

## 重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗非全身型幼年特发性关节炎的临床研究

刘亚东, 卢小伟, 李汉湘, 胡岚翔, 黄成校, 高超

湖北医药学院附属东风医院, 湖北 十堰 442000

**摘要:** **目的** 探讨重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗非全身型幼年特发性关节炎的临床疗效。**方法** 选择2010年9月—2013年9月湖北医药学院附属东风医院收治的非全身型幼年特发性关节炎患儿100例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各50例。对照组给予常规药物治疗。治疗组在对照组基础上皮下注射注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白, 0.4 mg/kg, 2次/周。治疗3个月根据患儿病情进行剂量调整, 若患儿效果较好, 则重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白改为1次/周。两组均连续治疗6个月。观察两组的临床疗效, 同时比较两组治疗前后肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、C反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3)、 $\beta$ 胶原分解片断 ( $\beta$ -CTx)、碱性磷酸酶 (ALP)、白细胞计数 (WBC)、血沉 (ESR) 和血小板计数 (PLT) 的变化。监测两组前臂、L2~4腰椎正侧位和股骨Ward's三角骨密度的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为68.0%、88.0%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。治疗后, 两组患儿TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-1 $\beta$ 、MMP-3、WBC、ESR、PLT水平均显著下降, ALP显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 且治疗组的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。治疗后, 两组患儿腰椎正位、腰椎侧位骨密度显著上升, 与治疗前相比差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 且治疗组治疗后腰椎正位、腰椎侧位骨密度显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。**结论** 重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗非全身型幼年特发性关节炎具有较好的临床疗效, 可改善患儿骨质疏松状况, 其作用机制可能与降低患儿血清炎症因子水平有关。

**关键词:** 重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白; 幼年特发性关节炎; 肿瘤坏死因子 $\alpha$ ; C反应蛋白; 白细胞介素-1 $\beta$ ; 基质金属蛋白酶-3;  $\beta$ 胶原分解片断; 碱性磷酸酶

中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)09-1128-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.09.019

## Clinical study on Recombinant Human Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ Receptor II: IgG Fc Fusion Protein for injection in treatment of non systemic juvenile idiopathic arthritis

LIU Ya-dong, LU Xiao-wei, LI Han-xiang, HU Lan-xiang, HUANG Cheng-xiao, Gao Chao  
Dongfeng Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Recombinant Human Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Receptor II: IgG Fc Fusion Protein for injection in treatment of non systemic juvenile idiopathic arthritis. **Methods** Patients (100 cases) with non systemic juvenile idiopathic arthritis in Dongfeng Hospital, Hubei University of Medicine from September 2010 to September 2013 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. The patients in the control group were given routine drug. The patients in the treatment group were sc administered with Recombinant Human Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Receptor II: IgG Fc Fusion Protein for injection, 0.4 mg/kg, twice weekly. After three months, the dosage was adjusted according to the state of illness. If clinical effect was better, the dosage was adjusted once weekly. The patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of TNF- $\alpha$ , CRP, IL-1 $\beta$ , MMP-3,  $\beta$ -CTx, ALP, WBC, ESR, and PLT in two groups before and after treatment were compared. The changes of bone mineral density about forearm, L2 — L4 lumbar normotopia

收稿日期: 2015-06-05

作者简介: 刘亚东 (1976—), 男, 主治医师, 研究方向是骨科疾病的诊断和治疗。Tel: 13872832015 E-mail: hblydgc@126.com

and side position and the femoral Ward's triangle in two groups were monitored. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 68.0% and 88.0%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of TNF- $\alpha$ , CRP, IL-1 $\beta$ , MMP-3, WBC, ESR, and PLT in two groups were significantly reduced, and ALP was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And these indicators in treatment group improved better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, bone mineral density about lumbar spine normotopia and side position were significant increase, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, bone mineral density about lumbar spine normotopia and side position in treatment group were significant higher than those in the control group, with significant differences between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Recombinant Human Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Receptor II: IgG Fc Fusion Protein for injection has good clinical efficacy in treatment of non systemic juvenile idiopathic arthritis, and can improve osteoporosis, whose mechanism may be associated with lower levels of serum inflammatory factors.

