

·标准·方案·指南·

糖皮质激素在儿童风湿病中应用
专家共识(上)

中华医学会儿科学分会儿童用药委员会

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

糖皮质激素(glucocorticoids, GC)具有广泛的抗炎和免疫抑制作用,是风湿性疾病的基础治疗药物,在风湿性疾病的治疗中广泛应用,一般需要较长时间的应用。GC长期应用会导致身体一系列的不良反应,包括反复感染、高血压、糖尿病、骨质疏松、青光眼或白内障,特别是影响患儿生长发育等,严重降低患儿生活质量。因此,充分发挥GC的治疗作用,而把其不良反应降到最低,一直是儿童风湿病医师所追求的目标。鉴于此,中华医学会儿科学分会儿童用药委员会、中华医学会儿科学分会免疫学组及《中华儿科杂志》编辑委员会启动了GC在治疗风湿性疾病中应用的专家共识的制定工作。

专家共识启动于2017年3月19日,6位专家分别负责儿童系统性红斑狼疮、幼年型皮肌炎、幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)、川崎病、IgA相关性血管炎(IgA-associated vasculitis, IgAV)、儿童系统性血管炎的文献检索(Embase、Cochrane 图书馆、Pubmed、万方数据库、CNKI数据库),并撰写初稿。2017年10月19日召开中华医学会儿科学分会免疫学组关于制定该共识的启动会,讨论初稿,成立撰写小组,会后再次查阅文献并对初稿进行修改。将修改后的初稿在网上再次征求学组成员意见,2017年12月15日召开第3次会议,进行面对面讨论,有争议的关键点进行投票裁决。会后撰写人根据讨论意见再次修改稿件。尽管如此,该共识仍会存在不足之处,有待在应用过程中,特别是我国儿童风湿病多中心研究结果来进一步完善。

由于高级别的儿童文献资料较少,在共识中未标注证据等级,但是参照2001年英国牛津循证医学的推荐意见强度以及专家意见的一致性,将推荐

等级分为A、B、C、D和E共5个等级^[1](表1)。本专家共识中以(推荐等级)表示。

表1 2001年英国牛津循证医学推荐等级

推荐等级	内容
A	至少2项Ⅰ级研究(高质量随机对照试验或以上研究的系统评价)结果支持
B	仅有1项Ⅰ级研究结果支持
C	仅Ⅱ级研究(低质量随机对照试验或高质量队列研究或以上研究的系统评价)结果支持
D	至少有1项Ⅲ级研究(高质量病例对照研究或以上研究的系统评价)结果支持
E	仅有Ⅳ级(低质量队列和病例对照研究)或Ⅴ级研究(无明确证据的专家意见)结果支持

常用的GC可分为短效、中效与长效三类:短效制剂包括氢化可的松、可的松,作用时间8~12 h;中效制剂如泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙、曲安西龙,作用时间12~36 h;长效制剂如地塞米松、倍他米松等,作用时间36~54 h^[2-3]。由于儿童风湿性疾病GC治疗疗程较长,应注意保护下丘脑-垂体-肾上腺轴,避免使用对下丘脑-垂体-肾上腺轴影响较大的长效GC。对有肝功能损害的患儿建议使用泼尼松龙或者甲泼尼龙(E)^[4]。

各种GC之间换算及效应见表2。

表2 常用糖皮质激素类药物比较^[5]

药物	水盐代谢 (比值)	糖代谢 (比值)	等效剂量 (mg)	血浆 半衰期 (min)	作用持续 时间(h)
氢化可的松	1.0	1.0	20.00	90	8~12
可的松	0.8	0.8	25.00	30	8~12
泼尼松	0.8	4.0	5.00	60	12~36
泼尼松龙	0.8	4.0	5.00	200	12~36
甲泼尼龙	0.5	5.0	4.00	180	12~36
曲安西龙	0	5.0	4.00	>200	12~36
地塞米松	0	20~30	0.75	100~300	36~54
倍他米松	0	20~30	0.60	100~300	36~54

注:表中水盐代谢、糖代谢的比值以氢化可的松为1计

按照原国家卫生部“糖皮质激素类药物临床应

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.03.003

通信作者:宋红梅,100730 中国医学科学院 北京协和医学院
北京协和医院儿科,Email:songhm1021@hotmail.com

用指导原则”,针对成人大剂量 GC 是指相当于泼尼松 $>1.0 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,中等剂量是指 $0.5 \sim 1.0 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,小剂量是指 $<0.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,长期维持剂量为 $2.5 \sim 15.0 \text{ mg}/\text{d}^{[5]}$ 。GC 冲击治疗通常是指甲泼尼龙 $15 \sim 30 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,静脉滴注,连用 3 d 为 1 个疗程(应 $<5 \text{ d}$),可根据病情重复 2~3 个疗程。

GC 应用的不良反应与其剂量和疗程相关。长期、大剂量或不规范使用 GC,可引起一系列不良反应。在儿童风湿病的长期治疗过程中,应特别注意预防库欣综合征、感染、骨质疏松、股骨头无菌性坏死、类固醇性糖尿病、高血压、激素性青光眼和白内障以及生长延迟等。对于骨质疏松的防治,建议在应用 GC 治疗期间,补充维生素 D $600 \sim 800 \text{ U}/\text{d}$ 和钙剂 $1\,000 \sim 1\,200 \text{ mg}/\text{d}$,长期使用 GC 者应定期(每 6~12 个月)监测骨密度,对有骨密度严重下降、既往有脆性骨折史者建议加用双磷酸盐对抗骨质吸收。在大剂量甲泼尼龙冲击治疗时应充分除外各种感染,特别是结核、真菌等,同时密切观察有无高血压、应激性胃溃疡出血、血糖升高以及眼损害等并发症。在应用 GC 的同时力争将不良反应降到最低的程度,改善风湿性疾病患儿的预后。

