

三维放射学对化疗后儿童横纹肌肉瘤患者生存预测研究

彭耀宗¹, 彭宇明², 尹一伟¹

(湖南省儿童医院, 1. 放射科, 2. 普外一科, 湖南 长沙, 410007)

摘要: 目的 评估三维放射学预测化疗后儿童横纹肌肉瘤(RMS)患者的生存状况。方法 回顾性分析66例接受化疗的RMS患者,采用4种方法测量化疗前后磁共振成像或计算机断层扫描图像上的肿瘤大小,采用1D-实体肿瘤反应评价标准(1D-RECIST)测量肿瘤最大直径;2D-世界卫生组织(2D-WHO)计算2个最大直径的乘积;3D-欧洲儿童软组织肉瘤研究组(3D-EpSSG)计算3个最大直径的乘积;3D-OsiriX 计算软件辅助下的肿瘤体积。根据每种方法建议的阈值,将患者分为有反应者或无反应者。采用Kaplan-Meier图、log-rank检验和Cox回归分析比较肿瘤反应与生存期。结果 Kaplan-Meier结果显示,3种方法有反应者的5年无事件生存期(5y-EFS)长于无反应者,且3D-EpSSG在评估有反应者和无反应者之间的差异方面优于1D-RECIST或2D-WHO评估($P_{1D-RECIST} = 0.018$, $P_{2D-WHO} = 0.007$, $P_{3D-EpSSG}$ 和 $P_{3D-OsiriX} < 0.001$)。1D-RECIST的校正5y-EFS的危险比为3.57($P = 0.016$),2D-WHO的校正危险比为5.05($P = 0.004$),3D-EpSSG为14.40($P < 0.001$),3D-OsiriX为11.60($P < 0.001$)。结论 早期肿瘤的反应是RMS的一个重要预后因素,3D-EpSSG和3D-OsiriX方法对RMS化疗后的生存预测优于1D-RECIST和2D-WHO。

关键词: 儿科; 影像学; 横纹肌肉瘤; 反应评估; 生存预测; 化疗

中图分类号: R 445; R 739.9 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)02-113-06 DOI: 10.7619/jcmp.20213049

Prediction of survival in children with rhabdomyosarcoma after chemotherapy by three-dimensional radiology

PENG Yaozong¹, PENG Yuming², YIN Yiwei¹

(1. Department of Radiology, 2. the First Department of General Surgery, Hunan Children's Hospital, Changsha, Hunan, 410007)

Abstract: Objective To evaluate the survival situations of children with rhabdomyosarcoma (RMS) after chemotherapy predicted by three-dimensional radiology. **Methods** A total of 66 patients with RMS who received chemotherapy were retrospectively analyzed. Four methods were used to measure the tumor size on magnetic resonance or computed tomography images before and after chemotherapy. Maximal diameter was measured with Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (1D-RECIST); multiplying the two maximal diameters was calculated with World Health Organization (2D-WHO); multiplying the three maximal diameters was calculated with European pediatric soft tissue sarcoma Study Group (3D-EpSSG); a software-assisted volume assessment was measured with the 3D-OsiriX. Patients were classified as responders or non-responders based on the proposed thresholds for each method. Tumor response was compared with survival using Kaplan-Meier plots, the log-rank test, and Cox's regression. **Results** Kaplan-Meier results showed that among the three methods, 5-year event free survival (5y-EFS) responders were longer than non-responders, and the difference of 3D-EpSSG evaluation between responder and non-responder was better than 1D-RECIST or 2D-WHO ($P_{1D-RECIST} = 0.018$, $P_{2D-WHO} = 0.007$, $P_{3D-EpSSG}$ and $P_{3D-OsiriX} < 0.001$). In terms of 5y-EFS between the two groups, the adjusted hazard ratio of 1D-RECIST was 3.57 ($P = 0.016$), 5.05 for 2D-WHO ($P = 0.004$), 14.40 for 3D-EpSSG ($P < 0.001$), and 11.60 for 3D-OsiriX ($P < 0.001$). **Conclusion** Early tumor response is confirmed as a significant prognostic factor in RMS, and 3D-EpSSG and 3D-OsiriX methods are superior to 1D-RECIST and 2D-WHO in predicting survival after chemotherapy for RMS.

