

幼年特发性关节炎相关葡萄膜炎诊疗中国专家共识 (2023)

中华医学会儿科学分会免疫学组, 中国儿童风湿免疫病联盟,
国家儿童健康与疾病临床研究中心风湿免疫联盟

通信作者: 唐雪梅¹, E-mail: tangxuemei2008@163.com

宋红梅², E-mail: songhm1021@126.com

¹ 重庆医科大学附属儿童医院风湿免疫科, 重庆 400014

² 中国医学科学院北京协和医院儿科, 北京 100730

【摘要】幼年特发性关节炎 (juvenile idiopathic arthritis, JIA) 是儿童时期常见的风湿免疫性疾病。幼年特发性关节炎相关葡萄膜炎 (juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis, JIA-U) 是 JIA 重要的关节外并发症, 主要表现为隐匿起病的虹膜和睫状体前部非肉芽肿性炎症 (虹膜睫状体炎), 是造成儿童时期残疾和失明的重要原因之一。近年来, 美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 及欧洲儿科风湿病学的单一枢纽和接入点 (Single Hub and Access Point for Pediatric Rheumatology in Europe, SHARE) 先后均发表了 JIA-U 的临床指南, 但我国尚缺乏诊疗相关指导性文件。为进一步加强该病的临床认知和诊疗规范, 中华医学会儿科学分会免疫学组、中国儿童风湿免疫病联盟、国家儿童健康与疾病临床研究中心风湿免疫联盟联合眼科专家共同制定了《幼年特发性关节炎相关葡萄膜炎诊疗中国专家共识 (2023)》, 在疾病筛查、诊断、治疗等方面达成初步共识, 以供临床参考。

【关键词】幼年特发性关节炎; 葡萄膜炎; 诊断; 治疗; 专家共识

【中图分类号】R593.22; R725.9

【文献标志码】A

【文章编号】1674-9081(2023)02-0247-10

DOI: 10.12290/xhyxzz.2023-0090

Chinese Expert Consensus on Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis (2023)

The Subspecialty Group of Immunology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association,
Chinese Alliance of Pediatric Rheumatic and Immunologic Diseases,
Alliance of Rheumatic and Immunologic Diseases, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders

Corresponding authors: TANG Xuemei¹, E-mail: tangxuemei2008@163.com

SONG Hongmei², E-mail: songhm1021@126.com

¹Department of Immunology and Rheumatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

²Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences &
Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

【Abstract】Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a common chronic rheumatologic disease in childhood. JIA-associated uveitis (JIA-U), an important extra-articular complication of JIA, is one of the major causes of childhood disability and blindness. It is predominantly anterior, nongranulomatous inflammation affecting the iris and ciliary body (iridocyclitis) of insidious onset. Recently, American College of Rheumatology (ACR) and the Single Hub and Access Point for Pediatric Rheumatology in Europe (SHARE) have published clinical guidelines for JIA-U. There is no guideline of diagnosis and treatment of JIA-U in China. To promote the standardization of clinical understanding and treatment, the Subspecialty Group of Immunology of the Society of Pediatrics of Chinese

基金项目: 国家重点研发计划 (2021YFC2702003)

引用本文: 中华医学会儿科学分会免疫学组, 中国儿童风湿免疫病联盟, 国家儿童健康与疾病临床研究中心风湿免疫联盟. 幼年特发性关节炎相关葡萄膜炎诊疗中国专家共识 (2023) [J]. 协和医学杂志, 2023, 14 (2): 247-256. doi: 10.12290/xhyxzz.2023-0090.

Medical Association, Chinese Alliance of Pediatric Rheumatic and Immunologic Diseases, and National Clinical Research Center for Child Health and Disorders organized experts and scholars in related fields to discuss the issue and finally formed this consensus for clinicians' reference.

【Key words】 juvenile idiopathic arthritis; uveitis; diagnosis; treatment; expert consensus

Funding: National Key Research and Development Program of China (2021YFC2702003)

Med J PUMCH, 2023, 14(2): 247-256

幼年特发性关节炎 (juvenile idiopathic arthritis, JIA) 是儿童时期常见的风湿免疫性疾病, 以慢性关节炎为主要特征, 并伴有全身多系统受累, 是造成小儿残疾的首要原因。2001 年国际风湿病协会联盟 (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) 将 JIA 分为 7 种亚型^[1], 2018 年国际儿童风湿病试验组织对 JIA 进行了重新分类^[2] (表 1), 该分类方法目前尚在临床验证中, 故本共识采用 ILAR 的分类描述。

幼年特发性关节炎相关葡萄膜炎 (juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis, JIA-U) 是 JIA 常见且重要的关节外并发症, 是造成儿童时期残疾和失明的重要原因之一。JIA-U 是一种慢性、非肉芽肿性、非感染性葡萄膜炎, 常累及眼前段, 大多数呈隐匿起病, 患儿多在首诊时已出现威胁视力的并发症^[3]。眼部临床表现主要包括眼红、眼痛、畏光、眼前黑影飘动或视力下降, 严重影响患儿的生活质量。目前我国儿童风湿免疫科及眼科医生对于 JIA-U 认识尚不足, 临床诊疗中存在较多困惑, 如何加强对该病的早期临床识别和规范诊疗, 是其面临的共同挑战。在借鉴国内外诊治经验和相关指南的基础上, 中华医学会儿科学分会免疫学组、中国儿童风湿免疫病联盟 (Chinese Alliance of Pediatric Rheumatic & Immunologic Diseases, CAPRID)、国家儿童健康与疾病临床研究中心风湿免疫联盟联合眼科专家共同制订了《幼年特发性关节炎相关葡萄膜炎诊疗中国专家共识 (2023)》。

1 共识制订方法

本共识由中华医学会儿科分会免疫学组、中国儿童风湿免疫病联盟和国家儿童健康与疾病临床研究中心风湿免疫联盟共同发起。共识专家组由该学组成员和成人、儿童眼科专家组成。2022 年 6 月启动共识制订工作, 2023 年 2 月定稿。多学科专家讨论了共识的总体框架, 进行具体任务分工, 基于标准的疾病模式 (流行病学、临床表现、诊断、疾病分级与分型、治疗), 并结合 JIA-U 的最新进展拟定关键问题和共识提

