

· 标准 · 方案 · 指南 ·

中国幼年特发性关节炎诊断及治疗 临床实践指南(2023 版)

中华医学会儿科学分会免疫学组

中华儿科杂志编辑委员会

中国儿童风湿免疫病联盟

通信作者:唐雪梅,重庆医科大学附属儿童医院风湿免疫科 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 儿童感染免疫重庆市重点实验室,重庆 400014, Email: tangxuemei2008@163.com; 宋红梅,中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院儿科,北京 100730, Email: songhm1021@hotmail.com

【摘要】 幼年特发性关节炎(JIA)是儿童时期常见的慢性风湿性疾病,严重威胁着儿童的健康成长,早期诊断、规范治疗与有效管理是疾病诊治的关键。本指南针对非全身型JIA的相关诊断与评估、治疗原则与目标、常见并发症处理等重要临床问题开展研究证据检索,并形成科学意见推荐,以规范医师在JIA临床诊治实践中的行为,改善患儿远期预后,减轻家庭及社会疾病负担。

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2702003)

Chinese clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis (2023 edition)

The Subspecialty Group of Immunology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics; Chinese Alliance of Pediatric Rheumatic and Immunologic Diseases

Corresponding author: Tang Xuemei, Department of Immunology and Rheumatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Infection and Immunity, Chongqing 400014, China, Email: tangxuemei2008@163.com; Song Hongmei, Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: songhm1021@hotmail.com

幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)是儿童时期常见的慢性风湿性疾病,以慢性滑膜炎为主要特征。部分JIA患儿由于诊断时机延误、治疗方案欠合理、随访管理不规范等原因,导致关节功能残疾、视力受损,甚至危及生命,给家庭及社会带来极大疾病负担。近年来,美

国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)、欧洲抗风湿病联盟、国际儿童风湿病试验组织(Pediatric Rheumatology International Trials Organization, PRINTO)等工作小组对JIA的临床分型、诊疗方案及并发症管理等内容提出了新的建议^[1-5],但因存在遗传背景、环境因素、治疗药物可

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230101-00001

收稿日期 2023-01-01 本文编辑 刘瑾

引用本文:中华医学会儿科学分会免疫学组,中华儿科杂志编辑委员会,中国儿童风湿免疫病联盟. 中国幼年特发性关节炎诊断及治疗临床实践指南(2023 版)[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(5): 398-411. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230101-00001.



中华医学会儿科学分会
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



及性等方面的差异,国外指南很难直接照搬用于国内临床实践。基于我国现有儿童风湿病专科医师匮乏,医疗资源分布不均衡等现状,为进一步解决我国 JIA 患儿的诊断、治疗及管理相关问题,改善患儿远期预后,提高长期生存质量,中华医学会儿科学分会免疫学组、中华儿科杂志编辑委员会联合中国儿童风湿免疫病联盟,邀请兰州大学基础医学院循证医学中心指导,遵循循证临床实践指南制订的方法和步骤,历时 18 个月制订了基于研究证据的“中国幼年特发性关节炎诊断及治疗临床实践指南(2023 版)”(简称本指南)。鉴于 JIA 各亚型在临床特点及治疗中存在极大的异质性,本指南主要针对非全身型 JIA 诊疗实践活动提出推荐意见。

一、指南制订流程

本指南的制订方法和流程主要基于中华医学会发布的“中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)”^[6]。

1. 指南制订工作组的组建:本指南制订工作组包括指导委员会、秘书组、证据评价组、共识专家组和外审专家组。(1)指导委员会由 7 名资深临床儿科学专家组成;(2)秘书组由 4 名工作人员构成;(3)证据评价组由 11 名临床儿科医师及 3 名循证医学专家构成;(4)共识专家组由 26 名儿科、儿童风湿免疫科和成人风湿免疫科等多学科专家构成;(5)外审专家组由 3 名不参与指南制订的相关学科专家构成。

2. 指南注册:已在国际实践指南注册与透明化平台(<http://www.guidelines-registry.org>)注册,注册号:PREPARE-2022CN449。

3. 指南使用者与目标人群:本指南供各级医疗机构儿童风湿免疫科、儿科及 JIA 诊疗和管理相关的专业人员使用。指南推荐意见的目标人群为拟诊及确诊的 JIA 患儿。

4. 指南临床问题遴选、证据检索与筛选:首先以在线问卷形式收集临床医师关注的 26 个 JIA 临床诊疗问题。专家会议对临床问题进行去重、合并和讨论后,通过一轮问卷调研和一轮专家会议对问题进行遴选,最终遴选出本指南拟解决的 15 个临床问题。证据评价组按照人群、干预、对照、结局的原则对最终纳入的临床问题进行解构和检索,检索 Medline、Cochrane Library、Web of Science、中国生物医学文献服务系统、万方知识数据服务平台和中国知网数据库,主要纳入系统评价、Meta 分析、随机对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列等类

型的证据。检索时间均为建库至 2022 年 8 月 20 日,发表语言限定中、英文。

5. 文献筛选:完成证据检索后,每个临床问题由 2 名证据评价组成员独立筛选文献,确定纳入符合具体临床问题的文献,完成筛选后两人进行核对。

6. 证据分级:证据评价组采用 2009 版英国牛津大学循证医学中心的证据分级与推荐强度标准对推荐意见的证据水平和推荐强度进行分级(表 1)。对于因以下任一原因导致无法得出确定性结论的证据,使用者可以在证据级别后加上“-”,这类证据不具有确定性,仅获得 D 级推荐:(1)单个结果具有较宽的可信区间;(2)一个存在很大异质性的系统评价(<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>)。

表 1 2009 版牛津大学循证医学中心的证据分级与推荐强度标准

推荐强度	证据等级	治疗或危害相关证据
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
C	3a	同质病例-对照研究的系统评价
	3b	单个病例-对照研究
D	4	病例系列研究(包括低质量队列或病例-对照研究)
	5	基于经验未经严格论证的专家意见或评论或基础实验

7. 推荐意见的形成:基于证据评价组提供的证据总结表,同时考虑中国患儿偏好与价值观、干预措施成本和利弊后,拟定推荐意见。根据德尔菲调研结果,共识率>75% 视为达成共识。同时基于共识组专家提出的反馈建议对推荐意见进行完善。

8. 指南撰写与外审:推荐意见达成共识后,指南制订工作组参考国际指南报告规范与卫生保健实践指南报告条目完成指南初稿撰写^[7],并提交外审组专家审阅,根据其反馈意见对初稿进行修改,最终形成指南终稿。

9. 指南推广与实施:本指南发布后将有计划地在全国范围内组织学术会议进行指南介绍和解读,组织儿科等相关领域医务工作者学习指南相关内容及正确使用的步骤方法。



二、指南推荐意见与依据

临床问题 1: JIA 分类诊断标准是什么?

推荐意见 1: 建议使用 2001 年国际风湿病联盟 (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) 发布的 JIA 分类标准 (简称 ILAR 标准) 或 2018 年 PRINTO 发布的 JIA 分类标准 (草案) (简称 PRINTO 标准) 进行分类诊断 (证据等级 3a, 推荐强度 B)。

ILAR 早于 1995 年发布 JIA 分类标准, 并于 2001 年修订^[8-10], 包括 7 种亚型: 全身型 JIA、少关节炎型 JIA (持续型或扩展型)、类风湿因子 (rheumatoid factor, RF) 阳性多关节炎型 JIA、RF 阴性多关节炎型 JIA、附着点炎相关性关节炎、银屑病性关节炎以及未分类的关节炎, 其中第 7 型定义为不符合上述任何 1 型或符合上述 2 型以上标准的关节炎。

研究证据表明 ILAR 现行分类标准无法体现 JIA 不同亚型与成人期关节炎之间的同质或异质性差异^[11-12], 2018 年 PRINTO 根据临床和常规实验室指标, 以循证医学方法进行修订并发布新的 JIA 分类标准 (草案)^[1], 该草案在全球开展多中心临床验证。PRINTO 标准将 JIA 的最大发病年龄由 16 岁扩展到 18 岁, 具体分类包括全身型 JIA、RF 阳性 JIA、附着点炎或脊柱炎相关型 JIA、早发型抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA) 阳性 JIA、其他类型 JIA、未分类的 JIA 共 6 种亚型。

有研究验证 ILAR 标准和 PRINTO 标准的临床适用性, ILAR 标准对于 JIA 的灵敏度可达 80%^[13], 具有良好的分类能力。针对附着点炎相关性关节炎患儿, ILAR、PRINTO 标准的诊断灵敏度分别为 74.0%、57.4%, 随访时灵敏度可达 82.4%、78.7%, 2 种标准的特异度均为 100%^[14]。

临床问题 2: JIA 的鉴别诊断有哪些?

