

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.12.018

· 综述 ·

与附着点炎症相关关节炎诊治进展

温秋月 综述,唐雪梅 审校(重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R725.9

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2018)12-0056-04

Advances of Diagnosis and Treatment of Enthesitis-Related Arthritis

Wen Qiuyue, Tang Xuemei (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

与附着点炎症相关关节炎(entesitis-related arthritis, ERA)是幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)的亚型之一,16岁以前发病,6岁以上男孩多见,非对称性,累及下肢关节和骶髂关节,可伴急性前葡萄膜炎、腰背痛,以及血清类风湿因子阴性、HLA-B27阳性,具有家族聚集倾向等特点。由于本病病因不明,起病隐匿,呈慢性、进行性、侵蚀性,预后差异较大,重者可致关节破坏、残疾,严重影响患儿身体功能及生活质量,因此本病的早期诊断和治疗尤为重要。本文将近年来国内外对 ERA 的诊治及预后相关文献进行综述。

1 诊断

目前国内外均沿用国际风湿病联盟(the International League of Associations for Rheumatology, ILAR)2001年提出并于2004年修订的JIA定义及分型标准^[1]。JIA系指16岁以下儿童持续6周以上的原因不明的关节炎。其分型标准中,ERA是指关节炎合并附着点炎症,或关节炎或附着点炎症,伴以下情况中至少2项:(1)骶髂关节压痛和(或)炎症性腰骶部疼痛或既往有上述疾病;(2)HLA-B27阳性;(3)6岁以上发病的男性患儿;(4)急性(症状性)前葡萄膜炎;(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或骶髂关节炎、伴有炎症性肠病的骶髂关节炎、瑞特综合征或急性前葡萄膜炎病史,尚需除外下列情况——①银屑病、患儿或一级亲属有银屑病病史;②至少2次类风湿因子IgM阳性,2次间隔至少3个月;③有全身型JIA表现。

2 治疗

目前 ERA 的治疗方案很大程度上是基于成人强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)和放射学阴性中轴型脊柱关节炎的治疗方案^[2]。现行 ERA 最理想的治疗方案为非药物干预联合药物治疗。

2.1 物理疗法(physiotherapy, PT)和作业疗法(occupational therapy, OT)

2012年关于AS患者物理治疗和康复的专家意见及建议中提出:(1)PT和康复,作为非药物干预,应在诊断AS后尽早开始(推荐强度C)。(2)PT应根据患者的临床状态、需求和期望进行安排,并适时监测评估(推荐强度D)。(3)PT应作为住院或门诊程序,应在疾病的所有阶段进行,并遵守一般规则和禁忌证(推荐强度C)。(4)治疗的主体在于终身定期锻炼,而住院患者通过水疗联合群体理疗可达到最佳疗效,且群体理疗优于家庭锻炼(推荐强度A)。(5)推荐传统PT方案,包括柔韧、伸展和呼吸训练,同时可尝试结合水池和地面练习(推荐强度B)。(6)PT应作为AS重要的辅助治疗方式,且需充分借鉴其他肌肉骨骼疾病的经验(推荐强度D)^[3]。

2014年另一文献中提到,脊柱关节炎的非药物治疗,其目的是保持关节灵活性和力量,缓解症状,预防或减少脊柱畸形,促进长期心肺健康,改善机体整体功能和生活质量。当患者使用非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)缓解疼痛后,应指导患者保持适当的姿势,包括尽可能端坐直立,行走时保持脊柱姿势,平卧硬板床,限制使用枕头,避免颈椎长时间弯曲,减少频繁或长时间弯腰。建议患者每天俯卧至少30 min。特别提及加强脊柱伸展运动,最大限度提高脊柱灵活性,应成为患者日常生活的一部分。每天坚持20~30 min的以家庭为基础的运动方案能有效维持脊椎灵活性。游泳对于脊柱关节病患者是很好的水疗锻炼方式。医师应推荐患者进行有氧运动,以保持胸部活动度,有助于心血管健康;应建议患者避免从事需长期弯腰的职业。脊柱运动受限的患者应避免由于颠簸的道路或接触运动而发生对脊柱的损伤,尽可能减少椎骨骨折风险^[3,4]。ERA患者,特别是伴有顽固的附着点炎或中轴关节症状者,可以从PT及OT治疗中获益。

