

· 标准与规范 ·

非放射学中轴型脊柱关节炎诊疗指南
(2024 版)

中华医学会风湿病学分会 中国初级卫生保健基金会风湿免疫学专业委员会

通信作者:戴生明,上海市第六人民医院风湿免疫科,上海 200233, Email: shengmingdai@163.com;徐沪济,海军军医大学附属长征医院风湿免疫科,上海 200003, Email: xuhuji@smmu.edu.cn;赵岩,北京协和医院风湿免疫科,北京 100730, Email: zhaoyan_pumch2002@aliyun.com

【摘要】 非放射学中轴型脊柱关节炎(nr-axSpA)是2009年新出现的一种疾病名称,国外已有近十个靶向药物获批nr-axSpA适应证,国内也有一个药物获批。然而,国内外有很多医师(包括风湿科医师)对其准确含义并不熟悉,在临床实践和临床研究中均存在过度诊断/误诊的现象。因此,中华医学会风湿病学分会和中国初级卫生保健基金会风湿免疫学专业委员会牵头组织国内相关领域专家,基于目前的循证医学证据,围绕以下主题进行阐述:疾病概念、影像学诊断要点与注意事项、诊断与鉴别诊断、病情评估、远期转归与不良预后因素、治疗原则、一般治疗、药物治疗与药物减量等,最终基于37个具体临床问题,形成3条总体原则与12条可操作的具体推荐意见,旨在为nr-axSpA的准确诊断和规范治疗提供指导。

【关键词】 强直性脊柱炎; 中轴型脊柱关节炎; 非放射学中轴型脊柱关节炎; 诊断; 治疗; 指南

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2022CN789)

Guideline for the diagnosis and treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis (2024 edition)

Chinese Rheumatology Association; Committee for Rheumatologists and Immunologists of Chinese Primary Health Care Foundation

Corresponding authors: Dai Shengming, Department of Rheumatology and Immunology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China, Email: shengmingdai@163.com; Xu Huji, Department of Rheumatology and Immunology, Shanghai Changzheng Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200003, China, Email: xuhuji@smmu.edu.cn; Zhao Yan, Department of Rheumatology and Immunology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China, Email: zhaoyan_pumch2002@aliyun.com

【Abstract】 Non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) is a new term of disease entity, which was introduced in 2009. Nearly ten targeted drugs have been approved for the indication of nr-axSpA abroad, and one drug has also been approved in China. However, in both China and other countries, many doctors, including rheumatologists, are not familiar with the accurate meaning of nr-axSpA. Overdiagnosis or misdiagnosis of nr-axSpA occurs occasionally in both clinical practice and clinical research. Therefore, Chinese Rheumatology Association and Committee for Rheumatologists and Immunologists of Chinese Primary Health Care Foundation convened a task force with the goal of providing an evidence-based guideline for the accurate

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20241110-02518

收稿日期 2024-11-10 本文编辑 霍永丰

引用本文:中华医学会风湿病学分会,中国初级卫生保健基金会风湿免疫学专业委员会.非放射学中轴型脊柱关节炎诊疗指南(2024版)[J].中华医学杂志,2025,105(13):981-1003. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20241110-02518.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



diagnosis and appropriate treatment of nr-axSpA. The guideline focused on the detailed definitions of axSpA and nr-axSpA, key clues and pitfalls in imaging diagnosis, differential diagnosis, assessing disease activity, long-term outcome, risk factors of radiographic progression, therapeutic principles, non-pharmacological therapy, choices of therapeutic drugs and tapering of drugs, which covered 37 detailed clinical questions.

【Key words】 Ankylosing spondylitis; Axial spondyloarthritis; Non-radiographic axial spondyloarthritis; Diagnosis; Treatment; Guidelines

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2022CN789)

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)在历史上先后有近 20 种病名描述该疾病,例如别赫捷列夫病、玛丽-史特林佩尔病、畸形性脊柱炎、类风湿脊柱炎等^[1],美国风湿病学会(ARA 或 ACR)直到 1963 年 12 月 5 日在“关节炎与风湿病的命名与分类”会议上才把 AS 作为一种独立疾病从类风湿关节炎中分离出来。1974 年英国利兹大学的 Wright 教授等基于 AS、银屑病关节炎、赖特综合征、肠病性关节炎等具有许多共同特征,提出“血清阴性脊柱关节病”以统称这一组疾病。之后这一概念在临床广泛应用至今。国际脊柱关节炎评估协会(ASAS)的主要成员 Braun 和 Sieper^[1]自 2002 年开始力推“脊柱关节炎(spondyloarthritis, SpA)”替代“脊柱关节病(spondyloarthropathies, SpA)”,以强调该组疾病的炎症性特征。AS 的诊断仍沿用 1984 年的修订纽约标准(mNY 标准),放射学骶髂关节炎是其必要条件。实际上,符合该标准的患者已处疾病的中晚期阶段,AS 患者从症状的出现到确立诊断,平均延迟时间长达近 10 年^[2]。

在过去很长时间内,AS 的治疗方法非常有限,只有非甾体抗炎药(NSAIDs)和规律的物理治疗可供选择,缺乏明确有效的改善病情抗风湿药(DMARDs)。因此,诊断延迟在过去对 AS 的治疗方案、治疗结局的影响均不大。自 1998 年英夫利西、依那西普等肿瘤坏死因子抑制剂(TNFi)相继问世,因该类药物对 AS 患者的临床疗效显著,且可消除 MRI 上骶髂关节和脊柱的骨髓水肿。另外,也有证据表明 TNFi 对短病程的 AS 患者的治疗反应优于那些病程很长或关节功能已发生不可逆损害的 AS 患者。因此,为了不错过 AS 患者的治疗时间窗,可靠的早期诊断就显得非常重要^[3]。

为了能够尽早诊断该疾病,ASAS 成员在 2004 年提出“中轴型脊柱关节炎(axial spondyloarthritis, axSpA)”这一疾病概念,以覆盖 AS 患者从出现临床症状至脊柱强直的整个病

程^[3-5],并于 2009 年 ASAS 发表了 axSpA 的分类标准(以下简称为 ASAS-axSpA 标准)^[6],由此诞生了一个新的疾病名称“非放射学中轴型脊柱关节炎(non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA)”,其在国际疾病分类表-10(ICD-10-CM)中的代码为 M45.A^[7]。目前国外已有多个靶向药物获批 nr-axSpA 适应证,如阿达木单抗、依那西普、戈利木单抗、培塞利珠单抗等 TNFi,司库奇尤单抗、依奇珠单抗、比奇珠单抗等白细胞介素(IL)-17 抑制剂(IL-17i),以及乌帕替尼等 Janus 激酶抑制剂(JAKi)。国内也有一个药物(乌帕替尼)已获批 nr-axSpA 适应证。

然而,与 AS 相比,国内外有许多医师(包括风湿科医师)对 nr-axSpA 的准确含义、准确诊断仍存在较多争议或误区^[8-9],而且国际上也缺乏相应的指南或专家共识来规范该病的准确诊断。临床亟需一个基于循证证据的专家共识/指南,澄清 nr-axSpA 的准确含义,强调 nr-axSpA 的准确诊断与鉴别诊断的重要性,避免误诊的注意事项,规范 nr-axSpA 的诊断和治疗。因此,中华医学会风湿病学分会和中国初级卫生保健基金会风湿免疫学专业委员会牵头组织国内相关领域有关专家制订了本指南。

一、指南制订方法

1. 指南工作组:分为指南执行委员会、专家组、秘书组,涵盖风湿病学、影像学 and 循证医学专家。风湿病学专家来自中华医学会风湿病学分会在不同省市地区的代表以及中国初级卫生保健基金会风湿免疫学专业委员会脊柱关节炎工作委员会的全部成员。所有工作组成员均填写了利益声明表,不存在与本指南撰写内容直接相关的利益冲突。本指南已在国际实践指南注册平台注册(注册号:PREPARE-2022CN789)。

2. 指南使用者及目标人群:本指南使用者为各级医疗机构的风湿免疫科、骨科、影像科、疼痛科、



康复科、全科医师以及临床药师、护士等相关医务工作者。推荐意见适用的目标人群为患有慢性腰痛、背痛的患者。

3. 临床问题的遴选和确定: 秘书组在执行委员会的指导下, 首先通过查阅国内外 axSpA 和 nr-axSpA 相关指南、管理推荐、共识和诊疗规范, 并结合国内临床实践、广泛专家意见征询, 收集临床问题。

临床问题采用德尔菲(Delphi)法以问卷的形式征询专家意见, 对每个问题按重要性评分, 分值为 5 分, 5~1 分表示非常重要~非常不重要。若某个问题平均分 ≥ 4 分, 则该问题为关键问题, 必须在本指南中产生推荐意见; 若平均分 ≤ 3 分, 则在本指南中不予研究; 若平均分 3~4 分为重要问题, 是否在本指南中产生推荐意见取决于推荐意见共识情况。第 1 轮问卷共提出 44 个临床问题, 共有 311 位风湿病科医师(其中高级职称 152 位、中级职称 159 位)参与问卷征询, 遴选出 ≥ 4.0 分的临床问题 35 个, 根据专家反馈意见增补了 6 个临床问题。经第 2 轮专家组讨论、投票, 最终纳入本指南需解决的具体临床问题共 37 个。

4. 证据的检索、合成与评价: 秘书组针对最终纳入的临床问题与结局指标, 按照“人群、干预、对照和结局(population, intervention, comparison and outcome, PICO)”的原则对其进行解构, 并对解构的问题: (1) 确定相应的检索策略; (2) 检索数据库包括 PubMed、Embase、Clinicaltrial. gov、Cochrane Library 等。对相关综述、系统评价或荟萃分析、指南、管理推荐和共识等的参考文献进行滚雪球检索; (3) 纳入原始研究(包括随机对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列报告等)、系统评价、荟萃分析、网状荟萃分析, 检索时间为建库至 2024 年 4 月 30 日。

5. 证据评价与分级: 在方法学专家的指导下, 秘书组及执笔专家对各临床问题按照研究类型进行整理和评价, 制作详细的证据总结表, 并采用 2011 版牛津大学循证医学中心分级系统进行分级, 其中证据水平等级分为 1~5 级(表 1), 推荐等级分为 A~D 共 4 个等级(表 2)。

6. 推荐意见的形成: 专家组基于秘书组提供的针对已确定临床问题的证据概述, 形成推荐意见草案。于 2024 年 6 月 26 日和 2024 年 10 月 15 日先后

表 1 牛津循证医学中心证据分级(2011 版)

研究问题	1 级证据 ^a	2 级证据 ^a	3 级证据 ^a	4 级证据 ^a	5 级证据 ^a
事件发生率	当地及当前随机样本调查(或普查)	基于与当地实际情况相当的调查的系统评价 ^b	当地非随机样本的调查 ^b	病例系列 ^b	-
诊断准确性	基于参考标准对照且应用盲法的横断面研究的系统评价	采用同一参考标准对照且应用盲法的单个横断面研究	非连续患者研究或未应用同一参考标准的研究 ^b	病例-对照研究, 或参考标准较差或非独立的研究 ^b	基于机制研究的推测
预后	基于初始队列研究的系统评价	初始队列研究	队列研究; 或随机试验的对照组 ^a	病例系列或病例-对照研究; 或低质量的预后队列研究 ^b	-
治疗益处	基于随机对照试验或单病例随机对照试验的系统评价	随机试验; 或有明显疗效的观察性研究	非随机对照队列/随访研究 ^b	病例系列; 或病例-对照研究; 或历史对照研究 ^b	基于机制研究的推测
治疗危害(常见)	基于随机对照试验的系统评价; 或基于巢式病例对照研究、单病例随机对照试验、有明显疗效的观察性研究的系统评价	单个随机试验; 或特殊情况下有明显效应的观察性研究	有足够样本量能排除某种常见危害的非随机对照队列/随访研究(上市后监测)(对长期危害, 随访时间要足够长) ^b	病例系列; 或病例-对照研究; 或历史对照研究 ^b	基于机制研究的推测
治疗危害(罕见)	基于随机试验、单病例随机对照研究的系统评价	单个随机试验; 或特殊情况下有明显效应的观察性研究			
筛查价值	基于随机对照试验的系统评价	随机试验	非随机对照队列/随访研究 ^b	病例系列; 或病例-对照研究; 或历史对照研究 ^b	基于机制研究的推测

注:^a因为不同研究的结果不一致, 或因为绝对效应量非常小, 所致研究质量低、精确性低、间接性(所研究的 PICO 与问题 PICO 不匹配), 证据水平则降级, 若效应量非常大, 证据水平则升级;^b一般而言, 系统评价的证据水平高于单项研究; -为“无”; PICO 为人群、干预、对照和结局



表 2 牛津循证医学中心推荐意见强度

推荐等级	说明
A	一致性的 1 级证据研究
B	一致性的 2 级或 3 级证据研究;或 1 级证据研究的推断
C	4 级证据研究;或 2、3 级证据研究的推断
D	5 级证据;或任何级别令人担忧的不一致及结论不确定的研究

注:推荐强度以 2011 版牛津分级为原则,但在部分推荐强度的形成过程中考虑了临床实践的具体情况,例如关于患者教育和戒烟的推荐被提级

召开全体专家参与的线上讨论会议,对每条推荐意见草案都根据所提出的证据进行了严格的讨论,并对每个推荐条目的表述文本反复推敲、修正,形成修改版的总体原则和具体推荐意见。所有专家组成员以电子方式(问卷星)匿名投票,从 0(完全不同意)到 10(完全同意)赋予每个条目的同意程度, ≥ 8 分视为同意。共有 53 位风湿病学专家和 7 位影像学专家被邀请参与投票,若专家认为某条推荐意见不属于其专业方向或是其不熟悉的领域,可放弃投票,并据实计算该条推荐意见的投票率,但不计入该条推荐意见的赞成率,赞成率 $\geq 75\%$ 的条目才接受为推荐条目。

7. 外审及批准:执笔专家就达成一致的推荐意见撰写指南全文,并提交专家组进行修订与完善,然后请外审专家评审。根据外审专家的反馈意见,执行委员会及专家组再次进行修订与完善,确定指南终稿。

8. 实施与更新:本指南发布后,工作组将通过专业期刊、网站、学术会议等各种方式在国内组织推广和传播,确保临床医师及其他利益相关群体充分了解并正确使用本指南。未来将根据证据更新情况对本指南进行更新。