推荐意见 2: JIA 的鉴别诊断包括感染相关的关节炎、恶性肿瘤、其他自身免疫或自身炎症性疾病、累及关节的遗传性疾病等 (证据等级 4, 推荐强度 C)。

1. 感染性疾病: 细菌感染导致的化脓性关节炎多为单关节受累, 抗菌药物有效且多呈单相性病程; A 族乙型溶血性链球菌感染有关的风湿热合并的风湿性关节炎多呈游走性; 反应性关节炎多伴消化道、泌尿系统或呼吸道感染症状, 常具有自限性^[15-17]。积极寻找病原学证据, 有助于鉴别诊断。

2. 恶性肿瘤: 骨或滑膜的恶性肿瘤浸润可表现

为关节肿痛^[18-19], 影像学发现骨膜反应或骨质破坏有助于鉴别诊断。血液系统肿瘤^[20], 如淋巴细胞性白血病等肿瘤细胞浸润关节周围时易与 JIA 混淆, 鉴别诊断依赖于骨髓细胞学结果, 有时需要反复骨髓穿刺才能发现肿瘤细胞。

3. 其他自身免疫或自身炎症性疾病: 包括系统性红斑狼疮、干燥综合征、混合结缔组织病、幼年型皮肌炎、硬皮病等自身免疫性疾病, 以及部分单基因自身炎症性疾病, 如 Blau 综合征、A20 单倍剂量不足、甲羟戊酸激酶缺乏症等^[21]。患儿可能存在皮肤黏膜、血液、肺脏、肾脏、神经系统或淋巴结等多器官系统受累临床表现, 相应自身抗体阳性或基因变异, 有助于与 JIA 鉴别。

4. 累及关节的遗传性疾病: 如进行性假性类风湿性发育不良、正屈曲指-关节炎-心包炎-髋内翻综合征、原发肥厚性骨关节病、Smith-McCort 发育不良、多中心性腕骨-跗骨骨质溶解、Farber 病、黏多糖病、多中心性骨溶解伴结节和关节病等遗传性疾病均可累及关节^[22-29], 若临床怀疑这类疾病, 可行相应的遗传学检测辅助诊断。

5. 其他: 如炎症性肠病相关关节炎、血友病相关关节炎、色素沉着绒毛结节性滑膜炎^[30-31]、创伤性关节炎等, 均可导致关节肿痛而易与 JIA 混淆, 通过详细的病史采集、实验室及影像学检查等, 结合内镜或病理活检通常可鉴别。

临床问题 3: 常规 JIA 实验室检查有哪些?

推荐意见 3: 推荐 JIA 患儿在初诊时常规进行全血细胞计数、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、ANA、RF、抗环瓜氨酸肽 (cyclic citrullinated peptide, CCP) 抗体、人类白细胞抗原 (human leucocyte antigen, HLA)-B27 检查 (证据等级 2b, 推荐强度 B)。推荐在开始治疗后每个月复查 1 次全血细胞计数、CRP、ESR、肝功能、肾功能指标, 病情平稳后可逐渐延长复查间隔 (证据等级 4, 推荐强度 C)。

多数研究支持以下指标如 ANA、RF、抗 CCP 抗体、HLA-B27 等阳性与 JIA 预后不良或关节外病变有关^[32-36]。ESR 和 CRP 增高与疾病活动度相关, ANA、HLA-B27 阳性是慢性前葡萄膜炎的预测因子^[37-38]。炎症指标增高、CCP 和 RF 阳性患儿往往关节损伤更严重, 治疗应答更差^[39]。HLA-B27 阳性与附着点炎有关, 是成人强直性脊柱炎的危险因素^[40]。ACR、PRINTO 标准将炎症指标、ANA、RF、



抗 CCP 抗体、HLA-B27 等作为指导 JIA 分类的指标^[1,3]。为了在初诊时更准确地对 JIA 患儿进行分类及制定治疗方案,结合国内实际,本指南推荐 JIA 患儿在初诊时常规进行全血细胞计数、CRP、ESR、ANA、RF、抗 CCP 抗体、HLA-B27 等检查。

尚缺乏 JIA 患儿进行以上实验室检查频率的推荐意见,ACR 建议对于使用传统合成改善疾病抗风湿药的 JIA 患儿在开始治疗后每 1~2 个月、病情稳定后每 3~4 个月监测全血细胞计数及肝、肾功能^[1]。本指南结合中国患儿药物使用特点,推荐在开始治疗后每个月复查 1 次全血细胞计数、CRP、ESR、肝功能、肾功能指标,病情平稳后可逐渐延长复查间隔。

临床问题 4: JIA 影像学评估策略是什么?

推荐意见 4: 推荐在初次诊断 JIA 时进行磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、关节超声检查(证据等级 2a, 推荐强度 B)。推荐在治疗开始后至少每 3 个月复查 1 次关节超声,每年至少复查 1 次关节 MRI,病情稳定后逐渐延长复查间隔(证据等级 5, 推荐强度 D)。

JIA 患儿关节 MRI 表现为骨髓水肿、滑膜炎、骨侵蚀和软组织炎症,关节 MRI 对于早期发现关节炎性病变具有高度敏感性^[41-42],但无症状健康儿童也可能表现出异常的 MRI 信号^[43],因此不能单纯以关节 MRI 改变作为评判关节炎的依据,需要结合患儿临床症状及体格检查加以鉴别。关节超声不仅具有较好的经济性、便捷性,而且在量化关节积液、识别包括肌腱在内的软组织炎症方面具有优势^[44]。X 线检查对于早期发现关节炎意义不大,不推荐作为 JIA 诊断的常规影像学手段,但在鉴别骨折、化脓性骨髓炎等方面具有一定意义^[45]。结合国内实际情况,本指南推荐在初次诊断 JIA 时,对于有阳性症状和(或)体征的关节进行 MRI 及关节超声检查。

目前临床研究资料缺乏对影像学检查频次的推荐,本指南结合国内经济发展实际条件及医疗资源配置情况,推荐在开始治疗后至少每 3 个月复查 1 次关节超声,每年至少复查 1 次关节 MRI,病情稳定后延长复查周期。

临床问题 5: JIA 有哪些预后不良高危因素?

推荐意见 5: JIA 患儿出现颈椎、腕、髌关节及骶髂关节等高风险部位受累;合并 RF 阳性,HLA-B27 阳性,抗 CCP 抗体阳性;影像学提示骨侵蚀或关节腔狭窄;存在高疾病活动度,ESR、CRP 水

平显著升高,医生评估具有高致残风险关节破坏,以及早期治疗无法达标等情况均提示预后不良(证据等级 2a, 推荐强度 B)。ANA 阳性可能是 JIA 相关葡萄膜炎的危险因素(推荐强度 2a, 推荐强度 B)。

247 例 JIA 患儿的队列研究发现 RF 阳性多关节炎患儿药物缓解率最低(18%)($P < 0.05$);45 例(18%)患者经 X 线片或 MRI 检查至少有 1 处关节侵蚀或关节间隙变窄,预后更差^[46]。基于人群的多项研究发现 HLA-B27 阳性是 JIA 患儿疾病缓解的负面影响因素,提示更多的活动性关节损伤^[40, 47-48];抗 CCP 抗体水平与 JIA 疾病活动性和影像学改变呈正相关^[49];基线 ESR、CRP 水平升高可作为 JIA 预后不良的预测标志^[50];早期常规治疗无法达标提示疾病进程延长且可能伴更多骨关节损伤^[51-52]。

ANA 阳性可能是 JIA 相关葡萄膜炎的危险因素,但与疾病复发无相关性,亦不能用作预测眼部病变活动的指标^[34]。Bertilsson 等^[53]对 132 例青少年慢性关节炎长达 17 年的随访发现,长期预后最好根据 5 年随访过程中的疾病特征而不是初诊时的特征来预测。

临床问题 6: 如何评估 JIA 关节功能,有哪些疾病活动评估工具?

推荐意见 6: 推荐由儿童风湿专科医师对患儿全身各关节进行全面系统的体格检查,根据关节评估表进行 JIA 关节功能评估(证据等级 3a, 推荐强度 B)。推荐应用幼年关节炎疾病活动性评分(juvenile arthritis disease activity score, JADAS)10、JADAS27、ACR 临床无疾病活动(clinical inactive disease, CID)标准或 ACR 儿科标准等评估工具进行 JIA 疾病活动度评估(证据等级 2a, 推荐强度 B)。

关节功能评估是由儿童风湿专科医师评估患儿关节是否存在肿胀、疼痛(活动疼痛或压痛)及活动受限^[46],需结合病史对患儿进行全身各关节全面、对比性的体格检查,可根据 PRINTO 制订的关节评估表进行。同时,影像学检查在 JIA 患儿关节评估中的作用也逐渐得到认可,其中 MRI 和超声检查对滑膜病变具有更高灵敏度^[54-57],无创且快速,已广泛应用于临床。

针对非全身型 JIA 疾病活动度评估,本指南推荐选择的工具主要有 JADAS、ACR CID 标准及 ACR 儿科标准。根据纳入具体关节,JADAS 评分标准可分为包含 10、27 及 71 个关节的 JADAS10、JADAS27 及 JADAS71;推荐采用 JADAS10、JADAS27 或临床 JADAS(除外 JADAS 中的 ESR)评



估疾病活动度。针对附着点炎相关性关节炎活动性评估,建议采用幼年脊柱关节炎疾病活动指数^[58-59],但幼年脊柱关节炎疾病活动指数尚缺乏具体活动性判断界值。ACR CID 标准适用于所有类型 JIA 疾病活动性评估,缓解标准涉及关节及关节外临床表现、ESR 及 CRP 等炎症指标、医生对疾病活动的整体评估等方面^[60-61]。

临床问题 7: JIA 治疗达标的标准是什么?