2.2 非甾体抗炎药(NSAIDs)

NSAIDs是治疗ERA最为经典的一线用药,可以减轻炎症反应使关节症状缓解,通常用药48~72 h症状可以缓解,而达到最大疗效可能需要2周。2周仍无效时,

基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科研项目,2016MSXM033。

作者简介:温秋月(1991.09-),女,硕士,医师,主要从事小儿风湿免疫性疾病研究,E-mail:1530698725@qq.com。

表明此种 NSAID 可能无效,应换用另一种 NSAID 药物。为避免增加其不良反应,应尽量避免 2 种及以上 NSAIDs 药物同时使用。遵循个体化原则,其总疗程取决于疗效与副作用大小。根据 2012 年改良的 Stoke AS 脊髓评分 (the modified Stoke AS Spinal Score, mSASSS) 评估,相比于按需服用,AS 患者连续服用 NSAIDs 药物能显著减缓脊柱的影像学进展^[5]。然而对于儿童 ERA 患者而言,相较于成人脊柱关节炎者,影像学变化和中轴关节症状不明显,目前尚无研究证实此结论。根据美国风湿病协会 (the American College of Rheumatology, ACR) 在 JIA 的管理指南中建议,NSAIDs 作为累及骶髂关节或 4 个及以下关节患者的一线治疗^[6],但尚无相关指南建议 ERA 患儿使用何种 NSAID,目前常用的有萘普生 (naproxen)、吲哚美辛 (indomethacin) 和选择性 COX-2 抑制剂。

2.3 糖皮质激素

ERA 患者一般不使用全身性糖皮质激素。对于有活动性关节炎患者,局部关节腔或附着点处注射糖皮质激素可以很好的缓解症状^[7]。局部注射推荐选用己曲安奈德 (triancinolone hexacetonide, TH)^[6]。据英国主要的儿科风湿病治疗中心所用注射剂量,髋、膝、肩等大关节单次 1 mg/kg,最大剂量 <40 mg,踝、腕、肘等中等关节单次 0.5 mg/kg,掌指关节、跖趾关节等多为单次 1~2 mg,近端指间关节则多用单次 0.6~1.0 mg^[8];我们建议应根据疾病严重程度及患者反应等给予剂量个体化^[9],同时应注意 1 年内同一关节腔注射不宜超过 3 次。对于合并前葡萄膜炎患者,局部应用糖皮质激素滴眼剂可有效控制急性期炎症。常用 1% 醋酸泼尼松龙或 0.1% 地塞米松滴眼剂,点眼频度视炎症轻重而定,随着炎症好转逐渐降低点眼频度。若仍不能有效控制炎症或具有潜在致盲性,则在局部治疗基础上联合口服泼尼松,0.8~1.0 mg/kg 治疗^[10]。

2.4 缓解病情抗风湿药物 (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs)

传统的 DMARDs 主要有甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 和柳氮磺吡啶 (sulfasalazine, SSZ)。在其他亚型 JIA 治疗中,MTX 是作为 DMARDs 类药物的首选,但在 ERA 治疗中尚缺乏相关药物选择的随机对照研究。据 2011 年 ACR 推荐,对于有活动性外周关节炎的 JIA 患者,尽管已使用 NSAIDs 和局部注射糖皮质激素,MTX 仍作为一线药物选择。但对于 ERA 患者,SSZ 可能是更佳的 DMARDs 类药物选择^[6]。早期研究发现,在平均长达 9 年的随访中,与安慰剂组相比,最初接受 SSZ 的多/少关节型病人在评估活动期关节数量、患者的整体健康、停药完全缓解 (complete remission off medication, CROM) 的持续时间、达到 CROM 及 ACR Ped 30 缓解标准等方面效果更佳^[11]。虽然当时 ERA 亚型这一概念尚未正式提出,但该研究中的多/少关节型 JIA 患者有类似于 ERA 的外周关节炎表现,因此认为该结论可能与后来提