Key words: pediatric department; imaging; rhabdomyosarcoma; response assessment; survival prediction; chemotherapy

软组织肉瘤约占儿童恶性肿瘤的 7%，其中最常见的是横纹肌肉瘤(RMS)。亚洲部分地区 RMS 的发病率低于欧美^[1-3]。RMS 是一种侵袭性肿瘤,大部分 RMS 发生于头颈部^[4]。随着诊疗水平的提高,RMS 的治愈率从 25% 提高到 70% 左右,但大多数患者属于非手术治疗类型,需要接受新辅助化疗^[5]。计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)检测肿瘤大小变化能够评估早期化疗反应,已成为预测许多儿童癌症(尤文肉瘤、骨肉瘤、神经母细胞瘤和霍奇金淋巴瘤)的重要因素^[6-8]。3D-欧洲儿童软组织肉瘤研究组(3D-EpSSG)提出,根据治疗后肿瘤放射学的变化决定进一步的治疗方案^[4]。然而,早期肿瘤反应对预后的影响以及肿瘤大小的测量方式目前尚存争议^[9]。文献^[10]报道,1D-实体肿瘤反应评价标准(1D-RECIST)和 2D-世界卫生组织(2D-WHO)适用于成人球形肿瘤的测量。然而,大多数 RMS 不对称生长形成非球形结构^[11]。因此,EpSSG 和美国儿童肿瘤协作组(COG)提出了一种新的基于测量肿瘤的 3 个最大直径的体积测量方法^[12]。前期研究比较了 RMS 患者的 EpSSG 和 1D-RECIST 方法,发现这两者的可靠性和预测性能欠佳^[5],同时提出三维测量肿瘤大小对于预测小儿尤文肉瘤的预后有更强的性能^[13-15]。本研究采用 4 种放射学方法(1D-RECIST、2D-WHO、3D-EpSSG 和 3D-Osirix)评估 RMS 对化疗的反应,以确定临床具有最强预测结果性能的方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经湖南省儿童医院伦理委员会审批,患者家属签署知情同意书。回顾性分析 2008 年 1 月—2020 年 12 月 66 例就诊的 RMS 患者的临床资料。患者平均年龄(7.82 ± 5.14)岁,从诊断到评估肿瘤化疗反应的时间为 1.80 ~ 6.00 个月,中位时间为 2.45 个月。纳入标准:病理学检查证实为 RMS 者;无远处转移者;化疗前后影像学资料完整者。排除标准:化疗前接受手术切除或放射治疗者;存在化疗禁忌证者。患者一般资料见表 1。

1.2 化疗方案

基础化疗方案:异环磷酰胺(哈尔滨三联药业股份有限公司,国药准字 H20083648) 3 g/m²,第 1 天和第 2 天静脉滴注 3 h;长春新碱(江苏省勤奋

表 1 患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)[n(%)] [M(P₂₅, P₇₅)]

特征	数值	
性别	男	34(51.52)
	女	32(48.48)
年龄/年		7.82 ± 5.14
病理学类型	胚胎型	49(74.24)
	腺泡型	16(24.24)
	其他	1(1.52)
化疗前肿瘤大小	中位最大直径/cm	5.85(1.58, 20.15)
	中位横截面积/cm ²	17.01(1.24, 126.00)
	中位 3D-EpSSG 体积/cm ³	41.09(2.58, 950.00)
	中位 3D-Osirix 体积/cm ³	39.42(2.41, 927.00)
化疗后肿瘤大小	中位最大直径/cm	3.17(0, 22.00)
	中位横截面积/cm ²	5.03(0, 128.35)
	中位 3D-EpSSG 体积/cm ³	7.18(0, 1 441.53)
	中位 3D-Osirix 体积/cm ³	7.09(0, 1 500.44)
T 分期	T ₁ 期	19(28.79)
	T ₂ 期	47(71.21)
N 分期	N ₀ 期	53(80.30)
	N ₁ 期	13(19.70)
风险	低危	13(19.70)
	中危	49(74.24)
	高危	4(6.06)