二、指南总体原则

本指南首先提出 3 条总体原则(扫描本文首页二维码查看附表 1),涵盖 8 个关键临床问题,以强调 nr-axSpA 诊疗过程中的关键原则。

总体原则 1: nr-axSpA 的临床诊断尚缺乏金标准,在作出 nr-axSpA 诊断前,应细致地采集病史、体格检查和必要的辅助检查以完善鉴别诊断。

因为缺乏可靠的诊断标志,nr-axSpA 的临床诊断极富挑战性^[8, 10-11]。该原则强调 nr-axSpA 的临床诊断主要取决于接诊医师的临床综合判断,目前尚不能依赖某项辅助检查结果(如骶髂关节 MRI 阳性或 HLA-B27 阳性)或符合某个分类标准(如

ASAS-axSpA 标准)就能够作出准确的临床诊断^[12-13]。医师的准确判断必定是建立在细致地采集病史、体格检查和必要辅助检查的基础上,并应通过严谨的鉴别诊断排除可模拟 nr-axSpA 临床表现或辅助检查结果的其他疾病^[14]。

总体原则 2: nr-axSpA 患者的治疗应遵循个体化原则,制定具体治疗方案时,应充分兼顾共病与合并症,且应与患者共同商量,使治疗的获益-风险比尽可能达到最优化。

这条原则是普适性的,强调每例患者都应该得到最佳的治疗方法,最好能根据其具体情况量身定制,即个体化。nr-axSpA 的临床表现复杂多样,除了脊柱炎外,可能还有外周关节炎,甚至银屑病、葡萄膜炎、炎症性肠病(IBD)等共病;不同的治疗药物对上述临床表现和(或)共病的效果并不相同,并且不同种类药物(尤其不同种类的靶向 DMARDs)的治疗成本、禁忌证以及不良反应风险均不同,每例患者的病变阶段、疾病活动度、年龄与合并症等自身客观情况,甚至治疗期望值均可能存在差异。因此医师应充分考虑每例患者的具体情况,提出最佳治疗获益-风险比的备选方案,再与患者共同商量后决定。

总体原则 3: nr-axSpA 的治疗目标是通过控制症状和炎症、阻止或延缓结构损伤,最大限度地提高与健康相关的生活质量。nr-axSpA 的疾病活动度可采用强直性脊柱炎疾病活动度评分(ASDAS)评估,治疗的具体目标是达到临床缓解或低疾病活动度。经过规范靶向 DMARDs 治疗,但无明显临床应答者,在转换另一种靶向 DMARDs 之前,应重新评估 nr-axSpA 的诊断。

本条原则强调,治疗 nr-axSpA 的根本目标应使患者尽可能获得最好的与健康相关的生活质量。由于 nr-axSpA 是一种炎症性疾病,实现该治疗目标的途径是有效抑制炎症、减轻症状、预防进行性结构损伤^[15-19]。

ASDAS 既包含患者的主观感受指标也包含客观的炎症指标,还定义了疾病活动度的临界值(即 < 1.3 为无疾病活动、 < 2.1 且 ≥ 1.3 为低疾病活动度)以及病情改善或恶化的界值($\Delta \geq 1.1$)。尤其是基于 C 反应蛋白(CRP)的 ASDAS(即 ASDAS-CRP)对疾病活动度有高度识别力,且与只评估患者主观感受的 Bath 强直性脊柱炎疾病活动指数(BASDAI)相比,其与 MRI 上骨髓水肿的变化、放射学进展和韧带骨赘形成的相关程度更加密切^[20-24]。近年逐渐



成为多个指南/共识评估 axSpA 疾病活动度的合适工具^[15, 25-26]。

关于 axSpA (包括 AS 和 nr-axSpA) 的达标治疗策略, 目前仍存有一定争议^[27-29]。国际工作组在 2017 年更新了 axSpA 的达标治疗推荐^[15], 基于专家意见而非循证证据, 建议 axSpA 患者的治疗目标应为肌肉骨骼病变和关节外表现均达到临床缓解或无疾病活动, 低疾病活动度也可作为替代目标, 优选 ASDAS 作为评估 axSpA 疾病活动度的工具, 定期评估疾病活动度, 并相应地调整治疗方案, 以达到治疗目标、改善远期结局。然而, ACR 在 2019 版的放射学中轴型脊柱关节炎 (r-axSpA, 即 AS) 和 nr-axSpA 治疗指南中, 对于活动性 nr-axSpA 成年患者, 有条件地反对使用 ASDAS < 1.3 (或 2.1) 的达标治疗策略、而推荐基于医师评估的治疗策略^[30]。有条件地推荐定期监测红细胞沉降率和 CRP 评估疾病活动度; 对于接受生物制剂 (bDMARD) 治疗且疾病活动度不明确的 nr-axSpA 患者, 有条件地推荐采用骨盆 MRI 评估疾病活动度^[30]。与此不同, 2022 版的 ASAS-EULAR 关于 axSpA (包括 AS 和 nr-axSpA) 的治疗指南中, 建议治疗应以预先设定的治疗目标为指导, 并在文本说明中指出 ASDAS 是目前反映该病疾病活动度相对更优的一个工具^[25]; 2023 版的泛美风湿病学协会联盟 (Pan American League of Associations for Rheumatology, PANLAR) 关于 axSpA 的管理推荐中, 对于活动性 axSpA 患者有条件地推荐一种基于临床标准的达标治疗策略, 并采用 ASDAS 和 (或) 简化的强直性脊柱炎疾病活动度评分 (SASDAS) 作为临床评估工具^[26]。TICOSPA 研究虽然未能证明以 ASDAS < 2.1 为目标的达标治疗组的主要终点指标 ASAS 健康指数 (ASAS-HI) 改善 ≥ 30% 的应答率高于常规治疗组, 但是次要终点指标包括 ASDAS 低疾病活动度达标率、ASAS40 应答率、BASDAI50 应答率均高于常规治疗组, 且两组间的安全性相当^[31]。此外, 有多项研究表明, nr-axSpA 患者的基线期疾病活动度是将来进展为 AS 的预测因素^[17-19]。综上, 本指南推荐 nr-axSpA 应实行达标治疗策略。

患者对靶向 DMARDs (包括 bDMARDs 和 JAKi) 的良好反应提示 nr-axSpA 的诊断可能是正确的。相反, 如果在启用靶向 DMARDs 后缺乏临床反应, 应在转换为另一种靶向 DMARD 前重新评估诊断, 包括两个方面: (1) 原来的诊断是否正确; (2) 是否有共病或合并症的漏诊。上文已述及 nr-axSpA

的临床诊断极富挑战性^[8, 10-11], 因此在临床实践中存在患者因其他原因所致腰背痛被误诊为 nr-axSpA 的较高风险^[32]。法国 DESIR 队列是一个全国多中心的早期 axSpA 患者队列, 经过 10 年以上的随访该队列中有 11.03% 的 nr-axSpA 诊断在后期被否定^[11]。因此, 重新评估诊断有助于排除或减少误诊或减少因合并症的漏诊而导致疾病活动度被高估的可能性。

三、指南具体推荐

共达成 12 条推荐, 涵盖 29 个关键临床问题, 所有推荐条目及其相应的证据水平、推荐等级和专家赞同程度请扫描本文首页二维码查看附表 2。

推荐意见 1: axSpA 是一种与 HLA-B27 密切相关的、主要累及中轴关节的慢性炎症性疾病, 以附着点炎为主要病理特征, 也可累及外周关节和关节外器官 (证据 5, 推荐 D)。根据 axSpA 的骶髂关节损害程度有无达到 mNY 标准定义的放射学骶髂关节炎, 分为两型即 AS 和 nr-axSpA。nr-axSpA 包括放射学阴性 axSpA 和低级别放射学异常 (单侧 ≤ 2 级或双侧 1 级骶髂关节炎) 的 axSpA (证据 1, 推荐 A)。

尽管近 20 年 axSpA 这一名称的应用非常广泛, 但至今尚无一个明确的定义。Rudwaleit 等^[4]在 2004 年首次使用 axSpA 时, 指出这一新的疾病概念包括 AS 和以中轴受累为主的未分化脊柱关节炎。针对美国食品和药品监督管理局 (FDA) 关于疾病名称 axSpA (尤其 nr-axSpA) 的质疑, 北美的风湿病学医师组织“脊柱关节炎研究和治疗网络 (SPARTAN)”和 ASAS 在 2014 年联合发表了一个声明, 明确指出“axSpA 是单独一种疾病实体包含 r-axSpA (即 AS) 和 nr-axSpA 两个子集”^[33]。因此, 从 ASAS 提出 axSpA 这一新名称的出发点上看, 是想覆盖 AS 患者从出现临床症状至脊柱强直的整个病程, 即 nr-axSpA 应为 AS 的早期阶段^[3-5]。基于 SpA 的共同特征、AS 的特征和 ASAS 赋予 axSpA 的含义, 将 axSpA 定义为一种与 HLA-B27 密切相关的、主要累及中轴关节的慢性炎症性疾病, 以附着点炎为主要病理特征, 也可累及外周关节和关节外器官。

然而, 在字面上“nr-axSpA”这一术语容易被误解, 常常造成临床困惑^[33]。从字面上看, “nr-axSpA”易被误解为“没有任何放射学异常”的 axSpA, 国内有风湿科医师甚至将其片面地翻译为“放射学阴性 axSpA”。从 ASAS 的本义来看, 术语



“nr-axSpA”中的“非放射学”并不是指“无放射学异常”,而是指没有达到“放射学骶髂关节炎(即X线平片上骶髂关节炎的病变程度需要满足双侧 ≥ 2 级或单侧 ≥ 3 级)”的阶段^[6]。因此,nr-axSpA不仅包括骶髂关节没有任何放射学异常的患者,也包括低级别的骶髂关节放射学异常(双侧1级骶髂关节炎或单侧 ≤ 2 级骶髂关节炎)患者^[6, 33]。

另外,在字面上“axSpA”这一术语也有容易被误解之处,即axSpA是否包括其他SpA的中轴病变?ASAS专家的观点是axSpA患者伴发反应性关节炎、银屑病或IBD与AS患者伴发这些情况并无不同,目前还没有证据支持将axSpA患者分为不同亚型^[34]。他们的理由是:反应性关节炎多为AS的初始表现;尚无专门针对IBD或银屑病伴发的axSpA的临床药物试验,且临床实践显示其与AS的治疗反应也一致。因此,理论上axSpA应该不包括其他SpA的中轴病变,但在目前的临床实践中尚无必要把其他SpA的中轴病变从axSpA患者中排除出去。

推荐意见 2: MRI显示的骶髂关节骨髓水肿并非axSpA所特有,也可见于运动或体力劳动、妊娠、致密性骨炎、外伤、感染、肿瘤、代谢性骨病等(证据1,推荐A)。MRI显示的骶髂关节骨髓水肿伴关节面骨侵蚀,可提高MRI阳性骶髂关节炎的特异度(证据1,推荐A)。MRI显示骶髂关节无骨髓水肿,但骶髂关节面有明确的骨侵蚀可作为axSpA的诊断依据之一(证据2,推荐B)。脊柱MRI检出的炎症性病变(需排除感染和肿瘤性病变)可作为axSpA的诊断依据之一,但脊柱MRI不作为诊断该病的常规检查(证据3,推荐B)。

长期以来一直认为X线平片所显示的骶髂关节炎对于AS的诊断至关重要,也是1984年mNY标准的必要条件。1990年Ahlström等学者首次应用MRI检测了27例怀疑SpA患者的骶髂关节。对于那些X线平片上骶髂关节正常或模棱两可的病变,但MRI上显示骶髂关节骨髓水肿的SpA患者,其中相当大的比例在3~7年后发生了明确的放射学骶髂关节炎,且骨髓水肿的严重程度与后期进展为AS的风险高度相关^[35]。

在X线平片能检出明确的病变之前,MRI就可检出骶髂关节的炎症性病变和结构损伤。因此,2009年的ASAS-axSpA标准中把骶髂关节MRI和X线平片检查并列作为影像臂中二者择一的条件。当时ASAS/OMERACT MRI的工作小组确定了与骶

髂关节炎相关的MRI表现,并给出了明确的“MRI阳性”骶髂关节炎的定义,即骨髓水肿/骨炎的明显存在^[36]。在2016年的更新中,该工作小组指出骶髂关节MRI显示的结构性损伤病变有助于读片医师判断炎症性病变确实是由SpA引起的,但因MRI信号采集方法的差异和结构病变的复杂性难以确定一个可靠的判定标准(阈值);另外补充脊柱MRI显示的SpA相关特征也无额外的益处,因此没有修改“MRI阳性”的定义^[37]。在2019年的更新过程中,由工作小组中7位具有超过10年评估axSpA骶髂关节病变经验的医师分别阅读了ASAS队列中278例骶髂关节的MRI影像,判读结果显示骶髂关节MRI中骨侵蚀和脂肪病变的判读可靠性明显低于骨髓水肿判读的可靠性。故仍维持“MRI阳性”骶髂关节炎的定义不变^[38]。

自ASAS关于“MRI阳性”骶髂关节炎的定义发表后,越来越多的证据表明有很多情况可模拟“MRI阳性”。除了axSpA患者外,骶髂关节骨髓水肿或“MRI阳性”发生率较高的人群包括致密性骨炎^[39-40]、妊娠晚期或分娩后(随着分娩后的时间延长,骶髂关节骨髓水肿的检出率降低)^[41-48]、运动^[41, 44, 49]、体力劳动^[44-45]、军事训练^[50]、腰椎间盘突出症^[44-45]等。此外,骶髂关节的骨髓水肿还可能由感染(包括结核、布鲁氏菌病^[51-52])、外伤或骨折、骨软化症/低磷性软骨病、骨肿瘤等原因所致。甚至健康人群也可能被MRI检出骶髂关节的骨髓水肿信号^[41, 43-44, 46, 48, 53]。表明ASAS-axSpA标准依据“MRI阳性”作为分类/诊断的主要标准可能导致假阳性结果。相反,不管有或无骶髂关节骨髓水肿的axSpA患者均可有关节面骨侵蚀^[54-55],而致密性骨炎、妊娠、运动或健康人群通常无骨侵蚀^[40, 42, 44-45, 53]。且有研究表明,骶髂关节的骨侵蚀对于axSpA的特异度高于骨髓水肿^[42, 54, 56];联合应用骨髓水肿和(或)骨侵蚀这两种病变,可提高诊断nr-axSpA的灵敏度,但不降低特异度^[53, 55-57]。但是不伴骨髓水肿或骨侵蚀的脂肪沉积在识别nr-axSpA方面并没有价值^[58]。

