

· 标准 · 方案 · 指南 ·

幼年特发性关节炎(多/少关节型)诊疗建议

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

一、前言

幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)是一组不明原因,以慢性关节滑膜炎为主要特征,或伴有各组织、器官不同程度损害的慢性、全身性疾病^[1]。

JIA 国内流行病学资料匮乏,国外报道发病率约 0.007%~0.401%^[2],国外调查女多于男^[3],国内住院病例调查男多于女^[4-5]。JIA 有明显家族聚集趋势,但没有发现与致病直接相关的单个基因变异。JIA 病因与发病机制不明,普遍认为是一组与遗传特质、免疫紊乱、环境因素高度关联的异质性疾病。

为提高国内儿科医师 JIA 诊治水平,中华医学会儿科学分会免疫学组、《中华儿科杂志》编辑委员会于 2010 年 1 月在重庆召开撰写启动会,与会专家认为根据目前国内外积累的 JIA 诊治研究资料和循证医学证据水平,制定符合中国国情的 JIA 诊治指南尚不具备条件,基于现阶段临床研究结果先制定 JIA 诊治建议,今后再根据实际情况继续修订、充实。鉴于全身型 JIA 在发病机制、临床表现、实验室特征及药物反应,预后等诸多方面与多/少关节型 JIA 差别很大,全身型 JIA 单独撰写诊疗建议;且没有足够证据表明 JIA 多关节型和少关节型两型在病因、发病机制、治疗反应、转归方面有截然不同的差异,故本建议合并多/少关节型提出诊治建议。本建议分别于 2010 年 8 月在北京儿童风湿病研讨会、2010 年 10 月广东中山全国小儿免疫学术会议,以及 2011 年 8 月西安全国儿童风湿性疾病诊治专题研讨会上听取专家、参会代表的修改意见。本建议主要为儿科风湿病专科医生及基层儿科医生提供参考,并非临床医师必须执行或具备法律效力的诊疗常规。

二、证据来源、检索词

1. 检索时间:1989 年 1 月至 2011 年 4 月。检索证据来源主要有:www.guideline.gov, www.nice.org.uk, mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp, www.show.scot.nhs.uk, www.nzgg.org.nz, www.eguidelines.co.uk, www.g-i-n.net, www.eguidelines.co.uk, Cochrane 图书馆、EMBASE、MEDLINE。

中文全文数据库(CHKD)、中国生物医学文献数据库(CBMDisc)、中文生物医学期刊数据库(CMCC)、中文科技

期刊全文数据库(VIP)、中国循证医学/Cochrane 中心数据库(CEBM/CCD)清华同方、万方数据库,手工检索已出版诊疗指南等。

2. 检索词:幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA);幼年慢性关节炎(juvenile chronic arthritis, JCA);幼年类风湿性关节炎(juvenile rheumatoid arthritis, JRA);以及与上述 3 个关键词匹配的多关节型(polyarticular)、少关节型(oligoarticular)等次级检索词,其他检索词依照疾病相关内容决定。

3. 检索结果:共检索参考相关指南及治疗建议 2 篇,随机对照临床试验(RCT)23 篇,Meta 分析 6 篇,综述 6 篇,其他相关文献报道 117 篇,按照循证水平、等级从高至低原则,最终引用 52 篇文献。

三、证据水平、推荐等级

参照 2001 年英国牛津循证医学证据水平分级分 I、II、III、IV 和 V,共 5 个等级;推荐等级分 A、B、C 和 D,共 4 个等级(表 1)。本建议以[证据水平/推荐等级]方式标注。

表 1 证据分级水平和推荐等级

研究状况描述	证据水平	推荐等级
同质单个随机对照试验(RCT)的系统评价或 RCT	I	A
同质队列研究的系统评价或单个队列研究(包括低质量 RCT,如随访率<80%)	II	B
同质病例结局性对照研究的系统评价或单个病例对照	III	B
病例系列回顾性报告(包括低质量队列和病例对照研究)	IV	C
无明确证据的专家意见	V	D

注:推荐等级说明:A:证据对治疗建议的意义明确、可实施;B:证据在多数情况下证明有效,明确,但存在分歧;C:证据的有效性存在明显分歧,疗效欠佳或实施效果较差;D:证据表明对治疗无效甚至有害或实施有误

四、诊断与诊断标准

JIA 的诊断需耗时数周至数月,且确诊前需进行大量鉴别诊断。与美国 JRA 诊断相比,国际风湿病联盟(ILAR)有关 JIA 诊断定义中将少关节型分为持续型和扩展型,增加了银屑病性关节炎与附着点炎症相关关节炎和未分类关节炎等亚型;与欧洲 JCA 相比,将少关节型分为持续型和扩展型,去掉强直性脊柱炎,增加了与附着点炎症相关关节炎和未分类关节炎亚型。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.01.005

通信作者:李永柏,518026 深圳市儿童医院肾脏风湿科(Email:liyongbai2002@sina.com);唐雪梅,400014 重庆医科大学附属儿童医院肾脏免疫科(Email:tangxuemei2008@163.com)

2001 年 ILAR 制定的 JIA 诊断标准见文献[6-7], 目前为全球多数国家所接受, 本建议也推荐国内儿科使用, 为方便查阅, 详见附件 1。

五、辅助检查

目前没有一项实验室检查对 JIA 诊断有确诊价值, 以下辅助检查仅为判断疾病活动度及鉴别诊断的指标。

(一) 免疫学实验室检查

JIA 患儿存在免疫功能紊乱, 但很多检测结果得不到有效重复和多中心 RCT 的证实, 这表明目前尚未发现公认一致的 JIA 免疫学发病机制, 某些免疫学指标仅有助于判断疾病活动性、鉴别诊断及分型。

1. 类风湿因子(RF): RF 系抗自身免疫球蛋白抗体, 与成人型类风湿关节炎(RA)发病有密切关系, 成人 IgM 型 RF 阳性检出率可达 80%, 而在 JIA 总体阳性率不足 15%, 仅见于 RF 阳性多关节型 JIA 病例, RF 阳性可能提示预后不佳^[1]。