纲后, 以 “juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis” “幼年特发性关节炎相关葡萄膜炎” 为主题词检索了 Pubmed、Embase、Cochrane Library、ClinicalTrials、中国知网、万方数据知识服务平台和维普数据库, 检索时间为建库至 2022 年 10 月 30 日。本共识证据等级和推荐强度参考 2001 年牛津循证医学中心制定的证据等级和推荐强度分类 (表 2)。基于该循证医学证据体系, 初步形成了共识推荐方案及相关阐述。采用德尔菲调研法形成专家意见共识度, 专家对推荐意见可根据赞同程度选择 “同意” “不同意” 或 “不确定”, “同意” 票数超过 80% 视为达成共识, 同时基于共识组专家提出的不确定或反对建议对推荐意见进行完善。最终经核心专家组审阅后确定了 14 条推荐意见。

表 1 国际两种 JIA 分型方法^[1-2]

2001 年国际风湿病协会联盟 JIA 分型	2018 年国际儿童风湿病试验组织 JIA 分型
全身型 JIA	全身型 JIA
少关节炎型 JIA	RF 阳性 JIA
RF 阳性多关节炎型 JIA	附着点炎/脊柱关节炎相关性 JIA
RF 阴性多关节炎型 JIA	早发性 ANA 阳性 JIA
银屑病性关节炎	其他类型 JIA
附着点炎相关性关节炎	未分类 JIA
未分化关节炎	

JIA: 幼年特发性关节炎; RF: 类风湿因子; ANA: 抗核抗体

表 2 2001 年牛津循证医学中心推荐强度和证据等级分类

推荐强度	证据等级	描述
A	1a	同质随机对照试验的系统评价
	1b	单项随机对照试验
	1c	“全或无” 证据 (有治疗之前所有患者死亡, 有治疗之后, 有患者能存活; 或者有治疗之前部分患者死亡, 有治疗之后无患者死亡)
B	2a	同质队列研究的系统评价
	2b	单项队列研究 (包括低质量的随机对照试验, 如 <80% 随访)
	2c	结果研究, 生态学研究
	3a	同质病例对照研究的系统评价
	3b	单项病例对照研究
C	4	病例报道 (低质量队列研究)
D	5	基于未经验证的专家意见或评论

2 共识推荐意见

2.1 JIA-U 眼科筛查建议

建议 1

针对易患葡萄膜炎高风险的 JIA 患者，建议每 3 个月进行 1 次眼科筛查；其余中低风险组患者，建议每 6~12 个月进行 1 次眼科筛查。高风险患者在关节炎病程 4 年后可降为中低风险组，从而调整眼科筛查频率（证据等级：2a；推荐强度：B；共识度：100%）。

JIA 患者需定期行裂隙灯显微镜检查以筛查葡萄膜炎。因无法为低年龄段患儿提供可靠的视力/视觉变化报告，定期眼科筛查对减少无症状但可能威胁视力的眼部疾病至关重要。建议 JIA 确诊在后即定期行裂隙灯显微镜检查以便早期发现慢性葡萄膜炎。JIA 根据不同的临床表现和关节受累情况分为不同亚型，应根据 JIA 患者发病年龄、病程、抗核抗体（antinuclear antibody, ANA）和 JIA 亚型筛选出高风险因素，以确定筛查的合理时间间隔。基于德国人群研究结果^[4]、欧洲儿科风湿病学的单一枢纽和接入点（Single Hub and Access Point for Pediatric Rheumatology in Europe, SHARE）建议^[5]和美国风湿病学会（American College of Rheumatology, ACR）、关节炎基金会（Arthritis Foundation, AF）等^[6]的联合建议，易患葡萄膜炎的高风险 JIA 患者包括：ANA 阳性且起病年龄 < 7 岁或病程 ≤ 4 年的少关节炎型、类风湿因子阴性多关节炎型、银屑病性关节炎和未分化关节炎。在高风险 JIA 患者中，JIA-U 发病率较其他组别明显升高，目前研究一致表明，JIA 合并葡萄膜炎在 7 岁以前起病的 ANA 阳性少关节炎型女性患儿中发病率最高^[7-9]。因此，对于高风险 JIA 患者，建议每 3 个月进行 1 次眼科筛查。

无上述高风险因素的患者（中低风险）建议每 6~12 个月进行 1 次眼科筛查^[3-4, 10-11]。文献报道^[3-6]，患有附着点炎相关性 JIA 或 HLA-B27 阳性的患者同时具有急性前葡萄膜炎及慢性前葡萄膜炎的风险，因此建议该类患者按中低风险人群进行眼科筛查。

大型加拿大 ReACCH-Out（加拿大儿童关节炎研究中的重点研究结果）队列研究报告了诊断 JIA 5 年内葡萄膜炎的累积发病率（包括在 JIA 诊断前患有葡萄膜炎的患者）为 13.9%^[12]，新发葡萄膜炎的年发病率为 2.8%，在前 5 年有下降趋势，但在第 5 年仍保持在 2.1%。大约 75% 的 JIA-U 发生在 JIA 诊断 3 年内，90% 发生在病程 4 年内^[13]。JIA-U 患者从出现关节症状到

葡萄膜炎发病的平均时间为 1.8 年^[14]。总体来说，葡萄膜炎的发病风险随病程呈逐年下降趋势，但未完全消失^[12]。葡萄膜炎主要发生于起病年龄较早的 JIA 患者，有报道无葡萄膜炎表现的 JIA 患者平均起病年龄为 7.0 岁，而 JIA-U 患者平均起病年龄为 3.8 岁^[8]。美国儿科学会（American Academy of Pediatrics, AAP）指出，高风险 JIA 患者在关节炎病程 4 年后可调整为中低风险组，从而下调眼科筛查频率^[15]。有研究表明，JIA-U 患者病程可能在青春期前后出现疾病活动的第二个高峰，因此建议对患者进行长期眼科筛查^[16]。具体 JIA-U 的眼科筛查流程建议见图 1。

