

# 强直性脊柱炎的中西医研究进展

阮小凤, 林 慧, 杜 鹏, 肖静静, 何东初

【关键词】 强直性脊柱炎; 病因病机; 治疗; 研究进展

【中图分类号】 R 681.5<sup>+</sup>1

【文献标识码】 A

doi:10.13730/j.issn.1009-2595.2019.03.019

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)也称血清阴性脊柱关节炎,以累及脊柱、骶髂和外周关节为主要特征。炎性腰背痛是该病最常见的临床表现,由于炎症反应的发生,累及的相关关节结构及功能被破坏,且常伴有关节外临床表现,病情严重者生活质量下降。本文将近年来国内外有关 AS 的病因、病机及治疗研究进展综述如下。

## 1 发病机制及病因病机探讨

### 1.1 西医发病机制

1.1.1 遗传因素 AS 具有家族聚集性,研究表明患者的一级亲属患 AS 的概率达 21.6%,远远高于正常人群,由此显示遗传因素在本病发生过程中占据着关键作用<sup>[1]</sup>。人白细胞抗原 B27(human leukocyte antigen B27, HLA-B27)是目前为止发现的与本病关系最密切的基因。此外,除 HLA-B27 外,AS 的发病尚与其他 HLA 基因(转化生长因子-β、Toll 样受体 4)及非 HLA 基因(白细胞介素 1、白细胞介素 23 受体等)相关<sup>[2]</sup>。

1.1.2 感染因素 国外研究表明,AS 最常见的易感部位是泌尿生殖道和胃肠道<sup>[3]</sup>。曾华等<sup>[4]</sup>研究发现,AS 的临床感染率高达 59.6%,呼吸道感染率占 39.9%,胃肠道感染率占 9%。此外,国内也有研究表明 AS 的发病与病毒感染有关。王占欣等<sup>[5]</sup>通过研究发现,EB 病毒感染率高达 45.6%,而非 AS 患者,EB 病毒感染率远低于 AS 患者,仅有 6%。由此认为机体的病毒感染可以导致脊柱相关的病理学改变,从而诱导 AS 的发生。

1.1.3 免疫因素 在 AS 的发病过程中,免疫异常是导致 AS 发生的另外一个因素。有研究表明,在 AS

的发生发展过程中,患者的脊柱炎症指标、细胞因子及免疫球蛋白会发生异常变化,并且各项指标之间存在着一定的关联性,这对 AS 的诊断和治疗有着非常重要的指导作用<sup>[6]</sup>。Wright 等<sup>[7]</sup>研究发现,淋巴或其他外周组织中的关节外 CD14<sup>+</sup>、CD16<sup>+</sup> 细胞可能有助于 AS 发病;此外,肠道免疫反应似乎导致 AS 患者的全身性炎症,暗示肠道动态平衡的丧失是驱动疾病的重要因素。

1.1.4 内分泌因素 研究表明,AS 好发于中青年男性,并且发病率在不同的年龄阶段和男女之间有着显著的差异,这说明内分泌因素可能同 AS 的发生发展存在着一定的关联。Tapia-Serrano 等<sup>[8]</sup>对 22 例 AS 患者的睾丸功能进行了研究,并测量了激素水平,结果发现睾丸激素升高,雌二醇/睾酮比例反转,睾丸激素储备减少,雌二醇轻度升高,表明性激素可能在 AS 的生理病理中起了作用,这为 AS 的治疗提供了一种可能的方法。

### 1.2 中医病因病机

AS 当属于中医“痹症”范畴,历代医家对 AS 病因病机并未达成共识,但大部分医家仍然认为 AS 发病的内因为肾督亏虚,外因为风寒湿邪,内外合痹发为本病。近些年来,随着对 AS 病因病机进一步深入研究,在继承前人研究成果的基础上,许多医家提出了新的观点。王新义等<sup>[9]</sup>通过总结大量临床资料,首创“肾虚督瘀”论治 AS,认为在 AS 发病中以肾精亏虚、瘀阻督脉最为多见。丁锬认为肾虚及邪痹是 AS 最主要的致病原因,气血瘀阻也不容忽视<sup>[10]</sup>。

## 2 治疗

### 2.1 西医治疗

2.1.1 非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) NSAIDs 一直被公认为是治疗 AS 的一线药物,不仅可以改善患者疼痛和缓解晨僵,而且还可以在在一定程度上延缓影像学进展。NSAIDs

【作者单位】 430070 湖北武汉,湖北中医药大学中医临床学院(阮小凤);中部战区总医院中西医结合科(林 慧、肖静静、何东初);襄阳市中心医院康复科(杜 鹏)

