自身免疫性疾病药物治疗进展专题

·综 述·

强直性脊柱炎治疗研究进展

李春艳[1]，许 芊[2]，夏光涛[3]*
（1. 济南市市中区人民医院内科，山东济南 250000；2. 济南市机关医院军休门诊内科，山东济南 250001；
3. 山东第一医科大学附属省立医院风湿免疫科，山东济南 250021）

摘要：强直性脊柱炎（ankylosing spondylitis，AS）是一种以中轴脊柱关节慢性炎症为主要特征的自身免疫性疾病，其发病与人白细胞抗原 B27 等遗传标志物存在显著相关性。AS 具有多系统受累特点，可引发胃肠道功能障碍、肾脏损害及皮肤黏膜病变等关节外表现。AS 治疗药物主要包括非甾体抗炎药、糖皮质激素及改善病情抗风湿药这三类。随着生物靶向治疗的突破，肿瘤坏死因子抑制剂、白介素 -17 抑制剂等生物制剂已成为 AS 治疗新范式。文章系统梳理 AS 生物制剂联合物理康复、运动疗法等非药物干预手段的最新研究，旨在为优化 AS 综合管理方案提供循证依据。

关键词：生物制剂；强直性脊柱炎；肿瘤坏死因子 -α 抑制剂
中图分类号：R593.22 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)06-0529-005
引用：李春艳, 许芊, 夏光涛. 强直性脊柱炎治疗研究进展[J]. 世界临床药物, 2025, 46(6): 529-533. DOI：10.13683/j.wph.2025.06.001

Research progress in the treatment of ankylosing spondylitis

LI Chunyan[1], XU Qian[2], XIA Guangtao[3]*
(*1. Department of Internal Medicine, Shizhong District People's Hospital of Jinan, Jinan 250000, Shandong Province, China; 2. Department of Internal Medicine, Military Retirement Clinic, Jinan Municipal Government Hospital, Jinan 250001, Shandong Province, China; 3. Department of Rheumatology and Immunology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong Province, China*)

Abstract: Ankylosing spondylitis (AS) is an autoimmune disease mainly characterized by chronic inflammation of the axial spinal joints, and its onset is significantly correlated with genetic markers such as human leukocyte antigen B27. AS has the characteristics of multi-system involvement and can cause extra-articular manifestations such as gastrointestinal dysfunction, renal damage and skin and mucosal lesions. The clinical treatment drugs for AS mainly include three categories: non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids and antirheumatic drugs for improving the condition. With the breakthrough of biological targeted therapy, biological agents such AS tumor necrosis factor inhibitors and interleukin-17 inhibitors have become a new paradigm for the treatment of AS. This paper systematically reviewed the latest research on AS biological agents combined with AS physical rehabilitation, exercise therapy and other non-pharmaceutical intervention methods, aiming to provide evidence-based basis for optimizing the comprehensive management plan of AS.

Key words: biological agent; ankylosing spondylitis; tumor necrosis factor-α inhibitor

强直性脊柱炎（ankylosing spondylitis，AS）是一种主要累及脊柱、髋关节及胸椎等中轴关节的慢性炎症性疾病，以脊柱强直和关节融合为主要病理特征[1]。该病好发于 35 岁以下人群，其发病机制与遗传因素［人白细胞抗原（human leukocyte antigen）-B27］及微生物感染密切相关[2—4]。近年来，随着免疫学研究的深入，生物靶向治疗成为 AS 领

收稿日期：2025-01-28
作者简介：李春艳，副主任医师，研究方向：风湿免疫疾病诊治。
通信作者：夏光涛，主任医师，研究方向：风湿免疫疾病诊治。
基金项目：山东省自然科学基金(ZR2021MH265)

域的重大突破，目前临床常用的生物制剂主要包括肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 抑制剂、白介素（interleukin，IL）-17 拮抗剂和 Janus 激酶（Janus kinase，JAK）抑制剂等[5]。现系统梳理 AS 生物制剂联合物理康复、运动疗法等非药物干预手段的最新研究，旨在为优化 AS 综合管理方案提供循证依据。