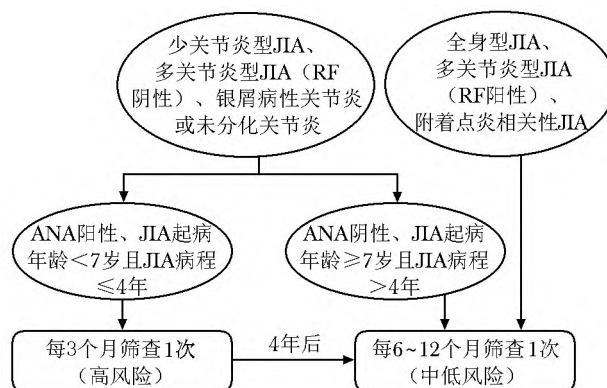


图 1 JIA-U 眼科筛查建议^[6]

JIA-U：幼年特发性关节炎相关葡萄膜炎；ANA、RF：同表 1

建议 2

目前尚无有效的遗传或生物学标志物可预测葡萄膜炎的发生（证据等级：2a；推荐强度：B；共识度：96.15%）。

人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）I 类、HLA-II 类与 JIA-U 相关性研究表明 HLA-DRB1*1104、HLA-DQA1*0501 和 HLA-DQB1*0301、HLA-B27 可能会增加葡萄膜炎发病风险^[17]。HLA-B27 通常与年龄较大患儿的急性前葡萄膜炎有关，表现为眼红、畏光、流泪。目前尚未发现 JIA-U 与单基因或孟德尔相关的遗传模式相关^[18]。非 HLA 相关的遗传多态性研究较少，目前发现肿瘤坏死因子（tumour necrosis factor, TNF）基因的单核苷酸多态性（-238、-308GA、857T）与部分急性或 HLA-B27 相关葡萄膜炎有关^[19]。ANA 阳性是公认的 JIA-U 高危因素，但无法预测葡萄膜炎的发生及活动^[8]。有研究提示，JIA 诊断基线时红细胞沉降率升高（≥ 20 mm/h）可能是 JIA 发生葡萄膜炎的危险因素^[20]。S100A12 是一种钙结合蛋白，文献报道 JIA 诊断时基线血清 S100A12

水平升高 ($\geq 250 \mu\text{g/L}$) 与葡萄膜炎风险显著相关^[20], 但尚缺乏有效的临床验证证据。

2.2 JIA-U 的诊断、疾病活动度判断及眼科监测建议

建议 3

JIA-U 的诊断需要儿童风湿免疫科与眼科医生共同协作, 并结合临床症状及详细眼科检查结果进行综合判断 (证据等级: 2b; 推荐强度: B; 共识度: 100%)。

诊断 JIA-U 需患者具备葡萄膜炎与关节症状。JIA 诊断后需要注意葡萄膜炎的筛查, 同时在特发性葡萄膜炎的患儿中, 也应动态关注关节症状和体征, 据报道约 10%~14% 的 JIA 患者在关节炎出现之前就已表现为葡萄膜炎^[21]。JIA-U 的诊断依靠儿童风湿免疫科与眼科医生共同协作。

葡萄膜由虹膜、睫状体和脉络膜组成, 大部分 JIA-U 累及前葡萄膜 (虹膜与睫状体), 临床上眼后端受累少见, 通过荧光素眼底血管造影检查可发现部分患者存在视网膜血管渗漏。JIA 相关前葡萄膜炎通常起病隐匿, 无明显症状。如不治疗, 在病程后期, 部分患儿会出现类似典型急性葡萄膜炎的表现, 如疼痛、发红、头痛、畏光和视力改变等。偶见眼部表现包括乳头炎、巩膜炎、表层巩膜炎和干燥性角膜结膜炎^[22]。

根据葡萄膜炎命名标准化 (Standardization of Uveitis Nomenclature, SUN) 国际工作组意见, 前葡萄膜炎的诊断标志是裂隙灯检查发现前房 (anterior chamber, AC) 房水中存在炎症细胞 (“细胞”) 和增加的蛋白质浓度 (“闪辉”) ^[23]。眼部炎症根据 SUN 标准进行分级并分为 5 级, 该标准考虑了 AC 细胞、AC 闪辉、玻璃体细胞和玻璃体混浊或碎片^[23]。JIA-U 眼部炎症主要根据 SUN 标准定义病情改善和恶化, 该标准还可对葡萄膜炎是否处于活动期进行重复评估和监测 (表 3)。需说明的是, 0.5+ AC 细胞也应视为活动性葡萄膜炎^[23]。

表 3 葡萄膜炎活动期标准化命名^[23]

病情等级	定义
不活跃	0 级细胞 (前房或玻璃体)
活动恶化	炎症水平增加 2 级 (如前房细胞、玻璃体混浊) 或从 3+ 级增至 4+ 级
活动改善	炎症水平降低 2 级 (如前房细胞、玻璃体混浊) 或减至 0 级
缓解	停用所有药物后非活动性炎症时间 > 3 个月

视力测量是 JIA-U 患者筛查及随访过程中重要的评估内容之一。JIA-U 可由于疾病活动、治疗失败或并发症引起视力损伤^[24]。建议使用适合年龄

的单眼和双眼最佳视力来评估^[22], 评估时将适合年龄的单眼和双眼测试记录转换为最小分辨率角度的对数 (logMAR), 即为最佳视力。计算公式: $\log\text{-MAR} = -\log_{10}(\text{视力分数})$ 。

JIA-U 眼部并发症较常见, 且会随疾病活动性持续时间而增加^[24]。眼压异常、虹膜粘连、白内障、带状角膜病变、黄斑水肿等均为常见并发症, 应予以充分重视^[22]。另外, JIA 相关活动性葡萄膜炎与眼内结构性改变程度不一定相对应。眼部结构性损伤可在诊断前发生, 也可在多年炎症控制不佳后发生, 需综合评估。JIA-U 在发病之初及后期可检测到角膜内皮面炎症细胞沉积 (角膜后沉着物)。虹膜和晶状体前表面之间的炎症粘连及后粘连, 导致瞳孔不规则或对光反应不良, 可能是葡萄膜炎眼部检查发现的首要线索, 其亦通常作为长病程或疾病严重的征兆^[25]。带状角膜病变由角膜上皮钙沉积引起, 往往发生于疾病晚期。有研究报道了影响中心视力的囊样黄斑水肿^[26]。患者有眼内高压和青光眼的风险, 且此种风险在疾病活动性炎症控制后仍然存在。一项研究表明, 60% 的 JIA-U 首发症状为眼压升高^[27], 而部分 JIA-U 患者初期睫状体呈水肿状态, 导致房水分泌减少, 造成低眼压。眼压的变化会导致严重并发症甚至失明, 极少部分慢性眼部炎症或持续性低眼压会导致眼球萎缩等不可逆的终末期眼疾病, 其特征是眼球萎缩、功能丧失^[25]。

