

加味安肾汤治疗早中期强直性脊柱炎肾虚督寒证的疗效及对患者血清炎性因子、免疫功能、骨代谢指标的影响

张仲博^{1,2}, 史栋梁^{1,2}, 杜旭召², 郭中华², 任博文², 郑福增^{1,2*}

(1. 河南中医药大学, 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第二附属医院, 郑州 450002)

[摘要] 目的:观察加味安肾汤治疗早中期强直性脊柱炎肾虚督寒证的临床疗效及对患者血清炎性因子、免疫功能、骨代谢指标的影响。方法:120例患者随机分为对照组和观察组,各60例。在甲氨蝶呤治疗基础上,对照组口服补肾舒脊颗粒,观察组口服加味安肾汤,疗程均为8周。观察治疗前后两组临床症状[综合指数积分(BAS-G),巴氏强直性脊柱炎活动指数(BASDAI),加拿大脊柱骨关节研究协会制定的影像学指数(SPARCC),中医证状积分],血清炎性因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α),巨噬细胞移动抑制因子(MIF),白细胞介素-23(IL-23)],免疫功能[免疫球蛋白A(IgA),免疫球蛋白G(IgG),免疫球蛋白M(IgM)],骨代谢指标[骨钙素(BGP),骨形态发生蛋白-2(BMP-2),骨特异性碱性磷酸酶(BALP)]水平变化情况。观察两组临床疗效、不良反应及随访12个月复发率。结果:研究期间对照组脱落4例,观察组脱落2例。观察组总有效率96.55%(56/58),明显高于对照组的80.36%(45/56)($\chi^2=4.827, P<0.05$);观察组随访12个月复发率5.17%(3/58),明显低于对照组的19.64%(11/56)($\chi^2=5.187, P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组BAS-G, BASDAI, SPARCC, 中医证状积分, TNF- α , MIF, IL-23水平明显降低($P<0.05$), BGP, BMP-2, BALP, IgA, IgG, IgM水平明显升高($P<0.05$)。观察组在研究期间不良反应发生率12.07%(7/58),明显低于对照组的32.14%(18/56)($\chi^2=4.826, P<0.05$)。结论:加味安肾汤可明显改善早中期强直性脊柱炎肾虚督寒证患者的临床症状、血清炎性因子、免疫功能、骨代谢指标,不良反应发生率。

[关键词] 加味安肾汤; 强直性脊柱炎; 炎性因子; 免疫功能; 骨代谢指标

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)03-0105-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202327

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200917.0841.001.html>

[网络出版日期] 2020-9-17 9:21

Effect of Modified Anshentang on Serum Inflammatory Factors, Immune Function, Bone Metabolism on Treatment of Patients with Ankylosing Spondylitis in Early and Middle Stages

ZHANG Zhong-bo^{1,2}, SHI Dong-liang^{1,2}, DU Xu-zhao², GUO Zhong-hua², REN Bo-wen²,
ZHENG Fu-zeng^{1,2*}

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

[Abstract] **Objective:** This study aims to investigate the clinical efficacy of modified Anshentang on the treatment of ankylosing spondylitis in early and middle stages with kidney deficiency and cold-governing syndrome and its effect on serum inflammatory factors, immune function, and bone metabolism indexes of patients. **Method:** In this study, 120 patients were randomly divided into control group and observation group, 60 cases in each group. On the basis of ethotrexate treatment, patients in control group took Bushen Shuji

[收稿日期] 20200627(001)

[基金项目] 河南省高等学校重点科研项目(19A360028)

