

# 类风湿因子阳性多关节型幼年特发性关节炎患儿的临床特征及转归分析

周月<sup>1,2</sup>, 吴建强<sup>1</sup>, 卢美萍<sup>1</sup>

1. 浙江大学医学院附属儿童医院风湿免疫过敏科 国家儿童及青少年健康与疾病临床医学研究中心, 浙江 杭州 310052
2. 浙江树人学院树兰国际医学院附属树兰(杭州)医院儿科, 浙江 杭州 310022

**[摘要]** 目的:分析类风湿因子(RF)阳性与RF阴性多关节型幼年特发性关节炎(pJIA)患儿的临床特征及转归,为该病治疗策略的制订提供依据。方法:回顾性分析2019年1月至2025年1月在浙江大学医学院附属儿童医院诊断为pJIA的131例患儿的临床资料,根据血清RF结果分为RF阳性组( $n=59$ )和RF阴性组( $n=72$ )。采用幼年特发性关节炎疾病活动度评分27(JADAS-27评分)评估关节炎疾病活动度,所有患儿随访至少6个月,最长达6年。比较两组的临床特征、实验室检查指标及转归情况。结果:131例pJIA患儿中,122例(93.1%)患儿治疗前为高度疾病活动状态。与RF阴性组比较,RF阳性组女性占比大(分别为58.3%和84.7%, $P<0.01$ )、发病年龄大[分别为(7.14±3.98)和(8.86±4.02)岁, $P<0.05$ ]、发生肺间质病变比例高(分别为4.2%和23.7%, $P<0.01$ )。RF阳性组最易受累的部位为腕关节,而RF阴性组最易受累的部位为膝关节。RF阳性组治疗前血清IL-2、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 水平均高于RF阴性组(均 $P<0.05$ )。接受过生物靶向药物治疗的RF阳性和阴性患儿分别为46例(78.0%)和55例(76.4%),其中接受两种及以上生物靶向药物治疗者分别为23例(50.0%)和12例(21.8%),RF阳性是使用两种及以上生物靶向药物的独立危险因素( $OR=3.232$ ,95%CI:1.109~9.421, $P<0.05$ )。两组患儿治疗后3、6、12、24、36、48、60、72个月的JADAS-27评分均低于治疗前(均 $P<0.01$ ),各随访时间点两组间JADAS-27评分和缓解率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ ),且两组治疗后达到首次临床缓解的中位时间均为24个月( $P>0.05$ )。不同生物靶向药物治疗的患儿间,临床缓解及使用两种及以上生物靶向药物的比例差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。结论:RF阳性患儿治疗前表现出更高的炎症状态和肺部受累,但与RF阴性患儿相比治疗后缓解情况相当。生物靶向药物的应用有助于改善患儿转归,但RF阳性患儿可能需要更换或联合不同靶点药物。



收稿日期(Received):2025-07-29 修改返回日期(Revised):2026-01-21 接受日期(Accepted):2026-03-09 网络预发表日期(Online):2026-04-08

基金项目(Funding):浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划(2023C03032);国家自然科学基金(82570052)

第一作者(First author):周月,硕士研究生,主治医师,主要从事儿童免疫性疾病及感染病研究;E-mail:y222180273@zju.edu.cn;ORCID:0009-0000-1946-0179

通信作者(Corresponding author):卢美萍,主任医师,教授,博士生导师,主要从事儿童免疫性疾病研究;E-mail:meipinglu@zju.edu.cn;ORCID:0000-0002-3264-6397

[关键词] 多关节型幼年特发性关节炎;类风湿因子;儿童;临床特征;细胞因子;生物靶向药物;转归;回顾性研究

[中图分类号] R593.2;R725.9 [文献标志码] A

## Clinical characteristics and outcomes of children with rheumatoid factor-positive polyarticular juvenile idiopathic arthritis

ZHOU Yue<sup>1,2</sup>, WU Jianqiang<sup>1</sup>, LU Meiping<sup>1</sup> [1. Department of Rheumatology Immunology and Allergy, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Children and Adolescents Health and Diseases, Hangzhou 310052, China; 2. Department of Paediatrics, Shulan (Hangzhou) Hospital, Shulan International Medical College, Zhejiang Shuren University, Hangzhou 310022, China]

