

DOI:10.3969/j.issn.1003-515X.2011.21.027

2011年美国风湿病学会关于幼年特发性关节炎的治疗建议

屠志强, 蔡宇波, 曹兰芳

(上海交通大学医学院附属仁济医院 儿科, 上海 200001)

2011 American College of Rheumatology Recommendations for Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis

TU Zhi-qiang, CAI Yu-bo, CAO Lan-fang

(Department of Pediatrics, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200001, China)

摘要: 幼年特发性关节炎(JIA)是一大类以关节损害为主,同时伴有全身多系统累及的儿童慢性风湿病。其发病机制复杂,且尚未完全明确,虽然不断更改治疗方案,但预后仍不理想。因此,2010年美国风湿病学会更新了JIA治疗建议。该建议中强调了JIA患儿的病情存在明显的个体差异,其治疗自始至终需要根据不同个体的病情制定不同的治疗方案。该建议将JIA患儿分为5种治疗组别,针对不同的组别,明确提出了不同的治疗计划,为儿科临床医师提供了很好的诊疗指南。同时该建议还针对各个组别描述了不良预后的临床表现和疾病活动状况的评估标准,可为疾病的预后判断和更改治疗方案提供一定的线索。

实用儿科临床杂志, 2011, 26(21): 1689-1692

关键词: 幼年特发性关节炎; 治疗; 建议**中图分类号:** R729**文献标识码:** A**文章编号:** 1003-515X(2011)21-1689-04

国际风湿病联盟(ILAR)将一组原因不明的于16周岁之前发病,症状持续6周以上,并排除其他原因的关节炎定义为幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)。该病的发病率约为1/1 000,其症状常持续至成年,并可能导致严重的长期健康障碍,包括躯体残疾。近年来关于JIA治疗措施虽已取得重大进展,极大提高了患儿中、短期疗效,但远期预后仍较差。

为了制定关于JIA最有效最安全的治疗方案,美国风湿病学会(ACR)参照最近制定的慢作用药物(DMARDs)在类风湿性关节炎(RA)应用和糖皮质激素诱导性骨质疏松的治疗指南,制定关于JIA的治疗建议,其重点放在JIA的初始治疗和安全监察上,包括非甾体类抗炎药(NSAIDs),关节腔糖皮质激素注射,非生物类DMARDs,生物类DMARDs和对全身型关节炎的系统症状进行激素治疗。

1 JIA分组

该建议认为:JIA是一类异质性很强的疾病,虽然2001年ILAR将其分为7个不同的类别,但到目前为止可能因该分类太复杂,不适合临床实际情况,难以针对不同的JIA亚型制定不同的临床干预方案。因此ACR在该建议中为了简洁表示JIA的临床决策建议,提出“治疗组别”替代ILAR关于JIA疾病分类标准。由于详尽描述全身型关节炎的临床表现不切实际,在治疗建议中将全身型关节炎分为活动性全身症状组和活动性关节炎组。ACR在该建议中提出了将JIA分为5个治疗组别,并分别描述了这5个组别预后不良的临床表现以及疾病活动水平的评估标准。

1.1 ≤4个关节炎组 这组病例相当于ILAR分类中持续型少关节炎型、银屑病关节炎型、附着点炎症相关型和未分类型患儿,但整个病程中所累及的关节≤4个。患儿目前所累及关节是≤4个,但如果将来病变关节数目≥5个,那么就归为“≥5个关节炎组”中。而全身型关节炎或骶髂关节炎患儿将单独列组治疗。≤4个关节病变的关节炎组预后不良的特征和疾病活动度,见表1。

表1 ≤4个关节病变的关节炎组预后不良的特征和疾病活动度

预后不良特征(必须符合1条)

骶髂关节炎或颈椎关节炎

踝关节炎或腕关节炎和炎症标志物异常水平持续时间延长或升高

放射学检测有损伤的表现(骨质侵蚀或关节间隙缩小)

疾病活动度水平

低活动度(必须符合全部条件)

一个或更少的活动性关节炎

ESR和CRP水平正常

医师整体评估疾病活动<3/10

患者/家长的整体评估疾病状况<2/10

中度疾病活动(不符合低或高度疾病活动标准)

较低度疾病活动标准至少多1个或更多的项目

并且较高度疾病活动标准特征少于3个项目

高度疾病活动(必须满足至少3个条件)

