

生物类似物益赛普治疗晚期强直性脊柱炎患者报告 结局分析——一项基于倾向性评分匹配的分析研究

田君梅, 陈锦云, 徐婷, 姚瑶, 吴敏

(苏州大学附属第三医院 风湿免疫科, 江苏 常州, 213000)

摘要: **目的** 应用患者报告结局量表(PROs)分析生物类似物益赛普治疗晚期强直性脊柱炎(AS)的临床疗效。**方法** 回顾性分析145例确诊为晚期AS患者的临床资料,根据是否使用益赛普分为益赛普治疗组(Bg组, $n=43$)、非生物制剂治疗组(nBg组, $n=102$)。对2组患者资料进行1:1倾向性评分匹配(PSM)后,Bg组和nBg组分别纳入37例患者,分析其随访治疗第4周、第12周时的PROs。采用强直性脊柱炎生活质量问卷(ASQoL)、健康状况问卷-残疾指数(HAQ-DI)、慢性病治疗功能评估-疲劳量表(FACIT-F)、欧洲五维健康量表(EQ-5D)的视觉标尺评分(EQ-VAS)、工作效率和活动障碍调查问卷(WPAI)以及强直性脊柱炎疾病活动指数(BASDAI)、强直性脊柱炎功能指数(BASFI)评价患者各项评分。**结果** 治疗第4周和12周时,Bg组BASDAI评分改善程度优于nBg组,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗第12周时,Bg组的ASQoL评分改善程度优于nBg组,差异有统计学意义($P<0.05$)。第4周和12周时,Bg组中HAQ-DI评分、FACIT-F评分和WPAI-GH评分中的总工作生产力损失评分改善程度优于nBg组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗第12周时,Bg组HAQ-DI、ASQoL评分改善 \geq MCID患者占比为91.89%、97.30%,高于nBg组的59.46%、67.57%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗第4周和第12周时,Bg组FACIT-F评分改善 \geq MCID的患者占比为75.68%、91.89%,高于nBg组的43.24%、51.35%,差异有统计学意义($P<0.001$)。基线时处于高疾病活动状态(BASDAI \geq 4)的患者,治疗12周时Bg组达到低疾病活动状态(BASDAI $<$ 4)患者的占比高于nBg组,差异有统计学意义($P=0.002$)。**结论** 生物类似物益赛普可改善晚期AS患者与健康相关的生活质量、疾病活动和工作效率,晚期AS患者仍可从益赛普治疗中获益。

关键词: 晚期强直性脊柱炎; 生物类似物; 患者报告结局; 倾向性评分匹配分析; 益赛普

中图分类号: R 593.23; R 45 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)01-103-06 DOI: 10.7619/jcmp.20212943

Patient-reported outcomes in patients with advanced ankylosing spondylitis treated by etanercept biosimilar: a retrospective study based on propensity score matching

TIAN Junmei, CHEN Jinyun, XU Ting, YAO Yao, WU Min

(Department of Rheumatology and Immunology, the Third Hospital Affiliated to Soochow University, Changzhou, Jiangsu, 213000)

Abstract: Objective To analyze clinical effect of etanercept on patient-reported outcomes (PROs) in patients with advanced ankylosing spondylitis (AS). **Methods** Clinical data of 145 patients with advanced AS were retrospective analyzed, and the patients were divided into etanercept biosimilar group (Bg group, $n=43$) and abiotic agent group (nBg group, $n=102$). After a ratio of 1 to 1 propensity score matching (PSM), 37 patients were enrolled in the Bg group and nBg group, respectively, and their PROs at 4 and 12 weeks were analyzed. Ankylosing spondylitis quality of life (ASQoL), Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Euro-QoL-Visual Analogue Scale (EQ-VAS) of Euro-QoL-5-dimension health status questionnaire (EQ-5D), and Work Productivity and Activity Impairment-General Health questionnaire (WPAI-GH), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

收稿日期: 2021-07-22

基金项目: 江苏省高层次卫生人才“六个一工程”拔尖人才科研项目(LGY2019023); 江苏省博士后科研资助计划(2019K260); 江苏省妇幼健康科研项目(F201837); 江苏现代医院管理研究(JSY-3-2019-107)