推荐意见 7: 推荐治疗 3 个月内疾病活动至少改善 50%, 6 个月内达到临床无疾病活动或缓解标准。临床无疾病活动或临床缓解可参考 JADAS 评分、ACR CID 标准或 ACR 儿科标准(证据等级 2a, 推荐强度 B)。

针对不同 JIA 亚型,采用不同评估标准,治疗达标的标准有所不同。JADAS 评分标准中,不同 JIA 亚型疾病活动度有不同界值;临床缓解定义为连续 6 个月以上持续无疾病活动状态^[58-59]。

2011 年 ACR 提出临床无疾病活动标准包含无活动性关节炎,无 JIA 导致的发热、皮疹、浆膜炎及肝脾淋巴结肿大,无活动性葡萄膜炎,ESR、CRP 水平在实验室检测正常范围或其升高与 JIA 无关,依据量表医生对疾病活动的整体评估达到最佳,晨僵持续时间 ≤ 15 min^[46, 58, 61]。

根据 ACR 儿科标准,ACR 儿科 30 应答定义为在 6 个核心变量中 3 项较基线水平改善至少 30%,同时剩余变量不超过 1 项恶化 $>30\%$;同理定义 ACR 儿科 50、70、90 应答。加重则定义为 6 个核心变量中 2 项恶化至少 40%,同时 1 项以上改善 $<30\%$ ^[58-59, 62-63]。

推荐每 3 个月评估 1 次治疗反应,并作为调整治疗方案的依据,以实现 3 个月内疾病活动至少 50% 改善,6 个月内达到缓解标准的治疗目标^[62]。

临床问题 8: 如何使用非甾体类抗炎药治疗 JIA?

推荐意见 8: 非甾体类抗炎药可用于所有 JIA 的对症治疗,多用于疾病初期或复发时;因为非甾体类抗炎药不能阻止疾病进展,故不适用于 JIA 的长期治疗(证据等级 1a, 推荐强度 A)。

常用的非甾体类抗炎药包括萘普生、布洛芬、美洛昔康、双氯芬酸等。在疗效和安全性方面,多种非甾体类抗炎药之间差异无统计学意义^[64]。非甾体类抗炎药是减轻所有 JIA 患儿关节和腱鞘炎症的首选药物^[65-66],可缓解急性症状和体征,如疼痛、炎症、肿胀和关节挛缩,多用于疾病初期或复发

时^[67-69]。目前资料显示非甾体类抗炎药在 JIA 的长期治疗中不具有主要作用,尤其是不能阻止骨关节的放射学进展,因此主要用于病初或复发时缓解症状,不适用于对 JIA 的长期治疗^[68, 70]。

常见的不良反应包括恶心、腹泻、腹痛、头晕、头痛及皮疹等,长期使用非甾体类抗炎药的安全性尚不清楚^[71-74];与糖皮质激素、来氟米特、甲氨蝶呤合用可加重胃肠道不良反应,肥胖或吸烟等可能增加不良反应^[75]。

临床问题 9: 如何使用传统合成改善疾病抗风湿药治疗 JIA?

推荐意见 9: 推荐甲氨蝶呤作为传统合成改善疾病抗风湿药治疗 JIA 关节炎亚型的首选药物(证据等级 1a, 推荐强度 A)。对甲氨蝶呤耐药的多关节炎型 JIA 推荐选择来氟米特或柳氮磺吡啶,羟氯喹也可作为联合用药的选择(证据等级 2b, 推荐强度 B)。柳氮磺吡啶可用于治疗附着点炎相关性关节炎和活动性外周关节炎(证据等级 2b, 推荐强度 B)。

传统合成改善疾病抗风湿药的合理选择及应用是治疗 JIA 的关键。甲氨蝶呤具有较好的远期效果和长期耐受性,其疗效与给药剂量和途径有关,与耐药程度无关^[76]。用法为每周 10~15 mg/m²,口服或皮下注射;每周剂量 >15 mg/m²时,其口服给药生物利用度降低,宜考虑胃肠外途径给药;对于口服甲氨蝶呤治疗反应不佳或不耐受的,可考虑皮下给药^[77]。不良反应有胃肠道反应、口腔溃疡、皮疹、脱发等^[78-79],严重不良反应如骨髓抑制和肝毒性、肺部纤维化少见^[80-81]。在甲氨蝶呤给药后的 24 h,补充适当叶酸(推荐甲氨蝶呤周剂量的 1/3)可显著减少其不良反应^[82]。该药起效慢,一般需要 3~8 周才能发挥作用,通常需要观察至少 12 周才能评估其治疗效果,疗程至少 1 年^[83]。

对甲氨蝶呤耐药的多关节炎型 JIA 患儿换用来氟米特治疗是有效和安全的^[84-86]。用法为最初 3 d 给予负荷剂量,10~30 mg/d[或者 1 mg/(kg·d)],以后改为 0.3 mg/(kg·d)维持。不良反应有腹泻、恶心、呕吐、皮疹和肝酶升高^[77]。需要定期监测肝酶、血常规和血脂^[87]。

柳氮磺吡啶可用于治疗附着点炎相关性关节炎和活动性外周关节炎^[77]。用法为 30~50 mg/(kg·d),最大量为 2 g/d。不良反应有胃肠道症状、肝毒性和血细胞减少、皮疹,需要定期进行血常规和肝功能检查。



羟氯喹可作为联合用药治疗 JIA^[88]。用法为适用于 6 岁以上患儿, 3~6 mg/(kg·d), 最大剂量 6 mg/kg (≤ 400 mg/d), 分 1~2 次服用。不良反应有胃肠道反应、血糖异常、皮肤和毛发受损、神经肌肉异常、心脏毒性和眼部病变等, 6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏者可能发生溶血反应^[89]。在儿童中的用药安全性和耐受性良好, 使用 3~5 年内视网膜相关不良反应相对少见, 用药前需完善眼科基线检查, 用药后每年进行 1 次全面随访, 或有任何眼部不适时随时就诊^[90]。

临床问题 10: 如何使用糖皮质激素治疗非全身型 JIA?

推荐意见 10: 关节腔注射糖皮质激素 (intra-articular corticosteroids, IAC) 可作为 JIA 的桥接治疗快速控制炎症, 缓解关节肿痛 (证据等级 1b, 推荐强度 A)。短期小剂量糖皮质激素可用于高疾病活动度多关节炎型 JIA 患儿急性期的治疗 (证据等级 2b, 推荐强度 B)。不推荐中高剂量及长疗程糖皮质激素作为非全身型 JIA 的初始治疗 (证据等级 2b, 推荐强度 B)。

IAC 可在改善疾病抗风湿药发挥作用前迅速缓解关节炎症, 改善关节肿痛, 作为桥接治疗在临床广泛应用^[91-93]。一项研究纳入 220 例 JIA 患儿进行了 1 096 个关节腔注射, IAC 治疗 0.9 年后, 33.6% 的患儿滑膜炎持续缓解, 治疗 1、2、3 年后无滑膜炎复发的比率分别为 50%、31.5% 及 19.5%^[94]。IAC 可作为全身激素治疗的替代方案, 应用于无法获得或负担生物制剂的重症多关节炎型 JIA 患儿。2021 年 ACR 仍推荐 IAC 作为少关节炎型及颞下颌关节炎的初始治疗^[3], 但在当今生物制剂时代的背景下, IAC 是否仍是 JIA 治疗方案的必要选择, 尚缺乏其与甲氨蝶呤联合生物制剂的对照研究。

全身糖皮质激素仅用于高疾病活动度的多关节炎型 JIA 患儿, 且多采用短疗程小剂量诱导治疗, 一旦传统合成改善疾病抗风湿药及生物制剂起效后应尽快减停^[95]。不推荐中高剂量及长疗程糖皮质激素作为非全身型 JIA 的初始治疗。2022 年一项双盲随机对照研究, 纳入了 60 例未经治疗的非全身型 JIA, 结果显示大剂量糖皮质激素联合标准治疗, 并不能提高患儿的 ACR 儿科 70 缓解率^[96]。

临床问题 11: 如何使用生物制剂治疗 JIA?