【通信作者】 何东初, E-mail: hdc98@sina.com

易引起胃肠道不适,从而限制了其临床应用。随着新型制剂的研发,在 20 世纪 90 年代,发现了一种新的 NSAIDs,用于特异性抑制环氧化酶 II,并被证明可以降低胃肠道并发症的风险<sup>[11]</sup>。研究发现,AS 患者发生心血管病的概率,会比其它未患 AS 的普通患者高。Hung 等<sup>[12]</sup>通过分析 537 例 AS 和 2685 例非 AS 患者,发现 AS 随访期心血管病累计发生率比非 AS 患者高。NSAIDs 通过抑制环氧化酶 II 增加抗炎活性,能够使疼痛减轻以及炎症因子水平降低<sup>[13]</sup>。德国风湿病中心的最近一项研究表明,NSAIDs 在 AS 患者的应用最多,2012 年患者的处方率为 67%,遥遥领先于其他药物,由于其不能阻断疾病发展的进程,故常和慢作用抗风湿药(disease-modifying anti-rheumatic drugs,DMARDs)、生物制剂等联合使用<sup>[14]</sup>。

**2.1.2 DMARDs** DMARDs 可以降低 AS 患者炎症水平,延缓疾病进展,改善关节疼痛僵硬症状,但在改善预后和增加关节活动度方面疗效欠佳。柳氮磺吡啶(sulfasalazine suppositories,SASP)是治疗 AS 慢性抗风湿作用药中研究最多的药物,可抑制多种细胞因子(白细胞介素 17A,肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ ),白细胞介素 F 和干扰素  $\gamma$ )等,可降低血清水平,抗炎作用好<sup>[15]</sup>。沙利度胺是一种选择性抑制 TNF 的药物,具有抑制免疫、抗炎、抗血管作用;其对机体可以同时产生免疫刺激及抑制作用,通过刺激 T 细胞、并辅助 T 细胞的免疫应答,阻止病理性血管的形成以及降低粘附因子的活性<sup>[16]</sup>。DMARDs 对缓解 AS 临床症状有较明显的优势,但易使患者出现口干、便秘,因此,临床医师应该严格掌握好该药物的适应证以及副作用。

**2.1.3 生物制剂** 目前 TNF- $\alpha$  拮抗剂的安全性和疗效已得到国际认可,在控制 AS 活动期炎症和改善生活质量方面疗效确切。对于难治性 AS 患者,TNF- $\alpha$  抑制剂较 NSAIDs 及 DMARDs 具有更高的临床和生物学效益,可明显改善患者的关节疼痛,脊柱活动度和功能<sup>[17]</sup>。研究发现,TNF- $\alpha$  拮抗剂常联合 NSAIDs 治疗难治性 AS,不仅可以减轻症状,而且可以减慢影像学进展<sup>[18]</sup>。国内也有研究表明,依托考昔与益赛普联用治疗 AS 患者,相对传统治疗更安全有效<sup>[19]</sup>。

**2.1.4 糖皮质激素(glucocorticoid,GCs)** GCs 抗炎作用强大,临床常被应用于 NSAIDs 不能控制者,但在长期应用过程中会带来很多不良反应,GCs 通过影响钙离子的代谢导致的骨质疏松是常见的不良反应之一,故不宜大量使用<sup>[20]</sup>。此类药对患者病情的改善作用不大,并且长时间使用会导致较大副作用。但当

AS 急性发作,有关节肿痛、高热症状时,则需要使用 GCs 对局部关节治疗<sup>[21]</sup>。但国内也有学者认为,国内 AS 患者平均年龄较小,GCs 的用量一般较小,骨密度降低值和 GCs 用量差异无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[22]</sup>。

**2.1.5 早期外科手术** AS 患者如果不能及时诊治,晚期严重者可能会导致脊柱和外周关节的畸形,此时手术也是一种可以选择的治疗方式。AS 脊柱手术以骨折和脱位居多,与正畸手术不同<sup>[23]</sup>。AS 患者脊柱往往表现骨性强直、骨质疏松,而导致脊柱的生物力学发生变化,这些变化使得 AS 患者的脊柱自我调节保护功能降低,故骨折的概率比正常人要高<sup>[24]</sup>。