通信作者: 吴敏, E-mail: wumin@163.com

(BASDAI), and Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) were used to evaluate the score of each item. **Results** At 4 and 12 weeks, the improvement of BASDAI score in the Bg group was better than that in the nBg group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). At 12 weeks, Bg group had more significant improvement in the Bg group in ASQoL score ($P < 0.05$). At 4 and 12 weeks, the improvement degree of HAQ-DI, FACIT-F and over all work impairment score of WPAI-GH in the Bg group was better than that in the nBg group ($P < 0.05$). At the 12th week of treatment, the proportions of patients with improvement \geq MCID of HAQ-DI and ASQoL scores in the Bg group were 91.89% and 97.30%, respectively, which were higher than 59.46% and 67.57% in the nBg group ($P < 0.05$). At the 4th and 12th week of treatment, the proportions of patients with improvement score \geq MCID of FACIT-F score in the Bg group were 75.68% and 91.89%, which were higher than 43.24% and 51.35% in the nBg group ($P < 0.001$). In patients with high disease activity (BASDAI scored ≥ 4) at baseline, the proportion of patients with low disease activity (BASDAI scored < 4) in the Bg group was significantly higher than that in the nBg group at week 12 ($P = 0.002$). **Conclusion** Etanercept biosimilar improves health-related quality of life, disease activity and work efficiency in patients with advanced AS. Therefore, patients with advanced AS can still benefit from treatment of etanercept biosimilar.

Key words: advanced ankylosing spondylitis; biosimilar; patient-reported outcomes; propensity score matching; etanercept

强直性脊柱炎(AS)是一种主要累及中轴关节的慢性自身炎症性疾病,最常见症状为炎性腰背痛,也会出现周围关节受累和关节外表现。延迟诊断及未及时规范治疗可导致骶髂关节和椎体的骨质侵蚀破坏、融合,晚期可出现脊柱关节完全强直畸形和功能障碍,病情难以逆转,严重影响患者生活质量。AS治疗能够减轻症状,维持脊柱正常功能,减少并发症,但尚无有效根治手段^[1]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)拮抗剂是目前临床上应用较广泛的生物制剂治疗药物,国内则以生物类似物为主,能有效改善AS患者的疼痛、僵硬、功能残疾和生活质量^[2-5]。由于多数临床研究均将晚期AS患者排除在外,关于生物制剂在晚期AS患者中的疗效研究有限,仅有少量报道脊柱强直的AS患者能从生物制剂治疗中获益^[4,6],且缺乏生物类似物的相关研究。本研究分析随访4周、12周时的AS患者的报告结局量表(PROs),为进一步了解生物类似物益赛普对晚期AS患者生活质量、社会功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2016年1月—2020年6月苏州大学附属第三医院风湿免疫科确诊的晚期145例AS患者的临床资料,治疗期间每月随访数据及PROs

问卷调查表。倾向性评分匹配(PSM)分析前,根据患者用药情况将其分为生物类似物益赛普治疗组(Bg组, $n = 43$)、非生物制剂治疗组(nBg组, $n = 102$)。本研究经伦理委员会审批同意(伦理审批号:2020科第110号)。纳入标准:患者年龄 ≥ 18 岁,符合1984年纽约修订的AS标准^[7]。X线评估为IV~V期的AS患者判定为晚期和重度脊柱强直^[8]。I期:双侧2级以上骶髂关节炎;II期:至多1个脊柱节段受累(3个或更少的椎骨受累或 $< 15\%$ 的脊椎受累);III期:2个脊柱节段受累(4~12块椎骨受累或 $15\% \sim < 50\%$ 脊椎受累);IV期:超过2个脊柱节段受累(13~19块椎骨受累或 $50\% \sim 80\%$ 脊椎受累);V期:脊柱广泛融合(20块或更多椎骨受累或超过 80% 脊椎受累)。排除标准:①使用其他生物制剂或生物制剂类似物者;②联合使用激素治疗者;③既往生物制剂或生物制剂类似物治疗停药未超过3个月者;④合并严重感染、其他自身免疫性疾病、严重心脑血管疾病、肝肺肾功能障碍、恶性肿瘤及血液系统疾病者;⑤资料不完整者。

