

强直性脊柱炎诊断和治疗研究现状

云 雪¹, 郭 华^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²西安市第五医院脊柱外科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月31日

摘 要

强直性脊柱炎是一种慢性自身免疫性疾病, 主要累计中轴骨骼和骶髂关节。以前诊断强直性脊柱炎依靠X线, 但是由于其只能确诊晚期患者, 因此, 国际脊柱关节炎协会(ASAS)重新制定了新的分类标准, 并且将MRI作为该病的主要诊断工具。JAK-STAT通路的发现推动了针对JAK的抗体的产生, 并在治疗AS中显示出与TNF抑制剂具有相似的效果。而间充质干细胞在治疗其他疾病时, 已被多项研究证实其安全性和有效性, 但其在治疗AS需要进一步研究。本文就强直性脊柱炎的早期诊断、治疗方法的研究进展作一综述。

关键词

强直性脊柱炎, 脊柱关节炎, TNF抑制剂, JAK抑制剂, 间充质干细胞

Research Status of Diagnosis and Treatment of Ankylosing Spondylitis

Xue Yun¹, Hua Guo^{2*}

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Spinal Surgery Department of The Fifth Hospital of Xi'an, Xi'an Shaanxi

Received: Nov. 27th, 2024; accepted: Dec. 21st, 2024; published: Dec. 31st, 2024

Abstract

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic autoimmune disease that primarily affects the axial skeleton and sacroiliac joints. Previously, the diagnosis of ankylosing spondylitis relied on X-rays, but since they can only confirm cases in the later stages of the disease, the Assessment of Spondylo Arthritis International Society (ASAS) has revised the classification criteria and designated MRI as the

*通讯作者。

文章引用: 云雪, 郭华. 强直性脊柱炎诊断和治疗研究现状[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 2643-2652.

DOI: 10.12677/jcpm.2024.34376

primary diagnostic tool for this condition. The identification of the JAK-STAT signaling pathway has facilitated the development of antibodies directed against JAK, demonstrating therapeutic effects comparable to those of TNF inhibitors in the management of ankylosing spondylitis. Multiple studies have established the safety and efficacy of mesenchymal stem cells in the treatment of various diseases; however, additional research is warranted to explore their application in the management of ankylosing spondylitis. This article presents a comprehensive review of the advancements in research pertaining to the early diagnosis and treatment modalities of ankylosing spondylitis.

Keywords

Ankylosing Spondylitis, Spondyloarthritis, TNF Inhibitors, JAK Inhibitors, Mesenchymal Stem Cells

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

强直性脊柱炎(AS)是一种以腰背痛为特征的慢性自身免疫性疾病,归类于脊柱关节炎(SpA),它是 SpA 中最常见的疾病,分为中轴型和外周型,主要累计的部位为骶髂关节。慢性腰痛是 AS 患者最常见的临床表现,病情进展到中晚期可表现为脊柱活动度受损、姿势异常、髋关节疼痛、外周关节炎、附着点炎、指趾炎等严重症状,严重影响患者的正常生活。AS 还可以引起关节外表现,包括炎症性肠病(高达 40%)、前葡萄膜炎(25%~35%)和银屑病(约 10%)。研究表明,AS 还增加了心血管疾病、肺部并发症和全身炎症导致的椎体脆性骨折的发病率,并降低了脊柱活动度[1][2]。AS 是脊柱关节炎中最常见且最为典型的一种疾病,尽管在两个多世纪前就已首次描述,但对其潜在疾病机制的理解仍然不完整。经过数十年的研究,AS 在其病理生理学、诊断及其治疗方面取得了重大进展。免疫细胞和先天性细胞因子已被认为在 AS 的发病机制中是至关重要的,尤其是人类白细胞抗原(HLA)-27、白细胞介素-23/17 轴和 JAK-STAT 通路;抗肿瘤坏死因子的发现,意味着成功开启了生物治疗时代;在过去的几年中,JAK 抑制剂和干细胞在治疗 AS 获得了高度评价。尽管新的治疗已经取得了如此多的进展,但是其发病机制及疾病触发因素仍需要进一步研究[3]。传统治疗 AS 的药物如非甾体抗炎药、糖皮质激素只能为患者减轻症状,改变患者日常活动受限以及患者生活质量,不能改善患者病情进展;而肿瘤坏死因子抑制剂和 IL-17/23 抑制剂在治疗 AS 有一定局限性,其中一个原因是这些抑制剂不能用于活动性感染,如结核病,晚期心力衰竭,系统性红斑狼疮,多发性硬化症和癌症患者,另一个原因是这些抑制剂在 40%的患者中没有反应,因此需要迅速调整其他治疗方案[4]-[7];最后,病情严重的患者需要采用手术治疗。本综述主要探讨 AS 的病因、流行病学以及发病机制,还总结了目前的药物和间充质干细胞研究进展,并讨论了未来的潜在治疗方法。