建议 4

所有 JIA-U 患者需定期行眼科复查, 包括停用治疗药物后 (证据等级: 2a; 推荐强度: B; 共识度: 100%)。

JIA-U 患者需根据葡萄膜炎活动程度、对治疗的反应等定期行眼科复查, 最大限度保存视力及减少并发症, 部分 JIA-U 患者在停药后未进行规律随访导致视力丧失或严重并发症^[28-29], 故建议患者长期眼科随访, 包括在停止药物治疗后。ACR 指南建议, 对于 JIA-U 患者, 应在逐渐减量或停用局部糖皮质激素等治疗后 1 个月内行眼科检查^[6]。欧洲共识指南建议, 所有停止全身性治疗的 JIA-U 患者均应每 3 个月进行 1 次定期眼科检查并持续至少 1 年^[5]。任何患有葡萄膜炎的 JIA 患者均应被视为高风险状态, 即使病情已经缓解, 仍应持续进行眼科复查。

2.3 JIA-U 常规治疗建议

建议 5

JIA-U 的治疗目标是持续缓解炎症, 最大限度保存患者视力 (证据等级: 2b; 推荐强度: B; 共识度: 100%)。

葡萄膜炎的治疗应在风湿免疫科和眼科医生的共同参与下完成。快速转诊、早期发现、定期复查以及对疾病活动性的恰当评估是 JIA-U 治疗的关键。JIA-U 的治疗目标是最大限度减少视力下降或失明, 控制早期眼部炎症是保护视力的关键。部分患者可能眼前段无炎症表现, 但荧光素眼底血管造影检查发现视网膜血管炎, 此类患者应早期予以治疗。Kotaniemi 等^[30]通过分析两组新发 JIA-U 患者病例资料发现, 早期接受治疗的患者并发症相对较少, 葡萄膜炎程度较轻, 大多数病例避免了视力丧失。国外循证指南指出, 黄斑水肿、眼压过低和虹膜红变是严重的眼部并发症, 通常与慢性炎症有关, 必须积极治疗^[31]。

建议 6

JIA-U 的抗炎治疗应首选局部应用糖皮质激素, 不建议长期全身应用糖皮质激素 (证据等级: 1b; 推荐强度: A; 共识度: 92.31%)。

糖皮质激素是目前最快速、有效的眼部抗炎药物。国际共识建议使用激素滴眼液进行初始治疗^[5], 可局部使用 1% 醋酸泼尼松龙或 0.1% 磷酸地塞米松^[32]。同时 JIA-U 患者长期使用局部激素会增加白内障及青光眼的发病率^[5]。一项观察性研究证实, 每天 ≤ 3 滴局部糖皮质激素治疗与每天 > 3 滴相比, 患者白内障发生风险降低 87%^[32]。在初诊为 JIA-U 且 AC 细胞计数 $\geq 3+$ 细胞时, 建议每 1~2 小时给予 1 次局部激素滴眼快速控制眼内炎症^[33]。

对于严重危及视力或手术前的 JIA-U 患者, 建议给予全身糖皮质激素, 可选择口服泼尼松龙/泼尼松 1~2 mg/(kg·d) 或静脉注射甲基泼尼松龙 20~30 mg/(kg·d), 持续 1~3 d^[34]。全身性糖皮质激素可用作短期桥接治疗, 但不推荐长期应用^[5-6]。

随着 AC 炎症的消退, 糖皮质激素滴眼抗炎治疗频率可逐渐减量至停用, 用药过程中应注意监测眼压; 同时可使用散瞳剂扩大瞳孔从而预防虹膜后粘连的发生, 首选短效散瞳药, 每晚一次, 以避免瞳孔散大影响阅读^[33, 35]。单一应用局部和全身非甾体抗炎药治疗目前尚无确切疗效, 但作为辅助治疗可能有益^[5, 36]。

建议 7

若常规治疗 3 个月内不能达到 JIA-U 无活动状态, 或在激素减量期间炎症重新激活, 或有预后不良因素, 建议启动全身免疫抑制剂治疗 (证据等级: 2a; 推荐强度: B; 共识度: 100%)。

随着局部糖皮质激素给药频率的增加和治疗时间的延长, 患者高眼压和白内障风险均增加^[8, 30, 37-38]。需持续应用 3 个月以上局部糖皮质激素或激素减量期间出现病情反复者, 建议增加全身免疫抑制剂治疗, 最终达到停用局部激素治疗的目标^[6]。

对于存在如下预后不良因素者, 建议从葡萄膜炎诊断开始即行全身免疫抑制剂治疗: 男性、葡萄膜炎先于关节炎发生、初始即伴视力差、青光眼、低眼压、白内障、带状角膜变性、虹膜后粘连或周边前粘连、玻璃体混浊或黄斑水肿^[5]。目前报道约 40% 的 JIA-U 患者对局部糖皮质激素缺乏良好反应, 需应用全身性改善病情的抗风湿药物 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)^[33, 37-38]。

建议 8

JIA-U 患者在停用局部激素治疗至少 2 年且病情稳定的情况下再考虑减量全身免疫抑制剂 (证据等级: 4; 推荐强度: C; 共识度: 84.61%)。

国外指南建议应在葡萄膜炎控制至少 2 年后, 再尝试逐渐减量全身免疫抑制剂。有研究指出, 在接受全身免疫抑制剂治疗超过 3 年, 葡萄膜炎控制超过 2 年的患者中, 停用全身免疫抑制剂后的无复发期显著延长^[39], 因此建议葡萄膜炎缓解至少 2 年, 同时对 JIA 的其他并发症如关节炎活动情况进行综合判断后, 再考虑减量全身免疫抑制剂^[5]。结合专家意见, 本共识推荐在 JIA-U 病情稳定后先减停局部及全身使用糖皮质激素, 再逐渐减量其他免疫抑制剂。