2. 抗核抗体(ANA): ANA 检测不能确定或排除 JIA 诊断。JIA 患儿 ANA 阳性表达仅与发病年龄偏小、不对称性关节炎、虹膜睫状体炎有关^[8]。

3. 抗环瓜氨酸肽抗体(ACCP): JIA 患儿中 ACCP 阳性率在 2%~15%, 远低于成人 RA 的 63%, 因此难以作为 JIA 诊断的筛选手段^[9-11]。但 RF 阳性多关节型 JIA 患儿中 ACCP 阳性率可高达 57%。HLA-DR4 阳性多关节型患儿 ACCP 阳性率高于 HLA-DR4 阴性患儿, 且与多关节型发病、病程和关节破坏严重程度有关^[10], 提示 ACCP 阳性可能与 JIA 预后不良有关。

4. 其他: 既往有文献报道抗核周因子抗体(APF)^[11]及抗角蛋白抗体(AKA)^[12]在幼年关节炎诊断中的价值, 但无统一意见, 目前已不常用。

(二) 非免疫学实验室检查

JIA 患儿多有红细胞沉降率(ESR)加快, 外周血白细胞计数增多, C 反应蛋白(CRP)水平升高等, 提示炎症活动性, 而无诊断特异性。如果白细胞、粒细胞、血小板及 ESR 突然下降, 提示 JIA 并发巨噬细胞活化综合征(MAS)的可能^[13]。

(三) 影像学检查

1. X 线检查: JIA 早期(病程 1 年内)X 线多显示其软组织肿胀、骨质疏松、关节滑膜炎、关节面骨膜炎等, 更晚才能见到关节面软骨破坏、关节腔变窄、畸形、骨质破坏等征象^[14]。

2. 核磁共振成像(MRI): MRI 能更早全面评估骨关节病变: 滑膜、关节积液, 软骨、骨、韧带、肌腱、腱鞘及骨髓水肿等病变, 被视为早期 JIA 诊断的敏感手段^[15]。

3. 超声学检查: 能够安全、准确地显示关节渗出液、滑膜增厚、软骨浸润和变薄而辅助诊断 JIA。活动期 JIA 受累关节积液明显增加, 滑膜明显增厚, 与缓解期和正常对照组间均有明显差异^[16]。

4. 骨密度检测: JIA 整个病程中均存在骨质丢失及骨密度降低, 且日后发生骨质疏松的风险显著增加。早期监测骨

密度变化并适时干预治疗有利于 JIA 的恢复^[17]。

六、疾病活动度与预后不良因素

1. 目前临床上多采用两个评分系统来判断 JIA 关节功能、疾病活动度、疗效与预后, 即美国风湿病学会儿科(ACR Pediatrics)标准^[18]和欧洲风湿病协会(EULAR)的 DAS (disease activity score)标准^[19], 具体评价方法详见附件 2、3。

2. ACR 2011 年发表的 JIA 诊治建议中, 把疾病活动度分为低、中、高 3 度^[20], 分度主要参考要点归纳如下: ①活动性关节炎数占原病变关节数的比例; ②ESR 和(或)CRP 动态变化; ③医师对疾病活动的整体评价(大致按 3/10、5/10、7/10 的整体水平分度); ④家长对患儿健康状况的整体评价(大致按 2/10、4/10、5/10 整体水平分度)。

3. ACR 2011 年 JIA 诊治建议中提出的预后不良因素简要归纳如下^[20]: ①具有髌关节或颈椎关节炎; ②其他关节炎伴长期炎症指标升高; ③影像学骨、关节侵蚀或关节间歇狭窄; ④RF(+), ACCP(+); ⑤持续 6 个月以上明显的全身症状(发热、炎症指标、有皮质激素全身性给药指征)。

七、药物治疗

1. 非甾体抗炎药(NSAIDs): NSAIDs 不能延缓或阻止关节破坏, 但能减轻疼痛、肿胀等炎症症状。各种 NSAIDs 间有效性差异不明显, 且各类药物的副作用基本相似, 因此不能将两种 NSAIDs 联合使用。该类药物一般在数天内起效, 多数在 3 个月内症状明显改善^[21][I/A]。个体之间总疗程的差异很大, 取决于疗效与副作用的判断与取舍。目前还无法预测个体对某种 NSAIDs 是否有效。几种常用 NSAIDs 循证医学评价如下:

①布洛芬: 剂量 30~40 mg/(kg·d), 与阿司匹林疗效相似, 主要副作用为消化道不适, 一般较轻^[22][I/A]。

②萘普生与美洛昔康: 萘普生为非选择性 COX 抑制剂, 剂量 10 mg/(kg·d), 分 2 次口服。美洛昔康系选择性环氧合酶-2(COX-2)抑制剂, 常用剂量 0.125~0.250 mg/(kg·d), 每天 1 次。二者与布洛芬比较, 在疗效、副作用与实验室指标方面并无明显差异^[21][I/A]。

③双氯芬酸: 常用剂量为 2~3 mg/(kg·d)。分别服用双氯芬酸、布洛芬和阿司匹林观察 12 周, 3 组疗效相当, 前两组副作用比阿司匹林组少且轻^[23][II/B]。

④阿司匹林: 常用剂量 50~80 mg/(kg·d), 分 3 次口服。因服药次数频繁, 需监测血浓度, 当药物血浓度 >200 μg/ml 时则较易出现副作用, 易致肝损害或疑似并发瑞氏综合征而不首先推荐使用^[24][I/A]。

2. 改变病情抗风湿药(DMARDs): 单用 NSAIDs 不能延缓或阻止 JIA 病情发展, 联合 DMARDs 治疗可稳定病情和减少关节破坏与致残率。2009 年 EULAR 根据循证医学证据制定的类风湿关节炎治疗指南中特别强调早期使用 DMARDs^[25][I/A]。

①甲氨蝶呤(MTX): EULAR 指南指出, 对活动期成人 RA 患者治疗应首选 MTX^[25][I/A]。6 个月临床观察证据表明, 每周服用中剂量 MTX(10~15 mg/m²)是长期有效和

安全的,比小剂量(每周 5 mg/m²)和安慰剂疗效好^[26] [I/A];服用大剂量 MTX >0.5 mg/(kg·周)并不增加疗效,肝毒性和细胞毒作用反增加,推荐同时联合 NSAIDs 治疗^[26] [I/A]。MTX 空腹服用较好,次日给予叶酸(用量为 MTX 25%~50%)可减少恶心、口腔溃疡、肝酶异常等,而不降低疗效^[27] [I/A]。本建议推荐使用中剂量 MTX(每周 7.5~10 mg/m²)治疗,次日给予叶酸 2.5~5.0 mg 口服以对抗其副作用。