药业有限公司,国药准字 H32024288) 1.5 mg/m²,治疗的前 7 周每周 1 次,随后每个疗程第 1 天行化疗;化疗第 1 天给予放线菌素(瀚晖制药有限公司,国药准字 H20023504) 1.5 mg/m²。

1.3 肿瘤大小的测量

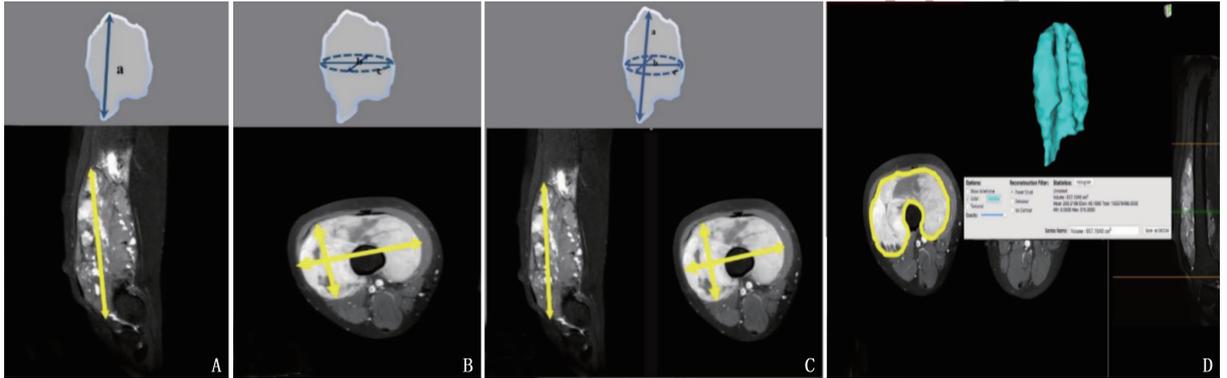
所有患者化疗前后接受 CT 或 MR 扫描以测量肿瘤大小。CT 扫描使用 Somatom Definition Flash 128, MR 扫描使用 1.5T Achieva。采用 4 种方法测量肿瘤的大小,见图 1。1D-RECIST:依据实体瘤疗效评价标准(RECIST)指南在任意平面(轴向、冠状面或矢状面)测量最长肿瘤直径,化疗后在相同平面上测量最大直径。2D-WHO:肿瘤的横截面积是轴向平面上肿瘤最长总直径和最长垂直直径乘积。3D-EpSSG:根据 EpSSG RMS 指南评估肿瘤的 3 个最大直径。在肿瘤表面积最大切面上,在轴面上测量 2 个最大垂直直径(a 和 b),在矢状面或冠状面上测量颅尾径(c)。肿瘤体积的计算公式为 a × b × c × π/6。采用 3D-Osirix 软件辅助测量体积。

1.4 肿瘤反应评估

肿瘤对化疗的反应计算方式为直径(1D-RECIST)、表面积(2D-WHO)或体积(3D-EpSSG 和 3D-Osirix)相对于化疗前肿瘤大小的增加或减少百分比。(化疗后的数据 - 化疗前的数据)/化疗前的数据 × 100%。化疗完成后,评估肿瘤对化疗药的反应,并根据 1D-RECIST、2D-WHO 和 3D-EpSSG 下肿瘤体积的变化对治疗反应阈值进行分类:完全反应(CR)定义为体积完全减小;部分反应(PR)

在 1D-RECIST 中定义为体积减少 30% ~ <100%，在 2D-WHO 中定义为体积减少 50% ~ 100%，在 3D-EpSSG 和 3D-Osirix 中定义为体积减少 66% ~ 90%；病情进展(PD)在 1D-RECIST 中定义为体积

增加超过 20%，在 2D-WHO 中定义为体积增加超过 25%，在 3D-EpSSG 和 3D-Osirix 中定义为体积增加超过 40%；病情稳定(SD)在 3 种方式中均定义为非 PR 和 PD^[16-17]。



A: 1D-RECIST; B: 2D-WHO; C: 3D-EpSSG; D: 3D-Osirix.