1 AS 的生物制剂

1.1 生物制剂的作用机制

AS 的病理发展与 TNF-α 等促炎细胞因子密切相关。这些细胞因子通过激活破骨细胞、促进滑膜炎症反应，最终导致关节结构破坏和骨侵蚀。基于这一机制，靶向抑制这些关键炎症因子的生物制剂应运而生，为 AS 治疗提供新策略[6—7]。

生物制剂通过靶向作用于免疫系统中的关键蛋白质分子，如细胞因子、炎症介质或细胞表面受体等，特异性调控异常免疫反应，精准阻断特定信号通路，从而更有效地控制疾病进展。AS 早期应积极干预，帮助延缓脊柱关节结构性损伤进程，最大限度保留关节功能。与传统糖皮质激素相比，生物制剂具有更高的靶向性，可避免激素类药物常见的骨质疏松（osteoporosis）、代谢紊乱等不良反应，通过选择性抑制关键炎症通路，实现更安全的免疫调节。

1.2 生物制剂的种类和应用进展

1.2.1 TNF-α 抑制剂

TNF-α 主要由单核细胞和巨噬细胞分泌，其水平升高提示机体存在肿瘤或炎症反应。TNF-α 抑制剂通过竞争性结合循环中的 TNF-α，阻断其与受体相互作用，从而抑制炎症介质释放，延缓疾病进展。临床常用的 TNF-α 抑制剂包括依那西普（etanercept）、阿达木单抗（adalimumab）和英夫利昔单抗（infliximab）等，其通过减轻炎症反应、调节免疫系统功能，有效改善 AS 患者症状和关节功能[8—9]。

依那西普在改善 AS 患者髋关节症状及降低疾病活动度方面表现出良好安全性，临床不良反应发生率较低。研究[10]显示，依那西普在改善 AS 患者骨代谢、骨密度指标方面效果良好，较英夫利昔单抗较高的输液不良反应，依那西普耐受性良好。依那西普通过调节免疫系统活性可有效抑制自身免疫反应，但可能同时削弱机体对病原体的防御功能，导致患者感染风险升高，常见表现为皮肤感染、上呼吸道感染等不良反应。研究[11—12]显示，依那西普可能会引发 AS 患者皮肤瘙痒、红肿等。因此，使用依那西普治疗期间需严格监测患者生命体征，尤其对合并心血管基础疾病、低体质量的患者应进行个体化风险评估，权衡治疗获益与潜在风险，谨慎用药。

阿达木单抗因其良好的安全性和用药便利性，已成为临床广泛应用的 TNF-α 抑制剂，尤其针对甲氨蝶呤（methotrexate）治疗不耐受的患者。研究[13]显示，在成年活动性 AS 患者中，阿达木单抗组在提升预后社会功能、生理职能、生理机能、精神健康生存质量评分方面较对照组效果更佳，提示阿达木单抗可通过改善疾病活动度以提升生存质量。阿达木单抗的临床安全性相关研究[14]显示，药物浓度与抗药抗体的形成呈显著负相关。因此，推荐通过治疗药物监测结合患者肝肾功能等实施个体化给药，以平衡疗效与安全性。

英夫利昔单抗在 AS 合并葡萄膜炎（uveitis）等疾病的治疗中展现出显著临床优势，其作用机制表现为通过特异性结合可溶性及跨膜型 TNF-α 受体，有效阻断 TNF-α 介导的炎症级联反应，抑制炎症细胞对关节滑膜和眼组织的浸润，提升关节活动度改善率。研究[15]显示，较来氟米特（leflunomide）联合甲氨蝶呤组，英夫利昔单抗静脉滴注组在治疗第 4、6、12 周的红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）、C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）水平更低，疾病活动指数评分更高。

对于传统单药治疗应答不佳的早期 AS 患者，联合英夫利昔单抗可显著改善临床疗效。但英夫利昔单抗价格偏高，临床应用受限。为减少部分患者无法耐受的情况，在英夫利昔单抗用药前还需严格排查结核病（tuberculosis）、感染等疾病，把控用药适应证和剂量，确保用药安全。

