doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.23.013

脊柱三扳法联合塞来昔布对强直性脊柱炎患者胸腰椎活动和 BMP/Smad 信号通路的影响 *

李 嘉[1] 付婷婷[2] 李世坚[3] 黄广平[1] 李腾辉[1] 刘向前[1] 陈 民[1△]

(1 广东省人民医院 / 广东省医学科学院 / 广东省老年医学研究所正骨科 广东 广州 510080;
2 广东省人民医院 / 广东省医学科学院 / 广东省老年医学研究所中医科 广东 广州 510080;
3 广东省人民医院 / 广东省医学科学院检验科 广东 广州 510080)

摘要 目的:探讨脊柱三扳法联合塞来昔布对强直性脊柱炎(AS)患者胸腰椎活动和骨形态发生蛋白(BMP)/ 细胞信号转导分子(Smad)信号通路的影响。**方法:**选取 2016 年 7 月 ~2018 年 12 月期间我院收治的 AS 患者 150 例,根据随机数字表法分为 A 组(n=50,给予脊柱三扳法治疗)、B 组(n=50,给予塞来昔布治疗)和 C 组(n=50,给予脊柱三扳法联合塞来昔布治疗),比较三组患者疗效、胸腰椎活动指标、BMP/Smad 信号通路相关指标及不良反应发生率。**结果:**C 组治疗 6 个月后的临床总有效率为 94.00%(47/50)高于 A 组的 66.00%(33/50)、B 组的 72.00%(36/50)(P<0.05);C 组治疗 6 个月后胸廓活动度、腰椎活动度均高于 A 组、B 组(P<0.05),指 - 地距离短于 A 组、B 组(P<0.05)。C 组治疗 6 个月后 BMP-Ⅰ受体、BMP-Ⅱ受体、Smad1、Smad4 表达水平均低于 A 组、B 组(P<0.05)。三组不良反应发生率比较差异均无统计学意义(P>0.05)。**结论:**脊柱三扳法联合塞来昔布治疗 AS 患者,疗效显著,可有效改善胸腰椎活动,且不增加不良反应发生率,其具体作用机制可能是通过调节 BMP/Smad 信号通路实现。

关键词:脊柱三扳法;塞来昔布;强直性脊柱炎;胸腰椎活动;BMP/Smad 信号通路

中图分类号:R593.23 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)23-4459-05

The Effect of Three Pull Method of Spine Combined with Celecoxib on the Activity of Thoracolumbar Vertebrae and BMP/Smad Signal Pathway in Patients with Ankylosing Spondylitis*

LI Jia[1], FU Ting-ting[2], LI Shi-jian[3], HUANG Guang-ping[1], LI Teng-hui[1], LIU Xiang-qian[1], CHEN Min[1△]

(1 Department of Orthopedics, Guangdong Provincial People's Hospital/Guangdong Academy of Medical Sciences/Guangdong Institute of Geriatrics, Guangzhou, Guangdong, 510080, China; 2 Department of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Provincial People's Hospital/Guangdong Academy of Medical Sciences/Guangdong Institute of Geriatrics, Guangzhou, Guangdong, 510080, China; 3 Department of Clinical Laboratory, Guangdong Provincial People's Hospital/Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou, Guangdong, 510080, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of three pull method of spine combined with celecoxib on the activity of thoracolumbar vertebrae and the signal pathway of bone morphogenetic protein (BMP) / Cell signal transducer (Smad) in patients with ankylosing spondylitis (AS). **Methods**: From July 2016 to December 2018, 150 patients with AS in our hospital were selcted, they were randomly divided into three groups: group A (n=50, treated with spine triple pull method), group B (n=50, treated with celecoxib) and group C (n=50, treated with spine triple pull method combined with celecoxib). The efficacy, thoracolumbar activity, BMP/Smad signal pathway related indicators and adverse reactions of the three groups were compared. **Results:** The total clinical effective rate of group C was 94.00% (47/50), which was higher than that of group A 66.00% (33/50) and group B 72.00% (36/50) (P<0.05). 6 months after treatment, the activity of lumbar vertebrae and thorax in group C were higher than those in group A and group B (P<0.05), and the distance between fingers and ground were shorter than that in group A and group B (P<0.05). 6 months after treatment, BMP-Ⅰ recipient, BMP-Ⅱ recipient, Smad1 and Smad4 in group C were lower than those in group A and group B (P<0.05). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions among the three groups (P>0.05). **Conclusion:** The three pull method of spine combined with celecoxib in the treatment of patients with AS, the effect is significant, it can effectively improve the thoracolumbar activity, and does not increase the incidence of adverse reactions, the specific mechanism may be through the regulation of BMP/Smad signal pathway.

