



生物制剂治疗强直性脊柱炎的研究进展

高洁, 林心兰, 王兆骞, 张青亭, 李静静, 张凤

Research progress of biological agents in the treatment of ankylosing spondylitis

GAO Jie, LIN Xinlan, WANG Zhaoqian, ZHANG Qingting, LI Jingjing, ZHANG Feng

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202502005>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

苦参碱及衍生物的抗炎作用及其机制研究进展

Research progress on anti-inflammatory effect and mechanism of matrine and its derivatives

药学实践与服务. 2025, 43(4): 163-168, 194 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202406035](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202406035)

临床药师参与吉瑞替尼致QTc间期延长的病例分析

Participation of clinical pharmacists in QTc interval prolongation induced by gilteritinib

药学实践与服务. 2024, 42(6): 263-266 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202309050](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202309050)

瑞马唑仑临床应用研究进展

Research progress on the clinical application of remazolam

药学实践与服务. 2024, 42(9): 365-374 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202405026](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202405026)

药物性肝损伤不良反应分析

Adverse reaction analysis of drug-induced liver injury

药学实践与服务. 2025, 43(1): 26-29, 40 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202404034](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202404034)

活血化瘀法治疗血管性痴呆的研究进展

Research progress on the treatment of vascular dementia by promoting blood circulation and removing blood stasis

药学实践与服务. 2025, 43(4): 151-155, 173 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202408045](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202408045)

食管癌的靶向治疗与免疫治疗研究进展

Research progress on targeted therapy and immunotherapy for esophageal cancer

药学实践与服务. 2024, 42(6): 231-237 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202306008](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202306008)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

生物制剂治疗强直性脊柱炎的研究进展

高洁¹, 林心兰², 王兆骞¹, 张青亭², 李静静³, 张凤^{1,3} (1. 海军军医大学第二附属医院药剂科, 上海 200003; 2. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203; 3. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012)

[摘要] 强直性脊柱炎(AS)的发病通常较为隐匿,其发病机制仍未完全阐明,临床通常给予非甾体抗炎药及抗风湿药以改善病情,然而仍有部分患者的常规治疗效果不佳或产生不良反应。生物制剂自临床应用以来,已显著改变了风湿病学领域的治疗策略,并逐渐成为 AS 患者的主要治疗选择。本文从治疗现状、临床问题、解决策略多个方面详细阐述了生物制剂治疗 AS 的研究进展,旨在提供具有临床价值的理论依据与参考,进一步推动 AS 的精准化治疗。

[关键词] 生物制剂;强直性脊柱炎;临床应用;不良反应

[文章编号] 2097-2024(2025)00-0001-05

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202502005

Research progress of biological agents in the treatment of ankylosing spondylitis

GAO Jie¹, LIN Xinlan², WANG Zhaoqian¹, ZHANG Qingting², LI Jingjing³, ZHANG Feng^{1,3} (1. Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200003, China; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 3. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei Anhui 230012, China)

[Abstract] The pathogenesis of ankylosing spondylitis (AS) is usually insidious and has not been fully elucidated. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and anti-rheumatic drugs (ARDs) are usually given to improve the condition; however, some patients still have poor results or adverse reactions to conventional treatments. Biological agents have significantly changed therapeutic strategies in the field of rheumatology since their clinical application was initiated and are gradually becoming the main therapeutic option for patients with AS. The current research progress of biologics in the treatment of AS in terms of the current treatment status, clinical problems, and solution strategies were reviewed, which could provide theoretical basis and reference with clinical value, and to promote the precise treatment of AS in the future.

[Key words] Biological agents; Ankylosing spondylitis; Clinical application; Adverse effects

强直性脊柱炎(AS)是一种具有遗传易感性的慢性炎症性风湿病,也是中轴型脊柱关节炎的主要亚型^[1]。AS 的主要特征为中轴关节和骶髂关节的炎症性疼痛,表现出骨骼和关节的结构损伤以及形成病理性新骨^[2]。患者通常在 15~25 岁之间开始出现症状,约 40% 的患者会经历髋关节受累,且男性的患病率更高^[3]。AS 在不同种族和地区之间的患病率差异较大,欧洲地区 AS 患病率最高,为