应强调的是,GC 虽为治疗风湿性疾病的基础治疗,但改变风湿性疾病病情和预后的根本治疗是免疫抑制剂的应用,应根据不同疾病和病情选择不同免疫抑制剂,必要时应用生物制剂。本共识只针对风湿性疾病需要应用 GC 时,提出 GC 应用中的相关建议,以供参考。

一、IgAV

IgAV 又称过敏性紫癜 (Henoch-Schönlein purpura, HSP),是儿童期最常发生的系统性血管炎,发病率为 $(8 \sim 20)/10 \text{ 万}$,占儿童血管炎的 49%^[6-7]。IgAV 是以小血管炎为主要病理改变的全身综合征。临床表现为非血小板减少性可触性皮肤紫癜,伴或不伴腹痛、胃肠出血、关节痛、肾脏损害等症状。多数呈良性自限性过程,胃肠道损伤和肾损害为 IgAV 严重的并发症,胃肠道症状发生率为 50%~75%,严重者出现肠出血、肠梗阻、肠穿孔及肠套叠,甚至可危及生命。有 20%~60% 的 IgAV 患儿出现肾损害症状,其中 80% 表现为孤立性血尿和(或)蛋白尿,20% 表现为急性肾炎或肾病综合征。尽管仅有 1.8% 的 IgAV 患儿发生持续性肾损伤包括高血压、肾功能减退、肾病范围的大量蛋白尿或肾炎综合征,但不同临床表型发生持续性肾损伤比例不一^[8-9]。儿童 IgAV 的治疗目标包括改善

急性症状、减少短期并发症(如需外科手术的腹部并发症)、预防慢性肾衰竭。

1.GC 治疗 IgAV 的适应证:GC 适用于 IgAV 伴胃肠道症状(如腹痛、肠出血等)、关节痛及关节炎、血管性水肿、持续性肾损害及表现为其他器官的急性血管炎。目前认为 GC 对 IgAV 胃肠道及关节症状有效,早期应用 GC 能有效缓解腹部及关节症状,明显减轻腹痛,提高 24 h 内的腹痛缓解率,可能减少肠套叠、肠出血的发生风险(B)^[10]。对腹部症状严重的患儿早期应用 GC 是有益的,有可能降低外科手术发生风险(B)^[10-14]。但应注意 IgAV 腹痛时应用 GC 治疗可能掩盖腹部的病情变化,使用时应严密观察肠套叠、肠穿孔、腹膜炎等急腹症症状和体征(D)^[15]。早期应用 GC 不能阻止 IgAV 患者肾病的发生(C),也没有证据提示 GC 能预防 IgAV 的复发(C),但早期应用 GC 能有效改善肾脏症状(A)^[9]。

有腹痛症状者推荐采用口服泼尼松治疗, $1 \sim 2 \text{ mg}/\text{kg}$ (最大剂量 60 mg),1~2 周后减量。胃肠症状较重者(持续腹痛、肠出血、肠系膜血管炎、胰腺炎等)不能口服患儿、关节炎、血管性水肿及其他器官的急性血管炎病情较重者推荐静脉使用 GC:推荐使用短效 GC 氢化考的松琥珀酸钠 $5 \sim 10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{次})$,根据病情可间断 4~8 h 重复使用;也可使用中长效 GC 甲泼尼龙 $5 \sim 10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。急性器官血管炎病情严重者甲泼尼龙冲击治疗剂量可达 $15 \sim 30 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,最大剂量 $<1\,000 \text{ mg}/\text{d}$,连用 3 d,必要时 1~2 周后重复冲击 3 d,严重症状控制后应改口服 GC,并逐渐减量,总疗程推荐 2~4 周(D)。

2.GC 治疗 IgAV 肾炎(IgAVN)的推荐:尚无随机对照试验(RCT)对 GC 治疗儿童 IgAVN 的确切疗效进行评价。请参阅中华医学会儿科学分会肾脏病学组专家共识^[16]。

(1)孤立性镜下血尿或病理 I 级不建议 GC 治疗^[17]。

(2)中度蛋白尿($25 \sim 50 \text{ mg}/\text{kg}$)或病理 II b、III a 级,血清白蛋白水平 $>25 \text{ g}/\text{L}$,建议血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和(或)血管紧张素受体拮抗剂(ARB)治疗基础上口服 GC 治疗,泼尼松 $0.5 \sim 1.0 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ [甲泼尼龙 $0.4 \sim 0.8 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$],晨起顿服,4 周后减量,疗程 3~6 个月,必要时联合免疫抑制剂治疗^[18-19]。

(3)肉眼血尿伴肾病水平蛋白尿($>50 \text{ mg}/\text{kg}$)、肾病综合征或病理 III b、IV 级,血清白蛋白水平 $<25 \text{ g}/\text{L}$,建议甲泼尼龙冲击治疗,后序贯口服泼尼松