2. 流行病学

据报道,AS 主要发生在 30 岁左右年轻男性患者,男女比例约(2~3):1,约 80%的患者发病年龄 <30 岁,约不到 5%的患者发病年龄 >45 岁者,HLA-B27 阳性患者比阴性患者发病年龄较早 5 年。该病可能与遗传、年龄、性别等因素有着很大关联。不同国家 AS 发病率有一定差异,亚洲、欧洲、北美和拉丁美洲的强直性脊柱炎平均患病率分别为 0.18%、0.24%、0.32%和 0.10%,造成比例不协调的原因可能与入种,或是 AS 诊断标准不同有关[8][9]。

3. 发病机制

强直性脊柱炎目前发病机制仍不清楚,可能与遗传、肠道菌群、免疫紊乱有一定关系。1973年 Keat 等人发现强直性脊柱炎(AS)与人类白细胞抗原(HLA)-B27 有着紧密的关联,约占遗传率的 20%,并且证实了 AS 具有遗传易感性[10]。20%的遗传易感性归因于主要组织相容性复合体(MHC)变体(主要是 HLA-B27,但也有 HLA-B40, HLA-B51, HLA-B7, HLA-A2 和 HLA-DPB1)。尽管约 90%的 AS 患者携带 HLA-B27,但 HLA-B27 阳性与疾病的表现无直接关系[11] [12]。研究表明未折叠蛋白反应(UPR)在合成 HLA-B27 等位基因时被激活,主要由于其引发的细胞内压力和自噬反应。HLA-B27 等位基因在折叠过程中容易出错,这会导致内质网应激,进而触发 UPR,引起细胞的坏死和细胞因子释放。这些异常构象的 HLA-B27 分子能够通过特定的受体(如 CD4+ T 细胞表面的杀伤免疫球蛋白样受体和自然杀伤细胞)激活免疫反应。虽然对 T 细胞介导的炎症有更深入的理解,开发了细胞因子阻断策略,但人们依然不完全清楚这些策略如何在不同情况下导致免疫系统的过度或不足反应。这样的理解仍需进一步研究和探索[13]。

人类的胃肠道中含有 100 万亿个微生物,其中大部分都是以细菌、病毒、真菌和原生动物为宿主的。Asquith 及其团队检查了强直性脊柱炎与类风湿关节炎患者的肠组织和粪便,发现微生物组成与 HLA 等位基因相关[14]。这支持了 HLA-B27 可能影响肠道菌群的假设。国内学者张丹燕通过已发表的全基因组关联研究中获得了与肠道微生物组组成和 AS (968 例 AS 病例和 336191 例对照)相关的单核苷酸多态性进行了 MR 分析,证实了部分肠道菌群与 AS 有相关性,为靶向和调节肠道中的特定细菌群以预防和治疗 AS 提供了依据[15]。

4. 诊断

由于 AS 的早期临床表现不明显,导致早期诊断强直性脊柱炎产生了极大的困难。有研究表明,大多数 AS 患者需要 6~8 年才能确诊,这无疑不会导致无法抑制的炎症以及结构破坏,甚至晚期出现无法逆转的脊柱融合和关节畸形,这为患者的治疗以及预后造成了严重的后果。因此,早期诊断 AS 已经成为改善患者幸福指数和生活质量的关键[16]。

4.1. 影像学检查

虽然 1984 年修订的纽约标准(ACR)目前已经广泛用于临床和日常实践中,但是由于其不适用于疾病的早期诊断,即早期骶髂关节 X 线片可表现正常,因此,仅依据骶髂关节 X 线表现诊断 AS 可能会漏诊[17]。据报道,CT 和 MRI 在 AS 早期阶段识别骶髂关节炎的灵敏度相当高[18]。而且 MRI 是唯一可以同时急性炎症和慢性结构性病变进行成像的技术[19],并且在早期显示软骨改变和骨髓水肿优于 CT [20]。如图 1 所示,诊断标准按照 2009 年制定的国际脊柱关节炎协会(ASAS)标准进行分类(如图 1 所示)。ASAS 标准扩展了骶髂关节炎在 1984 年修订的 AS 纽约诊断标准定义(双侧骶髂关节炎 II~IV 级或单侧骶髂关节炎 III~IV 级的放射学改变),MRI 作为疾病主要诊断方式[21],并且将 AS 分为放射学阳性和放射学阴性两大类。新的分类标准使临床医生激发了对那些虽然不符合 1984 年强直性脊柱炎标准,但在炎性背痛的情况下显示出 MRI 异常的患者进行早期诊断和干预的兴趣,这是临床医生一直以来所追求的目标。

根据 Rudwaleit 及其团队的研究结果改编。由国际脊柱关节炎评估协会(ASAS)选择的中轴型脊柱关节炎(SpA)的最终分类标准。根据标准,慢性背痛患者(≥ 3 个月)且发病年龄 < 45 岁可根据存在骶髂关节炎(明确的放射学骶髂关节炎或磁共振成像(MRI)上的骶髂关节活动性炎症,高度提示与 SpA 相关的骶髂关节炎)加上至少一个典型的 SpA 特征,或存在 HLA-B27 加上至少两种其它 SpA 特征。敏感性 82.9%,