建议 9

甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 是 JIA-U 全身免疫抑制剂的首选药物 (证据等级: 2b; 推荐强度: B; 共识度: 92.31%)。

MTX 是治疗葡萄膜炎的一线全身性 DMARDs 药物, 与其他常规免疫抑制剂相比, MTX 控制 JIA-U 效果更为显著。回顾性病例研究提示, 硫唑嘌呤单药治疗葡萄膜炎有效应答率为 61.5%^[40], 环孢素单药仅为 24%^[41]。一项关于 MTX 的 Meta 分析 (包含 9 项研究) 显示, MTX 治疗非感染性葡萄膜炎的眼部炎症有效应答率达 73%^[40]。接受 MTX 治疗达到非疾病活动状态的时间与停药后复发风险呈负相关, 使用 MTX 达非疾病活动状态持续时间增加 1 年, 复发风险降低 93%^[39]。

推荐将 MTX 作为 JIA-U 全身免疫抑制剂的首选药物^[5-6]。儿童关节炎和风湿病学研究联盟 (Childhood

Arthritis & Rheumatology Research Alliance, CARRA) 关于 JIA-U 的治疗共识^[42] 建议, 对于以下未控制的葡萄膜炎患者可使用 MTX 治疗: (1) 使用局部糖皮质激素后 AC 细胞等级仍 $\geq 1+$; (2) 每天使用糖皮质激素滴眼剂减量至 2 次或 2 次以下时疾病复发; (3) 出现新的眼部并发症。口服和皮下 MTX 均可选择, 剂量为 $10 \sim 15 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{周})$ 。皮下注射 MTX 显示持续时间更长, 耐受性更好, 建议有条件者优选皮下注射 MTX 治疗^[5]。一般需连续使用 3 个月再评估其疗效, 最常见的不良反应为胃肠道不适、恶心和肝功能异常。

建议 10

若出现 MTX 效果不佳或不能耐受时, 首选加用或换用生物制剂, 而非添加其他类型免疫抑制剂 (证据等级: 2a; 推荐强度: B; 共识度: 92.31%)。

既往在 MTX 单药控制不充分的情况下, 将其他 DMARDs 如硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、环孢素和他克莫司等与 MTX 联用, 但其副作用增加而疗效改善不佳^[34, 38, 41, 43]。其他 DMARDs 药物在治疗 JIA-U 中使用频率明显低于 MTX, 有研究分析了硫唑嘌呤与环孢素分别联合 MTX 治疗 JIA-U 的缓解率为 66.7%^[38] 和 48.6%^[41]。静脉注射免疫球蛋白也曾用于难治性葡萄膜炎的治疗^[44]。近年来, 随着生物制剂治疗 JIA-U 的证据越来越多, 目前建议在患者对 MTX 反应不佳或不耐受时增加或换用生物制剂治疗^[5]。

2.4 JIA-U 生物制剂治疗建议

建议 11

在有高危因素的 JIA-U 患者中, 建议首次就诊即启动 MTX 联合生物制剂, 而非 MTX 单药治疗 (证据等级: 2b; 推荐强度: B; 共识度: 100%)。

对于活动性葡萄膜炎, 如果首次就诊时存在预后不良因素, 建议立即启动全身免疫抑制剂治疗。在无任何明确并发症发生之前, 即可对高危患者进行积极的免疫抑制剂治疗。一项回顾性病例研究在 1 年和 3 年的随访中发现, 本病对男性患儿的视力影响更大^[45]。

关节炎和葡萄膜炎的发生顺序是葡萄膜炎严重程度的预测因素^[46]。其中男性患儿、双侧葡萄膜炎、葡萄膜炎先于关节炎发生、初始即出现视力差、青光眼、眼压过低、白内障、带状角膜变性、虹膜后粘连、玻璃体混浊或黄斑水肿等均为 JIA-U 预后不良的高危因素^[5, 45-47]。是否纳入低龄起病作为高危因素目前尚存争议^[21]。值得关注的是, 关于 JIA-U 眼部预

后研究的绝大多数患者均未接受生物制剂治疗。一项关于新诊 JIA 患者的初始队列研究结果提示, 相较于常规免疫抑制剂治疗组, 联合使用生物制剂组患者预后明显改善^[48], 80% 的患者在发病 2 年后无葡萄膜炎活动, 虽然 29.8% 的 JIA-U 患者在研究基线时已出现并发症, 但随访 2 年后并发症的发生率仅增至 32.8%^[48]。提示早期识别和积极的免疫抑制剂治疗对改善本病预后起到了积极作用。

建议 12

生物制剂建议首选加用肿瘤坏死因子拮抗剂 (tumour necrosis factor inhibitor, TNFi), 推荐顺序依次为阿达木单抗、英夫利昔单抗、戈利木单抗, 不推荐依那西普用于 JIA-U 的治疗 (证据等级: 1a; 推荐强度: A; 共识度: 92.31%)。

根据 CARRA 治疗共识建议, 应在 MTX 治疗失败的患者中考虑使用单抗类 TNFi 治疗^[42]。具体建议包括: (1) 每周 1 次阿达木单抗皮下注射; (2) 每 2 周 1 次阿达木单抗皮下注射; (3) 负荷后每 4 周静脉输注英夫利昔单抗。CARRA 共识并未对以上药物方案进行排名推荐。目前最有力的证据是每 2 周 1 次阿达木单抗皮下注射。多组随机对照试验结果已证实, 阿达木单抗在治疗 JIA-U 中显示出了良好的应答率和较少的不良反应^[49-51]。阿达木单抗与 MTX 联用治疗 JIA-U 具有最强的推荐证据等级, 已被美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局批准用于治疗儿童 (≥ 2 岁) 慢性非感染性前葡萄膜炎。一项 Meta 分析提示, 阿达木单抗与英夫利昔单抗具有相似的抗炎疗效, 且在长期随访中, 接受阿达木单抗治疗的患者葡萄膜炎保持缓解状态的比例更高, 认为目前阿达木单抗在 JIA-U 中抗炎效果优于英夫利昔单抗^[45]。戈利木单抗用于治疗难治性 JIA 相关葡萄膜炎提示部分有效, 但整体研究较少, 且研究对象主要为阿达木治疗失败的 JIA-U 患者, 故本共识优先推荐阿达木单抗和英夫利昔单抗^[52-53]。