推荐意见 11: 推荐生物制剂用于传统合成改善疾病抗风湿药不能缓解病情或药物不耐受的 JIA 患儿的治疗 (证据等级 2b, 推荐强度 B)。推荐生物

制剂作为具有预后不良风险因素的非全身型 JIA 患儿的初始治疗 (证据等级 2b, 推荐强度 B)。建议多关节炎型 JIA 和少关节炎型 JIA 患儿生物制剂治疗应至少持续至临床缓解后 2 年 (证据等级 4, 推荐强度 C)。

生物制剂又称生物改善疾病抗风湿药, 近年来已逐渐广泛应用, 使部分使用传统合成改善疾病抗风湿药不能缓解病情或对药物不耐受的 JIA 患儿病情得到了明显改善。肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 抑制剂是儿童常用的生物制剂, 包括依那西普, 每周 0.8 mg/kg, 分 1~2 次, 皮下注射, 最大剂量 50 mg; 阿达木单抗, 每 2 周 24 mg/m², 皮下注射, 最大剂量 40 mg; 托珠单抗治疗 >2 岁多关节炎型 JIA, 体重 <30 kg 剂量为 10 mg/(kg·次), 体重 ≥ 30 kg 剂量为 8 mg/(kg·次), 每 4 周 1 次, 静脉滴注; 阿巴西普, 剂量 10 mg/kg, 0、2、4 周, 后每 4 周 1 次, 静脉滴注。国外已批准托法替布治疗 ≥ 2 岁多关节炎型 JIA; 司库奇尤单抗用于年龄 ≥ 6 岁、对常规治疗应答不足或不耐受的附着点炎相关性关节炎和幼年银屑病性关节炎患儿的治疗。

1. 非全身型 JIA 生物制剂的用药时机: (1) 对非甾体类抗炎药和 (或) 关节腔内糖皮质激素注射, 以及至少 1 种传统合成改善疾病抗风湿药反应不佳或不耐受的活动性少关节炎型 JIA, 推荐应用生物制剂治疗, 生物制剂可单用也可联合传统合成改善疾病抗风湿药^[3]。常选用 TNF 抑制剂, 如果 TNF 抑制剂未取得预期疗效, 可转换使用其他生物制剂。如有预后不良因素如累及踝关节、腕关节、髌关节、关节侵蚀性改变、炎症指标升高和诊断延迟, 可提前应用生物制剂治疗。(2) 多关节炎型 JIA 伴有风险指标 (RF 阳性、抗 CCP 抗体阳性、关节损伤) 或累及高危关节 (颈椎、髌关节或腕关节)、高疾病活动度或关节破坏致残等高风险因素时, 建议生物制剂用作初始治疗^[67]。对于接受传统合成改善疾病抗风湿药和 (或) 生物制剂治疗 3 个月后, 仍处于疾病活动状态, 应加用或调整生物制剂剂量, 或转换其他类型生物制剂, 如将 TNF 抑制剂改为托珠单抗或阿巴西普等。(3) 对于应用非甾体类抗炎药治疗后仍有活动性附着点炎的患儿, 建议应用 TNF 抑制剂; 合并骶髂关节炎者, 需尽早加用 TNF 抑制剂治疗^[67]。(4) 银屑病性关节炎、未分类 JIA 根据关节受累情况, 可参照少关节炎型 JIA、多关节炎型 JIA 或附着点炎相关性关节炎治疗。



2. 生物制剂减停建议: JIA 患儿停用生物制剂 8 个月后, 疾病复发风险为 37%^[97]; 停用 12 个月后复发风险为 60%~83%^[98-99]。已有研究表明对于多关节炎型 JIA 和少关节炎型 JIA 患儿, 临床缓解后继续应用生物制剂的时间(2 年为界限)与停用生物制剂后疾病维持缓解的时间密切相关。因此, 建议多关节炎型 JIA 和少关节炎型 JIA 患儿生物制剂治疗应至少持续至临床缓解后 2 年^[100]。如出现活动性结核感染、乙型肝炎病毒感染、EB 病毒或巨细胞病毒感染、肝功能异常(丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶水平升高超过正常值上限 2 倍)和恶性肿瘤等^[101], 应减停生物制剂。本指南建议生物制剂用药时间应同时结合患儿家庭经济状况和治疗意愿综合考虑。

3. 生物制剂有效性及安全性: 依那西普和阿达木单抗对多关节炎型 JIA 和附着点炎相关性关节炎患儿在改善症状、控制复发等方面效果显著。生物制剂可以快速缓解 JIA 症状, 从而避免应用或减少糖皮质激素剂量, 提高 JIA 患儿治疗达标率, 改善生活质量和预后^[102-103]。生物制剂总体安全性较好, 不良反应包括过敏反应、结核感染和乙型肝炎病毒感染等。Meta 分析表明, 生物制剂治疗 JIA 患儿并不增加严重感染、恶性肿瘤的发生风险^[104-105]。有研究观察到患儿应用依那西普后有 ANA 和抗双链 DNA 抗体的产生, 依那西普组 ANA 和抗双链 DNA 阳性比例明显高于安慰剂治疗组, 尚无大样本研究长期应用生物制剂对自身抗体产生的影响。

临床问题 12: JIA 达标治疗、维持治疗方案及复发后调整治疗策略?

推荐意见 12: 建议 JIA 临床缓解维持 1 年以上, 可以逐渐减少传统合成改善疾病抗风湿药及生物制剂的剂量或频率。生物制剂在临床缓解后维持使用 2 年以上能显著降低复发率。复发患儿可重新启动传统合成改善疾病抗风湿药及生物制剂治疗(证据等级 2b, 推荐强度 B)。

JIA 临床缓解维持 1 年以上, 可以逐渐减少传统合成改善疾病抗风湿药及生物制剂的剂量或频率^[106-107]。单一传统合成改善疾病抗风湿药治疗的患儿, 可减少剂量直到完全停药。生物制剂减量包括剂量的减少、间隔时间延长或两者的组合, 但更多建议首先延长注射间隔^[108]。生物制剂在患儿临床缓解后维持使用 2 年以上, 停药后的复发率明显降低^[100]。对于甲氨蝶呤与 TNF 抑制剂联合治疗的患儿, 国外多在疾病缓解后先减少并逐渐停用甲氨

蝶呤, 维持 6 个月以上再减少 TNF 抑制剂^[106], 国内因为经济等因素大多先减撤生物制剂。

JIA 患儿复发率高, 过早或者不适当的减停药均可能增加复发风险^[109-110]。复发者重新启动生物制剂治疗仍可获得有效控制^[109]。因 JIA 异质性大, 临床需根据缓解持续时间、感染风险和治疗成本等综合制定 JIA 维持及复发的治疗方案^[111-112]。

临床问题 13: 如何诊断、治疗 JIA 合并葡萄膜炎(JIA-associated uveitis, JIAU)?

推荐意见 13: JIAU 的诊治需要与眼科医生密切合作; 对所有 JIA 患儿建议常规进行定期眼科筛查以便及时诊断; JIAU 的治疗以保护视力为首要原则, 规范使用局部和全身药物(证据等级 4, 推荐强度 C)。

当怀疑或诊断为 JIA 时, 建议在诊断后的 6 周内进行葡萄膜炎的眼科筛查, 包括单眼适龄视力测试、眼压测量、裂隙灯检查、扩瞳的眼底镜检查等^[113]。JIAU 筛查的重点人群为起病年龄 < 7 岁, 病程不足 4 年, ANA 阳性, 少关节炎型和女性患儿等, 结合不同的 JIA 亚型和发生 JIAU 危险度, 进行不同频度的筛查^[4, 114]。JIAU 的治疗包括局部和全身治疗。局部糖皮质激素治疗, 首选 1% 泼尼松龙或者 0.1% 的地塞米松滴眼液^[4, 113-116]。全身治疗包括传统甲氨蝶呤和生物制剂治疗, 甲氨蝶呤皮下注射剂型的生物利用度更高^[117-118]; 生物制剂首选 TNF 抑制剂, 推荐顺序为阿达木单抗、英夫利昔单抗、戈利木单抗, 不推荐应用受体融合蛋白类^[119-125]; 其他药物还包括霉酚酸酯、环孢素、阿巴西普、托珠单抗、利妥昔单抗、Janus 激酶抑制剂等^[126-132]。JIAU 症状缓解后, 建议首先减停局部和全身糖皮质激素, 病情稳定至少 2 年, 再减量改善疾病抗风湿药物^[4, 114-115, 133]。

临床问题 14: 如何诊断、治疗 JIA 合并间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)?

推荐意见 14: 推荐常规使用高分辨率胸部 CT 对 JIA 合并 ILD 患儿进行早期诊断、病情评估及指导治疗方案选择(证据等级 4, 推荐强度 C)。糖皮质激素联合免疫抑制剂是 JIA 相关 ILD 的主要治疗选择(证据等级 4, 推荐强度 C)。

JIA 可合并 ILD^[134-135]; RF 阳性, ANA 阳性的 JIA 患儿更易合并 ILD^[134]。高分辨率胸部 CT、肺功能(尤其是 CO 弥散功能)可以评估肺部病变的严重程度, 监测肺病变的进展和疗效^[135-137]。涎液化糖链抗原是一种有价值的 ILD 生物标志物^[137-138]。糖皮



质激素是 JIA 相关 ILD 的主要治疗药物,必要时可大剂量甲泼尼龙冲击^[136];联合药物包括环磷酰胺、霉酚酸酯、他克莫司等^[136]。托珠单抗可能是多关节炎型 JIA 相关 ILD 的治疗选择^[139]。

临床问题 15: 如何诊断、治疗 JIA 相关骨质疏松?