图 1 4 种测量肿瘤大小的方法

1.5 统计学分析

采用 SAS 9.4 (SAS Institute Inc., USA) 对数据进行统计分析,定量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。采用 Kaplan-Meier 法评估生存期,单变量 Cox 分析评估肿瘤大小的变化和反应分类,多变量 Cox 回归分析研究加入混杂因素后放射学反应的预测价值变化。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

35 例患者(53.03%)被归类为 1D-RECIST 的应答者,39 例患者(59.09%)被归类为 2D-WHO 应答者,56 例患者(84.85%)被归类为 3D-EpSSG 的应答者,55 例患者(83.33%)被归类为 3D-Osirix 的应答者,见图 3。

2 结果

2.1 肿瘤反应评估结果

所有方法中,肿瘤大小缩小百分比在患者中的分布都是高度偏斜的,并且偏斜程度随着尺寸的增大而增大。1D-RECIST 化疗后,肿瘤大小的中位缩小率为 32.52%, 2D-WHO 为 59.40%, 3D-EpSSG 为 70.71%, 3D-Osirix 为 74.32%, 见图 2。

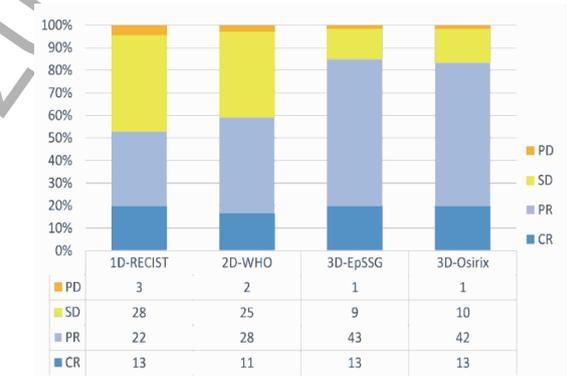


图 3 4 种方法评估的 4 类化疗反应

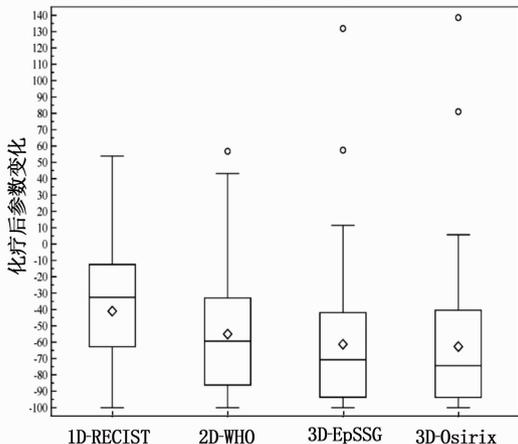


图 2 4 种方法患者肿瘤大小百分比变化的盒形图

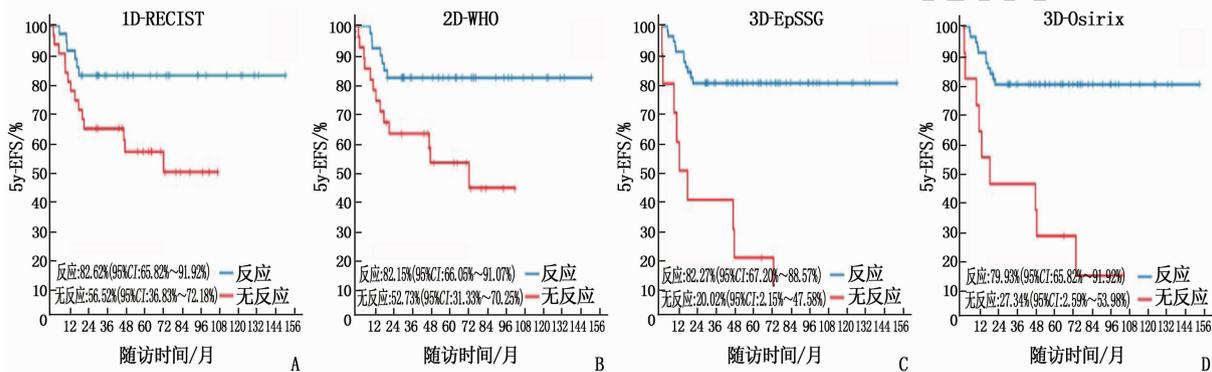
2.2 放射学反应和生存期比较

化疗反应者的 5 年无事件生存期(5y-EFS)长于非反应者[1D-RECIST 为 82.62% ($P = 0.018$), 2D-WHO 为 82.15% ($P = 0.007$), 3D-EpSSG 为 82.27% ($P < 0.001$), 3D-Osirix 为 79.93% ($P < 0.001$)]。无反应患者中,3D-EpSSG 和 3D-Osirix 预测的 5y-EFS 短于 1D-RECIST 和 2D-WHO, 相应的 95% 置信区间(95% CI)无明显重叠,见图 4。4 种方法对有反应者和无反应者总生存期(OS)的预测见图 5。

