

· 诊疗指南 ·

强直性脊柱炎继发骨质疏松症诊断与治疗临床实践指南

浙江省医师协会骨质疏松与骨矿盐疾病专业委员会,
中国老年学和老年医学学会骨质疏松和骨内科分会

摘要：强直性脊柱炎(AS)是一种以脊柱、骶髂关节等中轴关节受累为主的慢性炎症性疾病,AS 可以并发多系统病变,其中继发性骨质疏松常见,目前国内外尚无相关诊治共识或指南。本指南由浙江省医师协会骨质疏松与骨矿盐疾病专业委员会、兰州大学循证医学中心、中国老年学和老年医学学会骨质疏松和骨内科分会联合牵头发起,采用英国牛津分级体系和国际实践指南报告标准(RIGHT),就我国一线风湿免疫科、骨科医师关注的 11 个临床问题,给出了较为详细的循证推荐,旨在提高 AS 继发骨质疏松诊疗的科学性,提高以患者为中心的医疗服务质量。

关键词：强直性脊柱炎;骨质疏松;指南;证据质量与推荐强度分级

中图分类号：R593.23 R681 **文献标识码：**A

Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis secondary to ankylosing spondylitis

Zhejiang Medical Association Osteoporosis and Bone Mineral Disease Committee,
Osteoporosis Society of China Association of Gerontology and Geriatrics

Abstract: Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease primarily affecting the axial skeleton, including the spine and sacroiliac joints. AS can lead to multi-system complications, with secondary osteoporosis being common. Currently, there are no relevant consensus or guidelines on diagnosis and treatment domestically or internationally. This guideline was jointly initiated by the Zhejiang Medical Association Osteoporosis and Bone Mineral Disease Committee, the Evidence-Based Medicine Center of Lanzhou University, and the Osteoporosis Society of China Association of Gerontology and Geriatrics. It follows the Oxford grading system and the Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare (RIGHT), providing detailed, evidence-based recommendations on eleven clinical questions concerned by frontline rheumatologists and orthopedists in our country. The guidelines aim to strengthen the scientific basis for diagnosing and treating osteoporosis secondary to AS while improving the quality of patient-centered healthcare.

Keywords: Ankylosing spondylitis; Osteoporosis; Guidelines; Evidence Quality and Recommendation Strength Grading

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种以脊柱、骶髂等中轴关节受累为主的慢性自身炎症性疾病,严重者可发生脊柱和关节强直畸形。全球 AS 患病率约为 0.1%~1.4%^[1],中国约为 0.3%^[2]。按照不同的疾病分类法,AS 与银屑病关节炎、炎性肠病关节炎、反应性关节炎和未分化脊柱关节炎均属于脊柱关节炎(spondyloarthritis, SpA);SpA 又可分为中轴型和外周型,AS 属于中轴型 SpA。AS 可伴发多种关节外表现,其中骨密度(bone mineral density, BMD)降低、骨质疏松(osteoporosis, OP)和骨折是 AS 患者较为常见的并发症。一项纳入 46 项研究的系统综述显示,根据纳入人群和评估方法的不同,中轴型 SpA 患者的 OP 患病率为 11.7%~34.4%,骨折的患病率为 11.0%~24.6%^[3]。另一项荟萃分析^[4]显示,AS 患者椎体骨折发生率显著升高,为非 AS 对照组的 1.96 倍,非椎体骨折的风险也比对照组高 10%。WESTERVELD L A 等^[5]报告,AS 患者脊柱骨折中有 78% 发生在颈椎,

12% 发生在胸椎,9% 发生在腰椎,1% 发生在骶椎。OP 和骨折已成为 AS 患者致残的主要原因,积极规范预防和治疗 AS 继发 OP(以下简称 AS-OP)对提升 AS 患者临床疗效和预后有重要的意义,但目前尚缺乏相关指南。鉴于此,浙江省医师协会骨质疏松与骨矿盐疾病专业委员会组织相关学科专家按照循证临床实践指南制订的方法和步骤,基于最新的研究证据,结合临床实际,制订了《强直性脊柱炎继发骨质疏松症诊断与治疗临床实践指南》(以下简称本指南)。本指南对临床一线医生就 AS-OP 最常见的 11 个临床问题给出了循证推荐,为临床决策提供更科学的指导和参考。

1 指南形成方法

1.1 指南发起机构与专家组成员 本指南由浙江省医师协会骨质疏松与骨矿盐疾病专业委员会、中国老年学和老年医学学会骨质疏松和骨内科分会联合牵头发起。兰州大学循证医学中心提供方法学支持。

1.2 指南工作组 指南的制订成立了多学科联合工作组,工作组成员包括风湿免疫科、骨科、BMD 诊断、药学、循证医学专家和患者代表。所有工作组成员均填写了利益声明表,与本指南不存在直接的经济利益

基金项目：国家中医药管理局-浙江省中医药管理局共建重点项目(GZY-ZJ-KJ-23047)

通信作者：李涯松, E-mail: lysong2@163.com

冲突。

1.3 指南注册与计划书撰写 本指南已在国际实践指南注册与透明化平台(Practice guideline REgistration for transPAREncy, PREPARE)注册(注册编号:PREPARE-2023CN556)。指南的设计与制订遵循世界卫生组织 2014 年发布的《世界卫生组织指南制定手册》^[6]、2016 年中华医学会发布的《制订/修订<临床诊疗指南>的基本方法及程序》^[7],并参考指南研究与评价(Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II, AGREE II)工具^[8]和国际实践指南报告标准(Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT)^[9-10]。

1.4 指南使用者与目标人群 本指南供风湿免疫科医师、骨科医师、AS 诊疗和管理相关的专业人员使用。指南推荐意见的应用目标人群为 AS 患者,其他中轴型 SpA 患者可参考本指南使用。

1.5 临床问题的遴选和确定 通过系统检索 AS 领域已发表的指南和系统评价,同时采用在线问卷收集全国 132 位风湿免疫科、骨科等一线医生提出的 AS-OP 的常见临床问题;工作组初步归纳拟定了 21 个临床问题,再以在线问卷的形式邀请本指南专家组对临床问题的重要性进行调研和评分。经过两轮 154 人次的调研反馈,最终遴选出本指南拟解决的 11 个临床问题。

1.6 临床问题结构与证据检索 证据评价小组针对最终纳入的临床问题和结局指标,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。采用“强直性脊柱炎”“强硬性椎关节炎”“骨质疏松”“ankylosing spondylitis”“Osteoporosis”等检索词系统检索 Medline (via PubMed)、Cochrane Library、Web of Science、Embase、中国知网数据库、万方全文数据库、中国生物医学文献服务系统等中英文数据库,检索时间为建库以来至 2024 年 8 月,同时人工追踪最新发表的文献并进行手动补充,纳入发表在中英文期刊上的 AS-OP 相关系统评价与 meta 分析、随机对照试验和观察性研究等。

1.7 证据分级 方法学组根据证据评价结果,采用英国牛津大学循证医学中心证据分级和推荐标准(2009 版)进行证据评估与分级^[11]。该标准根据文献类型将证据分为 10 个等级,并据此将推荐意见分为“A”“B”“C”“D”四个等级。此外,考虑到 AS-OP 部分诊疗推荐当前可获得的临床证据有限,为更好地规范临床诊疗工作,本指南对目前缺乏有效证据、但实践中确有必要规范的,在总结实际经验以及间接证据的基础上通过德尔菲调查和专家共识形成 4 条推荐意见。牛津分级标准详见表 1。

1.8 推荐意见的形成 专家组基于证据评价小组提

供的国内外证据汇总表,同时考虑我国患者的偏好与价值观、干预措施的成本和利弊后,提出了符合我国临床诊疗实践的推荐意见及证据总结,于 2024 年 6 月 14 日进行了专家组面对面的讨论与修改,证据评价小组针对专家组提出的部分问题进行了进一步系统文献检索修改;2024 年 9 月 19 日进行德尔菲推荐意见调查,一致通过同意推荐意见。

表 1 英国牛津大学循证医学中心证据分级和推荐标准(2009 版)

推荐意见	证据级别	描述
A	1a	同质随机对照试验的系统评价
	1b	单个随机对照试验(可信区间窄)
	1c	“全或无”的病例系列研究
B	2a	同质队列研究的系统评价
	2b	单个队列研究(包括低质量随机对照试验,如随访率<80%)
	2c	结果研究或生态学研究
	3a	同质病例-对照研究的系统评价
	3b	单个病例-对照研究
C	4	病例系列研究(包括低质量队列或病例-对照研究)
D	5	基于经验未经严格论证的专家意见或评论或基础实验

1.9 指南撰写、外审与发布 指南初稿的撰写由负责各个具体问题的证据组成员完成,方法学组全程提供技术支持。在此过程中,首席专家组成员负责进行多次指导和修订,以确保内容的精确性。初稿完成后,秘书组提交外审组专家进行审阅,以征求反馈意见。证据评价组与方法学组就外审意见对初稿进行修改,进而形成指南终稿,交由指导委员会审批通过。

1.10 指南传播与更新 工作组将在指南发布后同时结合线上和线下的学术会议形式在全国范围内进行广泛传播,从而更好地促进指南的使用。同时,工作组会定期进行文献检索和评估,根据证据更新情况适时对指南进行更新,更新过程也将参考相应的更新方法和流程。

