

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.002

指南解读

放射学阴性中轴型脊柱关节炎评估和治疗新进展： 2021 年澳大利亚共识声明解读

谷金玉, 夏迪, 李法杰, 万田豪, 李凯明, 李玲慧, 张清

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目(2018-2-4162); 国家自然科学基金青年项目(81904230); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助(ZZ15-XY-PT-12); 中国中医科学院科技创新工程—重大攻关项目(中医骨伤学科)专项(CI2021A02003)

作者单位: 100102 北京, 中国中医科学院望京医院(谷金玉、夏迪、李法杰、万田豪、李玲慧、张清); 100091 北京, 中国中医科学院西苑医院(李凯明)

通信作者: 张清, E-mail: zhangqinggys@163.com

【摘要】 放射学阴性中轴型脊柱关节炎是脊柱关节炎的一种类型。早期诊断及治疗对于缓解临床症状及降低致残率具有重要意义。文章通过解读 2021 年“澳大利亚放射学阴性中轴型脊柱关节炎评估和治疗的共识声明”, 并与 2019 年“美国风湿病学会和美国脊柱炎协会的中轴型脊柱关节炎的治疗推荐意见(更新版)”进行对比, 结合目前放射学阴性中轴型脊柱关节炎最新研究进展, 从临床评估、运动和物理治疗及药物治疗角度进行阐述总结, 以期为中国临床医师提供科学的参考。

【关键词】 中轴型脊柱关节炎, 放射学阴性; 临床评估; 药物治疗; 指南解读

【中图分类号】 R681.5⁺1 **【文献标识码】** A

New progress in evaluation and treatment of radiologically negative axial spondyloarthritis: interpretation of the Australian consensus statement in 2021

Gu Jinyu*, Xia Di, Li Fajie, Wan Tianhao, Li Kaiming, Li Linghui, Zhang Qing.

*Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China

Correspondence author: Zhang Qing, E-mail: zhangqinggys@163.com

Funding program: Special Scientific Research Project for Health Development in the Capital (2018-2-4162); Youth Program of NSFC (81904230); Special Funding for Basic Research Business Expenses of Central Public Welfare Research Institutes (ZZ15-XY-PT-12); The Major Research Project of the Science and Technology Innovation Project of the Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine (TCM Orthopedics and Traumatology) (CI2021A02003)

【Abstract】 Radiologically negative axial spondyloarthritis is a type of spinal arthritis. Early diagnosis and treatment are of great significance for relieving clinical symptoms and reducing disability rate. By interpreting the "Australian consensus statement on evaluation and treatment of radiologically negative axial spondyloarthritis in 2021", and comparing it with the "American Rheumatology Society and American Spondylitis Society's recommendations on treatment of axial spondyloarthritis (updated version)" in 2019, and combining the latest research progress of radiologically negative axial spondyloarthritis This article elaborates and summarizes sports, physical therapy and drug therapy in order to provide scientific reference for Chinese clinicians.

【Key words】 Axial spondyloarthritis, non-radiographic; Clinical assessment; Medical treatment; Guide interpretation

脊柱关节炎(spondyloarthritis, SpA)是具有典型临床特征的慢性炎性疾病,主要包括由骶髂关节炎和脊柱炎引起的腰背部疼痛,但也有外周关节炎及一定特征的关节外表现,如银屑病、葡萄膜炎或炎性肠病(IBD)^[1]。2009年,国际脊柱关节炎协会(ASAS)提出了中轴型脊柱炎(axial spondyloarthritis, axSpA)和外周型脊柱炎的分类标准^[2-3]。其中,中轴型脊柱炎包

括强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)和放射学阴性中轴型脊柱关节炎(non-radiographic axial SpA, nr-axSpA), AS患者的放射影像学异常与骶髂关节炎一致,但在nr-axSpA患者的X线片上,此类表现并不明显。针对放射学阴性中轴型脊柱关节炎,2021年澳大利亚发布了“放射学阴性中轴型脊柱关节炎评估和治疗的共识声明”(以下简称“声明”)^[4],笔者充分研

读“声明”的基础上,并与 2019 年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)和美国脊柱炎协会(Spondylitis Association of America, SAA)建议:强直性脊柱炎和放射学阴性中轴型脊柱关节炎的治疗(更新版)(以下简称“ACR/SAA 意见”)进行对比^[5],结合目前相关最新研究进展,对该“声明”进行解读评述。

1 临床评估

目前经典的强直性脊柱炎的诊断标准是 1984 年改良的纽约标准,2009 年 ASAS 明确提出中轴型脊柱关节炎诊断标准:小于 45 岁慢性腰痛持续 3 个月以上,若 X 线或 MR 提示骶髂关节炎联合一项 SpA 特征或者人白细胞抗原-B27(HLA-B27)阳性联合 2 项 SpA 特征即可诊断。依据这 2 项标准产生了放射学阴性中轴型脊柱关节炎的定义。符合 2009 年 ASAS 中轴型脊柱关节炎诊断标准但排除经典的 AS 患者界定为放射学阴性中轴型脊柱关节炎,即 MR 提示骶髂关节炎联合 1 项 SpA 特征或者 HLA-B27 阳性联合 2 项 SpA 特征。“ACR/SAA 意见”在本部分涉及较少,所以本部分主要参考“声明”解读。

