

# 强直性脊柱炎的诊治进展

章何陋<sup>1</sup>, 吴奕江<sup>1</sup>, 高炆<sup>1</sup>, 全仁夫<sup>2</sup>

(1. 浙江中医药大学第三临床医学院, 浙江 杭州 310053;

2. 杭州市萧山区中医院, 浙江 杭州 311201)

**摘要** 强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种血清反应阴性的脊柱关节病,其发生与遗传和环境等因素有关,病变早期因无特异性表现而容易误诊或漏诊,病情严重时可导致脊柱活动度丧失。早期诊断和治疗 AS,可以降低 AS 的致残率,有利于改善患者的生活质量。本文从 AS 的病因、诊断及治疗 3 个方面,对 AS 的诊治进展进行了综述。

**关键词** 脊柱炎;强直性;病理过程;诊断;治疗学;综述

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种血清反应阴性的脊柱关节病,多发生于中青年人群,男性略多于女性<sup>[1]</sup>。因种族不同,AS 的患病率也不同<sup>[2]</sup>。目前已知 AS 的发生与人类白细胞抗原 B27(human leucocyte antigen - B27, HLA - B27)的高表达有关,但 AS 的具体发生机制目前尚未完全清楚。AS 主要累及脊柱和骶髂关节,有时也可累及周围关节、眼(葡萄膜炎)、心脏及肺<sup>[3]</sup>。AS 早期无特异性临床表现,容易误诊或漏诊。随着病情发展,AS 患者会出现关节强直及活动功能丧失。早期诊断和治疗 AS,可以降低 AS 的致残率,有利于改善患者的生活质量。近年来有关 AS 的研究逐渐增多,其诊断及治疗方式也有了新的变化,现将 AS 的诊治进展综述如下。

## 1 AS 的病因

**1.1 遗传** 自 Brewerton 等<sup>[4]</sup>发现 AS 的发生与 HLA - B27 密切相关以来,有关 AS 遗传因素的研究逐渐增多。Ramos 等<sup>[5]</sup>报道,AS 患者的 HLA - B27 阳性率约为 90%,而健康人群的 HLA - B27 阳性率约为 5%。Brown 等<sup>[6]</sup>研究发现,同卵双胞胎发生 AS 的一致率为 75%,异卵双胞胎发生 AS 的一致率为 12.5%,HLA - B27 阳性双胞胎发生 AS 的一致率为 27%;而进一步分析发现,HLA - B27、HLA - B60 和 HLA - DR1 与 AS 疾病相关。Chung 等<sup>[7]</sup>研究发现,HLA - B27 阳性个体发生 AS 的风险是 HLA - B27 阴性个体的 200 ~ 300 倍。然而,有文献<sup>[8]</sup>报道,只有 1% ~ 5% 的 HLA - B27 阳性个体发生 AS。HLA - B27 抗原具有高度遗传多态性,随着 HLA 基因分型

技术的成熟和发展,目前已可以从 HLA 基因亚型水平探讨 AS 的发生机制。HLA 基因有超过 100 个亚型,各亚型有不同的分布特征,如 HLA - B2705 分布范围最广,而 HLA - B2701、HLA - B2708、HLA - B2710、HLA - B2711 及 HLA - B2712 等分布范围有限。我国的 HLA 基因亚型主要以 HLA - B2704 及 HLA - B2705 为主。不同的 HLA 基因亚型虽仅相差一个或几个氨基酸,但却对 AS 有不同的易感性,如 HLA - B2704 及 HLA - B2705 与 AS 密切相关,而 HLA - B2706 及 HLA - B2709 则与 AS 的关联性较低<sup>[9-10]</sup>。

目前已知与 AS 发生有关的基因有 100 多种。Ellinghaus 等<sup>[11]</sup>通过全基因组关联分析发现,在与 AS 相关的基因中,20.44% 为主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)变异(主要是 HLA - B27,但也有 HLA - B40、HLA - B51、HLA - B7、HLA - B2 及 HLA - DPB1),7.38% 为非 MHC 变异,其余约 72% 仍有待确认;因此 AS 的发生虽然与遗传有关,但 HLA - B27 只是遗传因素中的一小部分。除了 HLA 基因,还有一些基因与 AS 的发生有关<sup>[12]</sup>:①内质网氨基肽酶(endoplasmic reticulum aminopeptidase, ERAP),如 ERAP - 1 及 ERAP - 2;②亮氨酸/半胱氨酸氨基肽酶;③白细胞介素(interleukin, IL)基因,如 IL - 23 基因及 IL - 27 基因;④CD8<sup>+</sup> T 细胞分化相关基因,如人类 runt 相关转录因子 3 及 T - bet 转录因子。ERAP 可以编码一种在内质网表达的氨基肽酶,并参与制备向免疫效应细胞呈递 MHCI 类的多肽,这表明 HLA - B27 诱导 AS 的机制可能涉及多肽的异常表达<sup>[13]</sup>。HLA - B27 的肽链错误折

叠可引起未折叠蛋白反应,从而导致 AS 的发生<sup>[14]</sup>。

**1.2 微生物及免疫** 有文献<sup>[1]</sup>报道,约 70% 的 AS 患者伴有肠道黏膜炎症,其中约 5% 的患者可进一步发展为炎症性肠病;15% ~ 20% 的 AS 患者伴有炎症性肠病、银屑病和反应性关节炎中的任一种疾病。由此可知,人体皮肤及黏膜屏障的损伤以及免疫系统受其接触微生物的影响,也与 AS 的发生有关。肺炎克雷伯菌是第一个被报道的与 AS 有关的致病菌<sup>[15]</sup>。有动物实验研究证明<sup>[16-17]</sup>,改变小鼠肠道微生物群落可以延缓 AS 的进展。Ziebolz 等<sup>[18]</sup>研究发现,AS 患者的牙周病发生率远高于非 AS 患者,说明一些非肠道致病菌也与 AS 存在关联。此外,抗 CD74 抗体可能通过与免疫活性细胞表面的 CD74 结合而参与诱导 AS 的发病<sup>[19]</sup>;肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、IL-23 和 IL-17 能抑制 AS 患者的炎症反应<sup>[20-21]</sup>;辅助性 T 细胞 17(一种新的 CD4 + T 细胞亚群)可以通过分泌 IL-17、IL-6 等因子介导炎症反应,也能与 IL-1 等因子发挥协同作用,加重炎症反应,进而加重 AS 患者的病情<sup>[22]</sup>。上述这些在 AS 患者和健康人之间存在的免疫细胞和相关细胞因子的差别,也表明免疫机制对 AS 的发生具有重要作用。