2 临床问题与推荐意见

2.1 临床问题 1: AS-OP 的危险因素

推荐意见 1: 高炎症活动度和骨代谢高转换状态可以作为 AS-OP 的危险因素(证据质量及推荐强度: 2b, B)。

AS 患者骨量减少及 OP 发生的原因和相关因素较多,除年龄增加、维生素 D 缺乏等骨丢失的常见共性因素外,国内外研究^[12-14]均提示 AS 患者炎症活动升高与 BMD 降低呈显著相关。一项 504 例 AS 患者 5 年随访研究发现,9.7% 的 AS 患者合并 OP、57.5% 合并骨量减少,均较同龄健康人群明显升高;且红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)或 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)升高的 AS 患者合并 OP 和骨量降低的比例显著高于 ESR 和 CRP 正常患者^[12]。一项多因素分析也显示,高 ESR 是 AS 患者骨丢失的独

立危险因素^[13]。

骨转换生化标志物 (bone turnover biomarkers, BTMs) 是骨代谢过程中成骨细胞、破骨细胞所产生的活性物质及代谢产物,在辅助 AS 患者 OP 评估、预测骨折风险以及监测药物疗效方面具有重要价值。AS 患者腰椎、股骨颈、全髋的 BMD 均较对照组降低 ($P < 0.05$), 1 型胶原交联羧基端肽 β 片段 (carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type 1 collagen β fragment, β -CTX)、尿脱氧胶原吡啶交联 (deoxypyridinoline, D-Pyr) 均较健康对照组显著增高 ($P < 0.05$)^[15]。另有研究^[16]表明,20~45 岁青壮年 AS 患者骨量减少组比骨量正常组的 β -CTX、N 端骨钙素 (osteocalcin, OC)、1 型原胶原氨基端前肽 (procollagen type 1 N-terminal propeptide, P1NP) 的水平均显著升高 ($P < 0.001$), 其中骨代谢高转换组的 BMD 比骨代谢低中转换组的 BMD 显著降低 ($P = 0.029$), 而且 AS 治疗随访 1 年后发现, 骨代谢中低转换组 BMD 可有效逆转, 而骨代谢高转换组 BMD 无显著改善, 提示骨代谢高转换与 BMD 下降显著相关, 同时对 OP 的发生及治疗转归具有预测价值。

2.2 临床问题 2: 如何早期筛查 AS-OP

推荐意见 2: 建议 AS 患者一旦确诊就进行 BMD 检查以筛查 OP, 检查部位包括髋部 (包括股骨颈、全髋) 和腰椎 (证据质量及推荐强度: 2a, B)。

BMD 是 OP 诊断的重要依据^[17]。研究发现 AS 病程 5 年的患者股骨颈和桡骨 BMD 有显著降低^[18], 病程 7 年的患者 OP 发生率为 37.0%^[19]。年龄 > 50 岁的 AS 患者出现 OP 的比例达 21.0%~23.0%^[20-21], 即使年龄 < 50 岁的患者, 出现低骨量 (Z 评分 ≤ -2.0) 的比例也达 14.7%; 20~45 岁青壮年 AS 骨量低于正常者可达 52.0%^[16]。这提示 AS 患者在病程早期就可能出现 OP, 因此建议 AS 患者应尽早进行 OP 评估, 一旦确诊 AS 就应进行 BMD 检查。一项纳入 39 项研究的 meta 分析^[22] 结果显示, AS 患者股骨颈和腰椎的 BMD 均可出现明显下降, 其中股骨颈 BMD 下降可能更明显。提示股骨颈和腰椎均可用于 AS-OP 评估, 其中股骨颈骨密度检测在 AS 长病程随访中更能真实反映骨丢失状态。

韩国一项 215 例 AS 患者的横断面研究^[23] 显示, 骨小梁评分 (trabecular bone score, TBS)、髋部 BMD 在预测 FRAX 主要骨质疏松性骨折 (osteoporotic fracture, OPF) $\geq 10\%$ 时显示出相对较高的曲线下面积, 且 TBS 与改良 Stoke 的 AS 脊柱评分呈负相关关系, 提示 TBS 可以帮助预测 OP 骨折的风险, 同时有助于预测 AS 患者脊柱关节影像学进展, 虽然对于早期 AS 的应用尚有争议^[24], 但考虑到关节功能丧失对生活质量的严重影响, 对于有条件的医院, 推荐对 AS 患者同时完善

TBS 评估。

2.3 临床问题 3: AS-OP 患者的 BMD 检测方法 & 部位

推荐意见 3: 检测方法: 推荐 AS-OP 患者使用双能 X 线吸收检测法 (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) 或定量计算机断层扫描法 (quantitative computed tomography, QCT) 检测 BMD (证据质量及推荐强度: 2b, B)。检测部位: DXA 的检测部位为髋部 (包括股骨颈、全髋) 和腰椎 (L_{1-4}); QCT 以腰椎为主要测定部位 (证据质量及推荐强度: 2b, B)。

目前可用的 BMD 检查方法有 DXA、QCT、超声波测量法 (quantitative ultrasound, QUS)、周围定量计算机断层扫描 (peripheral quantitative computed tomography, pQCT)、骨形态学分析 (bone morphometry) 等, 这几种 BMD 检测方法各有利弊, 优势互补。

DXA 具有稳定的校准效能, 精密度高、扫描时间短、辐射剂量低、价格便宜, 被广泛应用于临床, 是目前国际公认的“金标准”^[25-27]。DXA 的 T 值用于 OP 诊断的适用人群是绝经后女性、50 岁及以上男性, 而 AS 患者发病年龄主要集中于 50 岁以下的青壮年, 要使用 Z 值 (Z-score) 来评估患者 BMD 与正常同年同性别组人群的差异, 不能直接由 Z 值诊断 OP。由于 DXA 的平面投影成像技术原理决定了其测量的 BMD 面积受体重、脊柱侧凸、骨质增生、椎体骨折和血管钙化等因素影响, 从而降低 BMD 测量的准确性, 并漏诊一定比例的 OP 患者^[27]。因此, 当临床遇到体重过低、严重肥胖、脊柱侧凸或脊柱退变等情况时, 建议采用 QCT 测量 BMD 以减少上述因素的影响。QCT 测定的是三维 BMD, 即真正意义的体积 BMD, 可分别测定松质骨与皮质骨 BMD, 重复性好, 能反映早期骨量变化, 且与 DXA 测定的腰椎 BMD 及羟磷灰石含量有很好的相关性^[28-29]。

大部分原发性 OP 诊疗指南提出, 绝经后女性与 50 岁及以上男性中, WHO 的 T 值标准可以使用在中轴骨 DXA 检查中 (股骨颈、全髋、腰椎), 其中髋部 DXA 检查仍是预测髋部骨折风险的最佳指标^[17]。有 meta 分析结果显示^[22], AS 患者股骨颈、全髋、腰椎 BMD 均显著降低; 且认为相比腰椎 BMD, 股骨颈 BMD 能更有效地评估 AS 患者 BMD; 同时提示腰椎 BMD 检测相对更适用于 40 岁以下、病程 10 年以下 AS 患者的 BMD 评估。另有一项前瞻性研究^[18] 发现腰椎的韧带钙化和新骨形成可能导致 BMD 假性升高, 提示髋部 BMD 测定在监测 AS 患者 BMD 动态变化中优于腰椎 BMD 检测。

因此, 对 AS 患者进行 BMD 评估时, 应结合使用 DXA 和 QCT。DXA 适用于常规评估, 但对于存在骨赘和骨桥的情况下, QCT 能够提供更准确的评估, 因此推

荐长病程 AS 患者使用 QCT 进行 BMD 测定^[18,30]。只进行腰椎的 DXA 测量可能会低估 OP 的风险,为了获得更准确的评估,对 AS-OP 应使用 DXA 以髋部为主要部位进行 BMD 测定,使用 QCT 以腰椎为主要部位评估 AS 患者 BMD。其他检测方法如 QUS、pQCT 或外周骨 BMD 测量等均不建议用于 OP 的诊断和药物疗效判断,仅可用于 OP 风险人群的筛查和 OPF 的风险评估^[27]。

2.4 临床问题 4: AS-OP 患者 BTMs 的监测时机、监测指标、检测方法

推荐意见 4.1:初次确诊的 AS 患者治疗前要进行 BTMs 初测,使用抗 OP 药物治疗后 3~6 个月复测(证据质量及推荐强度:1b,A);推荐 BTMs 采样收集时患者为空腹状态,采集血液标本时间段为上午 7:30—10:00(证据质量及推荐强度:1b,A)。

BTMs 是反映骨形成和骨吸收水平及其活跃程度的指标,分为骨形成标志物和骨吸收标志物。骨形成标志物主要有碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、骨特异性碱性磷酸酶(bone-specific alkaline phosphatase, b-ALP)、P1NP、1 型原胶原羧基端前肽(procollagen type I C-terminal propeptide, P1CP)、OC 和骨保护素(osteoprotegerin, OPG);骨吸收标志物主要包括羟脯氨酸(hydroxyproline, HYP)、吡啶啉(pyridinol, Pyr)、脱氧吡啶啉(deoxypyridinoline, DPD)、 β -CTX、1 型胶原交联氨基端肽(amino-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen, NTX)和抗酒石酸酸性磷酸酶 5b(tartrate-resistant acid phosphatase 5b, TRAP5b),他们是骨组织本身的代谢(分解与合成)的产物,可以在血液或尿液中测量^[31]。AS 患者的炎症反应可导致骨代谢信号通路激活,作用于破骨细胞,促使骨吸收,其代谢产物又参与新骨形成^[32],导致韧带骨赘和骨形成标志物水平升高,故通过 BTMs 能够监测患者的 OP 进展。

