子在体内血清中的表达水平与 AS 患者的关节破坏程度、临床症状严重程度具有正相关性。IL-6、IL-10、IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子在 AS 发病过程中的机制和作用。目前已有少量研究报道,需要进一步完善研究。另一方面,肿瘤坏死因子(TNF- α)是 AS 的发病中重要的促炎因子,有报道国外医生试用 TNF- α 拮抗剂(如英夫利昔单抗)治疗 AS,疗效十分显著,患者生活质量显著改善,4 周后 BASFI 指数改善大于 50%^[19,20]。

益赛普(依那西普)由上海中信国健药业有限公司生产,是我国第一个上市的完全人源化 TNF- α 受体-抗体融合蛋白。与英夫利昔单抗相比,依那西普 2007 年经 SFDA 批准用于治疗活动性 AS,其经皮下注射给药,使用方便且具有明显的价格优势,临床上得到广泛应用。我院风湿科应用益赛普联合 NSAID 治疗 AS 等风湿病已有多年,取得了显著的疗效。本试验便是对益赛普联合 COX-2 抑制剂治疗 AS 实践的总结。由于肿瘤坏死因子拮抗剂尚未进入医保且价格昂贵,我们采用中小剂量益赛普联合 COX-2 抑制剂的治疗方案,一方面保证了显著的临床疗效,另一方面减少了 AS 患者的医疗费用。针对早期活动性 AS 患者,该治疗方案明显优于单独使用 NSAID 的。我们通过实验发现,肿瘤坏死因子拮抗剂组患者血清中 IL-6、IL-17、IL-23、TNF- α 的表达在治疗第 4 周和治疗 8 周后较本组治疗前及对照组均有明显下降 ($P<0.05$);细胞因子 IL-21、TGF- β 1 的表达水平较本组治疗前及对照组无明显降低($P>0.05$);对照组患者血清中 IL-6、IL-17、IL-21、IL-23、TNF- α 、TGF- β 1 的表达在治疗后较治疗前均无明显下降($P>0.05$);治疗组应用肿瘤坏死因子拮抗剂后较治疗前各项临床指标(包括晨僵及腰背痛 VAS 评分、BASFI 等)均显著改善($P<0.05$),临床疗效优良率为 88.0%,对照组优良率为 50.0%,有显著差异($P<0.05$),且治疗组不良反应轻微。

使用 COX-2 抑制剂可降低 AS 患者前列腺素 E2 水平,缓解疼痛,改善强直性脊柱炎(AS)患者的症状,但服药时间过长会增加发生上消化道出血(UGIB)的危险;益赛普可以显著降低 AS 患者血清中 IL-6、IL-17、IL-23、TNF- α 的水平,减少细胞因子的骨质破坏和关节损伤过程。因此,我们的临床经验是,先使用益赛普联合 COX-2 抑制剂[WANG XUE1]尽快缓解病情,用药 4 周后减小 COX-2 抑制剂用量。如此一方面保证了显著的临床疗效,降低了发生药物不良反应的概率,另一方面从药物经济学的角度减少了 AS 患者的经济负担。我们认为根据 AS 患者自身特点,肿瘤坏死因子拮抗剂益赛普联合 COX-2 抑制剂的治疗方案在临床中取得了初步疗效,需要在今后工作中进一步观察总结,为临床推广打下坚实的基础。

参考文献(References)