[第一作者] 张仲博, 博士, 主治医师, 讲师, 从事中医药治疗强直性脊柱炎的研究, E-mail: dna417@163.com

[通信作者] * 郑福增, 硕士, 主任医师, 从事中医药治疗风湿病研究, E-mail: 13592618229@126.com

granule orally, while patients in observation group took modified Anshentang orally for 8 weeks. Before and after treatment, patients in two groups were observed for clinical symptoms [bath ankylosing spondylitis patient global score (BAS-G), bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI), spondyloarthritis research consortium of Canada (SPARCC), traditional Chinese medicine symptoms (TCM symptoms)], serum inflammatory factors [tumor necrosis factor- α (TNF- α), macrophage migration inhibitory factor (MIF), interleukin-23 (IL-23)], immune function [immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM)], bone metabolic indicators [osteocalcin (BGP), bone morphogenetic protein-2 (BMP-2), bonespecific alkaline phosphatase (BALP)]. The clinical efficacy, adverse reactions and recurrence rates of 12 months in two groups were observed. **Result:** During the study, 4 cases dropped out from control group and 2 cases from observation group. The total effective rate of 96.55% (56/58) in observation group was higher than 80.36% (45/56) in control group ($\chi^2=4.827, P<0.05$). The recurrence rate of 5.17% (3/58) in observation group was lower than 19.64% (11/56) in control group ($\chi^2=5.187, P<0.05$). Compare with control group after treatment, BAS-G, BASDAI, SPARCC, TCM symptoms, TNF- α , MIF and IL-23 in observation group were significantly decreased ($P<0.05$), while BGP, BMP-2, BALP, IgA, IgG and IgM were significantly increased ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was 12.07% (7/58) in observation group, which was lower than 32.14% (18/56) in control group ($\chi^2=4.826, P<0.05$). **Conclusion:** Modified Anshentang is effective in the treatment of ankylosing spondylitis in early and middle stages with kidney deficiency and cold-governing syndrome, and the incidence of adverse reactions is low.

[Key words] modified Anshentang; ankylosing spondylitis; inflammatory factors; immune fuction; bone metabolism index

强直性脊柱炎(AS)是一种侵害脊柱、骶髂及周围关节的慢性进展性炎性疾病^[1]。20~35岁青少年为高发人群,发病率为0.3%~0.4%^[2],男性发病率高于女性^[3]。其早中期临床症状为腰背疼痛、体倦乏力、发热、晨僵、关节肿痛,继而发展为脊柱强直、关节畸形、脊柱竹节样融合、关节功能丧失、残疾^[4-5],并可诱发肠炎、肾病、虹膜炎等关节外疾病^[6]。早中期的积极治疗,对延缓病情进展具有重要意义。西医主要采用非甾体抗炎药、类固醇激素、抗风湿药、抗组织代谢药、生物制剂等治疗,以缓解病情进展、改善身体机能、提高患者生活质量^[7-8]。但长期使用副作用大,患者多无法坚持治疗,导致病情恶化。

AS归属于中医“肾痹”“骨痹”“大倮”范畴^[9]。主要临床分型为肾虚督寒证、肝肾两虚证、痰瘀痹阻证、湿热痹阻证、寒湿痹阻证,其中肾虚督寒证最为常见,占42.7%^[10]。《黄帝内经·素问·痹论》曰:“骨痹不已,复感于邪,内舍于肾。”《黄帝内经·素问·生气通天论篇》曰:“阳气者,精则养神,柔则养筋,开阖不得,寒气从之,乃生大倮。”肾藏精,主骨生髓,督脉贯脊属肾,总督一身气血,肾脏充盈,则脊强骨坚。肾精亏虚,寒邪乘虚直入,或他邪侵袭,从阴寒化,凝结筋骨,入伏脊脉,深侵肾督,督脉失于温煦,

骨髓不得濡养,骨质受损,筋脉挛急、日久化为“大倮”。

本课题组多年来一直致力AS的研究,通过对安肾汤(出自清·吴瑭的《温病条辨》)进行加味,并联合联合甲氨蝶呤治疗早中期AS肾虚督寒证,探讨其作用机制。

1 资料和方法

1.1 一般资料 本研究经河南中医药大学第二附属医院医学伦理委员会批准(HNZY201801051-03)。选择2018年1月至2019年2月该院收治的116例早中期AS肾虚督寒证患者,按随机数字表法分为对照组和观察组,各58例。两组一般资料比较,差异无统计学意义。见表1。研究期间对照组脱落4例(2例自行退出,1例出现严重药物不良反应,1例资料不全),观察组脱落2例(依从性差)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照美国风湿病学会修订的中轴型AS诊断标准^[11]。①腰痛,晨僵时间 ≥ 3 个月;②腰椎前屈、侧弯及伸直功能受限;③呼吸胸围差低于正常人;④X射线下显示骶髂关节炎。具备第④项,且具备①~③中的1项,即可确诊。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[12]中“大倮”肾虚督寒证。主证为腰骶