出的 ERA 相关。近年来有文献^[12]推荐,早期、长疗程 MTX 联合来氟米特治疗 ERA 可以缓解病情,且能延缓或阻止放射影像学结果进展,安全性好。

2.5 生物制剂

2.5.1 肿瘤坏死因子 (TNF- α) 拮抗剂 近年来,大量研究表明生物制剂 TNF- α 拮抗剂对治疗 ERA,尤其是中轴关节受累的患儿有明显效果^[13-16]。2011 年 ACR 推荐 TNF- α 拮抗剂用于糖皮质激素局部注射和 SSZ 治疗后,仍有中度或高度疾病活动的 ERA 患者^[6]。至今已有依那西普 (etanercept)、阿达木单抗 (adalimumab) 等制剂用于 ERA 临床治疗或 III 期临床试验。但生物制剂的选择、用法及应用疗程目前尚缺乏统一的循证推荐。

依那西普:最早被推荐用于 JIA。2014 年, Gerd Horneff 等^[13]的一项纳入 3 种 JIA 亚型,包括 ERA (12~17 岁)、扩展性少关节型 (extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, eoJIA) (2~17 岁)、银屑病性关节炎 (psoriatic arthritis, PsA) (12~17 岁) 的 IIIb 期多中心研究中,实验组予以依那西普皮下注射,单次剂量 0.8 mg/kg (最大 50 mg),每周 1 次。结果显示:(1)在 ERA 患者中,实验组与安慰剂组于第 12 周达到 ACR Ped 30 缓解标准的比值为 15.1,因此认为依那西普治疗 12 周对于 ERA 是有效的。(2)所有受试者中分别有 35.4%、45.7%、3.1% 发生治疗紧急不良事件、感染和严重不良事件 (腹痛、支气管肺炎、肠胃炎和肾盂肾炎各 1 例,带状疱疹和水痘各发生 1 例),结论是这三种亚型 JIA 患者对依那西普耐受性良好,无不可预料的安全问题发生。2015 年, Horneff G 等^[14]对处于活动期的难治性 ERA 患者进行了一项随机双盲安慰剂对照研究,将依那西普治疗 24 周达到 ACR Ped 30 缓解标准的 38 例患者随机分为两组,实验组 ($n=20$) 继续予以依那西普治疗,对照组 ($n=18$) 予以安慰剂治疗,到第 48 周,有 12 例患者病情恶化,其中对照组 9 例,实验组 3 例 (比值为 6.0, $P=0.02$),且无严重感染、恶性肿瘤或死亡的报道,证实依那西普治疗 ERA 具有稳定的疗效,且安全性良好。

阿达木单抗:2012 年的一项随机双盲安慰剂对照多中心研究中,共纳入 32 例严重并难治的幼年型 AS (juvenile onset ankylosing spondylitis, JoAS) 患者,年龄 12~17 岁,其中 17 例被随机分配接受阿达木单抗治疗,皮下注射,单次剂量 40 mg,隔周 1 次,另 15 例接受安慰剂治疗。结果显示:(1)采用脊柱关节炎评分 (the Assessment of Spondylo Arthritis International Society, ASAS) 及 ACR Ped 评价,在第 4、8、12 周,阿达木单抗组达到 ASAS 40 缓解标准的比例为 41%、53%、53%,而安慰剂组相应的比例为 20%、33%、33%;同样在第 12 周,阿达木单抗组达到 ASAS 20/ACR Ped 30/70 缓解标准的比例也较安慰剂组高 (分别为 53%、65%、53% vs 33%、40%、27%),且阿达木单抗组所有疾病活动参数均有显著下降。(2)在第 12 周,安慰剂组 10 例患者发生 29 例