**1.3 其他** 近年来的研究发现了一些与脊柱结构性损伤有关的生物标志物,如基质金属蛋白酶-3<sup>[23]</sup>、钙防卫蛋白<sup>[24]</sup>、抗胰岛素蛋白、内脂素<sup>[25]</sup>和肝细胞生长因子<sup>[26]</sup>等。由于 AS 以脊柱和骨盆等中轴骨受累为主,生物力学的机械应力也可能是引起 AS 的重要因素。一项对 AS 患者关节突关节的免疫组织化学研究<sup>[27]</sup>表明,富含成纤维细胞的肉芽组织不仅能侵蚀软骨下骨,而且也具有成骨能力,可以导致 AS 患者的关节强直。

## 2 AS 的诊断

目前 AS 的诊断尚无统一标准,临床多通过将具体症状、影像学指标以及实验室指标相结合进行综合判断。AS 应注意与以下疾病相鉴别:类风湿关节炎、腰椎间盘突出症、脊柱结核、脊柱先天性畸形、弥漫性特发性骨肥厚症及髂骨致密性骨炎等。

**2.1 诊断标准** 目前,临床诊断 AS 使用最广泛的标准是 1984 年美国风湿病协会发布的诊断标准<sup>[28]</sup>。多数早期 AS 患者没有典型的临床表现,而当中轴关节出现放射学改变时才进行治疗会延误治疗时机,因此不能单纯使用美国风湿病协会标准诊断 AS。欧洲

脊柱关节病研究小组(European Spondyloarthropathy Study Group, ESSG)于 1991 年提出了脊柱关节炎的分类标准,尽管这一标准不以临床诊断为目的,但对于鉴别非典型或未分化脊柱关节炎却有一定的指导意义。国际脊柱关节炎评估协会(Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS)于 2004 年通过一项国际间的合作制定了中轴型和外周型脊柱关节炎的分类标准,于 2009 年制定了中轴型脊柱关节炎的诊断标准<sup>[29]</sup>,于 2011 年制定了外周型脊柱关节炎的诊断标准<sup>[30]</sup>。在 ASAS 制定的中轴型脊柱关节炎诊断标准中,对于放射学检查没有发现骶髂关节炎的患者,采用核磁共振进行检查,并将腰背痛等临床表现与 HLA-B27 和 CRP(C-reaction protein, CRP)等实验室检查相结合进行判断,更有利于疾病的早期诊断。

**2.1.1 美国风湿病协会标准** 当患者符合下列项目中的④并附加①~③项中的任何 1 项即可诊断为 AS:①腰背痛病程至少为 3 个月,疼痛程度随活动改善,但休息后不减轻;②腰椎前屈、后伸和侧屈活动受限;③胸廓扩展范围小于同年龄和同性别健康人的正常值;④双侧骶髂关节炎 II ~ IV 级或单侧骶髂关节炎 III ~ IV 级。

**2.1.2 ESSG 标准** 当患者有炎症性脊柱痛或以下肢为主的非对称性滑膜炎,并附加以下项目中的任何 1 项即可诊断为 AS:①阳性家族史;②银屑病;③炎症性肠病;④关节炎发病前 1 个月内有尿道炎、宫颈炎或急性腹泻病史;⑤双侧臀部交替性疼痛;⑥肌腱附着点炎;⑦骶髂关节炎。如果符合上述诊断标准,但不包括②、⑤、⑥、⑦项,则诊断为未分化脊柱关节炎。

**2.1.3 ASAS 标准** ASAS 于 2009 年制定的中轴型脊柱关节炎诊断标准,适用于慢性腰背痛患者,且发病年龄小于 45 岁。当患者影像学检查(MRI 或 X 线)提示骶髂关节炎,加上至少 1 项脊柱关节病特征,或 HLA-B27 阳性加上至少 2 项脊柱关节病特征即可诊断为 AS。脊柱关节病特征为:①炎性腰背痛;②关节炎;③跟腱炎;④葡萄膜炎;⑤指(趾)炎;⑥银屑病;⑦克罗恩病,溃疡性结肠炎;⑧非甾类消炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)治疗有效;⑨脊柱关节病家族史;⑩HLA-B27 阳性,CRP 水平升高。

**2.2 影像学检查** AS 会累及大多数患者的中轴关

节,但由于疾病早期脊柱及骶髂关节病变隐匿,多数患者无明显临床症状,此时进行 MRI 等影像学检查可发现脊柱和骶髂关节的解剖结构异常以及关节面骨质侵蚀或骨质增生硬化等病理改变。其他一些影像学检查如放射性核素骨显像及正电子发射计算机断层显像等,这些检查的显像不明显或无法对 AS 做出明确的判断,因此不推荐用于 AS 的诊断。

**2.2.1 X 线检查** AS 患者的脊柱 X 线片可表现为<sup>[31]</sup>:脊柱生理曲度变直,关节面模糊,软骨下骨骨质增生或硬化,椎体骨质疏松和呈方形改变,关节间隙变窄,前后纵韧带及椎间韧带钙化或骨化,脊柱呈“竹节样”改变。然而在 AS 的早期,由于脊柱尚未出现典型的影像学表现,医生无法通过单纯的脊柱 X 线检查诊断 AS。AS 的炎症性改变和结构性损伤多首先发生在骶髂关节处,因此骶髂关节 X 线检查可作为诊断 AS 的首选影像学方法。AS 骶髂关节病变的 X 线表现可分为 5 级<sup>[32]</sup>:0 级为正常;I 级为可疑;II 级为轻度骶髂关节炎;III 级为中度骶髂关节炎;IV 级为骶髂关节融合。骶髂关节病变的 X 线表现可随 AS 的病情发展而改变,最初可表现为骶髂关节面边缘不规则,逐渐变为关节面破坏、关节间隙不规则增宽、软骨下骨硬化,最后表现为关节间隙变窄、消失甚至关节完全融合。AS 引起的骶髂关节结构改变常需几个月至几年的时间<sup>[33]</sup>,因此单纯一次 X 线检查无法获得有效信息。此外,由于阅片者的经验不同,对同一 X 线片的阅读结果可能存在差异<sup>[34]</sup>。这些因素均影响了 X 线检查在 AS 早期诊断中的应用。