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information of patients between two groups

组别	性别/例		年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	病程($\bar{x}\pm s$)/月	病程分期/例		合并人类白细胞抗原(HLA)-B27阳性/例(%)
	男	女			早期	中期	
对照	47	11	28.1±4.3	7.3±1.5	22	36	47(81.03)
观察	49	9	28.5±4.1	7.5±1.4	24	34	49(84.48)

疼痛,脊背僵硬,脊椎强直,脊柱活动受限;次证为腰膝酸软,畏寒肢冷,遇寒加重,得温痛减,男性阴囊寒冷或女性白带寒滑,大便清稀,小便清长;舌脉象为舌质淡红,舌苔薄白,脉沉细。具备主证和4项次证即可诊断。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②病程分期为早期及中期;③年龄20~35岁;④患者签署知情同意书。

1.4 排除及脱落标准 排除标准,①合并类风湿性关节炎、关节肿瘤、关节结核患者;②合并心肝肾功能严重不全患者;③妊娠期及哺乳期患者;④过敏体质或对本研究已知药品过敏患者。脱落标准,自行退出,出现严重药物不良反应而退出,资料不全,依从性差。

1.5 治疗方法 对照组口服甲氨蝶呤片(上海信谊药厂有限公司,国药准字H31020644,10 mg/片),每日1次,每次10 mg。同时口服补肾舒脊颗粒(北京中研同仁堂医药研发有限公司,国药准字Z31020644),每日3次,每次1袋。观察组口服甲氨蝶呤片(同对照组),同时口服加味安肾汤,药物组成:鹿茸、补骨脂、葫芦巴各20 g,羌活、菟丝子、韭菜子、大茴香、附子各15 g,茅苍术、茯苓、肉桂各10 g。以上饮片来自河南仲景中药饮片厂,经河南中医药大学史栋梁副教授鉴定,采用GLD-25L型全自动煎药包装一体机(青岛康宝升医疗器械有限公司)统一煎制为400 mL,每日2次,每次200 mL,口服。两组均连续治疗8周。

1.6 观察指标与检测方法 ①治疗前后分别观察两组综合指数积分(BAS-G)^[13],巴氏强直性脊柱炎活动指数(BASDAI)^[14],加拿大脊柱骨关节研究协会制定的影像学指数(SPARCC)^[15],中医证状评分^[12]。②采用酶联免疫吸附试验法检测血清炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α),巨噬细胞移动抑制因子(MIF),白细胞介素-23(IL-23)]和免疫功能[免疫球蛋白A(IgA),免疫球蛋白G(IgG),免疫球蛋白M(IgM)]水平;采用RT3610型酶标仪(美国Bio-Tek公司)。试剂由德国Ambion公司生产,批号分

别为20170911,20171106,20170915,20170815,20170901,20171103。③采用酶联免疫测定检测血清骨代谢指标[骨钙素(BGP),骨形态发生蛋白-2(BMP-2),骨特异性碱性磷酸酶(BALP)]水平,试剂由瑞士Bachem公司提供,批号分别为20170911,20171106,20170915。④观察两组临床疗效、不良反应及随访12个月复发率。

1.7 疗效判定 参照加拿大脊柱骨关节研究协会制定标准^[15]。病情改善率=(治疗前BAS-G积分-治疗后BAS-G积分)/治疗前BAS-G积分 $\times 100\%$ 。显效,患者基本可以独立完成日常生活,病情改善率 $> 50\%$;有效,患者需要帮助才能完成日常生活,20% \leq 病情改善率 $\leq 50\%$;无效,患者日常生活能力差,病情改善率 $< 20\%$ 。