Corresponding author: LU Meiping, E-mail: meipinglu@zju.edu.cn, ORCID: 0000-0002-3264-6397

[Abstract] **Objective:** To compare the clinical characteristics and outcomes between patients with rheumatoid factor (RF)-positive and RF-negative polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA). **Methods:** A retrospective analysis was conducted on clinical data of 131 children diagnosed with pJIA at the Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine from January 2019 to January 2025. Patients were divided into an RF-positive group ( $n=59$ ) and an RF-negative group ( $n=72$ ) based on serum RF status. Disease activity was assessed using the Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27 (JADAS-27). All patients were followed for at least 6 months, with a maximum follow-up duration of 6 years. Clinical features, laboratory findings, and outcomes were compared between the two groups. **Results:** Among the 131 pJIA patients, 122 (93.1%) had high disease activity at baseline. Compared with the RF-negative group, the RF-positive group had a higher proportion of females (58.3% vs. 84.7%,  $P<0.01$ ), an older age at onset ( $7.14\pm 3.98$  years vs.  $8.86\pm 4.02$  years,  $P<0.05$ ), and a higher prevalence of interstitial lung disease (4.2% vs. 23.7%,  $P<0.01$ ). The most frequently affected joints were the wrist in the RF-positive group, and the knee joints in the RF-negative group. At baseline, serum levels of IL-2, IL-6, IL-10, and tumor necrosis factor- $\alpha$  were significantly higher in the RF-positive group than those in the RF-negative group (all  $P<0.05$ ). A total of 101 patients (77.1%) received biologic-targeted therapies, 46 (78.0%) in RF-positive group, and 55 (76.4%) in RF-negative group. Among them, 23 RF-positive patients (50.0%) and 12 RF-negative patients (21.8%) required two or more biologic-targeted drugs. RF positivity was identified as an independent risk factor for the use of two or more biologic-targeted drugs (OR=3.232, 95%CI: 1.109–9.421,  $P<0.05$ ). Both groups showed significant reductions in JADAS-27 scores at 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72 months after treatment initiation compared with baseline (all  $P<0.01$ ), with no significant differences in JADAS-27 scores or remission rates between the two groups at any follow-up time point (all  $P>0.05$ ). The median time to achieve first clinical remission after treatment was 24 months in both groups ( $P>0.05$ ). No significant differences were observed in remission rates or the proportion of patients requiring two or more biologic-targeted drugs among different types of biologic-targeted drugs (all  $P>0.05$ ). **Conclusions:**

Children with RF-positive pJIA showed higher baseline inflammatory status and a higher incidence of pulmonary involvement, yet they achieved comparable remission rates to those with RF-negative pJIA. Biologic-targeted therapies may contribute to improved remission rates and outcomes, but RF-positive patients may require switching or combination therapy with different targets to achieve clinical remission.

[ **Key words** ] Polyarticular juvenile idiopathic arthritis; Rheumatoid factor; Child; Clinical characteristic; Cytokine; Biologic targeted therapy; Outcome; Retrospective study

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2026, 55(4): 285-293.]

[ **缩略语** ] 幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA);多关节型 JIA (polyarticular JIA, pJIA);类风湿因子(rheumatoid factor, RF);JIA 疾病活动度评分 27 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27, JADAS-27 评分);白细胞计数(white blood cell count, WBC);血小板计数(platelet count, PLT);C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP);红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR);肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF);胸部高分辨率计算机断层成像(high resolution computed tomography, HRCT);视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS);改善病情抗风湿药(disease-modifying antirheumatic drug, DMARD);Janus 激酶(Janus kinase, JAK)