次不良事件,而阿达木单抗组 11 例发生 27 例次不良事件,最常见的不良事件是注射点局部反应,可见阿达木单抗治疗 JoAS 具有良好的疗效及耐受性^[15]。2015 年一项随机双盲安慰剂对照的多中心临床研究,纳入 46 例 ERA 患者(6~18 岁),其中 31 例接受阿达木单抗治疗,单次剂量 24 mg/m²(最大 40 mg),隔周 1 次,余 15 例予安慰剂治疗。最后得出同样结论:在使用阿达木单抗 12 周时,可有效减轻 ERA 患者的症状和体征,并可持续改善至 52 周,且两组不良事件发生率无明显差异^[16]。

2.5.2 抗 IL-12/23 单抗和抗 IL-17 抗体 IL-12/23 和 IL-17 轴已经越来越多被报道参与 AS 的发病机制^[17-19], IL-12/23 和 IL-17A 也已成为 AS 治疗的新靶点,以此为靶向治疗的生物制剂,如优特克单抗(抗 IL-12/23 人单克隆抗体)和苏金单抗(抗 IL-17A 抗体)在成人 AS 中有着良好的治疗效果^[20-22],将来可能会成为治疗 ERA 很有前景的生物制剂。

优特克单抗(Ustekinumab):2014 年一项前瞻性研究指出,在研究之初(0 周)、第 4 周、第 16 周分别对纳入的 20 例活动期 AS 患者予以皮下注射 90 mg 优特克单抗,在第 24 周有 65% 患者达到 ASAS 40 缓解标准,仅观察到 1 例严重不良事件(AS 恶化),没有导致研究终止的不良事件、严重感染、恶性肿瘤或死亡病例,证实优特克单抗可有效缓解活动期 AS 患者的症状及体征,且患者对该药有良好的耐受性^[20]。

苏金单抗(Secukinumab):2013 年一项随机双盲安慰剂对照的研究,将纳入的 30 例中重度 AS 患者(18~65 岁)随机分配接受静脉注射苏金单抗($n=24$,单次剂量 2×10 mg/kg,每 3 周一次)或安慰剂($n=6$)。在第 6 周,苏金单抗治疗组达到 ASAS 20 缓解标准的比例是 59%,而安慰剂组为 24%,苏金单抗治疗组仅 1 例严重不良事件发生(金黄色葡萄球菌引起的皮下脓肿),由此得出苏金单抗能迅速减轻活动期 AS 的临床症状及体征,且患者耐受性良好^[21]。2016 年,一项关于苏金单抗对活动期 AS 患者 MRI 结果的长期影响的观察性研究中,纳入患者最初 28 周接受静脉内苏金单抗($n=10$,单次剂量 2×10 mg/kg,每 3 周 1 次)或安慰剂($n=3$),后均接受苏金单抗维持剂量 3 mg/kg,每 4 周 1 次,至 94 周,最后采用柏林评分评价实验前和第 94 周的脊柱 MRI 结果,评估椎边缘(vertebral edges, VEs)炎症/非炎症(脂肪)变化,并将结果与临床结果进行比较。结果发现,13 例受试者中有 8 例(62%)达到 ASAS 20 缓解标准,包括 6 例(46%)达到 ASAS 40 缓解标准,相对应的柏林评分减少 75% 和 83%。在整个研究期间均予苏金单抗治疗的 10 例受试者中,在第 94 周 86.8% 时 VEs 炎症消除(79/91),其中 4.9% (39/796) 发生新的脂肪性病变,70.2% (87/124) 实验初的脂肪性病变 VEs 保持不变,30% 消失。因此得出苏金单抗治疗 AS 患者 2 年可持续改善临床症状,且影像学显示脊柱炎症消退^[22]。