1.5~2.0 mg/(kg·d)[甲泼尼龙 1.2~1.6 mg/(kg·d)]^[20],晨起顿服。4 周后减量为隔日顿服,疗程 6~12 个月,同时联合免疫抑制剂治疗。

(4)急进型肾炎或病理有大量新月体、重度系膜增生及炎症细胞浸润,血管襻坏死者或病理Ⅳ、Ⅴ级,建议甲泼尼龙和环磷酰胺联合冲击治疗,甲泼尼龙冲击治疗可重复 1~3 个疗程,后序贯口服泼尼松 1.5~2.0 mg/(kg·d)[或甲泼尼龙 1.2~1.6 mg/(kg·d)],晨起顿服。4~8 周后减量,疗程 12~18 个月。

(5)除新月体型 IgAVN 伴肾功能迅速恶化外,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)<30 ml/(min·1.73 m²)及病理Ⅵ级的患儿,不建议应用 GC 及免疫抑制剂治疗。

二、川崎病

川崎病急性期固有免疫和适应性免疫均高度活化,其中小血管炎的发生与免疫反应过度活化特别是炎症细胞因子的大量释放有关,炎症细胞因子可通过诱导黏附分子及趋化因子高表达导致血管内皮损伤。GC 可抑制核因子(NF)κB 活化,进而抑制炎症细胞因子产生,从川崎病血管内皮损伤的上游环节阻断炎症反应,具有比静脉滴注丙种球蛋白(intra venous immune globulin, IVIG)更强的免疫抑制效能。近年来大样本多中心的 RCT 和大量文献报道均证实^[21-22];GC 联合 IVIG 及阿司匹林是有效的高风险川崎病的辅助治疗措施,简述如下:

1. 适应证^[23-24]:(1)IVIG 初始治疗失败的患儿;(2)川崎病合并休克综合征(Kawasaki disease shock syndrome, KDSS);(3)川崎病合并巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)。

2. 治疗建议:(1)甲泼尼龙或泼尼松联合 IVIG 可作为预警评分为 IVIG 无反应型川崎病或冠状动脉瘤高风险患儿的初始治疗药物(B)。推荐剂量:泼尼松 2 mg/(kg·d)或等量甲泼尼龙,体温、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)正常后开始减量,2~3 周内逐渐减停^[23-24]。(2)IVIG 无反应型川崎病可再次给予 IVIG 治疗(2 g/kg),亦可考虑甲泼尼龙或泼尼松联合 IVIG 治疗(B)。推荐剂量:泼尼松 2 mg/(kg·d)或等量甲泼尼龙,2~3 周内逐渐减停^[23-24]。(3)IVIG 无反应型川崎病再次给予 IVIG 治疗(2 g/kg)后发热或复发患儿,可考虑甲泼尼龙冲击治疗(B)。推荐剂量:甲泼尼龙 20~30 mg/kg 静脉滴注,持续 3 d^[23-24]。(4)甲泼尼龙联合 IVIG 可作为 KDSS 的一线治疗药物(C)。根据休克改善情况,甲泼尼龙可选择常规

剂量[2 mg/(kg·d)]静脉滴注,亦可选择大剂量冲击治疗(20~30 mg/kg)^[25]。(5)大剂量甲泼尼龙冲击联合 IVIG 和环孢素 A 可作为川崎病合并 MAS 的一线治疗药物(C),泼尼松可作为川崎病合并 MAS 的序贯治疗药物(C)。推荐剂量:甲泼尼龙 20~30 mg/kg 静脉滴注,持续 3 d;序贯泼尼松口服[1~2 mg/(kg·d)]直至 MAS 完全控制缓解后逐渐减量停药^[26]。(6)不推荐单用甲泼尼龙或泼尼松作为川崎病的常规一线治疗(B)^[24]。

三、儿童系统性血管炎

系统性血管炎是一组以血管壁炎症为主要病理特征、伴多系统受累的疾病^[27],占儿童风湿性疾病的 2%~10%。儿童系统性血管炎尚无统一的临床分类,主要依据 2012 年 Chapel Hill 讨论表决会议(Chapel Hill consensus conference, CHCC)修订的分类方法,将系统性血管炎分为大血管炎、中血管炎、小血管炎、变异性血管炎、单器官性血管炎、与系统性疾病相关性血管炎和与可能病因相关性血管炎 7 大类(表 3)^[28]。

表 3 2012 版 CHCC 系统性血管炎分类

大血管炎(LVV)	单器官性血管炎(SOV)
高动脉炎(TA)	皮肤白细胞破碎性血管炎
巨细胞性动脉炎(GCA)	皮肤性动脉炎
中血管炎(MVV)	原发性中枢神经系统血管炎
结节性多动脉炎(PAN)	孤立性主动脉炎
川崎病(KD)	其他
小血管炎(SVV)	与系统性疾病相关性血管炎
抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎(AAV)	狼疮性血管炎
显微镜下多血管炎(MPA)	类风湿性血管炎
肉芽肿性多血管炎(GPA)	肉样瘤性血管炎
嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA)	其他
免疫复合物型 SVV	与可能病因相关性血管炎
抗肾小球基底膜疾病	丙肝病毒相关性冷球蛋白性血管炎
冷球蛋白性血管炎(CV)	乙肝病毒相关性血管炎
IgA 性血管炎(IgAV)	梅毒相关性主动脉炎
(过敏性紫癜)	药物相关的免疫复合物性血管炎
低补体血症性荨麻疹性血管炎(HUV)(抗 C1q 血管炎)	药物相关的抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎
变异性血管炎(VVV)	肿瘤相关的血管炎
贝赫切特病(BD)	其他
耳蜗前庭综合征(Cogan 综合征)	