美国骨质疏松症基金会(National Osteoporosis Foundation, NOF)指出,接受美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的抗骨吸收药物治疗 3~6 个月后,测量 BTMs 指标可以预测骨折风险。国际骨质疏松症基金会(International Osteoporosis Foundation, IOF)关于筛查双膦酸盐口服治疗依从性的建议中也指出,双膦酸盐口服治疗后的 3 个月内测量 BTMs(例如 P1NP 或 CTX)有助于判断患者药物服用的依从性^[33]。因此,推荐使用抗 OP 药物治疗后 3~6 个月对 BTMs 复测。BTMs 在血液和尿液中的浓度可能受到多种因素的影响,包括食物摄入、身体活动和生物节律等^[34],在早晨进行采样可以更好地反映夜间的骨吸收率,同时减少日间活动带来的变异性^[35]。

因此应当收集空腹状态、上午 7:30—10:00 的血液和尿液标本进行 BTMs 检测^[34]。P1NP 作为首选的骨形成标志物,受进食和昼夜节律影响小,可随机非空腹采血测量^[34,36]。综上,推荐 BTMs 的标本采集应在上午 7:30—10:00 进行。

推荐意见 4.2:推荐主要监测 BTMs 指标为 β -CTX、P1NP,可以同时监测其他 BTMs 为辅助(证据质量及推荐强度:4,C); β -CTX、P1NP 测定推荐使用电化学发光法(electrochemiluminescence, ECL)或酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)(证据质量及推荐强度:3b,B)。

I 型胶原分子间交联物能够稳定胶原结构,其羧基端片段 CTX 在骨吸收过程中随着 I 型胶原分子的降解而释放入血,可经尿液排泄,故检测血液或尿液中的 CTX 能够特异性反映骨吸收水平。CTX 是首选的反映骨吸收的标记物,有 α -CTX 和 β -CTX 两种,其中 β -CTX 被认为是敏感且特异的骨吸收标志物^[37]。90%以上的骨有机质是由 I 型原胶原在蛋白酶作用下剪切掉 P1NP 和 P1CP 而形成的,而被切掉的 P1NP 和 P1CP 则作为代谢产物进入血液和尿液中,能灵敏地反映全身骨形成状态^[38]。其中, P1NP 具有较小的个体差异,室温条件下在血清中相对稳定^[39],是最佳的骨形成标志物。

总 ALP 可能因肝脏、胆囊、胰腺等疾病而升高,而 b-ALP 由活跃的成骨细胞产生,在骨组织局部发挥催化水解磷酸单酯的作用,因此 b-ALP 是比总 ALP 特异性更好的骨形成标志物。OC 由成骨细胞分泌释放到细胞外基质,在调节骨骼矿化、钙平衡和糖脂代谢中发挥重要作用,其中一小部分进入血液循环,OC 主要反映成骨活性,比 b-ALP 更敏感^[34]。

IOF 和国际临床化学和实验室医学联盟(International Federation of Clinical Chemistry and laboratory medicine, IFCC)推荐,在临床研究中使用骨形成标志物血清 PINP 和骨吸收标志物血清 CTX 作为骨转换标志物的参考分析物^[40]。目前,国内临床应用较普遍的是 β -CTX、P1NP、OC 和 b-ALP。

BTMs 的测定质量控制,是根据每种分析物测定的以下内容决定:(1)精密度,用批间和批内变异系数(coefficient of variation, CV)表示;(2)空白样品的检出限(最低可测量浓度)或定量限(具有足够精度的最低浓度);(3)线性(基于连续稀释);(4)与类似分析物的交叉反应性;(5)冻融循环的影响;(6)短期和长期储存的影响^[41]。对 AS-OP 患者使用 BTMs 测定,还要考虑临床应用中快速便捷的特点。ECL 是目前为止最为先进的方法,优点是灵敏度、特异度和重现性高,没有放射性污染,简单快捷;ELISA 的优点是有示踪剂,

无放射性污染和标记转换。因此推荐使用 ECL 或 ELISA 对 P1NP 和 β -CTX 进行检测。

2.5 临床问题 5:AS-OP 的诊断标准与流程

推荐意见 5.1:建议参照 1984 年修订的纽约标准来诊断 AS(中轴型 SpA 继发 OP 可参照 AS-OP 进行诊断,中轴型 SpA 的诊断参照 2009 年 ACR/EULAR 分类诊断标准,证据质量及推荐强度:5,D)。AS-OP 诊断标准:基于 DXA 的 BMD 和/或脆性骨折史,或者根据实际情况选择腰椎 QCT 的 BMD 诊断(证据质量及推荐强度:3b,B)。

AS-OP 是指 AS 患者出现骨量减少,骨小梁变细、断裂、数量减少,骨皮质以多孔、变薄为特征,导致骨的脆性增高及骨折危险性增加的一种全身性骨病,被认为是 AS 的严重慢性并发症之一。AS 的诊断参照 1984 年修订的纽约标准(表 2),OP 的诊断参照《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)》^[17],基于 DXA 测量 BMD 和/或脆性骨折进行诊断(表 3);中轴型 SpA 继发 OP 可参照 AS-OP 进行诊断。DXA 测定 BMD 不适

合作为诊断 OP 的唯一标准,因为 DXA 测定很容易受到外部环境和自身条件的影响。XU X M 等^[42]发现脊柱侧凸及后凸畸形、脊柱退行性改变、主动脉钙化和轻度骨折都会引起 DXA 所测得的 BMD 增加。中晚期 AS 患者脊柱出现韧带骨化和骨赘,可使椎体 BMD 假性增高。

研究^[43]表明,QCT 可分别测量皮质骨及松质骨 BMD,很大程度上避免了椎体侧缘及后缘骨皮质或者韧带钙化对 OP 检测的影响,受退行性脊柱变化的干扰较小,对骨量变化的敏感性很高。李凯等^[44]对 20~40 岁正常青年人群(1 584 例), ≥ 40 岁正常中老年社区人群(3 420 例)和老年脊柱骨折患者(432 例)进行了 ISCD 和 ACR 的 QCT 诊断标准的验证,表明该标准在中国是适用的。故 QCT 是可以准确评估晚期 AS 病人椎体 BMD 的方法,腰椎 QCT 测定 BMD 的 OP 诊断标准如下,^[45](1)正常:腰椎 BMD $>120\text{ mg/cm}^3$;(2)低骨量:腰椎 BMD $80\sim 120\text{ mg/cm}^3$;(3)骨质疏松症:腰椎 BMD $<80\text{ mg/cm}^3$ 。

表 2 AS 分类诊断标准(1984 年修订的纽约标准)

临床标准	放射学标准
(1)下腰痛持续至少 3 个月,活动(而非休息)后可缓解	0 级:正常骶髂关节
(2)腰椎在垂直面和水平面的活动受限	I 级:可疑或极轻微的骶髂关节炎
(3)胸廓活动度较同年龄、同性别的正常人减少	II 级:轻度骶髂关节炎(关节边缘模糊,近关节区域硬化)
	III 级:中度骶髂关节炎(关节边缘明显模糊,近关节区域硬化,关节间隙变窄,骨质破坏明显)
	IV 级:骶髂关节融合或完全强直,伴或不伴硬化

注:具备放射学标准单侧 III~IV 级,或双侧 II~IV 级骶髂关节炎,加上临床标准 3 条中至少 1 条可诊断 AS。

表 3 基于 DXA 测定 BMD 和/或脆性骨折的 OP 诊断标准

DXA 测定 BMD 的分类标准(股骨颈、全髋、腰椎 L ₁₋₄)	脆性骨折诊断需具备以下 3 条
(1)对于绝经后女性,50 岁及以上男性,T 值诊断如下: 正常 BMD:T 值 $\geq -1.0\text{ SD}$; 骨质减少:-2.5 SD $<$ T 值 $<-1.0\text{ SD}$; 骨质疏松症:T 值 $\leq -2.5\text{ SD}$; 严重骨质疏松:T 值 $\leq -2.5\text{ SD}+$ 脆性骨折。 (2)对于儿童,绝经前女性和 50 岁以前的男性,其 BMD 水平的判断建议用同种族的 Z 值(Z-score)表示。Z 值 $\leq -2.0\text{ SD}$ 仅视为“低于同年龄预期范围”或低骨量。BMD Z 值越低提示发生病理性骨折的风险越高。	(1)无明确暴力损伤史或具有低能量损伤史(如从人站立或更低的高度跌倒为低能量损伤)。 (2)骨折影像学检查证据,包括 X 线平片、CT、MRI 等。 (3)需要鉴别诊断,排除其他原因造成的骨折(如:骨肿瘤、内分泌代谢疾病等)。