1.2 治疗方法

Bg组采用益赛普联合NSAIDs药物治疗方案,nBg组治疗方案为1种和/或2种DMARDs联合NSAIDs药物。纳入患者治疗方案均由风湿科医师制订并根据病情变化进行调整,若病情变

化更换用药方案则终止随访记录。收集纳入研究患者的临床资料,包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、家族史、吸烟史、人体白细胞抗原 B27(HLA-B27)、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、疼痛、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),采用视觉模拟评分法(VAS, 0~100 mm)评估患者疼痛情况。

1.3 观察指标

采用 PROs 调查表记录患者开始接受治疗和随访的资料。采用强直性脊柱炎生活质量调查问卷(ASQoL)、健康状况问卷-残疾指数(HAQ-DI)、慢性病治疗功能评估-疲劳量表(FACIT-F)、欧洲五维健康量表(EQ-5D)、工作效率和活动障碍调查问卷(WPAI-GH)分别评估患者的生活质量、残疾状况、疲劳程度、健康程度、工作效率和活动障碍情况,其中 WPAI-GH 包含总工作生产力损失(Overall work impairment)、日常活动效率损失(activity impairment)、因病缺勤工作生产力损失(absenteeism)、健康相关工作生产力损失(impairment while working)。将 PROs 的最小临床重要差异(MCID)^[9]定义如下:治疗前后 ASQoL 评分差值(0~18 分,评分越高表示患者健康状况越差) ≥ 1.8 分^[10];治疗前后 HAQ-DI 评分(0~3 分,评分越高表示功能障碍越大)差值 ≥ 0.22 分^[9];治疗前后 FACIT-F 评分差值(0~52 分,评分越高表示疲劳程度越小) ≥ 4.0 分^[11]。EQ-5D 是由问卷和效用值换算表 2 个部分组成,问卷可分为 EQ-5D 健康描述系统和 EQ-VAS 2 个部分,本研究仅使

用视觉模拟尺度评估(EQ-VAS)评分部分,是患者对当日自身健康状况的主观评分,评分越高,健康状况越好^[9]。WPAI-GH 评分百分比越高表明工作能力障碍越明显^[12]。BASDAI ≥ 4 提示高疾病活动状态, BASDAI ≤ 2.6 为疾病缓解^[13]。

1.4 统计学方法

所有数据采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。连续变量资料采用均数 \pm 标准差或中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验进行分析。分类变量采取率表示,并用 Fisher 精确检验进行分析。采用 Wilcoxon 秩和检验计算与基线变化差值的 *P* 值, *P* <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料和基线特征

206 例患者中排除使用非益赛普生物制剂、不规范用药和数据不完整的患者,最后 145 例晚期 AS 患者纳入本研究,其中 43 例(29.7%)患者使用益赛普治疗, 102 例(70.3%)患者使用非生物制剂治疗。为减少潜在混杂因素对选择引起的偏倚,以基线时年龄、性别、年龄、BMI、家族史、吸烟史、HLA-B27、病程为协变量,采用 Logistic 回归方法进行倾向评分计算,采用邻近匹配方法,以 0.05 的容差进行 1:1 PSM 分析。PSM 后,对比分析 37 对患者使用益赛普和非生物制剂治疗后的 PROs。PSM 前后 2 组患者基线临床特征比较见表 1。

