

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.15.010

文章编号: 1005-8982(2019)15-0047-06

## 全髋关节置换术联合生物制剂治疗髋骨关节炎的效果及对 S100A12、基质金属蛋白酶-13 水平的影响

袁凯旋<sup>1</sup>, 童培建<sup>2</sup>

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310006)

**摘要: 目的** 观察全髋关节置换术联合生物制剂治疗髋骨关节炎(HOA)的效果,以及对钙结合蛋白 S100A12、基质金属蛋白酶-13(MMP-13)水平的影响。**方法** 选取2016年6月—2017年12月浙江中医药大学附属第一医院收治的128例HOA患者,根据随机数字表法分成观察组和对照组,对照组予以髋关节置换术联合常规治疗,观察组在此基础上加用生物制剂治疗,观察两组手术时间、术中出血量、术后引流量,观测治疗前后疼痛评分、Harris评分、血清C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-18(IL-18)、S100A12、MMP-13水平,评价患者治疗前后影像学K-L分级以及不良反应情况。**结果** 两组患者术中出血量、手术时间以及术后引流量差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组治疗12周后,疼痛评分降低,Harris评分升高,且观察组均优于对照组( $P<0.05$ );治疗后,两组患者血清CRP及IL-18水平均降低,且观察组各指标更低于对照组( $P<0.05$ );两组患者血清S100A12、MMP-13水平均较治疗前降低,且观察组各指标更低于对照组( $P<0.05$ );两组患者K-L分级均较治疗前降低,且观察组与对照组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组影像学稳定率高于对照组( $P<0.05$ );两组患者均未发生不良反应。**结论** 全髋关节置换术联合生物制剂治疗HOA,能改善患者髋骨关节功能,改善血清炎症指标以及S100A12、MMP-13水平,具有较好的安全性。

**关键词:** 髋骨关节炎;全髋关节置换术;生物制剂;S100A12;MMP-13

**中图分类号:** R684.3

**文献标识码:** A

## Therapeutic effect of biologics in patients with hip osteoarthritis

Kai-xuan Yuan<sup>1</sup>, Pei-jian Tong<sup>2</sup>

(1. The First Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China; 2. The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310006, China)

**Abstract: Objective** To observe the therapeutic effect of biological agents in the treatment of hip osteoarthritis patients undergoing total hip arthroplasty (THA). **Methods** A total of 128 patients with HOA who were admitted into our hospital from June 2016 to December 2017 were randomly divided into observation group and control group. All patients were given THA combined with routine treatment. The observation group was given additional biologics. The pain score, Harris score, serum CRP, IL-18, S100A12 and MMP-13 levels were observed before and after treatment. The imaging K-L classification and adverse reactions were evaluated before and after treatment. **Results** There was no significant difference in blood volume, operation time or postoperative drainage volume between the two groups

( $P > 0.05$ ). Pain score decreased while the Harris score increased significantly after 12 weeks of treatment when compared with those prior to any treatments ( $P < 0.05$ ), which was more obvious in the observation group when compared with those in control group ( $P < 0.05$ ). The serum levels of CRP, IL-18, S100A12 and MMP-13 as well as K-L classification were decreased significantly after treatment when compared with those prior to any treatments ( $P < 0.05$ ), which was more dramatic in observation group when compared with those in control group ( $P < 0.05$ ). The image stabilization rate of observation group was significantly higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ) while there was no significant adverse reaction between the two groups. **Conclusions** Total hip arthroplasty combined with biological agents exerts improvement in hip joint function recovery probably through modulation on inflammatory response and S100A12/MMP-13 related signal pathways.