1.1%~1.6%;美国人群的患病率为 0.13%~0.22%;我国 AS 的总体患病率约在 0.3%。目前临床上针对 AS 的治疗包括物理治疗、药物治疗和手术治疗,其中药物治疗又可分为非甾体类药物、糖皮质激素和生物制剂等。传统治疗策略将非甾体抗炎药(NSAID)作为治疗强直性脊柱炎的一线药物,但其延缓疾病进展的效果并不理想。此外,约 1/3 的患者表现为药物不耐受,部分患者甚至还会出现感染、胃肠道反应和严重的肝肾损伤等症状^[4,5]。近年来,生物制剂在风湿病领域的广泛应用,成为 AS 治疗领域一个里程碑式的进展,极大地推动了风湿病学科的研究和发展^[5]。因此,本文通过对生物制剂的治疗现状、面临的临床问题以及解决策略进行阐述,旨在为临床诊疗提供参考,以推动生物制剂的合理应用。

[基金项目] 国家自然科学基金(82274059);海军军医大学远航人才项目(SL-33);中国药学会医院药学人才项目(CPA-Z05-ZC-2024-003)

[作者简介] 高洁,硕士研究生,研究方向:临床药学, Tel: 021-51322403, Email: grace209965@163.com

[通信作者] 张凤,硕士生导师,副主任药师,研究方向:临床药学, Tel: 021-51322403, Email: fengzhangky@aliyun.com, fengzhang@smmu.edu.cn

1 生物制剂治疗现状

1.1 TNF 抑制剂

TNF 抑制剂不仅可与肿瘤坏死因子- α (TNF- α)结合抑制 IL-1、IL-6 等炎症介质的释放,还会通过巨噬细胞、B 细胞或 T 细胞等免疫机制的激活来缓解 AS 患者关节炎症的疼痛和损伤,减慢成骨分化

增强导致的病理性成骨^[6],从而延缓 AS 患者的影像学进展。TNFi 常用于治疗 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^[7],并在临床实践中显示出良好的治疗效果。目前被批准用于 AS 的 TNF 抑制剂包括阿达木单抗、英夫利昔单抗、戈利木单抗以及依那西普。

表 1 目前国内已上市的生物制剂

类型	药物名称	靶点	形式	用法	用量
TNF抑制剂	阿达木单抗(ADL)	TNF- α	人IgG1	皮下注射,q2w	40 mg
	英夫利昔单抗(IFX)	TNF	嵌合IgG1	静脉注射, 第0、2、4、6 w,之后每隔8 w给药	3 mg/kg
	戈利木单抗	TNF- α	人IgG1	皮下注射,qm	50 mg
	依那西普(ETA)	TNF- α	嵌合IgG1	皮下注射,qw	50 mg
IL-17抑制剂	苏金单抗(SEC)	IL-17 α	人IgG1	皮下注射, 第0、1、2、3、4 w,之后每隔4 w给药	150 mg
	依奇珠单抗(IXE)	IL-17 α	人源性IgG4	皮下注射, 第0 w注射两次,第2、4、6、8、10、12 w,之后每隔4 w给药	80 mg
IL-23抑制剂	乌司奴单抗(UST)	IL-12/23	人IgG1	皮下注射, 第0、4 w,之后每隔12 w给药	45 mg
	古塞奇尤单抗(GKB)	IL-23 p19	人IgG1	皮下注射, 第0、4 w,之后每隔8 w给药	100 mg
	瑞莎珠单抗(RZB)	IL-23 p19	人源性IgG1	皮下注射, 第0、4 w,之后每隔12 w给药	210 mg

阿达木单抗(ADL)是一种作用于 TNF- α IgG1 的全人源重组单克隆抗体,具有高亲和力的特点。已有研究证实其治疗 AS 的安全性和有效性,ADL 可显著且持续地减少急性炎症病变,同时可以改善 AS 患者的肠道菌群丰度^[8]。

戈利木单抗(GOL)通过靶向中和可溶性和跨膜活性形式的 TNF- α ,阻止其与 TNF 受体结合,从而抑制 TNF 的生物活性。戈利木单抗于 2009 年被美国和欧洲批准上市用于治疗 AS,其给药频率较低,研究表明患者可获得长期的临床改善,并且安全性与其他 TNFi 没有差异^[9]。

依那西普(ETA)是一种重组可溶性 TNF- α 受体融合蛋白,与其他生物制剂相比,依那西普具有起效快、不良反应小和耐受性好等特点^[10]。它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。

