

# https://printo.it/pediatric-rheumatology/CN/intro

# 幼年特发性关节炎

第几版本2016

# 3.诊断和治疗

# 3.1 需要什么样的实验室检查?

在诊断该病时,有些关节及眼部的检查是非常有用的,有助于确定JIA的分型以及确认患者出现某些并发症的危险性,如虹膜睫状体炎。

类风湿因子(RF)是一种自身抗体,持续高滴度阳性提示JIA的亚型。

在早期发病的少关节型JIA患者中,ANA常常是阳性的。这些ANA阳性的病人出现慢性虹膜睫状体炎的危险性很大,所以要病人需要定期(每3个月)进行眼睛裂隙灯检查。

HLA-B27是一种细胞标记物,大于80%的与附着点相关的关节炎病人HLA-

B27阳性,而它在健康人群的阳性率是非常低的(5-8%)。

其他的实验室检查如血沉(ESR)或C-

反应蛋白(CRP)可以检测全身炎症反应的程度,但是治疗则更

多取决于临床表现,而不是实验室检查。

根据所用药物的情况,病人需要进行定期的化验检查(如血常规、肝功能、尿常规)以监测治疗的副作用及潜在的药物毒性,患者通常无任何临床表现。关节炎主要是通过临床的实验室检查和影像学表现(如超声)进行评估。定期进行X线检查或MRI有利于评价骨质情况和骨生长情况,从而调整治疗方案。

### 3.2 我们如何进行治疗?

没有任何特异性的治疗能够治愈JIA,治疗的主要目的是缓解疼痛、乏力和僵硬,避免关节及骨质的损害,减少畸形的出现,改善所有类型关节炎患者的生长发育。在最近10年,随着生物制剂的诞生,JIA的治疗取得了巨大的进展。但是有些患儿存在"治疗抵抗",即经过治疗疾病仍处于持续活动状态,关节炎症持续存在。目前有一些关于本病治疗的指南,但本病的治疗需要个体化。家长对于治疗的决定很重要。

药物治疗能够抑制全身和/或关节的炎症,在恢复过程中保护关节功能,防止发生关节畸形。 治疗非常复杂,需要不同的专业医生共同合作(儿科风湿病医生、整形外科医生、理疗师、眼科 医生)。

下面将分别介绍目前治疗JIA的方法。药物治疗部分将会提供诸多关于特殊药物的信息。注意每个国家已经批准药物的列表。也就是说,不是所列出的所有药物均适用于每个国家。

# 非甾体抗炎药 (NSAIDs).

非甾体类抗炎药是传统的治疗所有类型JIA及其他儿童风湿性疾病的主要药物。这是对症性抗炎药,同时也是解热药。对症的意思是,它们不能使疾病缓解,但可以控制由炎症所引起的症状。应用最广的药物是萘普生和布洛芬;虽然阿司匹林有效并且便宜,但目前已很少应用,主要因为其药物毒性(高血药浓度是有全身反应,肝脏损害,特别是对于全身型JIA的患者)。NSAIDs耐受性较好,成人常见的胃肠道副作用在儿童很少见。偶尔,NSAIDs中一种药物有效,另一种可能无效。不同NSAIDs药物之间的相关性尚未明确。在治疗几周之后关节炎症方可明显缓解。

# 关节注射

当存在一个或更多的关节受累,关节炎症反应较重,影响患儿正常活动,并且疼痛明显时,可以进行关节注射治疗。注射的药物是长效皮质类固醇。醋酸氢化可的松注射作用时间较长(效果可以维持数月),全身循环的吸收很少。关节注射适用于少关节型JIA及其他类型的辅助治疗。可以对于同一关节进行多次重复注射。根据患儿的年龄、受累关节的部位以及数量的不同,关节注射前需要选择局部麻醉或者全身麻醉(年龄较小的患儿)。若同一关节每年需要关节注射的次数大于3-4次,那么不推荐这种治疗方法。

通常关节注射需与其他治疗方法同时应用方可迅速改善疼痛及僵硬的症状。

# 二线药物

对于逐渐进展的多关节型的患者,尽管有合适的NSAIDs和类固醇治疗,也要加用二线药物治疗。二线药物主要在原有NSAIDs治疗的基础上应用。大部分二线药物要在治疗几周或几个月后才能起作用。