**Key words:** Recombinant Human Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Receptor II: IgG Fc Fusion Protein for injection; juvenile idiopathic arthritis; TNF- $\alpha$ ; CRP; IL-1 $\beta$ ; MMP-3;  $\beta$ -CTx; ALP

非全身型幼年特发性关节炎是小儿常见的慢性疾病, 该病以持续的关节炎为特征<sup>[1]</sup>, 临床表现为疼痛、肿胀和活动受限。目前对于幼年特发性关节炎的发病机制仍不完全清楚, 有报道称幼年特发性关节炎是由多种原因共同导致的自身免疫性疾病, 其发病可能与环境、遗传或感染有关<sup>[2]</sup>。Watanabe等<sup>[3]</sup>报道称幼年特发性关节炎患儿体内包括肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 在内的各种炎性因子表达升高, 从而引起组织炎性损伤; 因此 TNF- $\alpha$  拮抗剂被推荐用于临床治疗幼年特发性关节炎。综合相关文献发现目前有关 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗幼年特发性关节炎患儿方面的研究主要集中于部分病例报告或临床疗效, 而关于其作用机制的研究较少。为了进一步评估 TNF- $\alpha$  拮抗剂对幼年特发性关节炎的治疗价值, 本研究对幼年特发性关节炎患儿采用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白进行治疗, 并分析相关作用机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2010 年 9 月—2013 年 9 月湖北医药学院附属东风医院收治的非全身型幼年特发性关节炎患儿 100 例为研究对象, 其中, 男 68 例, 女 32 例; 年龄 4~16 岁, 平均年龄 (9.5 $\pm$ 3.7) 岁。病程 15~48 个月, 平均病程 (26.5 $\pm$ 9.5) 个月。其中多关节炎 31 例, 少关节炎 28 例, 附着点炎症相关性关节炎 41 例。

纳入标准 符合国际风湿病学联盟 (ILAR) 制定的幼年特发性关节炎诊断标准<sup>[4]</sup>; 入院时接受糖皮质激素、非甾体抗炎药等传统治疗方案治疗, 但疗效不佳或病情反复发作; 取得家长同意, 并签署

知情同意书。

排除标准 结核或乙肝等病毒感染者; 肝肾功能异常者; 对研究药物存在过敏的患儿。

### 1.2 药物

注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白由上海中信国健药业股份有限公司生产, 规格 25 mg/瓶, 产品批号 100721; 甲氨蝶呤片由上海信谊药厂有限公司生产, 规格 2.5 mg/片, 产品批号 100317。

### 1.3 分组和治疗方法

100 例患儿按照随机数字表法随机分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。其中, 对照组男 32 例, 女 18 例, 平均年龄为 (9.6 $\pm$ 3.3) 岁, 平均病程为 (26.4 $\pm$ 8.7) 个月。治疗组男 36 例, 女 14 例, 平均年龄 (9.3 $\pm$ 2.9) 岁, 平均病程 (27.1 $\pm$ 10.3) 个月。两组患儿的一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患儿常规给予小剂量糖皮质激素、非甾体抗炎药、抗风湿药等治疗。治疗组患儿在对照组基础上皮下注射注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白, 0.4 mg/kg, 2 次/周。治疗 3 个月根据患儿病情进行剂量调整, 若患儿效果较好, 则重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白改为每周 1 次。两组患儿均连续治疗 6 个月后观察临床疗效。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[5]</sup>

参考美国风湿病学会制定的疗效标准, 综合评估体温、关节肿胀指数、关节肿胀数、关节压痛指数、关节压痛数、关节活动度、关节整体评分、C 反应蛋白、红细胞沉降率等, 改善率是由治疗前后

各指标差值得出改善率，再将各指标改善率加起来除以项目数算得。其中，缓解：总改善率≥75%；有效：总改善率 50%~74%；好转：总改善率 30%~49%；无效：总改善率≤29%。