1.2.2 IL-17 抑制剂

IL-17 作为一种参与炎症反应因子，在类风湿疾病中起到调控破骨细胞功能的作用。IL-17A 是关节疾病的核心致病因子，IL-17 抑制剂能通过减少椎体边缘脂肪堆积和炎症介质以控制骨赘生成。依奇珠单抗（lxekizumab）是一种选择性靶向 IL-17A 单克隆抗体。研究[16]显示，依奇珠单抗能显著缓解 AS 患者症状，在疾病活动期短期使用能使患者获得良好的中期疗效。IL-17 抑制剂相较其他抑制剂更安全、有效，但较其他类别的生物制剂可能会诱导独特的矛盾反应。研究[17]显示，IL-17 抑制剂治疗后，患者伴皮肤湿疹，推测与机体免疫系统存在一定关联。

1.2.3 JAK 抑制剂

在 AS 的病理过程中，多种促炎细胞因子如 TNF-α、IL-17、IL-23 等通过激活关键信号通路，驱动局部组织发生血管新生与干细胞募集、成骨分化转化及病理性骨形成[18]。JAK 是一类与Ⅰ型和Ⅱ型细胞因子受体胞内结构域相结合的信号转导分子家族，其药理作用主要通过阻断酪氨酸激酶的磷酸化过程来实现。JAK 抑制剂当前已在我国上市用于免疫类疾病的治疗，已被临床应用于银屑病（psoriasis）、类风湿性脊柱炎（rheumatoid spondylitis）、AS 等的治疗[19—20]。

临床常用的 JAK 抑制剂包括托法替布（tofacitinib）、巴瑞替尼（baricitinib）及培菲替尼（peficitinib）等。研究[21]显示，枸橼酸托法替布组 Jenkins 睡眠评估问卷、Batj AS 功能指标、视觉模拟疼痛评分量表平均分值较对照组更低，ESR、CRP 表达下降，证实托法替布在中重度活动性 AS 疾病中具有积极的抗炎作用。托法替布抗炎作用主要通过调节 JAK 信号转导及转录激活因子信号通路实现，通过抑制 JAK 激酶活性，阻断转导及转录激活因子蛋白磷酸化过程，从而减少下游促炎细胞因子产生，在发挥抗炎作用的同时调节机体免疫功能[22]，适用于重度活动性 AS 患者和对甲氨蝶呤治疗无效或耐受差的患者。

1.2.4 IL-23 抑制剂

IL-23 抑制剂是一类新型靶向生物制剂，其治疗机制主要作用于 IL-23/ 辅助性 T 细胞（T helper cell，Th）17 炎症轴这一关键致病通路。通过特异性阻断 IL-23 这一上游调控因子，IL-23 抑制剂能调控 Th17 细胞分化和功能，系统性治疗炎症性疾病。动物研究[23]显示，IL-23 能激活 Th17、Th1 等多种 B 细胞亚群和 T 细胞，诱导 IL-12、IL-17A/F 等多种炎症因子，利用哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 / 核糖体蛋白 S6 激酶信号轴以放大肺泡上皮细胞受体介导转运信号通路，抑制疾病进展。IL-23 抑制剂在改善骨组织、神经阻滞方面效果良好，可抑制相关指标的异常表达，改善、延缓疾病恶性病变。

1.2.5 靶向其他细胞因子新型生物制剂

在早期 AS 炎症反应过程中，巨噬细胞和 T 细胞发挥关键的致病作用。研究[24]表明，通过靶向白细胞表面分化抗原（cluster of differentiation，CD）25^+调节性 T 细胞和 $CD4^+$ Th 亚群，可实现对炎症反应的精准调控，为开发新型靶向生物制剂提供重要干预靶点。研究[25]表明，AS 的病理进程与机体免疫系统紊乱密切相关，其中 T 细胞亚群异常活化与功能失调在疾病发生、发展中起到关键作用，调节性 T 细胞和 Th17 等的失衡是导致 AS 炎症反应持续的重要因素。

基于这一机制，新型靶向生物制剂通过精准调控 T 细胞亚群的分化和功能，为延缓 AS 疾病进展提供新的治疗策略。其中，阿法赛特（aflibercept）能

通过抑制CD2结合以控制Th；阿那白滞素(anakinra)是一种非糖基化重组人IL-1受体拮抗剂，能治疗对常规用药无效的中重度活动性AS，但部分患者可能会发生注射疼痛、肿胀等；比美吉珠单抗(bimekizumab)是一种人源化单克隆IgG1抗体生物制剂，能在IL-7F、IL-17A靶点发挥双向抑制效果，当前用于III期银屑病、AS等的治疗[26]。