有3项研究表明,若骶髂关节MRI阴性,补充脊柱MRI检查对诊断nr-axSpA的额外益处不大^[6, 59-60],但脊柱MRI检出的典型炎症性病变和结构性病变对axSpA也具有较高的特异度^[60]。与之相反,另有一项研究显示,骶髂关节MRI阴性的nr-axSpA患者中,有49%的患者可在脊柱MRI上显示出炎症信号,表明补充脊柱MRI检查对诊断



nr-axSpA 有一定的额外益处^[61]。

推荐意见 3: CT 显示骶髂关节炎结构改变的准确性优于 X 线平片和 MRI (证据 1, 推荐 A)。当 MRI 显示的骨侵蚀不确定时, CT 显示的骶髂关节面骨侵蚀有助于 nr-axSpA 的诊断 (证据 2, 推荐 B)。

1981 年 Carrera 等首先采用计算机断层扫描 (CT) 检查了健康志愿者和疑诊 SpA 患者的骶髂关节, 并与 X 线平片相比较, 结果表明 CT 影像显示骨侵蚀、骨硬化、骨性强直的灵敏度显著高于 X 线平片。其中被他们临床判断为“肯定 SpA”的 16 例患者, X 线平片和 CT 检出骶髂关节炎的灵敏度分别为 50% 和 81%。国内外已有多项研究证明, X 线平片诊断骶髂关节炎的灵敏度和特异度均为最低, MRI 的灵敏度略高于 CT, 但特异度不如 CT, 且不同阅片医师之间 CT 判读结果的一致性最高; 联合应用 CT 和 MRI 诊断骶髂关节炎的灵敏度和特异度则为最优^[62-63]。

推荐意见 4: 采用 2009 年 ASAS 制定的中轴型脊柱关节炎分类标准 (ASAS-axSpA 标准) 诊断 nr-axSpA 的特异度不高, 应警惕误诊、加强随访 (证据 1, 推荐 A)。

ASAS-axSpA 标准分两种应用场景, 即影像臂和临床臂^[6]。国内外已有多项研究验证了其诊断效能, 灵敏度为 68%~89.45%、特异度为 61.8%~95%^[64-69]。采用 ASAS-axSpA 标准的临床臂诊断 axSpA 的特异度、阳性预测值低于影像臂^[6, 67, 70]。一篇荟萃分析共纳入 7 项研究涉及研究对象 4 990 例, 合并结果显示 ASAS-axSpA 标准的诊断灵敏度为 82% (95%CI: 0.77~0.86)、特异度为 87% (95%CI: 0.78~0.92)^[71]。由于 AS 比 nr-axSpA 更易识别, 有理由推测, ASAS-axSpA 分类标准诊断 nr-axSpA 患者的灵敏度和特异度肯定低于上述包含 AS 在内的 axSpA 患者。

值得注意的是, 多数已发表的研究中用于验证的患者并不符合临床场景, 导致 ASAS-axSpA 分类标准的灵敏度和特异度被严重高估。例如: (1) 由于没有背痛的人群在应用 ASAS-axSpA 标准时不会出现假阳性, 而文献[66, 68]纳入了无背痛的患者肯定会导致特异度高于临床场景; (2) 对于长病程 (>5 年) 的患者出现误分类的概率肯定大大低于短病程 (<1.5 年) 的患者, 而研发 ASAS-axSpA 标准时纳入患者的病程多数 >6~9 年 [axSpA 组 (6.1±7.6) 年、非 axSpA 组 (9.1±10.7) 年]^[6], 文献[65]的病程则更长, 居然多数对象 >13 年 [axSpA 组 (13.4±7.7) 年、

非 axSpA 组 (13.6±6.9) 年], 势必导致灵敏度和特异度高于临床场景中所面临的早期患者; (3) axSpA 患者中, 由于 AS 患者被漏诊、误诊的概率均要远低于 nr-axSpA 患者, 因此在验证时包含 AS 患者的数量越多, 将导致 ASAS-axSpA 标准的灵敏度和特异度越高, 如文献[6]中包含了 30% 的 AS 患者, 文献[69]中包含了 70.8% 的 AS 患者; (4) 非 axSpA 患者数 (阴性样本量) 多于 axSpA 患者数 (阳性样本量) 时, 尤其是包含不能模拟 axSpA 临床表现的阴性人群时, 将导致特异度被高估, 如文献[65-66]。相对而言, 文献[67]纳入的 751 例对象更加接近临床场景, 他们的起病年龄 <45 岁、慢性背痛 ≥3 个月且至少伴以下 3 个特征之一: HLA-B27 阳性、当前炎症性背痛、MRI/X 线平片显示骶髂关节炎证据。其中 697 例患者被风湿病学专家分别确诊为 axSpA 319 例、非 axSpA 378 例。应用 ASAS-axSpA 标准分类的灵敏度和特异度分别为 80.9% 和 79.4%。被误分类为 nr-axSpA 的 72 例患者中, 62 例 (86.1%) 是因为临床臂被误分类, 10 例 (13.9%) 是因为影像臂被误分类。值得注意的是, 该研究纳入对象的平均病程长达 14 年, 因此其得出的灵敏度和特异度也应高于实际临床场景。

分类标准主要是为了使临床研究纳入的对象具有一致性, 除非一个分类标准在内部验证和外部验证的灵敏度和特异度均为 100% 时, 分类标准才能等同于诊断标准^[72]。因此, 风湿科医师应该谨记, 在做出临床诊断时不能简单套用分类标准, 否则极易导致误诊、漏诊。

推荐意见 5: 部分符合 ASAS-axSpA 分类标准的 nr-axSpA 患者会进展为 AS, 进展的危险因素包括 HLA-B27 阳性、骶髂关节骨髓水肿、骶髂关节炎的结构改变、高疾病活动度、吸烟等 (证据 2, 推荐 B)。

已有研究表明, HLA-B27 阳性和阴性的 AS 患者从出现症状至确诊所需的时间分别为 5.3~8.5 年和 9.2~11.4 年^[2, 73]。如果符合 ASAS-axSpA 分类标准的 nr-axSpA 属于 AS 的早期阶段, 在随访 10 年后理论上至少应该有一半以上的患者将从 nr-axSpA 阶段进展到 r-axSpA 阶段。然而, 多个队列研究显示 nr-axSpA 患者在随访 2、10 年后, 进展率分别只有 4.9%~11.6%、5.8%~24.6%^[16-19, 74-77]; 从 nr-axSpA 进展为 r-axSpA 的危险因素有基线期 MRI 显示的骶髂关节骨髓水肿 (MRI 阳性)、骶髂关节的结构损害 (X 线平片显示的低级别骶髂关节炎)、HLA-B27 阳性、高疾病活动度 [ASDAS ≥ 2.1 和 (或) CRP 升高],



尤以骶髂关节 MRI 阳性同时伴 HLA-B27 阳性者的进展风险最高。也有报道男性和吸烟(仅 HLA-B27 也阳性时)与高风险有关^[16-19, 74-78], 长期的 TNFi 治疗可降低进展风险^[19, 79-80]。

最低的进展率来自法国 DESIR 队列 659 例早期 axSpA 患者(其中 244 例接受了 TNFi 治疗)的 2~10 年观察性研究, 在完成随访的患者中从 nr-axSpA 进展为 r-axSpA 的患者净比例(进展者减去反向进展者)分别为: 2 年时 4.9%(16/326)^[16]、5 年时 5.1%(21/416)^[74] 和 10 年时 5.8%(17/294)^[19]。最高的进展率来自德国 GESPIC 队列中 95 例 nr-axSpA 患者(其中仅 1 例接受了 TNFi 治疗), 随访 2 年后从 nr-axSpA 进展到 AS 的比例为 11.6%(11/95)^[75]; 法国 132 例有阳性家族史的 nr-axSpA 患者, 随访 3~15 年后 27.3% 的 nr-axSpA 患者进展为 r-axSpA。采用生存曲线估计, 经过 10、15 年的随访, 进展率分别达到 24.6%(95%CI: 14.9~33.2) 和 68.5%(95%CI: 43.6~82.4)^[76]。

罗切斯特流行病学项目中, 83 例新发的 nr-axSpA 患者经过平均 10.6 年的随访, 只有 16 例(19.3%)进展为 AS, 采用生存曲线估计在 5、10 和 15 年时的进展率分别为 6.4%、17.3% 和 26.4%。随访 15 年, 采用影像臂诊断的 nr-axSpA 患者发展为 AS 的概率为 28%, 而采用临床臂诊断的 nr-axSpA 患者发展为 AS 的概率为 17%^[17]。Gong 等^[81]报道, 在骶髂关节炎经组织病理证实的 34 例 nr-axSpA 患者中, 经过 5~10 年随访 18 例(52.9%)进展为 AS。

推荐意见 6: 应开展患者教育^a, 并鼓励患者规律锻炼^b和戒烟^a(^a证据 2, 推荐 A;^b证据 4, 推荐 C)。

2019 版 ACR 关于 AS 和 nr-axSpA 的治疗指南^[30]和 2022 版 ASAS-EULAR 关于 axSpA 的管理指南^[25], 均推荐对所有 axSpA 患者都应进行患者教育。鼓励患者成为疾病管理的主动参与者, 应教育其相关疾病知识, 包括疾病症状的表现、症状的识别、疾病演变进程、病情的评估方法、可供选择的治疗方案以及预后方面的信息, 提高患者的自我管理能力和治疗依从性, 并鼓励患者规律锻炼和戒烟等。患者教育应贯穿整个病程, 形式可多种多样, 例如团体和(或)个体、面对面和(或)线上互动、电话、书面材料或多媒体等。EULAR 还专门针对炎症性关节疾病制定了患者教育指南(2015 版)^[82]。

目前尚无患者教育影响 nr-axSpA 患者预后的直接证据。仅有一个随机对照研究纳入了 502 例 axSpA 患者, 结果显示受教育组每月居家锻炼的次

数和每次的持续时间以及 BASDAI 的降低均优于未受教育组^[83]。另有一篇系统综述支持患者教育对 AS 患者的疾病活动度、功能和脊柱活动度有少许改善作用^[84]。

锻炼是 axSpA 管理的基石, 已证明锻炼可独立于药物治疗对 AS 患者的结局产生益处, 医护人员有责任促进患者锻炼。因为运动对疼痛、功能和生活质量都有好处, 所有患者均应参加运动锻炼, 在力所能及的范围内规律运动, 既要使有氧运动也要使肌力训练, 目标为中等强度。

迄今只有 2 个小规模短期研究结果支持锻炼(非有氧运动)对 nr-axSpA 的病情或预后的改善有益处^[85-87]。基于 axSpA(多数为 AS)患者的一些相对高质量间接证据的系统综述^[84, 88-94], 多数研究结果表明传统的有氧运动对 axSpA 患者的疼痛、功能和疾病活动度无明显效果; 有氧运动配合肌力锻炼, 对功能和疾病活动度的改善有一定的效果, 但不同研究对疼痛的改善结果并不一致; 不同研究关于水上运动在改善疼痛、功能和疾病活动度方面的结果并不一致, 但一致认为水上运动不能改善脊柱活动能力; 基于群体的锻炼或者有监督的锻炼比居家锻炼在改善功能和疾病活动度方面更有效。

尽管尚无戒烟对 nr-axSpA 转归是否有好处的直接研究, 但是吸烟已被证明是 axSpA(包括 AS 和 nr-axSpA)患者中疾病进展的危险因素^[16, 95-97], 与较高的疾病活动性、较差的功能状态和较差的生活质量相关^[95, 98]。基于所有与吸烟相关的众所周知的健康风险, 建议戒烟应该是合理的。

推荐意见 7: NSAIDs 是治疗活动期 nr-axSpA 患者的一线药物(证据 1, 推荐 A), 非活动期患者可按需服用 NSAIDs(证据 3, 推荐 B)。

尽管循证证据级别“极低”, 但 2019 版 ACR 关于 AS 和 nr-axSpA 的治疗指南中, 对于活动期 nr-axSpA 患者仍强烈推荐 NSAIDs 治疗, 并且有条件地推荐持续应用 NSAIDs 而不是按需应用; 对于非活动期 nr-axSpA 患者, 有条件地推荐按需应用 NSAIDs 而不是持续应用; 联合 NSAIDs 和 TNFi 治疗的 nr-axSpA 患者当病情稳定后, 可停用 NSAIDs 而不是停用 TNFi^[30]。2022 版 ASAS-EULAR 关于 axSpA 的管理指南中, 对于有疼痛和僵硬的 axSpA 患者推荐使用 NSAIDs 作为一线药物治疗, 权衡利弊后可用至最大剂量; 对 NSAIDs 应答良好的患者, 如果需要控制症状, 最好持续使用。考虑到长期安全性, 如果不是为了持续控制症状, 则推荐按需服



用 NSAIDs^[25]。因为迄今并无可靠证据证实持续服用足量 NSAIDs 可延缓 AS 脊柱病变的放射学进展^[99-100]。

有小规模的研究表明,活动期 nr-axSpA 和 AS 患者应用 NSAIDs 足量治疗 4~6 周,对症状均有改善且两组患者间无显著差异,但 NSAIDs 对客观炎症(CRP 和 MRI 上的骶髂关节骨髓水肿)较治疗前无明显改善作用,且非选择性 NSAIDs 与环氧酶(COX)-2 抑制剂的疗效也无差异;且有较高比例的患者在研究期间不能坚持足量持续服用^[101-102];仅有一个来自中国的、小样本的单臂研究显示,应用 NSAIDs 足量治疗早期 axSpA 患者 24~48 周,其中 68% 的患者完成研究,30% (10/33) 患者的骨髓水肿信号消失^[103]。