活动性关节炎≥2个

ESR或CRP水平高于正常上限的2倍

医师整体评估疾病活动≥7/10

患者/家长的整体评估疾病状况≥4/10

1.2 ≥5个关节炎组 这组病例相当于ILAR分类中进展型少关节炎型、类风湿因子(RF)阴性多关节炎型、RF阳性多关节炎型、附着点炎症相关型和未分类型的患儿,整个病程中所累及的关节≥5个。这组患儿就诊时所累及关节数目不一定≥5个。全身型关节炎或骶髂关节炎患儿将单独列组治疗。≥5个关节病变的关节炎组预后不良的特征和疾病活动度,见表2。

1.3 活动性骶髂关节炎组 这组病例包括所有临床和影像学上具有活动性骶髂关节炎的病变。该组预计将包括ILAR中与附着点炎相关型和银屑病关节炎型,但也可

作者简介:屠志强,男,住院医师,硕士学位,研究方向为免疫性疾病。
通讯作者:曹兰芳,女,主任医师,教授,博士生导师,研究方向为免疫性疾病,电子信箱 cl530417@yahoo.com.cn。

能包括来自 ILAR 任何类型的患儿。髋膝关节炎组预后不良的特征和疾病活动度,见表3。

表2 ≥5个关节病变的关节炎组预后不良的特征和疾病活动度

预后不良特征(必须符合1条)
髋关节炎或颈椎关节炎
RF 阳性或抗环瓜氨酸肽抗体阳性
放射学检测有损伤的表现(骨质侵蚀或关节间隙缩小)
疾病活动度水平
低活动度(必须符合全部条件)
4个或更少的活动性关节炎
ESR 和 CRP 水平正常
医师整体评估疾病活动 <4/10
患者/家长的整体评估疾病状况 <2/10
中度疾病活动(不符合低或高度疾病活动标准)
较低度疾病活动标准至少多1个或更多的项目
并且较高度疾病活动标准特征少于3个项目
高度疾病活动(必须满足至少3个条件)
活动性关节炎 ≥8个
ESR 或 CRP 水平高于正常上限的2倍
医师整体评估疾病活动 ≥7/10
患者/家长的整体评估疾病状况 ≥4/10

表3 髋膝关节炎组预后不良的特征和疾病活动度

预后不良特征
任一关节的放射学检测有损伤的表现(糜烂或关节间隙狭窄)
疾病活动度水平
低活动度(必须符合全部条件)
正常背屈
ESR 和 CRP 水平正常
医师整体评估疾病活动 <4/10
患者/家长的整体评估疾病状况 <2/10
中度疾病活动(不符合低或高度疾病活动标准)
较低度疾病活动标准至少多1个或更多的项目
并且较高度疾病活动标准特征少于2个项目
高度疾病活动(必须满足至少2个条件)
ESR 或 CRP 水平高于正常上限的2倍
医师整体评估疾病活动 ≥7/10
患者/家长的整体评估疾病状况 ≥4/10

1.4 全身型关节炎具有全身症状组(无关节炎症状)

这组包括所有符合 ILAR 中全身型 JIA 标准的患儿,具有发热,伴或不伴其他全身症状,但无关节炎症状。伴有全身症状(但无关节炎症状)的全身型关节炎预后不良的特征和疾病活动度,见表4。

表4 伴有全身症状(但无关节炎症状)的全身型关节炎预后不良的特征和疾病活动度

预后不良特征
6个月内出现显著活动的表现:发热,炎症指标升高,或是需要进行全身性糖皮质激素治疗
疾病活动度水平(2个等级)
活动性发热和医师整体评估疾病活动 <7/10
活动性发热和高度疾病活动特征(如明显的浆膜炎等),这些病变特征导致医师整体评估疾病活动 ≥7/10

1.5 全身型关节炎具有关节炎症状组(无全身症状)

这组包括所有符合 ILAR 中全身型 JIA 标准的患儿,具有关节症状,但无全身症状。其中也包括这种临床表型的患儿全身症状自发缓解,或开始使用 NSAIDs 药物后全身症状立即缓解,但关节症状持续的患儿。伴有关节症状(但无全身症状)的全身型关节炎预后不良的特征和疾病活动度,见表5。