1.8 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件分析数据,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间数据比较及自身对照采用 t 检验;计数资料以例数和率表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效及复发率比较 观察组总有效率96.55%(56/58),明显高于对照组的80.36%(45/56)($\chi^2=4.827, P < 0.05$);观察组随访12个月复发率5.17%(3/58),明显低于对照组的19.64%(11/56)($\chi^2=5.187, P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者临床疗效及复发率比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy and recurrence rate between two groups

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%	复发率/%
对照	56	15	30	11	80.36	19.64
观察	58	32	24	2	96.55 ¹⁾	5.17 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者BAS-G, BASDAI, SPARCC, 中医证状积分比较 与本组治疗前比较,两组患者治疗后BAS-G, BASDAI, SPARCC, 中医证状积分降低($P < 0.05$);治疗后与对照组比较,观察组BAS-G, BASDAI, SPARCC, 中医证状积分降低($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者BAS-G, BASDAI, SPARCC积分比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	BAS-G	BASDAI	SPARCC	中医证状积分
对照	治疗前	56	6.83±1.37	5.48±1.13	7.92±1.79	24.62±4.53
	治疗后		5.07±1.13 ¹⁾	3.71±1.09 ¹⁾	6.31±1.35 ¹⁾	19.53±3.82 ¹⁾
观察	治疗前	58	6.85±1.34	5.42±1.15	7.87±1.76	25.61±4.71
	治疗后		3.25±1.03 ^{1,2)}	2.53±0.82 ^{1,2)}	3.75±1.17 ^{1,2)}	8.64±2.19 ^{1,2)}

注:与本组治疗前后比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.05$ (表4-6同)。

2.3 两组患者炎症因子比较 与本组治疗前比较,观察组治疗后炎症因子TNF- α , MIF, IL-23水平明显降低($P<0.05$),对照组TNF- α , IL-23水平明显降低($P<0.05$);治疗后与对照组比较,观察组TNF- α , MIF, IL-23水平明显降低($P<0.05$)。见表4。

表4 两组患者炎症因子比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	TNF- α	MIF	IL-23
对照	56	治疗前	47.39±5.63	19.76±2.53	332.15±12.39
		治疗后	35.29±5.19 ¹⁾	19.35±2.13	213.57±11.34 ¹⁾
观察	58	治疗前	48.39±5.57	20.12±2.47	327.34±12.42
		治疗后	24.38±4.26 ^{1,2)}	8.36±1.73 ^{1,2)}	112.67±9.53 ^{1,2)}

2.4 两组患者骨代谢指标比较 与本组治疗前比较,观察组治疗后骨代谢指标BGP, BMP-2, BALP水平明显升高($P<0.05$),对照组BALP水平明显升高($P<0.05$);治疗后与对照组比较,观察组BGP, BMP-2, BALP水平明显升高($P<0.05$)。见表5。

表5 两组患者骨代谢指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	BGP	BMP-2	BALP
对照	56	治疗前	19.85±3.26	8.53±2.08	32.26±4.35
		治疗后	20.13±3.31	8.57±2.12	37.17±4.42 ¹⁾
观察	58	治疗前	20.03±3.19	8.49±2.08	32.05±4.31
		治疗后	37.25±4.35 ^{1,2)}	17.67±2.31 ^{1,2)}	50.39±5.16 ^{1,2)}

2.5 两组患者免疫功能指标比较 与本组治疗前比较,观察组治疗后免疫功能指标IgA, IgG, IgM水平明显升高($P<0.05$);治疗后与对照组比较,观察组IgA, IgG, IgM水平明显升高($P<0.05$)。见表6。

2.6 两组患者不良反应发生率比较 对照组出现6例恶心呕吐,3例腹痛腹泻,3例食欲减退,2例口腔溃疡,2例贫血,1例皮疹,1例胸闷气短;观察组出现3例恶心呕吐,2例腹痛腹泻,1例食欲减退,1例口