特异性 84.4%; n=649 例慢性背痛患者, 发病年龄小于 45 岁。单纯影像组: 敏感性为 66.2%, 特异性为 97.3%; 单纯临床组: 敏感性 56.6%, 特异性 83.3%。CRP 升高被认为是慢性背痛背景下的 SpA 特征[21]。



Figure 1. ASAS Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis
图 1. ASAS 分类标准轴型脊柱关节炎

4.2. 实验室检查

目前还未报道关于诊断 AS 的实验室检查。相关文献报道, 强直性脊柱炎患者与 HLA-B27 有显著相关性, 可以帮助诊断。90%以上的 AS 患者血清 HLA-B27 阳性, 约 10%的 AS 患者血清 HLA-B27 为阴性, 因此, HLA-B27 阳性并不能确诊为 AS [9]。然而, ASAS 已经将 HLA-B27 认为是 SpA 新分类标准的关键特征, 因此预计该实验室检查将经常用于 AS 和其他 SpA 患者。有研究结果显示, 大多数 AS 患者血沉及 CRP 正常, 因此, 血沉及 CRP 用于诊断 AS 较为有限[22]。

因此, 诊断 AS 必须依赖临床表现及体征、HLA-B27、急性期反应物检测、影像学检查等实验室指标对 AS 的诊断和分型有一定的参考价值。

5. 治疗

强直性脊柱炎的治疗目的是改善患者症状, 延缓疾病进展, 减少并发症。常用的治疗药物包括非甾体抗炎药(NSAIDs)、缓解病情的抗风湿药、TNF- α 抑制剂(TNFi)和 IL-17 抑制剂; 据报道, 口服小分子 JAK 抑制剂在治疗 AS 已取得很大的进展, 目前已经被多个国家指南批准使用[23] [24]; 而间充质干细胞也被报道可以减轻炎症反应, 促进组织修复, 促进软骨愈合的作用, 在目前的临床实验中似乎具有很大的前景[25]; 其他治疗包括物理治疗及手术治疗。

5.1. 物理治疗

2019 年美国风湿病学会/美国脊柱炎协会/脊柱关节炎研究和治疗网络(ACR-SAA-SPARTAN)强烈建议对于 AS 患者无论是疾病处于活动期还是稳定期, 均应采取物理治疗[26]。包括运动和伸展, 如: 游泳可以锻炼大多数关节, 缓解肌肉紧张; 其余包括呼吸练习、针灸、理疗、按摩推拿等, 还应该保持良好的姿势, 有助于防止脊柱畸形, 以及睡硬板床等治疗都可以对治疗 AS 有很大的帮助[27] [28]。

5.2. 药物治疗

5.2.1. 非甾体抗炎药

非甾体抗炎药(NSAIDs)是目前治疗 AS 的一线治疗药物, 它不会改变疾病进展, 但可迅速降低腰背疼痛, 改善晨僵、关节肿痛等症状。有研究报道, 强烈推荐活动性 AS 患者使用 NSAIDs 连续治疗, 而疾病稳定的患者应按需服用 NSAIDs [26] [29]。常用药物有塞来昔布、双氯芬酸钠、美洛昔康等, 持续规律服用至少 2 周。对于服用 1 种 NSAIDs 治疗效果不明显时, 可以改用其他 NSAIDs, 禁忌服用 2 种或以上 NSAIDs。由于 NSAIDs 并发症较多, 应在病情缓解后减药或停药, 长时间服用可以导致消化道溃疡和心血管并发症, 心血管并发症是最常见的死因。因此, 在使用 NSAIDs 时, 应该告知患者并发症的风险[30] [31]。

5.2.2. TNF 抑制剂

肿瘤坏死因子(TNF)通过激活白细胞、诱导免疫细胞产生促炎细胞因子、促进炎症细胞向细胞间基质的迁移, 并刺激成纤维细胞的增殖, 从而加剧炎症[32]。而 TNF 抑制剂则通过阻断肿瘤坏死因子的作用来减轻炎症, 主要用于对非甾体抗炎药(NSAIDs)反应不佳或不耐受的强直性脊柱炎(AS)患者。常用的药物包括依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗和戈利木单抗[33], 方法是通过皮下注射给药来治疗 AS。不幸的是, 由于 TNF 抑制剂不良反应较多, 且价格昂贵, 因此, 有证据表明, 对于一部分 AS 患者来说, 通过减少剂量实现和维持治疗 AS 是可行的[34]。Brian 及其团队在一项研究指出, 采取硬膜外注射依那西普治疗腰椎间盘突出症的随机对照实验, 实验组分 4 组, 分别硬膜外注射 0.5 mg、2.5 mg、12.5 mg 的依那西普及生理盐水, 结果 0.5 mg 依那西普治疗的患者在 2~26 周疼痛显著降低, 同时也证明了依那西普硬膜外注射的安全性, 为硬膜外注射 TNF 抑制剂治疗 AS 提供了依据[35]。