3 预后

与 JIA 的其他亚型相比,ERA 患者总体预后较差。2014 年一项观察性研究结果发现,对难治性幼年型脊柱关节炎患者予以 TNF- α 拮抗剂治疗,除已存在髋关节病变的患者外,可以长期良好地控制疾病,但影像学证据却显示对骶髂关节病变的控制效果欠佳^[23]。2015 年一项纵向队列研究证实,与 JIA 的其他亚型相比,ERA 和未分类的 JIA 患者遭受更多的痛苦、更差的生活质量和身体功能^[24]。与成人 AS 相比,JoAS 预后也相对较差。2015 年一项回顾性队列研究报道,JoAS 患者比成人 AS 需要外科手术治疗的可能性更大,包括髋关节置换术和关节成形术^[25]。早期也有文献提出,JoAS 患者工作相关残疾和脊柱畸形的发生率比成人 AS 高^[26]。

ERA 患儿的预后差异取决于疾病活动程度及进展程度。预后不良的影响因素包括:AS 等相关疾病家族史、女性、带有 HLA DRB1 * 08 基因序列、缺失 HLA DPB1 * 02 基因序列、持续性 ESR 升高、早期有髋关节或踝关节受累、关节受累数量多、起病初 6 个月内存在多关节受累等^[27]。有早期研究显示,HLA-B27 阳性的男性患儿发病年龄更大(HLA-B27 阳性患儿平均发病年龄 9.3 岁,HLA-B27 阴性患儿平均发病年龄 4.5 岁);HLA-B27 阳性的患儿病程前 3 年活动期关节数更多,包括下肢小关节;无论男性女性,病程前 3 年更多发生炎性背痛(inflammatory back pain, IBP),但仅男性 HLA-B27 阳性者更多出现附着点炎症^[28]。2015 年一项前瞻性队列研究共纳入 151 例 ERA 患者,诊断时即分为特应性体质组($n=62$)和非特应性体质组($n=89$),随访 2 年。与非特应性体质组相比,特应性体质组在病初活动性关节数更多(4.72 vs 3.75),活动受限关节数更多(1.45 vs 0.87),疼痛及肿胀关节数更多(分别是 3.61 vs 2.80, 1.02 vs 0.69)(P 均 <0.05)。在第 3、6、12、18 和 24 个月,特应性体质组达到 ACR Ped 50、70 均低于非特应性体质组(分别为 25.8%、11.3% vs 60.7%、34.8%; 50%、22.6% vs 77.5%、58.4%; 53.2%、33.9% vs 70.8%、55.1%; 62.9%、56.5% vs 86.5%、78.7%; 66.1%、61.3% vs 89.9%、78.7%, P 均 <0.05),由此可见,特应性体质可能对 ERA 产生不良影响,且诊断时疾病活动度较高,预后较差^[29]。

目前国内外尤其是国内对 ERA 的相关研究还比较欠缺。相对于 JIA 其他亚型及成人 AS 患者,ERA 患儿的预后总体较差。在成人 AS 有良好疗效的生物制剂如抗 IL-12/23 单抗和抗 IL-17 抗体可能会给 ERA 患儿带来新的治疗前景。尚需更多关于儿童 ERA 的临床及研究报道,以提高临床医师对 ERA 的认识,及时诊断及采用有效的治疗策略,以改善疾病远期预后,降低致残率。

参考文献:

- [1] PETTY R E, SOUTHWOOD T R, MANNERS P, et al. International League of Associations for Rheumatology