②柳氮磺胺吡啶(SSZ):在 MTX 有禁忌或不耐受时,替代 MTX 首选 SSZ 或来氟米特^[18] [I/A]。在长达 24 周的 RCT 研究中,SSZ[剂量 50 mg/(kg·d)]显示对多关节炎、少关节炎型 JIA 有效,可明显减少其他 DMARDs 药物的应用,并维持长期的疗效^[28] [I/A]。大样本观察与安慰剂组比较证明有效,副作用包括胃肠道反应,白细胞降低等^[29] [I/A]。

③来氟米特:来氟米特治疗 JIA 与 MTX 相比,副作用无明显差别^[30] [I/A]。为尽量避免药物毒副作用,本建议推荐对于年长儿常规剂量为 0.3 mg/(kg·d),同时,密切监测感染、胃肠道反应及肝损害的发生。

④羟氯喹:可用于疾病的早期和轻微活动 JIA,常与其他 DMARDs 药物联合应用^[31] [II/B]。常用剂量为 4~6 mg/(kg·d)(最大剂量 <200 mg/d),不良反应少见,且多为轻微反应。但应注意药物所致的视网膜病变,建议每 6~12 个月进行 1 次眼科随访。

⑤其他 DMARDs:对照研究显示单用金制剂或青霉胺等在治疗 JIA 时并无显著效果^[31] [II/B]。此类药物因缺乏儿科领域系统研究及循证医学评价,目前已少用。

3. 免疫抑制剂:严重、难治的 JIA 或对 DMARDs 有禁忌者,可联合或单用硫唑嘌呤、环孢霉素 A(CsA)、环磷酰胺(CTX)等免疫抑制剂^[25] [I/A]。

①CsA:在 MTX 耐药的 JIA 多关节炎、少关节炎型患儿的治疗报道中有一定效果,但缺少对照研究^[32] [II/B]。CsA 也可用于少数重症全身型 JIA,尤其在合并 MAS 的患儿^[33] [III/C]。常用剂量 4~6 mg/(kg·d),需注意检测其血浓度,避免肾毒性及其他副作用发生。

②CTX:少见 CTX 治疗 JIA 多关节炎、少关节炎型及难治性全身型 JIA 的报道。有报道 CTX 治疗难治性 RA 有较好疗效^[34] [IV/C]。故本建议不推荐使用 CTX 治疗多关节炎或少关节型 JIA。

4. 糖皮质激素:在初始治疗中,糖皮质激素可与 DMARDs 短期联合使用,利于疾病的快速缓解^[24] [I/A]。RA“强化治疗”的理念认为:“应依据病情活动度制订个体化的早期联合治疗方案,经密切随访,根据疗效及时调整用药,以使患者的病情活动度能在最短时间内达临床缓解,防止关节破坏及关节外损伤”^[25] [I/A]。因长期皮质激素使用带来感染及骨质疏松等风险增加,在非全身型 JIA 治疗时应谨慎选用。建议 JIA 少关节型一般不全身应用皮质激素,仅必要时用于关节腔内注射或合并葡萄膜炎时局部应用激素眼

药水;JIA 多关节型在使用 NSAIDs 及 DMARDs 药物后如关节炎仍活动,可短暂口服小剂量皮质激素,如给予泼尼松 0.5~1.0 mg/(kg·d),症状缓解后即尽快减量停用。

5. 钙剂治疗:文献报道以每日口服 1000 mg 钙剂和 400 U 维生素 D 与安慰剂组对照,24 个月后发现钙剂补充组全身骨密度较安慰剂组显著增加($P<0.05$)^[15] [I/A],因此建议早期适量补充钙剂可能改善 JIA 预后。

6. 生物制剂:生物制剂已成为治疗 RA 的新里程碑,在缓解炎症与阻止骨侵蚀方面均有突出作用,国外已批准依那西普应用于 2 岁以上 JIA 儿童^[35] [I/A]。

(1)EULAR 2009 年 RA 指南中推荐生物制剂适应证归纳如下^[25] [I/A]:①对有预后不良因素(RF/ACCP 阳性、早期骨侵蚀、病情快速进展、病情高度活动)的患者可考虑加用 1 种生物制剂;②对 MTX 或其他 DMARDs 反应不佳者,均可考虑使用生物制剂;③1 种肿瘤坏死因子(TNF)- α 抑制剂治疗失败者,应换另一种 TNF- α 抑制剂。

总体而言,在缓解症状和体征方面,TNF- α 抑制剂与 MTX 相似,而改善放射学进展方面,TNF- α 抑制剂更胜一筹,二者联合治疗优于单用^[36] [I/A]。

(2)常用生物制剂

①依那西普(etanercept):为重组人可溶性 TNF 受体融合蛋白,能可逆性地与 TNF- α 结合,竞争性抑制 TNF- α 作用。对 MTX 治疗反应差的 JIA 患者,推荐剂量 0.4 mg/kg,每周 2 次皮下注射与安慰剂对照组比较,在 ACR 儿科 30 改善及降低复发率方面有显著统计学意义($P<0.01$)。复发后继续依那西普治疗仍有效^[37] [II/B]。对 4 岁以下 JIA 患儿使用依那西普治疗有效且具良好安全性,非全身型 JIA 疗效反应明显好于全身型患者^[38] [I/A]。

依那西普与 MTX 联合治疗难治性 JIA 观察显示:联合 MTX 组有效率明显高于单用依那西普组($P<0.05$),联合治疗组的完全缓解率亦显著高于单用依那西普组($P<0.01$)^[39] [I/A]。

②英夫利昔单抗(infliximab):为人鼠嵌合的 TNF- α 单克隆抗体,可结合可溶性及膜型 TNF- α 。在对常规药物疗效差、持续 1 年以上的活动性多关节炎型 JIA 患者,分别接受英夫利昔或依那西普治疗后发现:在各评估时点,二者在治疗达 ACR 儿科 50、70 改善的比例相近,提示两者治疗多关节炎型 JIA 疗效无明显差异^[40] [II/B]。常用剂量 3~6 mg/(kg·次)[最大可 10 mg/(kg·次)],分别于 0、2、6 周,以后每间隔 8 周使用,总疗程 6~12 个月。