单变量 Cox 回归分析表明,化疗反应是 5y-EFS 的一个重要预后因素,且 4 种方法 5y-EFS 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$): 危险比

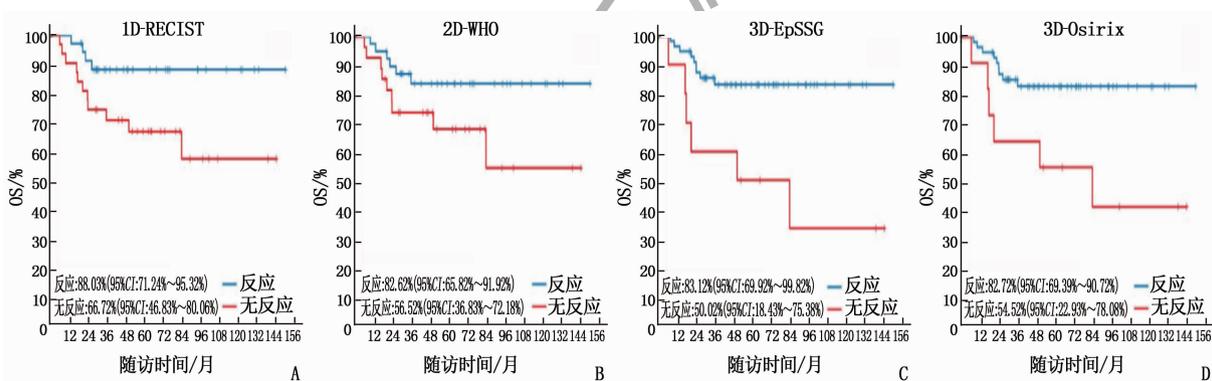
(HR) 和 95% CI 大部分重叠, 相应的 Uno 值具有可比性, 见表 2。此外, 肿瘤反应也是除 2D-WHO 外其他方法的 OS 的预后因素。

4 种方法比较发现, 肿瘤体积缩小百分比是预测 5y-EFS 的重要因素, 但不是 OS 的预测因素, 见表 3。



A: 1D-RECIST 评估; B: 2D-WHO 评估; C: 3D-EpSSG 评估; D: 3D Osirik 评估。

图 4 4 种方法对有反应者和无反应者 5y-EFS 的预测



A: 1D-RECIST 评估; B: 2D-WHO 评估; C: 3D-EpSSG 评估; D: 3D Osirik 评估。

图 5 4 种方法对有反应者和无反应者 OS 的预测

表 2 2 种反应类型的单变量 Cox 回归模型分析

指标	方法	HR	95% CI	P	Uno 一致统计量	标准差
5y-EFS	1D-RECIST	3.00	1.15 ~ 7.81	0.025	0.64	0.09
	2D-WHO	3.29	1.31 ~ 8.25	0.011	0.66	0.09
	3D-EpSSG	7.09	2.91 ~ 17.25	<0.001	0.69	0.06
	3D-Osirik	5.74	2.37 ~ 13.91	<0.001	0.68	0.06
OS	1D-RECIST	3.30	1.05 ~ 10.36	0.041	0.66	0.11
	2D-WHO	2.45	0.87 ~ 6.89	0.090	0.64	0.13
	3D-EpSSG	4.34	1.54 ~ 12.26	0.006	0.67	0.07
	3D-Osirik	3.67	1.30 ~ 18.38	0.014	0.66	0.07