表5 伴有关节症状(但无全身症状)的全身型关节炎预后不良的特征和疾病活动度

预后不良特征(必须符合1条)
髋关节炎
放射学检测有损伤的表现(糜烂或关节间隙狭窄)
疾病活动度水平
低活动度(必须符合全部条件)
4个或更少的活动性关节炎
ESR 和 CRP 水平正常
医师整体评估疾病活动 <4/10
患者/家长的整体评估疾病状况 <2/10
中度疾病活动(不符合低或高度疾病活动标准)
较低度疾病活动标准至少多1个或更多的项目
并且较高度疾病活动标准特征少于3个项目
高度疾病活动(必须满足至少3个条件)
8个或更多的活动性关节炎
ESR 或 CRP 水平高于正常上限的2倍
医师整体评估疾病活动 ≥7/10
患者/家长的整体评估疾病状况 ≥5/10

该治疗建议强调临床医师在治疗过程中需要对疾病的活动度有明确界定,以便作出合理的治疗选择。而且该建议明确将处于病情活动状态的关节和活动性关节炎定义为关节处于肿胀(非畸形或活动受限)和疼痛或伴有触痛的状态;活动性发热指因全身型关节炎病情活动而表现出的发热症状。当临床医师评估目前疗效时,也应优先考虑该患儿的病情活动等级,而不是开始就去了解目前用药方案,根据该患儿的目前病情活动水平而考虑启动新的治疗方案。

关于治疗用药定义的解析:NSAIDs 指在美国临床实践中常用的所有 NSAIDs,其中包括选择性环氧化酶2抑制剂,但不包括阿司匹林。钙调磷酸酶抑制剂指环孢素和他克莫司;TNF-α 阻滞剂包括阿达木、依那西普和英夫利昔单抗等。对于所有临床评估药物疗效需基于患儿所接受的剂量进行。值得注意的是,建议中甲氨蝶呤(MTX)的剂量定为 $15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} (0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1})$,并建议经非肠道途径给药。建议中还提出当考虑采用新治疗措施时,所有治疗方案可以选用单一的 NSAIDs 药物作为辅助用药。还要明确指出当前治疗方案所需的时间;如要评估治疗的临床反应,则要明确界定需要足够的治疗时间。

2 JIA 治疗建议

ACR 根据循证医学的原则,提出了建议的更新要点。

2.1 关节腔内注射糖皮质激素(IAS)和 MTX 为活动性关节炎的普遍适用局部疗法

2.1.1 IAS IAS 适用于不同类型的活动性关节炎,所使用的药物必须是乙酸丙炎松,该种药物已被证明疗效优异。疗效应至少持续4个月,4个月后可按需反复多次,如无效或疗效小于4个月往往提示需要增强全身系统性治疗药物。

2.1.2 MTX 对于病史中 MTX 有疗效的患者,即使采用 TNF-α 抑制剂治疗,仍应继续使用 MTX;而对于 MTX 完全无效患者,建议仍然倾向于继续使用 MTX,主要理由

是 MTX 可以减少抗 TNF- α 抑制剂抗体的产生。

2.2 起始治疗 建议主要根据前述关节炎不同分类而制定具体治疗方案,但即使在同一分类中,也可根据疾病活动性和影响预后因素分为不同情况,采用不同治疗方案。考虑到不同药物可以有相同的适应证,有可能同时使用 2 种或以上药物。

2.2.1 ≤ 4 个关节炎组治疗推荐 (1)单一 NSAIDs 治疗:适用于疾病活动性低,无关节畸形,无预后不良因素。如治疗 2 个月后,患者关节炎仍然有活动,则不管有无影响预后的因素,必须加用其他治疗。(2)IAS 治疗:适用于所有活动性关节炎,不论其活动性高低,影响预后因素和关节畸形。需强调,该方法必须使用乙酸丙炎松。(3)MTX:关节炎活动性高并伴有预后不良因素,则 MTX 为一线用药。在使用 IAS 初次治疗后,关节炎活动性中(伴有预后不良因素)-高(不伴有预后不良因素),可进一步使用 MTX;IAS 反复治疗后,关节炎活动性低(伴有预后不良因素)-中(不伴有预后不良因素),可进一步使用 MTX。(4)柳氮磺胺吡啶(SASP):适用于附着点相关关节炎,患者如已经 IAS 或 NSAIDs 治疗后,疾病活动性仍然为中度附着点相关关节炎以上,无论有无预后不良因素,均可以使用。对于非附着点相关关节炎患者,SASP 的疗效尚不确定。(5)TNF- α 抑制剂:推荐用这些患者已经 IAS 和 3 个月以上足量 MTX 治疗,而患儿仍有关节炎处于中到高度的活动性伴预后不良因素;也适用于 IAS 和 6 个月 MTX 治疗,而关节炎处于高度活动性不伴有预后不良因素的患儿。此外,附着点相关关节炎患儿已经 IAS 和 SASP 治疗后,仍然处于中-高度活动性不论其有无影响预后因素均推荐使用 TNF- α 抑制剂。(6)对于是否单独使用羟氯喹(HCQ)治疗活动性关节炎目前认为不恰当;是否需要来氟米特(LEF)治疗仍未确定;是否需要联合 2 种免疫抑制剂治疗也仍未确定。整体治疗策略,见图 1。