表 1 PSM 匹配前后患者基线临床特征比较 $[n(\%)] [M(P_{25}, P_{75})]$

临床特征	PSM 前		<i>P</i>	PSM 后		<i>P</i>
	Bg 组(<i>n</i> =43)	nBg 组(<i>n</i> =102)		Bg 组(<i>n</i> =37)	nBg 组(<i>n</i> =37)	
男	36(83.7)	84(82.4)	0.525	31(83.8)	29(78.4)	0.754
年龄/岁	34.0(26.0, 41.0)	43.0(31.0, 53.0)	0.003	37.0(28.0, 43.0)	36.0(28.0, 50.5)	0.254
体质量指数/(kg/m ²)	23.3 \pm 3.1	23.6 \pm 3.8	0.666	23.0 \pm 3.1	23.8 \pm 3.8	0.371
吸烟史	4(9.3)	18(17.6)	0.152	4(10.8)	5(13.5)	1.000
家族史	4(9.3)	13(12.7)	0.391	4(10.8)	4(10.8)	1.000
HLA-B27 阳性	41(95.3)	92(90.2)	0.250	35(94.6)	35(94.6)	1.000
AS 病程/月	84.0(24.0, 120.0)	120.0(48.0, 171.0)	0.024	96.0(42.0, 120.0)	84.0(36.0, 120.0)	0.896
VAS 评分/分	4.0(3.0, 4.0)	4.0(3.0, 4.0)	0.440	4.0(3.0, 4.0)	4.0(3.0, 4.0)	0.408
BASDAI/分	9.8(4.7, 12.5)	7.95(5.4, 12.1)	0.520	8.2(4.7, 12.5)	7.20(5.2, 12.4)	0.494
BASFI/分	4.1(3.6, 4.7)	4.4(2.8, 5.7)	0.871	4.0(3.4, 4.7)	3.80(2.7, 5.3)	0.801
ASQoL/分	11.0(9.0, 11.0)	9.0(7.0, 12.3)	0.174	10.0(8.5, 12.0)	9.0(7.5, 13.0)	0.511
HAQ-DI/分	0.80(0.6, 1.0)	0.65(0.5, 0.9)	0.066	0.70(0.6, 0.9)	0.80(0.6, 1.1)	0.208
FACIT-F/分	18.0(14.0, 20.0)	16.0(13.0, 18.0)	0.049	17.0(14.0, 19.5)	17.0(13.0, 18.5)	0.682
EQ-VAS/分	60.0(60.0, 70.0)	60.0(60.0, 70.0)	0.656	70.0(60.0, 70.0)	60.0(60.0, 70.0)	0.578
在职工作	32(74.4)	76(72.5)	0.573	28(75.7)	28(75.7)	1.000

BASDAI: Bath 强直性脊柱炎疾病活动指数; BASFI: Bath 强直性脊柱炎功能指数; ASQoL: 强直性脊柱炎生活质量问卷;

HAQ-DI: 健康状况问卷-残疾指数; FACIT-F: 慢性病治疗功能评估-疲劳量表; ; EQ-VAS: 视觉模拟尺度评估。

2.2 2 组治疗后 PROs 变化情况分析

治疗第 4 和 12 周时 Bg 组 BASDAI 评分改善程度(与基线差值)优于 nBg 组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗第 12 周时 Bg 组的 ASQoL 评分与基线时相比改善程度优于 nBg 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。第 4 周和 12 周时 Bg 组中 HAQ-DI、FACIT-F 和 WPAI-GH 中的总工作生产力损失评分改善程度优于 nBg 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。第 12 周时, WPAI-GH 中日常活动效率损失改善程度优于 nBg 组。但 2 组 BASFI 评分、WPAI-GH 中因病缺

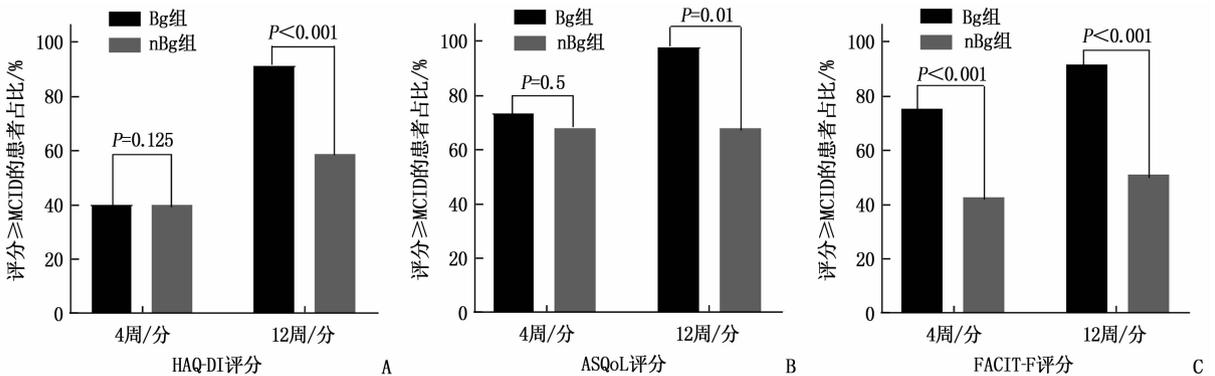
勤总工作生产力损失、健康相关工作生产力损失评分改善程度(与基线差值)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