5.2.3. 缓解病情抗风湿药(DMARDs)

DMARDs 对以中轴型 AS 治疗效果较差, 目前常用于外周型 AS 患者或禁忌 TNF- α 抑制剂的患者。常用药物有柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤等, 可减轻炎症、缓解疾病和阻碍疾病进展。有研究报道, 使用柳氮磺吡啶治疗外周关节炎疗效比甲氨蝶呤更好[18]。关于 DMARDs (尤其是甲氨蝶呤)与 TNF 抑制剂联合使用以提高 AS 患者药物治疗率的回顾性队列研究中产生了矛盾的结果[36]。因此, 2019 年 ACR-SAA-SPARTAN 治疗指南不建议将甲氨蝶呤与 TNF 抑制剂联合用药[26]。由于 DMARDs 可对肝、肾造成损害, 因此应定期检测肝肾功能及血液系统。

5.2.4. JAK 抑制剂

Janus 激酶(JAK)是一类参与多种细胞因子功能的细胞内分子。JAK-STAT 信号通路是由多种细胞因子(如干扰素、生长因子、激素及干扰素样细胞因子)与其相应的细胞表面受体结合后激活的。这一过程会激活与这些受体相关的 JAK 分子, 随后导致受体催化结构域上的酪氨酸残基发生二聚磷酸化。接下来, STAT 蛋白的 SH2 结构域会结合到磷酸化的酪氨酸残基上, 从而使 STAT 蛋白被磷酸化。最终, STAT 二聚体转移到细胞核, 并通过与 DNA 结合位点的结合来调节基因转录。通过这种机制, JAK 和 STAT 蛋白增强了多种炎性细胞因子(IL-2、IL-9、IL-12、IL-22、IL-23)在多种自身免疫性疾病(如强直性脊柱炎、银屑病、类风湿性关节炎和炎症肠病)发病机制中的作用[37] [38]。因此, JAK-STAT 信号通路在这些自身免疫性疾病的发病机制中扮演着重要角色。我国学者王燕和其团队对我国 AS 患者研究发现 JAK2 多态性与 AS 相关, 也研究了 JAK2 和 STAT3 基因型的标记并未显示出对强直性脊柱炎(AS)易感性的影响[39]。然而, 有研究确实发现 JAK2 基因位点的单倍型与 AS 之间存在关联。之前也报道了类似的支持性证据, 即由白细胞介素 23 诱导的银屑病关节炎(PsA)患者的外周血单核细胞中, 活化的 CD3+ T 细胞中存

在 JAK2 和 STAT3 的磷酸化现象[38]。此外, 托法替布和乌帕替尼已在 AS 患者中进行了 III 期随机对照试验研究。与安慰剂组相比, 两者都显著降低 AS 炎症指标、疼痛且阻碍疾病进展[40][41]。有研究报道, 使用托法替布和乌帕替尼会增加心血管事件(如心脏病或中风)、癌症、血栓和死亡的风险。因此, FDA 对 3 种 JAK 抑制剂提出了新的“黑框警告”, 并提倡临床医生在使用 JAK 抑制剂之前优先考虑使用 TNF 抑制剂[42]。我国专家指出托法替布和乌帕替尼主要用于 2 种 NSAIDs 或 TNF 抑制剂治疗无应答的 AS 患者。在治疗时可同时联合 NSAIDs 使用。推荐托法替布 5 mg/次, 1 次/1 d; 乌帕替尼 15 mg/次, 1 次/d [23]。由于其并发症较 TNF 抑制剂发生率较高, 且容易诱发感染, 因此, 在开始治疗前应行慢性感染结核筛查[43]; 鉴于其还可导致白细胞和中性粒细胞减少, 则需定期监测全血细胞计数[23]。然而, JAK 抑制剂在治疗 AS 时, 尽管其有诸多的副作用, 但是其能够有效减轻 AS 患者的疼痛和僵硬感, 改善功能状态, 增强患者的生活质量; 相较于传统的抗炎药物, 有研究显示 JAK 抑制剂在控制 AS 的炎症方面更为迅速和有效。它们可以快速改善临床症状, 特别是在对传统治疗反应不佳的患者中。JAK 抑制剂通过同时抑制多个细胞因子信号通路(如 IL-6、IL-23 等)来发挥作用, 这为治疗提供了更广泛的免疫调节, 可能对疾病的各个方面产生积极影响。但是, 还未有研究报道 JAK 抑制剂与其他免疫抑制剂同时治疗时发生药物的相互作用, 从而影像疾病的治疗效果, 因此, 需要进行更多的临床研究证实。