注:CHCC:Chapel Hill 讨论表决会议

儿童系统性血管炎是一组异质性极高的疾病,其病因、发病机制、组织学特点、临床表现及预后各

有不同,尚缺乏统一、规范的诊疗方案。GC有强大且迅速的抗炎及免疫抑制作用,是系统性血管炎治疗的重要基础药物,但具体应用方案尚不统一。现就 GC 在儿童高安动脉炎(Takayasu arteritis, TA),结节性多动脉炎(polyarteritis nodosa, PAN),抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis-associated vasculitis, AAV),贝赫切特病(Behcet's disease, BD)中的应用进行归纳总结。

以上4种血管炎初始治疗基本相同,可予泼尼松 $1\sim 2\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ (最大量 $60\sim 80\text{ mg}/\text{d}$), $2\sim 4$ 周后逐渐减量,但不同血管炎维持治疗时间及细节各不相同,现分述如下。

1. TA 的 GC 治疗:既往治疗经验、研究表明,GC是治疗 TA 的一线药物^[29-30](C),但 GC 相关不良反应及 GC 减量过程中疾病的复发,仍是关注的焦点^[31-33](C)。在疾病诱导缓解及维持治疗中建议使用 GC 联合其他免疫抑制剂治疗^[29,34-36](C)。在疾病诱导期应用足剂量 GC,初始治疗可给予泼尼松, $1\sim 2\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ (最大量 $60\text{ mg}/\text{d}$),通常足量口服至少1个月后逐渐减量(C)。每 $10\sim 15$ 天减总量的 $5\%\sim 10\%$,红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)和CRP下降趋于正常为减量指标,减量至 $5\sim 10\text{ mg}/\text{d}$ 维持^[29-30](C)。关于维持治疗时间,目前尚无一致意见。有文献报道建议至少 $12\sim 24$ 个月^[37](D)。但是由于疾病复发或继发性肾上腺功能不全,一些患者可能不能完全停止 GC 治疗。欧洲风湿病防治联合会(European league against rheumatism, EULAR)建议治疗最初3个月内GC不应 $<10\sim 15\text{ mg}/\text{d}$,尽量避免隔日给药,隔日给药可能增加血管炎复发风险^[37](C)。对于病情危重者初始可给予冲击疗法,推荐甲泼尼龙冲击治疗。对于合并严重高血压者甲泼尼龙冲击治疗需权衡利弊、慎重选择。对于完全缓解并停用GC后再复发的患者,应该按新发患者重新诱导缓解^[29-30](C)。

2. PAN 的 GC 治疗:该病的主要用药是 GC 联合免疫抑制剂治疗^[38-41](C),也是成人指南推荐的治疗药物^[42-43](A)。GC是治疗本病的基础用药^[38-39](C)。

(1)诱导缓解治疗:常用泼尼松 $1\sim 2\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ (最大量 $60\text{ mg}/\text{d}$),分次或晨顿服,根据病情轻重初始足量GC应维持4周,然后根据病情缓慢减量至缓解期(临床症状消失、CRP、ESR 正常)治疗^[39-41,44](C)。皮肤型患者单用GC治疗,不联合使用免疫抑制剂,可诱导病情缓解^[38,40,45](C)。

病情严重、合并重要脏器受累时,推荐甲泼尼龙冲击治疗,然后改为口服GC(剂量同上)^[38-39,41,45-46](C)。甲泼尼龙冲击时应密切观察生命体征(心率、血压、血糖)等^[38]。

(2)缓解期维持治疗:泼尼松 $0.2\sim 0.4\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,每天或隔日口服,疗程 $12\sim 18$ 个月。应用GC总疗程一般不少于24个月^[38-39](C)。

3. AAV 的 GC 治疗:AAV 主要包括显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA),肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA, 既往称为韦格纳肉芽肿)和嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)。AAV 的治疗包括初始治疗和维持缓解治疗两个阶段(A),GC联合环磷酰胺或利妥昔单抗是 AAV 的首选治疗^[47-50]。

(1)诱导缓解治疗:GC联合环磷酰胺方案是初始治疗的首选方案(A)^[47-50]。联合其他免疫抑制剂的种类需结合疾病严重程度。对于非重症 AAV 或有使用环磷酰胺禁忌者,可采用GC联合利妥昔单抗方案(B)^[50-52]。早期、积极环磷酰胺治疗是改善其预后的关键。

GC 的应用:按泼尼松计算初始剂量 $1\sim 2\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,最大量 $80\text{ mg}/\text{d}$ (A)^[47]。对于严重的 AAV,特别是 AAV 伴有重症急性肾衰竭(C)、弥漫性肺泡出血(C)、合并抗肾小球基底膜抗体阳性者(D),可考虑血浆置换或甲泼尼龙冲击,继予口服GC联合环磷酰胺治疗^[47-50,52-53]。甲泼尼龙冲击剂量连用3d为1个疗程, $1\sim 3$ 个疗程(C)。