推荐意见 15: 推荐参照 2013 年国际临床骨密度测量学会指南,结合骨密度检查可诊断 JIA 相关骨质疏松(证据等级 3b,推荐强度 B)。JIA 相关骨质疏松的治疗需要从营养支持、控制原发病、减少激素暴露等多方面综合管理(证据等级 4,推荐强度 C)。

JIA 相关骨质疏松发生的危险因素包括 JIA 疾病活动、长期糖皮质激素治疗、运动减少、蛋白质和(或)热量营养不良、钙和(或)维生素 D 摄入量不足等^[140-142]。根据 2013 年国际临床骨密度测量学会指南,在无局部疾病或高能量创伤时,发现 1 个或多个椎体压缩性骨折即可诊断为骨质疏松症;若无椎体压缩性骨折,骨质疏松症的诊断需具备临床显著骨折史和骨密度 Z 值<-2.0(需根据年龄、性别和体型进行适当调整),临床显著骨折史包括<10 岁有 2 处及以上的长骨骨折,或到 19 岁期间的任何年龄有 3 处及以上的长骨骨折^[143]。

JIA 相关骨质疏松的治疗主要包括合理饮食、充足维生素 D(400~600 U/d)及元素钙(婴幼儿期 500 mg/d,学龄前期 500~800 mg/d,青春期 800~1 000 mg/d)的摄入、运动干预。积极控制 JIA 疾病,减少糖皮质激素使用剂量及疗程,抗 TNF- α 治疗对减少骨丢失具有积极作用^[144]。若发生骨折严重影响生活质量,或上述措施仍不能改善骨质疏松,可考虑使用双磷酸盐。

由于篇幅所限,本指南仅遴选国内儿童风湿病专科医师较为关注的 15 个临床核心问题进行循证、解答,尚不能覆盖非全身型 JIA 每一种亚型诊治的全过程。随着新的研究证据,尤其是高质量科研成果的不断涌现,每 5 年指南也将会不断更新和完善。本指南制订工作组基于当前证据检索情况,提出以下未来进一步研究方向,JIA 早期诊断及精准分型相关生物标志物选择;JIA 新的生物靶向治疗策略;JIA 患儿从儿科到成人的过渡转接;多模态影像技术在 JIA 诊治中的作用等。

(刘大玮 唐雪梅 宋红梅 杨军 俞海国
周伟 刘海梅 曾萍 执笔)

指导委员会成员:中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院

(宋红梅);重庆医科大学附属儿童医院(唐雪梅);深圳市儿童医院(杨军);南京医科大学附属儿童医院(俞海国);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(周伟);复旦大学附属儿科医院(孙利);广州市妇女儿童医疗中心(曾萍)

秘书组:重庆医科大学附属儿童医院(刘大玮、孙磊、张志勇、张宇)

证据评价组:重庆医科大学附属儿童医院(刘大玮、孙磊);中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院(马明圣);深圳市儿童医院(夏宇);南京医科大学附属儿童医院(樊志丹);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(张晨星);复旦大学附属儿科医院(刘海梅、龚一女、李一帆);广州市妇女儿童医疗中心(曾华松、唐盈);兰州大学基础医学院循证医学中心(杨楠);兰州大学公共卫生学院(刘辉、孙雅佳)

共识专家组成员(以单位和姓名首字拼音排序):安徽医科大学第一附属医院(胡鹏);成都市妇女儿童中心医院(李莎、张伟);重庆医科大学附属第二医院(唐琳);广西医科大学第一附属医院(农光民);贵阳市妇幼保健院(蒋新辉);河北医科大学第二医院(戎赞华);华中科技大学同济医院(卢慧玲);吉林大学白求恩第一医院(杨思睿);江西省儿童医院(刘小惠);南方医科大学南方医院(孙良忠);内蒙古自治区人民医院(李志祥);青岛大学附属医院(张秋业);上海交通大学医学院附属新华医院(郭桂梅);上海市儿童医院(郝胜);首都儿科研究所附属儿童医院(李建国);首都医科大学附属北京儿童医院(毛华伟);苏州大学附属儿童医院(李晓忠);温州医科大学附属第二医院(郑雯洁);西安市儿童医院(李小青);厦门大学附属第一医院(肖继红);新疆乌鲁木齐市中心医院(儿童医院)(赵冬梅);云南省第一人民医院(王亚军);浙江大学医学院附属儿童医院(郭莉、卢美萍);中南大学湘雅二医院(吴小川)

外审专家组成员:重庆医科大学附属儿童医院(杨锡强);重庆医科大学附属第二医院(赵晓东);天津市儿童医院(胡坚)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, pediatric rheumatology international trials organization international consensus[J]. J Rheumatol, 2019, 46(2):190-197. DOI: 10.3899/jrheum.180168.
- [2] Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(6): 819-828. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213030.
- [3] Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2022, 74(4): 553-569. DOI: 10.1002/art.42037.
- [4] Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/arthritis foundation guideline for the screening, monitoring, and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2019, 71(6):703-716. DOI: 10.1002/acr.23871.



- [5] Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for nonpharmacologic therapies, medication monitoring, immunizations, and imaging[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(4):570-585. DOI: 10.1002/art.42036.
- [6] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版) [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [7] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the right statement[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2): 128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [8] Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 [J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(2): 390-392.
- [9] Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood[J]. *J Rheumatol*, 1995, 22(8):1566-1569.
- [10] Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997 [J]. *J Rheumatol*, 1998, 25(10): 1991-1994.
- [11] Martini A. Are the number of joints involved or the presence of psoriasis still useful tools to identify homogeneous disease entities in juvenile idiopathic arthritis? [J]. *J Rheumatol*, 2003, 30(9):1900-1903.
- [12] Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(9): 1437-1439. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201388.
- [13] Hofer MF, Mouy R, Prieur AM. Juvenile idiopathic arthritides evaluated prospectively in a single center according to the Durban criteria[J]. *J Rheumatol*, 2001, 28(5):1083-1090.
- [14] Kaya Akca U, Batu ED, Sener S, et al. The performances of the ILAR, ASAS, and PRINTO classification criteria in ERA patients: a comparison study[J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(6):1785-1792. DOI: 10.1007/s10067-022-06080-8.
- [15] Sharma A, Kapil D. Lessons of the month 2: tubercular osteomyelitis of the knee involving the growth plate in a young girl mimicking oligoarticular juvenile idiopathic arthritis[J]. *Clin Med (Lond)*, 2022, 22(4):373-375. DOI: 10.7861/clinmed.2022-0129.
- [16] Orczyk K, Świdrowska-Jaros J, Smolewska E. When a patient suspected with juvenile idiopathic arthritis turns out to be diagnosed with an infectious disease-a review of Lyme arthritis in children[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017, 15(1):35. DOI: 10.1186/s12969-017-0166-0.
- [17] Talukder MK, Islam MI, Rahman SA, et al. Poncet's disease (tubercular rheumatism)-a case report[J]. *Mymensingh Med J*, 2014, 23(4):814-817.
- [18] Yothakol N, Charuvani S, Siriwanarangsun P, et al. Synovial osteochondromatosis mimicking juvenile idiopathic arthritis in an adolescent: a case-based review [J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(8): 2571-2580. DOI: 10.1007/s10067-022-06224-w.
- [19] Junaid S, Gnananathan V, Malhotra K, et al. Tumours and tumour-like lesions of joints: differential diagnoses in a paediatric population compared to adults[J]. *Br J Radiol*, 2021, 94(1120):20201389. DOI: 10.1259/bjr.20201389.
- [20] Tamashiro MS, Aikawa NE, Campos LM, et al. Discrimination of acute lymphoblastic leukemia from systemic-onset juvenile idiopathic arthritis at disease onset[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2011, 66(10): 1665-1669. DOI: 10.1590/s1807-59322011001000001.
- [21] Breda L, Nozzi M, De Sanctis S, et al. Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic diseases: an update[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2010, 40(1):53-72. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.12.001.
- [22] Castberg FC, Kjaergaard S, Mosig RA, et al. Multicentric osteolysis with nodulosis and arthropathy (MONA) with cardiac malformation, mimicking polyarticular juvenile idiopathic arthritis: case report and literature review[J]. *Eur J Pediatr*, 2013, 172(12): 1657-1663. DOI: 10.1007/s00431-013-2102-8.
- [23] Fathalla BM, Elgabaly EA, Tayoun AA. Coexistence of a novel WISP3 pathogenic variant and an MEFV mutation in an Arabic family with progressive pseudorheumatoid dysplasia mimicking polyarticular juvenile idiopathic arthritis[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2020, 18(1): 69. DOI: 10.1186/s12969-020-00462-5.
- [24] Kisla Ekinci RM, Balci S, Dogan H, et al. Camptodactyly-arthropathy-coxa vara-pericarditis syndrome resembling juvenile idiopathic arthritis: a single-center experience from southern Turkey[J]. *Mol Syndromol*, 2021, 12(2): 112-117. DOI: 10.1159/000513111.
- [25] Torgutalp M, Durmaz CD, Karabulut HG, et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy mimicking juvenile idiopathic arthritis: a novel SLC02A1 mutation and imaging findings[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2019, 158(3): 126-132. DOI: 10.1159/000500988.
- [26] Gun K, Uludag M, Unalan H, et al. A 14-year-old girl with Smith-McCort dysplasia misdiagnosed as seronegative juvenile idiopathic arthritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2012, 15(3):e55-57. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2011.01690.x.
- [27] Wu J, Wang L, Xu Y, et al. Multicentric carpo-tarsal osteolysis syndrome mimicking juvenile idiopathic arthritis: two case reports and review of the literature[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 745812. DOI: 10.3389/fped.2021.745812.
- [28] Moghadam SH, Tavasoli AR, Modaresi M, et al. Farber disease: report of three cases with joint involvement mimicking juvenile idiopathic arthritis[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2019, 19(4):521-525.
- [29] Cimaz R, Vijay S, Haase C, et al. Attenuated type I mucopolysaccharidosis in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: a series of 13 patients with Scheie syndrome[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2006, 24(2): 196-202.
- [30] Turkucar S, Makay B, Tatari H, et al. Pigmented villonodular synovitis: four pediatric cases and brief review of literature[J]. *J Postgrad Med*, 2019, 65(4): 233-236. DOI: 10.4103/jpgm.JPGM_305_19.
- [31] Karami M, Soleimani M, Shiari R. Pigmented villonodular synovitis in pediatric population: review of literature and a case report[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2018, 16(1): 6. DOI: 10.1186/s12969-018-0222-4.
- [32] Sezer M, Aydın F, Kurt T, et al. Prediction of inactive disease and relapse in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis[J]. *Mod Rheumatol*, 2021, 31(5):1025-1030. DOI:



- 10.1080/14397595.2020.1836788.
- [33] Yue X, Huang B, Hincapie AL, et al. Prescribing patterns and impact of factors associated with time to initial biologic therapy among children with non-systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. *Paediatr Drugs*, 2021, 23(2):171-182. DOI: 10.1007/s40272-021-00436-4.
 - [34] Campanillo-Marques R, Bogas M, Ramos F, et al. Prognostic value of antinuclear antibodies in juvenile idiopathic arthritis and anterior uveitis. Results from a systematic literature review [J]. *Acta Reumatol Port*, 2014, 39(2): 116-122.
 - [35] Gilliam BE, Chauhan AK, Low JM, et al. Measurement of biomarkers in juvenile idiopathic arthritis patients and their significant association with disease severity: a comparative study[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26(3): 492-497.
 - [36] Concannon A, Reed P, Ostring G. Incidence, clinical manifestations, and severity of juvenile idiopathic arthritis among maori and pacific island children[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2019, 71(9): 1270-1275. DOI: 10.1002/acr.23757.
 - [37] Haasnoot AJ, van Tent-Hoeve M, Wulffraat NM, et al. Erythrocyte sedimentation rate as baseline predictor for the development of uveitis in children with juvenile idiopathic arthritis[J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 159(2): 372-377.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.11.007.
 - [38] Castillo-Vilella M, Giménez N, Tandaipan JL, et al. Clinical remission and subsequent relapse in patients with juvenile idiopathic arthritis: predictive factors according to therapeutic approach[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2021, 19(1):130. DOI: 10.1186/s12969-021-00607-0.
 - [39] Berntson L, Nardal E, Fasth A, et al. Anti-type II collagen antibodies, anti-CCP, IgA RF and IgM RF are associated with joint damage, assessed eight years after onset of juvenile idiopathic arthritis (JIA) [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2014, 12:22. DOI: 10.1186/1546-0096-12-22.
 - [40] Żuber Z, Turowska-Heydel D, Sobczyk M, et al. Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis[J]. *Reumatologia*, 2015, 53(3): 125-130. DOI: 10.5114/reum.2015.53133.
 - [41] Brijendra P, Sudhakar M, Pal S, et al. Magnetic resonance imaging findings in the sternoclavicular joint in juvenile idiopathic arthritis and comparison with clinical examination[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(6): 2351-2359. DOI: 10.1007/s10067-020-05525-2.
 - [42] Mazzoni M, Pistorio A, Magnaguagno F, et al. Predictive value of magnetic resonance imaging in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2023, 75(1):198-205. DOI: 10.1002/acr.24757.
 - [43] Hemke R, van den Berg JM, Nusman CM, et al. Contrast-enhanced MRI findings of the knee in healthy children; establishing normal values[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(3):1167-1174. DOI: 10.1007/s00330-017-5067-6.
 - [44] Collado P, Jousse-Joulin S, Alcalde M, et al. Is ultrasound a validated imaging tool for the diagnosis and management of synovitis in juvenile idiopathic arthritis? A systematic literature review[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(7):1011-1019. DOI: 10.1002/acr.21644.
 - [45] Jia K, Li X, An J, et al. Comparing clinical and radiographic characteristics of chronic diffuse sclerosing osteomyelitis and craniofacial fibrous dysplasia in the mandible[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2021, 79(5): 1053-1061. DOI: 10.1016/j.joms.2020.11.014.
 - [46] Chhabra A, Robinson C, Houghton K, et al. Long-term outcomes and disease course of children with juvenile idiopathic arthritis in the ReACCh-Out cohort: a two-centre experience[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(12): 3727-3730. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa118.
 - [47] Wong SC, MacRae VE, Gracie JA, et al. Inflammatory cytokines in juvenile idiopathic arthritis: effects on physical growth and the insulin-like-growth factor axis[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2008, 18(5): 369-378. DOI: 10.1016/j.ghir.2008.01.006.
 - [48] Berntson L, Nardal E, Aalto K, et al. HLA-B27 predicts a more chronic disease course in an 8-year followup cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2013, 40(5): 725-731. DOI: 10.3899/jrheum.121257.
 - [49] Lipinska J, Lipinska S, Kasielski M, et al. Anti-MCV and anti-CCP antibodies-diagnostic and prognostic value in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) [J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(11): 2699-2706. DOI: 10.1007/s10067-016-3355-1.
 - [50] Flatø B, Lien G, Smerdel A, et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years [J]. *J Rheumatol*, 2003, 30(2): 386-393.
 - [51] Vilaiyuk S, Soponkanaporn S, Jaovisidha S, et al. A retrospective study on 158 Thai patients with juvenile idiopathic arthritis followed in a single center over a 15-year period[J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(12): 1342-1350. DOI: 10.1111/1756-185X.12637.
 - [52] Vilca I, Munitis PG, Pistorio A, et al. Predictors of poor response to methotrexate in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: analysis of the PRINTO methotrexate trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(8): 1479-1483. DOI: 10.1136/ard.2009.120840.
 - [53] Bertilsson L, Andersson-Gäre B, Fasth A, et al. Disease course, outcome, and predictors of outcome in a population-based juvenile chronic arthritis cohort followed for 17 years[J]. *J Rheumatol*, 2013, 40(5): 715-724. DOI: 10.3899/jrheum.120602.
 - [54] Tonni I, Borghesi A, Tonesi S, et al. An ultrasound protocol for temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study[J]. *Dentomaxillofac Radiol*, 2021, 50(8):20200399. DOI: 10.1259/dmfr.20200399.
 - [55] van der Krogt J, Verkuil F, van Gulik EC, et al. Comparison of contrast-enhanced MRI features of the (teno)synovium in the wrist of patients with juvenile idiopathic arthritis and pediatric controls[J]. *Rheumatol Int*, 2022, 42(7): 1257-1264. DOI: 10.1007/s00296-021-05041-9.
 - [56] Kotecki M, Gietka P, Posadzy M, et al. Radiographs and MRI of the cervical spine in juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional retrospective study[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(24):5798. DOI: 10.3390/jcm10245798.
 - [57] 吴西博, 霍亚玲, 景丹. MSUS 及 MRI 对早期活动性幼年特发性关节炎关节病变的诊断价值 [J]. *国际医药卫生导报*, 2021, 27(7): 1076-1078. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1007-1245.2021.07.035.
 - [58] Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis[J].