推荐意见 5.2 建议按照(图 1)诊断流程诊断 AS-OP(证据质量及推荐强度:5,D)。

2.6 临床问题 6:AS-OP 的治疗时机

推荐意见 6:建议符合以下条件之一者,考虑抗 OP 药物治疗(证据质量及推荐强度:5,D)。

(1)符合以下 OP 诊断标准之一者:①BMD 测量 T 值 $\leq -2.5\text{ SD}$;②髌部或椎体发生脆性骨折;③肱骨近端、骨盆或前臂远端发生脆性骨折,且 BMD 测定显示骨量减少($-2.5\text{ SD}<$ T 值 $<-1.0\text{ SD}$)。(2)腰椎 QCT 的 BMD 绝对值 $<80\text{ mg/cm}^3$ 。(3)FRAX 工具计算出 10 年髌骨骨折概率 $\geq 3\%$,或任何重要部位的 OPF 发生概率 $\geq 20\%$ 的人群。(4)BMD 测量 Z 值 $\leq -2\text{ SD}$ 者,有条件考虑抗 OP 药物治疗。

目前国内外指南无 AS-OP 合适治疗时机的相关文献,故 AS-OP 的治疗参考原发性 OP 的治疗,当 AS 患者 OP 诊断成立时,应给予抗 OP 治疗。参照《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)》^[17],T 值适用于绝经后女性和 50 岁及以上男性的 BMD 水平,DXA 测量的中轴骨(L₁₋₄、股骨颈或全髋部)BMD 的 T 值 $\leq -2.5\text{ SD}$ 为 OP 的诊断标准;当有髌部或椎体脆性骨折时,不需要进行 BMD 测定,临床上也诊断为 OP;发生肱骨近端、骨盆或前臂远端的脆性骨折,且 BMD 测定显示骨量减少($-2.5\text{ SD}<$ T 值 $<-1.0\text{ SD}$),可诊断为 OP。

QCT 采用的是 CT 的原始数据进行 BMD 测量,测量的 BMD 是真正体积 BMD,QCT 可以选择性测量椎体松质骨 BMD,这种体积 BMD 不受椎体大小、肥胖、

骨质增生和血管钙化的影响,是目前最准确的 BMD 测量方法。其标准为取 2 个腰椎松质骨 BMD 平均值(常

用第 1 和第 2 腰椎),当腰椎 QCT 的 BMD 绝对值 $<80\text{ mg/cm}^3$ 时^[45],可诊断为 OP。

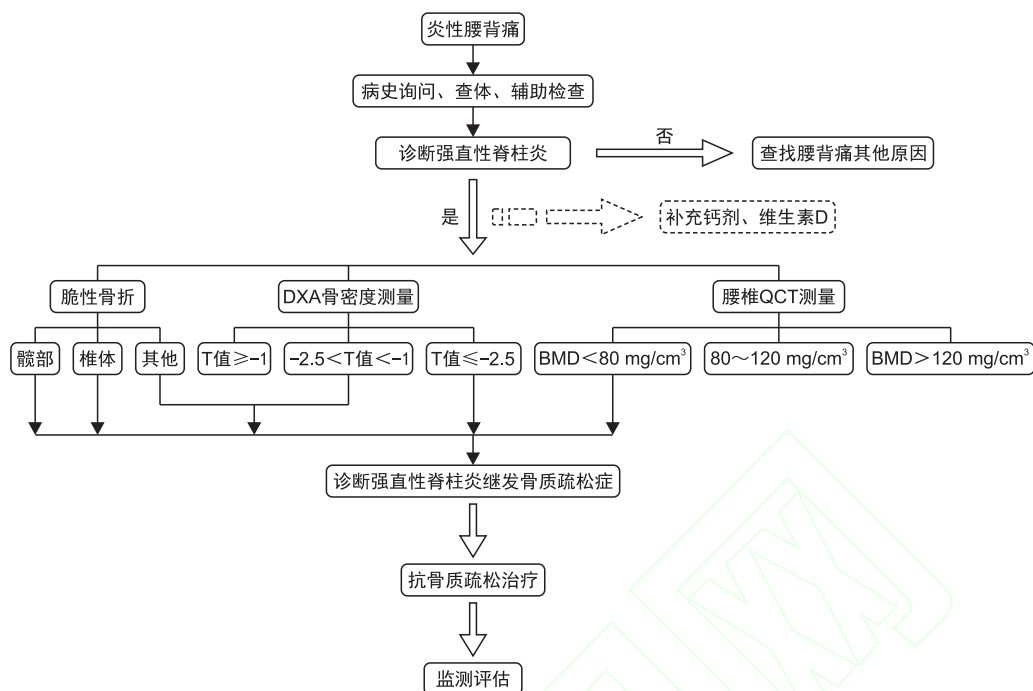


图 1 AS-OP 的诊断流程

FRAX 是 WHO 推荐的用于评估患者未来 10 年髋部骨折率及主要 OPF 的工具^[46]。FRAX 是一种基于计算机的算法,其使用了 7 个容易获得的二分类临床风险因素(以是或否的形式插入计算器中):既往脆性骨折、父母髋部骨折、吸烟、全身糖皮质激素使用、过量饮酒、类风湿关节炎和其他继发性 OP 原因。FRAX 的其他因素包括年龄、性别和身体质量指数(BMI)。FRAX 的评估版本有很多种,目前主要使用的为 NOF 提出的绝对骨折风险阈值:10 年的髋部骨折率 $\geq 3\%$ 或主要 OPF $\geq 20\%$ ^[47],当超过这一阈值时,患者可被评估为骨折高风险,需积极进行抗 OP 治疗。

Z 值是用于儿童、绝经前妇女和小于 50 岁男性的 BMD 水平^[48],是检测值与同性别、种族、年龄人群 BMD 平均值比较的标准差。目前对于 OP 的 Z 值诊断暂无明确标准,当 Z 值 $\leq -2\text{ SD}$,表明其骨量丢失已超越了其增龄生理丢失的程度,因此国内外常用 Z 值 $\leq -2\text{ SD}$ 来作为异常低骨量与正常 BMD 的区分界限^[49-50]。

TBS 是由 DXA 衍生的一个新指标,为一种基于 DXA 图像的灰阶结构指数,使用 TBS 软件对 DXA 腰椎图像进行测量,与 BMD 的数据采集过程一致^[51-52]。BMD 与 TBS 的区别在于,前者的算法使用灰阶值,而后者的算法反映灰阶之间的差异。TBS 可用于评估 OPF 的风险,基于不同的 TBS 阈值可判断不同的骨小梁受损程度及骨折风险,骨折低风险(骨微结构正常): $\text{TBS} \geq 1.310$;骨折中风险(骨微结构部分受损):

$230 < \text{TBS} < 1.310$;骨折高风险(骨微结构高度受损): $\text{TBS} \leq 1.230$ ^[53]。当其与 BMD 或 FRAX 结合使用时,可以提高预测骨折风险的准确度,但是,不建议单独使用 TBS 来确定治疗决策或方案。

2.7 临床问题 7: AS-OP 的治疗原则

推荐意见 7:总治疗原则:在控制 AS 的同时,尽早进行 OP 的早筛早治(证据质量及推荐强度:5,D)。在 AS 基础病治疗基础上,建议重视 AS-OP 的早期预防,如调整生活方式,适当补充维生素 D 和钙剂;对于已经出现 OP 的患者,推荐应用抗 OP 药物(证据质量及推荐强度:5,D)。

AS-OP 最早由 Fagge 在 1877 年进行 AS 患者尸检时发现,最初被认为与肌腱附着点的疼痛、脊柱的僵硬导致活动受限等废用性因素有关,而近年的研究表明,AS 患者在疾病早期即可出现 OP 或骨量减少,增加了 AS 患者脊柱畸形、骨折、神经系统损伤的危险性,影响预后。目前越来越多的学者关注并研究 AS-OP,为临床诊断及改善 AS 预后提供帮助。

AS 尚无根治方法,及时诊断和合理治疗能够控制症状并改善预后^[54],治疗包括非药物、药物和手术等综合措施,以缓解疼痛和僵硬、控制炎症、保持良好姿势,防止脊柱或关节畸形,并在必要时矫正畸形关节,从而提高患者的生活质量。针对继发性 OP,AS 病情控制稳定更有助于改善骨代谢,防治 OP。同时注意营养均衡,增加户外活动,避免不良生活习惯。基础治疗包括钙剂和维生素 D,但在伴有高钙血症或肾结石等

情况下需谨慎使用^[55]。药物治疗方面,必要时应考虑使用骨吸收抑制剂。OP 是需要长期规范化管理的慢性疾病,治疗中应注重中西医结合,个体化调整方案以满足患者的具体需求^[56]。

2.8 临床问题 8: 双膦酸盐、地舒单抗治疗 AS-OP 的有效性 & 安全性

推荐意见 8: 对于 AS-OP 患者的初始治疗,需考虑骨折风险情况,建议使用地舒单抗或双膦酸盐(阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠或唑来膦酸)治疗(证据质量及推荐强度:1b,A)。基于 AS 骨丢失的病理特点,不建议常规使用促骨形成药物(证据质量及推荐强度:5,D)。

双膦酸盐是目前临床上应用最为广泛的抗 OP 药物,是焦磷酸盐的稳定类似物,其主要作用是抑制破骨细胞功能,从而抑制骨吸收。目前常用的有阿仑膦酸钠、唑来膦酸、利塞膦酸钠等。OP 的严重后果是脆性骨折,OP 治疗目的是改善骨质量,降低骨折的发生风险。双膦酸盐主要用于治疗女性绝经后 OP、男性 OP、糖皮质激素性 OP^[57-60]。但双膦酸盐对抑制 AS 的进行性骨增殖、骨硬化以及降低椎体骨折的风险是否有效尚不清楚^[61]。双膦酸盐类药物总体安全性好,需注意的不良反应有上腹不适、腹胀、反酸、一过性“流感样”症状、肾脏毒性及罕见的下颌骨坏死、非典型股骨骨折等^[62-66]。