1.1 临床特征 nr-axSpA 与 AS 在疾病的一般特征(发病年龄和 HLA-B27 阳性率)、主要特征[炎性腰痛、关节炎、附着点炎、疾病活动指数(BASDAI)评分、患者总体评价和疼痛程度]、骨关节外表现(银屑病、葡萄膜炎等发生率)均无明显差别。不同的是 AS 患者 C 反应蛋白(CRP)及 AS 患者放射学进展评分系统积分(mSASSS 积分)水平均高于 nr-axSpA,这提示 nr-axSpA 患者的炎性反应水平较低,脊柱的影像学进展更缓慢。“声明”指出对疑似 nr-axSpA 的患者应进行全面的病史和体格检查以确定 axSpA 的特征、鉴别诊断及常见的并发症。

炎性背痛(IBP)病史是 axSpA 的主要特征。典型的 IBP 呈现出许多非特异性或机械性背痛所没有的特征,如休息后无缓解、夜间疼痛,以及随着运动而改善的清晨疼痛和僵硬。同时 IBP 对 nr-axSpA 具有高敏感度(74%),但特异度低(40%),与在 axSpA 中观察到的值相似(分别为 94% 和 25%)^[6]。疑似 nr-axSpA 的病史和检查应包括纤维肌痛,合并纤维肌痛在 nr-axSpA 中很常见,在纤维肌痛队列中发现 10% 患者是 axSpA,其中大多数符合 ASAS 分类标准的患者 MR 呈阳性^[7]。在临床实践中应意识到中轴性脊柱炎和纤维肌痛症状的重叠,同时有 nr-axSpA 症状应考虑合并的可能。

SpA 的其他临床特征也对 nr-axSpA 有预测价值,包括足跟附着点炎、银屑病、葡萄膜炎、炎性肠病、外周

炎性关节炎,以及对非甾体抗炎药的良好反应。“声明”指出 NSAID 的良好反应、晨僵 > 30 min 和 CRP 升高的组合具有高敏感度(90%)和中等特异度(67%)^[8]。体格检查中最有证据的检查结果是“4”字试验。SPA 家族史提高了患有 nr-axSpA 的可能性,但如果 HLA-B27 确定为阴性,指南认为 SPA 家族史无参考价值。

1.2 影像学及实验室检查 nr-axSpA 患者具有 axSpA 的特征,但在 X 线片上没有明确的骶髂关节改变。“声明”不建议应用计算机断层扫描(CT)进一步排查 nr-axSpA。临床怀疑为 nr-axSpA 的患者应采用骶髂关节 MR 检查,“声明”建议观察 T1 和 STIR 相结合。STIR 观察急性骶髂关节炎(以 BMO 表示),T1 显示慢性结构改变,有利于对患者整体的评估。BMO 的检测对于诊断至关重要,因为 STIR 序列成像能够获得比较均匀的脂肪抑制效果,STIR 较 T2 脂肪抑制序列更受青睐,而含钆造影剂增强扫描的 DWI 和 T1 与 STIR 比较没有额外的诊断价值。此外,骶髂关节韧带急性炎性反应的评估对诊断无参考意义。axSpA 可引起腰椎、胸椎和颈椎 MR 的特征性改变,但这些特征对诊断特异性不足,也没有得到验证。在疑似 nr-axSpA 中,HLA-B27 为阴性,需重复 MR 检查,以免漏诊,但不建议行脊柱 X 线检查,这一点与“ACR/SAA 意见”是一致的。另外,对于疾病稳定期,在“ACR/SAA 意见”不推荐行脊柱或骨盆 MR 评估疾病活动性。

“声明”指出考虑诊断 nr-axSpA 时应测量 CRP、HLA-B27。在 nr-axSpA RCT 的安慰剂组中,50% CRP 正常的受试者在平均 7 次测试后的 16 周内出现 CRP 升高^[9]。所以临床中高度怀疑 nr-axSpA 患者应重复检测 CRP。HLA-B27 阳性对 axSpA 诊断具有很高的预测价值,但没有相关特异性数据表明其对 nr-axSpA 的预测价值。HLA-B27 和 ASAS 阳性 MR 高度提示 nr-axSpA。

“声明”还提到诊断中的注意事项,ASAS 分类标准对 nr-axSpA 的诊断有一定价值,但不应作为个体患者的诊断标准。分类标准不应该作为一个诊断列表应用,但可以看做是一份有价值的特征列表,有助于临床医生评估症状、并发症和后遗症等。

2 运动和物理治疗

“声明”和“ACR/SAA 意见”治疗内容都包括了运动和物理治疗,但证据等级都很低,大部分是根据包含 nr-axSpA 的 AS 研究作出的推断。“ACR/SAA 意见”将治疗方法分为活动性 nr-axSpA 和稳定性 nr-axSpA 治疗。对于活动性 nr-axSpA,ACR/SAA 强烈建议应用