(2)维持治疗:GC在初始治疗应用 $2\sim 4$ 周、病情控制后,每 $2\sim 4$ 周减 10 mg 直到 $20\text{ mg}/\text{d}$;然后每 $2\sim 4$ 周减 $2.5\sim 5.0\text{ mg}$ 。GC总疗程至少6个月,最长可至 $1\sim 2$ 年(B)^[47]。多数主张在病情缓解后维持治疗应该持续至少24个月(D)^[48,50,54-56]。对肉芽肿性血管炎(Wegener's 肉芽肿)患者或抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)持续阳性患者,需持续免疫抑制治疗长达5年(C)^[47]。对进入维持期已经依赖透析的患者,如无肾外受累不需要维持缓解治疗(C)。

(3)复发的治疗:临床常见的复发危险因素包括:单用GC、药物撤减太快及合并感染等。病情出现轻微复发时,可以适当增加GC和免疫抑制剂的剂量(C);病情出现大的反复时,则需要重新开始初始治疗(C)^[47-48,50]。

4. BD 的 GC 治疗:目前缺乏儿童 BD 治疗的 RCT,多数文献为单中心、多中心的病例回顾性研

究。根据器官损害的类型和严重程度进行免疫阶梯治疗。口腔、生殖器溃疡、眼前节病变(结膜炎、角膜炎)可以尝试用局部 GC(油、凝胶、眼膏等)进行治疗^[57](D)。例如口腔溃疡应用 GC 漱口水或 0.1% 的曲安奈德, 1% 的氢化可的松乳膏治疗生殖器溃疡和其他炎症性皮肤病变。然而长期应用有皮肤萎缩的不良反应, 对于局部治疗无效的复发性皮肤病变应给予全身应用 GC 治疗^[58](C)。

累及眼后节炎症性眼病、血管炎、中枢神经系统、消化道(手术前除外紧急情况)均应全身应用 GC 治疗。由于 GC 的不良反应及停药后病情反复, 通常与其他免疫抑制剂或生物制剂联用^[59](C)。初始治疗可给予泼尼松 1~2 mg/(kg·d)(最大量 60 mg/d), 通常足量口服 4 周, 在炎症反应控制后, GC 剂量逐渐减少, 轻症患者可 3~4 个月减至停药, 胃肠道病变 2~3 个月减至最小量维持^[60](D)。在有严重的系统表现时, 例如神经系统表现、视力损害、严重血管炎可采用大剂量甲泼尼龙冲击治疗, 再改为口服泼尼松剂量为 1~2 mg/(kg·d)^[61-62](C)。研究认为 BD 葡萄膜炎患者, 系统治疗必须避免单一应用 GC, 因为即使进行大剂量和长期高剂量 GC 治疗, 也无法防止复发且易并发生严重不良反应^[63-64](D)。

四、JIA

JIA 是儿童时期常见的风湿性疾病, 以慢性关节滑膜炎为主要特征, 伴全身多系统损害。根据 2001 年国际风湿病学会联盟(ILAR)分类标准, 16 岁以下不明原因持续 6 周及以上的关节肿胀、疼痛、活动受限统一命名为 JIA, 可分为 JIA 全身型、多关节炎型(类风湿因子阴性型)、多关节炎型(类风湿因子阳性型)、少关节炎型(持续型及扩展型)、银屑病性关节炎、与附着点炎相关性关节炎(enthesis related arthritis, ERA)及其他未分类关节炎等^[65-67]。多数病例预后良好, 随年龄增长症状可缓解, 但少数可发展为慢性关节炎、慢性虹膜睫状体炎致视力受损, 或并发 MAS 危及生命。

GC 作为免疫抑制剂, 在 JIA 中的合理应用能有效抑制全身及局部炎症反应、减少关节破坏、缓解眼部并发症, 降低病死率。然而, JIA 作为一组异质性很强的疾病, GC 的临床使用规范仍未能达成统一。

1. GC 治疗 JIA 的适应证: 当出现以下情况时需考虑使用 GC:

(1) 全身型: 发热及关节炎未能用非甾体类抗炎药(NSAIDs)控制, 出现活动性全身症状(发热、

炎症指标升高等), 或伴复发性顽固性关节外表现(如顽固性贫血、心包炎等严重浆膜炎、肺病变、合并 MAS 等), 需考虑全身性 GC(口服或静脉给药)使用^[68]。

(2) 非全身型: 多关节型 JIA、严重 ERA 患儿, 在 NSAIDs+缓解病情抗风湿药物(DMARDs)不能控制的关节炎症活动, 可选择口服小剂量 GC; 少关节炎型 JIA 及部分 ERA 患儿, 建议选择关节腔内注射 GC; 慢性关节炎相关的复发性葡萄膜炎, 可选用小剂量全身使用 GC 加滴眼液滴眼^[69]。

2. GC 治疗 JIA 应遵循原则:

(1) GC 常作为 NSAIDs 或 DMARDs 的联合用药。如需单药使用全身性 GC, 最长时程不宜超过 2 周, 对于 2 周后病情仍有活动者不宜继续单独使用 GC 治疗。

(2) 不需大剂量冲击者, 尽量使用小剂量。

(3) 能短期减停者, 不长期使用。

(4) 在使用期间注意补充钙剂和维生素 D 以防止骨质疏松。

(5) 关节腔内 GC 注射疗效持续 < 4 个月或无效, 需考虑全身系统治疗。关节腔注射 1 年内不宜超过 3 次, 以减少感染及类固醇晶体性关节炎等的发生风险。