一篇纳入 29 项随机对照试验和 2 项半随机对照试验共 4 356 例 nr-axSpA 患者的荟萃分析发现,与安慰剂相比,传统 NSAIDs 或 COX-2 抑制剂在第 6 周均能显著改善疼痛程度、BASDAI 和 Bath 强直性脊柱炎计量指数(BASMI),但二者的胃肠道不良事件也多于安慰剂^[104]。有 4 项临床试验($n=995$)直接对比了传统 NSAIDs 和 COX-2 抑制剂,结果显示,两者在疗效和安全性方面均无显著性差异。有 24 项试验比较了两种 NSAIDs,没有任何一种 NSAID 在主要疗效指标或安全性方面能一致性地表现更优。简言之,高质量的证据表明,传统 NSAIDs 和 COX-2 抑制剂在治疗 axSpA 时,二者的短期疗效和安全性均无显著差异,不同的 NSAIDs 也是疗效相当。

推荐意见 8:对 NSAIDs 应答不佳或不耐受的活动期 nr-axSpA 患者,推荐 TNFi 或 IL-17i(证据 1,推荐 A)。

TNFi:已有 7 个独立的随机双盲安慰剂对照研究分别证实了不同的 TNFi(包括依那西普/II 型 TNF 受体-抗体融合蛋白、英夫利西单抗、阿达木单抗、培塞利珠单抗、戈利木单抗)对 ≥ 2 种 NSAIDs 合计应用 4 周以上应答不佳或不耐受的活动期 nr-axSpA 患者的 ASAS40 应答率显著高于安慰剂组,次要研究终点如 ASAS20 应答率、BASDAI50 应答率、无疾病活动度(ASDAS-CRP <1.3)达标率也均高于安慰剂组^[105-111],并且 TNFi 组的 MRI 上骶髂关节炎症和(或)脊柱炎症评分的降低显著大于安慰剂组^[106-109]。在安慰剂对照研究结束后进入开放标签期的延长研究表明,这些 TNFi 的应答率可维持 52~104 周^[105, 109, 112-115]。多项研究还发现基线

期 CRP 水平升高、基线期骶髂关节 MRI 炎症评分较高的患者对 TNFi 呈现出更好的疗效^[105, 107, 111, 116]。与历史对照组相比,持续应用依那西普 2 年可减轻骶髂关节面的骨侵蚀程度^[117]。

2015 年的一篇荟萃分析共纳入 20 项关于 TNFi 治疗活动期 axSpA 患者的随机双盲安慰剂对照试验,其中 15 项研究关于 AS、4 项关于 nr-axSpA、1 项关于 AS 和 nr-axSpA。与安慰剂相比,AS 患者和 nr-axSpA 患者均对 TNFi 呈现出更好的临床疗效,如 ASAS40 应答率的比值比(OR)分别为 4.7 (95%CI: 3.75~5.98) 和 3.62 (95%CI: 2.45~5.34)^[118]。2024 年的一篇系统综述共纳入 8 项关于 TNFi 治疗活动期 nr-axSpA 患者的随机双盲安慰剂对照试验,共包括 1 376 例患者,结果发现,与安慰剂相比,TNFi 治疗组达 ASAS40、BASDAI50、ASAS 部分缓解率的合并风险比(RR)为 2.36 (95%CI: 1.63~3.42)、2.06 (95%CI: 1.48~2.89) 和 2.33 (95%CI: 1.58~3.43)^[119]。上述数据均表明 TNFi 确实能有效治疗 nr-axSpA。

IL-17i:多项研究已证实 3 种 IL-17i,包括抗 IL-17A 的单克隆抗体司库奇尤单抗和依奇珠单抗,以及抗 IL-17A 和 IL-17F 的双重抑制剂比奇珠单抗,对 NSAIDs 应答不佳或不耐受的活动期 nr-axSpA 患者,或在应用 NSAIDs ≥ 4 周后仍有客观炎症[CRP 水平升高和(或)骶髂关节 MRI 仍有骨髓水肿信号]的活动期 nr-axSpA 患者的有效性和安全性^[120-128]。另外,仅含小样本 nr-axSpA 患者的随机双盲安慰剂对照研究及其延长期研究初步证实了抗 IL-17 受体 A 的单克隆抗体布达鲁单抗(brodalumab)对活动期 axSpA 患者的有效性和安全性^[129-130]。

依奇珠单抗、有或无负荷剂量的司库奇尤单抗治疗 nr-axSpA 患者 1 周后,ASAS40 应答率均显著高于安慰剂组,且可持续到第 52 周;依奇珠单抗或司库奇尤单抗在第 16 周骶髂关节 MRI 骨髓水肿评分的改善均显著高于安慰剂组^[120, 123]。基线期存在 CRP 水平升高、MRI 显示活动性骶髂关节炎证据的 nr-axSpA 患者对司库奇尤单抗或依奇珠单抗的治疗应答更敏感^[121, 124]。延长期研究结果显示,依奇珠单抗在第 116、156 周仍可维持 ASAS40 应答率、ASDAS-CRP 低疾病活动度达标率^[125-126]。在缓解 axSpA 患者(含 29% 的 nr-axSpA 患者)的脊柱疼痛方面,司库奇尤单抗亦优于安慰剂^[122]。欧洲国家的真实世界研究也证实了司库奇尤单抗对



nr-axSpA 患者的疗效^[131]。对于接受司库奇尤单抗治疗 4 个月以上的 530 例 axSpA 患者(含 178 例 nr-axSpA),患者和风湿病学专家对司库奇尤单抗治疗的满意度分别为 80.2% 和 91.2%^[132]。

比奇珠单抗治疗 nr-axSpA 患者 16 周, ASAS40 应答率、ASDAS-CRP 低疾病活动度达标率以及骶髂关节 MRI 的炎症评分改善等疗效指标均优于安慰剂^[127]。在 24 周内比奇珠单抗治疗的 ASAS40 应答率持续增加,起效时间为 1~2 周,高敏 CRP 水平也在治疗 2 周内开始下降^[127],并且应答率可持续到第 52 周^[128]。一项网状荟萃分析共纳入了 36 项临床试验,在多数未用过 bDMARDs 或 JAKi 的 nr-axSpA 患者分析中,比奇珠单抗的 ASAS20 应答率显著高于有或无负荷剂量的司库奇尤单抗 150 mg,与依奇珠单抗、TNFi 和乌帕替尼相比具有类似的应答率,比奇珠单抗与其他 bDMARDs/JAKi 的安全性相似^[133]。

推荐意见 9:对 NSAIDs 应答不佳或不耐受且有客观炎症证据的活动期 nr-axSpA 患者,推荐乌帕替尼(证据 2,推荐 B);对生物制剂(bDMARDs)应答不佳或不耐受的活动期 nr-axSpA 患者,推荐乌帕替尼(证据 2,推荐 B)。在乌帕替尼不可及或不耐受时,可考虑托法替布或非戈替尼等(证据 3,推荐 B)。

除选择性 JAK1 抑制剂乌帕替尼(upadacitinib)外,其他 JAKi 尚无治疗 nr-axSpA 的直接证据,但有治疗 AS 的随机对照试验证据。在一项双盲期 52 周的安慰剂对照研究中,对≥2 种 NSAIDs 反应不足或不耐受或对 NSAIDs 有禁忌且有客观炎症的 nr-axSpA 患者,在治疗第 2 周,乌帕替尼(15 mg 每日 1 次口服)组的 ASAS40 应答率就开始高于安慰剂组;在第 14 周,乌帕替尼组的 ASAS40 应答率(45%)高于安慰剂组(23%),BASDAI50 应答率、低疾病活动度达标率也分别高于安慰剂组,MRI 上骶髂关节和脊柱的炎症程度改善也分别优于安慰剂组。亚组分析显示,对于既往未应用过和曾应用过 bDMARD 的 nr-axSpA 患者,乌帕替尼的 ASAS40 应答率分别为 51%(55/107)和 33%(16/49),均分别高于安慰剂的 22%(23/103)和 24%(13/54);曾应用过 TNFi 者和曾应用过 IL-17i 者,乌帕替尼的 ASAS40 应答率分别为 32%(14/44)和 40%(2/5),均分别高于安慰剂的 23%(9/40)和 27%(3/11)^[134]。在第 52 周乌帕替尼组(130 例)的 ASAS40 应答率(63%)和无疾病活动度(ASDAS<1.3)达标率(33%)

均高于安慰剂组(129 例)的 43% 和 11%^[135]。

另有 2 项独立的随机双盲安慰剂对照研究分别证明,乌帕替尼对未接受过 bDMARD 的活动期 AS 患者^[136]或对 1~2 个 bDMARD 应答不佳的活动期 AS 患者均有效^[137]。ASAS40 应答的起效时间前者为 2 周、后者为 4 周。在乌帕替尼治疗 14 周后,疗效仍持续增加,在 32~40 周时达平台期,且可维持到 52 周以上^[138-139]。

JAK1/JAK3 抑制剂托法替布(tofacitinib)5 mg 每日 2 次或选择性 JAK1 抑制剂非戈替尼(filgotinib)200 mg 每日 1 次口服治疗活动期 AS 患者分别有 2 个、1 个独立的随机双盲安慰剂对照研究证实其疗效^[140-142]。托法替布组的 ASAS40 在 4 周内出现差异,疗效可持续到 48 周^[140-141]。非戈替尼组的平均 ASDAS 变化值在 1 周时显示出差异,但在 12 周内 1 例患者发生了深静脉血栓^[142]。事后分析显示,非戈替尼组在第 12 周 MRI 上骶髂关节的骨侵蚀评分较基线期下降,且骨侵蚀评分的变化与炎症评分的变化呈正相关^[143]。Li 等^[144]在一项纳入 4 项研究(涉及托法替布的 2 个、涉及乌帕替尼和非戈替尼的各 1 个)共 779 例活动期 AS 患者的系统综述中,荟萃分析结果显示,与安慰剂组相比,JAKi 组的 ASAS20、ASAS40、BASDAI50 等疗效指标均更优,且可更好地改善患者的生活质量和工作能力。附着点炎作为 nr-axSpA 的特征之一,Jubber 等^[145]系统综述显示托法替布、乌帕替尼和非戈替尼均较安慰剂可更明显地降低附着点炎评分。

推荐意见 10:合并复发性葡萄膜炎史,优先选择单克隆抗体类 TNFi(证据 1,推荐 A);合并 IBD,优先选择单克隆抗体类 TNFi(证据 1,推荐 A),也可选择乌帕替尼(证据 3,推荐 B),但不宜选择 IL-17i(证据 2,推荐 B);合并较重的银屑病或敏感部位的银屑病,优先选择 IL-17i(证据 1,推荐 A)。

葡萄膜炎是 axSpA 常见的关节外表现。已有许多研究证明,单克隆抗体类 TNFi(包括英夫利西单抗、阿达木单抗、培塞利珠单抗和戈利木单抗)可减少 AS 或 axSpA 患者葡萄膜炎的复发,但依那西普不能明显减少葡萄膜炎的复发^[146-153]。比较研究显示,抗 TNF 单抗减少 axSpA 患者葡萄膜炎复发的作用比依那西普或司库奇尤强^[154-156]。阿达木单抗还成功获批了治疗非感染性葡萄膜炎的适应证^[157],而司库奇尤单抗治疗非感染性葡萄膜炎的 3 个临床研究均以失败告终^[158]。2021 年的一篇系统综述分析了 TNFi 和 IL-17i 治疗 axSpA 的过程中



葡萄膜炎的发生风险,共纳入 33 篇随机双盲对照研究,包括 4 544 例患者(抗 TNF 单抗 2 101 例、依那西普 699 例、IL-17i 1 744 例、安慰剂 2 497 例),荟萃结果显示抗 TNF 单抗组葡萄膜炎的发生率低于安慰剂组,而依那西普组、IL-17i 组葡萄膜炎的发生率与安慰剂组无显著差异^[159]。

IBD 包括克罗恩病和溃疡性结肠炎。许多研究表明抗 TNF 单抗治疗的 AS 患者比使用依那西普治疗的患者发生 IBD 加重的风险更低^[160-162],且已有的随机对照研究证实英夫利西单抗^[163-164]、阿达木单抗^[165-167]对克罗恩病和溃疡性结肠炎均有效,戈利木单抗^[168-170]对溃疡性结肠炎有效,培塞利珠单抗^[171-172]对克罗恩病有效。队列研究也证实戈利木单抗对克罗恩病有一定效果^[173]。但是随机对照研究证实依那西普对克罗恩病无效^[174]。丹麦的登记队列研究表明依那西普治疗甚至增高克罗恩病和溃疡性结肠炎的发生风险^[175]。已有的随机对照研究证实乌帕替尼对克罗恩病和溃疡性结肠炎均有效^[176-177];托法替布对溃疡性结肠炎有效^[178]、但对克罗恩病无效^[179-180]。

多项研究或上市后监测数据发现,IL-17A 抑制剂司库奇尤单抗和依奇珠单抗,以及 IL-17 受体 A 抑制剂布达鲁单抗均有诱发或加重 IBD 的风险^[181-185]。因此,nr-axSpA 患者合并 IBD 时不推荐应用 IL-17i。此外,伴 IBD 时也不推荐应用 NSAID(包括 COX-2 抑制剂),因为其具有潜在的胃肠道损害不良反应。

尽管 TNFi 和 IL-17i 都能有效减轻银屑病,但是有系统综述表明 IL-17i 对银屑病皮损的改善作用强于 TNFi^[186-187],而且已有头对头的比较研究证实司库奇尤单抗、依奇单抗治疗银屑病关节炎时,其改善关节炎的疗效与阿达木单抗相当,但改善银屑病皮损的疗效均优于阿达木单抗^[188-189]。

推荐意见 11:对一种 bDMARD 原发性应答不佳时,可转换为另一种作用机制的 bDMARD 或 JAKi(证据 2,推荐 B)。对一种 bDMARD 继发性失效时,可转换为同一类别内结构不同的 bDMARD,也可转换为另一种作用机制的 bDMARD 或 JAKi(证据 3,推荐 B)。

目前已有 3 类不同作用机制的靶向 DMARDs 可治疗 nr-axSpA,即 TNFi、IL-17i 和 JAKi,且每个类别还有数种药物可供选择。当患者应用一种 bDMARD 后无明显应答,且经再评估后患者的病情确实有必要应用靶向 DMARDs 治疗,应转换为另