物理治疗,在某些条件下推荐主动物理治疗干预(监督下运动),不推荐被动物理治疗干预(按摩、超声波、热疗)。另外,运动疗法不建议水上运动,而推荐地上项目。“声明”则强调长期、定期的锻炼作用,其中挪威工作组一项高强度间歇训练(HIIT)干预 axSpA(30% nr-axSpA,70% AS) RCT 试验研究表明,HIIT 和阻力训练(每周 3 次,持续 3 个月)与无运动的对照组比较,结果指标[强直性脊柱炎疾病活动性指数(AS-DAS)、强直性脊柱炎功能指数(BASFI)、Bath 强直性脊柱炎测量指数(BASMI)]和腰围有微小改善,基于症状的疾病活动指标 BASDAI 略有改善^[10]。与“ACR/SAA 意见”不同的是,“声明”并不反对水上运动。西班牙一项应用水上运动疗法治疗 axSpA 的 RCT 试验显示,能够改善生活质量、BASFI、BASDAI 及关节疼痛、肿胀和晨僵^[11]。

值得注意的是,“声明”认为物理疗法是一种低风险的干预措施,可以解决包括 NSBP 在内的多种背痛原因,建议诊断不明确的 nr-axSpA,可尽早开始低风险的运动和物理治疗。

3 药物治疗

3.1 非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs,NSAIDs) “声明”及“ACR/SAA 意见”均强烈推荐非甾体抗炎药作为 nr-axSpA 的一线药物治疗。“声明”指出非甾体抗炎药可以缓解炎性和非炎性背痛,对于 nr-axSpA 背痛尤为适合。一项 axSpA 的非对照研究发现,在最大耐受剂量下,应用非甾体抗炎药的患者临床症状显著改善,达到 30%~57% 的 ASAS40 和 29% 的 BASDAI50^[12]。一项针对 AS 的非甾体抗炎药的 Cochrane 系统综述发现,中等到高质量的证据表明其对中轴症状有益^[13]。

“ACR/SAA 意见”中强调持续使用要优于按需使用,并且指出对于 nr-axSpA 活动期经过 NSAIDs 治疗后仍处于活动期,强烈推荐使用肿瘤坏死因子抑制剂(TNFi),但没有推荐首选特定的 TNFi。在 TNFi 使用禁忌时,在某些条件下推荐使用司库奇尤单抗(secukinumab,SEC)或依奇珠单抗(ixekizumab,IXE),且治疗效果优于柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤或托法替布。

3.2 缓解病情的抗风湿药(disease-modifying anti-rheumatic drugs,DMARDs)

3.2.1 传统合成 DMARDs(csDMARDs):传统合成 DMARDs 代表药物有甲氨蝶呤(MTX)、柳氮磺吡啶(SSZ)、来氟米特(LEF)及新型合成药物艾拉莫德(IGU)等。“声明”中表示传统合成 DMARDs 在治疗 nr-axSpA 无法改善其轴性症状。“声明”中的柳氮磺

吡啶多项 RCT 试验也证实这一点,但对于具有周围表现的 nr-axSpA 可以考虑使用柳氮磺吡啶。一项随机对照试验报道了柳氮磺吡啶对外周疼痛评分的改善,但未发现对关节肿胀、压痛计数和 CRP 的改善^[14]。柳氮磺吡啶治疗脊柱关节炎在临床中是常见的,但缺乏高质量的证据。因为 DMARDs 的低风险和低成本,可作为治疗周围性关节炎的初始治疗选择,这一点和澳大利亚 2014 年的“声明”是一致的。

不同的是,在“ACR/SAA 意见”中,对于使用非甾体抗炎药后仍有活动性的放射学阴性中轴性脊柱炎患者,在某些条件下推荐使用柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤或托法替布,且治疗效果优于不使用上述药物,但仅限于 TNFi 禁忌时的次选药物。

3.2.2 生物制剂

3.2.2.1 肿瘤坏死因子抑制类药物(tumor necrosis factorinhibitor,TNFi) “声明”及“ACR/SAA 意见”均将 TNFi 作为生物制剂类的一线推荐。在“声明”中,TNF 抑制剂对 nr-axSpA 轴向症状的疗效已被 4 项符合 ASAS 分类标准的大型随机安慰剂对照试验证实。在 nr-axSpA 中进行抗 TNF 的试验显示了良好的 ASAS40 反应,范围从 32%~57%。TNF 抑制剂对于 axSpA 相关的急性前葡萄膜炎也有一定效果,在一项单一的开放试验中,葡萄膜炎红斑下降了 87%^[15]。TNF 抑制剂也被认为可以显著改善 axSpA 患者的神经末端炎,并伴有罕见的不良事件,如严重感染或注射部位的反应。同时它们也是银屑病和炎性肠病的既定治疗方法,当合并这些疾病时,“声明”推荐更倾向于使用 TNF 抑制剂。