1.2 IL-17 抑制剂

IL-17 主要由活化的 Th17 淋巴细胞分泌,被认为是 AS 的新型治疗靶点。IL-17 抑制剂可直接或间接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。通过抑制 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^[11]。基于高质量随机对照试验(RCT)的网络荟萃分析结果表明,IL-17 抑制剂是效力最强、耐受性最好的生物药物^[12]。

苏金单抗(SEC)是最早靶向游离 IL-17 α 的分子之一,在减轻 AS 的症状过程中疗效显著,于 2016 年在美国和欧洲获批使用^[13]。苏金单抗具有较高的安全性,不易出现潜伏性混合感染和联合再激活等现象^[14]。

依奇珠单抗(IXE)是一种抗 IL-17 α 的高亲和性单克隆抗体,可有效改善健康相关的生活质量和减少 MRI 的炎症方面,适用于未使用过生物制剂或对 TNFi 不耐受的 AS 患者^[15]。

1.3 IL-23 抑制剂

IL-23 是 AS 另一个重要的炎症通路,IL-23 是一种异二聚体细胞因子,其中 IL-23 驱动的炎症可导致 AS 中新骨的形成。作为全人源性 IgG1 单克隆抗体,乌司奴单抗(UST)可以靶向 IL-12/23 相互作用的 p40 亚基,同时抑制 IL-12 和 IL-23^[9]。研究显示,乌司奴单抗可以有效减轻 AS 患者的炎症,改善强直性脊柱炎疾病活动指数(BASDAI)^[16]。另有证据表明古塞奇尤单抗在第 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^[17]。然而,一项瑞莎珠单抗治疗 AS 的相

关临床研究显示,与安慰剂相比,在第 12 周接受瑞莎珠单抗治疗的患者达到 ASAS40 应答的比例没有明显改善^[18]。

2 生物制剂临床应用存在的问题

2.1 局限性

TNF 抑制剂在临床使用过程中会产生耐药性,只对 60%~70% 的患者有效,其中可能涉及到抗药抗体生成、靶点变异及个体免疫状态失衡^[19]。常见的耐药类型为原发性耐药(初始无应答)和继发性耐药(疗效逐渐丧失),原发性耐药定义为生物制剂治疗 3~6 个月无临床或实验室改善;继发性耐药则指初始治疗有效后疗效逐渐丧失(通常 ≥ 6 个月),需排除感染、依从性差或非炎症性疼痛(假性耐药)等情况^[20]。

同时,生物制剂具有高度免疫原性,通常会引发机体对它们的免疫反应,通过免疫应答激活 T 细胞和 B 细胞,高达 70% 的患者会表现出免疫原性^[21]。虽然全人源化 mAb 一定程度上可以降低免疫原性,并显示出与人内源性 IgG 相似的特性,但它们无法完全消除 mAb 免疫原性。生物制剂的免疫原性主要表现在产生抗药物抗体(ADA),ADAs 可分为两大类:中和性 ADA 和非中和性 ADA。中和性 ADA 可直接阻断和干扰生物制剂与其所需靶标结合的功能活性;而非中和 ADA 虽然会与生物治疗药物结合,但作用区域不会影响药物与靶标结合的能力^[22]。

目前研究表明影响 ADA 形成的因素与患者本身和药物相互作用有关,ADA 的形成会改变药物的生物利用度、药代动力学和药效学特性,并且通常会降低药物疗效。患者个体因素在耐药性形成中的作用包括遗传背景差异、免疫系统状态和合并用药等,例如携带 HLA-DRB1*04 等位基因的患者更易产生抗药抗体,而合并使用免疫抑制剂(如甲氨蝶呤)可降低抗药抗体发生率^[19]。

2.2 不良反应

生物制剂临床上 ADA 的形成可能导致严重的不良免疫反应,并且还存在许多与其特定靶点相关的不良反应,包括癌症、自身免疫性疾病以及心脏毒性等器官特异性不良事件^[23]。使用生物制剂治疗时,4~82 周会出现眼部表现,最常见的为前葡萄膜炎^[24]。慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病是 TNFi 应用过程中存在的较为罕见的不良反应,其特征是虚弱、感觉功能障碍以及反射减弱或消失^[25]。药物吸收与分布也会产生不良反应,包括注射部位