Key words: Three pull method of spine; Celecoxib; Ankylosing spondylitis; Thoracolumbar activity; BMP/Smad signal pathway

* 基金项目:广东省 2017 年度中医药局科研项目(20171003)

作者简介:李嘉(1978-),男,硕士,主治医师,研究方向:中西医结合骨伤,E-mail: pilot_li@hotmail.com

△ 通讯作者:陈民(1972-),男,硕士,主任医师,研究方向:中西医结合骨伤,E-mail: 2577141@qq.com

(收稿日期:2020-05-21 接受日期:2020-06-17)

Chinese Library Classification(CLC): R593.23 Document code: A
Article ID: 1673-6273(2020)23-4459-05

前言

强直性脊柱炎(Ankylosing spondylitis,AS)属于一种慢性、炎症性、风湿性疾病,以中轴关节为最常见受累部位[1]。该病早期症状表现为胸腰椎疼痛、僵硬等,伴随着疾病进展,可导致腰椎各关节畸形、强直,严重影响患者生活质量[2,3]。现临床针对AS的治疗尚无特异性方案,物理疗法、药物疗法均被认为是AS患者的有效治疗方案,塞来昔布是治疗AS的常用药物,可有效逆转炎性因子的粘附和沉积,阻止疾病进展[4]。虽然塞来昔布可明显改善患者临床症状,但远期疗效较差,且长期用药不良反应较大,限制其临床应用[5]。AS属于中医学"骨痹""痹症"范畴,认为病变主要在韧带、关节间的附着点集中,因此,主张通过脊柱推拿手法松解骨化的韧带和纤维[6]。脊柱三扳法是根据骨关节活动的生物力学特点、骶髂关节和脊柱的功能解剖而得的手法治疗技术[7],但是以上方法单独运用治疗AS的效果并不十分理想,鉴于此,本研究通过探讨脊柱三扳法联合塞来昔布对AS患者胸腰椎活动和BMP/Smad信号通路的影响,以期为临床AS的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年7月~2018年12月期间我院收治的150例AS患者,纳入标准:(1)均符合《强直性脊柱炎的诊断与治疗骨科专家共识》中的诊断标准[8];(2)均行骶髂关节X线或CT检查;(3)骶髂关节符合AS分级的第Ⅰ期或第Ⅱ期;(4)同意参与研究并严格遵守医嘱坚持完成研究者。排除标准:(1)无法承受脊柱三扳法治疗者;(2)对本次研究用药禁忌者;(3)经X线检查伴有竹节状脊柱融合、方形椎、脊柱畸形等改变;(4)脊柱普遍骨质疏松者;(5)伴有或继发其他疾病不能完成研究者;(6)合并其他风湿性疾病、炎性肠道病史者;(7)合并肝功能异常及肾功能异常。根据随机数字表法分为A组(n=50,给予脊柱三扳法治疗)、B组(n=50,给予塞来昔布治疗)和C组(n=50,给予脊柱三扳法联合塞来昔布治疗),其中A组女22例,男28例,病程2~6年,平均(4.12±0.76)年;年龄38~69岁,平均(49.28±4.36)岁;体质量指数20.3~25.7kg/m^2,平均(23.48±0.59)kg/m^2;AS分期:Ⅰ期30例,Ⅱ期20例。B组女24例,男26例,病程1~7年,平均(3.88±0.69)年;年龄40~72岁,平均(48.76±5.28)岁;体质量指数20.9~26.8kg/m^2,平均(23.69±0.73)kg/m^2;AS分期:Ⅰ期32例,Ⅱ期18例。C组女23例,男27例,病程2~8年,平均(4.27±0.71)年;年龄37~70岁,平均(48.57±6.42)岁;体质量指数21.4~26.2kg/m^2,平均(23.75±0.86)kg/m^2;AS分期:Ⅰ期29例,Ⅱ期21例。三组一般资料对比未见统计学差异(P>0.05),具有可比性。本次研究已通过我院伦理学委员会批准进行。