表 3 肿瘤缩小百分比的单变量 Cox 回归模型分析

指标	方法	HR	95% CI	P	Uno 一致统计量	标准差
EFS	1D-RECIST	1.22	1.05 ~ 1.42	0.010	0.69	0.13
	2D-WHO	1.17	1.06 ~ 1.30	0.003	0.70	0.08
	3D-EpSSG	1.17	1.07 ~ 1.29	0.001	0.70	0.09
	3D-Osirik	1.10	1.03 ~ 1.18	0.005	0.72	0.07
OS	1D-RECIST	1.12	0.97 ~ 1.28	0.121	0.67	0.15
	2D-WHO	1.11	0.99 ~ 1.24	0.068	0.66	0.11
	3D-EpSSG	1.05	0.96 ~ 1.15	0.262	0.68	0.13
	3D-Osirik	1.07	0.98 ~ 1.15	0.148	0.68	0.11

多变量分析中,所有方法调整后的 HRs 高于未经调整的值。在 5y-EFS 方面,3D-EpSSG 和 3D-Osirix 的调整后 HR 值高于 1D-RECIST 或 2D-WHO,相应的 95% CI 无明显重叠。对于 OS,2D-WHO 调整后的 HR 差异无统计学意义($P = 0.085$)。肿瘤大小与部位、组织学与诊断年龄、组织学与肿瘤反应均显著相关($P = 0.004$),2D-WHO 评价肿瘤的组织学与肿瘤反应之间有显著相关性($P = 0.043$),但其他预后因素之间无显著相关性($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 2 种反应类型患者的多变量 Cox 回归模型分析

指标	方法	HR	95% CI	P
5y-EFS	1D-RECIST	3.57	1.27 ~ 10.00	0.016
	2D-WHO	5.05	1.66 ~ 15.34	0.004
	3D-EpSSG	14.40	4.51 ~ 46.02	<0.001
	3D-Osirix	11.60	3.61 ~ 37.29	<0.001
OS	1D-RECIST	3.74	1.07 ~ 12.97	0.038
	2D-WHO	2.77	0.87 ~ 8.87	0.085
	3D-EpSSG	7.90	2.05 ~ 30.35	0.003
	3D-Osirix	6.73	1.74 ~ 26.00	0.003

3 讨论

本研究发现,无论采用何种放射学方法评估肿瘤大小,肿瘤对化疗的反应与 EFS 显著相关,且 3D-EpSSG 和 3D-Osirix 在预测 5y-EFS 方面优于 1D-RECIST 或 2D-WHO,证明早期反应是预测 RMS 患者生存的重要因素。DANTONELLO T M 等^[18]研究中,当采用肿瘤体积缩小来评估反应时,对化疗反应者的预后明显优于无反应者。CHUNG M H 等^[19]研究发现,采用 1D-RECIST 或 3D-EpSSG 评估反应结果显示,化疗不良反应与不良预后相关。国际儿科肿瘤学会恶性间质瘤组和 COG 最近研究^[20]发现,2D-WHO 测量的早期放射学反应不具备预后价值。这些研究结果存在争议的原因可能是,既往研究中放射学反应是由每个机构的放射科医生测量的,没有统一标准,造成了偏倚^[21]。本研究结果也与其他儿童肿瘤的研究结果一致,对化疗的反应可以预测尤文肉瘤、骨肉瘤、霍奇金淋巴瘤和神经母细胞瘤的结局^[22]。三维测量在预测成人胃肠道间质瘤、肺癌和小儿尤文肉瘤的临床结局方面比 1D-RECIST 或 2D-WHO 更敏感。