JIA 是常见的儿童风湿性疾病,异质性大,可分为 7 个临床亚型<sup>[1]</sup>。pJIA 是较常见的亚型,约占 JIA 总病例数的 15%~25%<sup>[2]</sup>,其特征为发病 6 个月内 5 个及以上关节受累。根据 RF 血清学水平,pJIA 可分为 RF 阳性型和 RF 阴性型。研究显示 RF 阳性可能是 JIA 患者不良预后的高危因素<sup>[3-5]</sup>。近年来,随着生物靶向药物在临床广泛应用,JIA 患者预后大大改善<sup>[6]</sup>,但关于生物靶向药物对 pJIA 患者预后的影响报道较少。本研究通过回顾性分析 131 例 pJIA 患儿的临床资料,探讨不同血清 RF 亚型 pJIA 患儿的临床特征及转归,旨在为该病的临床评估、治疗策略制订及患者预后判断提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析 2019 年 1 月至 2025 年 1 月在浙江大学医学院附属儿童医院诊断的 pJIA 患儿的临床资料。纳入标准:①符合 2001 年国际风湿病联盟推荐的 pJIA 诊断分类标准<sup>[1]</sup>,即 16 岁前起病、持续至少 6 周的原因不明的关节炎,且在发病最初 6 个月内 5 个及以上关节受累。其中,RF 阳性型 pJIA 为 RF 检测两次及以上阳性,且两次检测至少间隔 3 个月;RF 阴性型 pJIA 为 RF 检测阴性。②资料齐

全且至少随访 6 个月。排除标准:①合并感染、肿瘤性疾病;②合并其他结缔组织病。

共纳入 131 例 pJIA 患儿,男性 39 例,女性 92 例,男女比例为 1:2.36。RF 阳性组 59 例,男性 9 例(15.3%),女性 50 例(84.7%);RF 阴性组 72 例,男性 30 例(41.7%),女性 42 例(58.3%)。其中,122 例(93.1%)pJIA 患儿处于疾病高度活动状态。

### 1.2 资料收集及相关定义

收集患儿的临床资料,包括基线临床特征(人口学特征,肺部受累、关节受累、骨质破坏情况,JADAS-27 评分),基线实验室检查指标(外周血 WBC、血红蛋白、PLT、CRP、ESR、IL-2、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 、 $\gamma$  干扰素等),以及治疗和转归情况等。

其中,骨质破坏参照 OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) 关于骨侵蚀的定义,即任一受累关节磁共振出现以下特征中任一项:关节面粗糙伴骨皮质缺损,关节周围骨质疏松,关节间隙狭窄<sup>[7]</sup>。

### 1.3 HRCT 检测肺间质病变

所有患儿治疗前均行 HRCT 检查,由两名放射科医生独立阅片,临床医生根据患儿的临床资料及影像学特征,并参照《中国儿童结缔组织疾病相关间质性肺病变诊治专家建议》<sup>[8]</sup>作出诊断。

#### 1.4 JADAS-27 评分评估疾病活动度

JADAS-27 评分包括四个部分:活动性关节炎数、医生对疾病活动度的评估、患者或家长对疾病活动度的评估,以及 ESR<sup>[9]</sup>。活动性关节炎数评估 27 个关节(颈椎、双肘、双腕、第 1~3 掌指关节、第 1~5 近端指间关节、双髌、双膝、双踝),每个受累关节计 1 分,共 27 分。医生及患者或家长对疾病活动度评估采用 VAS 评分,0 分代表疾病无活动,10 分代表疾病活动度最大。通过公式  $(ESR - 20) \div 10$  对 ESR 进行标准化赋分,分值为 0~10 分(ESR < 20 mm/1 h 计 0 分,ESR 大于 120 mm/1 h 计 10 分)。以上四部分评分总和即为 JADAS-27 评分。8.6 分及以上为疾病高度活动状态。

#### 1.5 外周血炎症因子水平检测

采用 BD™ Cytometric Bead Array (CBA) Human Th1/Th2 Cytokine Kit II (551809),结合 BD FACS Calibur 流式细胞分析仪(342975)及 Cell Quest 软件检测外周血炎症因子水平。所有血清标本均于浙江大学医学院附属儿童医院中心实验室进行检测。