## 2.2 中医治疗现状

**2.2.1 中药内治法** 中药内服是治疗 AS 的常用方法。但目前关于 AS 的治疗辨证论治方法尚未达成共识,其治疗各具特色。魏品康教授认为,痰邪是 AS 重要的病因,制定了从痰论治的治疗原则,治法以“温肾补督助消痰、疏经通络除顽痰、散寒祛风除痰湿”为主<sup>[25]</sup>。临床上还有医家按阶段论治,如吴启富教授<sup>[26]</sup>主张“三期治则”的方法治疗 AS,疾病早期阶段以积极治疗为主、中期阶段以控制症状为主、晚期阶段以缓解症状为主。还有部分医家根据 AS 在各个阶段的临床表现,把辨证和分期相结合,取得了肯定的疗效。纪伟教授注重四诊合参,详辨主次,主张治疗上以补肾强督、化痰散瘀为主,主张大胆谨慎使用虫类及有毒之药<sup>[27]</sup>。除此之外,验方单方、膏方、中成药等亦常运用于 AS 的治疗,均取得了良好的效果,值得临床运用和推广。

**2.2.2 外治法** 在长期的临床实践中,祖国医学在外治法治疗 AS 方面积累了比较丰富的经验。AS 的治疗除了传统中药外,中医外治法方法繁多,针灸、小针刀、推拿、拔罐、中药熏洗和贴敷、穴位埋线等外治法也是缓解患者症状、改善关节功能、防止畸形行之有效的方法。**① 针灸、针刀疗法。**针灸疗法是指运用针刺或者艾灸通过刺激机体腧穴,以达到“通其经脉,调其血气”治疗疾病的一种方法。周凌锋<sup>[28]</sup>通过对 43 例 AS 患者研究发现,针灸疗法,总有效率高达 90.7%,无效、有效、显效分别为:4、18、21 例。本法治疗 AS 疗效确切,临床亦常配合中药、推拿、拔罐、刮痧等以提高疗效。针刀疗法对 AS 相关的、炎性的腰背痛及关节僵硬疗效显著,能够快速改善关节活动度、矫正畸形,具有见效快,痛苦小的特点<sup>[29-30]</sup>。**② 穴位埋线疗法。**穴位埋线治疗 AS,融穴位“疏通经络、调节气血”和物理、化学刺激于一体,形成长期、持久的刺激,从而减轻机体炎症反应,缓解患者临床症状,提高机体免疫防御

能力<sup>[31]</sup>。④中药熏洗疗法。中药熏洗安全性好,无严重不良反应发生,至今沿用。中药熏洗法具有直达病灶、祛邪外出等作用,可以较快减轻患者症状,降低疾病活动度<sup>[32]</sup>。总之,中医治疗 AS 方法多种多样,外治法除针灸、中药熏蒸、针刀、穴位埋线之外,还有导引、穴位贴敷、火罐、推拿、药膳食疗等。

### 3 结语

目前强直性脊柱炎仍然是无法根治的,只能暂时控制和缓解,而且长期使用这些药物也会给患者带来严重的不良反应。传统中医药将辨证与辨病相结合,使患者内外兼治,调节其机体功能,从而加强、巩固长期疗效。传统中医药疗法,副作用少,但起效较慢,所以适合在 AS 急性发作阶段,合理选择相关西药,控制病情,及时缓解 AS 症状,同时配以中药。中西医结合疗法,可以使 AS 的发作得到明显控制,显著缩短单独使用西药的药物起效时间,协同治疗,取长补短,提高疗效。

### 参 考 文 献

- [1] Ou Y. Anthrax toxin receptor 2 gene (ANTXR2) rs4333130 is associated with ankylosing spondylitis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(5): 7679-7683
- [2] Davidson SI, Liu Y, Danoy PA, *et al*. Association of STAT3 and TNFRSF1A with ankylosing spondylitis in Han Chinese [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 70(2): 289-292
- [3] Costello ME, Ciccio F, Willner D, *et al*. Brief report: intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(3): 686-691
- [4] 曾 华, 冯修高, 陈锦华, 等. 强直性脊柱炎的感染因素调查 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(18): 2780-2781
- [5] 王占欣, 王 鸽, 张彩霞, 等. 病毒感染与强直性脊柱炎的相关病理研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(1): 168-170
- [6] 叶文芳, 刘 健, 汪四海, 等. 强直性脊柱炎患者血清免疫球蛋白亚型、细胞因子的变化及相关性分析 [J]. *免疫学杂志*, 2015, 31(4): 362-365
- [7] Wright PB, McEntegart A, McCarey D, *et al*. Ankylosing spondylitis patients display altered dendritic cell and T cell populations that implicate pathogenic roles for the IL-23 cytokine axis and intestinal inflammation [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(1): 120-132
- [8] Tapia-Serrano R, Jimenez-Balderas FJ, Murrieta S, *et al*. Testicular function in active ankylosing spondylitis. Therapeutic response to human chorionic gonadotrophin [J]. *J Rheumatol*, 1991, 18(6): 841-848
- [9] 王新义, 田元生. 田元生主任中医师从肾虚督瘀论治强直性脊柱炎经验 [J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(4): 986-987
- [10] 谌 曦, 唐 昆, 周正新, 等. 丁镔论治强直性脊柱炎的学术特点 [J]. *中医药临床杂志*, 2014, 26(5): 450-451
- [11] Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, *et al*. Bisphosphonates vs infliximab in ankylosing spondylitis treatment [J]. *Rheumatology (Ox-*