一种。

观察性研究显示,对一种 TNFi 无应答的 axSpA 患者在换用第 2 种 TNFi 后仍可能会有应答,但其应答率会低于第 1 种 TNFi^[190-193],且原发性无效者的应答率又低于继发性失效者^[193]。一项队列观察,在一种 TNFi 治疗失败后换用司库奇尤单抗或另一种 TNFi 治疗 axSpA 患者(约含 1/5 的 nr-axSpA 患者),尽管换用司库奇尤单抗的患者在基线期有更高的 BASDAI、Bath 强直性脊柱炎功能指数(BASFI)、BASMI 和 CRP 水平,换用 1 年时两种药物转换模式的 BASDAI50 应答率无显著差异^[194],表明在一种 TNFi 治疗失败后转换为另一种 TNFi 或 IL-17i 均可能会有效。

一项随机双盲对照研究延长期的亚组分析,对于未曾应用过 bDMARDs 的 114 例 AS 患者,在依奇珠单抗治疗的第 116 周达到 ASAS40 和 ASDAS-CRP 低疾病活动度的应答率分别为 64.9%、57.0%;对于应用过 TNFi 的 134 例 AS 患者,上述应答率则有所降低,分别为 47.0% 和 33.6%^[125]。有 4 项独立的随机双盲对照研究的亚组分析表明,曾对 1 种 TNFi 不应答或不耐受的 AS 患者与未用过 TNFi 的患者相比,不同剂量或不同给药方式的司库奇尤单抗在第 16、52、104 周都同样有效^[195-198]。有 2 项随机双盲平行对照研究的亚组分析表明,比奇珠单抗对未用过 TNFi 以及 TNFi 不应答的 nr-axSpA 或 AS 患者在第 16、52 周均同样有效^[127-128]。另一项随机双盲对照研究进一步证实,曾对 1~2 种 TNFi 不应答或不耐受的 AS 患者换用依奇珠单抗治疗 16 周后的 ASAS40 应答率显著高于安慰剂组,1 周内起效,并可持续 52 周^[199-200]。这些研究结果表明,在一种 TNFi 治疗失败后转换为 IL-17i 可获得病情改善。

一项研究表明,未用过 bDMARDs 或对 bDMARDs(TNFi 或 IL-17i)应答不佳的 nr-axSpA 患者,乌帕替尼短期或长期治疗后 ASAS40 的应答率等疗效指标均高于各自的安慰剂对照组,且未用过 bDMARDs 组的应答率高于 bDMARDs 应答不佳组^[134-135]。另一项随机双盲对照研究进一步证实,对 bDMARDs(TNFi 或 IL-17i)应答不佳的 AS 患者,乌帕替尼短期或长期治疗均有显著效果,且 TNFi 应答不佳者与 IL-17i 应答不佳者对乌帕替尼的应答率无显著差异^[137、139]。托法替布对用过 TNFi 或对 TNFi 不应答的 AS 患者仍有效,但应答率低于未用过 bDMARDs 的患者^[141]。这些结果表明,在一种



TNFi 或 IL-17i 治疗失败后可转换为乌帕替尼或其他 JAKi。

推荐意见 12: bDMARDs 治疗后达到临床缓解并持续 12 周以上, 可考虑延长 bDMARDs 的给药间隔时间或减少剂量, 但不推荐过早或突然停用 bDMARDs (证据 2, 推荐 B)。

尽管 2019 版 ACR 关于 AS 和 nr-axSpA 的治疗指南中, 有条件地反对处于病情稳定期的 AS 或 nr-axSpA 患者停用生物制剂, 也有条件地反对把生物制剂减量作为稳定期患者的标准方案^[30]。但是 2022 版 ASAS-EULAR 关于 axSpA 的管理指南中, 推荐病情处于持续缓解 (至少 6 个月) 的 axSpA 患者可考虑逐步减少 bDMARDs^[25]。

已有 4 个随机对照研究分别证实处于持续缓解 (ASDAS-CRP<1.3, 至少 12 周) 的 nr-axSpA 患者在停用阿达木单抗或依那西普后, 短期内的病情复发率很高^[201-202]; 处于持续缓解 (ASDAS-CRP<1.3, 至少 12 周) 的 axSpA 患者 (含 nr-axSpA 患者), 停用培塞利珠单抗或依奇珠单抗后, 短期内的病情复发率很高, 而培塞利珠单抗或依奇珠单抗减量 (给药间隔时间延长 1 倍) 的病情复发率与标准剂量组相近^[203-204]。一项回顾性研究也表明, nr-axSpA 和 AS 患者应用 bDMARDs 至少 1 年, 且达到病情缓解至少 6 个月, bDMARDs 的给药间隔延长所致病情复发的风险较小, 但停用 bDMARDs 的复发风险较高, 其中 nr-axSpA 患者的病情复发所需时间较 AS 患者更长^[205]。

另有多项荟萃分析表明, 与标准剂量相比, 生物制剂的撤药或完全停用将使病情处于持续缓解的 AS 患者所面临的病情复发风险增加, 而 bDMARDs 的逐渐减量导致 AS 的复发率与标准剂量相当^[204-210]。目前尚无关于 JAKi 的减量或停药对 nr-axSpA 或 AS 病情复发影响的研究。

四、总结与展望

从字面上看, axSpA 似乎是一组疾病, 尤其是在把 axSpA 与外周型 SpA 作为 SpA 一个整体时, 但 axSpA 这一病名在本意上又只是一种独立疾病体^[3-5, 33-34]。国内外文献在提到 axSpA 时仅解释其包括 AS 和 nr-axSpA, 而在提到 nr-axSpA 时又解释其为 axSpA 中除外 AS 的部分。本指南结合 ASAS 提出 axSpA 这一概念的出发点、本意及 AS 的疾病特征, 在国际上首先提出了能描述 axSpA 疾病本质的明确定义, 从而有助于临床医师在理解其含义的基础上, 在临床工作中准确鉴别出真正的 axSpA, 尤

其是 nr-axSpA, 从而做出准确诊断。此外, 本指南也强调了不应把 nr-axSpA 片面地理解为放射学阴性 axSpA, nr-axSpA 在本质上不仅包含放射学阴性 axSpA, 还包含骶髂关节低级别放射学异常的 axSpA。

除了结构损伤明显的骶髂关节炎外, axSpA 缺乏可靠的诊断标志, 国内外越来越多的风湿科医师意识到 nr-axSpA 的诊断并不容易^[8, 10-11]。本指南特别强调了符合 ASAS-axSpA 标准但又不符合 mNY 标准的患者并不一定都是真正的 nr-axSpA 患者, 应加强临床综合判断, 减少误诊。因为应用 ASAS-axSpA 标准^[6]对 axSpA, 尤其是 nr-axSpA, 进行临床分类时, 其特异度并不理想^[71], 以至于已发表文献中 nr-axSpA 患者的性别比例、HLA-B27 阳性率、CRP 水平升高者比例等临床特征与 AS 患者明显不同^[211-212], 以至于有学者对 nr-axSpA 究竟是 AS 的早期阶段还是不同于 AS 的疾病体发生争论^[213-214]。根本原因在于已发表的文献中采用 ASAS-axSpA 标准分类为 nr-axSpA 的患者并非全部是早期 AS 患者, 也因此导致已发表的文献中 nr-axSpA 患者在经过 10 年随访后进展为 AS 的比例很低 (5.8%~24.6%)^[16-19, 75-78]。而经骶髂关节组织病理学证实的 nr-axSpA 患者进展为 AS 的比例则相对较高 (5~10 年的进展率达 52.9%)^[84]。除了已有的验证研究外^[71], 符合 ASAS-axSpA 标准的 nr-axSpA 患者中, 女性比例过高、HLA-B27 阳性率偏低、CRP 水平增高者的比例偏低、进展为 AS 的比例偏低^[16-19, 75-78, 211-212], 均间接表明套用 ASAS-axSpA 分类标准会导致 nr-axSpA 的过度诊断。已有研究表明, nr-axSpA 队列经过一段时间随访后, 其中一部分患者的诊断在后期会被否定^[11, 32]。

对 NSAIDs 不耐受或应答不佳的活动期 nr-axSpA 患者, 本指南先推荐选用 bDMARDs 然后再推荐 JAKi, 最主要的原因是 bDMARDs 治疗 nr-axSpA 的证据多于 JAKi。在选用 bDMARDs 时没有区分 TNFi 和 IL-17i 的先后次序, 而只是根据关节外表现对单抗类 TNFi 和 IL-17i 的先后次序作了推荐。对靶向 DMARDs 应答不佳的 nr-axSpA 患者, 在总体原则中特别强调需重新评估其诊断的准确性以及是否存在合并症而夸大或干扰了疾病活动度的评判。因 nr-axSpA 的发病机制复杂, 对于 bDMARDs 原发性无应答者, 原来阻断的通路可能在发病机制中不起重要作用, 因此推荐转换为不同作用机制的 bDMARDs 或 JAKi; 而继发性失效者,



原来阻断的通路可能在发病机制中起重要作用,因此推荐可在同一类别选择结构不同的 bDMARDs 或作用机制不同的靶向 DMARDs。

在患者病情达到缓解后, bDMARDs 还需要应用多长时间一直是医师和患者最为关心的问题。有证据表明 bDMARDs 的剂量减少一半或给药间隔时间延长 1 倍, 与维持标准方案的病情复发率相当。因此, 本指南与 ACR2019 版的指南^[30]不同, 与 EULAR2022 版的指南^[25]相似, 推荐在达临床持续缓解后可减少 bDMARDs 的剂量或延长给药的间隔时间。但本指南中持续缓解的时间只要求达到 12 周以上, 而不是 EULAR 要求的 6 个月以上, 这是因为已有的 4 个随机对照研究只要求患者持续缓解 12 周以上^[201-204]。上述两个指南均反对停用 bDMARDs, 而本指南只是反对“过早或突然”停用 bDMARDs。因为一方面单纯反对停用, 会产生需要持续应用一辈子的错觉; 另一方面在持续缓解达到数年后, 停用 bDMARDs 也有可能病情不会复发, 而且即使停药后病情复发再恢复用药也可重新获得病情控制^[215]。因此对部分达数年缓解的 nr-axSpA 患者缓慢减少 bDMARDs 用量后也许可尝试停药, 但其中利弊尚需要观察更长时间的数据支持。

总之, 本指南在国际上首先明确了 axSpA 的定义, 强调了临床诊断 nr-axSpA 的注意事项, 多数符合 ASAS-axSpA 分类标准的 nr-axSpA 患者并不会进展为 AS, 并为 nr-axSpA 的准确诊断和规范治疗提出了具有操作性的具体推荐。

本指南制订专家委员会名单 (按姓氏汉语拼音排序)

牵头专家: 戴生明 (上海市第六人民医院风湿免疫科); 徐沪济 (海军军医大学第二附属医院风湿免疫科); 赵岩 (中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科)

执笔专家: 戴生明 (上海市第六人民医院风湿免疫科)

风湿病学专家: 曹恒 (浙江大学医学院附属第一医院风湿免疫科); 陈竹 (中国科学技术大学附属第一医院风湿免疫科); 程永静 (北京医院风湿免疫科); 池淑红 (宁夏医科大学总医院风湿免疫科); 达展云 (南通大学附属医院风湿免疫科); 戴冽 (中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科); 戴生明 (上海市第六人民医院风湿免疫科); 董凌莉 (华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫科); 段利华 (江西省人民医院风湿免疫科); 高洁 (海军军医大学第一附属医院风湿免疫科); 何东仪 (上海市光华中西医结合医院风湿免疫科); 何岚 (西安交通大学第一附属医院风湿免疫科); 黄安斌 (华中科技大学同济医学院附属协和医院风湿免疫科);

黄新翔 (广西壮族自治区人民医院风湿免疫科); 姜林娣 (复旦大学附属中山医院风湿免疫科); 孔晓丹 (大连医科大学附属第二医院风湿免疫科); 李芬 (中南大学湘雅二医院风湿免疫科); 李鸿斌 (内蒙古医科大学附属医院风湿免疫科); 李龙 (贵州医科大学附属医院风湿免疫科); 林玲 (汕头大学医学院第一附属医院风湿免疫科); 林书典 (海南省人民医院风湿免疫科); 刘炬 (九江市第一人民医院风湿免疫科); 刘冬舟 (深圳市人民医院风湿免疫科); 罗卉 (中南大学湘雅医院风湿免疫科); 莫汉有 (广西医科大学第一附属医院风湿免疫科); 穆荣 (北京大学第三医院风湿免疫科); 潘云峰 (中山大学附属第三医院风湿免疫科); 沈海丽 (兰州大学第二医院风湿免疫科); 石柱秀 (厦门大学附属第一医院风湿免疫科); 史晓飞 (河南科技大学第一附属医院风湿免疫科); 舒强 (山东大学齐鲁医院风湿科); 孙红胜 (山东第一医科大学附属省立医院风湿免疫科); 谈文峰 (南京医科大学第一附属医院风湿免疫科); 王彩虹 (山西医科大学第二医院风湿免疫科); 魏蔚 (天津医科大学总医院风湿免疫科); 吴歆 (海军军医大学第二附属医院风湿免疫科); 吴振彪 (空军军医大学唐都医院风湿免疫科); 武丽君 (新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科 新疆类风湿关节炎临床医学研究中心); 徐健 (昆明医科大学第一附属医院风湿免疫科); 徐沪济 (海军军医大学第二附属医院风湿免疫科); 徐胜前 (安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科); 薛静 (浙江大学医学院附属第二医院风湿免疫科); 叶霜 (上海交通大学医学院附属仁济医院风湿病科); 张凤肖 (河北医科大学第一医院风湿免疫科); 张莉芸 (山西白求恩医院山西医学科学院风湿免疫科); 张卓莉 (北京大学第一医院风湿免疫科); 赵令 (吉林大学第一医院风湿免疫科); 赵岩 (中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科); 赵毅 (四川大学华西医院风湿免疫科); 赵彦萍 (哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科); 朱静 (四川省人民医院风湿免疫科); 朱小霞 (复旦大学附属华山医院风湿免疫科); 邹庆华 (陆军军医大学第一附属医院风湿免疫科)

影像学专家: 崔光彬 (空军军医大学唐都医院影像科); 顾晓丽 (上海市光华中西医结合医院放射科); 李跃华 (上海市第六人民医院放射科); 王晓红 (中山大学附属第三医院放射科); 箫毅 (海军军医大学第二附属医院放射诊断科); 许玉峰 (北京大学第一医院影像科); 周滢 (上海交通大学医学院附属仁济医院放射科)