### 甲氨蝶呤

甲氨蝶呤是JIA患儿首选的二线药物。根据数年的药物管理数据显示,它的有效性及安全性较好。医学文献提示其最大有效剂量为15mg/m2,口服或者皮下注射。因此,特别是对于多关节型JIA患儿来说,每周应用1次甲氨蝶呤是首选的治疗,对于大多数患儿是有效的。它可以有效的抗炎,同时对于一些患者来说,可以减缓疾病进展,甚至诱导疾病缓解。其耐受性通常较好,最常见的副反应为胃肠道不适及转氨酶升高。治疗期间需要进行定期进行实验室检查,以监测潜在的药物毒性。

世界上诸多国家应用甲氨蝶呤治疗JIA。予甲氨蝶呤治疗的同时应用叶酸或者亚叶酸,可以减少肝功损害。

### 来氟米特

对于甲氨蝶呤耐受较差的患者,可以应用来氟米特替代治疗。来氟米特为片剂,其治疗JIA已证实有效。但是,本药品较甲氨蝶呤贵。

#### 柳氮磺胺吡啶和环孢素

经证实柳氮磺胺吡啶对于治疗JIA有效,但其耐受性较甲氨喋呤差,且有更多的局限性。到目前为止,尚没有研究去证实可能对于治疗JIA有潜在效果的其他药物如环孢素的有效性。目前柳氮磺胺吡啶和环孢素应用较少,大城市中应用生物制剂治疗本病较为普遍。环孢素联合糖皮质激素治疗全身型JIA患儿的巨噬细胞活化综合征是非常有效的。巨噬细胞活化综合征是一种危重的有潜在生命危险的全身型JIA的并发症。它继发于全身炎症过程中炎症因子的大量激活。

#### 糖皮质激素

糖皮质激素是最有效的抗炎药,但由于长期应用此类药物可以导致严重的药物副作用,包括骨质疏松症和生长受限等,所以它们的应用受到限制。但是对于治疗用其他药物无效的全身症状和威胁生命的全身性并发症是非常有效的,并且作为一种"桥梁"药物可以控制疾病的急性期,而为二

线药物起作用提供时间。

局部应用糖皮质激素(滴眼)常用于治疗虹膜睫状体炎。在比较重的病人可能需要进行眼球周围 激素注射或全身应用激素。

### 生物制剂

在过去的几年里,生物制剂是治疗JIA的新方法。不同于甲氨蝶呤及来氟米特的制作方法,此类药物是通过生物工程,从根本上针对特异性的分子(肿瘤坏死因子或TNF、白介素1、白介素6、或者T细胞刺激因子)进行靶向攻击。生物制剂为治疗JIA的重要手段,可以有效的阻断炎症反应过程。目前已经证实有诸多生物制剂可以用于JIA的治疗(见下面的儿童法规)

### 抗TNF制剂

抗TNF制剂是选择性的阻断TNF的制剂,TNF是炎症过程中必不可少的介质。抗TNF制剂可以单独应用,或者与甲氨蝶呤联合应用,对于大多数患者都是有效的。此类药物起效快,安全性好(见下面安全性部分);但是,仍需要对患者进行长期随访,监测药物长期副作用。应用生物制剂治疗JIA是目前应用最为广泛的方法,它们种类繁多,应用方法及频率不尽相同。比如,依那西普为皮下注射每周两次或一次。而阿达木单抗为皮下注射每两周一次,英夫利昔单抗每月静点一次。其他欲应用于儿童的药物仍然在探索阶段(比如,戈利木单抗和赛妥珠单抗),同时对于成人患者,其他的分子也在不断研究中,不久的将来有可能应用于儿童。

大多数JIA的治疗都有抗TNF制剂的参与,除了持续型少关节型JIA,后者通常不予生物制剂治疗。对于全身型JIA,抗TNF制剂的适应症较为局限,但其他生物制剂应用较为广泛,如抗IL-1单抗(阿那白滞素及康纳单抗)或抗IL-6单抗(托珠单抗)。抗TNF制剂或者单独应用或者与甲氨蝶呤联合应用。与所有二线药物一样,此类药物需要进行严格的管控。