英夫利昔的副作用多发生在剂量 3 mg/(kg·次),静脉滴注时,而采用 6~10 mg/(kg·次)剂量时副作用发生率反而减少,可能由于大剂量易产生免疫耐受^[41] [I/A]。

③阿达木单抗(adalimumab):为全人源化的 TNF- α 单克隆抗体。美国食品药品监督管理局(FDA)批准应用于 4 岁以上 JIA 儿童。剂量每次 24 mg/m²,隔周 1 次,皮下注射,联合 MTX 治疗,达 ACR 儿科改善的比例高于阿达木单抗联合安慰剂组。其副作用主要为注射局部反应和感染,亦有少数

(4.1%) 发生严重结核或机会菌感染、狼疮、脱髓鞘病变及恶性肿瘤的报道^[42] [I/A]。

使用英夫利昔和阿达木单抗后发生急性副反应并不常见且多为轻到中度,极少为严重反应。必要时可以采用皮质激素、抗组胺药等处理^[43] [IV/C]。

④阿巴昔普 (abatacept): 阿巴昔普是 CTLA-4 蛋白与人 IgFc 段的融合蛋白,通过与 CD80/CD86 结合,抑制协同刺激信号的产生,从而抑制 T 淋巴细胞异常活化。对使用 DMARDs 及 TNF 拮抗剂治疗无效或不耐受的活动性 JIA 的治疗观察,给予阿巴昔普 10 mg/(kg·月) 静脉注射,64.2% 达到 ACR 儿科 30 改善,且关节炎复发率明显低于安慰剂组 ($P < 0.05$),两组不良反应率差异无统计学意义^[44] [I/A]。

八、分组治疗建议

由于 JIA 治疗有极其复杂的个体差异,以下建议供参考。

2011 年 ACR 发布的 JIA 分组治疗诊治建议,具有一定参考价值。但部分内容不完全符合中国国情,应注意甄别、取舍。本建议摘其主要内容如下^[20] [I/A]:

1. ACR 2011 年 JIA 分组治疗建议^[20] [I/A]:

(1) 受累关节 ≤ 4 个: ①均可关节腔注射己曲安奈德。活动度低,无预后不良因素,初始用 NSAIDs; 活动度高或有预后不良因素者给予 MTX, 肌腱附着点炎可给予柳氮磺胺吡啶 (SSZ)。②以上治疗 3 个月仍中-高度活动且有预后不良因素,可给予 TNF 拮抗剂。③以上治疗 6 个月仍高度活动,有肌腱附着点炎或足量柳氮磺胺吡啶无效,可给予 TNF 拮抗剂。

(2) 受累关节 ≥ 5 个: ①初始单用 NSAIDs 治疗 1~2 个月,仍有高度活动,加用 DMARDs, 首选 MTX 或来氟米特; ②最大耐受剂量 MTX 或来氟米特 3 个月仍高度活动或 6 个月仍低度活动,使用 TNF 拮抗剂; ③TNF 拮抗剂 4 个月仍高度活动,换 TNF 制剂或 T-细胞调节剂,如阿巴昔普; ④多种 TNF 拮抗剂或阿巴昔普治疗仍有高度活动,或预后不良因素明显,可试用利妥昔单抗 (rituximab)。

(3) 活动性骶髂关节炎: NSAIDs 加 MTX 或 SSZ 治疗 3 个月无效,建议使用 TNF 拮抗剂。

(4) 有活动性全身症状但无活动性关节炎: ①不推荐用 MTX; ②活动度低无预后不良因素可单用 NSAIDs; ③发热加其他症状,整体评估 ≥ 7 分,在使用 NSAIDs 两周后建议使用皮质激素; ④发热并有预后不良因素,建议用 IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素 (anakinra), 皮质激素无效者也建议使用阿那白滞素。

(5) 有活动性关节炎但无活动性全身症状: ①活动度低,无预后不良因素单用 NSAIDs; ②单用 NSAIDs 1 个月无效,加用 MTX; ③最大耐受量 MTX 3 个月以上,仍中到高度活动,建议加阿那白滞素; ④使用 MTX 加 TNF 拮抗剂或阿巴昔普仍有中到高度活动,建议换阿那白滞素; ⑤使用 TNF 拮抗剂 4 个月仍高度活动,或中度活动伴预后不良因素,可直接加用阿那白滞素。

2. 应用生物制剂的分组治疗原则^[20] [I/A]:

①关节受累 ≤ 4 个有明显的关节炎,对 MTX 耐药,建议 TNF 拮抗剂; ②关节受累 ≥ 5 个使用 MTX 3 个月或 6 个月仍低度以上活动,加 TNF 拮抗剂,仍效果不佳建议用阿巴昔普; ③活动性骶髂关节炎建议更早用 TNF 拮抗剂; ④全身型 JIA 伴活动性全身症状皮质激素无效后,建议选用阿那白滞素; ⑤全身型 JIA 伴活动性关节炎使用 MTX 3 个月后无效,建议用 TNF 拮抗剂或阿那白滞素。

九、关节腔注射治疗

一般认为对少关节型患者关节腔内注射皮质激素有利于减轻炎症,改善关节功能。局部注射对膝关节炎有效,对腕关节炎与安慰剂相比无明显差别,其原因是否与关节活动、负重等有关尚不清楚^[45] [I/A]。不同糖皮质激素局部注射疗效不同。使用己曲安奈德 (triamcinolone hexacetonide, TH) 与曲安奈德 (triamcinolone acetonide, TA) 治疗 85 例患儿 130 个关节比较发现,在 6 个月及 12 个月时前者疗效高于后者^[46] [I/A]。

应注意 1 年内同一关节腔注射不宜超过 3 次,过多穿刺可并发感染,出现局部皮下组织萎缩、色素减退及皮下钙化; 低龄儿关节腔注射涉及麻醉和精确定位问题,应在专科医生指导下进行^[47] [IV/C]。

十、自体干细胞移植治疗 (autologous stem cell transplantation, ASCT)

ASCT 可作为传统药物和生物制剂治疗失败后的一种选择。ASCT 前后需运用大剂量免疫抑制剂,故应特别警惕继发感染及引起 MAS 等严重并发症。采取减少 T 细胞深度去除,移植前更好地控制系统疾病,移植后加强预防及抗病毒治疗,减缓激素递减的速度等措施可有效减少 ASCT 相关的并发症,降低死亡率^[48] [II/B]。