方法学专家: 李静 (四川大学华西医院临床流行病学与循证医学中心)

外审专家: 肖卫国 (中国医科大学附属第一医院风湿免疫科); 张缪佳 (南京医科大学第一附属医院风湿免疫科); 朱平 (空军军医大学西京医院临床免疫科)

学术秘书: 何珍、童强、张华、崔然 (上海市第六人民医院风湿免疫科); 程鹏 (上海市光华中西医结合医院风湿免疫科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突



参 考 文 献

- [1] Braun J, Sieper J. Building consensus on nomenclature and disease classification for ankylosing spondylitis: results and discussion of a questionnaire prepared for the International Workshop on New Treatment Strategies in Ankylosing Spondylitis, Berlin, Germany, 18-19 January 2002[J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61 Suppl 3(Suppl 3): iii61-iii67. DOI: 10.1136/ard.61.suppl_3.iii61.
- [2] Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis[J]. *Rheumatol Int*, 2003, 23(2): 61-66. DOI: 10.1007/s00296-002-0237-4.
- [3] Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria?[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(4):1000-1008. DOI: 10.1002/art.20990.
- [4] Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early[J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(5):535-543. DOI: 10.1136/ard.2003.011247.
- [5] Magrey M, Schwartzman S, de Peyrecave N, et al. Nonradiographic axial spondyloarthritis: expanding the spectrum of an old disease: a narrative review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(15): e29063. DOI: 10.1097/MD.00000000000029063.
- [6] 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. DOI: 10.1136/ard.2009.108233.
- [7] Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics-ICD-10-CM[EB/OL]. [2024-09-11]. <https://icd10.cmtool.cdc.gov/?fy=FY2024&query=non-radiographic%20axial%20spondyloarthritis>.
- [8] Poddubnyy D. Challenges in non-radiographic axial spondyloarthritis[J]. *Joint Bone Spine*, 2023, 90(1): 105468. DOI: 10.1016/j.jbspin.2022.105468.
- [9] 戴生明. 非放射学中轴型脊柱关节炎的概念与正确认识[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(43): 3439-3444. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230901-00363.
- [10] van Gaalen FA, Rudwaleit M. Challenges in the diagnosis of axial spondyloarthritis[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2023, 37(3): 101871. DOI: 10.1016/j.berh.2023.101871.
- [11] Molto A, Serrand C, Alonso S, et al. Diagnosis challenges in inception cohorts in axial spondyloarthritis: the case of the French national DESIR cohort[J]. *RMD Open*, 2024, 10(3):e004484. DOI: 10.1136/rmdopen-2024-004484.
- [12] Lukas C, Cyteval C, Dougados M, et al. MRI for diagnosis of axial spondyloarthritis: major advance with critical limitations "Not everything that glitters is gold (standard)" [J]. *RMD Open*, 2018, 4(1): e000586. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000586.
- [13] Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: the challenge of diagnosing axial spondyloarthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(Suppl4): iv6-iv17. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa250.
- [14] Mease P, Deodhar A. Differentiating nonradiographic axial spondyloarthritis from its mimics: a narrative review[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022, 23(1): 240. DOI: 10.1186/s12891-022-05073-7.
- [15] Smolen JS, Schöls M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(1): 3-17. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211734.
- [16] Dougados M, Demattei C, van den Berg R, et al. Rate and predisposing factors for sacroiliac joint radiographic progression after a two-year follow-up period in recent-onset spondyloarthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(8):1904-1913. DOI: 10.1002/art.39666.
- [17] Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of nonradiographic axial spondyloarthritis to ankylosing spondylitis: a population-based cohort study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(6): 1415-1421. DOI: 10.1002/art.39542.
- [18] Sepriano A, Ramiro S, Landewé R, et al. Is active sacroiliitis on MRI associated with radiographic damage in axial spondyloarthritis? Real-life data from the ASAS and DESIR cohorts[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(5):798-802. DOI: 10.1093/rheumatology/key387.
- [19] Molto A, López-Medina C, Sepriano A, et al. Sacroiliac radiographic progression over 10 years in axSpA: data from the DESIR inception cohort[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(7):858-864. DOI: 10.1136/ard-2023-225184.
- [20] Pedersen SJ, Sørensen IJ, Hermann KG, et al. Responsiveness of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and clinical and MRI measures of disease activity in a 1-year follow-up study of patients with axial spondyloarthritis treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(6): 1065-1071. DOI: 10.1136/ard.2009.111187.
- [21] Machado P, Landewé RB, Braun J, et al. MRI inflammation and its relation with measures of clinical disease activity and different treatment responses in patients with ankylosing spondylitis treated with a tumour necrosis factor inhibitor[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(12): 2002-2005. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201999.
- [22] Sepriano A, Ramiro S, Wichuk S, et al. Disease activity is associated with spinal radiographic progression in axial spondyloarthritis independently of exposure to tumour necrosis factor inhibitors[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(1): 461-462. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa564.
- [23] Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(8): 1455-1461. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205178.
- [24] Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, et al. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERMAN SPondyloarthritis Inception Cohort[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(12): 2114-2118. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209209.
- [25] Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial



- spondyloarthritis: 2022 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(1):19-34. DOI: 10.1136/ard-2022-223296.
- [26] Bautista-Molano W, Fernández-Ávila DG, Brance ML, et al. Pan American League of Associations for Rheumatology recommendations for the management of axial spondyloarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2023, 19(11): 724-737. DOI: 10.1038/s41584-023-01034-z.
- [27] Sieper J, Poddubnyy D. What is the optimal target for a T2T approach in axial spondyloarthritis? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(11): 1367-1369. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220603.
- [28] Webers C, Been M, van Tubergen A. Go or no-go for treat-to-target in axial spondyloarthritis? [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2023, 35(4): 243-248. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000941.
- [29] Bolt JW, Aalbers CJ, Walet L, et al. Treatment decisions in axial spondyloarthritis daily clinical practice are more than treat-to-target[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, 63(1):34-40. DOI: 10.1093/rheumatology/kead155.
- [30] 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.
- [31] Molto A, López-Medina C, Van den Bosch FE, et al. Efficacy of a tight-control and treat-to-target strategy in axial spondyloarthritis: results of the open-label, pragmatic, cluster-randomised TICOSPA trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(11): 1436-1444. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219585.
- [32] McGonagle D, Ramonda R, Scagnellato L, et al. A strategy towards disentangling treatment refractory from misdiagnosed axial spondyloarthritis[J]. *Autoimmun Rev*, 2024, 23(1):103405. DOI: 10.1016/j.autrev.2023.103405.
- [33] Deodhar A, Reveille JD, van den Bosch F, et al. The concept of axial spondyloarthritis: joint statement of the spondyloarthritis research and treatment network and the Assessment of SpondyloArthritis international Society in response to the US Food and Drug Administration's comments and concerns[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(10): 2649-2656. DOI: 10.1002/art.38776.
- [34] Sieper J, van der Heijde D. Review: nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(3): 543-551. DOI: 10.1002/art.37803.
- [35] Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(11):3413-3418. DOI: 10.1002/art.24024.
- [36] Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(10): 1520-1527. DOI: 10.1136/ard.2009.110767.
- [37] Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(11): 1958-1963. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208642.
- [38] Maksymowych WP, Lambert RG, Østergaard M, et al. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: an update of definitions and validation by the ASAS MRI working group[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(11): 1550-1558. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215589.
- [39] Ma L, Gao Z, Zhong Y, et al. Osteitis condensans ilii may demonstrate bone marrow edema on sacroiliac joint magnetic resonance imaging[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(1):299-307. DOI: 10.1111/1756-185X.13125.
- [40] Poddubnyy D, Weineck H, Diekhoff T, et al. Clinical and imaging characteristics of osteitis condensans ilii as compared with axial spondyloarthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(12): 3798-3806. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa175.
- [41] de Winter J, de Hooze 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. DOI: 10.1002/art.40475.
- [42] Agten CA, Zubler V, Zanetti M, et al. Postpartum bone marrow edema at the sacroiliac joints may mimic sacroiliitis of axial spondyloarthritis on MRI[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2018, 211(6): 1306-1312. DOI: 10.2214/AJR.17.19404.
- [43] Germann C, Kroismayr D, Brunner F, et al. Influence of pregnancy/childbirth on long-term bone marrow edema and subchondral sclerosis of sacroiliac joints[J]. *Skeletal Radiol*, 2021, 50(8): 1617-1628. DOI: 10.1007/s00256-020-03700-9.
- [44] Seven S, Østergaard M, Morsel-Carlson L, et al. Magnetic resonance imaging of lesions in the sacroiliac joints for differentiation of patients with axial spondyloarthritis from control subjects with or without pelvic or buttock pain: a prospective, cross-sectional study of 204 participants[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(12): 2034-2046. DOI: 10.1002/art.41037.
- [45] Seven S, Østergaard M, Morsel-Carlson L, et al. Anatomic distribution of sacroiliac joint lesions on magnetic resonance imaging in patients with axial spondyloarthritis and control subjects: a prospective cross-sectional study, including postpartum women, patients with disc herniation, cleaning staff, runners, and healthy individuals[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2021, 73(5):742-754. DOI: 10.1002/acr.24473.
- [46] Hoballah A, Lukas C, Leplat C, et al. MRI of sacroiliac joints for the diagnosis of axial SpA: prevalence of inflammatory and structural lesions in nulliparous, early postpartum and late postpartum women[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(8): 1063-1069. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217208.
- [47] Baraliakos X, Richter A, Feldmann D, et al. Frequency of MRI changes suggestive of axial spondyloarthritis in the axial skeleton in a large population-based cohort of individuals aged <45 years[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(2):186-192. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215553.



- [48] Baraliakos X, Richter A, Feldmann D, et al. Which factors are associated with bone marrow oedema suspicious of axial spondyloarthritis as detected by MRI in the sacroiliac joints and the spine in the general population? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(4):469-474. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218669.
- [49] Weber U, Jurik AG, Zejden A, et al. Frequency and anatomic distribution of magnetic resonance imaging features in the sacroiliac joints of young athletes: exploring "background noise" toward a data-driven definition of sacroiliitis in early spondyloarthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(5):736-745. DOI: 10.1002/art.40429.
- [50] Varkas G, de Hooze M, Renson T, et al. Effect of mechanical stress on magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints: assessment of military recruits by magnetic resonance imaging study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(3): 508-513. DOI: 10.1093/rheumatology/kex491.
- [51] Ye C, Shen GF, Li SX, et al. Human brucellosis mimicking axial spondyloarthritis: a challenge for rheumatologists when applying the 2009 ASAS criteria[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2016, 36(3): 368-371. DOI: 10.1007/s11596-016-1593-8.
- [52] Wang Y, Gao D, Ji X, et al. When brucellosis met the Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for spondyloarthritis: a comparative study[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(7): 1873-1880. DOI: 10.1007/s10067-019-04481-w.
- [53] Weber U, Zubler V, Pedersen SJ, et al. Development and validation of a magnetic resonance imaging reference criterion for defining a positive sacroiliac joint magnetic resonance imaging finding in spondyloarthritis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(6):977-985. DOI: 10.1002/acr.21893.
- [54] Lu CC, Huang GS, Lee TS, et al. MRI contributes to accurate and early diagnosis of non-radiographic HLA-B27 negative axial spondyloarthritis[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1):298. DOI: 10.1186/s12967-021-02959-3.
- [55] Maksymowych WP, Wichuk S, Dougados M, et al. MRI evidence of structural changes in the sacroiliac joints of patients with non-radiographic axial spondyloarthritis even in the absence of MRI inflammation[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1):126. DOI: 10.1186/s13075-017-1342-9.
- [56] Jans L, Coeman L, Van Praet L, et al. How sensitive and specific are MRI features of sacroiliitis for diagnosis of spondyloarthritis in patients with inflammatory back pain? [J]. *JBR-BTR*, 2014, 97(4): 202-205. DOI: 10.5334/jbr-btr.94.
- [57] Bakker PA, van den Berg R, Lenczner G, et al. Can we use structural lesions seen on MRI of the sacroiliac joints reliably for the classification of patients according to the ASAS axial spondyloarthritis criteria? Data from the DESIR cohort[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(2): 392-398. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209405.
- [58] Weber U, Pedersen SJ, Zubler V, et al. Fat infiltration on magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints has limited diagnostic utility in nonradiographic axial spondyloarthritis[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(1): 75-83. DOI: 10.3899/jrheum.130568.
- [59] Weber U, Zubler V, Zhao Z, et al. Does spinal MRI add incremental diagnostic value to MRI of the sacroiliac joints alone in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(6): 985-992. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203887.
- [60] de Hooze M, van den Berg R, Navarro-Compán V, et al. Patients with chronic back pain of short duration from the SPACE cohort: which MRI structural lesions in the sacroiliac joints and inflammatory and structural lesions in the spine are most specific for axial spondyloarthritis? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(7): 1308-1314. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207823.
- [61] van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. Spinal inflammation in the absence of sacroiliac joint inflammation on magnetic resonance imaging in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(3):667-673. DOI: 10.1002/art.38283.
- [62] Diekhoff T, Eshed I, Radny F, et al. Choose wisely: imaging for diagnosis of axial spondyloarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(2): 237-242. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220136.
- [63] Ye L, Liu Y, Xiao Q, et al. MRI compared with low-dose CT scanning in the diagnosis of axial spondyloarthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(4): 1295-1303. DOI: 10.1007/s10067-019-04824-7.
- [64] Lin Z, Liao Z, Huang J, et al. Evaluation of Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis in Chinese patients with chronic back pain: results of a 2-year follow-up study [J]. *Int J Rheum Dis*, 2014, 17(7): 782-789. DOI: 10.1111/1756-185X.12381.
- [65] van den Berg R, de Hooze M, van Gaalen F, et al. Percentage of patients with spondyloarthritis in patients referred because of chronic back pain and performance of classification criteria: experience from the Spondyloarthritis Caught Early (SPACE) cohort[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(8): 1492-1499. DOI: 10.1093/rheumatology/ket164.
- [66] Tomero E, Mulero J, de Miguel E, et al. Performance of the Assessment of Spondyloarthritis International Society criteria for the classification of spondyloarthritis in early spondyloarthritis clinics participating in the ESPERANZA programme[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(2): 353-360. DOI: 10.1093/rheumatology/ket359.
- [67] Deodhar A, Mease PJ, Reveille JD, et al. Frequency of axial spondyloarthritis diagnosis among patients seen by US rheumatologists for evaluation of chronic back pain[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(7): 1669-1676. DOI: 10.1002/art.39612.
- [68] Strand V, Rao SA, Shillington AC, et al. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(8): 1299-1306. DOI: 10.1002/acr.21994.
- [69] Moltó A, Paternotte S, Comet D, et al. Performances of the Assessment of SpondyloArthritis International Society axial spondyloarthritis criteria for diagnostic and classification purposes in patients visiting a rheumatologist because of chronic back pain: results from a multicenter, cross-sectional study[J]. *Arthritis Care*