2 AS的非药物疗法

2.1 功能康复锻炼

功能锻炼旨在通过四肢训练，增强肌肉力量与耐力，减缓肌肉萎缩和关节僵硬进程，促进机体血液循环，并在预防骨质病变、降低致残风险方面发挥积极作用。研究[27]显示，功能锻炼有助提升AS药物缓解周围关节疼、僵硬等症状的效果。AS可引发骨关节组织水肿及骨赘形成，影响血液循环功能，而科学的功能康复训练能有效改善局部淤血状态，预防软组织粘连和硬化，对早期AS患者干预治疗具有显著效果。

2.2 营养支持和心理调整

充足的营养摄入是维持骨骼健康的基础。合理的膳食结构，如增加富含ω-3脂肪酸、膳食纤维及优质蛋白的食物，能有效缓解炎症反应；同时，需限制高盐、高脂及高糖饮食，通过控制体质量，减轻关节负荷，这对降低AS并发症发生率具有明确意义。由于慢性疼痛和疲劳的困扰，AS患者常伴随焦虑、烦躁等情绪障碍。长期负面心理状态可能诱发免疫紊乱，导致免疫力下降和感染风险增加，进而加重病情，故在临床治疗中结合心理支持疗法至关重要。

2.3 中医联合疗法

中医将AS归类为“痹症”，其病机主要与瘀血阻滞经络、骨骼失于濡养及寒湿邪气交阻等相关，中医治疗遵循“活血化瘀通络”“补肾强骨”基本原则。临床常采用针刀松解、针灸刺激及穴位推拿等综合疗法，通过疏通经络气血、消散局部瘀滞，达到调和五脏功能的疗效。研究[28]显示，对AS患者实施穴位贴敷和中药熏蒸，可显著缓解关节肿痛、腰骶部僵硬等。

3 结语

生物制剂作为AS靶向治疗手段，通过特异性抑制免疫应答有效控制炎症反应，显著延缓疾病进程，其临床应用需注意以下方面：①对骨赘形成的抑制作用有限。②合并肝炎/结核病或免疫功能低下患者存在感染激活及潜在肿瘤风险。③中晚期患者宜作为辅助治疗。AS靶向治疗决策应综合评估病程分期、骨赘程度等因素，结合免疫调节与物理治疗。

参考文献：

[1] 杨晔颖, 何东仪, 薛鸾, 等. 补肾活血膏方对肾虚血瘀证强直性脊柱炎患者的临床疗效[J]. 中成药, 2024, 46(2): 458-465.

[2] JACOB MK, REDDY PK, KURUVILLA RS, *et al*. Functional and clinical outcome with modified lateral approach total hip arthroplasty in stiff hips with ankylosing spondylitis[J]. World J Orthop, 2022, 2022, 13(8): 714-724.

[3] 郭纯良, 吴佳, 张伟, 等. 运动针法配合药物及功能训练治疗强直性脊柱炎的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2024, 43(4): 400-404.

[4] ABDOULAYE B, OUMAR DB, ADAMA B, *et al*. Ankylosing spondylitis in a West African hospital[J]. Open J Rheumatol Autoimmune Dis, 2023, 13(1): 8-16.

[5] 申悦, 罗丽平, 苗婕妤, 等. 附着点炎在脊柱脊柱炎患者中的表现及其对生物制剂治疗的反应[J]. 临床内科杂志, 2024, 41(6): 384-389.

[6] 曾沛英, 何娟, 王虹丽, 等. 生物制剂治疗强直性脊柱炎的长期疗效观察[J]. 中华风湿病学杂志, 2021, 25(5): 296-300.

[7] 黄旦, 刘健, 汪元, 等. 强直性脊柱炎患者外周血单个核细胞微小RNA的差异表达及其与免疫炎症反应的相关性[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2024, 40(2): 142-147.

[8] 叶珍珍, 王文慧, 郭金竹. 斑块状银屑病司库奇尤单抗应答不良转换为依奇珠单抗的疗效及安全性观察[J].中国皮肤性病学杂志, 2023, 37(6): 673-678.