地舒单抗是一种 RANKL 抑制剂,是完全人源化的特异性 RANKL 单克隆抗体,能够抑制 RANKL 与其受体 RANK 结合,减少破骨细胞形成、功能和存活,从而降低骨吸收、增加 BMD、改善皮质骨和松质骨的强度,降低骨折的发生风险^[67]。地舒单抗总体安全性高,主要不良反应包括低钙血症、齿龈肿痛、牙周感染、深部感染、皮疹、皮肤瘙痒、肌肉或骨痛等。

目前抗 OP 药物治疗 AS-OP 的证据较少,主要参照双膦酸盐、地舒单抗治疗 OP 相关研究证据。针对 AS-OP 患者的小样本观察性研究显示,阿仑膦酸钠可通过抑制破骨细胞活性,降低炎症反应,改善高转换骨代谢的骨吸收,提升患者 BMD^[68],缓解 OP 性骨痛,预防脆性骨折^[69]。一项关于绝经后女性 OP 的网状 meta 分析^[57](纳入 107 项试验, $n=193\ 987$)表明,阿仑膦酸钠、唑来膦酸和利塞膦酸钠在降低椎体、非椎体及髋部骨折风险方面均优于安慰剂。另一项关于男性 OP 的 meta 分析^[58](纳入 22 项研究, $n=4\ 868$)显示,阿仑膦酸和利塞膦酸钠可显著降低患者椎体骨折风险。目前无地舒单抗治疗 AS-OP 的直接证据,主要采用地舒单抗治疗 OP 相关证据作为间接证据。

一项观察性研究^[70]纳入 24 例 AS 患者,9 例接受地舒单抗治疗,16 例接受双膦酸盐治疗,结果显示,与

基线时相比地舒单抗组腰椎和全髋关节的平均 BMD 分别增加 11.0% 和 4.9%,而双膦酸盐组分别增加 9.0% 和 2.7%,提示地舒单抗能增加腰椎和全髋 BMD。有大样本研究^[67]($n=7\ 868$)探讨了地舒单抗用于预防绝经后妇女 OPF 的效果,结果显示:与安慰剂相比,地舒单抗显著降低了新发影像学椎体骨折和非椎体骨折的风险,以及髋部骨折的风险;安全性方面,癌症、感染、心血管疾病、骨折愈合延迟或低钙血症的风险没有明显增加,未出现颌骨坏死病例。一项大型随机对照试验^[71]($n=7\ 808$)探讨了地舒单抗治疗绝经后妇女 OP 患者的疗效,结果显示:在长期治疗组中,BMD 与基线相比,腰椎增加了 21.7%,全髋增加了 9.2%,股骨颈增加了 9.0%,桡骨 1/3 增加了 2.7%。地舒单抗治疗长达 10 年,不良事件率低,骨折发生率低,BMD 持续增加且没有达到平台期。一项系统综述和 meta 分析^[72]对预防低骨量或原发性 OP 患者发生骨折的治疗方法进行了探讨,研究纳入 34 项随机对照试验和 36 项观察性研究,结果显示:与安慰剂相比,36 个月的地舒单抗治疗显著降低了髋部骨折的风险,同时可使椎体骨折的风险降低 54%~68%。

2.9 临床问题 9: AS-OP 患者的随访时间和随访关注指标

推荐意见 9: 推荐每 36 个月复查 BTMs,监测药物治疗反应及患者依从性;推荐每年复查 1 次 BMD;对于长病程患者,有条件的建议联合 TBS,评估 AS-OP 患者骨折风险及预后(证据质量及推荐强度:5,D)。

目前国内外指南中无 AS-OP 随访周期相关文献,故 AS-OP 的治疗随访参考原发性 OP 的治疗周期。我国《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)》推荐在使用抗 OP 药物治疗前检测 BTMs 的基线水平,在药物治疗后每隔 3~6 个月检测患者 BTMs 水平^[73-74],了解 BTMs 变化、评估药物治疗效果及患者对治疗的依从性,以调整治疗方案;同时推荐在药物首次治疗或改变治疗后每年重复 BMD 测量。国际临床 BMD 测量学会(International Society for Clinical Bone Densitometry ISCD),建议首次随访测定 BMD 应在启动治疗或改变治疗后 1 年进行^[75],美国临床内分泌学家协会 2020 年绝经后 OP 实践指南推荐每 1~2 年复查^[76],《加拿大骨质疏松和骨折预防管理临床实践指南:2023》^[77]有条件地建议在开始药物治疗后 3 年进行 BMD 测量,同时提出对于继发性 OP、新骨折或有新的临床危险因素与快速骨质丢失相关的患者,可在较短的时间间隔内重复 BMD 测量。可见目前全球对于 OP 治疗及随访周期仍未有统一的共识。AS 患者骨折风险在新诊断(<2.5

年)和长期 AS(>12.5 年)区间最高^[78],且评估 AS 患者骨质流失的最佳部位是股骨颈^[18],基于疾病特点及良好的实践声明,推荐 AS-OP 确诊及治疗后每年复查 1 次 BMD^[79]。

目前暂无研究探讨 BTMs 在 AS-OP 随访中的临床价值。在原发性 OP 治疗研究中,强效的抗骨吸收药物如阿仑膦酸钠治疗后,骨吸收相关标志物快速下降,并于 612 个月内降至较低水平,同时平台期伴随 BMD 升高,提示 BTMs 对 BMD 变化有早期预测作用^[80]。促骨形成药物如特立帕肽治疗后,早期骨形成标志物升高预示着随后 BMD 增加^[81]。因此,监测 BTMs 变化有利于早期评估药物疗效和患者预后。

2023 年欧洲骨质疏松症、骨关节炎和肌肉骨骼疾病临床与经济学会(European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO)以及 IOF 的专家会议,总结了 TBS 在继发性 OP 治疗监测中的应用价值,提出 TBS 可以辅助原发性和继发性 OP 的骨折风险预测,TBS、BMD 和临床危险因素结合使用时,可以为治疗启动和抗 OP 治疗的选择提供辅助^[82]。有研究^[83-84]发现 AS 患者经过依那西普治疗后,BTMs 治疗前后差异无统计学意义,髌部、腰椎 BMD 增加,但骨折风险和放射学结构损伤仍在增加,提示 BMD 与骨折风险和放射学结构进展并无明显相关性。而 TBS 可以作为 BMD 的有益补充,提供 BMD 以外的信息,可用于评估骨骼微观结构;TBS 评估的骨小梁丢失与 axSpA 患者的 ASDAS 评分和炎症标志物呈纵向相关,且与脊柱影像学结构进展有关^[85]。TBS 不受 AS 患者韧带骨赘干扰^[23,86],是独立于 FRAX 预测 AS-OP 和脊柱骨折的工具^[87],但在早期 AS 患者中,TBS 的临床应用价值有限,不能增强 DXA 的辅助评估作用^[24]。

2.10 临床问题 10:AS 患者如何预防继发 OP 的发生

推荐意见 10:推荐通过 AS 炎症疾病活动控制、健康教育、生活方式指导、危险因素控制及补充钙与维生素 D 等方式预防 OP 发生(证据质量及推荐强度:5,D)。

OP 的患病率在 AS 患者中约为 19%~61%,椎体骨折的患病率约为 10%^[88-89]。AS-OP 的易感因素具有多因性与复杂性,包括 AS 持续的慢性炎症状态,因疼痛、晨僵而活动受限,长期使用 NSAIDs 引起胃肠道不良反应而导致进食减少、钙和维生素 D 摄入不足等。对于 AS 患者,可以通过 AS 疾病炎症活动控制、健康教育、维持骨骼健康的生活方式、筛查 OP 风险人群、补充钙及维生素 D,以减少或延缓随疾病出现的骨量丢失进程,降低 AS 患者罹患 OP 的风险。

2.10.1 AS 炎症病情活动控制 高疾病活动度是 AS-OP 的危险因素。AS 患者在高疾病活动状态下体内 TNF- α 、IL-1 等促炎细胞因子水平升高,通过诱导成纤维细胞分泌 RANKL 促进破骨细胞分化进而导致 OP 的发生^[90]。各种靶向炎症途径的药物(如 TNF- α 抑制剂)治疗活动性 AS,可有效控制炎症,降低 AS 疾病活动,抑制破骨细胞、改善 BMD^[91]。因此疾病炎症活动控制在预防 AS-OP 中起着至关重要的作用。

2.10.2 健康教育 通过对 AS 患者进行系统性健康教育,包括宣教 AS-OP 的危险因素、危害及防范,用药常识和监测等,增加患者对疾病的认识,提高治疗依从性。目前国内常见的健康教育方式有健康讲座、座谈会和病友交流等。