此外, 患者对给药途径的偏好和依从性问题可能影响其治疗选择。一项纳入 12 例 JIA-U 患者的依那西普双盲随机对照试验研究结果显示, 在 6 个月研究期内, 依那西普对葡萄膜炎的治疗效果与安慰剂组无显著差异^[54]。多项研究均提示与阿达木单抗或英夫利昔单抗相比, 在依那西普治疗期间患者更易出现新发的葡萄膜炎^[55-57]。因此, 本共识推荐每 2 周使用 1 次阿达木单抗, 不建议使用依那西普治疗 JIA-U^[5-6]。

建议 13

若 JIA-U 对首选的 TNFi 治疗效果不佳, 建议增加 TNFi 初始剂量和/或频率, 无效时可考虑换用另一种 TNFi 制剂 (证据等级: 2b; 推荐强度: B; 共识度: 96.15%)。

目前仍有部分葡萄膜炎患者对阿达木单抗治疗反应不佳, 或在获得部分控制后复发。一项前瞻性、观察性研究纳入了 20 例接受阿达木单抗治疗的 JIA-U 患者, 在长达 6 年的随访期内定期检测抗阿达木单抗抗体和阿达木单抗谷浓度, 结果显示 9 例 (45%) 出现抗阿达木单抗抗体, 其中 7 例因抗阿达木单抗抗体出现而无法检出阿达木单抗谷浓度^[58]。有研究证实联合使用免疫抑制剂 (最常用 MTX) 可显著降低出现抗阿达木单抗抗体的风险^[5]。虽然目前尚无直接证据表明药物谷浓度水平低或抗阿达木单抗抗体的产生一定对生物制剂的临床疗效产生影响, 但在 TNFi 疗效不佳的情况下, 建议有条件时进行抗阿达木单抗抗体及阿达木单抗谷浓度检测。针对谷浓度偏低的情况, 提高生物制剂剂量, 每 2 周给予高达 20 mg/kg 的英夫利昔单抗和每周给予标准剂量阿达木单抗治疗, 均显示了较好的临床应答率^[59-60]。

若增加 TNFi 的初始剂量和/或频率治疗失败, 建议更换另一类生物制剂之前先更换另一种 TNFi。2019 年 ACR 指南建议, 对于 TNFi (标准 JIA 剂量) 反应不佳的活动性 JIA-U 儿童和青少年, 应首选将剂量和/或频率升至标准高值, 观察疗效反应; 对于增加剂量和/或频率后仍无反应者^[6], 指南建议更换另一种 TNFi 单克隆抗体, 而非另一种生物制剂^[6]。

建议 14

在常规治疗和 TNFi 治疗无效时, 托珠单抗、阿巴西普和利妥昔单抗有望作为 JIA-U 的潜在治疗选择 (证据等级: 1b; 推荐强度: A; 共识度: 96.15%)。

托珠单抗是一种完全人源化的抗 IL-6R 抗体, 研究报告部分难治性活动性 JIA-U 患者对托珠单抗治疗有反应^[61]。大多数难治性活动性 JIA-U 患者存在长期、不可逆的眼部损伤, 在 TNFi 治疗失败后更早使用托珠单抗似乎有更高的治疗应答率, 且未出现严重不良反应^[62]。已有研究证实成人风湿性关节炎中, 皮下注射托珠单抗与静脉给药疗效相当, 且有更好的患者依从性^[63]。但 Quesada-Masachs 等^[64]的病例报告结果显示, 4 例 JIA-U 患者在疾病缓解期将托珠单抗由静脉给药转为皮下注射治疗, 转换后的几个月内均出现了复发。也有病例报道提示皮下注射托珠单抗对 JIA-U 显示出良好的应答率, 在由静脉注射改

为皮下注射后未出现复发迹象^[65]。总之, 对于 TNFi 治疗应答不佳的 JIA-U 患者, 托珠单抗有望作为一种潜在的治疗选择。部分病例使用阿巴西普和利妥昔单抗治疗 JIA-U 具有一定疗效, 但研究证据均基于个案报道。因此本共识建议, 在 JIA-U 经常规治疗和 TNFi 治疗无效时, 托珠单抗、阿巴西普或利妥昔单抗等生物制剂可作为潜在的治疗选择^[5-6]。

3 小结

本共识结合国外最新研究证据及国内相关领域专家学者的实践经验, 为我国 JIA-U 的临床诊疗提供了重要学术参考。但由于目前主要参考文献均来自国外, 本指南尚存在一定局限性。随着未来我国更多高质量临床研究的开展以及对 JIA-U 认识的不断深入, 专家组将对该共识进行更新和完善。

作者贡献: 本专家共识由中华医学会儿科学分会免疫学组、中国儿童风湿免疫病联盟、国家儿童健康与疾病临床研究中心风湿免疫联盟发起, 宋红梅、唐雪梅牵头成立指南制订工作组, 杨曦起草本共识初稿并负责主要撰写工作, 专家组成员共同进行讨论和投票, 杨培增、张美芬参与凝练本指南推荐意见。

利益冲突: 所有参与本共识制订的人员均声明不存在利益冲突

志谢: 感谢重庆医科大学附属第二医院流行病与卫生统计学教研室苏舒对本专家共识提供方法学指导。

核心专家组 (按姓氏首字母排序): 宋红梅 (中国医学科学院北京协和医院儿科), 孙利 (复旦大学附属儿科医院风湿科), 唐雪梅 (重庆医科大学附属儿童医院风湿免疫科), 杨军 (深圳市儿童医院风湿免疫科), 杨培增 (重庆医科大学附属第一医院眼科), 张美芬 (中国医学科学院北京协和医院眼科)