表6 两组患者免疫功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	IgA	IgG	IgM
对照	56	治疗前	1.39±0.31	10.35±2.19	3.15±0.72
		治疗后	1.40±0.29	10.69±2.25	3.17±0.75
观察	58	治疗前	1.40±0.31	9.37±2.21	3.14±0.76
		治疗后	1.62±0.35 ^{1,2)}	15.39±2.42 ^{1,2)}	3.57±0.85 ^{1,2)}

干。观察组不良反应发生率12.07%(7/58),明显低于对照组的32.14%(18/56)($\chi^2=4.826, P<0.05$)。

3 讨论

AS是影响骨-韧带连接处的一种进展性炎性疾病,常从侵犯腰椎和骶髂关节开始,随着病情不断发展累及颈椎与胸椎,导致后方小关节突压力增大,产生疼痛,从而出现腰椎保护性前屈以减轻小关节张力,胸腰段长弧形后出现压迫性凸畸形,随着畸形的发展,患者平视障碍,步态异常,外观畸形,呼吸困难^[16-17]。其病因可能与环境因素、遗传因素、免疫紊乱、内分泌失调、未折叠蛋白反应及炎症感染有关,致残率高,且不能根治,是公认的难治性疾病。甲氨蝶呤为叶酸还原酶抑制剂,可拮抗二氢叶酸,从而阻碍一碳基团转移,抑制DNA的生物合成,为临床治疗AS的常用药物,但不良反应较多(如胃肠道反应、肝肾肺功能损害等)。

安肾汤原方由鹿茸、葫芦巴、补骨脂、韭菜子、大茴香、附子、茅苍术、茯苓、菟丝子组成。鹿茸入督脉,补肾阳,强筋骨。葫芦巴温肾助阳,祛寒止痛。补骨脂补肾散寒,荣筋生骨。韭菜子补肾强骨,固精填髓。大茴香温阳散寒,理气止痛,专治肾虚腰痛。附子辛甘大热,温肾助阳,散寒通脉。茅苍术、茯苓利水渗湿散寒,釜底增薪法也。加肉桂,补火助阳,温通经脉,散寒止痛,引火归元,使骨骼强劲。加羌活入肾经,散寒止痛、通利关节,使督脉脊骨强厥。诸药合用补肾强骨、散寒止痛。现代药理作用表明方中多种补肾类药物可诱导成骨细胞

分化,促进骨质钙化,增加骨代谢,修复重建受损骨结构^[18-19]。

AS为炎性侵袭导致的病理性改变,其发病、病情进展与炎性介质密不可分。TNF- α 可增强中性粒细胞的吞噬能力,抑制病原微生物复制,直接参与杀伤病毒,并可促进免疫球蛋白细胞增殖和分化。当感受炎性因子侵入或机体遭受炎性损伤增加时,其分泌逐步增加^[20]。MIF为机体重要的免疫调节因子,当机体受到炎性侵袭,会将信号反馈至免疫系统,促使巨噬细胞转移至炎性侵袭区域,吞噬炎性细胞。当炎性侵袭缓解后,MIF通过免疫网络进行反馈信号,限制巨噬细胞的移动,以免巨噬细胞过量吞噬。IL-23为白细胞与免疫系统间相互作用的淋巴因子,当感受炎性刺激时,其将信息传递给中枢神经,激活免疫细胞,增强介导T和B细胞分化,在抗炎过程中起重要作用^[21]。IgA,IgG,IgM是机体免疫系统被抗原激活后,由B细胞分泌的一类具有免疫功能的球蛋白,可激活补体,抑制病原微生物黏附宿主细胞,阻止病毒感染的靶作用,为评价AS常用的免疫指标。其中IgA占血清免疫球蛋白总数的10%~20%,可抑制病原微生物黏附于黏膜,减缓病毒繁殖,为机体重要的免疫屏障蛋白,对多种病原微生物及抗原具有抗体活性,为阻碍病原微生物侵入机体的第一道免疫防线^[22]。IgG是抗病原微生物抗体的主要组成部分,为血清中的含量最高免疫球蛋白,约占总量的75%,由于其含量最高,是机体免疫反应过程的主要物质基础^[23]。IgM为分子量最大的免疫球蛋白,主要分布于血清中,具有强大的抗病毒、杀菌、激活补体、免疫调理和凝集作用,也参与自身免疫病和超敏反应的病理过程^[24]。骨代谢能力为反映AS骨质变化的直接指标。BGP是软骨细胞生成的标志物,可提高骨细胞活性,促进骨髓合成,诱导新骨生成^[25]。BALP为成骨细胞形成的诱导因子,可促进成骨细胞合成,增强骨钙化,提高骨韧性^[26]。BMP2为成骨细胞成熟的标志物,可促进成骨细胞生长,提高成骨细胞活性,维持骨形态稳定,修复受损骨质^[27]。