5.3. 间充质干细胞治疗

骨髓间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)在 1976 年首次被描述。它具有免疫调节和再生功能, 可通过细胞间的接触和分泌可溶性因子, 减轻炎症反应, 促进组织修复; 还具有抗氧化、促进血管生成和抑制肿瘤的特性。MSCs 一般在骨髓获取; 其次, 这些细胞还可以在脐带和脂肪组织获取[10][25][44]。这些细胞易于分离, 并且在体外能够迅速增殖。此外, 无论是局部移植还是全身给药, 都不会引发宿主的免疫反应。MSCs 能够直接抑制 T 细胞和 B 细胞的活性, 同时分泌 HLA-G5 和 TGF- β 对 T 细胞产生抑制作用。另一方面, MSCs 可以分泌 IDO、TGF- β 和 IL-6 来影响中性粒细胞的组织迁移[25]。相关文献报道, Shen 等人通过人脐带干细胞治疗 AS 小鼠, 将小鼠分成 3 组, 分别静脉注入 0.25 、 0.5 、 1.0×10^7 细胞/kg, 观察到小鼠脾脏中 Th1 和 Th2 细胞之间的平衡轴转向 Th2 细胞。此外脾脏和血清中炎症细胞因子 TNF- α 水平降低。CT 成像和病理分析表明, 注射人脐带干细胞后减缓 AS 小鼠椎间盘、髓核、纤维环和软骨结构性病变的进展[45]。Wang 及其团队进行了一项关于 NSAIDs 治疗失败的患者, 分别在(0、7、14、21 d)静脉注入同种异体间充质干细胞, 在第 4 周时观察疗效, 患者炎症指标均降低, 在 20 周时再次升高, MRI 检测到总体炎症程度(4 W~20 W)逐渐降低[46]。MSCs 目前已经被证实与 AS 具有相关性, 而且多项研究已经报道了 MSCs 在治疗 AS 强直性脊柱炎的安全性。但是其也有一定并发症风险, 已有研究指出间充质干细胞可以促进白血病发生以及支持各种类型的肿瘤生长[47]。以往 MSCs 在治疗 AS 是通过局部注射到病变关节或椎间盘, 从而发挥其作用, 具有起效迅速等作用; 也可以通过静脉给药, 起到缓解全身症状的作用, 但由于既往研究有限, 样本量较少, 干细胞给药方式及剂量有待确定。因此, 间充质干细胞的疗效需要进一步研究。

5.4. 手术治疗

据报道, 晚期 AS 患者可导致髋关节融合、脊柱畸形, 约有 30% 的患者患有胸腰椎后凸畸形[48]; 也有患者会发生脊柱骨折, 而发生骨折的概率是健康人群的 4 倍, 骨折发生的可能原因是脊柱强直和骨质疏松[49]。对于胸腰椎后凸畸形的患者, 通常采用矫正性截骨术, 研究表明, 该手术有助于防止畸形的进展, 减轻因肌肉疲劳而导致的疼痛, 改善残疾状况, 恢复脊柱矢状面的平衡和水平轴视图, 并提升呼吸和消化功能。但其也有严重的并发症, 手术时间久、创伤大、易损伤周围组织。随着研究的进展, 3D 打

印等技术的发展, 并发症发生率已经显著降低[50]。髋关节融合的患者可采用全髋关节置换, 否则会导致患者依赖阿片类药物和非甾体类药物。已有大量研究报道, 全髋关节置换可产生令人满意的效果, 缓解疼痛, 且没有明显的并发症[51]。脊柱强直和骨质疏松容易导致三柱骨折, 对于骨折的 AS 患者目前多采用多节段螺钉内固定, 增强其稳定性, 其效果显著; 而骨水泥治疗多用于严重骨质疏松的患者。随着研究的进展, 机器人辅助下治疗 AS 骨折也取得了显著效果, 且并发症较传统开放性手术降低[52]。

6. 结论与展望

AS 主要表现为中轴骨和骶髂关节的慢性炎性疼痛。自从 19 世纪首次描述 AS 到现在, 在机制、诊断、治疗方面已经取得重大进展。随着影像学技术的发展, AS 的早期诊断变得越来越可行。对 AS 发病机制的深刻理解推动了生物制剂的发展, 为 AS 患者开辟了一个新时代。从 NSAIDs 到生物制剂的特异性治疗, 明显降低炎症的同时也减缓了疾病的进展; 而且新的靶向药物, 如小分子 JAK 抑制剂, 也表现出在控制病情方面的潜力, 尤其是在改善炎症与关节疼痛方面, 这些药物的口服给药方式, 使得患者在使用上更加便利。虽然间充质干细胞没有普遍用于治疗 AS, 但是其在其他疾病的安全及有效性, 足以证明其可行性, 需要进一步研究。也有许多患者由于治疗的多样性, 如: 物理疗法、运动疗法及心理治疗结合可以显著改善患者的功能状态和生活质量。此外, 健康的生活方式, 包括适当的锻炼、均衡的饮食, 对疾病的管理具有积极意义。因此, 尽管强直性脊柱炎的治疗在生物制剂、小分子药物、早期诊断、康复与生活方式等方面都有了显著的进展, 但是依然需要进一步的研究来完善这些策略, 以为患者提供更好的治疗效果和更高的生活质量。