工作组 (按姓氏首字母排序): 安云飞 (重庆医科大学附属儿童医院风湿免疫科), 郝胜 (上海市儿童医院肾脏风湿免疫科), 蒋新辉 (贵阳市妇幼保健院儿童风湿免疫科), 李建国 (首都儿科研究所附属儿童医院风湿免疫科), 李小青 (西安市儿童医院风湿免疫科), 李晓忠 (苏州大学附属儿童医院肾脏免疫科), 刘劼 (重庆医科大学附属儿童医院眼科), 刘小惠 (江西省儿童医院风湿免疫科), 卢美萍 (浙江大学附属儿童医院风湿免疫科), 毛华伟 (首都医科大学附属儿童医院免疫科), 唐琳 (重庆医科大学附属第二医院风湿免疫科), 王亚军 (云南省第一人民医院

儿科), 吴小川 (中南大学湘雅二医院儿科), 杨思睿 (吉林大学第一医院儿童风湿免疫过敏科), 俞海国 (南京医科大学附属儿童医院风湿免疫科), 张秋业 (青岛大学附属儿童医院儿科), 张伟 (成都市妇女儿童中心医院儿童风湿免疫科), 赵冬梅 [乌鲁木齐市第一人民医院 (儿童医院) 风湿免疫科], 曾萍 (广州市妇女儿童医疗中心风湿免疫科), 郑雯洁 (温州医科大学附属第二医院儿童风湿科), 周纬 (上海儿童医学中心肾脏风湿科)

秘书组: 杨曦 (重庆医科大学附属儿童医院风湿免疫科), 马明圣 (中国医学科学院北京协和医院儿科), 刘大玮 (重庆医科大学附属儿童医院风湿免疫科), 王玉莲 (重庆医科大学附属儿童医院风湿免疫科)

执笔人: 杨曦, 唐雪梅, 马明圣, 宋红梅

参 考 文 献

- [1] 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*, 2001, 31: 390-392.
- [2] 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: 190-197.
- [3] Bou R, Adán A, Borrás F, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus [J]. *Rheumatol Int*, 2015, 35: 777-785.
- [4] Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, et al. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46: 1015-1019.
- [5] 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: 1107-1117.
- [6] 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: 703-716.
- [7] Sim KT, Venning HE, Barrett S, Gregson RM, et al. Extended oligoarthritis and other risk factors for developing JIA-associated uveitis under ILAR classification and its implication for current screening guideline [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2006, 14: 353-357.
- [8] Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: A long-term followup study [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56: 647-657.
- [9] Nardal E, Rypdal V, Christoffersen T, et al. Incidence and predictors of Uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a Nordic long-term cohort study [J]. *Pediatr Rheumatol*, 2017, 15: 1-8.
- [10] 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*, 2019, 71: 717-734.
- [11] Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 2 [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73: 1-16.
- [12] Lee JJY, Duffy CM, Guzman J, et al. Prospective Determination of the Incidence and Risk Factors of New-Onset Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: The Research in Arthritis in Canadian Children Emphasizing Outcomes Cohort [J]. *Arthritis Care Res*, 2019, 71: 1436-1443.
- [13] Guillaume S, Prieur AM, Coste J, Job-Deslandre C. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43: 1858-1865.
- [14] Sabri K, Saurenmann RK, Silverman ED, et al. Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis [J]. *J AAPOS*, 2008, 12: 539-545.
- [15] Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, et al. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis [J]. *Pediatrics*, 2006, 117: 1843-1845.
- [16] Hoeve M, Ayuso VK, Schalijs-Delfos NE, et al. The clinical course of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in childhood and puberty [J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96: 852-856.
- [17] Angeles-Han ST, McCracken C, Yeh S, et al. Characteristics of a cohort of children with Juvenile Idiopathic Arthritis and JIA-associated Uveitis [J]. *Pediatr Rheumatol*, 2015, 13: 15-17.
- [18] Vastert SJ, Bhat P, Goldstein DA. Pathophysiology of JIA-associated Uveitis [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2014, 22: 414-423.