治疗 12 周时, Bg 组 HAQ-DI、ASQoL 评分改善 \geq MCID 的患者占比为 91.89%、97.30%, 高于 nBg 组的 59.46%、67.57%, 差异有统计学意义($P < 0.001$ 或 $P < 0.05$)。此外,治疗 4 周和 12 周时, Bg 组 FACIT-F 评分改善 \geq MCID 的患者占比为 75.68%、91.89%, 高于 nBg 组的 43.24%、51.35%, 差异有统计学意义($P < 0.001$),见图 1。

表 2 4 周和 12 周时 PROs 与基线时的变化 [$M(P_{25}, P_{75})$]

PROs	第 4 周		第 12 周	
	Bg 组 ($n=37$)	nBg 组 ($n=37$)	Bg 组 ($n=37$)	nBg 组 ($n=37$)
BASDAI 变化值/分	-1.8(-6.1, -1.1)*	-1.2(-2.8, -0.6)	-6.2(-9.7, -3.9)**	-2.3(-4.5, -0.9)
BASFI 变化值/分	-0.3(-0.4, 0.2)	-0.4(-0.6, -0.2)	-0.6(-0.9, -0.2)	-0.3(-0.9, 0)
ASQoL 变化值/分	-3.0(-4.5, -1.0)	-3.0(-5.0, -1.0)	-4.0(-6.0, -4.0)*	-3.0(-4.5, -0.5)
HAQ-DI 变化值/分	-0.2(-0.3, -0.1)*	-0.1(-0.2, -0.1)	-0.4(-0.6, -0.4)*	-0.3(-0.4, -0.2)
FACIT-F 变化值/分	-5.0(-6.0, -3.5)**	-3.0(-4.0, -1.0)	-5.0(-6.0, -4.0)*	-4.0(-6.0, -2.0)
EQ-VAS 变化值/分	20.0(10.0, 20.0)	16.0(10.0, 22.5)	20.0(15.0, 30.0)	20.0(19.0, 30.0)
WPAI-GH 变化值($n=28$)				
因病缺勤工作生产力损失变化值/%	-7.3(-16.4, -17.3)	-5.5(-17.0, -0.3)	-7.9(-23.7, -4.0)	-7.4(-17.0, 5.0)
健康相关工作生产力损失变化值/%	-9.6(-22.8, -23.3)	-6.7(-19.4, -0.3)	-9.0(-30.6, -3.7)	-9.2(-20.8, 0)
总工作生产力损失变化值/%	-20.0(-30.0, -10.0)*	-10.0(-10.0, 10.0)	-20.0(-30.0, -10.0)*	-10.0(-20.0, 0)
日常活动效率损失变化值/%	-10.0(-22.5, -7.5)	-15.0(-20.0, -7.5)	-30.0(-30.0, -20.0)*	-20.0(-30.0, -10.0)

BASDAI: Bath 强直性脊柱炎疾病活动指数; BASFI: Bath 强直性脊柱炎功能指数; ASQoL: 强直性脊柱炎生活质量调查问卷; HAQ-DI: 健康状况问卷-残疾指数; FACIT-F: 慢性病治疗功能评估-疲劳量表; EQ-VAS: 视觉模拟尺度评估; WPAI-GH: 工作效率和活动障碍调查问卷。与 nBg 组比较, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ 。