3. GC 治疗 JIA 推荐方案:

(1) 有活动性全身症状和不同程度滑膜炎的 JIA, 如医师整体评估疾病活动评分(physician global assessment, MD global) < 5 分并且活动性关节炎计数(active joint count, AJC) > 4, 或 MD global ≥ 5 分而无需考虑 AJC 的患者, 全身性 GC(口服或静脉给药)单药使用可作为初始用药, 但其最长时程不宜超过 2 周(C)^[70-74]。而针对在使用 NSAIDs 单药治疗 1 个月后, 病情持续活动, MD global < 5 分并 AJC > 0, 或 MD global ≥ 5 分而无需考虑 AJC 的患者, 也可以行全身性 GC(口服或静脉给药)单药治疗(C)^[73-74]。建议泼尼松 1.0~1.5 mg/(kg·d), 分 2~3 次口服, 体温稳定后逐渐减量维持。单药使用 GC ≥ 1 个月, 病情仍有活动者不宜再继续单独使用 GC 治疗(D)。关节腔内 GC 注射也可在任何时间段内作为辅助治疗进行(C)^[74-75]。

(2) 无活动性全身症状但有不同程度活动性滑膜炎的 JIA, 无需考虑 MD global, 若 AJC ≤ 4, 关节内 GC 注射可作为初始治疗(C)^[75-76], 但国内相关报道少, 而对于 AJC > 4 的患者建议关节内 GC 注射联合全身用药治疗。关节内 GC 注射疗效至少持续

4 个月(A)^[77-78], 4 个月后可按需再次行 GC 关节内注射治疗(B)^[78-79], 若无效或疗效 < 4 个月, 需考虑全身系统性治疗。不推荐反复单一使用 GC 关节内注射治疗。

(3) 无论何种类型 JIA, 一旦出现顽固性贫血、多浆膜腔积液、严重肺病变、MAS 即可作为 GC 开始使用或加量的指征。全身性 GC(口服或静脉给药) 单药使用可作为初始用药(C)^[80-81]。对于合并 MAS 患者, 建议给予静脉甲泼尼龙 1~3 d(无效时可重复冲击 2~3 个疗程), 继之口服泼尼松 1~2 mg/(kg·d)(最大不超过 60 mg), 每 2 周减单日剂量的 10%^[82]; 对于合并严重葡萄膜炎者, 可局部使用 GC 滴眼液无效后加用小剂量全身 GC 治疗, 具体剂量及疗程依据眼部病变而定。

执笔专家: 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院(宋红梅、李冀); 重庆医科大学附属儿科医院(赵晓东、唐雪梅); 中南大学湘雅二院(吴小川); 青岛医学院(张秋业); 深圳市儿童医院(杨军)

参 考 文 献

- Centre for Evidence-Based medicine. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) [EB/OL]. (2009-03-01) [2017-01-15]. <http://www.cebm.net/blog/2009/06/11/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
- Ronacher K, Hadley K, Avenant C, et al. Ligand-selective transactivation and transrepression via the glucocorticoid receptor: role of cofactor interaction[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009,299(2):219-231. DOI: 10.1016/j.mce.2008.10.008.
- 刘琳. 糖皮质激素作用机制的研究进展[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2014,23(5):472-476.
- 中国系统性红斑狼疮研究协作组专家组. 糖皮质激素在系统性红斑狼疮患者合理应用的专家共识[J]. 中华内科杂志, 2014,53(6):502-504. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.06.023.
- 糖皮质激素类药物临床应用指导原则[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012,28(2):171-202.
- Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. *Pediatric Rheumatology Database Research Group*[J]. *J Rheumatol*, 1996,23(11):1968-1974.
- Canaud G, Audard V, Kofman T, et al. Recurrence from primary and secondary glomerulopathy after renal transplant [J]. *Transpl Int*, 2012,25(8):812-824. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2012.01483.x.
- McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura[J]. *Eur J Pediatr*, 2010,169(6):643-650. DOI: 10.1007/s00431-009-1101-2.
- Chartapisak W, Opatiraku S, Willis NS, et al. Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schönlein purpura: a systematic review[J]. *Arch Dis Child*, 2009,94(2):132-137. DOI: 10.1136/adc.2008.141820.
- Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, et al. Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review[J]. *Pediatrics*, 2007,120(5):1079-1087. DOI: 10.1542/peds.2007-0667.
- Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Pediatr*, 2006,149(2):241-247. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.03.024.
- Reinehr T, Bürk G, Andler W. Does steroid treatment of abdominal pain prevent renal involvement in Henoch-Schönlein purpura? [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000,31(3):323-324.
- Huber AM, King J, McLaine P, et al. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch-Schönlein Purpura [ISRCTN85109383][J]. *BMC Med*, 2004,2:7. DOI: 10.1186/1741-7015-2-7.
- Weiss PF, Klink AJ, Localio R, et al. Corticosteroids may improve clinical outcomes during hospitalization for Henoch-Schönlein purpura[J]. *Pediatrics*, 2010,126(4):674-681. DOI: 10.1542/peds.2009-3348.
- Haroon M. Should children with Henoch-Schönlein purpura and abdominal pain be treated with steroids? [J]. *Arch Dis Child*, 2005,90(11):1196-1198. DOI: 10.1136/adc.2005.077743.
- 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(二): 紫癜性肾炎的诊治循证指南(试行)[J]. 中华儿科杂志, 2009,47(12):911-913. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.12.007.
- Davin JC. Henoch-Schönlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011,6(3):679-689. DOI: 10.2215/CJN.06710810.
- Chen JY, Mao JH. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management[J]. *World J Pediatr*, 2015,11(1):29-34. DOI: 10.1007/s12519-014-0534-5.
- Davin JC, Coppo R. Pitfalls in recommending evidence-based guidelines for a protean disease like Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2013,28(10):1897-1903. DOI: 10.1007/s00467-013-2550-4.
- Kawasaki Y, Suzuki J, Nozawa R, et al. Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis[J]. *Pediatrics*, 2003, 111(4 pt 1):785-789.
- Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial[J]. *Lancet*, 2012,379(9826):1613-1620. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61930-2.
- Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, et al. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017,1:CD011188. DOI: 10.1002/14651858.CD011188.pub2.
- Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version) [J]. *Pediatr Int*, 2014,56(2):135-158. DOI: 10.1111/ped.12317.
- McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017,135(17):e927, e999. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484.
- Lin MT, Fu CM, Huang SK, et al. Population-based study of Kawasaki disease shock syndrome in Taiwan[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013,32(12):1384-1386. DOI: 10.1097/INF.0b013e31829efae6.