- Res (Hoboken), 2013, 65(9): 1472-1481. DOI: 10.1002/acr.22016.
- [70] Meghnathi B, Saraux A, Dougados M, et al. Evaluation of the predictive validity of the ASAS axial spondyloarthritis criteria in the DESIR cohort[J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37(5):797-802.
- [71] Sepriano A, Rubio R, Ramiro S, et al. Performance of the ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis: a systematic literature review and meta-analysis[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(5): 886-890. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210747.
- [72] Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2015, 67(7):891-897. DOI: 10.1002/acr.22583.
- [73] Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, et al. Diagnosis delay in patients with ankylosing spondylitis: possible reasons and proposals for new diagnostic criteria[J]. Clin Rheumatol, 2008, 27(4): 457-462. DOI: 10.1007/s10067-007-0727-6.
- [74] Dougados M, Sepriano A, Molto A, et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(11):1823-1828. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211596.
- [75] Poddubnyy 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. DOI: 10.1136/ard.2010.145995.
- [76] Costantino F, Zeboulon N, Said-Nahal R, et al. Radiographic sacroiliitis develops predictably over time in a cohort of familial spondyloarthritis followed longitudinally[J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56(5): 811-817. DOI: 10.1093/rheumatology/kew496.
- [77] Poddubnyy D, Sieper J, Akar S, et al. Radiographic progression in sacroiliac joints in patients with axial spondyloarthritis: results from a five-year international observational study[J]. ACR Open Rheumatol, 2024, 6(2): 103-110. DOI: 10.1002/acr.211642.
- [78] Li HG, Wang DM, Shen FC, et al. Risk factors for progression of juvenile-onset non-radiographic axial spondyloarthritis to juvenile-onset ankylosing spondylitis: a nested case-control study[J]. RMD Open, 2021, 7(3): e001867. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001867.
- [79] Kwon OC, Kim YG, Park MC. Disease course of non-radiographic axial spondyloarthritis: data from a long-term retrospective observational cohort[J]. PLoS One, 2023, 18(6): e0288153. DOI: 10.1371/journal.pone.0288153.
- [80] Dougados M, Maksymowych WP, Landewé R, et al. Evaluation of the change in structural radiographic sacroiliac joint damage after 2 years of etanercept therapy (EMBARK trial) in comparison to a contemporary control cohort (DESIR cohort) in recent onset axial spondyloarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(2): 221-227. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212008.
- [81] Gong Y, Zheng N, Chen SB, et al. Ten years' experience with needle biopsy in the early diagnosis of sacroiliitis[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(5): 1399-1406. DOI: 10.1002/art.33453.
- [82] Zangi HA, Ndosi M, Adams J, et al. EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(6): 954-962. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206807.
- [83] Molto A, Gossec L, Poiraudeau S, et al. Evaluation of the impact of a nurse-led program of patient self-assessment and self-management in axial spondyloarthritis: results of a prospective, multicentre, randomized, controlled trial (COMEDSPA) [J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(2): 888-895. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa480.
- [84] Ortolan A, Webers C, Sepriano A, et al. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological interventions: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82(1): 142-152. DOI: 10.1136/ard-2022-223297.
- [85] Zaggelidou E, Theodoridou A, Michou V, et al. The effects of pilates exercise training combined with walking on cardiorespiratory fitness, functional capacity, and disease activity in patients with non-radiologically confirmed axial spondylitis[J]. J Funct Morphol Kinesiol, 2023, 8(4): 140. DOI: 10.3390/jfmk8040140.
- [86] Levitova A, Hulejova H, Spiritovic M, et al. Clinical improvement and reduction in serum calprotectin levels after an intensive exercise programme for patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1):275. DOI: 10.1186/s13075-016-1180-1.
- [87] Husakova M, Siebuhr AS, Pavelka K, et al. Changes of patient-reported outcomes and protein fingerprint biomarkers after exercise therapy for axial spondyloarthritis[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(1): 173-179. DOI: 10.1007/s10067-017-3802-7.
- [88] Gwinnutt JM, Wiczorek M, Cavalli G, et al. Effects of physical exercise and body weight on disease-specific outcomes of people with rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic reviews and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs[J]. RMD Open, 2022, 8(1):e002168. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-002168.
- [89] Regel A, Sepriano A, Baraliakos X, et al. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis[J]. RMD Open, 2017, 3(1): e000397. DOI: 10.1136/rmdopen-2016-000397.
- [90] O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Exercise therapy for spondyloarthritis: a systematic review[J]. Rheumatol Int, 2014, 34(7):887-902. DOI: 10.1007/s00296-014-2965-7.
- [91] Pécourneau V, Degboé Y, Barnette 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. DOI: 10.1016/j.apmr.2017.07.015.
- [92] Millner JR, Barron JS, Beinke KM, et al. Exercise for ankylosing spondylitis: an evidence-based consensus statement[J]. Semin Arthritis Rheum, 2016, 45(4): 411-427. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.08.003.
- [93] 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. DOI: 10.1007/s00296-017-3829-8.
- [94] Liang H, Xu L, Tian X, et al. The comparative efficacy of supervised-versus home-based exercise programs in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(8):e19229. DOI: 10.1097/MD.00000000000019229.
- [95] Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(5): 1388-1398. DOI: 10.1002/art.33465.
- [96] Nikiphorou E, Ramiro S, Sepriano A, et al. Do smoking and socioeconomic factors influence imaging outcomes in axial spondyloarthritis? Five-year data from the DESIR cohort[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(11): 1855-1862. DOI: 10.1002/art.41408.
- [97] Ramiro S, Landewé R, van Tubergen A, et al. Lifestyle factors may modify the effect of disease activity on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a longitudinal analysis[J]. *RMD Open*, 2015, 1(1):e000153. DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000153.
- [98] Chung HY, Machado P, van der Heijde D, et al. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(6): 809-816. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200180.
- [99] 戴生明. 应质疑非甾体抗炎药对强直性脊柱炎放射学进展的抑制作用[J]. *中华风湿病学杂志*, 2018, 22(6): 361-364. DOI: 10.3760/cmaj.issn.1007-7480.2018.06.001.
- [100] Zhang JR, Pang DD, Dai SM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are unlikely to inhibit radiographic progression of ankylosing spondylitis: a systematic review[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2019, 6:214. DOI: 10.3389/fmed.2019.00214.
- [101] 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.
- [102] Varkas G, Jans L, Cypers H, et al. Brief report: six-week treatment of axial spondyloarthritis patients with an optimal dose of nonsteroidal antiinflammatory drugs: early response to treatment in signal intensity on magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(3):672-678. DOI: 10.1002/art.39474.
- [103] Tang M, Xue L, Shen Y, et al. Efficacy of long-term nonsteroidal antiinflammatory drug treatment on magnetic resonance imaging-determined bone marrow oedema in early, active axial spondyloarthritis patients[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(1): 245-250. DOI: 10.1007/s10067-017-3666-x.
- [104] Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for axial spondyloarthritis: a Cochrane review[J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(3): 607-617. DOI: 10.3899/jrheum.150721.
- [105] Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(7):1981-1991. DOI: 10.1002/art.23606.
- [106] Barkham N, Keen HI, Coates LC, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(4):946-954. DOI: 10.1002/art.24408.
- [107] Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(6): 815-822. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201766.
- [108] Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(8): 2091-2102. DOI: 10.1002/art.38721.
- [109] Deodhar A, Gensler LS, 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. DOI: 10.1002/art.40866.
- [110] Landewé R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(1): 39-47. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204231.
- [111] Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(10): 2702-2712. DOI: 10.1002/art.39257.
- [112] Tam H, Nash P, Robinson PC. The effect of etanercept in nonradiographic axial spondyloarthritis by stratified C-reactive protein levels[J]. *ACR Open Rheumatol*, 2021, 3(10):699-706. DOI: 10.1002/acr.211312.
- [113] Maksymowych WP, Dougados M, van der Heijde D, et al. Clinical and MRI responses to etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 48-week results from the EMBARK study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(7): 1328-1335. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207596.
- [114] Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. Effects of long-term etanercept treatment on clinical outcomes and objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: 104-week results from a randomized, placebo-controlled study[J]. *Arthritis Care Res*, 2017, 69(10):1590-1598. DOI: 10.1002/acr.23276.
- [115] Sieper J, Landewé R, Rudwaleit M, et al. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: results from a phase III randomized trial[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(3):



- 668-677. DOI: 10.1002/art.38973.
- [116] van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, et al. Long-term tolerability and efficacy of golimumab in active non-radiographic axial spondyloarthritis: results from open-label extension[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(2):617-627. DOI: 10.1093/rheumatology/keab346.
- [117] Maksymowych WP, Claudepierre P, de Hooge M, et al. Structural changes in the sacroiliac joint on MRI and relationship to ASDAS inactive disease in axial spondyloarthritis: a 2-year study comparing treatment with etanercept in EMBARK to a contemporary control cohort in DESIR[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 43. DOI: 10.1186/s13075-021-02428-8.
- [118] Callhoff J, Sieper J, Weiß A, et al. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(6): 1241-1248. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205322.
- [119] Shentu H, Sha S, He Y, et al. Efficacy of TNF- α inhibitors in the treatment of nr-axSpA: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2024, 185(6): 590-599. DOI: 10.1159/000536601.
- [120] Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, et al. Improvement of signs and symptoms of nonradiographic axial spondyloarthritis in patients treated with secukinumab: primary results of a randomized, placebo-controlled phase III study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(1): 110-120. DOI: 10.1002/art.41477.
- [121] Braun J, Blanco R, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab in non-radiographic axial spondyloarthritis: subgroup analysis based on key baseline characteristics from a randomized phase III study, PREVENT[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 231. DOI: 10.1186/s13075-021-02613-9.
- [122] Poddubnyy D, Pournara E, Zielińska A, et al. Rapid improvement in spinal pain in patients with axial spondyloarthritis treated with secukinumab: primary results from a randomized controlled phase-III b trial[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2021, 13: 1759720X 211051471. DOI: 10.1177/1759720X211051471.
- [123] 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.
- [124] Maksymowych WP, Baraliakos X, Lambert RG, et al. Effects of ixekizumab treatment on structural changes in the sacroiliac joint: MRI assessments at 16 weeks in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis[J]. *Lancet Rheumatol*, 2022, 4(9): e626-e634. DOI: 10.1016/S2665-9913(22)00185-0.
- [125] Braun J, Kiltz U, Deodhar A, et al. Efficacy and safety of ixekizumab treatment in patients with axial spondyloarthritis: 2-year results from COAST[J]. *RMD Open*, 2022, 8(2): e002165. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-002165.
- [126] Deodhar A, Poddubnyy D, Rahman P, et al. Long-term safety and efficacy of ixekizumab in patients with axial spondyloarthritis: 3-year data from the COAST program [J]. *J Rheumatol*, 2023, 50(8): 1020-1028. DOI: 10.3899/jrheum.221022.
- [127] van der Heijde D, Deodhar A, Baraliakos X, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(4): 515-526. DOI: 10.1136/ard-2022-223595.
- [128] Baraliakos X, Deodhar A, van der Heijde D, et al. Bimekizumab treatment in patients with active axial spondyloarthritis: 52-week efficacy and safety from the randomised parallel phase 3 BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2 studies[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(2): 199-213. DOI: 10.1136/ard-2023-224803.
- [129] Wei JC, Kim TH, Kishimoto M, et al. Efficacy and safety of brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in patients with axial spondyloarthritis: 16-week results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(8): 1014-1021. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219406.
- [130] Kim TH, Kishimoto M, Wei JC, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17 receptor A monoclonal antibody, in axial spondyloarthritis: 68-week results from a phase 3 study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023, 62(5): 1851-1859. DOI: 10.1093/rheumatology/keac522.
- [131] Ramonda R, Lorenzin M, Sole Chimenti M, et al. Effectiveness and safety of secukinumab in axial spondyloarthritis: a 24-month prospective, multicenter real-life study[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2022, 14: 1759720X221090310. DOI: 10.1177/1759720X 221090310.
- [132] Kiltz U, Keininger DL, Holdsworth EA, et al. Real-world effectiveness and rheumatologist satisfaction with secukinumab in the treatment of patients with axial spondyloarthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(2): 471-481. DOI: 10.1007/s10067-021-05957-4.
- [133] Deodhar A, Machado PM, Mørup M, et al. Comparative efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: a systematic literature review and network meta-analysis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, 63(5): 1195-1205. DOI: 10.1093/rheumatology/kead598.
- [134] Deodhar A, Van den Bosch F, Poddubnyy D, et al. Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10349): 369-379. DOI: 10.1016/S0140-6736(22) 01212-0.
- [135] Van den Bosch F, Deodhar A, Poddubnyy D, et al. Upadacitinib in active non-radiographic axial spondyloarthritis: 1-year data from a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *ACR Open Rheumatol*, 2024, 6(8): 470-480. DOI: 10.1002/acr.211669.
- [136] van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32534-6.
- [137] van der Heijde D, Baraliakos X, Sieper J, et al. Efficacy and safety of upadacitinib for active ankylosing spondylitis refractory to biological therapy: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(11): 1515-1523. DOI: 10.1136/