A: 治疗第 4 周和第 12 周时 2 组 HAQ-DI 评分改善 \geq MCID 的患者占比; B: 治疗第 4 周和第 12 周时 2 组 ASQoL 评分改善 \geq MCID 的患者占比; C: 治疗第 4 周和第 12 周时 2 组 FACIT-F 评分改善 \geq MCID 的患者占比。

图 1 PRO 较基线时改善达 MCID 的患者占比柱状图

2.3 高疾病活动状态患者治疗后 PROs 变化情况

基线时, Bg 组处于高疾病活动状态(BASDAI 评分 ≥ 4 分)33 例, nBg 组 32 例。治疗第 12 周时, Bg 组处于低疾病活动状态(BASDAI 评分 < 4 分)患者占比高于 nBg 组,差异有统计学意义($P = 0.002$),见表 3。治疗第 4 周和第 12 周时, Bg 组 HAQ-DI 评分改善 \geq MCID 患者的占比高于 nBg 组,差异有统

计学意义($P < 0.01$)。治疗第 12 周时, Bg 组 FACIT-F 改善 \geq MCID 患者的占比高于 nBg 组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

第 12 周时, Bg 组 ASQoL 评分变化值为 -4.0 (-6.0, -4.0), WPAI-GH 相关日常活动效率损失评分变化值为 -30% (-30%, -20%), 均高于 nBg 组的变化值 [-3.0 (-4.75, -0.25)、-17.5% (-27%, -10%), $P < 0.001$], 但 2 组

EQ-VAS 评分变化值比较, 差异无统计学意义 ($P=0.564$), 见表 4。

表 3 基线时处于高疾病活动状态患者治疗第 4 周和 12 周时 PROs 变化情况 [$n(\%)$]

PROs	第 4 周		第 12 周	
	Bg 组 ($n=33$)	nBg 组 ($n=32$)	Bg 组 ($n=33$)	nBg 组 ($n=32$)
BASDAI < 4 分	16(48.5)	11(34.4)	26(78.8)**	13(40.6)
HAQ-DI 评分变化值 \geq MCID	26(78.8)**	13(40.6)	31(93.9)**	16(50.0)
FACIT-F 评分变化值 \geq MCID	16(48.5)	10(31.3)	32(97.0)**	21(65.7)

与 nBg 组比较, ** $P < 0.01$ 。

表 4 基线时处于高疾病活动状态患者治疗 4 周和 12 周时 PROs 变化 [$M(P_{25}, P_{75})$]

PROs	第 4 周		第 12 周	
	Bg 组 ($n=33$)	nBg 组 ($n=32$)	Bg 组 ($n=33$)	nBg 组 ($n=32$)
ASQoL 变化值/分	-4.0(-5.0, -1.0)	-2.5(-5.0, -1.0)	-4.0(-6.0, -4.0)**	-3.0(-4.8, -0.3)
EQ-VAS 变化值/分	20.0(10.0, 20.0)	15.0(10.0, 23.8)	20.0(17.0, 30.0)	20.0(20.0, 28.8)
WPAI-GH 的日常活动效率损失/%	-10.0(-22.5, -7.5)	-15.0(-20.0, -10.0)	-30.0(-30.0, -20.0)**	-17.5(-27.0, -10.0)

与 nBg 组比较, ** $P < 0.01$ 。

3 讨论

晚期 AS 患者出现脊柱和/或髋关节强直对患者生活、工作的影响较早期 AS 患者更加明显。然而, 关于生物制剂对治疗晚期 AS 患者疗效的研究较少, 且缺乏生物类似物疗效的研究报道。本项回顾性研究中, 纳入的晚期 AS 患者均以影像学分类标准进行判断, 经 PSM 后, 对比分析 37 对患者使用了益赛普和非生物制剂治疗后的 PROs, 以评估益赛普对晚期 AS 患者的疗效。结果显示, 治疗 12 周, 与 nBg 组相比, Bg 组在 BASDAI、HAQ-DI、FACIT-F 和部分 WPAI-GH 等评分的改善更加明显。这些结果表明生物类似物益赛普在改善晚期 AS 患者的疾病活动、健康相关生活质量、疲劳、日常活动障碍方面有积极作用。