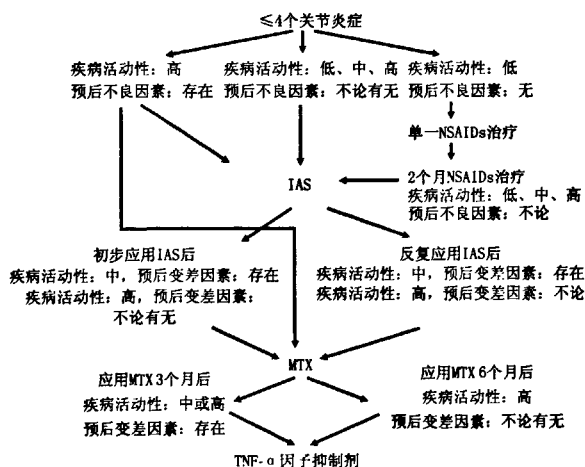


图1 ≤ 4 个关节病变的关节炎组的治疗建议

2.2.2 ≥ 5 个关节炎组治疗推荐 (1)单一 NSAIDs 治疗:单一治疗疗效不确定,对于活动性关节炎来说,不论有无预后不良因素,超过 2 个月单一使用 NSAIDs 是不合

适的。(2)MTX:MTX 适用于疾病高度活动(不伴有预后不良因素)或疾病中度活动(伴有预后不良因素)。在使用 1 个月 NSAIDs 后,MTX 也适用于疾病低度活动(伴有预后不良因素);在使用 1~2 个月 NSAIDs 后,MTX 也适用于疾病中度活动(不伴有预后不良因素)。(3)LEF:由于更多的资料和个人经验,更倾向于建议使用 MTX 而不是 LEF。但是 LEF 也被推荐作为一线用药用于疾病高度活动(伴有预后不良因素)的患儿。在短暂试用 NSAIDs 治疗后,LEF 也适用于疾病高度活动(不伴有预后不良因素)或疾病中度活动(伴有预后不良因素)。(4)TNF- α 抑制剂:适用于经过 MTX 或 LEF 3 个月治疗,疾病仍然处于中-高度活动,不论其有无预后不良因素;也适用于 MTX 或 LEF 6 个月治疗,疾病仍然处于低度活动,不论其有无预后不良因素。从一种 TNF- α 抑制剂转变为另一种时,需经过前 1 种 TNF- α 抑制剂治疗 4 个月以上,疾病仍处于中-高度活动,不论其有无预后不良因素;或前 1 种 TNF- α 抑制剂治疗 3 个月以上,疾病仍处于高度活动,有预后不良因素;或已经阿贝西普治疗 6 个月以上疾病仍然处于中-高度活动,不论其有无预后不良因素。(5)阿贝西普:适用于 TNF- α 抑制剂治疗 4 个月以上,疾病仍然处于高度活动,不论其有无预后不良因素或中度活动伴预后不良因素。也适用于 2 种 TNF- α 抑制剂序贯治疗后,疾病仍然处于中-高度活动,不论其有无预后不良因素或低度活动伴预后不良因素。(6)利妥昔单抗:适用于 TNF- α 抑制剂和阿贝西普序贯治疗后,疾病仍然处于高度活动不论有无预后不良因素或中度活动伴预后不良因素。建议更倾向于利妥昔单抗适合 RF 阳性患儿。(7)阿那白滞素:未有资料评估该药。(8)HCQ:单独使用 HCQ 治疗活动性关节炎建议认为不恰当。(9)SASP:疗效未确定建议未将 ≥ 5 个关节炎 ERA 患儿单独列出进行评估。(10)联合使用 2 种免疫抑制剂治疗仍然不确定。治疗策略,见图 2。