本研究中,采用 3D-EpSSG 和 3D-Osirix 评估的无反应者 5y-EFS 比 1D-RECIST 或 2D-WHO

短,5y-EFS 相关的调整 HR 较高,这表明测量更多的维度可以更好地对反应进行分类,实现与临床结果更强的关联。与 1D-RECIST 和 2D-WHO 相比,3D-EpSSG 和 3D-Osirix 将更多的患者归类为反应者,这是由于肿瘤体积的减小幅度要大于直径和横截面积减小的幅度^[23]。本研究结果证实,1D-RECIST 和 2D-WHO 倾向于低估治疗反应。RMS 2005 EpSSG 方案要求早期化疗中有反应才能继续一线化疗,而反应较差的患者则改用不同的二线方案^[4]。放射学反应的评估在早期识别无反应者时必须高度敏感才能避免继续无效治疗,并采用更积极的治疗方法以改善预后。

计算机测量肿瘤体积可提供更准确的肿瘤大小评估,并被认为是评估尤文肉瘤反应的重要方法。在成人胶质瘤中,软件辅助的体积计算较一维 RECIST 或二维 WHO 更准确^[13]。然而本研究发现,3D-EpSSG 和 3D-Osirix 的可信度与生存期无显著相关性。因此,不建议在临床实践中采用软件辅助体积评估,因为其耗时更长。化疗反应是影响 RMS 患者预后的重要因素,与一维和二维评估相比,三维评估方法预测效果更好,但 3D-EpSSG 和 3D-Osirix 预测效果相当,所以建议在临床实践中使用耗时较短的 3D-EpSSG 以优化化疗方案,改善预后。

参考文献

- [1] BHAMBHAVANI H P, ZAMORA A, SHKOLYAR E, et al. Development of robust artificial neural networks for prediction of 5-year survival in bladder cancer[J]. Urologic Oncology, 2020, 39(3): 7-12.
- [2] KERIN Ū, WOLOHAN C, COOKE K. Rhabdomyosarcoma: an overview and nursing considerations[J]. Br J Nurs, 2018, 27(6): 328-332.
- [3] ANTONI A J, WAGNER L M. Pursuing Precision: Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors for Treatment of Pediatric Solid Tumors[J]. Cancers, 2021, 13(14): 3531-3536.
- [4] 夏天,姚伟,沈剑,等.单中心儿童横纹肌肉瘤临床特征及与预后相关性 168 例回顾性队列研究[J].中华小儿外科杂志,2021,42(8):736-744.
- [5] 徐艳丽.儿童横纹肌肉瘤预后因素分析[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2017,22(5):272-276.
- [6] 文圆,张伟令,张谊,等.儿童头颈部横纹肌肉瘤疾病进展的危险因素及预后分析[J].中华实用儿科临床杂志,2021,36(15):1152-1156.
- [7] 张琳,熊昊,李建新,等.儿童横纹肌肉瘤预后模型的构建及验证[J].临床肿瘤学杂志,2021,26(7):622-628.
- [8] 刘燕飞,张娜,李娟,等.儿童骨外尤文肉瘤误诊病例临