“ACR/SAA 意见”在生物制剂的使用种类方面相较“声明”更广泛,并在 TNFi 应用上给出了一些细化的推荐。经过 NSAIDs 治疗后仍处于活动期时,生物制剂的推荐顺序依次为 TNFi、SEC 或 IXE、托法替布(to-facitinib,TOF)。某些情况下不推荐小剂量甲氨蝶呤与 TNFi 一起使用。正在接受 TNFi 和 NSAIDs 或传统合成抗风湿药治疗者,在某些条件下推荐继续使用 TNFi 单药而不是继续使用 2 种药物治疗。

2019 年的“ACR/SAA 意见”中,对于 TNFi 原发失效的 nr-axSpA 患者,在某些情况下推荐使用 SEC 或 IXE;对于 TNFi 继发失效的 nr-axSpA 患者,在某些情况下推荐换用另一种 TNFi。“ACR/SAA 意见”还指出了减停药相关推荐意见,治疗上不推荐仅基于 ASDAS <1.3(或 2.1)的目标治疗。“ACR/SAA 意见”不推荐稳定期生物制剂减量或者停用,推荐维持生物制剂单药治疗。但在临床实践中,基于疗效及成本的考虑,

密切监测疾病活动下谨慎使用生物制剂的方式可能更易被我国骨科、风湿科医生及患者接受。

3.2.2.2 IL-17 抑制剂 白介素 17A (IL-17A) 抑制剂是治疗 nr-axSpA 领域中的创新药物,主要有 SEC、IXE。“ACR/SAA 意见”及“声明”将这类药物推荐顺序在 TNFi 之后。一项为期 52 周的随机双盲对照研究,在欧洲、亚洲、北美和南美等 15 个国家的 107 个地点进行,结果对 ASAS40 评估患者整体性疼痛、功能和炎性反应中,从基线改善 40% 甚至更多,并且疼痛绝对改善 2 个单位或更多(范围 0~10),剩余的 1 项无任何恶化^[16]。“声明”中一项大型安慰剂对照随机试验证实 IL-17 抑制剂能够改善 nr-axSpA 轴向症状,其对 ASAS40 的反应为 35%~42%^[17]。在 nr-axSpA 治疗中,IL-17 抑制剂目前尚未与 TNF 抑制剂进行比较,但二者严重不良事件发生率相似。IL-17 抑制剂对银屑病非常有效,对 AS 的肾炎也有显著的影响,但不能改善炎性肠病(IBD),也没有证据表明对前葡萄膜炎的疗效^[18-19]。IL-17 抑制剂作为 TNFi 治疗 nr-axSpA 后的次选药物在国内临床中应用尚少。

3.2.2.3 JAK 抑制剂 近年来,JAK 抑制剂的出现,使风湿免疫性疾病的治疗跨入全新时代,也为中轴性脊柱炎治疗带来了新思路。研究表明,JAK 抑制剂能够直接阻断与 SpA 发病相关的主要细胞因子通路(主要包括 IFN- γ 、IL-7、IL-12、IL-15、IL-22 和 IL-23),另外 TNF- α 、IL-1 和 IL-17 等细胞因子虽然独立于 JAK 信号之外,但其表达受 JAK 依赖性细胞因子调节,因此 JAK 抑制剂可直接或间接阻断达到抑制炎症反应、缓解疾病的效果^[20]。目前治疗中轴性脊柱关节炎的主要 JAK 抑制剂有 TOF、巴瑞替尼(baricitinib)。“ACR/SAA 意见”将其作为生物制剂类最后的推荐。笔者查阅国内外文献,尚未发现单独针对 nr-axSpA 的高等级证据。但 JAK 抑制剂能够有效缓解 AS 的相关症状,一项干预活动性 AS 患者的随机对照试验发现,在第 16 周 ASAS20 改善情况明显优于安慰剂(56.4% vs. 29.4%)^[21]。

2021 年 12 月,美国 FDA 批准了口服小分子 JAK 抑制剂托法替尼的补充新药申请(sNDA),可用于治疗对 TNF 抑制剂反应不足或不耐受的 AS 成人患者,这是继包括类风湿性关节炎(RA)、银屑病关节炎(PsA)、溃疡性结肠炎成人患者和 2 岁以上多关节型幼年特发性关节炎(pcJIA)患者的第 5 个适应证,对于临床骨科及风湿病医师和广大脊柱关节炎患者而言,无疑是一个利好消息。然而目前安全性方面尚不明确,仍需更多的权威研究进一步探讨,未来 JAK 抑制

剂的安全性及对 nr-axSpA 的疗效和预后也将是本领域研究的热点。临床医生应谨慎考虑托法替尼的好处和风险后决定是否开始或继续让患者服药。

3.3 糖皮质激素 “声明”明确指出全身性糖皮质激素在 nr-axSpA 的治疗中没有明确的作用,骶髂皮质类固醇注射在 nr-axSpA 的治疗中作用有限。全身性糖皮质激素类固醇并没有一致的有益证据,对于轴向症状的改善中也没有明确的证据,应采用更安全和更有效的替代方案。骶髂皮质类固醇注射可考虑用于 axSpA 相关的急性骶髂炎的治疗,但其作用持续时间有限。一项研究报道了骶髂关节注射皮质类固醇治疗 MR 骶髂炎(52% AS, 48% nr-axSpA)的疗效,其中试验组 VAS 疼痛评分明显改善,且是对照组 VAS 疼痛评分降低程度的 2 倍^[22]。