1.2 方法

A组患者给予脊柱三扳法治疗,具体如下:患者取俯卧位,给予5分钟松筋手法,随后给予脊椎三扳法:(1)扳肩推胸:患者取坐位,双手置于枕颈部,呈十指交叉状,医生站于患者后方,拖住患者两肘部向后方拉,并使用膝部顶于患者胸椎棘突后方,手脚同时向相反方向用力,当出现"咔嗒"声响,即完成。(2)扳胸推腰:患者侧卧位(健侧),医生站于患者背侧,双手分别抵于髂前上棘以及肩部前下方处,使髂腰部往后,肩胸部往前,同时向相反方向用力,当出现"咔嗒"声响,即完成。(3)扳髋推腰:患者俯卧位,医生站于患侧,一手抬患侧大腿,另一手手肘抵腰背部疼痛点,做相反方向扳法至"咔嗒"声响,即完成。每次约实施手法10 min,以患者耐受为限,2次/周,共6个月。B组患者给予塞来昔布(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字20133220,规格:0.2 g)治疗,300 mg/次,1次/d,持续治疗6个月。C组患者同时给予脊柱三扳法和塞来昔布治疗,治疗方法分别同A组和B组。

1.3 观察指标

(1)记录三组患者治疗6个月后的临床疗效[9]。治愈:关节肿痛、腰背部疼痛及晨僵等临床症状均缓解,实验室指标(血常规、血沉、C反应蛋白和免疫球蛋白等)恢复至正常范围;显效:关节肿痛、腰背部疼痛及晨僵等临床症状缓解50%以上,实验室指标下降50%及以上;有效:关节肿痛、腰背部疼痛及晨僵等临床症状缓解50%以上,实验室指标下降50%以下;无效:实验室指标、临床症状均未见改善甚至加重。总有效率=治愈率+显效率+有效率。(2)于治疗前、治疗6个月后观察三组患者胸腰椎活动相关指标:胸廓活动度、腰椎活动度以及指-地距离。其中胸廓活动度:患者直立,用刻度软尺测量其第4肋间隙水平深吸气、深呼气的胸围差。腰椎活动度采用Schober试验指数评定,方法如下:患者直立,取背部正中线作标记为0,向下5 cm作一标记,向上10 cm作一标记,患者弯腰,测量两个标记间的距离,此增加值即为腰椎活动度。指-地距离:患者弯腰、伸臂,测量指尖与地面的距离。(3)记录并比较三组治疗期间不良反应发生情况。(4)分别于治疗前、治疗6个月后抽取所有患者清晨空腹静脉血3 mL,经3500 r/min离心12 min,离心半径8 cm,分离血清保存待测。采用蛋白印迹法检测所有患者血清骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein,BMP)-Ⅰ受体、BMP-Ⅱ受体、细胞信号转导分子(Smad)1、Smad4表达水平,试剂盒购自武汉博士德生物科技有限公司,严格遵守试剂盒说明书进行操作。

1.4 统计学方法

采用SPSS25.0软件进行统计分析,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,两组数据比较采用t检验,多组数据比较采用方差分析;用%表示计数资料,组间比较采用χ^2检验。检验水准为α=0.05。

2 结果

2.1 三组疗效比较

C组的临床总有效率94.00%(47/50)高于A组的66.00%(33/50)、B组的72.00%(36/50)(P<0.05);A组、B组临床总有效率组间比较差异无统计学意义(P>0.05),详见表1。

2.2 三组胸腰椎活动指标比较

三组治疗前腰椎活动度、胸廓活动度、指-地距离比较差

异无统计学意义(P>0.05);三组治疗 6 个月后腰椎活动度、胸廓活动度均升高(P<0.05),指 - 地距离均下降(P<0.05);C 组治疗 6 个月后腰椎活动度、胸廓活动度高于 A 组、B 组(P<0.05),指 - 地距离均短于 A 组、B 组 (P<0.05);A 组、B 组治疗 6 个月后腰椎活动度、胸廓活动度、指 - 地距离比较差异无统计学意义(P>0.05),详见表 2。