**Keywords:** hip osteoarthritis; total hip replacement; biological agents; S100A12; MMP-13

髋骨关节炎 (hip osteoarthritis, HOA) 是临床常见的一种慢性进展性骨关节病, 临床主要表现为髋关节的疼痛及功能障碍, 严重者可并发强直性脊柱炎, 严重影响患者的日常生活, 导致生活质量下降<sup>[1]</sup>。髋骨关节炎的发病机制尚不十分明确, 目前临床治疗以减轻疼痛, 恢复关节功能等对症治疗为主<sup>[2]</sup>。髋骨关节炎后期由于关节功能严重受损, 保守治疗效果欠佳, 常需行外科手术治疗, 全髋关节置换术是较常用的手术治疗方法。有研究表明<sup>[3]</sup>, HOA 的发生发展与机体的细胞因子密切相关, 全髋关节置换术后患者体内仍存在相关细胞因子, 术后的治疗也十分重要, 而传统药物治疗效果有限, 生物制剂对关节炎的治疗具有较好的效果, 但对 HOA 患者的治疗效果尚有待更多的研究证实。研究显示<sup>[4]</sup>, 细胞因子、酶类与 HOA 的发病关系密切, 在 HOA 进展过程中起重要作用, 钙结合蛋白 (calcium binding protein) 及基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 为近期研究热点, 其中 MMP-13 是 MMP 的一种, S100A12 是钙结合蛋白的一种。本研究观察全髋关节置换术联合生物制剂治疗髋骨关节炎的效果, 并对髋骨关节炎患者 S100A12、MMP-13 水平进行检测, 以期对临床治疗效果提供一定的指示作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 6 月—2017 年 12 月浙江中医药大学附属第一医院收治的 128 例 HOA 患者, 根据随机数字表法分成观察组和对照组, 各 64 例。观察组: 男性 37 例, 女性 27 例; 年龄 49 ~ 75 岁, 平均 ( $57.37 \pm 14.67$ ) 岁; 单侧患髋 41 例, 双侧患髋 23 例; 临床分期进展期 38 例, 晚期 26 例。对照组: 男性 35 例, 女性 29 例; 年龄 48 ~ 73 岁, 平均 ( $55.59 \pm 15.31$ ) 岁; 单

侧患髋 40 例, 双侧患髋 24 例; 临床分期进展期 36 例, 晚期 28 例。研究已获本院医学伦理委员会批准。两组患者在性别、年龄、临床分期等一般资料上差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准: ①年龄 40~75 岁; ②患者症状体征及辅助检查符合 OA 诊断标准<sup>[5]</sup>; ③ Harris 评分  $< 70$  分<sup>[6]</sup>; ④内科治疗效果不佳, 具有手术指征<sup>[5]</sup>; ⑤对本研究相关内容知情并签署知情同意书。排除标准: ①存在心肺脑肾损害、凝血等功能异常, 具有手术禁忌证; ②合并妊娠、恶性肿瘤; ③既往 3 个月内使用过生物制剂。

### 1.3 方法

对照组患者在入院后完成常规的全身状态评估, 入院 1 周内完成全髋关节置换术, 手术方法<sup>[7-8]</sup>: 患者取健侧卧位, 采用硬脊膜外阻滞麻醉, 常规消毒铺巾, 后外侧入路法暴露髋关节后部, 切除关节囊周围纤维组织, 显露髋臼及股骨头, 行股骨颈部截骨; 寻找至真臼并清除其周围组织, 髋臼锉磨挫髋臼至合适包容程度, 安装髋臼假体及衬垫, 矩形骨刀在股骨截骨面开槽, 使用髓腔锉将髓腔扩至满意大小, 选择合适的股骨假体安装试模, 试用合适后安装股骨假体, 复位髋关节, 并检查关节活动度和松弛度, 放置硅胶引流管, 逐层缝合。术后给予第 2 代头孢菌素预防感染, 若患者未出现发热及伤口红肿等感染表现, 则使用时间为 72 h, 若出现感染则延长疗程并行药敏等辅助检查。皮下注射低分子肝素钠 (意大利阿尔法韦士曼制药公司, H20090246, 0.3 ml : 3 200 IU) 预防血栓; 常规术后康复训练。

观察组在该基础上联合生物制剂治疗, 生物制剂药物方案选其一: ①依那西普 (惠氏制药有限公司, S20150009, 25 mg) 50 mg, 1 次 / 周, 皮下注射; ②