十一、生长迟缓与生长激素

JIA 患儿在诊治过程中常存在生长迟缓与发育落后,原因与原发病及长期使用糖皮质激素有关。近期证明,长期接受生长激素 (GH) 每周 0.33 mg/kg 治疗,有助于帮助 JIA 患儿提高生长速度,使其最终身高达标^[49] [II/B]。如果在病程早期就接受重组人生长激素 (rhGH) 治疗 (每周 0.46 mg/kg), 甚至可以保持正常的生长速度和身高,虽然患儿对 rhGH 的耐受良好,但因大剂量糖皮质激素使用期间会影响 GH 的作用,故建议在风湿科及内分泌专科医师指导下适时选用,并应密切监测是否合并糖代谢异常^[50] [I/A]。

十二、运动康复治疗

运动康复治疗对 JIA 患者的价值尚在观察之中。循证医学证据表明 JIA 儿童实施有氧训练或者低强度运动不会使关节炎恶化,且能提高他们的体能、生活质量和脏器的功能,但各种运动方式的价值和远期效果仍有待继续的研究评估^[51] [II/B]; 使用有氧或无氧训练均能提高患者身体功能,但增加有氧训练的强度并不能增加治疗作用^[52] [II/B]。

(李永柏 唐雪梅 李晓忠 吴凤岐
周纬 孙利 于宪一 执笔)

参与本建议审定的专家: 杨锡强 何晓琥 李成荣 赵晓东
胡坚 宋红梅 刘哲伟 吴小川 胡秀芬 张秋业 李永柏
唐雪梅 李晓忠 吴凤岐 周纬 孙利 于宪一

参 考 文 献

- [1] 叶志中, 李博, 何伟珍, 主编. 儿童风湿病学. 北京: 人民卫生出版社, 2009; 35-36.
- [2] Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis - why does it vary so much? *J Rheumatology*, 2002, 29: 1520-1530.
- [3] Arguedas O, Fasth A, Andersson-Gäre B, et al. Juvenile chronic arthritis in urban San José, Costa Rica: a 2 year prospective study. *J Rheumatol*, 1998, 25: 1844-1850.
- [4] 覃肇源, 蒋小云, 林育权, 等. 幼年特发性关节炎 228 例. 实用儿科临床杂志, 2008, 23: 1663-1665.
- [5] 甄小芳, 马嵩春, 么远, 等. 幼年类风湿性关节炎 96 例的预后和转归. 实用儿科临床杂志, 2004, 19: 201-203.
- [6] Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International league of associations of rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*, 2004, 31: 390-392.
- [7] 何晓琥. 幼年特发性关节炎. 加拿大埃德蒙顿 2001 年国际风湿病学联盟新的分类标准讨论稿. 中华风湿病杂志, 2002, 6: 62-63.
- [8] Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 826-832.
- [9] Avcin T, Cimaz R, Falcini F, et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61: 608-611.
- [10] Ferucci ED, Majka DS, Parrish LA, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with HLA-DR4 in simplex and multiplex polyarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 239-246.
- [11] Neshet G, Moore TL, Grisanti MW, et al. Antiperinuclear factor in juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1992, 51: 350-352.
- [12] Gabay C, Prieur AM, Meyer O. Occurrence of antiperinuclear, antikeratin, and anti-RA33 antibodies in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1993, 52: 785-789.
- [13] 李永柏, 胡坚, 整理. 巨噬细胞活化综合征专题讨论会纪要. 中华儿科杂志, 2006, 44: 831-832.
- [14] Van Rossum MA, Boers M, Zwinderman AH, et al. Development of a standardized method of assessment of radiographs and radiographic change in juvenile idiopathic arthritis: introduction of the dijckstra composite score. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 2865-2872.
- [15] Gyls-Morin VM, Graham TB, Blebea JS, et al. Knee in early juvenile rheumatoid arthritis: MR imaging findings. *Radiology*, 2001, 220: 696-706.
- [16] 王峰嵘, 张玉林, 苏英姿, 等. 膝关节超声检查在幼年类风湿性关节炎诊断中的价值. 实用儿科临床杂志, 2004, 19: 660-661.
- [17] Carrasco R, Lovell DJ, Giannini EH, et al. Biochemical markers of bone turnover associated with calcium supplementation in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2008, 58: 3932-3940.
- [18] Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheumatism*, 1997, 40: 1202-1209.
- [19] Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1995, 38: 44-48.
- [20] 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. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63: 465-482.
- [21] Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, et al. A Randomized, double-Blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis. Short-and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheumatism*, 2005, 52: 563-572.
- [22] Giannini EH, Brewer EJ, Miller ML, et al. Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *J Pediatr*, 1990, 117: 645-652.
- [23] Ailioae C, Lupușoru-Ailioae LM. Antirheumatic effects of first-line agents in the treatment of juvenile chronic arthritis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 1997, 101: 134-138.
- [24] Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*, 2005, 294: 1671-1684.
- [25] Josef S Smolen, Robert Landewé, Ferdinand C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 964-975.
- [26] Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis: results of the U. S. A. - U. S. S. R. double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*, 1992, 326: 1043-1049.
- [27] Becker ML, Rosé CD, Cron RQ, et al. Effectiveness and toxicity of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: comparison of 2 initial dosing regimens. *J Rheumatol*, 2010, 37: 870-875.
- [28] Van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized double-blind, placebo-controlled, multicenter study: Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum*, 1998, 41: 808-816.
- [29] Brooks CD. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2001, 28: 845-853.
- [30] Silverman E, Mouy R, Spiegel L, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1655-1666.
- [31] Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*, 2005, 294: 1671-1684.
- [32] 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. *Rheumatology (Oxford)*, 2001, 40: 907-913.
- [33] Kelly A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2007, 19: 477-481.
- [34] 唐福林, 冷晓梅, 赵岩, 等. 大剂量环磷酰胺治疗难治性类风湿关节炎初探. 中华风湿病杂志, 2003, 7: 139-142.
- [35] Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2008, 58: 1496-1504.
- [36] Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*, 2006, 10: 1-229.
- [37] Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med*, 2000, 342: 763-769.
- [38] Tzaribachev N, Kuemmerle-Deschner J, Eichner M, et al. Safety