- [19] Du L , Kijlstra A , Yang P. Immune response genes in uveitis [J]. *Ocul Immunol Inflamm* , 2009 , 17: 249–256.
- [20] Tappeiner C , Klotzsche J , Sengler C , et al. Risk Factors and Biomarkers for the Occurrence of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: Data From the Inception Cohort of Newly Diagnosed Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Study [J]. *Arthritis Rheumatol* , 2018 , 70: 1685–1694.
- [21] Vitale AT , Graham E , De Boer JH. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: Clinical features and complications , risk factors for severe course , and visual outcome [J]. *Ocul Immunol Inflamm* , 2013 , 21: 478–485.
- [22] Heiligenhaus A , Foeldvari I , Edelsten C , et al. Proposed outcome measures for prospective clinical trials in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: A consensus effort from the multinational interdisciplinary working group for uveitis in childhood [J]. *Arthritis Care Res* , 2012 , 64: 1365–1372.
- [23] Jabs DA , Nussenblatt RB , Rosenbaum JT , et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop [J]. *Am J Ophthalmol* , 2005 , 140: 509–516.
- [24] Clarke SLN , Sen ES , Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis [J]. *Pediatr Rheumatol* , 2016 , 14: 1–11.
- [25] Thorne JE , Woreta F , Kedhar SR , et al. Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: Incidence of Ocular Complications and Visual Acuity Loss [J]. *Am J Ophthalmol* , 2007 , 143: 840–846.
- [26] Zannin ME , Martini G , Buscain I , et al. Sudden visual loss in a child with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis [J]. *Br J Ophthalmol* , 2009 , 93: 282–283.
- [27] Heinz C , Schumacher C , Roesel M , et al. Elevated intraocular pressure in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis , often detected after achieving inactivity [J]. *Br J Ophthalmol* , 2012 , 96: 140–141.
- [28] Grassi A , Corona F , Casellato A , et al. Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and relation to articular disease [J]. *J Rheumatol* , 2007 , 34: 1139–1145.
- [29] Lerman MA , Lewen MD , Kempen JH , et al. Uveitis reactivation in children treated with tumor necrosis factor α inhibitors [J]. *Am J Ophthalmol* , 2015 , 160: 193–200.
- [30] Kotaniemi K , Sihto-Kauppi K , Salomaa P , et al. The frequency and outcome of uveitis in patients with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis in two 4-year cohorts from 1990–1993 and 2000–2003 [J]. *Clin Exp Rheumatol* , 2014 , 32: 143–147.
- [31] 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: 1121–1133.
- [32] Foster CS , Alter G , DeBarge LR , et al. Efficacy and safety of rimexolone 1% ophthalmic suspension vs 1% prednisolone acetate in the treatment of uveitis [J]. *Am J Ophthalmol* , 1996 , 122: 171–182.
- [33] 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: 43–55.
- [34] Simonini G , Cantarini L , Bresci C , et al. Current therapeutic approaches to autoimmune chronic uveitis in children [J]. *Autoimmun Rev* , 2010 , 9: 674–683.
- [35] Edelsten C , Reddy MA , Stanford MR , et al. Visual loss associated with pediatric uveitis in English primary and referral centers [J]. *Am J Ophthalmol* , 2003 , 135: 676–680.
- [36] Olson NY , Lindsley CB , Godfrey WA. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Therapy in Chronic Childhood Iridocyclitis [J]. *Am J Dis Child* , 1988 , 142: 1289–1292.
- [37] Sijssens KM , Rothova A , Van de Vijver dA , et al. risk factors for the development of cataract requiring surgery in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis [J]. *Am J Ophthalmol* , 2007 , 144: 574–579.
- [38] Thorne JE , Woreta FA , Dunn JP , et al. risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids [J]. *Ophthalmology* , 2010 , 117: 1436–1441.
- [39] Kalinina Ayuso V , Van De Winkel EL , Rothova A , et al. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis [J]. *Am J Ophthalmol* , 2011 , 151: 217–222.
- [40] Simonini G , Paudyal P , Jones GT , et al. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: A systematic review and meta-analysis approach [J]. *Rheumatol (United Kingdom)* , 2013 , 52: 825–831.
- [41] Tappeiner C , Roesel M , Heinz C , et al. Limited value of cyclosporine A for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis [J]. *Eye* , 2009 , 23: 1192–1198.
- [42] Angeles-Han ST , Lo MS , Henderson LA , et al. Childhood arthritis and rheumatology research alliance consensus treatment plans for juvenile idiopathic arthritis-Associated and idiopathic chronic anterior uveitis [J]. *Arthritis Care Res* , 2019 , 71: 482–491.
- [43] 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: 136–139.
- [44] Rosenbaum JT, George RK, Gordon C. The treatment of refractory uveitis with intravenous immunoglobulin [J]. *Am J Ophthalmol*, 1999, 127: 545–549.
- [45] Ayuso VK, ten Cate HAT, van der Does P, et al. Male Gender and Poor Visual Outcome in Uveitis Associated With Juvenile Idiopathic Arthritis [J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 149: 987–993.
- [46] Zannin ME, Buscain I, Vittadello F, et al. Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis [J]. *Acta Ophthalmol*, 2012, 90: 91–95.
- [47] Sen ES, Morgan MJ, MacLeod R, et al. Cross sectional, qualitative thematic analysis of patient perspectives of disease impact in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis [J]. *Pediatr Rheumatol*, 2017, 15: 1–8.
- [48] Heiligenhaus A, Klotsche J, Tappeiner C, et al. Predictive factors and biomarkers for the 2-year outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: Data from the Inception Cohort of Newly diagnosed patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (ICON-JIA) study [J]. *Rheumatol (United Kingdom)*, 2019, 58: 975–986.
- [49] Simonini G, Druce K, Cimaz R, et al. Current evidence of anti-tumor necrosis factor α treatment efficacy in childhood chronic uveitis: A systematic review and meta-analysis approach of individual drugs [J]. *Arthritis Care Res*, 2014, 66: 1073–1084.
- [50] Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376: 1637–1646.
- [51] 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: 1003–1011.
- [52] Palmou-Fontana N, Calvo-Río V, Martín-Varillas JL, et al. Golimumab in refractory uveitis associated to juvenile idiopathic arthritis: multicentre study of 7 cases and literature review [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36: 652–657.
- [53] Lanz S, Seidel G, Skrabl-Baumgartner A. Golimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis unresponsive to Adalimumab [J]. *Pediatr Rheumatol*, 2021, 19: 1–6.
- [54] Smith JA, Thompson DJS, Whitcup SM, et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis [J]. *Arthritis Care Res*, 2005, 53: 18–23.
- [55] Tynjälä P, Lindahl P, Honkanen V, et al. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66: 548–550.
- [56] Schmelting H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis [J]. *Rheumatology*, 2005, 44: 1008–1011.
- [57] Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56: 3248–3252.
- [58] Skrabl-Baumgartner A, Seidel G, Langner-Wegscheider B, et al. Drug monitoring in long-term treatment with adalimumab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis [J]. *Arch Dis Child*, 2019, 104: 246–250.
- [59] Kahn P, Weiss M, Imundo LF, et al. Favorable Response to High-Dose Infliximab for Refractory Childhood Uveitis [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113: 860–864. e2.
- [60] Correll CK, Bullock DR, Cafferty R, et al. Safety and clinical response of weekly adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis, pediatric chronic uveitis and other childhood rheumatic diseases [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68: 501–504.
- [61] Tappeiner C, Heinz C, Ganser G, et al. Is tocilizumab an effective option for treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis? [J]. *J Rheumatol*, 2012, 39: 1294–1295.
- [62] Tappeiner C, Mesquida M, Adán A, et al. Evidence for tocilizumab as a treatment option in refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2016, 43: 2183–2188.
- [63] Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid art [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73: 69–74.
- [64] Quesada-Masachs E, Caballero CM. Subcutaneous tocilizumab may be less effective than intravenous tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis-Associated uveitis [J]. *J Rheumatol*, 2017, 44: 260–261.
- [65] Adán A, Moll-Udina A, Ramirez J, et al. Subcutaneous Tocilizumab for Cystoid Macular Edema Secondary to Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) -associated Uveitis: A Case Report [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021, 29: 6–8.

(收稿: 2023-02-19 录用: 2023-03-15 在线: 2023-03-19)

(本文编辑: 李 娜)