基金项目

陕西省西安市科技计划项目(22YXYJ0004); 陕西省西安市科技计划项目(XAYC220010)。

参考文献

- [1] El Maghraoui, A. (2011) Extra-Articular Manifestations of Ankylosing Spondylitis: Prevalence, Characteristics and Therapeutic Implications. *European Journal of Internal Medicine*, **22**, 554-560. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.06.006>
- [2] Persaud, T., Morgan, R., Thant, H.L., DeAsis, F.J., Ferre, F. and Diaz, J. (2022) Adalimumab Mitigates Lumbar Radiculopathy in a Case of Ankylosing Spondylitis. *American Journal of Case Reports*, **23**, e936600. <https://doi.org/10.12659/ajcr.936600>
- [3] Garcia-Montoya, L., Gul, H. and Emery, P. (2018) Recent Advances in Ankylosing Spondylitis: Understanding the Disease and Management. *F1000Research*, **7**, 1512. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14956.1>
- [4] Jethwa, H. and Bowness, P. (2015) The Interleukin (IL)-23/IL-17 Axis in Ankylosing Spondylitis: New Advances and Potentials for Treatment. *Clinical and Experimental Immunology*, **183**, 30-36. <https://doi.org/10.1111/cei.12670>
- [5] Kavanaugh, A., Menter, A., Mendelsohn, A., Shen, Y., Lee, S. and Gottlieb, A.B. (2010) Effect of Ustekinumab on Physical Function and Health-Related Quality of Life in Patients with Psoriatic Arthritis: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase II Trial. *Current Medical Research and Opinion*, **26**, 2385-2392. <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.515804>
- [6] Sieper, J., Listing, J., Poddubnyy, D., Song, I., Hermann, K., Callhoff, J., *et al.* (2015) Effect of Continuous versus On-Demand Treatment of Ankylosing Spondylitis with Diclofenac over 2 Years on Radiographic Progression of the Spine: Results from a Randomised Multicentre Trial (ENRADAS). *Annals of the Rheumatic Diseases*, **75**, 1438-1443. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207897>
- [7] McGonagle, D., Watad, A., Sharif, K. and Bridgewood, C. (2021) Why Inhibition of IL-23 Lacked Efficacy in Ankylosing Spondylitis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 614255. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.614255>
- [8] Dean, L.E., Jones, G.T., MacDonald, A.G., Downham, C., Sturrock, R.D. and Macfarlane, G.J. (2013) Global Prevalence of Ankylosing Spondylitis. *Rheumatology*, **53**, 650-657. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket387>
- [9] 杜琳, 高延征. 强直性脊柱炎诊断及治疗新进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(7): 629-631.
- [10] Keat, A.C. and Barnes, R.M.R. (1976) HL-A 27-Associated Arthritis. *Rheumatology*, **15**, 87-91.