英夫利昔单抗(西安杨森制药有限公司, S20171001, 100 mg) 3 ~ 5 mg/kg, 1 次/2 周, 静脉滴注; ③阿达木单抗(艾伯维医药有限公司, S20160019, 40 mg) 40 mg, 1 次/2 周, 皮下注射。上述治疗方案治疗 12 周。

#### 1.4 观测指标

1.4.1 手术相关情况 观察两组患者手术所用时间、术中出血量以及术后引流量情况。

1.4.2 疗效评价 ①疼痛评价<sup>[9]</sup>: 治疗 12 周后采用视觉模拟评分法(VAS)对两组患者治疗前后疼痛变化情况评分, 0 分为疼痛感觉最低, 10 分为极度疼痛, 评分越高疼痛程度越重。②Harris 评分<sup>[10]</sup>: 治疗前后从关节畸形、疼痛程度、关节活动范围以及关节功能 4 个方面进行评价, 得分越高, 提示恢复程度越好。

1.4.3 血清炎症指标 血清: 治疗前后抽取空腹肘静脉血 5 ml, 离心获得血清。使用 ELISA 检测血清 C 反应蛋白(CRP)以及白细胞介素-18(IL-18)含量, 试剂盒购于深圳欣博盛生物科技有限公司, 按照说明书步骤进行操作。

1.4.4 血清 S100A12、MMP-13 含量 取上述血清, ELISA 法检测血清 S100A12 以及 MMP-13 含量, 试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司, 按照说明书进行操作。

1.4.5 影像学评价 每 4 周复查 1 次 X 射线骨盆+髋关节正侧位片, 治疗 12 周后, 第 3 次复查髋关节 X 射线片, 由 2 位高级职称骨科医师和 2 位高级职称影像科医师对患者的 X 射线片(正侧位)进行分析评价。采用 K-L 分级标准: I 级(骨关节炎前期)为可疑关节间隙狭窄和可能唇样增生; II 级(早期骨关节炎)为肯定骨赘和可能关节间隙狭窄; III 级(进展期骨关节炎)为多发性骨赘, 肯定关节间隙狭窄、硬化和可能骨端变形; IV 级(晚期骨关节炎)为大骨赘, 关节间隙狭窄、严重硬化和肯定骨端变形<sup>[11]</sup>。

1.4.6 不良反应 两组患者术后随访 6 个月, 嘱患者每周复诊 1 次, 观察患者是否出现不良反应, 每 4 周复查 1 次 X 射线片, 观察两组患者是否出现假体的松动、脱位、断裂等异常情况<sup>[12]</sup>: ①可能松动: 任一摄片方位下柄周围 50% ~ 99% 存在透亮线; ②可疑松动: 任一摄片方位下柄周围 100% 存在透亮线; ③绝对松动: 假体出现移位(柄-骨水泥或骨水泥-骨界面)、柄或骨水泥断裂。

#### 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料均

以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 比较采用 *t* 检验; 计数资料采用例(%)表示, 比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组手术指标比较

两组手术时间、术中出血量及术后引流量比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组治疗前后 VAS 及 Harris 评分比较

两组治疗前 VAS 及 Harris 评分比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗 12 周后, 两组 VAS 及 Harris 评分比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), VAS 评分降低, Harris 评分升高, 且观察组均优于对照组。见表 2、3。

### 2.3 治疗前后血清 CRP 及 IL-18 水平比较

治疗前, 两组血清 CRP 及 IL-18 水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗 12 周后, 两组血清 CRP 及 IL-18 水平比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 均较治疗前降低, 且观察组各指标低于对照组。见表 4。

### 2.4 两组治疗前后 S100A12、MMP-13 水平的比较

治疗前, 两组血清 S100A12、MMP-13 水平比较, 差异无统计学意义( $P < 0.05$ ), 治疗 12 周后, 两组血清 S100A12、MMP-13 水平比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 均较治疗前降低且观察组低于对照组。见表 5。