- and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 4 years. *Rheumatol Int*, 2008, 28:1031-1034.
- [39] Horneff G, Girschick H, Michels H, et al. Factors associated with failure of etanercept therapy in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2004, 50:S93.
- [40] Lahdenne P, Vahasalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62:245-247.
- [41] Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2007, 56:3096-3106.
- [42] Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2008, 359:810-820.
- [43] Furst DE, Keystone EC, Kirkham B, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67: III2-III25.
- [44] Ruperto N, Lovell DJ, Ouarquier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*, 2008, 372:383-391.
- [45] Wallen MM, Gillies D. Intra-articular steroids and splints/rest for children with juvenile idiopathic arthritis and adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Syst Rev*, 2006, (1): CD002824.
- [46] Zulian F, Martini G, Gobber D, et al. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2003, 42:1254-1259.
- [47] 杨昌融, 唐雪梅. 关节腔注射皮质类固醇激素治疗幼年特发性关节炎. *中华儿科杂志*, 2010, 48:553-556.
- [48] Brinkman DM, De Kleer IM, Cate R, et al. Autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis: long-term follow-up of a prospective clinical trial. *Arthritis Rheum*, 2007, 56:2410-2421.
- [49] Bechtold S, Ripperger P, Dalla Pozza R, et al. Growth hormone increases final height in patients with juvenile idiopathic arthritis: data from a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92:3013-3018.
- [50] Simon D, Prieur AM, Quartier P, et al. Early recombinant human growth hormone treatment in glucocorticoid-treated children with juvenile idiopathic arthritis: a 3-year randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 2567-2573.
- [51] Long AR, Rouster-Stevens KA. The role of exercise therapy in the management of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2010, 22:213-217.
- [52] Singh-Grewal D, Schneiderman-Walker J, Wright V, et al. The effects of vigorous exercise training on physical function in children with arthritis: a randomized, controlled, single-blinded trial. *Arthritis Rheum*, 2007, 57:1202-1210.

(收稿日期:2011-10-12)

(本文编辑:关卫屏)

附件 1: 国际风湿病联盟 (ILAR) 幼年特发性关节炎诊断标准 (加拿大埃德蒙顿, 2001 年)

一、总定义

幼年特发性关节炎 (juvenile idiopathic arthritis, JIA) 是指 16 岁以下儿童的持续 6 周以上的不明原因关节肿胀, 除外其他疾病后称为 JIA。

二、除外标准

以上总定义适用于所有类型的 JIA。但每一型需要除外的原则如下:

- ① 银屑病或一级亲属患银屑病;
- ② 男孩 6 岁以上发病的关节炎, HLA-B27 阳性;
- ③ 强直性脊柱炎, 肌腱附着点炎症, 炎症性肠病性关节炎, Reiter's 综合征, 急性前色素膜炎, 或一级亲属患以上任意一种疾病;
- ④ 类风湿因子 IgM 间隔 3 个月以上 2 次阳性;
- ⑤ 患者有全身型 JIA 表现。

这些除外原则在下面具体条文中都会提到, 并且将来有可能进行修改。

三、分型

1. 全身型幼年特发性关节炎 (systemic JIA): 1 个或以上的关节炎, 同时或之前发热至少 2 周, 其中连续每天弛张发热时间至少 3 d, 伴随以下 1 项或更多症状: (1) 短暂的、非固定的红斑样皮疹; (2) 全身淋巴结肿大; (3) 肝脾肿大; (4) 浆膜炎。

应除外前述“二、除外标注”的①、②、③、④。

2. 少关节型幼年特发性关节炎 (oligoarticular JIA): 发病最初 6 个月 1~4 个关节受累, 有两个亚型。 (1) 持续性少关节型 JIA, 整个疾病过程中关节受累数小于等于 4 个; (2) 扩展性少关节型 JIA, 病程 6 个月后关节受累数大于等于 5 个。

应除外前述“二、除外标注”的①、②、③、④、⑤。

3. 多关节型幼年特发性关节炎 (类风湿因子阴性型) (polyarticular JIA, rheumatoid factor negative): 发病最初的 6 个月, 5 个以上关节受累, 类风湿因子阴性。

应除外前述“二、除外标注”的①、②、③、④、⑤。

4. 多关节型幼年特发性关节炎 (类风湿因子阳性型) (polyarticular JIA, rheumatoid factor positive): 发病最初 6 个月 5 个以上关节受累, 并且在最初 6 个月中伴最少间隔至少 3 个月且 2 次以上的类风湿因子阳性。

应除外前述“二、除外标注”的①、②、③、⑤。

5. 银屑病性幼年特发性关节炎 (psoriatic JIA): 1 个或更多的关节炎合并银屑病, 或关节炎合并以下最少任何 2 项: (1) 指 (趾) 炎; (2) 指甲凹陷或指甲脱离; (3) 家族史中一级亲属有银屑病。

应除外前述“二、除外标注”的②、③、④、⑤。

6. 与附着点炎症相关的幼年特发性关节炎 (enthesitis related JIA, ERA): 关节炎合并附着点炎症, 或关节炎或附

着点炎症,伴有下列情况中至少 2 项:(1)有骶髂关节压痛和(或)炎症性腰骶部疼痛目前表现或病史;(2)HLA-B27 阳性;(3)6 岁以上发病的男性患儿;(4)急性或症状性前色素膜炎;(5)家族史中一级亲属有强直性脊柱炎,与附着点炎症相关的关节炎,炎症肠病性关节炎,Reiter's 综合征,急性

前色素膜炎。

应除外前述“二、除外标注”的①、④、⑤。

7. 未分类的幼年特发性关节炎(undifferentiated JIA):不符合上述任何一项或符合上述两项以上类别的关节炎。

附件 2:美国风湿病学会儿科(ACR pediatrics)关节功能评价系统

1. ACR 儿科包括以下 6 个核心内容:(1)活动性关节炎的关节数目;(2)活动受限的关节数目;(3)医生对患者疾病总体状况的评分;VAS 直观类比量表;(4)患儿或家长对目前疾病总体状况的自我评价;VAS 直观类比量表;(5)功能性能力评价,采用健康问卷调查(childhood health questionnaire, CHQ);(6)实验室炎症指标:红细胞沉降率、C 反应蛋白。