反应,轻度过敏反应以及胃肠道不适,严重者会加重感染风险。例如,接受依那西普治疗的患者在治疗的前 6 个月会导致合并鼻咽炎(15%)和上呼吸道感染(6%)的风险显著增加^[26]。

3 解决策略

3.1 通过开展治疗药物监测和抗抗体浓度检测考察药物治疗响应关系

治疗药物监测(TDM)是一种临床决策工具,旨在优化生物药物的使用,为 AS 患者提供个性化药物。鉴于患者血清浓度的个体间和个体内差异性很高,生物药物的 TDM 至关重要^[27]。TDM 涉及到测量血清药物浓度和 ADA 水平,被证明是及时评估药物治疗效果的有效工具。主动 TDM 在患者管理中的重要性体现在根据测量时间将生物制剂的浓度维持在治疗窗口内,防止疾病复发并降低并发症的风险^[28]。一项基于 AS 患者采用阿达木单抗治疗的前瞻性队列研究结果表明治疗 12 周的阿达木单抗稳态谷浓度大于 9.8 $\mu\text{g/ml}$ 与临床应答相关,量效关系曲线显示谷浓度维持在 8~12 $\mu\text{g/ml}$ 时,患者治疗获益较为理想^[29]。

评估临床抗药物抗体的经典方法是酶联免疫吸附测定(ELISA),然而当检测非特异性相互作用时,可能会出现混杂因素,部分原因是二抗介导的信号放大^[30]。而电化学发光免疫分析(ECLIA)是一种免疫测定法,适用于单个样本,特异性优于 ELISA,持续时间短且流程自动化,但对仪器设备要求较高^[31]。近年来,液相色谱与串联质谱(LC-MS/MS)联用被应用于蛋白质定量,该技术通过与免疫捕获步骤相结合以从生物样品中提取抗药物抗体,是测量 ADA 的新型平台^[32]。此外,表面等离子体共振(SPR)可实时监测抗原-抗体结合引起的折射率变化,动态分析抗体亲和力,但一般仅用于研究抗体动力学而非临床常规检测^[33]。

3.2 通过开展临床试验和真实世界研究为药物不良反应的预防和管理提供新视角

通过多中心临床试验可招募不同地区、不同病情阶段和多种疾病亚型的患者,使得研究样本能更全面地反映真实情况。此外,统一的标准和严格的质量控制能够保证数据的准确性,精准评估治疗效果。目前,已开展多项与 AS 相关的临床试验。例如,一项为期 24 周的 4 期多中心、前瞻性研究表明皮下注射戈利木单抗(50 mg)对患有 AS 的成年印度患者是安全有效的^[34]。此外,在俄罗斯 23 个中心招募 AS 患者对 IL-17 抑制剂进行为期 17 个月

表 2 不同 ADA 检测方法比较

类型	灵敏度	特异度	可操作性	适用性
ELISA	中等(0.1 ~ 1μg/ml)	低(易受干扰)	需手动操作	常规筛查
ECLIA	高(0.01μg/ml)	高(> 95%)	全自动操作	高通量检测
LC-MS/MS	极高(0.001μg/ml)	极高(> 99%)	前处理复杂	低浓度分析
SPR	高(0.01μg/ml)	中等(需校准)	设备要求高	抗体亲和力研究

的临床试验,收集患者治疗 12、24 和 52 周的就诊后数据,结果显示在用药第一年该药物表现出高保留率、良好的安全性和持续疗效^[35]。除此以外,随着生物制剂在临床实践中的应用范围扩大,可在真实世界中发现更多安全性特征以及联合治疗的可行性。例如,一项真实世界中不同种类生物制剂治疗强直性脊柱炎的前瞻性观察性队列研究表明 IL-17 与 TNFi 在改善疾病活动度上几乎无差异,但 IL-17 抑制剂在减轻患者焦虑和抑郁症状方面可能更具优势^[36]。