### 2.5 两组治疗前后影像学结果比较

治疗前, 两组 K-L 分级比较差异无统计学意义

表 1 两组临床手术指标比较 ( $n=64, \bar{x} \pm s$ )

组别	手术时间/min	术中出血量/ml	术后引流量/ml
观察组	112.36 ± 15.36	267.38 ± 26.63	185.67 ± 11.17
对照组	110.98 ± 16.62	271.45 ± 24.37	183.46 ± 12.25
<i>t</i> 值	0.488	0.902	1.066
<i>P</i> 值	0.627	0.369	0.288

表 2 两组治疗前后 VAS 评分比较 ( $n=64, \text{分}, \bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	5.43 ± 1.23	1.23 ± 0.31	26.489	0.000
对照组	5.39 ± 1.21	1.74 ± 0.64	21.332	0.000
<i>t</i> 值	0.185	5.737		
<i>P</i> 值	0.853	0.000		

表 3 两组治疗前后 Harris 评分比较 (n=64, 分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	关节功能		疼痛		畸形	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	32.31 ± 6.74	43.67 ± 5.52 <sup>†</sup>	21.76 ± 5.16	38.67 ± 6.34 <sup>†</sup>	3.41 ± 0.21	3.94 ± 0.66 <sup>†</sup>
对照组	33.12 ± 5.92	38.85 ± 4.37 <sup>†</sup>	22.04 ± 4.92	33.54 ± 5.42 <sup>†</sup>	3.39 ± 0.22	3.67 ± 0.54 <sup>†</sup>
t 值	0.722	5.477	0.341	4.920	0.526	2.533
P 值	1.979	0.000	0.754	0.000	0.600	0.013

  

组别	活动度		总分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	4.38 ± 0.63	4.85 ± 0.52 <sup>†</sup>	62.35 ± 9.06	90.33 ± 8.85 <sup>†</sup>
对照组	4.40 ± 0.58	4.63 ± 0.44 <sup>†</sup>	63.47 ± 8.07	86.74 ± 6.02 <sup>†</sup>
t 值	0.187	2.584	0.738	2.683
P 值	0.852	0.011	0.462	0.008

注: † 与同组治疗前比较, P<0.05

表 4 两组治疗前后血清 CRP 及 IL-18 水平比较 (n=64,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	CRP/ (mg/L)		IL-18/ (pg/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43.38 ± 24.58	18.23 ± 8.82 <sup>†</sup>	143.58 ± 12.61	66.68 ± 14.43 <sup>†</sup>
对照组	45.42 ± 26.37	31.57 ± 10.26 <sup>†</sup>	145.34 ± 13.16	82.56 ± 13.78 <sup>†</sup>
t 值	0.453	7.888	0.773	6.367
P 值	0.652	0.000	0.441	0.000

注: † 与同组治疗前比较, P<0.05

(P>0.05); 治疗 12 周后, 两组 K-L 分级比较差异有统计学意义 (P<0.05); 观察组影像学稳定率高于对照组 (P<0.05)。见表 6。

## 2.6 两组不良反应发生情况比较

术后两组患者假体位置良好, 无松动及脱位, 均未发生感染。观察组服药期间未出现不良反应。

表 5 两组治疗前后 S100A12、MMP-13 水平比较 (n=64, ng/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	S100A12		MMP-13	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	94.21 ± 25.54	25.58 ± 16.81 <sup>†</sup>	219.61 ± 22.84	38.49 ± 13.16 <sup>†</sup>
对照组	93.68 ± 24.47	43.48 ± 15.66 <sup>†</sup>	221.44 ± 18.84	82.27 ± 22.39 <sup>†</sup>
t 值	0.120	6.233	0.494	13.486
P 值	0.905	0.000	0.622	0.000

注: † 与同组治疗前比较, P<0.05

表 6 两组治疗前后影像学结果比较 (n=64)