总有效率=(缓解+有效+好转)/总例数

### 1.5 观察指标

分别于治疗前后空腹状态下抽取患儿外周静脉血 5 mL，高速离心 (15 000 r/min) 5 min 后，分离血清，于-80 ℃ 条件下待检。肿瘤坏死因子 α (TNF-α)、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-1β (IL-1β)、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3) 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测，相关试剂盒由上海劲马生物科技有限公司提供。骨代谢转换生化标志物血清 β 胶原分解片断 (β-CTx) 选择电化学发光分析法进行检测，相关试剂盒购于罗氏公司。碱性磷酸酶 (ALP) 采用碱性磷酸酶染色试剂盒法，试剂盒由上海君瑞生物技术有限公司提供。采用 HITACHI 8200 型血细胞分析仪检测患儿治疗前后血液白细胞计数 (WBC)、血沉 (ESR) 和血小板计数 (PLT)。分别于治疗前后采用 X 线光束法检测两组患儿骨密度，检测部位包括前臂、L2~4 腰椎正侧位和股骨 Ward's 三角。

### 1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无恶心、呕吐、腹痛、腹泻、头痛、眩晕、耳鸣、皮疹等不良反应发生。

### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行统计学分析，计量数据以  $\bar{x} \pm s$  形式表示，组间比较采用 *t* 检验，计数资料用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效 11 例，有效 17 例，好转 6 例，总有效率为 68.0%；治疗组显效 18 例，有效 21 例，好转 5 例，总有效率为 88.0%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

### 2.2 两组炎症因子水平比较

治疗后，两组患儿 TNF-α、CRP、IL-1β、MMP-3 水平均显著下降，ALP 显著升高，同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；且治疗组的改善程度优于对照组，两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

### 2.3 两组血液指标比较

治疗后，两组患儿 WBC、ESR、PLT 均显著降低 ( $P < 0.05$ )，同组治疗前后差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；且治疗组的改善程度优于对照组，两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

### 2.4 两组骨密度变化比较

两组腰椎正位、腰椎侧位骨密度显著上升，与治疗前相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；且治疗组治疗后腰椎正位、腰椎侧位骨密度显著高于对照组，两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	11	17	6	16	68.0
治疗	50	18	21	5	6	88.0*

与对照组比较：\* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

Table 2 Comparison on levels of inflammatory factor between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

组别	观察时间	TNF-α/(μg·L <sup>-1</sup> )	CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	IL-1β/(μg·L <sup>-1</sup> )	MMP-3/(mg·L <sup>-1</sup> )	β-CTx/(μg·L <sup>-1</sup> )	ALP/(U·L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	8.27±4.26	35±16	3.77±1.46	1.21±0.53	1.9±1.2	147±41
	治疗后	4.04±1.15*	13±5* <sup>▲</sup>	3.01±0.78*	0.98±0.14*	1.9±0.8	218±53*
治疗	治疗前	8.08±3.05	37±18	3.61±5.91	1.12±0.32	2.0±1.5	151±37
	治疗后	3.14±1.19* <sup>▲</sup>	9±4* <sup>▲</sup>	2.19±0.33* <sup>▲</sup>	0.87±0.13* <sup>▲</sup>	2.0±1.7	257±57* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较：\* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：<sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表3 两组血液指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )Table 3 Comparison on blood indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

组别	观察时间	WBC/( $10^9 \cdot L^{-1}$ )	ESR/( $mm \cdot h^{-1}$ )	PLT/( $10^9 \cdot L^{-1}$ )
对照	治疗前	12.10 ± 3.12	59.62 ± 31.73	241.91 ± 143.74
	治疗后	9.73 ± 2.64*▲	29.54 ± 3.40*	213.31 ± 79.39*
治疗	治疗前	11.71 ± 2.72	60.51 ± 23.51	239.31 ± 115.14
	治疗后	7.20 ± 1.51*▲	16.33 ± 5.91*▲	195.42 ± 33.38*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表4 两组骨密度变化比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )Table 4 Comparison on changes of bone mineral density between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

组别	观察时间	前臂/( $g \cdot cm^{-2}$ )	Ward's 三角区/( $g \cdot cm^{-2}$ )	腰椎正位/( $g \cdot cm^{-2}$ )	腰椎侧位/( $g \cdot cm^{-2}$ )
对照	治疗前	0.47 ± 0.07	0.63 ± 0.17	0.52 ± 0.08	0.54 ± 0.13
	治疗后	0.51 ± 0.06	0.71 ± 0.22	0.61 ± 0.15*	0.64 ± 0.04*
治疗	治疗前	0.47 ± 0.04	0.65 ± 0.21	0.53 ± 0.11	0.55 ± 0.14
	治疗后	0.49 ± 0.12	0.69 ± 0.19	0.70 ± 0.17*▲	0.75 ± 0.07*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 1.6 不良反应