2. 结果判定:以上 6 个指标中 3 项至少 30% 改善,并且不超过 1 项有大于 30% 的恶化则达到 ACR Pediatrics 30 改

善(respond),反之为未改善(non-respond)。同理上述标准 50% 和 70% 改善分别称为达到 ACR Pediatrics 50 和 ACR Pediatrics 70 改善。

其中健康问卷调查(CHQ)包括以下 9 个方面,共 50 个项目,各个项目进行 0~4 分或 0~5 分评分,包括:(1)整体健康状况,(2)体育活动,(3)日常活动,(4)疼痛,(5)行为,(6)情绪,(7)生活满意度,(8)家长对健康状况的评价,(9)对家人生活的影响。

附件 3:欧洲风湿病协会疾病活动性评分(DAS)标准

1. DAS28 评分方法:

$$\text{DAS28} = 0.56 \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 \sqrt{\text{SJC28}} + 0.70 \ln \text{ESR} + 0.014 \text{GH}$$

上述公式中:TJC28:28 个关节中压痛关节数目,SJC28:28 个关节中肿胀关节数目,ESR:红细胞沉降率,GH:健康状况总体评价。

评价全身 28 个关节,包括:2 个肩关节,2 个肘关节,2 个腕关节,10 个掌指关节,10 个指间关节,2 个膝关节。

DAS28 只是评价全身 28 个关节,但 JIA 容易受累的关节常常超出这 28 个关节范围,这时 DAS28 就不能准确反映疾病活动程度,使评分偏低,发生偏差。

2. DAS44 评分方法:

$$\text{DAS44} = 0.54 \sqrt{\text{RAI}} + 0.065 \text{SJC44} + 0.33 \ln \text{ESR} + 0.0072 \text{GH}$$

评价全身 44 个关节,除 DAS28 评价的 28 个关节(2 个肩关节,2 个肘关节,2 个腕关节,10 个掌指关节,10 个指间关节,2 个膝关节)外,还包括 2 个肩锁关节,2 个胸锁关节,2 个踝关节,10 个趾间关节,共 44 个关节。

上述公式中:SJC44:44 个关节中肿胀关节数目;ESR:红细胞沉降率;GH:健康状况总体评价。

RAI:Ritchie 关节指数(ritchie articular index),由表 1 计算而得。

3. DAS 评分疾病活动程度的判断见表 2。

利用 DAS 评分的变化情况来判断患者对治疗的情况:(1)DAS 评分变化 > 1.2:反应良好;(2)DAS 评分变化 > 0.6 且 ≤ 1.2:中等反应;DAS 评分变化 ≤ 0.6:无反应。

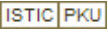
表 1 Ritchie 关节指数检查项目

所查关节	数目	检查方式	得分 (0~3) ^a
远端指间关节	8	按压	
近端指间关节	8	按压	
掌指关节(2~5 指)	2	按压	
拇指指关节	2	按压	
拇指掌指关节	2	按压	
拇指腕掌关节	2	按压	
腕关节	2	按压	
肘关节	2	按压	
肩关节	2	按压	
肩锁关节	1	按压	
胸锁关节	1	按压	
颈椎棘突	1	活动	
腰椎棘突	1	活动	
髋关节	2	活动	
膝关节	2	按压	
踝关节	2	活动	
距下关节	2	活动	
跗骨间关节	2	活动	
第一跖趾关节	2	按压	
跖趾关节	2	按压	

注:^a 每项得分 0~3 分,评分细则:0 度:0 分;I 度:1 分,触压时诉痛;II 度:2 分,按压时出现痛苦表情、哭喊、畏惧、咧嘴或皱眉;III 度:3 分,按压时退缩或缩回关节、支撑动作或拒按压

表 2 DAS 评分疾病活动程度

DSA	高度活动	中度活动	低度活动	缓解
DAS44	>3.7	>2.4 且 ≤3.7	>1.6 且 ≤2.4	≤1.6
DAS28	>5.5	>3.6 且 ≤5.5	>2.6 且 ≤3.6	≤2.6

作者: [《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](#)
作者单位:
刊名: [中华儿科杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Pediatrics](#)
年, 卷(期): [2012, 50\(1\)](#)

参考文献(52条)

1. [Petty RE;Southwood TR;Manners P International league of associations of rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis:second revision,Edmonton,2001](#) 2004
2. [Singh-Grewal D;Schneiderman-Walker J;Wright V The effects of vigorous exercise training on physical function in children with arthritis:a randomized,controlled,single-blinded trial](#)[外文期刊] 2007
3. [Long AR;Rouster-Stevens KA The role of exercise therapy in the management of juvenile idiopathic arthritis](#)[外文期刊] 2010
4. [Lovell DJ;Ruperto N;Goodman S Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis](#)[外文期刊] 2008(8)
5. [Ruperto N;Lovell DJ;Cuttica R A randomized,placebocontrolled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis](#)[外文期刊] 2007
6. [Lahdenne P;Vahasalo P;Honkanen V Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis:an open label study](#)[外文期刊] 2003
7. [Silverman E;Mouy R;Spiegel L Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis](#)[外文期刊] 2005
8. [Arguedas O;Fasth A;Andersson-G\(a\)re B Juvenile chronic arthritis in urban San José,Costa Rica:a 2 year prospective study](#) 1998
9. [Brooks CD Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis](#) 2001
10. [Manners PJ;Bower C Worldwide prevalence of juvenile arthritis-why does it vary so much](#) 2002
11. [Prevoo ML;van't Hof MA;Kuper HH Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts.Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis](#) 1995
12. [Giannini EH;Ruperto N;Ravelli A Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis](#) 1997
13. [Avcin T;Cimaz R;Falcini F Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis](#)[外文期刊] 2002
14. [Ravelli A;Felici E;Magni-Manzoni S Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease](#)[外文期刊] 2005
15. [何晓琰 幼年特发性关节炎.加拿大埃德蒙顿2001年国际风湿病学联盟新的分类标准讨论稿](#) 2002
16. [Simon D;Prieur AM;Quartier P Early recombinant human growth hormone treatment in glucocorticoid-treated children with juvenile idiopathic arthritis:a 3-year randomized study](#) 2007
17. [甄小芳;马嵩春;么远 幼年类风湿性关节炎96例的预后和转归](#) 2004
18. [Bechtold S;Ripperger P;Dalla Pozza R Growth hormone increases final height in patients with juvenile idiopathic arthritis:data from a randomized controlled study](#) 2007
19. [Brinkman DM;De Kleer IM;Cate R Autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis:long-term follow-up of a prospective clinical trial](#)[外文期刊] 2007
20. [杨昌融;唐雪梅 关节腔注射皮质类固醇激素治疗幼年特发性关节炎](#) 2010
21. [Zulian F;Martini G;Gobber D Comparison of intraarticular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide](#)