2.10.3 维持骨骼健康的生活方式 AS 患者通过健康的生活方式可以预防继发 OP 的发生^[92-93],如均衡膳食、充足日照、规律运动、戒烟限酒等。(1)均衡膳食:建议摄入充足的蛋白质、钙和维生素等均衡膳食^[94]。(2)充足日照:AS 患者缺乏维生素 D 可能加重 OP^[95-96]。80%~90% 的维生素 D 是在阳光照射后由皮肤合成的,通过增加户外运动、多晒太阳可以预防和纠正维生素 D 不足,一般建议在上午 11 时—下午 3 时,尽可能多地暴露皮肤于阳光下 15~30 min,每周 2 次,注意避免因强光照射导致晒伤。(3)规律运动:运动被推荐用于防治 OP,因为运动可以增加骨直径、增加肌肉力量。适度运动不仅可以改善 AS 患者的疼痛、疲劳、躯体功能、疾病活动度,还能预防 OP、降低心血管系统疾病风险、改善呼吸功能、提高生活质量^[97]。建议 AS 患者进行低强度运动增加肌肉力量预防 OP。既往研究表明我国传统健身方法,如太极拳、八段锦和五禽戏等低强度运动也能有效防治 OP^[98-99]。运动应循序渐进、持之以恒,建议每周 3 次,每次至少 30 min。(4)戒烟限酒:AS-OP 患者应戒烟限酒。吸烟是 AS 病情活动的诱发因素,也是 OP 的主要危险因素,烟草中的尼古丁会降低肠道钙吸收,烟碱可抑制成骨细胞,刺激破骨细胞的活性,加快骨丢失。过度饮酒会影响小肠对钙的吸收利用^[100],加快骨钙流失,引起 OP 的发生。

2.10.4 AS-OP 风险人群筛查 对于高炎症疾病活动、长期糖皮质激素暴露、骨折个人史或家族史以及吸烟饮酒的 AS 患者,更建议进行 OP 早期筛查^[101]。

2.10.5 AS-OP 危险因素控制 高疾病活动度、低 BMI 及低 25 羟维生素 D[25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D] 等均是 AS-OP 的危险因素^[12,102]。AS 病程晚期椎体外新骨形成使脊柱活动度降低,引起 BMD 下降。BMI

与 OP 之间存在负向因果关系,体重过低人群因骨骼肌量少而更易发生 OP,可通过增加体重和骨骼肌量来降低 OP 风险^[103]。对于合并高疾病活动度、低 BMI 及低 25(OH)D 等危险因素的 AS 患者,应早期、及时地实施相应措施,在最大程度上预防 OP 的发生。

2.11 临床问题 11:是否推荐 AS 患者联合应用钙剂、维生素 D,以预防 OP 的发生

推荐意见 11:建议维生素 D 缺乏/不足的 AS 患者常规补充钙剂和维生素 D,以预防 OP 的发生(证据质量及推荐强度:2b,B)。

钙和维生素 D 是维持骨骼健康的重要元素,补充钙剂和维生素 D 被认为是低毒性、低成本防治 OP 的基本策略。充足的钙摄入对获得理想峰值骨量、缓解骨丢失、改善骨矿化和维护骨骼健康有益。不平衡的钙代谢会影响 AS 病程中的炎症反应、新骨组织形成和骨质流失^[104]。《中国居民膳食指南 2022》^[105]建议:中青年推荐每日元素钙摄入量为 800 mg,50 岁以上中老年推荐每日摄入量为 1 000~1 200 mg。对于高钙血症和高钙尿症患者,应避免过量补充钙剂;补充钙剂需适量,超大剂量补充钙剂可能增加肾结石和心血管疾病的潜在风险。然而,目前尚无证据支持 AS-OP 患者补钙的长期效益。

研究发现 AS 患者血清 25(OH)D 水平普遍偏低^[106-107],低 25(OH)D 与 AS 的高疾病活动度显著相关,活性维生素 D 可以改善 AS 患者的骨代谢指标并降低疾病活动度^[108-109]。维生素 D 缺乏可导致继发性甲状旁腺功能亢进症,增加骨吸收,从而引起或加重 OP。对于维生素 D 缺乏/不足的 AS 患者,应常规补充维生素 D。建议每日口服维生素 D₃ 1 000~2 000 IU,同时血清 25(OH)D 水平维持在 30 ng/mL 以上^[110],对于存在肠道吸收不良或依从性较差的患者,可考虑使用维生素 D 肌肉注射制剂^[111]。理论上 AS 患者无限制地补充维生素 D 有可能通过刺激新骨形成而造成伤害^[112],故 AS 预防 OP 具体的维生素 D 补充量仍需大样本随机对照研究进行验证。因此,AS 患者应常规监测血清钙和血清 25(OH)D,以指导钙剂和维生素 D 的补充从而预防 OP 的发生。目前联合补充钙剂与维生素 D 在防治原发性 OP 中的疗效已被证实,但在 AS-OP 患者中尚缺乏高质量临床试验进行验证。

指南制订组成员

首席专家:李涯松(浙江省人民医院),陈耀龙(兰州大学健康数据科学研究院),王亮(中国人民解放军总医院第八医学中心)。
专家组成员(按姓名拼音排序):杜红卫(金华市中心医院风湿免疫科),何岚(西安交通大学附属医院风湿免疫科),洪盾(浙江省台州医院骨科),黄萍(浙江省人民医院药学部),李涯松(浙江省人民医院风湿免疫科),李毅中(福建医科大学附属第二医院骨科),厉小梅(安徽省立医院风湿免疫科),寿张轩(浙

江中医药大学附属第二医院药剂科),童培建(浙江中医药大学附属第一医院骨科),王宏智(嘉兴市第一医院风湿免疫科),王亮(中国人民解放军总医院第八医学中心老年医学科),吴华香(浙江大学医学院附属第二医院风湿免疫科),徐三申(浙江大学医学院附属第一医院骨科),应奇峰(浙江省人民医院骨质疏松中心),袁义(宁波市第二医院骨科),张学武(北京大学人民医院风湿免疫科),张振春(临沂市人民医院风湿免疫科),赵东宝(上海长海医院风湿免疫科),朱剑(中国人民解放军总医院第一医学中心风湿免疫科),朱小春(温州医科大学附属第一医院风湿免疫科);卢亚新(患者代表),黄海军(患者代表)。

秘书组成员:李哲玮(兰州大学公共卫生学院),王丽娟(浙江省人民医院风湿免疫科),王涵(浙江省人民医院风湿免疫科)。

方法学组成员:李哲玮(兰州大学公共卫生学院),李昊东(兰州大学公共卫生学院),任亚轩(成都中医药大学智能医学学院),王冰怡(兰州大学基础医学院),张洁(兰州大学基础医学院)。

证据组成员(按姓名拼音排序):黄跃(浙江中医药大学),钱璐辛(浙江中医药大学),施晓慧(桐乡市第一人民医院风湿免疫科),王丽娟(浙江省人民医院风湿免疫科),王天乐(浙江省人民医院风湿免疫科),谢炫晓(浙江省人民医院风湿免疫科),徐聪颖(浙江中医药大学),许卓(浙江中医药大学),钟扬(乐清市人民医院)。

外审专家(按姓名拼音排序):黄烽(中国人民解放军总医院第一医学中心风湿免疫科),田金徽(兰州大学循证医学中心),徐卫东(上海长海医院骨科),章振林(上海交通大学医学院附属第六人民医院骨质疏松科)。

利益冲突 无

参考文献

- [1] DEAN L E, JONES G T, MACDONALD A G, et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis[J]. Rheumatology, 2014, 53(4): 650-657.
- [2] 葛均波,王辰,王建安,等.内科学[M].10 版.北京:人民卫生出版社,2024,863.
- [3] RAMÍREZ J, NIETO-GONZÁLEZ J C, RODRÍGUEZ R C, et al. Prevalence and risk factors for osteoporosis and fractures in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Semin Arthritis Rheum, 2018, 48(1): 44-52.
- [4] PRAY C, FEROZ N I, HAROON N N. Bone mineral density and fracture risk in ankylosing spondylitis: a meta-analysis[J]. Calcif Tissue Int, 2017, 101(2): 182-192.
- [5] WESTERVELD L A, VERLAAN J J, ONER F C. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications[J]. Eur Spine J, 2009, 18(2): 145-156.
- [6] ORGANIZATION W H. Who handbook for guideline development [M]. World Health Organization, 2014.
- [7] 蒋朱明,詹思延,贾晓巍,等.制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序[J].中华医学杂志,2016,96(4): 250-253.
- [8] BROUWERS M C, KHO M E, BROWMAN G P, et al. Agree ii: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care [J]. CMAJ, 2010, 182(18): E839-E842.
- [9] CHEN Y, YANG K, MARU ŠIĆ A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the right statement [J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2): 128-132.
- [10] 陈耀龙,王小琴,王琪,等.遵循指南报告规范 提升指南报告质量 [J].中华内科杂志,2018,57(3): 168-170.
- [11] OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of