**2.2.2 CT 检查** 与 X 线检查相比,CT 检查可以根据人体对 X 线的透过率和吸收率的不同,对病变部位进行多方面和多角度的扫描,再将这些数据转化为高空间分辨率和高密度分辨率的图像,具有更清晰的显像能力<sup>[35]</sup>,因此对于 AS 引起的骶髂关节骨质改变具有更高的诊断价值。对于 X 线检查无法准确判断骶髂关节病变的可疑 AS 患者,可通过 CT 检查来降低 AS 的假阳性率<sup>[36]</sup>。CT 检查可以发现骨微小结构的病理改变,如轻度骨硬化、模糊、侵蚀以及关节间隙轻度变窄、不对称等,有利于 AS 的早期诊断与治疗;但由于附着在骶髂关节的韧带会引起影像学上的关节间隙不规则和增宽,可能会影响 AS 的诊断。

**2.2.3 MRI 检查** 多数早期 AS 患者的骨和软组织会出现炎症刺激和水肿,而 MRI 检查对脂肪、筋膜、

肌腱、肌肉、关节软骨等组织的分辨能力更强,对受检部位的组织水分更加敏感,因此对于可疑 AS 患者,可通过骶髂关节的 MRI 检查明确诊断<sup>[37-38]</sup>。与 X 线检查相比,MRI 检查可以更早观察到 AS 患者的骶髂关节病变情况<sup>[34]</sup>。MRI 检查中的 T2 加权脂肪抑制序列或短时反转恢复序列,能清晰显示骨髓水肿,可检测到炎症活跃期改变;T1 加权序列能显示骨髓脂肪沉积及软骨异常改变;这些均可作为 AS 早期骶髂关节病变的诊断方法<sup>[39-41]</sup>。部分 AS 患者经相应治疗后生化指标虽然恢复正常,但弥散加权成像提示存在炎症反应<sup>[42]</sup>,这说明患者此时尚未治愈,若终止治疗会导致疾病的反复。

**2.2.4 超声检查** 骶髂关节炎是 AS 的主要病理改变及早期特征之一,常规 X 线和 CT 检查仅能显示骶髂关节的结构性损伤,无法检测到炎症改变。MRI 检查虽然能早期发现骶髂关节的炎症和水肿等改变,但检查费用相对昂贵。彩色多普勒超声检查可以显示骶髂关节的血流情况,有利于 AS 的早期诊断、疾病监测和预后评估;但该检查受位置深度、血管大小和低速血流的影响,有时不容易分辨骶髂关节的异常血流改变。对比增强超声 (contrast-enhanced ultrasonography, CEUS) 检查可以明确骶髂关节的血流情况,有助于识别潜在炎症<sup>[43]</sup>。Ren 等<sup>[44]</sup>认为,可采用 CEUS 检查来预测肿瘤坏死因子抑制剂 (tumor necrosis factor inhibitors, TNFi) 戒断后 AS 患者的疾病复发情况。肌腱附着点炎是 AS 的常见外周症状,有研究<sup>[45-46]</sup>表明,超声检查可显示腱鞘组织的形态、内部沉积物及炎症改变,可用于 AS 的病情监测和疗效评估。

**2.3 实验室检查** 虽然 AS 患者的 HLA-B27 阳性率很高,但普通人群中 HLA-B27 阳性者仅有小部分发生 AS。尽管 HLA-B27 检查对 AS 具有高度特异性和敏感性,但该检查结果并不能作为最终诊断依据。对于 HLA-B27 亚型阳性的可疑 AS 青年男性患者,应尽早进行干预。AS 活动期患者可见血沉增快、CRP 水平增高、免疫球蛋白水平轻度升高、血小板增多、轻度贫血等。Siebuhr 等<sup>[47]</sup>研究发现,CRP 和波形蛋白的代谢产物与 AS 的疾病活动度有关。此外,有研究<sup>[48-49]</sup>发现,抗链球菌溶血素 O (antistreptolysin O, ASO) 与血沉、CRP 等指标呈正相关,提示 ASO 与 AS 的疾病活动度有关;但是这些指标在 AS 诊断中的应用价值尚不明确。

### 3 AS 的治疗

目前 AS 的治疗尚无特效药物,但早期进行干预可以延缓病情进展。此外,患者在日常生活中应注意保持良好姿势,防止脊柱和关节变形,必要时通过手术矫正关节畸形,有利于改善生活质量。

**3.1 非药物治疗** 对患者及其家属进行有关 AS 的健康教育,使其在工作和生活中注意保持良好姿势,尽量做到站立时挺胸收腹、双眼平视前方,坐位时保持胸部直立,有利于维持脊柱的正常曲度。此外,还应向患者说明坚持进行体育锻炼的重要性。Pécourneau 等<sup>[50]</sup>研究发现,AS 患者在进行家庭运动训练、游泳及普拉提等干预后,AS 疾病活动度等指标较干预前降低。张琳等<sup>[51]</sup>研究发现,五禽戏可以增加脊柱前屈及侧屈能力,有助于改善脊柱的柔韧性。Xie 等<sup>[52]</sup>研究发现,AS 患者连续进行 12 周的八段锦锻炼后,AS 疾病活动度降低。曲昆等<sup>[53]</sup>研究发现,太极强脊操可以改善 AS 患者的躯体功能。有研究<sup>[54]</sup>表明,适合 AS 患者进行的运动项目中,游泳等水上运动优于陆上运动,前者可以有效改善 AS 患者的疼痛症状、提高其生活质量。

指导 AS 患者进行运动锻炼的同时,还应注重其临床症状及心理问题的治疗。凌春生等<sup>[55]</sup>研究发现,督灸疗法联合腹针治疗 AS,可以缓解患者的肢体僵硬等症状。郭大江等<sup>[56]</sup>应用督灸疗法治疗肾虚督寒型 AS,结果患者的疼痛程度明显缓解。马明璐等<sup>[57]</sup>分别采用针刺华佗夹脊穴配合药灸与常规西药治疗 AS,结果针刺华佗夹脊穴配合药灸组患者的中医症状评分、血沉速度及 CRP 水平均低于常规西药组,脊柱活动度及胸廓活动度均大于常规西药组。范瑞华<sup>[58]</sup>采用针刺阿是穴及华佗夹脊穴联合电磁波等治疗 AS,综合疗效良好。多数青年 AS 患者存在挫折感等不良情绪,不利于疾病的治疗。王伟等<sup>[59]</sup>研究发现,对 AS 患者进行心理干预,可以改善其焦虑及抑郁程度。赵翠芬等<sup>[60]</sup>研究发现,通过微信等手机软件对早期 AS 患者进行功能锻炼指导,可以提高其自我管理能力和锻炼依从性,有利于改善其生活质量。