两组患者在治疗过程中均无恶心、呕吐、腹痛、腹泻、头痛、眩晕、耳鸣、皮疹等不良反应发生。

### 3 讨论

幼年特发性关节炎是儿童常见的风湿性疾病,主要分型包括多关节炎型、少关节炎型、全身型等。调查显示<sup>[6]</sup>,幼年特发性关节炎的发病率为0.01%~0.02%;患儿临床表现多为超过8周的慢性关节炎。关于幼年特发性关节炎的发病机制目前仍不清楚,有报道称<sup>[7]</sup>,幼年特发性关节炎患儿体内TNF- $\alpha$ 、IL-2等炎性因子呈高水平表达,提示炎症反应在该病发病中有着重要的作用。甲氨蝶呤、糖皮质激素、非甾体抗炎药是临床上治疗幼年特发性关节炎常用的药物,但是采用甲氨蝶呤等起效时间较慢。康闰等<sup>[8]</sup>研究结果显示甲氨蝶呤的起效时间为6~8周。激素的冲击治疗具有较高的风险和严格的治疗指征。一般来说,全身型幼年特发性关节炎采用糖皮质激素具有较好的效果,但是对非全身型如附着点炎症性关节炎等激素的治疗效果不甚理想。

大量研究证实<sup>[9]</sup>,TNF- $\alpha$ 是幼年特发性关节炎的主要致炎因子,与其他炎症因子一起介导患儿的关节炎;同时参与病变部位关节骨质疏松或骨质吸收的过程。TNF- $\alpha$ 拮抗剂可以缓解关节炎、对抗骨质疏松而起到治疗作用。左雅敏<sup>[10]</sup>研究证实,益赛普即重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合

蛋白能够显著降低机体血清TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 水平,因此在理论上本药能够改善关节炎患儿的炎症状况和对抗患儿骨质疏松的情况。

本研究结果显示,治疗后两组患儿血清TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-1 $\beta$ 水平均呈降低趋势,其中治疗组各因子水平显著低于对照组,与汪珊<sup>[11]</sup>报道一致,说明重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白能够显著降低幼年特发性关节炎患儿的炎症反应。Fujita等<sup>[12]</sup>研究显示,MMP-3表达与一些炎症指标如IL-1、TNF- $\alpha$ 等呈显著正相关关系;向导等<sup>[13]</sup>也证实血清MMP-3水平能够反映幼年特发性关节炎的局部病情变化。本研究同时发现治疗组MMP-3水平显著低于治疗前和对照组,进一步提示重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白的作用机制可能与抑制了患儿体内的炎症反应有关。

研究显示,幼年特发性关节炎患儿体内WBC、PLT、ESR等显著提高,屠志强等<sup>[14]</sup>在研究中也提出WBC、PLT、ESR、CRP等指标可以作为关节炎或幼年特发性关节炎诊断、疾病评估的指标。本研究中,两组患儿治疗后WBC、ESR、PLT水平均显著降低,说明重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白能够显著提高幼年特发性关节炎患儿的治疗效果,这与曾萍等<sup>[15]</sup>报道结论一致。目前常用骨代谢生化指标作为评估机体全身骨代谢情况,而常用的指标有 $\beta$ -CTx、ALP等;其中前者代表骨吸收,

后者代表骨代谢。本研究中,随着治疗的进行幼年特发性关节炎患儿 ALP 水平显著升高,提示随着疾病的好转患儿骨形成不断增强;而治疗组骨形成的能力又显著高于对照组,这对对抗患儿骨质疏松有着重要作用。但是本研究中同时发现两组患儿治疗前后  $\beta$ -CTx 无明显变化,这与程青青<sup>[16]</sup>报道不同,出现这一结果可能与研究样本量偏少有关。另外对治疗后骨密度进行检测发现,两组患儿治疗后骨密度均有增加,治疗组治疗后腰椎正位、腰椎侧位骨密度显著高于对照组,而股骨和前臂骨密度无明显变化,这可能是腰椎部位对药物更敏感有关,这一观点也得到 Tanturri 等<sup>[17]</sup>的研究证实。