[9] 陈泽鑫, 崔阳. 强直性脊柱炎患者生物制剂的优化治疗[J]. 中华风湿病学杂志, 2021, 25(2): 90-96.
[10] 潘贤峰, 李季, 李东书. 依那西普治疗强直性脊柱炎对患者骨密度、骨代谢指标及红细胞沉降率、C反应蛋白水平的影响[J]. 中国药物经济学, 2021, 16(1): 79-81.
[11] 江伟州, 胡勇, 宋旻恺, 等. 依那西普和传统合成改变病情抗风湿药序贯治疗轻中度强直性脊柱炎的中期疗效随访研究[J]. 中国临床解剖学杂志, 2023, 41(1): 97-103.
[12] 王玲. 依那西普治疗活动性强直性脊柱炎的短期疗效及改善患者病情的安全性研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(95): 155-156.
[13] 曹双燕, 邵战琴, 古洁若. 阿达木单抗治疗成年活动性强直性脊柱炎患者对其生存质量的影响[J]. 新医学, 2023, 54(6): 432-436.
[14] ANCONA S, SIGNA S, LONGO C, *et al*. Dose escalation of adalimumab as a strategy to overcome anti-drug antibodies: a case report of infantile-onset inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(38): 5428-5434.
[15] 李晓明, 杨军锋. 英夫利西单抗在强直性脊柱炎治疗中的应用及对生活质量的影响[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(1): 52-54.
[16] 郑淳之, 张为鄴, 郭笑, 等. 依奇珠单抗及阿达木单抗治疗中重度斑块状银屑病疗效及安全性评价[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2023, 39(9): 633-638.
[17] YOUSIF J, AL-DEHNEEM R, KASKAS N, *et al*. A case series of patients with eczematous eruptions following IL-17 inhibitor treatment for psoriasis vulgaris[J]. J Drugs Dermatol, 2023, 22(12): 1225-1227.
[18] HARRISON CN, SCHAAP N, VANNUCCHI AM, *et al*. Safety and efficacy of fedratinib, a selective oral inhibitor of Janus kinase-2(JAK2), in patients with myelofibrosis and low pretreatment platelet counts[J]. Br J Haematol, 2022, 198(2): 317-327.
[19] HUARTE E, PEEL M, JUVEKAR A, *et al*. Ruxolitinib, a JAK1/JAK2 selective inhibitor, ameliorates acute and chronic steroid-refractory GvHD mouse models[J]. Immunotherapy, 2021, 13(12): 977-987.
[20] FIEHN C. Rheumatoid arthritis: appraisement of the new security warnings for JAK-inhibitors[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2024, 149(6): 326-330.
[21] 姜克悦, 刘磊, 王文惠. 枸橼酸托法替布治疗活动性强直性脊柱炎的随机对照研究[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(11): 1415-1418.
[22] GOMON Y, STRIZHELETSKY VV, IVANOV IG, *et al*. The use of janus kinase inhibitors anti-interleukin therapy in the Russian Federation with COVID-19: pharmacoepidemiological study[J]. HIV Infect & Immunosuppressive Dis, 2023, 15(1): 41-49.
[23] 马俊毅, 眭江涛, 斯刊达尔·斯依提, 等. IL-23/GM-CSF抑制剂缓解强直性脊柱炎小鼠脊柱纤维化的机制研究[J]. 局解手术学杂志, 2024, 33(8): 707-713.
[24] ALIZADEH D, WANG D, BROWN CE. Uncovering the role of $CD4^+$ CAR T cells in cancer immunotherapy[J]. Cancer Res, 2023, 83(17): 2813-2815.
[25] HANSON AL, NEL HJ, BRADBURY L, *et al*. Altered repertoire diversity and disease-associated clonal expansions revealed by T cell receptor immunosequencing in ankylosing spondylitis patients[J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(8): 1289-1302.
[26] 万小敏, 刘金艳, 郑绘, 等. 基于价值定价的比美吉珠单抗的药物经济学评价[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(4): 372-376.
[27] 苗晶晶, 江东彬, 孙娟. 功能锻炼视频宣教联合示范指导对强直性脊柱炎药物治疗患者肢体功能活动能力及炎性指标的影响[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(18): 2730-2733.
[28] 陈秀华. 督脉穴位贴敷联合中药熏蒸治疗强直性脊柱炎32例护理[J]. 福建医药杂志, 2020, 42(3): 157-158.

(编辑：虞 瑛)