- ford)*, 2014, 53(1): 90-94
- [12] Hung YM, Chang WP, Wei JC, *et al*. Midlife ankylosing spondylitis increases the risk of cardiovascular diseases in males 5 years later: a national population-based study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(18): e3596
- [13] Wang Y, Yi XD, Lu HL. Influence of CYP2C9 and COX-2 genetic polymorphisms on clinical efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of ankylosing spondylitis [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 1775-1782
- [14] Huscher D, Thiele K, Rudwaleit M, *et al*. Trends in treatment and outcomes of ankylosing spondylitis in outpatient rheumatological care in Germany between 2000 and 2012 [J]. *RMD Open*, 2015, 1(1): e000033
- [15] Yu HC, Lu MC, Huang KY, *et al*. Sulfasalazine treatment suppresses the formation of HLA-B27 heavy chain homodimer in patients with ankylosing spondylitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 17(1): E46
- [16] Xiao P, Pang C, Zhu X, *et al*. Clinical research for curing ankylosing spondylitis through combining etanercept, thalidomide and sulfasalazine [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2015, 28(1 Suppl): 359-362
- [17] 陈柳婷, 陈永法. 生物制剂治疗强直性脊柱炎的药物经济学分析 [J]. *中国药物经济学*, 2016, 11(5): 7-10, 40
- [18] 徐鹏慧, 高冠民, 张蕾蕾, 等. TNF 抑制剂和非甾体抗炎药治疗强直性脊柱炎疗效分析 [J]. *医学与哲学*, 2015, 36(4B): 37-42
- [19] 李荣平, 谷晓晶, 陈 琥, 等. 依托考昔与注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白对患者强直性脊柱炎的疗效与安全性评价 [J]. *抗感染药学*, 2017, 14(3): 640-643
- [20] Buttgeriet F, Spies CM, Bijlsma JW. Novel glucocorticoids: where are we now and where do we want to go? [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2015, 33(4 Suppl 92): S29-S33
- [21] 文琼芳, 黄 烽. 强直性脊柱炎的治疗 [J]. *临床荟萃*, 2016, 31(5): 465-469
- [22] 程 序, 倪伟建, 张圣雨. 应用糖皮质激素对风湿免疫病患者骨密度的影响研究 [J]. *安徽医药*, 2017, 21(12): 2326-2329
- [23] 刘 蕊, 孙 琳, 李常虹, 等. 强直性脊柱炎的脊柱手术原因分析 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2017, 49(5): 835-839
- [24] Altun I, Yuksel KZ. Ankylosing spondylitis: patterns of spinal injury and treatment outcomes [J]. *Asian Spine J*, 2016, 10(4): 655-652
- [25] 矫健鹏, 刘 焯, 魏品康从痰论治强直性脊柱炎经验探析 [J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(8): 759-761
- [26] 杨 敏, 张 俊, 吴启富教授治疗强直性脊柱炎的经验 [J]. *风湿病与关节炎*, 2013, 2(3): 53-56
- [27] 孟闯闯, 纪 伟. 纪伟教授治疗强直性脊柱炎经验探析 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2017, 41(6): 502-505
- [28] 周凌锋. 中医针灸治疗强直性脊柱炎临床效果分析 [J]. *亚太传统医药*, 2016, 12(3): 111-112
- [29] 游玉权, 陈长贤, 许超尘, 等. 骶髂关节小针刀治疗强直性脊柱炎临床观察 [J]. *风湿病与关节炎*, 2016, 5(3): 14-18
- [30] 张佳信, 叶新苗. 叶新苗中医微创治疗强直性脊柱炎经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(6): 2555-2557
- [31] 侯丰枝. 穴位埋线联合汤剂治疗强直性脊柱炎患者 47 例 [J]. *光明中医*, 2017, 32(19): 2831-2833
- [32] 郝艳民, 许真真. 中药熏蒸联合康复训练治疗强直性脊柱炎的护理观察 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2017, 5(28): 176-178

(2018-05-25 收稿)