- Evidence 2 [EB/OL]. (2022-05-09) [2024-06-30]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>.
- [12] WANG D M, ZENG Q Y, CHEN S B, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis: a 5-year follow-up study of 504 cases [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2015, 33 (4): 465-470.
- [13] HAMD I W, SELLAMI M, KASRAOUI A, et al. Risk factors of bone loss in spondyloarthritis [J]. *Acta Med Iran*, 2020, 50 (10): 486-493.
- [14] 卢兆安, 王传文, 吕晓龙, 等. 强直性脊柱炎患者骨密度异常的危险因素分析 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2020, 30 (6): 546-551.
- [15] 李瑞琦, 张国平, 李宜炯, 等. 强直性脊柱炎患者并发骨质疏松及其骨密度和骨代谢生化指标变化情况 [J]. *中国全科医学*, 2014, 17 (9): 1049-1051.
- [16] 邹玉琼, 张莹莹, 李涯松. 青壮年强直性脊柱炎骨代谢类型对临床预防及治疗意义的研究 [J]. *中华全科医学*, 2021, 19 (9): 1463-1465, 1603.
- [17] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南 (2022) [J]. *中国全科医学*, 2023, 26 (14): 1671-1691.
- [18] DEMINGER A, KLINGBERG E, LORENTZON M, et al. Which measuring site in ankylosing spondylitis is best to detect bone loss and what predicts the decline: Results from a 5-year prospective study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19 (1): 273. DOI: 10.1186/s13075-017-1480-0.
- [19] 安晓蓓, 魏平, 王俊祥, 等. 强直性脊柱炎继发骨质疏松及相关因素分析 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14 (9): 620-623.
- [20] KLINGBERG E, LORENTZON M, MELLSTRÖM D, et al. Osteoporosis in ankylosing spondylitis-prevalence, risk factors and methods of assessment [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14 (3): R108. DOI: 10.1186/ar3833.
- [21] MAGREY M N, LEWIS S, KHAN M A. Utility of DXA scanning and risk factors for osteoporosis in ankylosing spondylitis: a prospective study [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 46 (1): 88-94.
- [22] YAN F, WU L, LANG J, et al. Bone density and fracture risk factors in ankylosing spondylitis: a meta-analysis [J]. *Osteoporosis Int*, 2024, 35 (1): 25-40.
- [23] NAM S W, SUNG Y-K, KIM D, et al. The usefulness of trabecular bone score in patients with ankylosing spondylitis [J]. *Korean J Intern Med*, 2021, 36 (5): 1211-1220.
- [24] NOWAKOWSKA-PLAZA A, WROŃSKI J, SUDOŁ-SZOPIŃSKA I, et al. Trabecular bone score (TBS) in patients with early ankylosing spondylitis—limited utility [J]. *J Clin Med*, 2021, 10 (22): 5373. DOI: 10.3390/jcm10225373.
- [25] LEWIECKI E M, BINKLEY N. DXA: 30 years and counting: introduction to the 30th anniversary issue [J]. *Bone*, 2017, 104: 1-3. DOI: 10.1016/j.bone.2016.12.013.
- [26] CROSSFIELD S S R, MARZO-ORTEGA H, KINGSBURY S R, et al. Changes in ankylosing spondylitis incidence, prevalence and time to diagnosis over two decades [J]. *RMD Open*, 2021, 7 (3): e001888. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001888.
- [27] 程晓光, 徐文坚, 吴艳, 等. 骨质疏松的影像学与骨密度诊断专家共识 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26 (9): 1249-1256.
- [28] 丁明, 魏健, 薛峰, 等. 强直性脊柱炎患者腰椎定量 CT 骨密度测定及分析 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19 (2): 158-160.
- [29] XIE Q, CHEN Y, HU Y, et al. Development and validation of a machine learning-derived radiomics model for diagnosis of osteoporosis and osteopenia using quantitative computed tomography [J]. *BMC Med Imaging*, 2022, 22 (1): 140. DOI: 10.1186/s12880-022-00868-5.
- [30] BRIOT K, ROUX C. Inflammation, bone loss and fracture risk in spondyloarthritis [J]. *RMD open*, 2015, 1 (1): e000052. DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000052.
- [31] WILLIAMS C, SAPRA A. Osteoporosis markers [M]. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- [32] ARENDS S, SPOORENBERG A, EFDE M, et al. Higher bone turnover is related to spinal radiographic damage and low bone mineral density in ankylosing spondylitis patients with active disease: a cross-sectional analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (6): e99685. DOI: 10.1371/journal.pone.0099685.
- [33] NAYLOR K E, JACQUES R M, PAGGIOSI M, et al. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the trio study [J]. *Osteoporosis Int*, 2016, 27 (1): 21-31.
- [34] EASTELL R, SZULC P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5 (11): 908-923.
- [35] THOMAS S D C. Bone turnover markers [J]. *Aust Prescr*, 2012, 35 (5): 156-158.
- [36] KREGE J H, LANE N E, HARRIS J M, et al. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis [J]. *Osteoporosis Int*, 2014, 25 (9): 2159-2171.
- [37] BAIM S, MILLER P D. Perspective: assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw [J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24 (4): 561-574.
- [38] KUO T R, CHEN C H. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives [J]. *Biomark Res*, 2017, 5: 18. DOI: 10.1186/s40364-017-0097-4.
- [39] STOKES F J, IVANOV P, BAILEY L M, et al. The effects of sampling procedures and storage conditions on short-term stability of blood-based biochemical markers of bone metabolism [J]. *Clin Chem*, 2011, 57 (1): 138-140.
- [40] VASIKARAN S, COOPER C, EASTELL R, et al. International osteoporosis foundation and international federation of clinical chemistry and laboratory medicine position on bone marker standards in osteoporosis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49 (8): 1271-1274.
- [41] SCHINI M, VILACA T, GOSSIEL F, et al. Bone turnover markers: basic biology to clinical applications [J]. *Endocr Rev*, 2023, 44 (3): 417-473.
- [42] XU X M, LI N, LI K, et al. Discordance in diagnosis of osteoporosis by quantitative computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry in chinese elderly men [J]. *J Orthop Translat*, 2019, 18: 59-64. DOI: 10.1016/j.jot.2018.11.003.
- [43] AGGARWAL V, MASLEN C, ABEL R L, et al. Opportunistic diagnosis of osteoporosis, fragile bone strength and vertebral fractures from routine CT scans, a review of approved technology systems and pathways to implementation [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2021, 13: 1759720x211024029. DOI: 10.1177/1759720x211024029.
- [44] 李凯, 陈捷, 赵林芬, 等. 中国人群定量 CT (QCT) 脊柱骨密度正常参考值的建立和骨质疏松症 qct 诊断标准的验证 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25 (9): 1257-1262.
- [45] 周风云, 闫东, 王玲, 等. 腰椎体积 CT 值对诊断骨质疏松症的应用价值 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29 (9): 1272-1277.
- [46] YE C, LESLIE W D, MORIN S N, et al. Adjusting FRAX estimates of fracture probability based on a positive vertebral fracture assessment [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6 (8): e2329253. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.29253.
- [47] KANIS J A, HARVEY N C, JOHANSSON H, et al. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? [J].