# 抗CTL4抗体(阿巴西普)

阿巴西普与其他生物制剂的作用机制不同,它直接抵抗一些T淋巴细胞。目前它可以应用于对甲氨蝶呤或其他生物制剂无效的多关节型JIA患儿。

# 抗IL-1(阿那白滞素及康纳单抗)及抗IL-6(托珠单抗)制剂

本类药物主要针对全身型JIA的治疗效果较好。通常,全身型JIA的初始治疗为激素。虽然有效,但副作用较大,特别是影响儿童的生长发育。所以当激素不能在短时间内(主要是几个月内)控制疾病活动时,临床医师会加用抗IL-1(阿那白滞素及康纳单抗)或抗IL-6(托珠单抗)制剂来治疗全身症状及关节炎。全身型JIA患儿的全身表现有时会有自限性,但是关节炎的症状会持续存在。对于这些病例,甲氨蝶呤需要单独应用或与抗TNF制剂或者阿巴西普联合应用。托珠单抗可以治疗全身型及多关节型JIA。根据文献报道,首先发现它对全身型患者有效,之后证实它对多关节型患者有效。同时它可以用于治疗对甲氨蝶呤或者其他生物制剂治疗无效的患者。

## 其他辅助治疗

#### 功能恢复

功能恢复是治疗的一个重要部分。包括适当的锻炼,必要时要带固定夹板,保持一个舒服的体位维持关节的对合,避免疼痛、僵硬、肌肉萎缩和关节畸形。功能恢复要早期开始,并要规律进行,以改善和维持关节和肌肉健康。

### 整形手术

整形手术中最主要的就是对于有关节破坏的病人进行假性关节置换术(最多见的是髋关节和膝关节),对有永久性挛缩的病人的软组织进行外科松解手术。

### 3.3 什么是非传统/补充疗法?

有诸多的补充治疗可供选择,但是这些治疗对于患者及其家属来说比较混乱。应用这些治疗前需要权衡其利弊,因为文献尚未证实其是否有效 ,而且这些治疗花费较大,对于家庭来说是比不小的负担。如果你想应用补充疗法或选择性疗法,请与你的儿童风湿科医生探讨上述问题。有些治疗会影响传统治疗的效果。如果患者提供就诊记录,大部分医生不会反对应用选择性治疗。这种治疗非常重要,但是不能停用常规治疗的药物。若患者应用类似于糖皮质激素这种药物去控制疾病活动,在疾病尚未控制之前停用激素是非常危险的。请与你的儿科医生商量药物应用的问题。

### 3.4 治疗应该什么时候开始?

现在,有国际和国家的指南可以指导医生和家庭选择治疗方案。

美国风湿病协会(ACR,

www.rheumatology.org) 近期发布了国际指南,欧洲儿童风湿病学会(PRES,

www.pres.org.uk)也在准备着其他指南的发布。

根据指南,病情相对较轻的患儿(受累关节数目较少)主要应用NSAIDs和激素注射治疗。

相对较重的JIA(多个关节受累),甲氨蝶呤(或者小剂量来氟米特)是首选治疗,如果疗效欠佳,生物制剂(首选抗TNF制剂)可以 单独应用或者与甲氨蝶呤联合应用。对于甲氨蝶呤和生物制剂抵抗或者不能耐受的儿童,可以换用其他生物制剂治疗(其他抗TNF制剂或者阿巴西普)。

# 3.5 关于儿童用药的法律、说明书内或超说明书用药以及将来治疗的可能性是什么样的?

直到15年前,用于治疗JIA和诸多其他儿童疾病的药物还尚未进行合理研究。也就是说,临床医生是根据个人经验或者成人患者的研究数据选择治疗药物。

实际上,在过去对儿童风湿性疾病进行临床试验是非常困难的,主要是因为儿童研究的经费太少,同时制药公司由于儿童风湿性疾病的患者少且收益差,对于这方面的研究兴趣不高。几年前情况发生了戏剧性的变化。发布了美国儿童药物合理应用指南,欧盟儿童药物相关立法(儿童管理规定)也同步出台。这促使制药厂商开始对儿童用药进行研究。