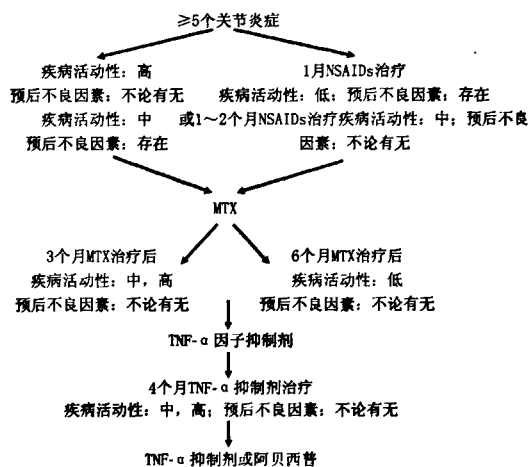


图2 ≥ 5 个关节病变的关节炎组的治疗建议

2.2.3 活动性髋关节炎组治疗推荐 需要强调,临床和影像学出现髋关节表现才可以诊断。该组别治疗推荐唯一用药为 TNF- α 抑制剂。总体来说,相比其他类型,

该类型更加适合使用 TNF- α 抑制剂,患儿在足量 NSAIDs 药物治疗后,疾病高度活动伴预后不良因素;或 3 个月 MTX 治疗,疾病高度活动不论其有无预后不良因素和疾病中度活动伴预后不良因素;或 6 个月 MTX 治疗,疾病中度活动无预后不良因素。患儿 3 个月 SASP 治疗后疾病中-高度活动不论其有无预后不良因素;或 6 个月 SASP 治疗后疾病低度活动伴预后不良因素,也适用 TNF- α 抑制剂。

2.2.4 全身型关节炎具有全身症状(无关节炎症)组

治疗推荐 (1)单一 NSAIDs 治疗:在疾病诊断阶段可以使用单一 NSAIDs 治疗,诊断明确后对于发热和整体评分 ≥ 7 患者,单一 NSAIDs 治疗是不合适的;连续单一 NSAIDs 治疗 1 个月以上也是不恰当的。(2)系统性糖皮质激素使用:适用于整体评分 ≥ 7 的患者或使用 2 周 NSAIDs 后仍然有发热患者,其使用剂量和途径不在本建议考虑范围。(3)阿那白滞素:适用于有发热和预后不良因素患者,可同时伴随其他治疗方案。(4)IVIG:疗效尚未确定。(5)MTX:不适用于全身症状明显而关节症状缺乏的患儿。(6)沙立度胺:疗效尚未确定。治疗推荐见图 3。巨噬细胞活化综合征、心脏并发症和 TNF- α 抑制剂不在本建议考虑范围。

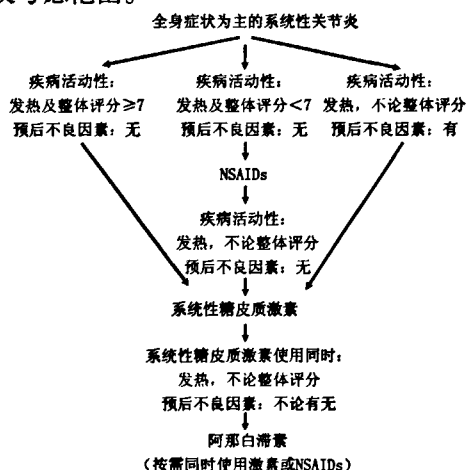


图3 伴全身症状但无关节症状的全身型关节炎组的治疗建议

2.2.5 全身型关节炎具有关节炎症(无全身症状)组

治疗推荐 (1)单一 NSAIDs 治疗:被推荐用于疾病活动度低且无影响预后因素;超过 1 个月以上的单一 NSAIDs 治疗,疗效不确定。(2)MTX:用于有活动性关节炎患儿,这些患儿已经接受了 1 个月或更少的单一 NSAIDs 治疗后可选择。(3)阿那白滞素:用于 MTX 治疗 3 个月或以上疾病仍然处于中-高度活动性患者;也可用于经 MTX 和 TNF- α 抑制剂或 MTX 和阿贝西普联合治疗后,疾病仍然处于中-高度活动性患儿。也可较早期使用阿那白滞素。(4)TNF- α 抑制剂:用于 MTX 治疗 3 个月或更长时间疾病仍然处于中-高度活动性患儿和使用阿那白滞素治疗后疾病仍然处于中-高度活动性的患儿,应该转用 TNF- α 抑制剂。(5)阿贝西普:适用于经 MTX 和 TNF- α 抑制剂治疗后疾病仍然处于高度活动性患者,不论其有无不良预后因素或病情仍处于中度活动性患者并伴预后