- 床病理分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(21): 1651-1655.
- [9] 周恒花, 汪洋, 李江, 等. 15 例头颈部梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤的临床病理分析[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2019, 17(2): 181-185.
- [10] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1. 1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [11] 韩秀鑫, 张超, 陶芳, 等. 尤文肉瘤的治疗研究进展[J]. 重庆医学, 2019, 48(7): 1191-1195.
- [12] 周莉, 方拥军, 芮耀耀, 等. 儿童横纹肌肉瘤临床治疗评估[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(8): 584-586.
- [13] SINGHAL S, GILL M, SRIVASTAVA C, *et al.* Simplifying Tumor Volume Estimation from Linear Dimensions for Intracranial Lesions Treated with Stereotactic Radiosurgery[J]. *J Med Phys*, 2020, 45(4): 199-205.
- [14] 黎凡, 林维文, 官国先, 等. MRI 测量原发肿瘤体积对 cT3 期低位直肠癌预后指导价值研究[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(4): 365-369.
- [15] GUO FQ. 3-D treatment planning system—Leksell Gamma Knife treatment planning system[J]. *Medical dosimetry: official journal of the American Association of Medical Dosimetrists*, 2018, 43(2): 177-183.
- [16] AGHICHI M, BOE J, ROSENBERG J, *et al.* Three-dimensional radiologic assessment of chemotherapy response in ewing sarcoma can be used to predict clinical outcome[J]. *Radiology*, 2016, 280(3): 905-915.
- [17] SCHOOT R A, MCHUGH K, VAN RIJN R R, *et al.* Response assessment in pediatric rhabdomyosarcoma: can response evaluation criteria in solid tumors replace three-dimensional volume assessments[J]. *Radiology*, 2013, 269(3): 870-878.
- [18] DANTONELLO T M, STARK M, TIMMERMANN B, *et al.* Tumour volume reduction after neoadjuvant chemotherapy impacts outcome in localised embryonal rhabdomyosarcoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(1): 16-23.
- [19] CHUNG M H, GUPTA R K, HSUEH E, *et al.* Humoral immune response to a therapeutic polyvalent cancer vaccine after complete resection of thick primary melanoma and sentinel lymphadenectomy[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(2): 313-319.
- [20] EWIJK R V, VAARWERK B, BREUNIS W B, *et al.* The Value of Early Tumor Size Response to Chemotherapy in Pediatric Rhabdomyosarcoma[J]. *Cancers*, 2021, 13(3): 510-518.
- [21] 刘敏, 刘凌翔. 晚期软组织肉瘤的免疫治疗进展[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(17): 1-5.
- [22] GALLAMINI A, HUTCHINGS M, RIGACCI L, *et al.* Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(24): 3746-3752.
- [23] 刘江华, 毛彦娜, 李彦格, 等. 36 例儿童横纹肌肉瘤疗效分析[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(9): 1598-1601.

(本文编辑: 周冬梅)

(上接第 103 面)

- [27] VERSTOCKT B, ARIJS I, de BRUYN M, *et al.* Increased baseline TNF-driven pathways observed in patients with crohn's disease not responding to infliximab[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): S767.
- [28] VERSTOCKT B, VERSTOCKT S, DEHAIRS J, *et al.* Low TREM1 expression in whole blood predicts anti-TNF response in inflammatory bowel disease[J]. *EBioMedicine*, 2019, 40: 733-742.
- [29] PRINS M M, VERSTOCKT B, FERRANTE M, *et al.* Monocyte TREM-1 levels associate with anti-TNF responsiveness in IBD through autophagy and fcγ-receptor signaling pathways[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 627535.
- [30] BOYAPATI A, SCHWARTZMAN S, MSIHID J, *et al.* Association of high serum interleukin-6 levels with severe progression of rheumatoid arthritis and increased treatment response differentiating sarilumab from adalimumab or methotrexate in a post hoc analysis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(9): 1456-1466.
- [31] REILLY M, MILLER R M, THOMSON M H, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating phase I, healthy subjects study of intravenous OPN-305, a humanized anti-TLR2 antibody[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(5): 593-600.
- [32] ISSUREE P D, PUSHPARAJ P N, PERVAIZ S, *et al.* Resveratrol attenuates C5a-induced inflammatory responses in vitro and in vivo by inhibiting phospholipase D and sphingosine kinase activities[J]. *FASEB J*, 2009, 23(8): 2412-2424.
- [33] TORP C K, BRÜNER M, KELLER K K, *et al.* Vasculitis therapy refines vasculitis mechanistic classification[J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(6): 102829.
- [34] JAYNE D R W, MERKEL P A, SCHALL T J, *et al.* Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(7): 599-609.
- [35] WOODRUFF T M, ARUMUGAM T V, SHIELS I A, *et al.* A potent human C5a receptor antagonist protects against disease pathology in a rat model of inflammatory bowel disease[J]. *J Immunol*, 2003, 171(10): 5514-5520.
- [36] CHEN G, YANG Y, GAO X, *et al.* Blockade of complement activation product C5a activity using specific antibody attenuates intestinal damage in trinitrobenzene sulfonic acid induced model of colitis[J]. *Lab Invest*, 2011, 91(3): 472-483.

(本文编辑: 陆文娟)