观察组治疗后总有效率高于对照组,且高于文献报道^[28-29]。本文采用国际通用的BAS-G,BASDAI和SPARCC评价患者临床疗效,治疗后观察组患者疲惫感觉、脊柱关节疼痛、关节肿胀、晨僵、肌腱端炎、影像学指标及整体感觉明显改善。提示加味安肾汤联合甲氨蝶呤可能具有增强早中期AS肾虚督寒证患者关节活动度、减轻脊柱疼痛、

僵硬、提高患者生活质量的作用。炎性侵袭为诱发AS,并影响其病情进展的重要因素,免疫球蛋白在机体抗炎过程中发挥重要作用。观察组治疗后患者TNF- α ,MIF,IL-23水平明显降低,IgA,IgG,IgM水平升高,提示加味安肾汤联合甲氨蝶呤可能通过直接杀死病原微生物,抑制病原微生物复制,增强机体免疫调节能力,以减轻炎性因子对机体的侵害,从而缓解病情进展,提高患者生活质量的作用。AS患者骨代谢功能紊乱,骨量丢失,骨质异常增生,骨韧度降低。观察组治疗后BGP,BMP-2,BALP水平明显升高,提示加味安肾汤联合甲氨蝶呤可促进成骨细胞合成,提高软骨细胞活性,增强骨钙化,修复受损骨质,诱导新骨生成。

综上所述,加味安肾汤可有效降低早中期AS肾虚督寒证患者的炎症水平,提高免疫功能和骨代谢能力,为受损脊柱提供生物学修复,从而延缓病情进展,提高患者生活质量。

[参考文献]

- [1] 王勤俭,王燕. 苁蓉独活散联合温针灸治疗肾阳亏虚型强直性脊柱炎的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(12): 126-132.
- [2] KOO B, JO S S, KWON E J, et al. Effect of biologics in the level of cytokines in the synovial fluid of patients with ankylosing spondylitis [J]. Korean J Intern Med, 2020, 35(2): 465-473.
- [3] 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(8): 113-119.
- [4] 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.
- [5] LIU M, HUANG Y, HUANG Z, et al. The role of fibrinogen to albumin ratio in ankylosing spondylitis: Correlation with disease activity [J]. Clinica Chimica Acta, 2020, 505(15): 136-140.
- [6] ZHAO Q, DONG C, LIU Z, et al. The effectiveness of aquatic physical therapy intervention on disease activity and function of ankylosing spondylitis patients: a Meta-analysis [J]. Psychol Health Med, 2020, 25(7): 832-843.
- [7] HEANEY A, MCKENNA S P, HAGEL L P, et al. Improving scoring precision and internal construct validity of the bath ankylosing spondylitis disease activity index using rasch measurement theory [J]. J Rheumatol, 2020, 47(3): 354-361.