**3.2 西药治疗** 治疗 AS 常用的西药包括 NSAIDs、改善病情抗风湿药 (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs)、生物制剂、糖皮质激素。

**3.2.1 NSAIDs** 作为 AS 的一线治疗药物,NSAIDs 能有效缓解 AS 患者的背部疼痛和僵硬感<sup>[61]</sup>。AS 患

者的疼痛症状可在服用 NSAIDs 的 2 周内缓解,在病情缓解后可尝试减少剂量或停止用药。Sieper 等<sup>[62]</sup>研究发现,在 AS 早期采用 NSAIDs 进行干预的患者,其临床应答率高于非早期干预者。Haroon 等<sup>[63]</sup>研究发现,NSAIDs 可以减轻 AS 的炎症反应,能提高患者的舒适度,有利于降低心血管疾病的发生率。尽管如此,在患者开始应用 NSAIDs 时也应告知其长期应用该药存在的风险,如心血管疾病、胃肠道刺激和肾脏损害等。有 Meta 分析<sup>[64-65]</sup>表明,虽然 NSAIDs 可以有效缓解 AS 患者的临床症状,但长期应用容易引起胃肠道不良反应,其中以双氯芬酸钠和萘普生引起的胃肠道不良反应最为明显,但萘普生的心血管风险低于其他 NSAIDs;因此在用药过程中应注意观察药物的不良反应并及时对所用药物做出调整。Zhang 等<sup>[66]</sup>研究发现,NSAIDs 无法延缓 AS 的放射学进展,因此不能用于结构性损伤的恢复;但此类药物可用于缓解 AS 患者的临床症状。

**3.2.2 DMARDs** 一些可以改善风湿性疾病病情的药物,如甲氨蝶呤、柳氮磺胺吡啶等,对于缓解 AS 患者的轴性症状无效或效果轻微<sup>[67]</sup>;但这些药物可用于治疗存在外周关节症状的 AS,也适用于不能或拒绝使用 TNFi 的 AS 患者<sup>[68]</sup>。多数研究证明 DMARDs 对 AS 患者的轴向骨骼症状无效,但也有研究<sup>[69]</sup>发现,DMARDs 可以缓解 AS 患者的轴性症状。柳氮磺胺吡啶治疗 AS,多从小剂量开始逐渐增量。Haibel 等<sup>[70]</sup>研究发现,每周应用甲氨蝶呤 20 mg 治疗 AS,可以减轻患者的外周关节肿胀程度,但无法缓解其轴性症状。有 Meta 分析<sup>[71]</sup>表明,甲氨蝶呤治疗外周关节炎,可以降低患者的血沉速度和 CRP 水平;但没有充足证据表明甲氨蝶呤对 AS 的治疗有益,临床还需通过大样本的随机对照试验来证明甲氨蝶呤对 AS 的作用。一般情况下,对于没有外周关节症状的 AS 患者,更推荐使用柳氮磺胺吡啶。

**3.2.3 生物制剂** TNFi 和 IL-17 受体拮抗剂是 AS 的二线治疗药物,两者的种类较多。目前可用于治疗 AS 的 TNFi,主要包括英利昔单抗、依那西普、阿达木单抗、戈利木单抗和赛妥珠单抗等<sup>[72-75]</sup>。有学者<sup>[68]</sup>建议,对于 AS 患者,1 个月内大剂量应用 2 种不同的 NSAIDs 无效或 2 个月内对至少 2 种不同的 NSAIDs 不敏感时,可以选择生物制剂进行治疗。TNFi 治疗有效的 AS 患者,若终止用药,会有 75% ~ 90% 的复

发生率<sup>[76]</sup>;但 52%~86% 的 AS 患者能耐受 TNFi 剂量的减少<sup>[77]</sup>。然而,有研究<sup>[78]</sup>发现,TNFi 无法延缓病程为 2~4 年或以上 AS 患者的脊柱放射学进展。

阿那白滞素是一种 IL-1 受体拮抗剂,阿巴西普是一种 T 细胞共刺激调节剂,两者治疗 AS 的效果与安慰剂治疗相比无明显差异<sup>[79]</sup>。利妥昔单抗治疗类风湿关节炎的效果已被证实,但其治疗 AS 的效果并不理想<sup>[80]</sup>。IL-17 细胞因子家族由 6 个配体(IL-17A 至 IL-17F)组成,其中 IL-17A 是 IL-17 家族迄今为止最具特征的成员。IL-17A 与其受体结合后,可通过诱导新基因转录或调控促炎细胞因子和趋化因子的 mRNA 来上调炎症基因的表达<sup>[81]</sup>;因此 IL-17A 抑制剂治疗 AS,可以有效缓解患者的轴性症状及外周关节症状。苏金单抗是一种 IL-17A 抑制剂,目前其已被部分国家批准用于治疗 AS,尤其适用于 TNFi 治疗无效或不耐受 TNFi 治疗者<sup>[82]</sup>。一项三期临床试验研究<sup>[83]</sup>发现,对于未接受过生物制剂治疗的 AS 患者采用依奇珠单抗进行治疗,可以显著改善其临床症状,疗效优于安慰剂。Deodhar 等<sup>[84]</sup>研究发现,依奇珠单抗治疗 AS 的效果显著;但长期应用该药的安全性需要进一步研究证实。乌司奴单抗是一种结合 IL-12 和 IL-23 的人源化单克隆抗体,其对 AS 的作用尚不确定,在一项多中心的随机对照研究中治疗以失败告终<sup>[85]</sup>。

除上述生物制剂外,JAK 激酶抑制剂在 AS 的治疗领域也有应用,如托法替尼<sup>[86]</sup>、乌帕替尼<sup>[87]</sup>、菲格替尼<sup>[88]</sup>等,此类药物适用于对 NSAIDs 治疗无效或不耐受的 AS 患者;但药物的安全性和有效性尚需临床研究证实。

**3.2.4 糖皮质激素** 糖皮质激素具有抗炎和抗新骨形成的作用,能够快速缓解 AS 患者的疼痛症状<sup>[89]</sup>。Siu 等<sup>[90]</sup>研究发现,小剂量长期使用糖皮质激素的不良反应发生率相对较低;但治疗 AS 需要大剂量的泼尼松龙,可能会引起股骨头坏死等严重不良反应。由于糖皮质激素治疗 AS 的文献报道较少,且其并非 ASAS 等的推荐治疗药物,其是否可以作为治疗 AS 的长期用药还有待证实。对于 AS 引起的外周关节炎及肌腱附着点炎等,可采用糖皮质激素进行封闭治疗。