不良因素者。(6)系统性糖皮质激素治疗关节症状:建议中没有考虑该方案。具体治疗方案,见图 4。

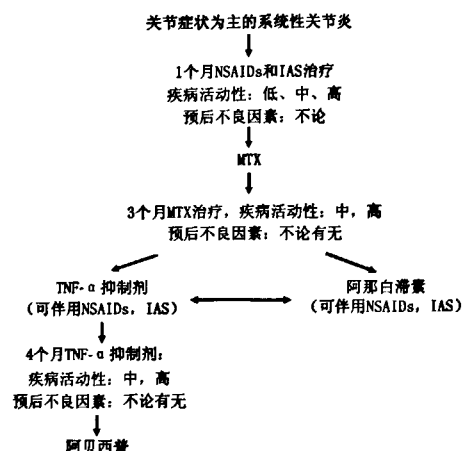


图4 伴关节症状但无全身症状的全身型关节炎组的治疗建议

需要指出:该建议把全身 JIA 分为 2 类:分别以关节炎为主和以全身症状为主,对于 2 种症状均很明显的患儿,需要综合两方面的推荐进行治疗。

2.3 安全性观察

2.3.1 单一 NSAIDs 治疗 用药前后推荐检测血清肌酐,尿检,血白细胞计数和肝酶;长期每天使用患者需要定期检测上述指标(每年 2 次)。

2.3.2 MTX 用药前后推荐检测血清肌酐,尿检,血白细胞计数和肝酶,用药后 1 个月再次检测,随后如有剂量增加,则每 1~2 个月检测 1 次,如剂量稳定且上次检测指标正常,则每 3~4 个月检测 1 次。

建议推荐如肝酶升高至正常 2 倍上限以下,可以暂不采取措施,而在短时间内再次检测肝酶;如升高超过正常 2 倍上限,需要减少 MTX 剂量或暂停服用,如已经减少剂量后,肝酶仍维持在正常上限 3 倍左右,需要停用 MTX。

2.3.3 TNF- α 抑制剂 用药前后推荐检测血清肌酐、尿检、血白细胞计数和肝酶,随后每 3~6 个月检测 1 次。

2.3.4 结核筛查 在使用 TNF- α 抑制剂前推荐进行结核菌素皮试,对于长期使用本药患者推荐每年筛查 1 次。

2.3.5 乙肝和丙肝筛查 对于易感患者,使用本药前推荐进行乙肝和丙肝抗体检测。

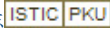
ACR 在专家组通过文献复习和专家共识的方法的基础上提出了该治疗 JIA 方法和安全性观察,其推荐内容可以作为治疗 JIA 患者的指南,但不能代替个体化治疗,这些指南还需要将来不断更新,以便适应医学知识、技术和实践的发展。

[摘译于:Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic Arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63(4):465-482.]

(收稿日期:2011-09-10)

(本文编辑:李建华)

2011年美国风湿病学会关于幼年特发性关节炎的治疗建议

作者: 屠志强, 蔡宇波, 曹兰芳, [TU Zhi-qiang](#), [CAI Yu-bo](#), [CAO Lan-fang](#)
作者单位: [上海交通大学医学院附属仁济医院儿科, 上海, 200001](#)
刊名: [实用儿科临床杂志](#) 
英文刊名: [Journal of Applied Clinical Pediatrics](#)
年, 卷(期): 2011, 26(21)
被引用次数: 1次

引证文献(1条)

1. 韩彤昕, 李彩凤, 王江, 邝伟英, 周怡芳, 邓江红, 麦考酚酸酯治疗幼年特发性关节炎全身型的疗效分析[期刊论文]-中国当代儿科杂志 2013(8)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_syeklczz201121027.aspx