美国和欧盟将两大网站联合到一起,一个是儿童风湿病国际试验协会(PRINTO, www.printo.it),它联合了世界上50多个国家,另一个是北美的儿童风湿病协作研究组(PRCSG, www.prcsg.org),对于儿童风湿病的发展特别是对于JIA的治疗有积极促进作用。世界上PRINTO或者PRCSG治疗的数以百计的JIA患儿参加了这些临床试验,使JIA患儿可以应用治疗本病的特定药物。有时,参加试验的患者需要应用安慰剂(也就是没有任何作用的片剂或者静点液体)以确定研究药物的利大干弊。

由于这项重要的研究,目前诸多药物可以批准用于JIA的治疗。这就意味着监管机构,比如食品和药物管理局(FDA),欧洲药物管理局(EMA)及数个国家机构修改了临床试验的数据信息,允许制药公司在药物说明指出本药对于儿童有效安全。

明确批准用于治疗JIA的药物包括甲氨蝶呤、依那西普、阿达木单抗、阿巴西普、托珠单抗及康纳单抗。

目前尚有其他药物正在研究过程中,所以你的孩子可能会被医生邀请去参加类似的研究项目。有一部分药物尚未正式批准应用于JIA患儿,比如一些非甾体类抗炎药、硫唑嘌呤、环孢素、阿那白滞素、英夫利昔单抗、戈利木单抗及赛妥珠单抗。这些药物虽然没有药物说明书(所谓的超说明书用药),但是在临床仍用于JIA治疗。如果没有其他可用的治疗方法,医生会建议应用上述药物。

### 3.6治疗的主要副作用是什么?

用于治疗JIA的药物通常耐受性较好。NSAIDs最常见的胃肠道副作用(因此需要与食物一起服用),在儿童比成人少见。NSAIDs可以引起血液中肝酶水平的增高,但除应用阿司匹林以外其他药物比较少见。

MTX耐受性也比较好,胃肠道副作用,如恶心和呕吐较为常见。为了监测潜在的药物毒性,需要定期检查转氨酶。最常见的实验室异常是肝酶升高,可以通过停药或减药恢复正常。服用亚叶酸或叶酸可以减少肝毒性。对MTX的过敏反应较少出现。

柳氮磺胺吡啶耐受性较好,最常见的副作用是皮疹、胃肠道反应、转氨酶增高(肝毒性)、白细胞减少(白细胞数减少有感染的危险)。因此同MTX一样,需要定期进行实验室检查监测。

长期大剂量应用激素会导致某些严重的副作用,包括生长受限和骨质疏松。大剂量激素可以引起食欲增加从而导致肥胖,要鼓励孩子进食有饱腹感又不增加热卡的食物。

至少在初始治疗的几年生物制剂的耐受性是比较好的。家长需要关注可能出现的感染或者其他不良事件。然而,要知道目前所有应用于治疗JIA的药物,无论是在应用范围(仅参加临床试验的几百名患儿可以)及应用时间(生物制剂仅从2000年开始方可应用)上都受到限制。因此,目前在国家范围(如德国、英国、美国及其他国家)和国际范围(如由PRINTO及PRES共同管理的儿童制药)设立了数个JIA登记处,随访应用生物制剂的治疗的患儿,为了密切监测JIA患儿的预后,观察药物安全性(应用药物后的数年)。

### 3.7 治疗要持续多久?

只要疾病持续存在,治疗就要继续。疾病的持续时间是不可预知的。大部分JIA病人,经过几年至多年的病程后,病情趋于自然缓解。JIA的病程特点是周期性的缓解和发作,导致治疗原则要随之改变。仅当关节炎长时间消失(6-12个月或更长),治疗方可考虑完全停止。但是目前对于停药后疾病复发的可能性尚无明确数据。即使JIA患儿关节炎消失,临床医生也常常随访这些患儿直至其成年。