- classification of juvenile idiopathic arthritis; second revision, Edmonton, 2001 [J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(2): 390-392.
- [2] WARD M M, DEODHAR A, AKL E A, et al. American College of rheumatology/spondylitis association of america/spondyloarthritis research and treatment network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016, 68(2): 151-166.
- [3] OZGOCMEN S, AKGUL O, ALTAY Z, et al. Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2012, 15(3): 229-238.
- [4] REIMOLD A M, CHANDRAN V. Nonpharmacologic therapies in spondyloarthritis [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2014, 28(5): 779-792.
- [5] HAROON N, KIM T, INMAN R D. NSAIDs and radiographic progression in ankylosing spondylitis. Bagging big game with small arms? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(10): 1593-1595.
- [6] BEUKELMAN T, PATKAR N M, SAAG K G, 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*, 2011, 63(4): 465-482.
- [7] RAMANATHAN A, SRINIVASULU H, COLBERT R A. Update on juvenile spondyloarthropathy [J]. *Rheum Dis Clin N Am*, 2013, 39(4): 767-88.
- [8] CLEARY A G, MURPHY H D, DAVIDSON J E. Intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis [J]. *Arch Dis Child*, 2003, 88(3): 19219-6.
- [9] 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[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(7): 553-6.
- [10] 郑日忠. 幼年特发性关节炎伴发葡萄膜炎[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2015, 17(5): 306-310.
- [11] VAN ROSSUM M A, VAN SOESBERGEN R M, BOERS M, et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(11): 1518-1524.
- [12] 崔广梅, 李华南, 薛红梅, 等. 甲氨蝶呤联合来氟米特治疗附着点炎相关性关节炎的疗效及预后分析[J]. *儿科药科学杂志*, 2013, 19(6): 26-30.
- [13] HORNEFF G, BURGOS-VARGAS R, CONSTANTIN T, et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(6): 1114-1122.
- [14] HORNEFF G, FOELDVARI I, MINDEN K, et al. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(8): 2240-2249.
- [15] HORNEFF G, FITTER S, FOELDVARI I, et al. Double-blind, placebocontrolled randomized trial with adalimumab for treatment of juvenile onset ankylosing spondylitis (JoAS): significant short term improvement [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(5): R230.
- [16] BURGOS-VARGAS R, TSE S M, HORNEFF G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of adalimumab in pediatric patients with enthesitis-related arthritis [J]. *Arthritis Care Res*, 2015, 67(11): 1503-1512.
- [17] KENNA T J, DAVIDSON S I, DUAN R, et al. Enrichment of circulating interleukin-17-secreting interleukin-23 receptor-positive γ/δ T cells in patients with active ankylosing spondylitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(5): 1420-1429.
- [18] GLATIGNY S, FERT I, BLATON M A, et al. Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(1): 110-120.
- [19] KONYA C, PAZ Z, APOSTOLIDIS S A, et al. Update on the role of Interleukin 17 in rheumatologic autoimmune diseases [J]. *Cytokine*, 2015, 75(2): 207-215.
- [20] PODDUBNY D, HERMANN K G, CALLHOFF J, et al. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(5): 817-823.
- [21] BAETEN D, BARALIAKOS X, BRAUN J, et al. Antiinterleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2013, 382(9906): 1705-1713.
- [22] BARALIAKOS X, BORAH B, BRAUN J, et al. Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(2): 408-412.
- [23] HUGLE B, BURGOS-VARGAS R, INMAN R D, et al. Long-term outcome of antitumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondyloarthritis [J]. *Clin Exper Rheumatol*, 2014, 2(3): 424-431.
- [24] TAXTER A J, WILEYTO E P, BEHRENS E M, et al. Patient-reported outcomes across categories of juvenile idiopathic arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(10): 1914-1921.
- [25] JADON D R, SHADDICK G, JOBLING A, et al. Clinical outcomes and progression to orthopedic surgery in juvenile-versus adult-onset ankylosing spondylitis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015, 67(5): 651-657.
- [26] STONE M, WARREN R W, BRUCKEL J, et al. Juvenile-onset ankylosing spondylitis is associated with worse functional outcomes than adult-onset ankylosing spondylitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 53(3): 445-451.
- [27] FLATØ B, HOFFMANN-VOLD A M, REIFF A, et al. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: a case-control study [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(11): 3573-3582.
- [28] BERNTSON L, DAMGÅRD M, ANDERSSON-GÖRE B, et al. HLA-B27 predicts a more extended disease with increasing age at onset in boys with juvenile idiopathic arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(10): 2055-2061.
- [29] GUO R, CAO L, KONG X, et al. Atopy in children with the enthesitis-related arthritis (ERA) subtype of juvenile idiopathic arthritis is associated with a worse outcome [J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174(11): 1441-1450.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2017-11-24 修回日期:2018-03-05)