**3.3 中药治疗** AS 属于中医学“大偻”“骨痹”“竹节风”等范畴,在《黄帝内经》中即有“阳气者……开阖不得,寒气从之,乃生大偻”等记载。中医治疗 AS

强调辨证论治和整体调节。腰为肾之府,督脉为阳脉之海,若肾督两虚,日久气血瘀滞,脉络闭塞而为病。AS 属于本虚标实证,可以补肾强督为主,兼以祛邪通络<sup>[91]</sup>。治本即补益肝肾、强筋壮骨,以恢复脊柱的正常功能;治标即祛风散寒除湿,以缓解临床症状。黄育敏等<sup>[92]</sup>采用麻黄附子细辛汤和泽泻汤加味联合督灸治疗风寒湿痹型 AS,结果患者的疼痛评分及 Schober 试验距离均较治疗前改善。此外,还有学者<sup>[93]</sup>认为,可从脾胃论治 AS,在临床应用补肾强督中药的同时应用健脾祛湿中药,有助于提高疗效。方妍妍等<sup>[94]</sup>通过队列研究发现,健脾化湿益肾通络方药可以改善 AS 患者的预后。雷公藤多苷是从中药雷公藤根内提取的生物活性成分,因其具有消炎镇痛、免疫抑制等作用,临床常用于治疗风湿性疾病,也可用于缓解 AS 的病情(应用方式为单药或多药联合)<sup>[95]</sup>。梁志刚<sup>[96]</sup>分别采用雷公藤多苷和柳氮磺胺吡啶治疗 AS,结果雷公藤多苷组的总有效率高于柳氮磺胺吡啶组。沈括等<sup>[97]</sup>分别采用雷公藤多苷联合依那西普和单纯依那西普治疗 AS,结果雷公藤多苷联合依那西普组的疗效优于单纯依那西普组。但是雷公藤多苷也存在较多的不良反应<sup>[98]</sup>,临床尚需通过多中心、大样本、且随访时间足够长的试验进一步证实其安全性。

**3.4 手术治疗** 对于非手术治疗无效的 AS 患者,可采用手术治疗。关节镜手术较传统开放手术的创伤小,有利于患者术后早期康复。AS 病情严重时可造成髌关节间隙狭窄或股骨头坏死,为了改善患者的关节功能、提高其生活质量,可采用全髌关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)治疗<sup>[99]</sup>。AS 患者行 TKA 治疗后,其中多数人的髌部疼痛症状会得到控制、部分人的髌关节功能可恢复至正常或接近正常水平。若脊柱畸形严重影响 AS 患者的生活质量时,可采用脊柱截骨术矫正畸形<sup>[100]</sup>。脊柱截骨术的常用术式包括椎弓根截骨和脊柱去松质骨截骨,两者均为治疗 AS 的有效术式,其中脊柱去松质骨截骨是在全脊柱切除术的基础上发展的一种新型术式,其优点是可以通过控制前柱打开和后柱关闭来矫正脊柱畸形,有利于维持脊柱的矢状面平衡<sup>[101]</sup>。

## 4 小 结

由于 AS 患者的 X 线片上可见骶髂关节或脊柱的结构性损伤,AS 又被称为影像学中轴型脊柱关节

炎,可由非影像学中轴型脊柱关节炎发展而来<sup>[1]</sup>。中轴型脊柱关节炎和外周型脊柱关节炎统称为脊柱关节炎,而反应性关节炎、银屑病关节炎、炎症性肠病关节炎、未分化脊柱关节炎、幼年型慢性关节炎也属于脊柱关节炎,这些脊柱关节炎随着病情进展,均可发展为 AS。AS 的常见临床表现是腰背痛,AS 晚期可出现脊柱活动度丧失、终末期可出现残疾。目前 AS 尚无根治方法,ASAS 建议将 NSAIDs 和物理疗法作为一线治疗手段、生物制剂作为二线用药;但多数生物制剂价格昂贵,患者难以承担长期治疗费用。根据患者的临床表现及影像学 and 实验室检查结果早期明确诊断 AS,可以早期进行干预,有利于缓解临床症状、延缓疾病进展,从而改善患者的生活质量。AS 早期可采用非手术方法治疗,在进行功能锻炼的基础上采用多种药物交替治疗的方案,如 NSAIDs、TNFi、IL-17 受体拮抗剂联合中药等;AS 后期脊柱畸形严重,非手术治疗无效时,可采用脊柱截骨矫形术治疗。

### 参考文献

- [1] SIEPER J, PODDUBNY D. Axial spondyloarthritis [J]. Lancet, 2017, 390(10089): 73-84.
- [2] 刘倩, 马亮, 岳德波, 等. 强直性脊柱炎患者 HLA-B27 基因分型及临床特征分析[J]. 中日友好医院学报, 2020, 34(5): 271-273.
- [3] 徐胜前, 黄烽. 强直性脊柱炎的关节外损害及治疗[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(3): 171-174.
- [4] BREWERTON D A, HART F D, NICHOLLS A, et al. Ankylosing spondylitis and HLA-B27 [J]. Lancet, 1973, 1(7809): 904-907.
- [5] RAMOS M, LÓPEZ DE CASTRO J A. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthritis [J]. Tissue Antigens, 2002, 60(3): 191-205.
- [6] BROWN M A, KENNEDY L G, MACGREGOR A J, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment [J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(10): 1823-1828.
- [7] CHUNG H Y, MACHADO P, VAN DER HEIJDE D, et al. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(11): 1930-1936.
- [8] BROWN M A, LAVAL S H, BROPHY S, et al. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis [J]. Ann Rheum Dis, 2000, 59(11): 883-886.
- [9] 高乐女, 吴红, 游荷霞, 等. 7829 例疑似强直性脊柱炎患者 HLA-B27 抗原阳性率及分型研究[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(12): 1220-1224.
- [10] 孙国华, 李艳莲, 肖晓光. 应用 PCR-SSP 方法检测 HLA-B27 亚型及其临床意义[J]. 大连医科大学学报, 2006, 28(5): 410-413.
- [11] ELLINGHAUS D, JOSTINS L, SPAIN S L, et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci [J]. Nat Genet, 2016, 48(5): 510-518.
- [12] PEDERSEN S J, MAKSYMOWYCH W P. The pathogenesis of ankylosing spondylitis: an update [J]. Curr Rheumatol Rep, 2019, 21(10): 58.
- [13] PALADINI F, FIORILLO M T, TEDESCHI V, et al. Ankylosing spondylitis: a trade off of HLA-B27, ERAP, and pathogen interconnections? focus on Sardinia [J]. Front Immunol, 2019, 10: 35.
- [14] YORIFUJI H, ARASE N, KOHYAMA M, et al. Transport of cellular misfolded proteins to the cell surface by HLA-B27 free heavy chain [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 511(4): 862-868.
- [15] SHELDON P. Specific cell-mediated responses to bacterial antigens and clinical correlations in reactive arthritis, Reiter's syndrome and ankylosing spondylitis [J]. Immunol Rev, 1985, 86: 5-25.
- [16] LIU B, YANG L, CUI Z, et al. Anti-TNF- $\alpha$  therapy alters the gut microbiota in proteoglycan-induced ankylosing spondylitis in mice [J]. Microbiologyopen, 2019, 8(12): e927.
- [17] YANG L, LIU B, ZHENG J, et al. Rifaximin alters intestinal microbiota and prevents progression of ankylosing spondylitis in mice [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 44.
- [18] ZIEBOLZ D, DOUGLAS D, DOUGLAS D, et al. Periodontal condition is associated with disease duration and motoric disabilities in patients with ankylosing spondylitis: results of a cross-sectional study [J]. Rheumatol Int, 2018, 38(5): 855-863.
- [19] BARALIAKOS X, BAERLECKEN N, WITTE T, et al. High prevalence of anti-CD74 antibodies specific for the HLA class II-associated invariant chain peptide (CLIP) in patients with axial spondyloarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(6): 1079-1082.
- [20] SIEPER J, PODDUBNY D, MIOSEC P. The IL-23-IL-17 pathway as a therapeutic target in axial spondyloar-