- <https://doi.org/10.1093/rheumatology/15.2.87>
- [11] Chen, B., Li, J., He, C., Li, D., Tong, W., Zou, Y., *et al.* (2017) Role of HLA-B27 in the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis. *Molecular Medicine Reports*, **15**, 1943-1951. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6248>
 - [12] Sieper, J. and Poddubnyy, D. (2017) Axial Spondyloarthritis. *The Lancet*, **390**, 73-84. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31591-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31591-4)
 - [13] Xiong, Y., Cai, M., Xu, Y., Dong, P., Chen, H., He, W., *et al.* (2022) Joint Together: The Etiology and Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 996103. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.996103>
 - [14] Asquith, M., Sternes, P.R., Costello, M., Karstens, L., Diamond, S., Martin, T.M., *et al.* (2019) HLA Alleles Associated with Risk of Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis Influence the Gut Microbiome. *Arthritis & Rheumatology*, **71**, 1642-1650. <https://doi.org/10.1002/art.40917>
 - [15] Wang, D., Li, R., Jin, Y., Shen, X. and Zhuang, A. (2023) The Causality between Gut Microbiota and Ankylosing Spondylitis: Insights from a Bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **26**, 2470-2477. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.14938>
 - [16] Ritchlin, C. and Adamopoulos, I.E. (2021) Axial Spondyloarthritis: New Advances in Diagnosis and Management. *BMJ*, **372**, m4447. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4447>
 - [17] Raychaudhuri, S.P. and Deodhar, A. (2014) The Classification and Diagnostic Criteria of Ankylosing Spondylitis. *Journal of Autoimmunity*, **48**, 128-133. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.015>
 - [18] Clegg, D.O., Reda, D.J. and Abdellatif, M. (1999) Comparison of Sulfasalazine and Placebo for the Treatment of Axial and Peripheral Articular Manifestations of the Seronegative Spondylarthropathies: A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis & Rheumatism*, **42**, 2325-2329. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199911\)42:11<2325::aid-anr10>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199911)42:11<2325::aid-anr10>3.0.co;2-c)
 - [19] Braun, J. and van der Heijde, D. (2002) Imaging and Scoring in Ankylosing Spondylitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, **16**, 573-604. <https://doi.org/10.1053/berh.2002.0250>
 - [20] Yu, W., Feng, F., Dion, E., Yang, H., Jiang, M. and Genant, H.K. (1998) Comparison of Radiography, Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Sacroiliitis Accompanying Ankylosing Spondylitis. *Skeletal Radiology*, **27**, 311-320. <https://doi.org/10.1007/s002560050388>
 - [21] Rudwaleit, M., van der Heijde, D., Landewe, R., Listing, J., Akkoc, N., Brandt, J., *et al.* (2009) The Development of Assessment of Spondyloarthritis International Society Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part II): Validation and Final Selection. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **68**, 777-783. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.108233>
 - [22] Poddubnyy, D., Rudwaleit, M., Listing, J., Braun, J. and Sieper, J. (2010) Comparison of a High Sensitivity and Standard C Reactive Protein Measurement in Patients with Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **69**, 1338-1341. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.120139>
 - [23] 张卓莉, 赵岩. Janus 激酶抑制剂治疗风湿免疫病的中国专家共识(2024 版) [J]. 中华风湿病学杂志, 2024, 28(7): 433-444.
 - [24] Zhu, W., He, X., Cheng, K., Zhang, L., Chen, D., Wang, X., *et al.* (2019) Ankylosing Spondylitis: Etiology, Pathogenesis, and Treatments. *Bone Research*, **7**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1038/s41413-019-0057-8>
 - [25] Abdolmohammadi, K., Pakdel, F.D., Aghaei, H., Assadiasl, S., Fatahi, Y., Rouzbahani, N.H., *et al.* (2019) Ankylosing Spondylitis and Mesenchymal Stromal/Stem Cell Therapy: A New Therapeutic Approach. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **109**, 1196-1205. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.137>
 - [26] Ward, M.M., Deodhar, A., Gensler, L.S., Dubreuil, M., Yu, D., Khan, M.A., *et al.* (2019) 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. *Arthritis Care & Research*, **71**, 1285-1299. <https://doi.org/10.1002/acr.24025>
 - [27] Dagfinrud, H.K.T. and Hagen, K.B. (2005) The Cochrane Review of Physiotherapy Interventions for Ankylosing Spondylitis. *The Journal of Rheumatology*, **32**, 1899-1906.
 - [28] 贺旭, 林建华, 范建中, 等. 现代康复治疗与物理治疗对强直性脊柱炎的疗效观察[J]. 现代康复, 2000(11): 1697.
 - [29] Bautista-Molano, W., Fernández-Ávila, D.G., Brance, M.L., Ávila Pedretti, M.G., Burgos-Vargas, R., Corbacho, I., *et al.* (2023) Pan American League of Associations for Rheumatology Recommendations for the Management of Axial Spondyloarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, **19**, 724-737. <https://doi.org/10.1038/s41584-023-01034-z>
 - [30] Song, I.H., Poddubnyy, D.A., Rudwaleit, M. and Sieper, J. (2008) Benefits and Risks of Ankylosing Spondylitis Treatment with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Arthritis & Rheumatism*, **58**, 929-938. <https://doi.org/10.1002/art.23275>
 - [31] Wang, R., Dasgupta, A. and Ward, M.M. (2015) Comparative Efficacy of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Ankylosing Spondylitis: A Bayesian Network Meta-Analysis of Clinical Trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **75**,