- Aging Clin Exp Res, 2020, 32(2):187-196.
- [48] HARINDHANAVUDHI T, PETRYK A, JONES R, et al. Lumbar spine bone mineral density Z-score discrepancies by dual X-ray absorptiometry do not predict vertebral fractures in children[J]. J Invest Med, 2018, 66(6):980-985.
- [49] YOO J E, PARK H S. Prevalence and associated risk factors for osteoporosis in Korean men[J]. Arch Osteoporosis, 2018, 13:1-8. DOI: 10.1007/s11657-018-0506-9.
- [50] 周莉, 秦建平, 邹丽华, 等. 253 例青少年腰椎骨密度分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(6):662-665.
- [51] KANG K Y, GOO H Y, PARK S H, et al. Trabecular bone score as an assessment tool to identify the risk of osteoporosis in axial spondyloarthritis: a case-control study[J]. Rheumatology, 2018, 57(3):462-469.
- [52] 李黎, 唐魁韩, 王荣, 等. 骨小梁评分结合骨密度用于骨质疏松诊疗及骨折风险预测[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(12):1786-1790, 1812.
- [53] MCCLOSKEY E V, ODÉN A, HARVEY N C, et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX[J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(5):940-948.
- [54] HU X, CHEN J, TANG W, et al. Effects of exercise programmes on pain, disease activity and function in ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Eur J Clin Invest, 2020, 50(12):e13352. DOI: 10.1111/eci.13352.
- [55] ALOIA J F, KATUMULUWA S, STOLBERG A, et al. Safety of calcium and vitamin D supplements, a randomized controlled trial[J]. Clin Endocrinol, 2018, 89(6):742-749.
- [56] 周德健, 陈文峰, 郑臣, 等. 中西医结合治疗原发性骨质疏松症临床疗效的 meta 分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(3):318-323.
- [57] BARRIONUEVO P, KAPOOR E, ASI N, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(5):1623-1630.
- [58] NAYAK S, GREENSPAN S L. Osteoporosis treatment efficacy for men: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Geriatr Soc, 2017, 65(3):490-495.
- [59] BOONEN S, REGINSTER J Y, KAUFMAN J M, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2012, 367(18):1714-1723.
- [60] ALLEN C S, YEUNG J H, VANDERMEER B, et al. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis[J]. Cochr Dat Syst Rev, 2016(10). DOI: 10.1002/14651858.
- [61] CLUNIE G, HORWOOD N. Loss and gain of bone in spondyloarthritis: what drives these opposing clinical features? [J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2020, 12:1759720X20969260. DOI: 10.1177/1759720X20969260.
- [62] KHAN A A, MORRISON A, HANLEY D A, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus[J]. J Bone Miner Res, 2015, 30(1):3-23.
- [63] RUGGIERO S L, DODSON T B, ASSAEL L A, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2009, 67(5):2-12.
- [64] HELLSTEIN J W, ADLER R A, EDWARDS B, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the american dental association council on scientific affairs[J]. J Am Dent Ass, 2011, 142(11):1243-1251.
- [65] SHANE E, BURR D, ABRAHAMSEN B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American society for bone and mineral research[J]. J Bone Miner Res, 2014, 29(1):1-23.
- [66] DING Y, ZENG J C, YIN F, et al. Multicenter study on observation of acute-phase responses after infusion of Zoledronic acid 5 mg in Chinese women with postmenopausal osteoporosis[J]. Orthop Surg, 2017, 9(3):284-289.
- [67] CUMMINGS S R, MARTIN J S, MCCLUNG M R, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2009, 361(8):756-765.
- [68] SOROOSH M, MIRTALEBI M, SOROUSH S. Bone mineral density of patients with ankylosing spondylitis before and after one year treatment with or without alendronate [J]. Osteoporosis Int, 2011, 22:S735. DOI: 10.1007/s00198-011-1743-6.
- [69] 徐三中. 阿仑膦酸钠对强直性脊柱炎伴骨质疏松患者的疗效[J]. 中华老年医学杂志, 2007, 26(11):881-882.
- [70] KIM M, KANG K, HONG Y. Comparison of the effect between bisphosphonate and denosumab on bone mineral density and radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study [J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82:1694. DOI: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.929.
- [71] BONE H G, WAGMAN R B, BRANDI M L, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised freedom trial and open-label extension [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(7):513-523.
- [72] AYERS C, KANSAGARA D, LAZUR B, et al. Effectiveness and safety of treatments to prevent fractures in people with low bone mass or primary osteoporosis: a living systematic review and network meta-analysis for the American college of physicians[J]. Ann Intern Med, 2023, 176(2):182-195.
- [73] WU X Y, LI H L, XIE H, et al. Age-related bone turnover markers and osteoporotic risk in native Chinese women[J]. BMC Endocr Disord, 2014, 14:8. DOI: 10.1186/1472-6823-14-8.
- [74] EASTELL R, CHRISTIANSEN C, GRAUER A, et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(3):530-537.
- [75] BAIM S, BINKLEY N, BILEZIKIAN J P, et al. Official positions of the international society for clinical densitometry and executive summary of the 2007 ISCD position development conference[J]. J Clin Dens, 2008, 11(1):75-91.
- [76] GOURLAY M L, FINE J P, PREISSER J S, et al. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women[J]. N Engl J Med, 2012, 366(3):225-233.
- [77] MORIN S N, FELDMAN S, FUNNELL L, et al. Clinical practice guideline for management of osteoporosis and fracture prevention in Canada: 2023 update[J]. CMAJ, 2023, 195(39):E1333-E1348.
- [78] PRIETO-ALHAMBRA D, MUÑOZ-ORTEGO J, DE VRIES F, et al. Ankylosing spondylitis confers substantially increased risk of clinical spine fractures: a nationwide case-control study[J]. Osteoporosis Int, 2015, 26(1):85-91.
- [79] DEWIDAR O, LOTFI T, LANGENDAM M W, et al. Good or best practice statements: proposal for the operationalisation and implementation of grade guidance [J]. BMJ Evid Based Med, 2023, 28(3):189-196.
- [80] 沈力, 徐杨, 章振林. 骨转换指标对阿仑膦酸钠治疗的绝经后骨质疏松症患者骨密度变化的早期预测价值[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(7):572-576.
- [81] CHEN P, MILLER P D, DELMAS P D, et al. Change in lumbar

- spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis[J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(11):1785-1790.
- [82] SHEVROJA E, REGINSTER J Y, LAMY O, et al. Update on the clinical use of trabecular bone score (TBS) in the management of osteoporosis: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), and the International Osteoporosis Foundation (IOF) under the auspices of who collaborating center for epidemiology of musculoskeletal health and aging[J]. *Osteoporosis Int*, 2023, 34(9):1501-1529.
- [83] VAN DER WEIJDEN M A, VAN DENDEREN J C, LEMS W F, et al. Etanercept increases bone mineral density in ankylosing spondylitis, but does not prevent vertebral fractures: results of a prospective observational cohort study[J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(4):758-764.
- [84] JUNG J Y, KIM M Y, HONG Y S, et al. Trabecular bone loss contributes to radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(5):827-833.
- [85] KANG K Y, JU J H, PARK S H, et al. Longitudinal association between trabecular bone loss and disease activity in axial spondyloarthritis: a 4-year prospective study[J]. *J Rheumatol*, 2020, 47(9):1330-1337.
- [86] PALMA-SÁNCHEZ D, GARCÍA R R, MARTÍNEZ A H, et al. Is the trabecular bone score useful for assessing bone quality in patients with axial spondyloarthritis and syndesmophytes? [J]. *Rev Clin Esp (Barc)*, 2020, 220(2):94-99.
- [87] ŻUCHOWSKI P, DURA M, JEKA D, et al. The applicability of trabecular bone score for osteoporosis diagnosis in ankylosing spondylitis[J]. *Rheumatol Int*, 2022, 42(5):839-846.
- [88] KIM J W, PARK S, JUNG J Y, et al. Prevalence and factors of osteoporosis and high risk of osteoporotic fracture in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter comparative study of bone mineral density and the fracture risk assessment tool[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(10):2830. DOI:10.3390/jcm11102830.
- [89] KLINGBERG E, GEIJER M, GÖTHLIN J, et al. Vertebral fractures in ankylosing spondylitis are associated with lower bone mineral density in both central and peripheral skeleton[J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(10):1987-1995.
- [90] MAGREY M N, KHAN M A. The paradox of bone formation and bone loss in ankylosing spondylitis: evolving new concepts of bone formation and future trends in management[J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2017, 19:1-7.
- [91] 王建武, 辛荣超. 不同药物治疗对强直性脊柱炎患者病情改善、骨密度及椎体骨折影响的研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(7):1056-1060.
- [92] MUÑOZ-GARACH A, GARCÍA-FONTANA B, MUÑOZ-TORRES M. Nutrients and dietary patterns related to osteoporosis[J]. *Nutrients*, 2020, 12(7). DOI:10.3390/nu12071986.
- [93] RELIGI A, BACKES C, CHATELAN A, et al. Estimation of exposure durations for vitamin D production and sunburn risk in Switzerland[J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2019, 29(6):742-752.
- [94] 中国营养学会骨营养与健康分会, 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症患者的营养和运动管理专家共识[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2020, 13(5):396-410.
- [95] 谢建丽, 魏平, 王俊祥, 等. 维生素 D 在强直性脊柱炎骨代谢中的作用研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17(11):771-774.
- [96] AMREIN K, SCHERKL M, HOFFMANN M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2020, 74(11):1498-1513.
- [97] ANALAY Y, OZCAN E, KARAN A, et al. The effectiveness of intensive group exercise on patients with ankylosing spondylitis[J]. *Clin Rehabil*, 2003, 17(6):631-636.
- [98] ZHANG Y, CHAI Y, PAN X, et al. Tai chi for treating osteopenia and primary osteoporosis: a meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Clin Interv Aging*, 2019, 14:91-104.
- [99] 曹青青, 朱诗话, 郝锋, 等. 健身气功防治中老年人原发性骨质疏松症的 meta 分析[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(30):131-136.
- [100] HABER P S, KORTT N C. Alcohol use disorder and the gut[J]. *Addiction*, 2021, 116(3):658-667.
- [101] DURU N, VAN DER GOES M, JACOBS J, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(12):1905-1913.
- [102] SHARIF K, TSUR A M, BEN-SHABAT N, et al. The risk of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis: a large retrospective matched cohort study[J]. *Med Clin (Barc)*, 2023, 160(9):373-378.
- [103] 任春蕊, 刘建凤, 安向莲, 等. 体重指数与骨质疏松症之间的因果关系: 一项孟德尔随机化研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2024, 40(2):108-114.
- [104] TALOTTA R, RUCCI F, SCAGLIONE F. Calcium physiology, metabolism and supplementation: a glance at patients with ankylosing spondylitis[J]. *Reumatologia*, 2020, 58(5):297-311.
- [105] 中国营养学会. 中国居民膳食指南 2022 版[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2022.
- [106] NING Z, SONG S, MIAO L, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in urban health checkup population[J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(4):859-863.
- [107] SHEVCHUK S, PAVLIUK O, SHEVCHUK O, et al. Level of vitamin D in men with ankylosing spondylitis, connection with disease activity and seasonality[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82:1745. DOI:10.1136/annrheumdis-2023-eular.4088.
- [108] ELOLEMY G, HASSAN W, NASR M, et al. Hypovitaminosis D in patients with ankylosing spondylitis: frequency and consequences [J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2021, 17(4):365-372.
- [109] 谢建丽, 陈海英, 魏平, 等. 活性维生素 D 对骨量减少的强直性脊柱炎患者骨代谢指标及病情的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(3):324-327.
- [110] CAMACHO P M, PETAK S M, BINKLEY N, et al. American association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update[J]. *Endocr Pract*, 2020, 26(Suppl 1):1-46.
- [111] XU F, DAI D, SUN R, et al. Long-term bioavailability of single doses of intramuscular vitamin D₂ [J]. *Endocr Pract*, 2020, 26(11):1244-1254.
- [112] FAZAL S, TUGNET N, BARKHAM N. Does vitamin D status affect disease activity or functionality in as? [J]. *Rheumatology*, 2013, 52:i170. DOI:10.1093/rheumatology/ket195.

(本文编辑:谢飞凤)

收稿日期:2024-11-16