与“声明”相同,“ACR/SAA 意见”强烈不推荐使用全身性糖皮质激素进行治疗,但是经过 NSAIDs 治疗后仍存在单纯活动性骶髂关节炎者,在某些条件下推荐局部注射糖皮质激素优于不注射糖皮质激素,经过 NSAIDs 治疗后仍存在活动性起止点炎或仍存在活动性外周关节炎者,在某些条件下推荐局部注射非肠道作用的糖皮质激素要优于不注射糖皮质激素,“ACR/SAA 意见”还强调应避免在跟腱、髌腱和股四头肌肌腱周围进行注射。

4 功能和生活质量

与“ACR/SAA 意见”及其他相关指南不同,“声明”纳入了 nr-axSpA 对功能和生活质量的影响及相关的预测因子。nr-axSpA 的功能损伤与 AS 相似,在轴向脊柱关节炎疾病活动、精神和身体损伤、生活质量评分和睡眠结果方面的得分基本相同。疾病活动对生活质量、功能和工作参与得分有很强的预测性,这些结果在治疗后有所改善。疾病活动性也与疲劳相关,虽然在使用肿瘤坏死因子抑制剂后,仅观察到疲劳有轻微的改善,但也是功能和生活质量较差的预测因子^[23-24]。此外,纤维肌痛也是疾病活动性评分较高和生活质量评分较低的既定因素。

“声明”还提出患者教育的重要性,它是 nr-axSpA 管理的关键部分。一项法国 axSpA 队列研究中,消极信念极大地阻碍 nr-axSpA 管理,如认为体育活动可以引发或增加疾病活动、疾病是偶然或运气不好的观念等^[25],而这种消极信念与较高的心理压力和不充分的健康教育有关。虽然这些观察性研究肯定了信念的重要性,但并没有高质量的证据表明教育可以促进改善 nr-axSpA。但疾病相关信念、一般知识普及和疗效之间的这种联系使健康知识普及在 nr-axSpA 管理中发挥着

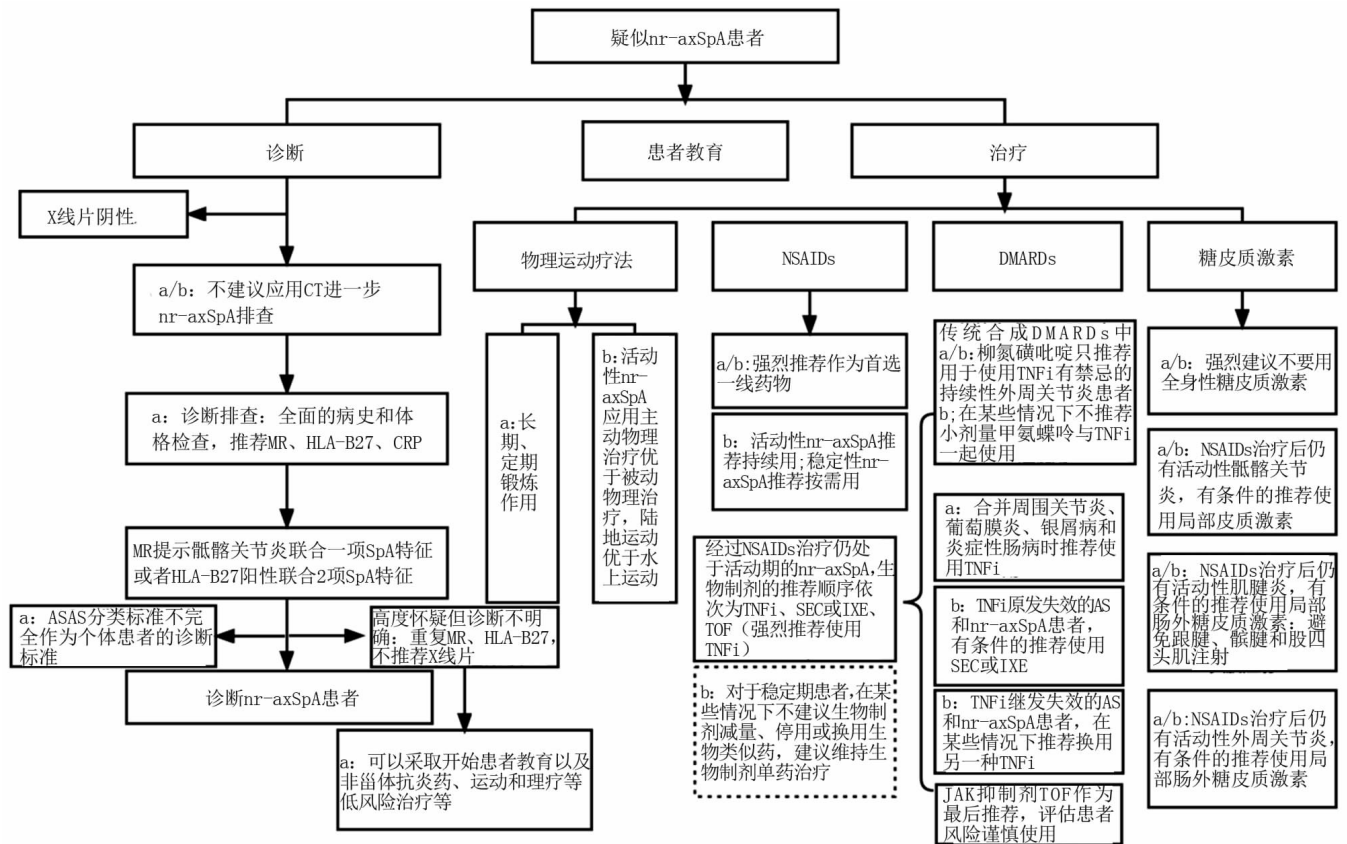
关键作用。推荐疾病教育的原因还包括提高药物依从性和对不良反应的认识、发现关节外的表现及提高就诊率等。目前国内风湿病医生也开始意识到患者教育的重要性,“声明”指出,最好是专科护士基于个性化需求向患者提供与疾病相关的教育,可以提高自我效能、自我管理、依从性、应对技能及身体和心理状态^[26]。