- 1152-1160. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207677>
- [32] Jang, D., Lee, A., Shin, H., Song, H., Park, J., Kang, T., *et al.* (2021) The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 2719. <https://doi.org/10.3390/ijms22052719>
 - [33] Zouris, G., Evangelopoulos, D.S., Benetos, I.S. and Vlamis, J. (2024) The Use of TNF- α Inhibitors in Active Ankylosing Spondylitis Treatment. *Cureus*, **16**, e61500. <https://doi.org/10.7759/cureus.61500>
 - [34] Yates, M., Keat, A. and Gaffney, K. (2015) Do Low-Dose Anti-TNF Regimens Have a Role in Patients with Ankylosing Spondylitis? Table 1. *Rheumatology*, **55**, 769-772. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev411>
 - [35] Weiss, M.D., Wasdell, M.B., Bomben, M.M., Rea, K.J. and Freeman, R.D. (2006) Sleep Hygiene and Melatonin Treatment for Children and Adolescents with ADHD and Initial Insomnia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, **45**, 512-519. <https://doi.org/10.1097/01>
 - [36] Nissen, M.J., Ciurea, A., Bernhard, J., Tamborini, G., Mueller, R., Weiss, B., *et al.* (2016) The Effect of Comedication with a Conventional Synthetic Disease-modifying Antirheumatic Drug on Drug Retention and Clinical Effectiveness of Anti-tumor Necrosis Factor Therapy in Patients with Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **68**, 2141-2150. <https://doi.org/10.1002/art.39691>
 - [37] Clark, J.D., Flanagan, M.E. and Telliez, J. (2014) Discovery and Development of Janus Kinase (JAK) Inhibitors for Inflammatory Diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*, **57**, 5023-5038. <https://doi.org/10.1021/jm401490p>
 - [38] Raychaudhuri, S.P., Shah, R.J., Banerjee, S. and Raychaudhuri, S.K. (2024) JAK-STAT Signaling and Beyond in the Pathogenesis of Spondyloarthritis and Their Clinical Significance. *Current Rheumatology Reports*, **26**, 204-213. <https://doi.org/10.1007/s11926-024-01144-x>
 - [39] Chen, C., Zhang, X. and Wang, Y. (2010) Analysis of JAK2 and STAT3 Polymorphisms in Patients with Ankylosing Spondylitis in Chinese Han Population. *Clinical Immunology*, **136**, 442-446. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2010.05.003>
 - [40] Baraliakos, X., van der Heijde, D., Sieper, J., Inman, R.D., Kameda, H., Li, Y., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Ankylosing Spondylitis Refractory to Biologic Therapy: 1-Year Results from the Open-Label Extension of a Phase III Study. *Arthritis Research & Therapy*, **25**, Article No. 172. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03128-1>
 - [41] van der Heijde, D., Song, I., Pangan, A.L., Deodhar, A., van den Bosch, F., Maksymowych, W.P., *et al.* (2019) 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. *The Lancet*, **394**, 2108-2117. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32534-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32534-6)
 - [42] Kragstrup, T.W., Glintborg, B., Svensson, A.L., McMaster, C., Robinson, P.C., Deleuran, B., *et al.* (2022) Waiting for JAK Inhibitor Safety Data. *RMD Open*, **8**, e002236. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002236>
 - [43] Sepriano, A., Kerschbaumer, A., Smolen, J.S., van der Heijde, D., Dougados, M., van Vollenhoven, R., *et al.* (2020) Safety of Synthetic and Biological DMARDs: A Systematic Literature Review Informing the 2019 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 760-770. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216653>
 - [44] Kawakubo, K., Ohnishi, S., Kuwatani, M. and Sakamoto, N. (2017) Mesenchymal Stem Cell Therapy for Acute and Chronic Pancreatitis. *Journal of Gastroenterology*, **53**, 1-5. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1363-9>
 - [45] Shen, D., Wang, Z., Wang, H., Zhu, H., Jiang, C., Xie, F., *et al.* (2023) Evaluation of Preclinical Efficacy of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Ankylosing Spondylitis. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1153927. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1153927>
 - [46] Wang, P., Li, Y., Huang, L., Yang, J., Yang, R., Deng, W., *et al.* (2014) Effects and Safety of Allogenic Mesenchymal Stem Cell Intravenous Infusion in Active Ankylosing Spondylitis Patients Who Failed NSAIDs: A 20-Week Clinical Trial. *Cell Transplantation*, **23**, 1293-1303. <https://doi.org/10.3727/096368913x667727>
 - [47] Wong, R.S.Y. (2011) Mesenchymal Stem Cells: Angels or Demons? *BioMed Research International*, **2011**, Article ID: 459510. <https://doi.org/10.1155/2011/459510>
 - [48] Kubiak, E.N., Moskovich, R., Errico, T.J. and Di Cesare, P.E. (2005) Orthopaedic Management of Ankylosing Spondylitis. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, **13**, 267-278. <https://doi.org/10.5435/00124635-200507000-00006>
 - [49] Finkelstein, J., Chapman, J. and Mirza, S. (1999) Occult Vertebral Fractures in Ankylosing Spondylitis. *Spinal Cord*, **37**, 444-447. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3100837>
 - [50] Ye, J., Jiang, P., Guan, H., Wei, C., Li, S., Jia, M., *et al.* (2022) Surgical Treatment of Thoracolumbar Fracture in Ankylosing Spondylitis: A Comparison of Percutaneous and Open Techniques. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **17**, Article No. 504. <https://doi.org/10.1186/s13018-022-03378-w>
 - [51] He, C., He, X., Tong, W., Zheng, W., Zhang, T., Zhao, J., *et al.* (2016) The Effect of Total Hip Replacement on

Employment in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Clinical Rheumatology*, **35**, 2975-2981.
<https://doi.org/10.1007/s10067-016-3431-6>

- [52] Li, Y., Liu, H., Xue, A., Chen, J., Zhou, W., Li, Q., *et al.* (2024) Clinical Outcome Analysis of Robot-Assisted Pedicle Screw Insertion in the Treatment of Ankylosing Spondylitis Complicated with Spinal Fractures. *World Neurosurgery*, **184**, e331-e339. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2024.01.126>