- [1] Ma B, Yang B, Guo H, et al. The association between tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and ankylosing spondylitis: A meta-analysis[J]. Human immunology, 2013, 74(10): 1357-1362
- [2] Rees JD, Bennett AN, Harris D, et al. Superior outcomes for military ankylosing spondylitis patients treated with anti-TNF [J]. J R Army Med Corps, 2014
- [3] Jin DE, Zhao LD, Yan XP, et al. The re-evaluation of 140 patients diagnosed as ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2013, 52 (11): 920-923
- [4] Braun J, Van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis[J]. Annals of the rheumatic diseases, 2011, 70(6): 896-904
- [5] Zhao LD, Zhao Y, Zhang X, et al. Nonradiographic axial spondyloarthritis: early ankylosing spondylitis[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2013, 52(11):910-912
- [6] Feng XH1, Jiang Q2, Liu HX2, et al. Clinical effect analysis of ankylosing spondylitis treated by Chinese medical syndrome differentiation [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2013; 33 (10): 1309-1314
- [7] Prevosto C, Goodall J C, Gaston J S H. Cytokine Secretion by Pathogen Recognition Receptor-stimulated Dendritic Cells in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis[J]. The Journal of Rheumatology, 2012, 39(10): 1918-1928
- [8] Suh YS, Kwok SK, Ju JH, et al. Safe Re-administration of Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF α) Inhibitors in Patients with Rheumatoid Arthritis or Ankylosing Spondylitis Who Developed Active Tuberculosis on Previous Anti-TNF α Therapy[J]. J Korean Med Sci, 2014, 29(1): 38-42
- [9] 李伟, 高杰, 赵育松, 等. 局部应用依那西普治疗强直性脊柱炎髋关节受累的临床疗效分析 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(25): 4917-4920
- Li Wei, Gao Jie, Zhao Yu-song, et al. Clinical Efficacy of Etanercept hip joint Injection in the Treatment of Patients with Ankylosing Spondylitis [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13 (25): 4917-4920
- [10] 吕艳霞. 强直性脊柱炎治疗的新手段—生物制剂 [J]. 基层医学论坛, 2011, 15(002): 49-49
- Lv Yan-xia. Treatment of ankylosing spondylitis new means-biologics[J]. The Medical Forum, 2011, 15(002): 49-49
- [11] Poddubnyy D A, M rker-Hermann E, Kaluza-Schilling W, et al. Relation of HLA-B27, Tumor Necrosis Factor- α Promoter Gene Polymorphisms, and T Cell Cytokine Production in Ankylosing Spondylitis-A Comprehensive Genotype-Phenotype Analysis from an Observational Cohort[J]. The Journal of Rheumatology, 2011, 38(11): 2436-2441
- [12] Asifa GZ1, Liaquat A1, Murtaza I1, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene promoter region polymorphism and the risk of coronary heart disease[J]. Scientific World Journal, 2013, 5, 2013: 203492-203498
- [13] 韦蓉梅, 董丽平, 吴红慧, 等. 强直性脊柱炎患者骨代谢生化指标和 RANKL-RANK-OPG 系统表达之间的相关性 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(13): 2528-2531
- Wei Rong-mei, Dong Li-ping, Wu Hong-hui, et al. Correlation of Bone Metabolic Indexes and Levels of RANKL-RANK-OPG System in Ankylosing Spondylitis Patients [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(13): 2528-2531, 2546
- [14] Matthey D L, Packham J C, Nixon N B, et al. Association of cytokine and matrix metalloproteinase profiles with disease activity and function in ankylosing spondylitis [J]. Arthritis Research & Therapy, 2012, 14(3): R127
- [15] Bowness P, Ridley A, Shaw J, et al. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis[J]. The Journal of Immunology, 2011, 186(4): 2672-2680
- [16] Appel H, Maier R, Bleil J, et al. In Situ Analysis of Interleukin-23 and Interleukin-12-Positive Cells in the Spine of Patients With Ankylosing Spondylitis[J]. Arthritis & Rheumatism, 2013, 65(6): 1522-1529
- [17] Mei Y, Pan F, Gao J, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis [J]. Clinical rheumatology, 2011, 30(2): 269-273
- [18] Zambrano-Zaragoza JF, Agraz-Cibrian JM, González-Reyes C, et al. Ankylosing spondylitis: from cells to genes [J]. Int J Inflam, 2013, 2013: 501653-501660
- [19] Miranda-Fillooy J A, López-Mejías R, Genre F, et al. Leptin and visfatin serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF- α antagonist therapy[J]. Clin Exp Rheumatol, 2013, 31(4): 538-545
- [20] Genre F, López-Mejías R, Miranda-Fillooy JA, et al. Gelsolin levels are decreased in ankylosing spondylitis patients undergoing anti-TNF-alpha therapy[J]. Clin Exp Rheumatol, 2013 Dec 16
- patients with hepatocellular carcinoma [J]. Oncol Rep, 2006, 16(4): 693-698
- [16] Kotyza J, Pesek M, Puzman P, et al. Progelatinase B/matrix metalloproteinase-9 proenzyme as a marker of Neural inflammation [J]. Exp Lung Res, 2004, 30(4): 297-309
- [17] Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, et al. Predictive and monitoring value of matrix metalloproteinase-9 for healing quality after sinus surgery [J]. Wound Repair Regen, 2004, 12(4): 412-418
- [13] Raithatha SA, Muzik H, Muik H, et al. Localization of gelatinase-A and gelatinase-B mRNA and protein in human gliomas [J]. Neuro-oncol, 2000, 2(3): 145-150
- [14] Deryugina EI, Iuo GX, Reisfeld RA, et al. Tumor cell invasion through matrigel is regulated by activated matrix metalloproteinase-2 [J]. Anticancer Res, 1997, 17(5A): 3201-3210
- [15] Sun B, Zhang S, Zhang D, et al. Vasculogenic mimicry is associated with high tumor grade, invasion and metastasis, and short survival in

(上接第 5442 页)