5 总结和展望

放射学阴性中轴性脊柱关节炎的诊断和治疗对所有的临床医生来说都具有挑战性。“声明”共提供了 22 个循证共识,“ACR/SAA 意见”在 nr-axSpA 的治疗部分提供了 28 项建议,笔者将“声明”和“ACR/SAA 意见”结合目前最新研究进展进行了总结(见图 1)。总体上,对疑似 nr-axSpA 的初步评估应包括病史、特征和背部症状、HLA-B27 检测、CRP 和 X 线片。骶髂关节 MR 的 T1 和 STIR 结合临床特征有极大的诊断价值。而在诊断不明确时可以采取实用的措施,如重复检查 MR 和 CRP,开始包括非甾体抗炎药、运动和理疗在内的低风险治疗等。初始管理应包括定期锻炼计划和 NSAIDs 治疗。如果 nr-axSpA 的诊断明确,并且尽

管应用初始管理后,疾病活动度仍然很高,则可以考虑生物制剂治疗。在临床实践中,应结合患者的具体情况(并发症、疗效、经济成本等),综合考虑“声明”和“ACR/SAA 意见”的适宜性,做出个体化、专业化的临床决策。

目前对 nr-axSpA 的理解国内外仍然存在一定争议,有学者认为 nr-axSpA 与 AS 在临床特征、HLA-B27 阳性率均无明显差别,BASDAI 指数也相近,因此 nr-axSpA 属于同一疾病在病程不同阶段的表现,属于早期的 AS。另有学者则认为 nr-axSpA 不等同于早期 AS,nr-axSpA 较 AS 临床异质性更强,不仅体现在 HLA-B27 阳性率、男性比例的差异,nr-axSpA 的预后也多样化。MR 显示骶髂关节骨髓水肿在诊断 nr-axSpA 有极大价值,但仍有很大比例病理检查显示骶髂关节存在组织学炎性反应,MR 未能检测出炎性反应变化,说明骶髂关节病理检查较 MR 能更早发现早期骶髂关节炎,更有利于 nr-axSpA 的早期诊断。因此,探究 nr-axSpA 的病因病理机制、nr-axSpA 与 AS 的关系及预后都是未来值得深入研究的方向。



注: a. “声明”推荐; b. “ACR/SAA 建议”推荐; a/b. 二者共同推荐

图 1 “声明”及“ACR/SAA 建议”主要内容总结

参考文献

[1] Van den Berg R, van Gaalen F, van der Helm-van Mil A, et al. Performance of classification criteria for peripheral spondyloarthritis and psoriatic arthritis in the Leiden Early Arthritis cohort [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71 (8) : 1366-1369. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201081.

[2] 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]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2009, 68 (6) : 777-783. DOI: 10.1136/ard.2009.108233.

[3] 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]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2011, 70 (1) : 25-31. DOI: 10.1136/ard.2010.133645.

[4] Truong SL, McEwan T, Bird P, et al. Australian consensus statements for the assessment and management of non-radiographic axial spondyloarthritis[J]. *Rheumatol Ther*, 2022, 9 (1) : 1-24. DOI: 10.1007/s40744-021-00416-7.

[5] Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, 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. DOI: 10.1002/art.41042.

[6] Poddubnyy D, Callhoff J, Spiller I, et al. Diagnostic accuracy of inflammatory back pain for axial spondyloarthritis in rheumatological care[J]. *RMD Open*, 2018, 4 (2) : e000825. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000825.