综上所述,重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗非全身型幼年特发性关节炎具有较好的临床疗效,可改善患儿骨质疏松状况,其作用机制可能与降低患儿血清炎症因子水平有关。

#### 参考文献

- [1] Omar A, Abo-Elyoun I, Hussein H, *et al.* Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody in juvenile idiopathic arthritis (JIA): Correlations with disease activity and severity of joint damage (a multicenter trial) [J]. *Joint Bone Spine*, 2013, 80(1): 38-43.
- [2] Tarakci E, Baydogan S N, Kasapcopur O, *et al.* Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the Turkish version of PedsQL 3.0 Arthritis Module: A quality-of-life measure for patients with juvenile idiopathic arthritis in Turkey [J]. *Qual Life Res*, 2013, 22(3): 531-536.
- [3] Watanabe E, Diniz L R, da Mota L M, *et al.* Pulmonary capillaritis leading to alveolar hemorrhage in a juvenile idiopathic arthritis patient: First description [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(6): 1855-1857.
- [4] 何晓琥. 幼年特发性关节炎加拿大埃得蒙顿 2001(国际风湿病学联盟新的分类标准讨论稿) [J]. *中华风湿病学杂志*, 2002, 6(1): 62-63.
- [5] 吕芳, 李兴福. 2010 年美国风湿病学会联合欧洲抗风湿病联盟的类风湿关节炎分类标准解读 [J]. *诊断学理论与实践*, 2010, 9(4): 307-310.
- [6] 中国全身型幼年特发性关节炎多中心研究协作组. 中国 557 例全身型幼年特发性关节炎临床特征和预后分析的多中心研究 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17(3): 173-178.
- [7] Weiss P F, Beukelman T, Schanberg L E, *et al.* Enthesitis-related arthritis is associated with higher pain intensity and poorer health status in comparison with other categories of juvenile idiopathic arthritis: The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry [J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(12): 2341-5231.
- [8] 康 闽, 吴凤岐, 苏改秀, 等. 英夫利西单抗在重症多关节炎型幼年特发性关节炎中的应用 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(3): 217-219.
- [9] Elhai M, Wipff J, Bazeli R, *et al.* Radiological cervical spine involvement in young adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(2): 267-275.
- [10] 左雅敏. 益赛普联合柳氮磺吡啶治疗 80 例类风湿性关节炎的临床研究 [J]. *现代预防医学*, 2011, 38(13): 2646-2647, 2649.
- [11] 汪 珊. 生物制剂益赛普联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿性关节炎的疗效观察 [J]. *重庆医学*, 2013, 42(26): 3100-3101, 3104.
- [12] Fujita K, Ando T, Ohba T, *et al.* Age-related expression of MCP-1 and MMP-3 in mouse intervertebral disc in relation to TWEAK and TNF- $\alpha$  stimulation [J]. *J Orthop Res*, 2012, 30(4): 599-605.
- [13] 向 导, 袁 林, 苏林冲, 等. 金边祛风饮对类风湿关节炎滑膜细胞 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 MMP-3 表达的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2013, 29(9): 952-954, 959.
- [14] 屠志强, 曹兰芳, 蔡宇波, 等. 依那西普对幼年特发性关节炎患儿外周血单核细胞核内核因子- $\kappa$ B 表达的影响 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(9): 656-658, 679.
- [15] 曾 萍, 谢 颖, 唐 盈, 等. 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗幼年特发性关节炎二年临床随访观察研究 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2014, 18(2): 95-99.
- [16] 程青青, 万伟国, 黄 琼, 等. 抗酒石酸酸性磷酸酶 5b I 型胶原 C 端肽骨特异性碱性磷酸酶在银屑病关节炎骨质破坏中的意义 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17(5): 303-306.
- [17] Tanturri de Horatio L, Damasio M B, Barbuti D, *et al.* MRI assessment of bone marrow in children with juvenile idiopathic arthritis: Intra-and inter-observer variability [J]. *Pediatr Radiol*, 2012, 42(6): 714-20.