表 1 三组疗效比较【例(%)】

Table 1 Comparison of curative effect in three groups[n(%)]

Groups	Cure	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective rate
Group A(n=50)	8(16.00)	15(30.00)	10(20.00)	17(34.00)	33(66.00)[a]
Group B(n=50)	10(20.00)	16(32.00)	10(20.00)	14(28.00)	36(72.00)[a]
Group C(n=50)	13(26.00)	19(38.00)	15(30.00)	3(6.00)	47(94.00)
χ^2					12.495
P					0.002

Note: compare with group C, [a]P < 0.05.

表 2 三组胸腰椎活动指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of thoracolumbar activity indexes in three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	Lumbar mobility(cm)		Thoracic mobility(cm)		Fingers-ground distance(cm)	
	Before the treatment	6 months after the treatment	Before the treatment	6 months after the treatment	Before the treatment	6 months after the treatment
Group A(n=50)	3.43±0.67	3.97±0.56[ac]	2.04±0.36	3.55±0.41[ac]	20.06±1.39	15.54±1.31[ac]
Group B(n=50)	3.39±0.54	4.01±0.62[ac]	2.07±0.42	3.49±0.39[ac]	19.94±1.24	14.93±1.27[ac]
Group C(n=50)	3.42±0.59	4.53±0.57[a]	2.18±0.43	4.04±0.38[a]	20.02±1.27	10.48±1.23[a]
F	0.063	13.284	1.660	14.582	0.113	8.475
P	0.942	0.000	0.194	0.000	0.896	0.000

Notes:compare with before the treatment, [a]P<0.05; compare with group C, [c]P < 0.05.

2.3 三组 BMP/Smad 信号通路相关指标比较

三组治疗前 BMP-Ⅰ受体、BMP-Ⅱ受体、Smad1、Smad4 表达水平比较差异无统计学意义 (P>0.05); 三组治疗 6 个月后 BMP-Ⅰ受体、BMP-Ⅱ受体、Smad1、Smad4 表达水平均下降(P<0.05);C 组治疗 6 个月后 BMP-Ⅰ受体、BMP-Ⅱ受体、Smad1、Smad4 表达水平均低于 A 组、B 组(P<0.05);A 组、B 组治疗 6 个月后 BMP-Ⅰ受体、BMP-Ⅱ受体、Smad1、Smad4 表达水平比较无差异(P>0.05),详见表 3。

2.4 不良反应发生率比较

三组不良反应发生率比较无差异(P>0.05),详见表 4。

3 讨论

AS 是一种以中轴关节慢性炎症为主的全身性疾病，以病理成骨和关节骨化强直、功能丧失为特点,治疗较为困难,对患者的生活质量有着严重影响[10,11]。目前临床有关 AS 的发病机制尚不十分明确，多认为其与慢性炎症引起的病理性骨赘有关[12,13]。经典的 BMP/Smad 信号通路在调节成骨细胞功能及骨形成中发挥重要的协同作用;骨形成早期阶段,主要由 BMP 信号转导通路调控,BMP 可通过 Smad 途径上调成骨转录因子 Osx 的表达进而介导成骨基因转录而发挥作用，故而

表 3 三组 BMP/Smad 信号通路相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of the correlation indexes of BMP/Smad signaling pathway in three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	BMP-Ⅰ		BMP-Ⅱ		Smad1		Smad4	
	Before the treatment	6 months after the treatment	Before the treatment	6 months after the treatment	Before the treatment	6 months after the treatment	Before the treatment	6 months after the treatment
Group A (n=50)	0.14±0.04	0.11±0.03[ac]	0.15±0.05	0.11±0.05[ac]	0.99±0.08	0.86±0.09[ac]	0.67±0.11	0.48±0.12[ac]
Group B(n=50)	0.16±0.05	0.12±0.04[ac]	0.16±0.04	0.10±0.03[ac]	0.96±0.12	0.85±0.12[ac]	0.69±0.13	0.46±0.13[ac]
Group C(n=50)	0.15±0.06	0.07±0.04[a]	0.14±0.03	0.06±0.02[a]	0.94±0.13	0.68±0.14[a]	0.72±0.12	0.32±0.08[a]
F	1.948	12.365	1.284	15.374	2.539	19.336	2.189	9.243
P	0.146	0.000	0.195	0.000	0.084	0.000	0.116	0.000

Note: compare with before the treatment, [a]P<0.05; compare with group C, [c]P < 0.05.