- Pediatr Rheumatol Online J, 2016, 14(1): 23. DOI: 10.1186/s12969-016-0085-5.
- [59] Lovell DJ, Brunner HI, Reiff AO, et al. Long-term outcomes in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis receiving adalimumab with or without methotrexate[J]. RMD Open, 2020, 6(2): e001208. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001208.
- [60] Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis[J]. J Rheumatol, 2004, 31(11): 2290-2294.
- [61] Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011, 63(7): 929-936. DOI: 10.1002/acr.20497.
- [62] Golhen K, Wiskill C, Yeh C, et al. Value of literature review to inform development and use of biologics in juvenile idiopathic arthritis[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 909118. DOI: 10.3389/fped.2022.909118.
- [63] Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(7):1202-1209. DOI: 10.1002/1529-0131(199707)40:7<1202::AID-ART3>3.0.CO;2-R.
- [64] Shi CL, Zhang Y, Zhang ZY, et al. Comparative efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and network meta-analysis[J]. Indian Pediatr, 2021, 58(2):162-168.
- [65] Hull RG. Guidelines for management of childhood arthritis [J]. Rheumatology (Oxford), 2001, 40(11): 1309-1312. DOI: 10.1093/rheumatology/40.11.1309.
- [66] Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis[J]. Pediatrics, 2002, 109(1): 109-115. DOI: 10.1542/peds.109.1.109.
- [67] Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2019, 71(6): 717-734. DOI: 10.1002/acr.23870.
- [68] Blazina Š, Markelj G, Avramović MZ, et al. Management of juvenile idiopathic arthritis: a clinical guide[J]. Paediatr Drugs, 2016, 18(6): 397-412. DOI: 10.1007/s40272-016-0186-0.
- [69] Momah T, Ray L. Juvenile idiopathic arthritis: old disease, new tactics[J]. J Fam Pract, 2019, 68(2):E8-E13.
- [70] Moore RA, Derry S, Makinson GT, et al. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports[J]. Arthritis Res Ther, 2005, 7(3): R644-665. DOI: 10.1186/ar1704.
- [71] Serebrova Y, Prokofiev AB, Zhuravleva MV, et al. Comorbidity and polymorbidity in adults and children in the light of the problem of nsaid-gastropathy[J]. Eksp Klin Gastroenterol, 2016, (6):80-88.
- [72] Cardile S, Martinelli M, Barabino A, et al. Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(5):1877-1883. DOI: 10.3748/wjg.v22.i5.1877.
- [73] Yap PR, Goh KL. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) induced dyspepsia[J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(35): 5073-5081. DOI: 10.2174/1381612821666150915105738.
- [74] Pok L, Shabaruddin FH, Dahlui M, et al. Clinical and economic implications of upper gastrointestinal adverse events in Asian rheumatological patients on long-term non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21(5): 943-951. DOI: 10.1111/1756-185X.13256.
- [75] Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes[J]. J Clin Epidemiol, 2013, 66(2): 151-157. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.01.006.
- [76] Fráňová J, Fingerhutová Š, Kobrová K, et al. Methotrexate efficacy, but not its intolerance, is associated with the dose and route of administration[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2016, 14(1): 36. DOI: 10.1186/s12969-016-0099-z.
- [77] Saougou IG, Markatseli TE, Voulgari PV, et al. Current therapeutic options for the treatment of juvenile idiopathic arthritis[J]. Curr Rheumatol Rev, 2021, 17(1): 41-57. DOI: 10.2174/1573403X16999200917151805.
- [78] Hügler B, van Dijkhuizen E. MTX intolerance in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(7): 1482-1488. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa139.
- [79] Hügler B. MTX intolerance in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis[J]. Z Rheumatol, 2019, 78(7):620-626. DOI: 10.1007/s00393-019-0644-5.
- [80] Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, et al. Methotrexate-associated pneumonitis and rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: current concepts for the diagnosis and treatment[J]. Front Med (Lausanne), 2019, 6:238. DOI: 10.3389/fmed.2019.00238.
- [81] Ortiz-Alvarez O, Morishita K, Avery G, et al. Guidelines for blood test monitoring of methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis[J]. J Rheumatol, 2004, 31(12): 2501-2506.
- [82] Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2014, 41(6):1049-1060. DOI: 10.3899/jrheum.130738.
- [83] Foell D, Frosch M, Schulze zur Wiesch A, et al. Methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis: when is the right time to stop? [J]. Ann Rheum Dis, 2004, 63(2):206-208. DOI: 10.1136/ard.2003.005686.
- [84] Alcântara AC, Leite CA, Leite AC, et al. A longterm prospective real-life experience with leflunomide in juvenile idiopathic arthritis[J]. J Rheumatol, 2014, 41(2): 338-344. DOI: 10.3899/jrheum.130294.
- [85] Ayaz NA, Karadağ ŞG, Çakmak F, et al. Leflunomide treatment in juvenile idiopathic arthritis[J]. Rheumatol Int, 2019, 39(9): 1615-1619. DOI: 10.1007/s00296-019-04385-7.
- [86] Chickermane PR, Khubchandani RP. Evaluation of the benefits of sequential addition of leflunomide in patients with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis failing standard dose methotrexate[J]. Clin Exp



- Rheumatol, 2015, 33(2):287-292.
- [87] Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 59(6):762-784. DOI: 10.1002/art.23721.
 - [88] Hügler B, Horneff G. The role of synthetic drugs in the biologic era: therapeutic strategies for treating juvenile idiopathic arthritis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(5):703-714. DOI: 10.1517/14656566.2016.1133592.
 - [89] Doyno C, Sobieraj DM, Baker WL. Toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine following therapeutic use or overdose[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2021, 59(1):12-23. DOI: 10.1080/15563650.2020.1817479.
 - [90] 孙利, 龚一女, 陈倩, 等. 羟氯喹在儿童患者的应用及其安全性观察 [J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(2): 107-112. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200622-00656.
 - [91] Antonarakis GS, Blanc A, Courvoisier DS, et al. Effect of intra-articular corticosteroid injections on pain and mouth opening in juvenile idiopathic arthritis with temporomandibular involvement: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2020, 48(8): 772-778. DOI: 10.1016/j.jcms.2020.06.010.
 - [92] Jennings H, Hennessy K, Hendry GJ. The clinical effectiveness of intra-articular corticosteroids for arthritis of the lower limb in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2014, 12:23. DOI: 10.1186/1546-0096-12-23.
 - [93] Ravelli A, Davi S, Bracciolini G, et al. Intra-articular corticosteroids versus intra-articular corticosteroids plus methotrexate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentre, prospective, randomised, open-label trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10072): 909-916. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30065-X.
 - [94] Papadopoulou C, Kostik M, Gonzalez-Fernandez MI, et al. Delineating the role of multiple intraarticular corticosteroid injections in the management of juvenile idiopathic arthritis in the biologic era[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(7): 1112-1120. DOI: 10.1002/acr.21947.
 - [95] Jones AP, Clayton D, Nkhoma G, et al. Different corticosteroid induction regimens in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: the SIRJIA mixed-methods feasibility study[J]. *Health Technol Assess*, 2020, 24(36):1-152. DOI: 10.3310/hta24360.
 - [96] Bhardwaj U, Bagri NK, Lodha R, et al. Efficacy of pulse dexamethasone in non-systemic juvenile idiopathic arthritis: a double-blind randomized controlled trial[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(8): 3370-3377. DOI: 10.1093/rheumatology/keab914.
 - [97] Lovell DJ, Johnson AL, Huang B, et al. Risk, Timing, and predictors of disease flare after discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in children with polyarticular forms of juvenile idiopathic arthritis with clinically inactive disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(9):1508-1518. DOI: 10.1002/art.40509.
 - [98] Chang CY, Meyer RM, Reiff AO. Impact of medication withdrawal method on flare-free survival in patients with juvenile idiopathic arthritis on combination therapy[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015, 67(5):658-666. DOI: 10.1002/acr.22477.
 - [99] Aquilani A, Marafon DP, Marasco E, et al. Predictors of flare following etanercept withdrawal in patients with rheumatoid factor-negative juvenile idiopathic arthritis who reached remission while taking medication[J]. *J Rheumatol*, 2018, 45(7): 956-961. DOI: 10.3899/jrheum.170794.
 - [100] Simonini G, Ferrara G, Pontikaki I, et al. Flares after withdrawal of biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: clinical and laboratory correlates of remission duration[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(7): 1046-1051. DOI: 10.1002/acr.23435.
 - [101] Gerriets V, Goyal A, Khaddour K. Tumor necrosis factor inhibitors [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
 - [102] Sevcic K, Orban I, Brodszky V, et al. Experiences with tumour necrosis factor- α inhibitors in patients with juvenile idiopathic arthritis: hungarian data from the national institute of rheumatology and physiotherapy registry[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50(7): 1337-1340. DOI: 10.1093/rheumatology/ker103.
 - [103] Shenoi S, Wallace CA. Tumor necrosis factor inhibitors in the management of juvenile idiopathic arthritis: an evidence-based review[J]. *Paediatr Drugs*, 2010, 12(6): 367-377. DOI: 10.2165/11532610-000000000-00000.
 - [104] Aeschlimann FA, Chong SL, Lyons TW, et al. Risk of serious infections associated with biologic agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analyses[J]. *J Pediatr*, 2019, 204: 162-171. e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.08.065.
 - [105] Horne A, Delcoigne B, Palmblad K, et al. Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer before and after the introduction of biological therapies[J]. *RMD Open*, 2019, 5(2):e001055. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001055.
 - [106] Azevedo SA, Ramos Rodrigues J, Guimarães F, et al. Strategies for the withdrawal of classic and biological DMARD in clinically inactive patients with juvenile idiopathic arthritis[J]. *Acta Reumatol Port*, 2020, 45(3): 229-232.
 - [107] Klotsche J, Minden K, Niewerth M, et al. Time spent in inactive disease before MTX withdrawal is relevant with regard to the flare risk in patients with JIA[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(7): 996-1002. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211968.
 - [108] Currie GR, Pham T, Twilt M, et al. Perspectives of pediatric rheumatologists on initiating and tapering biologics in patients with juvenile idiopathic arthritis: a formative qualitative study[J]. *Patient*, 2022, 15(5): 599-609. DOI: 10.1007/s40271-022-00575-x.
 - [109] Halyabar O, Mehta J, Ringold S, et al. Treatment withdrawal following remission in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review of the literature[J]. *Paediatr Drugs*, 2019, 21(6): 469-492. DOI: 10.1007/s40272-019-00362-6.
 - [110] Guzman J, Oen K, Huber AM, et al. The risk and nature of flares in juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(6): 1092-1098. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-207164.
 - [111] El Tal T, Ryan M, Feldman B, et al. Consensus approach to a treat-to-target strategy in juvenile idiopathic arthritis care: report from the 2020 PR-COIN consensus conference [J]. *J Rheumatol*, 2022, 49(5): 497-503. DOI:



- 10.3899/jrheum.210709.
- [112] Klein-Wieringa IR, Brinkman D, Ten Cate R, et al. Update on the treatment of nonsystemic juvenile idiopathic arthritis including treatment-to-target: is (drug-free) inactive disease already possible? [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32(5): 403-413. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000727.
- [113] Neves LM, Haefeli LM, Hopker LM, et al. Monitoring and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: brazilian evidence-based practice guidelines[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022, 30(6): 1384-1398. DOI: 10.1080/09273948.2021.1876886.
- [114] Constantin T, Foeldvari I, Anton J, et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(8): 1107-1117. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213131.
- [115] Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C, et al. Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 49(1): 43-55. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.11.004.
- [116] Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification criteria for juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis[J]. *Am J Ophthalmol*, 2021, 228: 192-197. DOI: 10.1016/j.ajo.2021.03.055.
- [117] Kostik MM, Gaidar EV, Hynnes AY, et al. Methotrexate treatment may prevent uveitis onset in patients with juvenile idiopathic arthritis: experiences and subgroup analysis in a cohort with frequent methotrexate use[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(4):714-718.
- [118] Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(7): 2191-2201. DOI: 10.1002/art.20288.
- [119] Cecchin V, Zannin ME, Ferrari D, et al. Longterm safety and efficacy of adalimumab and infliximab for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2018, 45(8): 1167-1172. DOI: 10.3899/jrheum.171006.
- [120] Quartier P, Baptiste A, Despert V, et al. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(7): 1003-1011. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212089.
- [121] Jari M, Shiari R, Salehpour O, et al. Epidemiological and advanced therapeutic approaches to treatment of uveitis in pediatric rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 41. DOI: 10.1186/s13023-020-1324-x.
- [122] Li Y, Mao X, Tang X, et al. Efficacy and safety of anti-TNF α therapy for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Rheumatol Ther*, 2021, 8(2): 711-727. DOI: 10.1007/s40744-021-00296-x.
- [123] Xiong A, Liu D, Chen H, et al. The efficacy and safety of infliximab in refractory noninfectious uveitis: a meta-analysis of observational studies[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 620340. DOI: 10.3389/fphar.2021.620340.
- [124] Maccora I, Fusco E, Marrani E, et al. Changing evidence over time: updated meta-analysis regarding anti-TNF efficacy in childhood chronic uveitis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(2): 568-587. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa595.
- [125] Ming S, Xie K, He H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis: a meta-analysis and systematic review[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12:2005-2016. DOI: 10.2147/DDDT.S160431.
- [126] Ramanan AV, Guly CM, Keller SY, et al. Clinical effectiveness and safety of baricitinib for the treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis or chronic anterior antinuclear antibody-positive uveitis: study protocol for an open-label, adalimumab active-controlled phase 3 clinical trial (JUVE-BRIGHT) [J]. *Trials*, 2021, 22(1):689. DOI: 10.1186/s13063-021-05651-5.
- [127] Wen J, Hu H, Chen M, et al. Role of Janus Kinase (JAK) inhibitor in autoimmune ocular inflammation: a systematic review[J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 2324400. DOI: 10.1155/2021/2324400.
- [128] Little JA, Sen ES, Strike H, et al. The safety and efficacy of noncorticosteroid triple immunosuppressive therapy in the treatment of refractory chronic noninfectious uveitis in childhood[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(1): 136-139. DOI: 10.3899/jrheum.130594.
- [129] Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M, et al. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2001, 40(8):907-913. DOI: 10.1093/rheumatology/40.8.907.
- [130] Birolo C, Zannin ME, Arsenyeva S, et al. Comparable efficacy of abatacept used as first-line or second-line biological agent for severe juvenile idiopathic arthritis-related uveitis[J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(11): 2068-2073. DOI: 10.3899/jrheum.151389.
- [131] Ramanan AV, Dick AD, Guly C, et al. Tocilizumab in patients with anti-TNF refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (APTITUDE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2(3): e135-e141. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30008-4.
- [132] Miserocchi E, Modorati G, Berchicci L, et al. Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis[J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(6): 782-786. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306790.
- [133] Horton S, Jones AP, Guly CM, et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: 5-year follow-up of the bristol participants of the SYCAMORE trial[J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 207: 170-174. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.06.007.
- [134] 胡媛, 卢美萍, 滕丽萍, 等. 幼年特发性关节炎肺胸膜病变的相关因素分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(8): 783-786. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.08.002.
- [135] Ramamurthy MB, Goh DY, Lim MT. Rare lung diseases: interstitial lung diseases and lung manifestations of rheumatological diseases[J]. *Indian J Pediatr*, 2015, 82(10):956-961. DOI: 10.1007/s12098-015-1867-3.
- [136] 亚太医学生物免疫学会儿童过敏免疫风湿病分会,《中国



- 实用儿科杂志》编辑委员会. 儿童免疫相关性疾病临床实用热点问题专家建议系列之二——中国儿童结缔组织疾病相关间质性肺病诊治专家建议[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(3): 174-179. DOI: 10.19538/j.ek2020030602.
- [137] El-Beheidy R, Domouky AM, Zidan H, et al. Serum KL-6 as predictive and prognostic marker of interstitial lung disease in childhood connective tissue diseases: a pilot study[J]. Reumatismo, 2021, 73(3). DOI: 10.4081/reumatismo.2021.1399.
- [138] Kilinc AA, Arslan A, Yildiz M, et al. Serum KL-6 level as a biomarker of interstitial lung disease in childhood connective tissue diseases: a pilot study[J]. Rheumatol Int, 2020, 40(10): 1701-1706. DOI: 10.1007/s00296-019-04485-4.
- [139] Maruyama Y, Shigemura T, Kobayashi N, et al. Efficacy of tocilizumab for interstitial lung disease associated with polyarticular juvenile idiopathic arthritis[J]. Pediatr Int, 2022, 64(1): e14737. DOI: 10.1111/ped.14737.
- [140] Janicka-Szczepaniak M, Orczyk K, Szymbor K, et al. Is it possible to predict a risk of osteoporosis in patients with juvenile idiopathic arthritis? A study of serum levels of bone turnover markers[J]. Acta Biochim Pol, 2018, 65(2): 297-302. DOI: 10.18388/abp.2017_2561.
- [141] LeBlanc CM, Ma J, Taljaard M, et al. Incident vertebral fractures and risk factors in the first three years following glucocorticoid initiation among pediatric patients with rheumatic disorders[J]. J Bone Miner Res, 2015, 30(9): 1667-1675. DOI: 10.1002/jbmr.2511.
- [142] Burnham JM, Shults J, Dubner SE, et al. Bone density, structure, and strength in juvenile idiopathic arthritis: importance of disease severity and muscle deficits[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(8): 2518-2527. DOI: 10.1002/art.23683.
- [143] Bishop N, Arundel P, Clark E, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 pediatric official positions[J]. J Clin Densitom, 2014, 17(2): 275-280. DOI: 10.1016/j.jocd.2014.01.004.
- [144] Brabnikova Maresova K, Jarosova K, Pavelka K, et al. Bone status in adults with early-onset juvenile idiopathic arthritis following 1-year anti-TNF α therapy and discontinuation of glucocorticoids[J]. Rheumatol Int, 2013, 33(8): 2001-2007. DOI: 10.1007/s00296-013-2678-3.

· 作者须知 ·

中华儿科杂志稿件撰写要求

一、论著、临床研究与实践

可按序言、资料(对象)和方法、结果、讨论四部分的结构进行撰写。

前言应简要阐明研究设计的背景、采用的研究方法及其拟达到的目的,可引用文献,以 200~300 字为宜。研究方法中应明确提出研究类型,研究类型的关键信息也需在摘要和文题中体现。具体内容包括:(1)临床研究或实验研究;(2)前瞻性研究或回顾性研究;(3)病例系列研究、病例对照研究、队列研究、非随机对照研究或随机对照研究。结果需与方法一一对应,避免出现评论性语句。讨论中出现的结果必须在前文结果部分有所表述。

二、综述、Meta 分析、系统分析

综述是对某一领域内某一问题的研究现状;可结合作者的研究结果和观点进行客观归纳和陈述。应选择目前研究进展较快的主题,不宜选择发展平缓的主题。应尽量选择 5 年以内的文献进行综述。行文采用第三人称,应避免直接阐述作者的观点。

Meta 分析需严格选择符合要求的文献(临床随机对照

研究)进行分析,有严格的选择与剔除标准,主题选择得当,方法科学严谨。检索数据库遴选全面、具有代表性,文献来源期刊也要进行适当遴选。

三、病例报告、临床病例(理)讨论

病例报告应选择诊治过程有特殊之处,能够为临床诊治同类病例提供启示的病例;避免进行罕见病例的简单累积。病例资料应详尽,包括主诉、现病史、既往史、体检、实验室检查、影像学检查、诊断、治疗方式、病理学检查、预后等。尤其是对诊断、治疗有重要参考意义的检查结果,需重点描述。有创新的治疗手段也应详述。讨论部分应结合病例的诊治特点进行简要点评,避免进行文献综述。

四、共识与临床指南

有科学的前期研究铺垫,有循证医学证据支持,制定方为学科学术代表群体,内容经过充分的专家论证。

五、会议(座谈)纪要、消息、其他

会议纪要和消息应按照新闻稿的要求撰写,需具备时间、地点、人物、事件的起因、经过、结果六要素。