- thrititis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(12): 747-757.
- [21] FURUE K, ITO T, FURUE M. Differential efficacy of biologic treatments targeting the TNF- $\alpha$ /IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis[J]. Cytokine, 2018, 111: 182-188.
- [22] 方乐, 董少梅, 张祖雯, 等. 强直性脊柱炎患者外周血免疫细胞 Th17 水平与预后的相关性分析[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(1): 11-14.
- [23] JIN L, WEISMAN M, ZHANG G, et al. Lack of association of matrix metalloproteinase 3 (MMP3) genotypes with ankylosing spondylitis susceptibility and severity[J]. Rheumatology (Oxford), 2005, 44(1): 55-60.
- [24] JARLBORG M, COURVOISIER D S, LAMACCHIA C, et al. Serum calprotectin: a promising biomarker in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2020, 22(1): 105.
- [25] SYRBE U, CALLHOFF J, CONRAD K, et al. Serum adipokine levels in patients with ankylosing spondylitis and their relationship to clinical parameters and radiographic spinal progression[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(3): 678-685.
- [26] TORRES L, KLINGBERG E, NURKKALA M, et al. Hepatocyte growth factor is a potential biomarker for osteoproliferation and osteoporosis in ankylosing spondylitis[J]. Osteoporosis Int, 2019, 30(2): 441-449.
- [27] BLEIL J, MAIER R, HEMPFLING A, et al. Granulation tissue eroding the subchondral bone also promotes new bone formation in ankylosing spondylitis[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(10): 2456-2465.
- [28] 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.
- [29] RUDWALEIT M, VAN DER HEIJDE D, LANDEWÉ R, et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection[J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(6): 777-783.
- [30] RUDWALEIT M, VAN DER HEIJDE D, LANDEWÉ R, et al. The assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(1): 25-31.
- [31] 孔祥权, 张权. MRI 和 X 线在强直性脊柱炎骶髂关节病变的诊断价值分析[J]. 现代医用影像学, 2020, 29(2): 264-266.
- [32] 中华医学会风湿病学分会. 强直性脊柱炎诊治指南(草案)[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(10): 641-644.
- [33] PODDUBNYI D, RUDWALEIT M, HAIBEL H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(8): 1369-1374.
- [34] VAN DEN BERG R, LENCZNER G, FEYDY A, et al. Agreement between clinical practice and trained central reading in reading of sacroiliac joints on plain pelvic radiographs Results from the DESIR cohort[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(9): 2403-2411.
- [35] 王艳, 田荣华. CT 与磁共振成像在早期强直性脊柱炎骶髂关节病变中的诊断价值对比[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(1): 83-84.
- [36] 范晓云, 李志军. 强直性脊柱炎的诊断与治疗[J]. 中华全科医学, 2020, 18(8): 1256-1257.
- [37] 徐海东, 郑淑凤. 探讨 X 线、CT 和 MRI 在早期强直性脊柱炎骶髂关节病变诊断中的应用价值[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(23): 234-236.
- [38] 张奉贤, 王朋. X 线、CT 与 MRI 联合诊断早期强直性脊柱炎骶髂关节病变的诊断符合情况分析[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(19): 117-118.
- [39] WEBER U, BARALIAKOS X. Imaging in axial spondyloarthritis: Changing concepts and thresholds[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2018, 32(3): 342-356.
- [40] BRAUN J, BARALIAKOS X, BUEHRING B, et al. Imaging of axial spondyloarthritis. New aspects and differential diagnoses[J]. Clin Exp Rheumatol, 2018, 36 Suppl 114(5): 35-42.
- [41] DE WINTER J, DE HOOGE M, VAN DE SANDE M, et al. Magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints indicating sacroiliitis according to the assessment of spondyloarthritis international society definition in healthy individuals, runners, and women with postpartum back pain[J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70(7): 1042-1048.
- [42] 张函光. MRI 在早期 AS 骶髂关节病变诊断中应用价值研究[J]. 中国医学创新, 2020, 17(31): 69-72.
- [43] 林馥纯, 王豫平, 袁胜超, 等. 超声在活动期强直性脊柱炎患者骶髂关节评估中初步应用[J]. 现代医用影像学, 2019, 28(8): 1715-1718.
- [44] REN J, ZHU J, LI D, et al. The value of contrast-enhanced ultrasonography to detect the sacroiliac joint for predicting relapse after discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ankylosing spondylitis[J]. Quant