组别	K-L 分级 / 例						稳定 例 (%)	加重 例 (%)
	治疗前			治疗后				
	I	II	III	I	II	III		
观察组	5	25	34	38	23	3	62 (96.88)	2 (3.12)
对照组	7	25	32	25	31	8	56 (87.5)	8 (12.5)
χ <sup>2</sup> 值	0.392			6.143			3.912	
P 值	0.821			0.046			0.048	

### 3 讨论

髋关节是人体最主要的负重关节,肥胖及年老的患者常出现髋关节的损害,HOA 是一种慢性退行性病变,常见于老年人,具有起病缓慢,病程持续进展等特点<sup>[13-14]</sup>。病情进展到后期,患者常出现关节疼痛伴有活动功能障碍和畸形,严重影响患者的生存质量。

生物制剂可特异性抑制肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )的功能,较好的控制关节的炎症,恢复患者关节功能,减轻关节疼痛,目前临床已使用于类风湿性关节炎患者的治疗并取得较好的疗效<sup>[15]</sup>。SUH 等<sup>[16]</sup>使用 TNF- $\alpha$  抑制剂治疗强直性脊柱炎和类风湿性关节炎取得较好的疗效并证实其安全性良好。本研究结果显示,观察组与对照组手术时间、术中出血量及术后引流量均无差异。治疗 12 周后,两组患者 VAS 评分降低,Harris 评分升高,且观察组各指标优于对照组。两组患者血清 CPR 以及 IL-18 水平均下降,且观察组的下降更明显。此外,本研究表明观察组患者影像学稳定率高于对照组。提示 HOA 患者服用生物制剂治疗对手术效果无影响,髋关节置换手术联合生物制剂治疗 HOA 能降低患者的炎症指标,从而减轻患者疼痛,并促进患者髋关节功能的恢复。究其原因,TNF- $\alpha$  是一种重要的炎症因子,观察组加用的生物制剂为 TNF- $\alpha$  抑制剂,能够抑制 TNF- $\alpha$  活性,阻断 TNF- $\alpha$  介导的细胞黏附,减少 T 细胞在关节腔的聚集,减轻关节炎症反应,促进关节功能的恢复<sup>[17-18]</sup>。

S100A12 是一种新发现的炎症因子,对钙离子有较高的亲和力,可通过控制细胞通路参与炎症细胞的激活区划以及代谢等过程,在炎症的发生、发展中起关键的作用<sup>[19]</sup>。滑膜组织是位于关节腔的主要组织,有研究显示<sup>[20]</sup>,滑膜组织的炎症可能是促进 HOA 发生发展的重要环节,髋关节滑膜出现炎症时会产生一系列炎症介质如 MMP、白细胞介素等,参与 HOA 发生、发展的全过程,MMP-13 是 MMP 的一种,在 HOA 患者中异常表达。本研究结果显示,两组患者 S100A12、MMP-13 水平均较高,提示 S100A12、MMP-13 参与 HOA 的发病,治疗 12 周后,两组患者血清 S100A12、MMP-13 水平均上有所降低,且观察组更低于对照组。观察组使用全髋关节置换术联合生物制剂,在关节置换的基础上进一步抑制患者炎症状态,减少炎症因子的表达,改善患者体内 S100A12、MMP-13 水平,有助于减轻患者关节损害,缓解病变。

本研究入组患者治疗 12 周后 K-L 分级均降低,观察组优于对照组,且观察组影像学稳定率高于对照组,这说明全髋关节置换术联合生物制剂能更快促进髋关节功能恢复,与上述炎症因子、Harris 评分等指标的变化趋势相符合。而两组治疗期间不良反应发生率无差异,提示了联合治疗的安全性。

此外,本研究存在一定的不足之处,一方面是入组对象少、规模较小,可能影响研究结果的准确性,需要大规模的临床研究进一步验证。另一方面,生物制剂价格较高,其联合全髋关节置换术治疗 HOA 的对患者是一种较大的经济负担。

综上所述,全髋关节置换术联合生物制剂治疗 HOA 能改善患者髋骨关节功能,改善血清炎症指标以及 S100A12、MMP-13 水平,促进患者关节的恢复,同时具有较好的安全性。