- [8] APAYDIN H, DOGAN I, ERTEN Ş , et al. Secukinumab can treat psoriasis induced by anti-TNF- α therapy in patients with ankylosing spondylitis: case series[J]. *Int J Rheumatic Dis*, 2020, 23(3): 454-456.
- [9] 谢雅, 杨克虎, 吕青, 等. 强直性脊柱炎/脊柱关节炎患者实践指南[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(7): 511-518.
- [10] 韩善夯, 孙美秀, 甘可, 等. 强直性脊柱炎中医证候分型与炎症相关性分析[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(12): 5957-5959.
- [11] 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.
- [12] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 119-123.
- [13] JONES S D, STEINER A, GARRETT S L, et al. The bath ankylosing spondylitis patient global score (BAS-G)[J]. *Br J Rheumatol*, 1996, 35(1): 66-71.
- [14] GARRETT S, JENKINSON T, KENNEDY L G, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis disease activity index [J]. *J Rheumatol*, 1994, 21(12): 2286-2291.
- [15] MAKSYMOWYCH W P, INMAN R D, SALONEN D, et al. Spondyloarthritis research consortium of Canada magnetic resonance imaging in dex for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 53(5): 703-709.
- [16] PARSA A, VAHEDI H, GOSWAMI K, et al. Available findings fail to provide strong evidence of the role of bone morphogenic protein-2 in femoral head osteonecrosis[J]. *Arch Bone Jt Surg*, 2020, 8(1): 5-10.
- [17] BEYAN C, BEYAN E. Is mean platelet volume and inflammatory activity really correlated in patients with ankylosing spondylitis? [J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30(2): 410-411.
- [18] 宋根伟, 张晓燕, 姚霜, 等. 补肾中药的药理作用研究概况[J]. *山西医药杂志*, 2011, 40(8): 787-789.
- [19] 朱庭辰, 华臻, 殷杰, 等. 补肾中药促进成骨前体细胞 MC3T3-E₁成骨与分化研究进展[J]. *安徽中医药大学学报*, 2019, 38(6): 92-96.
- [20] ZOU Y C, YAN L M, GAO Y P, et al. Mir-21 may act as a potential mediator between inflammation and abnormal bone formation in ankylosing spondylitis based on TNF- α concentration-dependent manner through the JAK₂/STAT₃ pathway[J]. *Dose Response*, 2020, 18(1): 155-162.
- [21] ZHANG X, JI S, CAI G Q, et al. H₁₉ increases IL-17A/IL-23 releases via regulating VDR by interacting with miR675-5p/miR22-5p in ankylosing spondylitis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19(25): 393-404.
- [22] HE D F, WANG R, LIANG S S, et al. Comparison of secondary IgA nephropathy in patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis [J]. *Mod Rheu*, 2020, 30(4): 648-656.
- [23] LIU J, ZHU Q, HAN J, et al. IgG Galactosylation status combined with MYOM2-rs2294066 precisely predicts anti-TNF response in ankylosing spondylitis [J]. *Mol Med*, 2019, 25(1): 25-27.
- [24] 滕静, 胡建斌. 强直性脊柱炎患者外周血免疫球蛋白的临床研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(1): 68-69.
- [25] ZHANG S, LIU Y, PEI D, et al. Measuring BGP AS path looping (BAPL) and private AS number leaking (PANL) [J]. *Tsinghua Sci Technol*, 2018, 23(1): 22-34.
- [26] OUYANG X, DING Y, YU L, et al. Effects of hip replacement combined with alendronate sodium on postoperative healing of osteoporotic femoral neck fracture and levels of CTX-1 and BALP in patients [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(6): 4583-4590.
- [27] TIAN Y, AN F, WANG J, et al. MMP2 and MMP10 polymorphisms are related to steroid-induced osteonecrosis of the femoral head among Chinese han population [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 20(13): 829-831.
- [28] 李璇, 汪俊杰. 中药熏洗联合阳和汤治疗强直性脊柱炎的临床疗效及对免疫功能影响的研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15(6): 1140-1143, 1147.
- [29] 朱笑夏, 金玥, 陶庆文, 等. 补肾舒脊颗粒治疗肾虚督寒证强直性脊柱炎的临床疗效及对放射学进展的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(1): 464-468.

[责任编辑 张丰丰]