- Imaging Med Surg, 2019, 9(6): 1110 – 1117.
- [45] NAREDO E, BATLLE – GUALDA E, GARCÍA – VIVAR M L, et al. Power Doppler ultrasonography assessment of entheses in spondyloarthropathies: response to therapy of enthesal abnormalities [J]. J Rheumatol, 2010, 37 ( 10 ): 2110 – 2117.
- [46] MOLINA COLLADA J, MACÍA – VILLA C, PLASENCIA C, et al. Doppler enthesitis: a potential useful outcome in the assessment of axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis [J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(5): 2013 – 2020.
- [47] SIEBUHR A S, HUSAKOVÁ M, FOREJTOVÁ S, et al. Metabolites of C – reactive protein and vimentin are associated with disease activity of axial spondyloarthritis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37(3): 358 – 366.
- [48] 刘勤, 陶金辉, 马艳, 等. 血清抗链球菌溶血素 O 效价与强直性脊柱炎病情及不同药物治疗影响的关联性研究 [J]. 中华疾病控制杂志, 2018, 22(10): 1055 – 1058.
- [49] 陆锡平, 王科, 张庆祥, 等. 强直性脊柱炎患者检测 HLA – B27, ASO 及免疫球蛋白表达的临床意义 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(9): 1256 – 1259.
- [50] PÉCOURNEAU V, DEGBOÉ Y, BARNETCHE T, et al. Effectiveness of exercise programs in ankylosing spondylitis: a meta – analysis of randomized controlled trials [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2018, 99(2): 383 – 389.
- [51] 张琳, 张佳蕾, 郭郁, 等. 基于 Cobb 角测量法分析五禽戏调节脊柱曲度及柔韧性研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(4): 94 – 97.
- [52] XIE Y, GUO F, LU Y, et al. A 12 – week Baduanjin Qigong exercise improves symptoms of ankylosing spondylitis: A randomized controlled trial [J]. Complement Ther Clin Pract, 2019, 36: 113 – 119.
- [53] 曲昆, 马丛, 刘晓光, 等. 太极强脊操干预强直性脊柱炎 40 例效果评价 [J]. 北京中医药, 2020, 39(6): 629 – 632.
- [54] ZÃO A, CANTISTA P. The role of land and aquatic exercise in ankylosing spondylitis: a systematic review [J]. Rheumatol Int, 2017, 37(12): 1979 – 1990.
- [55] 凌春生, 曾密, 王冠, 等. 督脉灸联合腹针治疗强直性脊柱炎临床观察 [J]. 广西中医药大学学报, 2020, 23(3): 1 – 4.
- [56] 郭大江, 王彩悦, 尹智龙, 等. 督灸疗法治疗肾虚督寒型强直性脊柱炎 45 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(8): 120 – 121.
- [57] 马明璐, 陈发祥, 陈翠翠. 中医针灸综合治疗强直性脊柱炎的临床效果 [J]. 中外医学研究, 2021, 19(14): 173 – 175.
- [58] 范瑞华. 中医针灸综合治疗强直性脊柱炎的临床效果 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(3): 55 – 57.
- [59] 王伟, 刘雪梅. 延续护理心理干预方式对强直性脊柱炎患者抑郁和焦虑状态的影响 [J]. 中国健康心理学杂志, 2018, 26(4): 555 – 558.
- [60] 赵翠芬, 晁少荣, 董春燕, 等. 微信平台用于强直性脊柱炎早期患者功能锻炼指导 [J]. 护理学杂志, 2016, 31(13): 89 – 91.
- [61] SONG I H, PODDUBNY D A, RUDWALEIT M, et al. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs [J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(4): 929 – 938.
- [62] SIEPER J, KLOPSCH T, RICHTER M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12 – week randomised, double – blind, controlled study [J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(3): 323 – 329.
- [63] HAROON N N, PATERSON J M, LI P, et al. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population – based study [J]. Ann Intern Med, 2015, 163(6): 409 – 416.
- [64] Coxib and Traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non – steroidal anti – inflammatory drugs: meta – analyses of individual participant data from randomised trials [J]. Lancet, 2013, 382(9894): 769 – 779.
- [65] FAN M, LIU J, ZHAO B, et al. Indirect comparison of NSAIDs for ankylosing spondylitis: Network meta – analysis of randomized, double – blinded, controlled trials [J]. Exp Ther Med, 2020, 19(4): 3031 – 3041.
- [66] ZHANG J R, PANG D D, DAI S M. Non – steroidal anti – inflammatory drugs are unlikely to inhibit radiographic progression of ankylosing spondylitis: a systematic review [J]. Front Med (Lausanne), 2019, 6: 214.
- [67] 曾沛英, 蔡章洪, 周耿民, 等. 传统抗风湿药物对强直性脊柱炎的疗效: 十年临床观察 [J]. 中华风湿病学杂志, 2020, 24(3): 159 – 164.
- [68] WARD M M, DEODHAR A, GENSLER L S, et al. 2019 update of the American College of rheumatology/spondylitis association of America/spondyloarthritis research and treatment network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis [J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(10): 1599 – 1613.
- [69] KHANNA SHARMA S, KADIYALA V, NAIDU G, et al. A randomized controlled trial to study the efficacy of sul-



- fasalazine for axial disease in ankylosing spondylitis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(1): 308 – 314.
- [70] HAIBEL H, BRANDT H C, SONG I H, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16 – week open – label trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(3): 419 – 421.
- [71] YANG Z, ZHAO W, LIU W, et al. Efficacy evaluation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis using meta – analysis [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2014, 52(5): 346 – 351.
- [72] WANG C, LI W. Effects of etanercept and infliximab on bone metabolism indexes in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(1): 585 – 590.
- [73] MAKSYMOWYCH W P, STRAND V, NASH P, et al. Comparative effectiveness of secukinumab and adalimumab in ankylosing spondylitis as assessed by matching – adjusted indirect comparison [J]. *Eur J Rheumatol*, 2018, 5(4): 216 – 223.
- [74] 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.
- [75] DEODHAR A, GENSLER L S, KAY J, et al. A fifty – two – week, randomized, placebo – controlled trial of certolizumab pegol in nonradiographic axial spondyloarthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(7): 1101 – 1111.
- [76] HAIBEL H, HELDMANN F, BRAUN J, et al. Long – term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non – radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(8): 2211 – 2213.
- [77] YATES M, HAMILTON L E, ELENDER F, et al. Is etanercept 25 mg once weekly as effective as 50 mg at maintaining response in patients with ankylosing spondylitis? A randomized control trial[J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(7): 1177 – 1185.
- [78] BRAUN J, BARALIAKOS X, HERMANN K G, et al. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO – RAISE trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(6): 1107 – 1113.
- [79] VAN DER HEIJDE D, RAMIRO S, LANDEWÉ R, et al. 2016 update of the ASAS – EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 978 – 991.
- [80] DUNDAR U, ÇEVİK H, DEMIRDAL U S, et al. Use of rituximab to treat a patient with coexistence of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: 18 months follow-up[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(10): 1869 – 1872.
- [81] MCGONAGLE D G, MCINNES I B, KIRKHAM B W, et al. The role of IL – 17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(9): 1167 – 1178.
- [82] BLAIR H A. Secukinumab: a review in ankylosing spondylitis[J]. *Drugs*, 2019, 79(4): 433 – 443.
- [83] VAN DER HEIJDE D, CHENG – CHUNG WEI J, DOUGADOS M, et al. Ixekizumab, an interleukin – 17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease – modifying anti – rheumatic drugs (COAST – V): 16 week results of a phase 3 randomised, double – blind, active – controlled and placebo – controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10163): 2441 – 2451.
- [84] DEODHAR A, PODDUBNYI 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.
- [85] DEODHAR A, GENSLER L S, SIEPER J, et al. Three multicenter, randomized, double – blind, placebo – controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(2): 258 – 270.
- [86] VAN DER HEIJDE D, DEODHAR A, WEI J C, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(8): 1340 – 1347.
- [87] VAN DER HEIJDE D, SONG I H, PANGAN A L, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT – AXIS 1): a multicentre, randomised, double – blind, placebo – controlled, phase 2/3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10214): 2108 – 2117.
- [88] VAN DER HEIJDE D, BARALIAKOS X, GENSLER L S, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo – controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10162): 2378 – 2387.