3.3 通过人工智能助力生物制剂靶点挖掘、药物设计与评估

现有生物制剂在临床应用中面临的耐药性挑战和免疫相关不良反应,凸显了开发新型靶向生物制剂的迫切临床需求^[37]。借助开展相关研究,让新一代药物可以更精确地作用于致病分子或者细胞,降低对正常免疫功能的干扰,并且避免与非靶点分子特异性结合而引发不良免疫反应。对于下一代生物制剂的研发,聚焦免疫原性优化、分子特异性增强及精准递送技术,如 UST 采用全人源 IgG1 结构,免疫原性低于嵌合抗体(如英夫利昔单抗)。此外,通过取代一个或几个氨基酸来降低片段可结晶(Fc)区域与免疫受体的亲和力,称为 Fc 沉默,是降低单克隆抗体治疗药物免疫效应器功能的既定方法^[38]。而机器学习多被应用于耐药预测和靶点筛选,利用该技术可构建标准化、动态化的数据管理体系,并通过多中心验证与可解释性提升模型的临床实用性。

3.4 整合多组学技术对药物疗效进行预测

通过综合分析基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等多层面生物信息,全面解析 AS 发病的作用通路及关键靶点,从而了解疾病状态和药物作用机制,可以实现精准预测药物疗效^[39]。例如,网络药理学与分子对接技术可以用于处理和分分析多组学数据,揭示生物制剂的作用规律和网络;系统生物学方法可以用于构建生物制剂治疗 AS 的作用模型,预测其药效和副作用^[40]。

4 总结与展望

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,进而严重影响生活质量。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。相信通过不断发展基础科学研究,深入探讨生物制剂的药物耐受性机制,未来可进一步改善 AS 患者的生存质量。

【参考文献】

[1] WANG P, ZHANG S, HU B W, et al. Efficacy and safety of interleukin-17A inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(8): 3053-3065.

[2] SIEPER J, PODDUBNY D. Axial spondyloarthritis[J]. *Lancet*, 2017, 390(10089): 73-84.

[3] LIN D, CHARALAMBOUS A, HANNA S A. Bilateral total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: a systematic review[J]. *EFORT Open Rev*, 2019, 4(7): 476-481.

[4] HARRISON S R, MARZO-ORTEGA H. Have therapeutics enhanced our knowledge of axial spondyloarthritis?[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2023, 25(3): 56-67.

[5] PERROTTA F M, SCRIFIGNANO S, CICCIA F, et al. Therapeutic targets for ankylosing spondylitis - recent insights and future prospects[J]. *Open Access Rheumatol*, 2022, 14: 57-66.

[6] GERRIETS V, GOYAL A, KHADDOUR K. Tumor Necrosis Factor Inhibitors[M]. In: StatPearls. Treasure Island(FL): StatPearls Publishing, 2023.

[7] SON S M, CHOI S H, SHIN J K, et al. Radiologic parameters of ankylosing spondylitis patients treated with anti-TNF-α versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs and sulfasalazine[J]. *Eur Spine J*, 2019, 28(4): 649-657.

[8] KOBAYASHI S, KASHIWAGI T, KIMURA J. Real-world effectiveness and safety of adalimumab for treatment of ankylosing spondylitis in Japan[J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(6): 1007-1012.

[9] 吴珮涵, 王晓霞. 强直性脊柱炎的生物治疗研发进展 [J]. 实用药物与临床, 2022, 25(10): 947-952.

[10] AMATYA N, GARG A V, GAFFEN S L. IL-17 signaling: the Yin and the Yang[J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(5): 310-322.