#### 1.6 治疗及随访方法

非甾体抗炎药包括双氯芬酸、塞来昔布、布洛芬;传统合成 DMARD 包括甲氨蝶呤、来氟米特、沙利度胺;糖皮质激素包括全身和局部糖皮质激素;生物靶向药物包括 TNF 抑制剂重组人 II 型 TNF 受体-抗体融合蛋白(依那西普)、阿达木单抗、IL-6 拮抗剂(托珠单抗)、JAK 信号通路抑制剂(托法替布、巴瑞替尼)。所有患儿初始治疗药物均为非甾体抗炎药联合 DMARD,其中 42 例在初始治疗时即联合一种生物靶向药物。在治疗过程中,若患儿临床症状无改善或改善不明显(JADAS-27 评分改善 50% 及以下),尚未使用生物靶向药物者加用一种生物靶向药物,已使用者则调整为另一种生物靶向药物或联用两种生物靶向药物。将调整为另一种生物靶向药物或联用两种生物靶向药物定义为接受两种及以上生物靶向药物治疗。

通过住院评估、门诊随访及电话回访的方式对所有患者进行随访,随访时间最短 6 个月,最长 6 年,随访时间中位数为 25(13, 46)个月,在治疗后 3、6、12、24、36、48、60、72 个月分别进行 JADAS-27 评估,1 分及以下提示临床缓解。

#### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的连续变量以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的连续变量以中位数(上下四分位数)[ $M(Q_1, Q_3)$ ]表示,组间比较采用 Wilcoxon 两样本秩和检验;计数资料以例数(百分比)[ $n(\%)$ ]表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率检验。通过多因素二元 logistic 回归分析确定使用两种及以上生物靶向药物的危险因素。采用 Kaplan-Meier 法绘制临床缓解时间生存曲线,并通过 Log-rank 检验比较 RF 阳性组与 RF 阴性组达到临床缓解的时间。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 RF 阳性与 RF 阴性患儿临床特征比较

与 RF 阴性组比较,RF 阳性组女性占比大( $P < 0.01$ ),发病年龄大( $P < 0.05$ );RF 阳性组最易受累的部位为腕关节,而 RF 阴性组最易受累的部位为膝关节;RF 阳性组肺间质病变发生率显著高于 RF 阴性组( $P < 0.01$ )。RF 阳性组合并肺间质病变的 14 例患儿 HRCT 结果显示,斑片状或条片状密度增高影最常见(85.7%),其次为肺气肿(71.4%)、网格影(14.3%)、磨玻璃影(7.1%)、结节影(21.4%)、支气管扩张(14.3%)、胸膜增厚(7.1%)。RF 阴性组合并肺间质病变的 3 例患儿中,2 例 HRCT 表现为斑片状高密度影,1 例表现为斑片影及小结节影。4 例患儿出现关节畸形,其中 RF 阳性 3 例。15 例出现骨质破坏,其中 RF 阳性组 10 例,RF 阴性组 5 例,两组骨质破坏发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组 JADAS-27 评分及处于疾病高度活动状态患儿的比例差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 1。结果提示,RF 阳性与阴性患儿治疗前疾病活动状态及骨质破坏发生率等无显著差异,但关节受累模式及肺部受累情况不同。

### 2.2 RF 阳性与 RF 阴性患儿实验室检查结果比较

RF 阳性组血清 IL-2、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  水平高于 RF 阴性组(均  $P < 0.05$ )。两组  $\gamma$  干扰素、WBC、血红蛋白、PLT、CRP 及 ESR 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 2。结果表明,RF 阳性患儿外周血多数炎症因子水平较 RF 阴性患儿升高。

表1 RF阳性与RF阴性多关节型幼年特发性关节炎患儿临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics between RF-positive and RF-negative groups in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis

		[n(%)或 $\bar{x}\pm s$ ]						
组别	n	女性	发病年龄(岁)	肺间质病变	关节畸形	骨质破坏	JADAS-27评分	JADAS-27评分 $\geq 8.6$ 分
RF阳性组	59	50(84.7)	8.86 $\pm$ 4.02	14(23.7)	3(5.1)	10(16.9)	18.98 $\pm$ 7.56	55(93.2)
RF阴性组	72	42(58.3)	7.14 $\pm$ 3.98	3(4.2)	1(1.4)	5(6.9)	18.31 $\pm$ 7.96	67(93.1)
$\chi^2/t$ 值	—	10.820	-2.355	10.988	0.508	3.201	-0.487	0.001
P值	—	<0.01	<0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