- [26] Latino GA, Manlihot C, Yeung RS, et al. Macrophage activation syndrome in the acute phase of Kawasaki disease [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2010,32(7):527-531. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181dccb4.
- [27] 吴小川,李芳.儿童血管炎分类及诊治进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2015, 30(9):681-685.
- [28] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised international chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides[J]. *Arthritis Rheum*, 2013,65(1):1-11. DOI: 10.1002/art.37715.
- [29] Szugye HS, Zeft AS, Spalding SJ. Takayasu Arteritis in the pediatric population: a contemporary United States-based single center cohort[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2014,12: 21. DOI: 10.1186/1546-0096-12-21.
- [30] Eleftheriou D, Varnier G, Dolezalova P, et al. Takayasu arteritis in childhood: retrospective experience from a tertiary referral centre in the United Kingdom[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015,17:36. DOI: 10.1186/s13075-015-0545-1.
- [31] Goel R, Kumar TS, Danda D, et al. Childhood-onset Takayasu arteritis -- experience from a tertiary care center in South India [J]. *J Rheumatol*, 2014,41(6):1183-1189. DOI: 10.3899/jrheum.131117.
- [32] Feng Y, Tang X, Liu M, et al. Clinical study of children with Takayasu arteritis: a retrospective study from a single center in China[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017,15(1):29. DOI: 10.1186/s12969-017-0164-2.
- [33] 李亚男,李善玉,刘丽.儿童多发性大动脉炎 25 例回顾性分析[J]. *临床儿科杂志*, 2011,29(12):1149-1151. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2011.12.013.
- [34] Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients[J]. *Arthritis Rheum*, 2007,56(3):1000-1009. DOI: 10.1002/art.22404.
- [35] Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, et al. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis[J]. *J Rheumatol*, 2003,30(8):1793-1798.
- [36] de Ranieri D. Great vessels of children: Takayasu's arteritis[J]. *Pediatr Ann*, 2015,44(6):e148-152. DOI: 10.3928/00904481-20150611-10.
- [37] Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009,68(3):318-323. DOI: 10.1136/ard.2008.088351.
- [38] Eleftheriou D, Ozen S. Chapter 34-Polyarteritis Nodosa[M/OL]. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 2016:462-466. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032324145800034X>.
- [39] Gašper M, Tadej A. Systemic Corticosteroids in Childhood Vasculitides[M]// *Systemic Corticosteroids for Inflammatory Disorders in Pediatrics*. Springer International Publishing, 2015:77-94.
- [40] Erden A, Batu ED, Sönmez HE, et al. Comparing polyarteritis nodosa in children and adults: a single center study[J]. *Int J Rheum Dis*, 2017,20(8):1016-1022. DOI: 10.1111/1756-185X.13120.
- [41] Eleftheriou D, Dillon MJ, Tullus K, et al. Systemic polyarteritis nodosa in the young: a single-center experience over thirty-two years[J]. *Arthritis Rheum*, 2013,65(9): 2476-2485. DOI: 10.1002/art.38024.
- [42] Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009,68(3): 310-317. DOI: 10.1136/ard.2008.088096.
- [43] 中华医学会风湿病学分会. 结节性多动脉炎诊断和治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2011,15(3):192-193. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2011.03.013.
- [44] Mondal R, Sarkar S, Pal P, et al. Childhood polyarteritis nodosa: a prospective multicentre study from eastern India[J]. *Indian J Pediatr*, 2014,81(4):371-374. DOI: 10.1007/s12098-013-1256-8.
- [45] Bansal NK, Houghton KM. Cutaneous polyarteritis nodosa in childhood: a case report and review of the literature[J]. *Arthritis*, 2010,2010:687547. DOI: 10.1155/2010/687547
- [46] Twilt M, Benseler SM. Treatment of CNS vasculitis in children [J]. *Current Treatment Options in Rheumatology*, 2015, 1(4): 365-380.
- [47] AWS S, Calich AL, Mariz HA, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the induction therapy of ANCA-associated vasculitis[J]. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*, 2017,57 Suppl 2:484-496. DOI: 10.1016/j.rbre.2017.06.003.
- [48] Cattran D C, Feehally J, Cook H T, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis [J]. *Kidney International Supplements*, 2012, 2(2):139-274.
- [49] Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007,46(10): 1615-1616. DOI: 10.1093/rheumatology/kem146a.
- [50] Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016,75(9):1583-1594. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209133.
- [51] Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis[J]. *N Engl J Med*, 2010,363(3):221-232. DOI: 10.1056/NEJMoa0909905.
- [52] Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis[J]. *N Engl J Med*, 2010,363(3):211-220. DOI: 10.1056/NEJMoa0909169.
- [53] Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007,18(7):2180-2188. DOI: 10.1681/ASN.2007010090.
- [54] Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies[J]. *N Engl J Med*, 2003,349(1):36-44. DOI: 10.1056/NEJMoa020286.
- [55] Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2010,304(21):2381-2388. DOI: 10.1001/jama.2010.1658.
- [56] Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis[J]. *N Engl J Med*, 2008,359(26):2790-2803. DOI: 10.1056/NEJMoa0802311.
- [57] Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, et al. A single infliximab infusion vs corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behçet's disease: a comparative 4-week study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2011,50(3):593-597. DOI: 10.1093/rheumatology/keq366.
- [58] Nanthapaisal S, Klein NJ, Ambrose N, et al. Paediatric Behçet's disease: a UK tertiary centre experience[J]. *Clin Rheumatol*,