- ard-2022-222608.
- [138] van der Heijde D, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Upadacitinib in active ankylosing spondylitis: results of the 2-year, double-blind, placebo-controlled SELECT-AXIS 1 study and open-label extension[J]. *RMD Open*, 2022, 8(2):e002280. DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002280.
- [139] Baraliakos X, van der Heijde D, Sieper J, et al. 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[J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25(1): 172. DOI: 10.1186/s13075-023-03128-1.
- [140] van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, 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. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210322.
- [141] Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(8): 1004-1013. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219601.
- [142] van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32463-2.
- [143] Maksymowych WP, Østergaard M, Landewé R, et al. Impact of filgotinib on sacroiliac joint magnetic resonance imaging structural lesions at 12 weeks in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA trial)[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(5):2063-2071. DOI: 10.1093/rheumatology/keab543.
- [144] Li S, Li F, Mao N, et al. Efficacy and safety of Janus kinase inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Intern Med*, 2022, 102:47-53. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.04.007.
- [145] Jubber A, Tahir H, Moorthy A. Clinical efficacy of JAK inhibitors on enthesitis in spondyloarthropathy: a scoping literature review[J]. *Musculoskeletal Care*, 2023, 21(4):1195-1203. DOI: 10.1002/msc.1802.
- [146] Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(8):2447-2451. DOI: 10.1002/art.21197.
- [147] Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(5):696-701. DOI: 10.1136/ard.2008.092585.
- [148] van Denderen JC, Visman IM, Nurmohamed MT, et al. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(9): 1843-1848. DOI: 10.3899/jrheum.131289.
- [149] Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewé R, et al. Observed incidence of uveitis following certolizumab pegol treatment in patients with axial spondyloarthritis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016, 68(6):838-844. DOI: 10.1002/acr.22848.
- [150] van der Horst-Bruinsma IE, van Bentum RE, Verbraak FD, et al. Reduction of anterior uveitis flares in patients with axial spondyloarthritis on certolizumab pegol treatment: final 2-year results from the multicenter phase IV C-VIEW study[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2021, 13: 1759720X211003803. DOI: 10.1177/1759720X211003803.
- [151] van Bentum RE, Heslinga SC, Nurmohamed MT, et al. Reduced occurrence rate of acute anterior uveitis in ankylosing spondylitis treated with golimumab-the GO-EASY study[J]. *J Rheumatol*, 2019, 46(2): 153-159. DOI: 10.3899/jrheum.180312.
- [152] Foster CS, Tufail F, Waheed NK, et al. Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate[J]. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121(4):437-440. DOI: 10.1001/archophth.121.4.437.
- [153] Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(1): 226-229. DOI: 10.1136/ard.2008.103192.
- [154] Lie E, Lindström U, Zverkova-Sandström T, et al. Tumour necrosis factor inhibitor treatment and occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: results from the Swedish biologics register[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(9): 1515-1521. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210931.
- [155] Kwon HY, Kim YJ, Kim TH, et al. Comparison of incidence or recurrence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with tumor necrosis factor inhibitors[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(3):912. DOI: 10.3390/jcm13030912.
- [156] Lindström U, Bengtsson K, Olofsson T, et al. Anterior uveitis in patients with spondyloarthritis treated with secukinumab or tumour necrosis factor inhibitors in routine care: does the choice of biological therapy matter? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(11): 1445-1452. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220420.
- [157] Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(10):932-943. DOI: 10.1056/NEJMoa1509852.
- [158] Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(4):777-787. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.09.040.
- [159] Roche D, Badard M, Boyer L, et al. Incidence of anterior uveitis in patients with axial spondyloarthritis treated with anti-TNF or anti-IL17A: a systematic review, a pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 192. DOI: 10.1186/s13075-021-02549-0.
- [160] Generini S, Giacomelli R, Fedi R, et al. Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations[J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(12):1664-1669. DOI: 10.1136/ard.2003.012450.
- [161] Toussiot É, Houvenagel É, Goëb V, et al. Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF- α therapy for inflammatory rheumatic disease: a nationwide series [J]. *Joint Bone Spine*, 2012, 79(5):457-463. DOI: 10.1016/



- j.jbspin.2011.10.001.
- [162] Conigliaro P, Chimenti MS, Triggianese P, et al. Two years follow-up of golimumab treatment in refractory enteropathic spondyloarthritis patients with Crohn disease: a STROBE-compliant study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(12): e25122. DOI: 10.1097/MD.00000000000025122.
- [163] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial[J]. *Lancet*, 2002, 359(9317): 1541-1549. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08512-4.
- [164] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(23): 2462-2476. DOI: 10.1056/NEJMoa050516.
- [165] Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC- I trial[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(2):323-333. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.030.
- [166] Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial[J]. *Gut*, 2007, 56(9):1232-1239. DOI: 10.1136/gut.2006.106781.
- [167] Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(2):257-265. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.032.
- [168] Adedokun OJ, Xu Z, Marano CW, et al. Pharmacokinetics and exposure-response relationship of golimumab in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis: results from phase 2/3 PURSUIT induction and maintenance studies[J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(1): 35-46. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw133.
- [169] Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(1): 85-95. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.048.
- [170] Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(1):96-109. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.06.010.
- [171] Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(3): 228-238. DOI: 10.1056/NEJMoa067594.
- [172] Okabayashi S, Yamazaki H, Yamamoto R, et al. Certolizumab pegol for maintenance of medically induced remission in Crohn's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 6(6): CD013747. DOI: 10.1002/14651858.CD013747.pub2.
- [173] Rundquist S, Eriksson C, Nilsson L, et al. Clinical effectiveness of golimumab in Crohn's disease: an observational study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG) [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53(10-11): 1257-1263. DOI: 10.1080/00365521.2018.1519597.
- [174] Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Gastroenterology*, 2001, 121(5):1088-1094. DOI: 10.1053/gast.2001.28674.
- [175] Korzenik J, Larsen MD, Nielsen J, et al. Increased risk of developing Crohn's disease or ulcerative colitis in 17 018 patients while under treatment with anti-TNF α agents, particularly etanercept, for autoimmune diseases other than inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50(3):289-294. DOI: 10.1111/apt.15370.
- [176] Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Efficacy of upadacitinib in a randomized trial of patients with active ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(8): 2139-2149. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.030.
- [177] Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus EV Jr, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in a randomized trial of patients with Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(8): 2123-2138. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.047.
- [178] Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1723-1736. DOI: 10.1056/NEJMoa1606910.
- [179] Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(9):1485-1493. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.01.029.
- [180] Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase II b randomised placebo-controlled trials[J]. *Gut*, 2017, 66(6): 1049-1059. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312735.
- [181] 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.
- [182] Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(26): 2534-2548. DOI: 10.1056/NEJMoa1505066.
- [183] Reich K, Leonardi C, Langley RG, et al. Inflammatory bowel disease among patients with psoriasis treated with ixekizumab: a presentation of adjudicated data from an integrated database of 7 randomized controlled and uncontrolled trials[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(3): 441-448. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.10.027.
- [184] Targan SR, Feagan B, Vermeire S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of brodalumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(11):1599-1607. DOI: 10.1038/ajg.2016.298.
- [185] Petitpain N, D'Amico F, Yelehe-Okouma M, et al. IL-17 inhibitors and inflammatory bowel diseases: a postmarketing study in Vigibase[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(1):159-168. DOI: 10.1002/cpt.2155.
- [186] Belinchón Romero I, Dauden E, Ferrándiz Foraster C, et al. PASI 100 response rates in moderate to severe psoriasis: a systematic literature review and analysis of clinical practice guidelines[J]. *J Dermatolog Treat*, 2022, 33(3): 1661-1669. DOI: 10.1080/09546634.2021.1890683.
- [187] No DJ, Amin M, Bhutani T, et al. A systematic review of active comparator controlled clinical trials in patients with moderate-to-severe psoriasis[J]. *J Dermatolog Treat*, 2018,



- 29(5):467-474. DOI: 10.1080/09546634.2017.1402116.
- [188] McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10235): 1496-1505. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30564-X.
- [189] Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(1): 123-131. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215386.
- [190] Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, et al. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(3): R117. DOI: 10.1186/ar3054.
- [191] Paccou J, Solau-Gervais E, Houvenagel E, et al. Efficacy in current practice of switching between anti-tumour necrosis factor- α agents in spondyloarthropathies[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50(4): 714-720. DOI: 10.1093/rheumatology/keq377.
- [192] Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(1): 157-163. DOI: 10.1136/ard.2010.131797.
- [193] Ciurea A, Exer P, Weber U, et al. Does the reason for discontinuation of a first TNF inhibitor influence the effectiveness of a second TNF inhibitor in axial spondyloarthritis? Results from the Swiss Clinical Quality Management Cohort[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18: 71. DOI: 10.1186/s13075-016-0969-2.
- [194] Micheroli R, Tellenbach C, Scherer A, et al. Effectiveness of secukinumab versus an alternative TNF inhibitor in patients with axial spondyloarthritis previously exposed to TNF inhibitors in the Swiss Clinical Quality Management cohort[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(9): 1203-1209. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215934.
- [195] Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 1070-1077. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209730.
- [196] Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(3): 571-592. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210023.
- [197] Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 285. DOI: 10.1186/s13075-017-1490-y.
- [198] Kivitz AJ, Wagner U, Dokoupilova E, et al. Efficacy and safety of secukinumab 150 mg with and without loading regimen in ankylosing spondylitis: 104-week results from MEASURE 4 study[J]. *Rheumatol Ther*, 2018, 5(2): 447-462. DOI: 10.1007/s40744-018-0123-5.
- [199] Deodhar A, Poddubnyy 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. DOI: 10.1002/art.40753.
- [200] Dougados M, Wei JC, Landewé R, et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(2): 176-185. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216118.
- [201] Landewé R, Sieper J, Mease P, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study[J]. *Lancet*, 2018, 392(10142): 134-144. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31362-X.
- [202] Van den Bosch F, Wei JC, Nash P, et al. Etanercept withdrawal and retreatment in nonradiographic axial spondyloarthritis: results of RE-EMBARK, an open-label phase IV trial[J]. *J Rheumatol*, 2023, 50(4): 478-487. DOI: 10.3899/jrheum.220353.
- [203] Landewé RB, van der Heijde D, Dougados M, et al. Maintenance of clinical remission in early axial spondyloarthritis following certolizumab pegol dose reduction[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(7): 920-928. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216839.
- [204] Landewé RB, Gensler LS, Poddubnyy D, et al. Continuing versus withdrawing ixekizumab treatment in patients with axial spondyloarthritis who achieved remission: efficacy and safety results from a placebo-controlled, randomised withdrawal study (COAST-Y) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(8): 1022-1030. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219717.
- [205] Harman H, Kaban N. Is tapering or discontinuation of biologic treatment in patients with radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis reasonable?: a local cohort study[J]. *Z Rheumatol*, 2024, 83(Suppl 1): 55-61. DOI: 10.1007/s00393-022-01226-0.
- [206] Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis[J]. *RMD Open*, 2017, 3(1): e000396. DOI: 10.1136/rmdopen-2016-000396.
- [207] Navarro-Compán V, Plasencia-Rodríguez C, de Miguel E, et al. Anti-TNF discontinuation and tapering strategies in patients with axial spondyloarthritis: a systematic literature review[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(7): 1188-1194. DOI: 10.1093/rheumatology/kew033.
- [208] Lawson DO, Eraso M, Mbuagbaw L, et al. Tumor necrosis factor inhibitor dose reduction for axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2021, 73(6): 861-872. DOI: 10.1002/acr.24184.
- [209] Saoussen M, Yasmine M, Lilia N, et al. Tapering biologics



- in axial spondyloarthritis: a systematic literature review [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 112: 109256. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109256.
- [210] Webers C, Ortolan A, Sepriano A, et al. Efficacy and safety of biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(1): 130-141. DOI: 10.1136/ard-2022-223298.
- [211] López-Medina C, Ramiro S, van der Heijde D, et al. Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis[J]. *RMD Open*, 2019, 5(2): e001108. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001108.
- [212] Sieper J, Hu X, Black CM, et al. Systematic review of clinical, humanistic, and economic outcome comparisons between radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 46(6): 746-753. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.09.002.
- [213] Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences?[J]. *RMD Open*, 2015, 1(Suppl 1): e000053. DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000053.
- [214] Wallis D, Haroon N, Ayerst R, et al. Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases? [J]. *J Rheumatol*, 2013, 40(12):2038-2041. DOI: 10.3899/jrheum.130588.
- [215] Landewé R, Poddubnyy D, Rahman P, et al. Recapture and retreatment rates with ixekizumab after withdrawal of therapy in patients with axial spondyloarthritis: results at week 104 from a randomised placebo-controlled withdrawal study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(2): 212-216. DOI: 10.1136/ard-2022-222731.

·读者·作者·编者·

关于论文写作中的作者署名与志谢

一、作者署名的意义和应具备的条件

1. 署名的意义:(1)标明论文的责任人,文责自负。(2)医学论文是医学科技成果的总结和记录,是作者辛勤劳动的成果和创造智慧的结晶,也是作者对医学事业作出的贡献,并以此获得社会的尊重和承认的客观指标,是应得的荣誉,也是论文版权归作者的一个声明。(3)作者署名便于编辑、读者与作者联系,沟通信息,互相探讨,共同提高。作者姓名在文题下按序排列,排序应在投稿时确定,在编排过程中不应再作更改。

2. 作者应具备下列条件:(1)参与选题和设计,或参与资料的分析和解释者。(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者。(3)能对编辑部的修改意见进行核修,在学术界进行答辩,并最终同意该文发表者。(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。以上4条均需具备。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。其他对该研究有贡献者应列入志谢部分。对文章中的各主要结论,均必须至少有1位作者负责。在每篇文章的作者中需要确定1位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。第一作者与通信作者不是同一人时,在

论文首页脚注通信作者姓名、单位及邮政编码。作者中如有外籍作者,应附本人亲笔签名同意在本刊发表的函件。集体署名的论文于文题下列署名单位,于文末列整理者姓名。集体署名的文章必须将对该文负责的关键人物列为通信作者。通信作者只列1位,由投稿者决定。

二、志谢

在文后志谢是表示感谢并记录在案的意思。对给予实质性帮助而又不能列为作者的单位或个人应在文后给予志谢,但必须征得被志谢人的书面同意。志谢应避免以下倾向:(1)确实得到某些单位或个人的帮助,甚至用了他人的方法、思路、资料,但为了抢先发表,而不公开志谢和说明。(2)出于某种考虑,将被志谢人放在作者的位置上,混淆了作者和被志谢者的权利和义务。(3)以名人、知名专家包装自己的论文,抬高论文的身份,将未曾参与工作的,也未阅读过该论文的知名专家写在志谢中。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位。(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人。(3)协助诊断和提出重要建议的人。(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者。(5)作出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质。(6)其他需志谢者。