		关节受累						
组别	n	腕关节	掌指关节和(或)指间关节	踝关节	趾关节	膝关节	肘关节	肩关节
RF阳性组	59	48(81.4)	38(64.4)	37(62.7)	23(39.0)	23(39.0)	19(32.2)	13(22.0)
RF阴性组	72	45(62.5)	38(52.8)	49(68.1)	15(20.8)	58(80.6)	32(44.4)	7(9.7)
$\chi^2/t$ 值	—	5.599	1.800	0.411	5.187	23.747	2.044	3.800
P值	—	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.01	>0.05	>0.05

—:无相关数据.RF:类风湿因子;JADAS-27评分:幼年特发性关节炎疾病活动度评分27.

表2 RF阳性与RF阴性多关节型幼年特发性关节炎患儿实验室检查结果比较

Table 2 Comparison of laboratory parameters between RF-positive and RF-negative groups in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis

		[M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> )或 $\bar{x}\pm s$ ]				
组别	n	IL-2(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	$\gamma$ 干扰素(pg/mL)
RF阳性组	59	2.9(1.7,3.7)	17.9(11.3,43.1)	3.5(2.6,5.0)	2.1(1.6,3.8)	2.4(1.5,4.0)
RF阴性组	72	2.3(1.6,2.8)	13.6(6.3,29.5)	2.8(2.3,3.9)	1.4(1.1,2.0)	2.0(1.6,3.0)
Z/t值	—	-2.553	-2.239	-2.008	-3.083	-1.018
P值	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.01	>0.05

组别	n	WBC( $\times 10^9/L$ )	血红蛋白(g/L)	PLT( $\times 10^9/L$ )	CRP(mg/L)	ESR(mm/1 h)
RF阳性组	59	8.01(6.38,10.46)	120.41 $\pm$ 11.56	327(259,408)	6.55(1.59,18.67)	25.0(16.0,62.8)
RF阴性组	72	7.47(6.48,9.07)	118.51 $\pm$ 14.17	374(303,462)	5.61(0.99,16.03)	23.6(10.1,42.0)
Z/t值	—	-1.159	-0.850	-1.934	-0.823	-1.476
P值	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

—:无相关数据.RF:类风湿因子;TNF- $\alpha$ :肿瘤坏死因子 $\alpha$ ;WBC:白细胞计数;PLT:血小板计数;CRP:C反应蛋白;ESR:红细胞沉降率.

### 2.3 RF阳性与RF阴性患儿治疗情况比较

131例pJIA患儿中,101例(77.1%)接受过生物靶向药物治疗,其中RF阳性组和RF阴性组分别有46例(78.0%)和55例(76.4%)患儿接受过生物靶向药物治疗,差异无统计学意义( $P>0.05$ );RF阳性组和RF阴性组接受两种及以上生物靶向药物治疗者分别为23例(50.0%)和12例(21.8%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素二元logistic回归分析结果显示,在调整其他混杂因素后,仅RF阳性是使用两种及以上生物靶向药物的独立危险因素(OR=3.232,95%CI:1.109~9.421, $P<0.05$ ),见表3。结果提示,RF阳性pJIA患儿可能需要更多种生物靶向药物治疗。

### 2.4 RF阳性与RF阴性患儿转归比较

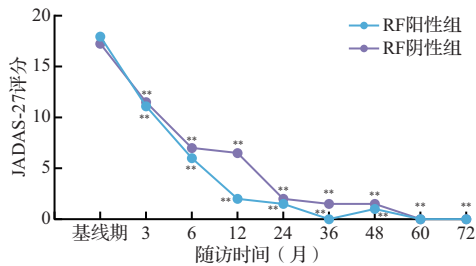
两组患儿治疗后3、6、12、24、36、48、60、72个月的JADAS-27评分均低于治疗前(均 $P<0.01$ ),但在各随访时间点两组间JADAS-27评分差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。见图1。RF阳性组治疗后3、6、12、24、36、48、60、72个月缓解率分别为8.9%、32.5%、37.8%、38.7%、54.2%、57.1%、55.5%、60.0%,RF阴性组缓解率分别为9.8%、27.1%、44.2%、65.5%、53.8%、50.0%、71.4%、50.0%,两组缓解率差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。生存分析结果显示,RF阳性组和RF阴性组治疗后达到首次临床缓解的中位时间均为24个月( $\chi^2=1.226,P>0.05$ ),见图2。不同生物靶向药物治疗