[7] Ablin JN, Eshed I, Berman M, et al. Prevalence of axial spondyloarthritis among patients with fibromyalgia: a magnetic resonance imaging study with application of the assessment of spondyloarthritis international society classification criteria [J]. *Arthritis Care & Research*, 2017, 69 (5) : 724-729. DOI: 10.1002/acr.22967.

[8] Baraliakos X, Tsiami S, Redeker I, et al. Early recognition of patients with axial spondyloarthritis-evaluation of referral strategies in primary care[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59 (12) : 3845-3852. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa212.

[9] Bubová K, Forejtová S, Zegzulková K, et al. Cross-sectional study of patients with axial spondyloarthritis fulfilling imaging arm of ASAS classification criteria: baseline clinical characteristics and subset differences in a single-centre cohort [J]. *BMJ Open*, 2019, 9 (4) : e024713. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024713.

[10] Sveaas SH, Bilberg A, Berg IJ, et al. High intensity exercise for 3 months reduces disease activity in axial spondyloarthritis (axSpA): a multicentre randomised trial of 100 patients[J]. *Br J Sports Med*, 2020, 54 (5) : 292-297. DOI: 10.1136/bjsports-2018-099943.

[11] Fernández García R, Sánchez Sánchez Lde C, López Rodríguez Mdel M, et al. Effects of an exercise and relaxation aquatic program in patients with spondyloarthritis: A randomized trial[J]. *Med Clin (Barc)*, 2015, 145 (9) : 380-384. DOI: 10.1016/j.medcli.2014.10.015.

[12] Baraliakos X, Kiltz U, Peters S, et al. Efficiency of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs according to current recommendations in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56 (1) : 95-102. DOI: 10.1093/rheumatology/kew367.

[13] Kroon FPB, van der Burg LRA, Ramiro S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis) [J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014, 7 (7) : CD010952. DOI: 10.1002/14651858. CD010952. pub2.

[14] Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63 (6) : 1543-1551. DOI: 10.1002/art.30223.

[15] van der Horst-Bruinsma I, van Bentum R, Verbraak FD, et al. The impact of certolizumab pegol treatment on the incidence of anterior uveitis flares in patients with axial spondyloarthritis: 48-week interim results from C-VIEW [J]. *RMD Open*, 2020, 6 (1) : e001161. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001161.

[16] Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10217) : 53-64. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32971-X.

[17] Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, et al. Secukinumab improves signs and symptoms of non-radiographic axial spondyloarthritis: primary results of a randomized controlled phase III study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73 (1) : 110-120. DOI: 10.1002/art.41477.

[18] Schett G, Baraliakos X, van den Bosch F, et al. FRI0380 Secukinumab provides sustained improvement of enthesitis in patients with ankylosing spondylitis: pooled analysis of four pivotal phase 3 studies [J]. *BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism*, 2019: 873-874. DOI: 10.1136/ANNRHEUMDIS-2019-EULAR.695.

[19] Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial [J]. *Gut*, 2012, 61 (12) : 1693-1700. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301668.

[20] Kato M, Yasuda S, Atsumi T. The role of genetics and epigenetics in rheumatic diseases: are they really a target to be aimed at [J]. *Rheumatology International*, 2018, 38 (8) : 1333-1338. DOI: 10.1007/s00296-018-4026-0.

[21] Deodhar A, Sliwiska-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of adult patients with ankylosing spondylitis: primary analysis of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 80 (8) : 1004-1013. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219601.

[22] Althoff CE, Bollow M, Feist E, et al. CT-guided corticosteroid injection of the sacroiliac joints: quality assurance and standardized prospective evaluation of long-term effectiveness over six months [J]. *Clinical Rheumatology*, 2015, 34 (6) : 1079-1084. DOI: 10.1007/s10067-015-2937-7.