[11] CAO Z Q, GUO J, LI Q X, et al. Optimal biologic drugs for the

- treatment of ankylosing spondylitis: results from a network meta-analysis and network metaregression[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022; 8316106.
- [12] LUBRANO E, PERROTTA F M. Secukinumab for ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 12; 1587-1592.
- [13] BLAIR H A. Secukinumab: a review in ankylosing spondylitis[J]. *Drugs*, 2019, 79(4): 433-443.
- [14] 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.
- [15] DEODHAR A, PODDUBNY D, PACHECO-TENA C, et al. 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[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(4): 599-611.
- [16] PODDUBNY D, HERMANN K A, CALLHOFF J, et al. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study(TOPAS)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(5): 817-823.
- [17] COATES L C, GOSSEC L, ZIMMERMANN M, et al. Guselkumab provides durable improvement across psoriatic arthritis disease domains: post hoc analysis of a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *RMD Open*, 2024, 10(1): e003977.
- [18] 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.
- [19] 吴培根. 黄连连糖苷组分抗结肠炎的物质基础及分子机制研究 [D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2023.
- [20] 强直性脊柱炎长期管理专家共识(2021 年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(12): 1426-1434.
- [21] VAISMAN-MENTESH A, GUTIERREZ-GONZALEZ M, DEKOSKY B J, et al. The molecular mechanisms that underlie the immune biology of anti-drug antibody formation following treatment with monoclonal antibodies[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1951.
- [22] VAISMAN-MENTESH A, ROSENSTEIN S, YAVZORI M, et al. Molecular landscape of anti-drug antibodies reveals the mechanism of the immune response following treatment with TNF α antagonists[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2921.
- [23] WANG J P, LOU W, LI Y N, et al. Progress in targeted therapy for ankylosing spondylitis: a review[J]. *Medicine*, 2024, 103(48): e40742.
- [24] MD I D, MD E R, MD Z H, et al. Uveitis induced by biological agents used in cancer therapy[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021, 29(7-8): 1370-1374.
- [25] LARSON J, TWOHIG P, HUTCHINS K. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after therapy with infliximab biosimilar[J]. *ACG Case Rep J*, 2023, 10(2): e00993.
- [26] RIOS RODRIGUEZ V, PODDUBNY D. Etanercept for the treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2016, 12(5): 493-500.
- [27] GASPAR V P, IBRAHIM S, ZAHEDI R P, et al. Utility, promise, and limitations of liquid chromatography-mass spectrometry-based therapeutic drug monitoring in precision medicine[J]. *J Mass Spectrom*, 2021, 56(11): e4788.
- [28] PAPAMICHAEL K, CHEIFETZ A S. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: for every patient and every drug[J]? *Curr Opin Gastroenterol*, 2019, 35(4): 302-310.
- [29] DING X L, ZHU R F, WU J, et al. Early adalimumab and anti-adalimumab antibody levels for prediction of primary nonresponse in ankylosing spondylitis patients[J]. *Clin Transl Sci*, 2020, 13(3): 547-554.
- [30] MARTÍNEZ-PRADEDA A, ELBERDÍN L, PORTA-SÁNCHEZ Á, et al. Observational study to compare biological drug concentration quantification techniques and immunogenicity in patients with immune-mediated diseases[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(4): 839.
- [31] HAYRAPETYAN H, TRAN T, TELLEZ-CORRALES E, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay: types and applications[J]. *Methods Mol Biol*, 2023, 2612: 1-17.
- [32] CARNERO L A R, BEDINGER D, COCKLIN S, et al. Identification of polyreactive antibodies by high throughput enzyme-linked immunosorbent assay and surface Plasmon resonance[J]. *J Immunol Methods*, 2025, 539: 113855.
- [33] 江秀玲, 王晓丽, 胡有根, 等. 基于高通量表面等离子体共振技术筛选与 TPBG 具有高亲和力的单克隆抗体研究 [J]. *现代医药卫生*, 2024, 40(14): 2349-2352.
- [34] UPADHYAYA S, KUMAR U, CHANDRASHEKARA S, et al. 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[J]. *J Assoc Physicians India*, 2024, 72(3): 40-46.
- [35] ERDES S, MAZUROV V I, GAYDUKOVA I Z, et al. Real-world retention rate, effectiveness, and safety of netakimab in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: first year results of the LIBRA post-registration safety study[J]. *Dokl Biochem Biophys*, 2024, 518(1): 382-392.
- [36] 牟兴. 真实世界中不同种类生物制剂治疗强直性脊柱炎的前瞻性观察性队列研究 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2023.
- [37] 贾晨, 周素琴, 何君, 等. 重度哮喘靶向生物制剂的研究现状与未来趋势 [J]. *中国合理用药探索*, 2024, 21(11): 12-18.
- [38] LEŠNIK S, HODOŠČEK M, PODOBNIK B, et al. Loop grafting between similar local environments for fc-silent antibodies[J]. *J Chem Inf Model*, 2020, 60(11): 5475-5486.
- [39] 高文雅. 基于多组学技术的黄连解毒汤治疗阿尔茨海默病的作用机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2024.
- [40] 王雨晴, 胡孔法, 胡晨骏. 系统生物学在计算机辅助药物设计领域的应用与发展 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(11): 2868-2875.
- [收稿日期] 2025-02-07 [修回日期] 2025-02-07
[本文编辑] 崔俐俊