- [89] 曾沛英,庄成乐,何家莉,等. 糖皮质激素在强直性脊柱炎治疗中的临床观察[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(3): 288 - 291.
- [90] SIU S, HARAOU B, BISSONNETTE R, et al. Meta-analysis of tumor necrosis factor inhibitors and glucocorticoids on bone density in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis trials[J]. Arthritis Care Res(Hoboken), 2015, 67(6): 754 - 764.
- [91] 焦树德. 大(尤+姿)(强直性脊柱炎)病因病机及辨证论治探讨(上)[J]. 江苏中医药, 2003, 24(1): 1 - 3.
- [92] 黄育敏,张敬灿. 麻黄附子细辛汤合泽泻汤加味联合督脉灸治疗风寒湿痹型强直性脊柱炎的疗效观察[J]. 中国中医药科技, 2021, 28(3): 432 - 433.
- [93] 向鹏飞,姚璐莎,王莘智. 王莘智从脾胃论治强直性脊柱炎经验[J]. 中医临床研究, 2021, 13(13): 91 - 93.
- [94] 方妍妍,刘健,万磊,等. 323 例强直性脊柱炎患者健脾化湿益肾通络方药应用的队列研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(5): 553 - 556.
- [95] 程悦,纪伟. 雷公藤及其相关制剂治疗强直性脊柱炎的临床研究进展[J]. 现代医学, 2020, 48(7): 920 - 924.
- [96] 梁志刚. 雷公藤多甙治疗强直性脊柱炎的临床有效性研究[J]. 中国实用医药, 2017, 12(1): 136 - 137.
- [97] 沈括,王小蕊,华青措,等. 雷公藤多苷片联合依那西普治疗强直性脊柱炎患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(19): 2996 - 2999.
- [98] 李宇,史天陆,张永煌,等. 雷公藤多苷片治疗强直性脊柱炎疗效及安全性的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(12): 1680 - 1685.
- [99] 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.
- [100] WANG T, ZHENG G, WANG Y, et al. Comparison of 2 surgeries in correction of severe kyphotic deformity caused by ankylosing spondylitis: vertebral column decancellation and pedicle subtraction osteotomy[J]. World Neurosurg, 2019, 127: e972 - e978.
- [101] ZHANG X, ZHANG Z, WANG J, et al. Vertebral column decancellation: a new spinal osteotomy technique for correcting rigid thoracolumbar kyphosis in patients with ankylosing spondylitis[J]. Bone Joint J, 2016, 98 - B(5): 672 - 678.

(收稿日期: 2021-02-09 本文编辑: 郭毅曼)

(上接第 52 页)

- [8] KUTAISH H, STERN R, DRITTENBASS L, et al. Injuries to the Chopart joint complex: a current review[J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2017, 27(4): 425 - 431.
- [9] KOTTER A, WIEBERNEIT J, BRAUN W, et al. The Chopart dislocation. A frequently underestimated injury and its sequelae. A clinical study[J]. Der Unfallchirurg, 1997, 100(9): 737 - 741.
- [10] RICHTER M, THERMANN H, HUEFNER T, et al. Chopart joint fracture dislocation: initial open reduction provides better outcome than closed reduction[J]. Foot Ankle Int, 2004, 25(5): 340 - 348.
- [11] 邓泓邨,胡昕,杨静怡,等. 基于 CVH 薄层断面解剖三维重建设计的分歧韧带 MRI 扫描方法[J]. 局解手术学杂志, 2020, 29(6): 433 - 438.
- [12] DÖRING S, PROVYN S, MARCELIS S, et al. Ankle and midfoot ligaments: ultrasound with anatomical correlation: a review[J]. Eur J Radiol, 2018, 107: 216 - 226.
- [13] BATTAGLIA P J, CRAIG K, KETTNER N W. Ultrasonography in the assessment of lateral ankle ligament injury, instability, and anterior ankle impingement: a diagnostic case report[J]. J Chiropr Med, 2015, 14(4): 265 - 269.
- [14] ROSA I, RODEIA J, FERNANDES P X, et al. Ultrasonographic assessment of deltoid ligament integrity in ankle fractures[J]. Foot Ankle Int, 2020, 41(2): 147 - 153.
- [15] TAFUR M, ROSENBERG Z S, BENCARDINO J T. MR imaging of the midfoot including chopart and lisfranc joint complexes[J]. Magnetic Resonance Imaging Clinics, 2017, 25(1): 95 - 125.
- [16] EDAMA M, IKEZU M, KANEKO F, et al. Morphological features of the bifurcate ligament[J]. Surg Radiol Anat, 2019, 41(1): 3 - 7.
- [17] 方文婧,张欣,耿旭,等. 分歧韧带的解剖学分型及其临床意义[J]. 解剖学研究, 2020, 42(6): 547 - 549.
- [18] CHEN L, KIM Y, MOORE C L. Diagnosis and guided reduction of forearm fractures in children using bedside ultrasound[J]. Pediatr Emerg Care, 2007, 23(8): 528 - 531.
- [19] DALLAUDIÈRE B, LARBI A, LEFERE M, et al. Musculoskeletal injuries in a resource - constrained environment: comparing diagnostic accuracy of on-the-spot ultrasonography and conventional radiography for bone fracture screening during the Paris - Dakar rally raid[J]. Acta Radiol Open, 2015, 4(5): 1 - 7.
- [20] 陈小强,李文翠. 分歧韧带损伤的研究进展[J]. 足踝外科电子杂志, 2018, 5(2): 52 - 55.

(收稿日期: 2021-05-11 本文编辑: 时红磊)