目前关于生物制剂治疗晚期 AS 患者的随机对照试验 (RCT) 研究有限。2 项使用 TNF- α 拮抗剂治疗晚期 AS 患者的观察性研究中, 接受阿达木单抗治疗的晚期活动性 AS 患者在治疗 12 周时, IV ~ V 级脊柱受累的 AS 患者的 ASAS20、ASAS40 和 BASDAI 50 评分改善程度与 I ~ III 级脊柱受累的 AS 患者改善程度相似, 其疗效和安全性可维持 2 年^[14-15]。在一项为期 12 周的多中心随机双盲安慰剂对照研究中, 82 例接受依那西普治疗的晚期 AS 患者的总体背痛、CRP、BASDAI、BASFI、强直性脊柱炎衡量指数 (BASMI) 与安慰剂组患者相比获得明显改善。同时, 患者脊柱活动度和肺功能的改善与安慰剂组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)^[16]。本研究中, 晚期 AS

患者使用生物类似物益赛普治疗, 同样观察到相似结果, 且多维度 PROs 分析发现, 处于高疾病活动状态的晚期 AS 患者使用益赛普治疗 12 周, 患者健康相关的生活质量和工作效率的评分较使用非生物制剂治疗患者改善显著, 进一步说明晚期 AS 患者使用生物制剂类似物益赛普也可获益。

AS 常常隐匿起病, 因高发于青壮年且早期症状轻微易出现延迟诊断, 导致许多患者初诊时即为晚期 AS。虽然晚期 AS 患者可能会随着时间的推移而达到较低疾病活动状态, 但仍有晚期 AS 患者出现较高疾病活动, 影响生活及工作^[15]。本研究 2 组 AS 患者基线 BASDAI 评分中位数分别为 8.2 分和 7.2 分, 根据 BASDAI 评分 ≥ 4 分评为高疾病活动状态, 较多患者是在高疾病活动状态时选择使用益赛普治疗的。当疾病逐渐进展, 患者会出现脊柱强直、髋关节受损导致关节畸形, 大约 30% 的患者出现严重功能受损^[17-18]。TNF- α 拮抗剂已经被证明可以有效减缓骨赘增加, 改善脊柱功能和心理状态, 减少医疗资源消耗^[3, 19]。此外, 一项荟萃分析^[20]显示, TNF- α 拮抗剂可有效改善中轴型 SpA 患者的脊柱 MRI 炎症表现。但这些研究报道多未纳入晚期 AS 患者。本研究表明, 使用益赛普的患者 WPAI-GH 中总工作生产力损失和健康原因导致日常活动效率损失评分有更大程度改善, 但 BASFI、WPAI-GH (因病缺勤工作生产力损失、健康相关工作生产力损失) 评分的改善程度与使用非生物制剂治疗方案的患者比较无显著差异, 说明应在疾病早期积极干预, 以延缓脊柱关节不可逆的结构破坏, 否则脊柱及髋

关节永久性强直会出现不可逆转的功能丧失,导致 AS 患者工作生产率降低并过早退休,从而导致心理障碍及社会功能下降^[21]。

本研究存在一定的局限性。首先,这是一项回顾性对照研究,尽管应用倾向性匹配方法减少患者选择的偏移,但仍然存在未观察到的混杂因素。其次,研究观察时间仅为 12 周,观察时间相对较短,考虑到脊柱强直呈隐匿性进展,在观察的 12 周内可能不足以全面评估生物类似物对晚期 AS 患者长期生活质量和脊柱功能的改善作用。因此,关于生物类似物对晚期 AS 患者脊柱功能的改善及影像学进展的作用可能需要更长时间的连续治疗观察。最后,研究仅为单中心小样本资料。晚期 AS 患者在使用生物类似物益赛普治疗 12 周时,患者多数 PROs 改善程度优于非生物制剂治疗组,提示晚期 AS 患者仍可从使用生物类似物益赛普中获益,但关于晚期 AS 患者治疗及管理的研究仍需根据疾病活动情况分层、多中心、前瞻性、大样本的研究进一步探索。

参考文献:

[1] RITCHLIN C, ADAMOPOULOS I E. Axial spondyloarthritis: new advances in diagnosis and management[J]. *BMJ*, 2021, 372: m4447.