#### 参 考 文 献:

- [1] STUBBS B, HURLEY M, SMITH T. What are the factors that influence physical activity participation in adults with knee and hip osteoarthritis? A systematic review of physical activity correlates[J]. *Clinical Rehabilitation*, 2015, 29(1): 80-94.
- [2] DA C B, REICHENBACH S, KELLER N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis[J]. *Lancet*, 2017, 387(10033): 2093-2105.
- [3] 谭镇南. IL-18 与 MMP-13 在髋骨关节炎关节液及滑膜中的表达及意义[D]. 广州:暨南大学, 2013.
- [4] FUKUSHIMA K, INOUE G, UCHIDA K, et al. Relationship between synovial inflammatory cytokines and progression of osteoarthritis after hip arthroscopy: Experimental assessment[J]. 2018, 26(2): 230949901877092.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(6): 416-419.
- [6] 常再平, 王林, 李龙, 等. 髋关节置换术对股骨头坏死患者髋关节 Harris 评分及运动功能的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(11): 2116-2118.
- [7] TSUKADA S, WAKUI M. Lower dislocation rate following total hip arthroplasty via direct anterior approach than via posterior approach: five-year-average follow-up results[J]. *Open Orthopaedics Journal*, 2015, 9(1): 157-162.
- [8] 俞磊, 张成欢, 郭亭, 等. 全髋关节置换术治疗髋臼骨折继发创伤性髋骨关节炎和股骨头坏死中远期疗效观察[J]. *中国骨伤*, 2016, 29(2): 109-113.
- [9] 严广斌. 视觉模拟评分法[J]. *中华关节外科杂志: 电子版*, 2014(2): 34-34.
- [10] 陈雷雷, 洪志楠, 洪郭驹, 等. 打压支撑植骨术治疗股骨头坏死的中长期疗效与影响因素分析[J]. *中华骨科杂志*, 2018, 38(7): 403-410.

- [11] 何海军, 王荣田, 陈志伟, 等. 关节腔冲洗联合注射玻璃酸钠治疗髋骨关节炎的临床研究 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016(2): 9-13.
- [12] HARRIS W H, MCCARTHY J J, O'NEILL D A. Loosening of the femoral component of total hip replacement after plugging the femoral canal[J]. Hip, 1982: 228-238.
- [13] KOYANO G, JINNO T, KOGA D, et al. Is closed suction drainage effective in early recovery of hip joint function? Comparative evaluation in one-stage bilateral total hip arthroplasty[J]. Journal of Arthroplasty, 2015, 30(1): 74-78.
- [14] SHI H, XIAO L, WANG Z. Curative effect of artificial femoral head replacement and its effect on hip joint function and complications of senile patients with femoral intertrochanteric fracture[J]. Experimental & Therapeutic Medicine, 2018, 16(2): 623-628.
- [15] 依那西普治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎专家组. 依那西普治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎的专家建议 (2013)[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(18): 29-32.
- [16] SUH Y S, KWOK S, JU J H, et al. Safe re-administration of tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors in patients with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis who developed active tuberculosis on previous anti-TNF $\alpha$  therapy[J]. Journal of Korean Medical Science, 2014, 29(1): 38-42.
- [17] 周林光, 江滨. 用于强直性脊柱炎的抗肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ ) 抑制剂的临床应用进展 (英文) [J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2018(1): 59-63.
- [18] MAINI R N, ELLIOTT M J, BRENNAN F M, et al. Beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) blockade in rheumatoid arthritis (RA)[J]. Clinical & Experimental Immunology, 2015, 101(2): 207-212.
- [19] PIETZSCH J, HOPPMANN S. Human S100A12: a novel key player in inflammation[J]. Amino Acids, 2009, 36(3): 381-389.
- [20] SOKOLOVE J, LEPUS C M. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations[J]. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease, 2013, 5(2): 77.

(王荣兵 编辑)