表 4 三组不良反应发生率比较【例(%)】

Table 4 Comparison of adverse reactions in three groups[n(%)]

Groups	Abdominal pain	Constipation	Elevated blood pressure	Dizziness	Total Incidence
Group A(n=50)	1(2.00)	1(2.00)	0(0.00)	3(6.00)	5(10.00)
Group B(n=50)	1(2.00)	2(4.00)	2(4.00)	1(2.00)	6(12.00)
Group C(n=50)	1(2.00)	2(4.00)	3(6.00)	2(4.00)	8(16.00)
χ^2					0.842
P					0.656

BMP/Smad 信号通路的平衡变化决定着新骨的形成,且该通路的相关抑制因子可能成为 AS 新的治疗靶点[14-16]。目前非甾体类药物已成为 AS 患者的一线治疗药物,早期研究证实了塞来昔布治疗的有效性,但其疗效并不持久,停药后易复发,且存在患者用药依从性差等不足[17,18]。近年来,中医治疗 AS 取得了一定的进展,根据 AS 的发病特点和病理机制,提出了脊柱三扳法,但是此类方法存在治疗期长,见效较慢,临床症状改善不显著等不足[19]。故本次研究设置对照试验,探讨脊柱三扳法联合塞来昔布治疗 AS 患者能否进一步提高治疗效果。

本次研究结果显示,A、B 两组胸腰椎活动相关指标、疗效比较差异均无统计学意义,但 C 组胸腰椎活动相关指标、疗效均优于 A、B 两组。提示脊柱三扳法联合塞来昔布治疗 AS 患者,可有效改善患者临床症状,进一步提高治疗效果。塞来昔布在 AS 的治疗中有明确抗炎止痛效果,同时还可延缓关节侵蚀进展和防止骨赘形成[20,21]。而脊柱三扳法作用于脊柱的关节突关节、椎间关节、关节囊等部位,具有恢复软组织弹性、解除肌肉痉挛的作用[22,23]。两种治疗方案从不同的作用机制出发,发挥协同作用,共同促进 AS 症状的改善,提高疗效。本研究中结果还显示 C 组治疗后 BMP-Ⅰ受体、BMP-Ⅱ受体、Smad1、Smad4 表达水平均低于 A 组、B 组, 提示脊柱三扳法联合塞来昔布治疗 AS 患者可能通过抑制 BMP/Smad 信号通路的活化而发挥作用。其中 BMP 是一种酸性糖蛋白,广泛存在于骨基质中,可诱导、促进成骨细胞分化,Smad 蛋白是 BMP 信号转导途径中的重要介质蛋白,BMP 可使 Smads 激活,而激活的 Smads 可将转化生长因子 -β 信号由细胞膜转移至细胞核, 进而诱导核内成骨细胞表达[24-26]。由于脊柱相关性疾病的产生与脊柱病损、经脉痹阻有关,因此对脊柱进行正骨和对脊旁的点按,可使骨正筋柔,血脉通畅[27,28]。加之塞来昔布的有效抗炎治疗,可有效发挥抗骨化作用, 从而达到提高临床疗效和改善患者预后的目的[29,30]。另外,三组不良反应总发生率比较无差异,可见联合治疗安全性较好,不会增加不良反应发生率。本研究由于时间限制,只考察了患者的近期疗效,且存在样本量偏少的不足,后续将通过延长考察时间、增加样本量等措施进行进一步的深入分析报道。

综上所述,脊柱三扳法联合塞来昔布治疗 AS 患者,疗效显著,可有效改善胸腰椎活动,且不增加不良反应发生率,其具体作用机制可能是通过调节 BMP/Smad 信号通路实现。