- [11] 黄龙英,袁卫忠.补脾培元益智针法联合脑循环电刺激仪对血管性痴呆患者认知功能及脑电图异常程度分级的影响[J]. 医疗装备,2019,32(21):6-7. DOI:10.3969/j.issn.1002-2376.2019.21.004.
- [12] 陈世振,陈康亮,范焯华,等.认知功能训练联合脑循环治疗对轻度血管性痴呆的疗效[J]. 国际老年医学杂志,2020,41(2):76-79. DOI:10.3969/j.issn.1674-7593.2020.02.004.
Chen SZ,Chenn KL,Fan YH,et al. Effects of Cognitive Function Training Combined with Cerebral Circulation Therapy on Mild Vascular Dementia[J]. International Journal of Geriatrics,2020,41(2):76-79. DOI:10.3969/j.issn.1674-7593.2020.02.004.
- [13] 殷立新.复方苻蓉益智胶囊联合阿魏酸钠治疗阿尔茨海默病疗效及对脑微循环和胆碱能神经递质的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(27):3061-3063,3078. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2021.27.023.
- [14] 王红岩,张立军,洪梅,等.阿尔茨海默病患者脑血流灌注参数与认知功能障碍的关系[J]. 中国临床医生杂志,2020,48(3):311-314. DOI:10.3969/j.issn.2095-8552.2020.03.018.
- [15] Delgado A,Cholevas C,Theoharides TC,et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease and beneficial action of luteolin[J]. Biofactors,2021,47(2):207-217. DOI:10.1002/biof.1714.
- [16] Czapski GA,Strosznajder JB. Glutamate and gaba in microglia-neuron cross-talk in Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci,2021,28(21):11677. DOI:10.3390/ijms22111677.
- [17] Chaudhuri JR,Mridula KR,Rathnakishore C,et al. Association serum s100B protein in Alzheimer's disease: A case control study from South India[J]. Curr Alzheimer Res,2020,17(12):1095-1101. DOI:10.2174/1567205018666210119145104.
- [18] 董明华,肖运昌.丹参注射液联合脑循环治疗仪对脑梗死恢复期患者的治疗效果[J]. 中国社区医师,2021,37(14):29-30. DOI:10.3969/j.issn.1007-614x.2021.14.013.
Dong MH,Xiao YC. Exploration on the therapeutic effect of salvia miltiorrhiza injection combined with cerebral circulation therapeutic apparatus on convalescent patients with cerebral infarction[J]. Chinese Community Doctors,2021,37(14):29-30. DOI:10.3969/j.issn.1007-614x.2021.14.013.
- [19] 郑昌胜,童庆好,王安江,等.脑循环系统治疗仪联合阿立哌唑对女性精神分裂症患者认知和社会功能的影响[J]. 临床与病理杂志,2022,42(4):860-865. DOI:10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.014.
Zheng CS,Tong QH,Wang AJ,et al. Effects of cerebral circulation function therapy device combined with aripiprazole on cognitive and social function in female patients with schizophrenia[J]. Journal of Clinical and Pathological Research,2022,42(4):860-865. DOI:10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.014.
- [20] 陈小平,邢彦伟,闫朝霞,等.阿尔茨海默病合并2型糖尿病模型小鼠海马血管损伤与认知改变[J]. 解剖学报,2021,52(6):863-869. DOI:10.16098/j.issn.0529-1356.2021.06.004.
Chen XP,Xing YW,Yan ZX,et al. Hippocampal vascular injury and cognitive impairment in a mixed mouse models of Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus[J]. Acta Anatomica Sinica,2021,52(6):863-869. DOI:10.16098/j.issn.0529-1356.2021.06.004.
- [21] 王紫薇,周西彬,邓菊,等.苓桂术甘汤对阿尔茨海默病血脑屏障损伤的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(1):18-23. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx20212404.
Wang ZW,Zhou XB,Deng J,et al. Mechanism of Lingui Zhugantang in Repairing Blood-brain Barrier Injury of Alzheimer's Disease[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae,2022,28(1):18-23. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx20212404.
- [22] 王迎春,李延峰,王洪权,等.调控血红素加氧酶-1和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2通路治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中华老年医学杂志,2021,40(12):1504-1507. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.12.006.
Wang YC,Li YF,Wang HQ,et al. Research progress in targeting the Heme oxygenase-1/NOX 2 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase pathway for the treatment of Alzheimer's disease[J]. Chinese Journal of Geriatrics,2021,40(12):1504-1507. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.12.006.
- [23] Ciccone L,Vandoooren J,Nencetti S,et al. Natural marine and terrestrial compounds as modulators of matrix metalloproteinases-2 (mmp-2) and mmp-9 in alzheimer's disease[J]. Pharmaceuticals (Basel),2021,24(2):86. DOI:10.3390/ph14020086.
- [24] 方迎艳,苏振宏,司文霞,等.白藜芦醇治疗阿尔茨海默病的作用机制:基于网络药理学方法[J]. 南方医科大学学报,2021,41(1):10-19. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2021.01.02.
Fang YY,Su ZH,Si WX,et al. Network pharmacology-based study of the therapeutic mechanism of resveratrol for Alzheimer's disease[J]. Journal of Southern Medical University,2021,41(1):10-19. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2021.01.02.

(收稿日期:2022-07-04)

(上接 1013 页)

- [23] Van Lunteren M,Scharloo M,Ez-Zaitouni Z,et al. The impact of illness perceptions and coping on the association between back pain and health outcomes in patients suspected of having axial Spondyloarthritis: data from the SP ondyloArthritis caught early cohort[J]. Arthritis Care & Research,2018,70(12):1829-1839. DOI:10.1002/acr.23566.
- [24] Macfarlane GJ,Rotariu O,Jones GT,et al. Determining factors related to poor quality of life in patients with axial spondyloarthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSR-BR-AS)[J]. Annals of the Rheumatic Diseases,2020,79(2):202-208. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-216143.
- [25] Gossec L,Berenbaum F,Chauvin P,et al. Development and application of a questionnaire to assess patient beliefs in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis [J]. Clinical Rheumatology,2018,37(10):2649-2657. DOI:10.1007/s10067-018-4172-5.
- [26] Bech B,Primdahl J, Van Tubergen A, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis[J]. Annals of the Rheumatic Diseases,2020,79(1):61-68. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215458.
(收稿日期:2022-08-01)