[2] WANG Y, GAO Z, LIU Z, *et al.* A randomized, double-blind, single-dose, two-way, parallel phase I clinical study comparing the pharmacokinetics and safety of adalimumab injecta and Humira in healthy Chinese male volunteers[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2021: 1 - 10.

[3] WEBERS C, STOLWIJK C, SCHIEPERS O, *et al.* Infliximab treatment reduces depressive symptoms in patients with ankylosing spondylitis: an ancillary study to a randomized controlled trial (ASSERT)[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 225.

[4] SAYED ABDULLA J, SHI J, ROY B S, *et al.* Patients with ankylosing spondylitis treatment by golimumab; a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Spine J*, 2020, 29(8): 1813 - 1822.

[5] HOU L Q, JIANG G X, CHEN Y F, *et al.* The comparative safety of TNF inhibitors in ankylosing spondylitis-a meta-analysis update of 14 randomized controlled trials[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2018, 54(2): 234 - 243.

[6] SHIM M R. Efficacy of TNF inhibitors in advanced ankylosing spondylitis with total spinal fusion: case report and review of literature[J]. *Open Access Rheumatol*, 2019, 11: 173 - 177.

[7] 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(4): 361 - 368.

[8] BRAUN J, VAN DER HEIJDE D, DOUGADOS M, *et al.*

Staging of patients with ankylosing spondylitis: a preliminary proposal[J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(Suppl 3): iii9 - iii23.

[9] STRAND V, BOERS M, IDZERDA L, *et al.* It's good to feel better but it's better to feel good and even better to feel good as soon as possible for as long as possible. Response criteria and the importance of change at OMERACT 10[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(8): 1720 - 1727.

[10] DOWARD LC, SPOORENBERG A, COOK SA, *et al.* Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(1): 20 - 26.

[11] CHANDRAN V, BHELLA S, SCHENTAG C, *et al.* Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(7): 936 - 939.

[12] REILLY M C, GOOCH K L, WONG R L, *et al.* Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis [J]. *Rheumatology: Oxford*, 2010, 49(4): 812 - 819.

[13] AULELEY G R, BENBOUZZA K, SPOORENBERG A, *et al.* Evaluation of the smallest detectable difference in outcome or process variables in ankylosing spondylitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 47(6): 582 - 587.

[14] VAN DER HEIJDE D, PANGAN A L, SCHIFF M H, *et al.* Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(9): 1218 - 1221.

[15] RUDWALEIT M, OLIVIERI I, BOKI K A, *et al.* Adalimumab is effective and well tolerated in treating patients with ankylosing spondylitis who have advanced spinal fusion[J]. *Rheumatology: Oxford*, 2009, 48(5): 551 - 557.

[16] DOUGADOS M, BRAUN J, SZANTO S, *et al.* Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(5): 799 - 804.

[17] RUSSELL M D, COATH F, YATES M, *et al.* Diagnostic delay is common for patients with axial spondyloarthritis: results from the National Early Inflammatory Arthritis Audit [J]. *Rheumatology: Oxford*, doi(10.1093): rheumatology.

[18] KURUCAN E, BERNSTEIN D N, MESFIN A. Surgical management of spinal fractures in ankylosing spondylitis [J]. *J Spine Surg*, 2018, 4(3): 501 - 508.

[19] BARALIAKOS X, HAIBEL H, LISTING J, *et al.* Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(4): 710 - 715.

[20] HUANG Y, CHEN Y, LIU T, *et al.* Impact of tumor necrosis factor α inhibitors on MRI inflammation in axial spondyloarthritis assessed by Spondyloarthritis Research Consortium Canada score: A meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0244788.

[21] NIKIPHOROU E, RAMIRO S. Work disability in axial spondyloarthritis [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(9): 55.

(本文编辑:周冬梅)