- 2016;35(10):2509-2516. DOI: 10.1007/s10067-016-3187-z.
- [59] Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease[J]. Ann Rheum Dis, 2008;67(12):1656-1662. DOI: 10.1136/ard.2007.080432.
- [60] 李瑞, 薛静, 吴华香. 白塞病的药物治疗[J]. 临床药物治疗杂志, 2012, 10(1):46-51. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2012.01.012.
- [61] Tokar E, Kazokoğlu H, Acar N. High dose intravenous steroid therapy for severe posterior segment uveitis in Behçet's disease [J]. Br J Ophthalmol, 2002;86(5):521-523.
- [62] 中华医学会风湿病学分会. 白塞病诊断和治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(5):345-347. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2011.05.015.
- [63] Zierhut M, Abu El-Asrar AM, Bodaghi B, et al. Therapy of ocular Behçet disease[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2014, 22(1): 64-76. DOI: 10.3109/09273948.2013.866257.
- [64] 赵萌, 王红, 焦璇, 等. 免疫抑制剂联合糖皮质激素治疗 Behçet 病葡萄膜炎患者 85 例的临床观察[J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(3):202-206. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.03.004.
- [65] 胡亚美, 江载芳, 申昆玲, 等. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社.
- [66] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会免疫学组. 幼年特发性关节炎(多/少关节型)诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(1):20-26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.01.005.
- [67] Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2006;20(2): 279-300. DOI: 10.1016/j.berh.2005.11.008.
- [68] Ravelli A, Lattanzi B, Consolaro A, et al. Glucocorticoids in paediatric rheumatology[J]. Clin Exp Rheumatol, 2011;29(5 Suppl 68):S148-152.
- [69] Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis[J]. Rheumatol Int, 2012, 32(5): 1121-1133. DOI: 10.1007/s00296-011-2126-1.
- [70] 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.
- [71] 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. DOI: 10.1002/acr.20460.
- [72] Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications[J]. Arthritis Rheum, 2013;65 (10):2499-2512. DOI: 10.1002/art.38092.
- [73] Pay S, Türkçapar N, Kalyoncu M, et al. A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2006, 25(5):639-644. DOI: 10.1007/s10067-005-0138-5.
- [74] Picco P, Gattorno M, Buoncompagni A, et al. 6-methylprednisolone 'mini-pulses': a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis[J]. Scand J Rheumatol, 1996;25(1):24-27.
- [75] Bloom BJ, Alario AJ, Miller LC. Intra-articular corticosteroid therapy for juvenile idiopathic arthritis: report of an experiential cohort and literature review[J]. Rheumatol Int, 2011;31(6):749-756. DOI: 10.1007/s00296-010-1365-x.
- [76] Lanni S, Bertamino M, Consolaro A, et al. Outcome and predicting factors of single and multiple intra-articular corticosteroid injections in children with juvenile idiopathic arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2011;50(9):1627-1634. DOI: 10.1093/rheumatology/ker165.
- [77] Marti P, Molinari L, Bolt IB, et al. Factors influencing the efficacy of intra-articular steroid injections in patients with juvenile idiopathic arthritis[J]. Eur J Pediatr, 2008;167(4): 425-430. DOI: 10.1007/s00431-007-0525-9.
- [78] Beukelman T, Arabshahi B, Cahill AM, et al. Benefit of intraarticular corticosteroid injection under fluoroscopic guidance for subtalar arthritis in juvenile idiopathic arthritis [J]. J Rheumatol, 2006;33(11):2330-2336.
- [79] Zulian F, Martini G, Gobber D, et al. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2003;42(10):1254-1259. DOI: 10.1093/rheumatology/keg358.
- [80] Cuende E, Vesga JC, Pérez LB, et al. Macrophage activation syndrome as the initial manifestation of systemic onset juvenile idiopathic arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2001;19 (6):764-765.
- [81] Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection[J]. J Pediatr, 1985;106(4):561-566.
- [82] Ilowite NT, Sandborg CI, Feldman BM, et al. Algorithm development for corticosteroid management in systemic juvenile idiopathic arthritis trial using consensus methodology [J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2012;10(1):31. DOI: 10.1186/1546-0096-10-31.

(收稿日期:2018-01-16)

(本文编辑:孙艺倩)