### 3.8 眼睛检查(裂隙灯检查):多久检查1次如何?需要持续多长时间?

有患虹膜睫状体炎风险的病人(特别是ANA阳性患者),至少每3个月要进行一次裂隙灯检查。 对那些已经患有虹膜睫状体炎的患者,检查应该更加频繁,检查的次数取决于眼睛受累的严重程 度。

随着病程的延长,发展为虹膜睫状体炎的危险性随之减小,但虹膜睫状体炎也可以发生在关节炎 起病后数年,所以即使关节炎已经缓解,也要对眼睛进行长期的严密检查。

有关节炎和附着点炎的患者可能出现急性色素膜炎,其临床表现为眼部充血、疼痛和光敏感或畏光。如果病人有上述主诉,需要立刻进行眼科检查。与虹膜睫状体炎不同,不需要为了早期诊断而定期进行裂隙灯检查。

# 3.9 关节炎的远期改变(预后)是什么样的?

治疗数年后关节炎会有明显改善,但是其预后仍取决于关节炎的严重程度、JIA的类型以及是否在疾病早期进行了合理的治疗。现仍有新的药物及生物制剂在研发当中,旨在可以治疗所有患病儿童。在过去的十年内,关节炎的预后得到明显的改善。总的来说,大约40%的儿童在起病后8-10年可以停用药物并且症状消失(缓解)。缓解率最高的是持续型少关节型和全身型JIA。

全身型JIA的预后变化较大,大约一半的病人几乎没有关节炎表现,主要以疾病周期性复发为特征,由于疾病常常能够自发缓解,其最终的预后通常较好。另一半的病人则以持续的关节炎为特征

而全身症状已基本消失,多年不发作。这一亚型可以发生严重的关节破坏。最后,此类型中的极少数患者,全身症状与关节损坏同时持续存在。病人的预后最差,可能发展成为淀粉样变性。淀粉样变性是本型严重的并发症,需要强有力的免疫抑制剂治疗。靶向生物治疗如抗IL-6(托珠单抗)和抗IL-1(阿那白滞素和康纳单抗)制剂可以有效的改善其长期预后。

RF阳性的多关节型JIA患者的关节改变常呈逐渐进展趋势,可以导致严重的关节破坏。儿童的这一类型对应的是成人的RF阳性的风湿性关节炎。

RF阴性的多关节型JIA在临床表现和预后方面较为复杂。但总体预后明显比RF阳性的多关节型JIA好,只有仅仅大约1/4的病人有关节的破坏。

当病变仅限于少数几个关节时(所谓的持续型少关节型JIA),少关节型JIA的预后通常较好。如果疾病扩展到多个关节(扩展型少关节型JIA),其预后与RF阴性的多关节型JIA相同。

大部分银屑病性关节炎的病变与少关节型JIA相似,而其他患者则与成人银屑病性关节炎类似。与附着点炎相关的JIA的预后也是不同的。一些病人病情可以趋于缓解,而另一些则可能逐渐进展

与附着点炎相关的JIA的预后也是不同的。一些病人病情可以趋于缓解,而另一些则可能逐渐进展 ,并且可能累及骶髂关节。

到目前为止,尚无可靠的临床或实验室特征帮助医生在疾病的早期预测哪些病人的预后较差。这些预测的因素临床价值较大,因为这些因素可以帮助医生识别哪些病人应当在疾病的早期给予更积极的治疗。其他用于预测何时停用甲氨蝶呤或者生物制剂的实验室检查仍在研究当中。

# 3.10 虹膜睫状体炎的预后如何?

如果没有治疗,虹膜睫状体炎导致的后果非常严重,包括如眼睛晶状体的混浊(白内障)和失明。但是如果早期治疗,坚持应用眼药水控制炎症、扩张瞳孔,症状常常可以减轻。如果应用眼药水症状不能控制,可以应用生物制剂治疗。但是目前尚无明确的证据提示哪种药物治疗虹膜睫状体炎最好,因为每个孩子对于治疗的反应都不同。所以,早期诊断成为了决定预后的主要因素。长期应用激素治疗也可以导致白内障的出现,特别是对于全身型JIA的患儿。

6/6