[in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis](#)[外文期刊] 2003(10)

22. [Wallen MM;Gillies D Intra-articular steroids and splints/rest for children with juvenile idiopathic arthritis and adults with rheumatoid arthritis](#) 2006(01)

23. [Ruperto N;Lovell DJ;Ouarcier P Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis:a randomised, double-blind, placebocontrolled withdrawal trial](#)[外文期刊] 2008(9636)

24. [Furst DE;Keystone EC;Kirkham B Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases](#)[外文期刊] 2008

25. [覃肇源;蒋小云;林育权 幼年特发性关节炎228例](#) 2008

26. [Horneff G;Girschick H;Michels H Factors associated with failure of etanercept therapy in systemic onset juvenile idiopathic arthritis](#) 2004

27. [Tzaribachev N;Kuemmerle-Deschner J;Eichner M Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 4 years](#)[外文期刊] 2008(10)

28. [Lovell DJ;Giannini EH;Reiff A Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group](#)[外文期刊] 2000

29. [Chen YF;Jobanputra P;Barton P A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness](#) 2006

30. [Lovell DJ;Reiff A;Ilowitz NT Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis](#)[外文期刊] 2008(5)

31. [唐福林;冷晓梅;赵岩 大剂量环磷酰胺治疗难治性类风湿关节炎初探](#) 2003

32. [Kelly A;Ramanan AV Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis](#)[外文期刊] 2007

33. [Gerloni V;Cimaz R;Gattinara M Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic \(idiopathic\) arthritis:results of a 10-year prospective study](#)[外文期刊] 2001(8)

34. [Hashkes PJ;Laxer RM Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis](#)[外文期刊] 2005

35. [Van Rossum MA;Fiselier TJ;Franssen MJ Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis:a randomized doubleblind, placebo-controlled, multicenter study:Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group](#) 1998

36. [Becker ML;Rosé CD;Cron RQ Effectiveness and toxicity of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis:comparison of 2 initial dosing regimens](#)[外文期刊] 2010

37. [Giannini EH;Brewer EJ;Kuzmina N Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis:results of the U.S.A. - U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial](#)[外文期刊] 1992

38. [Josef S Smolen;Robert Landewé;Ferdinand C EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs](#) 2010

39. [Hashkes PJ;Laxer RM Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis](#)[外文期刊] 2005

40. [Ailioaie C;Lupusoru-Ailioaie LM Antirheumatic effects of firstline agents in the treatment of juvenile chronic arthritis](#) 1997

41. [Giannini EH;Brewer E J;Miller ML Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group](#) 1990

42. [Ruperto N;Nikishina I;Pachanov ED A Randomized, double-Blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis.Short-and long-term efficacy and safety results](#) 2005

43. [Beukelman T;Patkar NM;Saag KG 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis:initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of](#)

44. [Carrasco R;Lovell D J;Giannini EH Biochemical markers of bone turnover associated with calcium supplementation in children with juvenile rheumatoid arthritis\[外文期刊\] 2008\(12\)](#)
45. [王峥嵘;张玉林;苏英姿 膝关节超声检查在幼年类风湿性关节炎诊断中的价值 2004](#)
46. [Gyls-Morin VM;Graham TB;Blebea JS Knee in early juvenile rheumatoid arthritis:MR imaging findings\[外文期刊\] 2001\(3\)](#)
47. [Van Rossum MA;Boers M;Zwinderman AH Development of a standardized method of assessment of radiographs and radiographic change in juvenile idiopathic arthritis:introduction of the dijkstra composite score 2005](#)
48. [李永柏;胡坚;整理 巨噬细胞活化综合征专题讨论会纪要 2006](#)
49. [Gabay C;Prieur AM;Meyer O Occurrence of antiperinuclear,antikeratin,and anti-RA33 antibodies in juvenile chronic arthritis\[外文期刊\] 1993](#)
50. [Nesher G;Moore TL;Grisanti MW Antiperinuclear factor in juvenile rheumatoid arthritis 1992](#)
51. [Ferucci ED;Majka DS;Parrish LA Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with HLA-DR4 in simplex and multiplex polyarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis\[外文期刊\] 2005](#)
52. [叶志中;李博;何伟珍 儿童风湿病学 2009](#)

本文读者也读过(9条)

1. [唐雪梅 幼年关节炎患儿关节功能评价\[期刊论文\]-中华儿科杂志2012, 50\(1\)](#)
2. [李永柏 幼年特发性关节炎\(多/少关节型\)诊疗建议解读\[期刊论文\]-中华儿科杂志2012, 50\(1\)](#)
3. [苏白鸽, 丁洁 IgA肾病的病理分型变迁\[期刊论文\]-中华儿科杂志2012, 50\(1\)](#)
4. [唐凌, 吴润晖 儿童血友病预防治疗及其剂量选择\[期刊论文\]-中华儿科杂志2012, 50\(1\)](#)
5. [陆权, 刘恩梅 中国儿童慢性咳嗽的诊治现状\[期刊论文\]-中华儿科杂志2012, 50\(2\)](#)
6. [中华医学会儿科学分会感染学组, 全国儿科临床病毒感染协作组. 《中华儿科杂志》编辑委员会 儿童巨细胞病毒性疾病诊断和防治的建议\[期刊论文\]-中华儿科杂志2012, 50\(4\)](#)
7. [吴升华 郎格罕细胞组织细胞增生症评估与治疗指南介绍\[期刊论文\]-中华儿科杂志2012, 50\(2\)](#)
8. [赵晓东 儿童自身免疫性疾病的挑战与机遇\[期刊论文\]-中华儿科杂志2012, 50\(1\)](#)
9. [陈同辛 白细胞黏附缺陷的诊断和治疗\[期刊论文\]-中华儿科杂志2012, 50\(1\)](#)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhek201201005.aspx