参 考 文 献(References)

[1] Molnar C, Scherer A, Baraliakos X, et al. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(1): 63-69

[2] Lin H, Seerden S, Zhang X, et al. Inter-segmental coordination of the spine is altered during lifting in patients withankylosing spondylitis: A cross-sectional study[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(5): e18941

[3] Liu B, Fan Z, Wang Z, et al. The efficacy and safety of Health Qigong for ankylosing spondylitis: Protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(3): e18734

[4] Wu LC, Leong PY, Yeo KJ, et al. Celecoxib and sulfasalazine had negative association with coronary artery diseases in patients with ankylosing spondylitis: A nation-wide, population-based case-control study[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(36): e4792

[5] Walker C, Essex MN, Li C, et al. Celecoxib versus diclofenac for the treatment of ankylosing spondylitis: 12-week randomized study in Norwegian patients[J]. J Int Med Res, 2016, 44(3): 483-495

[6] 彭文旭. 中医内外合治法治疗强直性脊柱炎的临床疗效分析[J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(4): 473-477

[7] 王新军, 木合塔尔·阿尤普. 从脊柱扳法的作用部位探"咔嗒"声的手法操作意义[J]. 新疆中医药, 2007, 25(3): 50-51

[8] 沈彬, 裴福兴, 邱贵兴, 等. 强直性脊柱炎的诊断与治疗骨科专家共识[J]. 中华骨科杂志, 2012, 32(9): 895-898

[9] 马华, 孙飞, 张亚美, 等. 戈利木单抗治疗 25 例活动性强直性脊柱炎的疗效与安全性[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(12): 935-939

[10] Szekanecz Z. Reply to: Comment on "effects of 1-year anti-TNF-α therapy on vascular function in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis" by Cure et al[J]. Rheumatol Int, 2020, 40(3): 509

[11] Al-Osami MH, Awadh NI, Khalid KB, et al. Neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios as potential markers of disease activity in patients with Ankylosing spondylitis: a case-control study [J]. Adv Rheumatol, 2020, 60(1): 13

[12] Zhu A, Yang Z, Zhang H, et al. Associations of lymphotoxin-a (LTA) rs909253 A/G gene polymorphism, plasma level and risk of ankylosing spondylitis in a Chinese Han population[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 1412

[13] 王医林, 王健, 刘英纯, 等. 强直性脊柱炎患者外周血 TNF-α、IL-17、IL-33 的表达及与疾病活动程度的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(35): 6934-6937

[14] Wang G, Cai J, Zhang J, et al. Mechanism of triptolide in treating ankylosing spondylitis through the anti ossification effect of the BMP/Smad signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(2): 2731-2737

[15] Yuan B, Wu Z. MMP-2 silencing reduces the osteogenic transformation of fibroblasts by inhibiting the activation of the

BMP/Smad pathway in ankylosing spondylitis [J]. Oncol Lett, 2018, 15(3): 3281-3286

[16] 勾志静, 耿良. 补肾强脊颗粒联合塞来昔布对强直性脊柱炎成纤维细胞抗骨化作用及 BMP/Smad 信号通路的影响 [J]. 陕西中医, 2018, 39(9): 1194-1197

[17] Gaydukova IZ, Gamayunova KA, Dorogoykina KD, et al. Efficiency of different celecoxib regimens in patients with active axial spondyloarthritis: Results of the 4-week pilot open-label comparative single-center study 'AIM'[J]. Ter Arkh, 2017, 89(6): 78-83

[18] Zheng Y, Gu M, Shi D, et al. Tomography-guided palisade sacroiliac joint radiofrequency neurotomy versus celecoxib for ankylosing spondylitis: a open-label, randomized, and controlled trial [J]. Rheumatol Int, 2014, 34(9): 1195-1202

[19] 刘宇翔, 车小乔, 何德隆, 等. 中医三步疗法治疗腰椎间盘突出症的临床疗效[J]. 云南中医学院学报, 2018, 41(4): 69-72

[20] McCormack PL. Celecoxib: a review of its use for symptomatic relief in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis[J]. Drugs, 2011, 71(18): 2457-2489

[21] Jansen JP, Gaugris S, Choy EH, et al. Cost effectiveness of etoricoxib versus celecoxib and non-selective NSAIDS in the treatment of ankylosing spondylitis[J]. Pharmacoeconomics, 2010, 28(4): 323-344

[22] 陈民, 高彦平, 张晓, 等. 脊柱三扳法对早中期强直性脊柱炎胸腰椎活动的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2011, 17(11): 1056-1058

[23] 田强, 钟侨霖, 郭汝松, 等. 两种腰椎脊柱推拿手法推扳力的研究[J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(3): 324-326

[24] Terlemez R. Coccydynia in a Patient With Ankylosing Spondylitis: Enthesitis or Structural Disorder? [J]. Am J Phys Med Rehabil, 2019, 98(8): e101

[25] Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, et al. Pathogenesis of ankylosing spondylitis - recent advances and future directions [J]. Nature Reviews Rheumatology, 2017, 13(6): 359

[26] Atzeni F, Corda M, Sarzi-Puttini P, et al. From Old to New Cardiovascular Complications in Ankylosing Spondylitis [J]. IMAJ, 2017, 19(8): 506-509

[27] 杜红根, 魏晖, 蒋忠, 等. 三种不同脊柱旋转手法治疗腰椎间盘突出症的病例对照研究[J]. 中国骨伤, 2016, 29(5): 444-448

[28] 陈红亮. 扳法结合易筋经锻炼治疗脊柱及相关疾病临床研究[J]. 中医学报, 2016, 31(8): 1239-1241

[29] MacDonald TM, Hawkey CJ, Ford I, et al. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT)[J]. Eur Heart J, 2017, 38(23): 1843-1850

[30] Poddubnyy DA, Song IH, Sieper J. The safety of celecoxib in ankylosing spondylitis treatment [J]. Expert Opin Drug Saf, 2008, 7 (4): 401-409

（上接第 4444 页）

[21] Cho B, Choi I, Lee EM, et al. Up-regulation of fibrinogen-like protein 2 in porcine endothelial cells by xenogeneic CD40 signal[J]. Anim Cells Syst (Seoul), 2018, 22(2): 92-99

[22] 仉慧颖, 耿威, 陈岩, 等. Fgl2 基因对 H9C2 心肌细胞凋亡的影响[J].中国老年学杂志, 2018, 38(3): 687-689

[23] 曹淑, 唐铭, 张克勤, 等. FGL2 在肾透明细胞癌中的表达及其临床意义[J].现代泌尿外科杂志, 2017, 22(6): 410-415

[24] Lin H, Chen R, Jiang X, et al. Elevated fibrinogen like protein 2 in TNBS induced colitis mice: Association with Th17 and regulatory T cells[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(3): 3445-3454

[25] July J, Pranata R. Tranexamic acid is associated with reduced mortality, hemorrhagic expansion, and vascular occlusive events in traumatic brain injury- meta-analysis of randomized controlled trials [J]. BMC Neurol, 2020, 20(1): 119-120

[26] McGinn MJ, Povlishock JT. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury[J]. Neurosurg Clin N Am, 2016, 27(4): 397-407

[27] Najem D, Rennie K, Ribecco-Lutkiewicz M, et al. Traumatic brain injury: classification, models, and markers [J]. Biochem Cell Biol, 2018, 96(4): 391-406

[28] Wande Y, Jie L, Aikai Z, et al. Berberine alleviates pulmonary hypertension through Trx1 and β-catenin signaling pathways in pulmonary artery smooth muscle cells[J]. Exp Cell Res, 2020, 390(1): 111910

[29] Zacchigna S, Martinelli V, Moimas S, et al. Paracrine effect of regulatory T cells promotes cardiomyocyte proliferation during pregnancy and after myocardial infarction [J]. Nat Commun, 2018, 9 (1): 2432

[30] 韦梅, 董婷婷, 刘翠, 等. 纤维蛋白原样蛋白 2 及中性粒细胞 / 淋巴细胞比值在重型颅脑创伤患者的预后价值 [J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(8): 635-640