**表3** 多关节型幼年特发性关节炎患儿临床特征与使用两种及以上生物靶向药物的相关性

**Table 3** Correlation between clinical features and the use of two or more biologic-targeted drugs in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis

临床特征	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$	P值	比值比	95%置信区间
男性	-0.370	0.605	0.375	0.540	0.690	0.211~2.260
年龄	-0.008	0.005	2.659	0.103	0.992	0.982~1.002
骨质破坏	0.635	0.681	0.870	0.351	1.887	0.497~7.161
肺间质病变	0.170	0.638	0.071	0.790	1.186	0.339~4.143
RF阳性	1.173	0.546	4.617	0.032	3.232	1.109~9.421
6个月内启动生物靶向药物治疗	0.513	0.658	0.609	0.435	1.671	0.460~6.066
基线JADAS-27评分	0.008	0.030	0.071	0.790	1.008	0.951~1.069

RF:类风湿因子;JADAS-27评分:幼年特发性关节炎疾病活动度评分27.



与相应基线比较, \*\*P<0.01. RF:类风湿因子;JADAS-27评分:幼年特发性关节炎疾病活动度评分27.

**图1** RF阳性和RF阴性多关节型幼年特发性关节炎患儿随访期间JADSA-27评分变化

**Figure 1** The JADAS-27 scores during follow-up in children with RF-positive and RF-negative polyarticular juvenile idiopathic arthritis

的患儿间临床缓解及使用两种及以上生物靶向药物的比例差异无统计学意义(均P>0.05),见表4。结果提示,积极治疗可改善pJIA患儿的疾病活动度,缓解率不受血清RF状态影响,且不同生物靶向药物治疗pJIA患儿的疗效无显著差异。

**表4** RF阳性与RF阴性多关节型幼年特发性关节炎患儿不同生物靶向药物疗效比较

**Table 4** Comparison of the efficacy of different biologic targeted therapies between the children with RF-positive and RF-negative polyarticular juvenile idiopathic arthritis

组别	依那西普		阿达木单抗		托珠单抗		托法替布或巴瑞替尼	
	临床缓解	两种及以上生物靶向药物	临床缓解	两种及以上生物靶向药物	临床缓解	两种及以上生物靶向药物	临床缓解	两种及以上生物靶向药物
RF阳性组	14/19	8/19	8/17	9/17*	4/5	5/5*	2/5	1/5
RF阴性组	16/33	8/33	6/14	1/14	3/5	1/5	1/3	2/3
合计	30/52	16/52	14/31	10/31	7/10	6/10	3/8	3/8

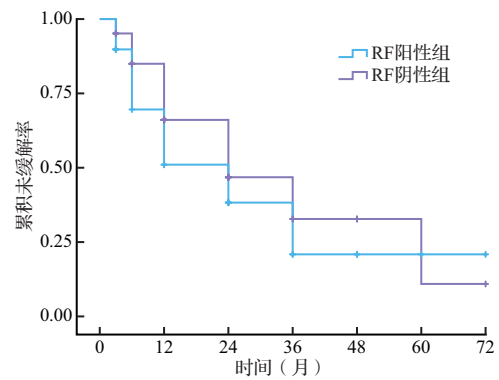
与RF阴性组比较,\*P<0.05. 不同生物靶向药物间临床缓解情况差异无统计学意义(均P>0.05). 生物靶向药物为患儿使用的第一种生物靶向药物,临床缓解的统计时间为改用或联用其他生物靶向药物前,定义为幼年特发性关节炎疾病活动度评分27(JADAS-27)1分及以下.RF:类风湿因子.

### 3 讨论

本文资料对131例pJIA患儿的回顾性分析结果显示,pJIA具有较高的疾病活动度,其中RF阳性组女性占比更大,发病年龄较大,与既往文献报道一致<sup>[2,10]</sup>;RF阳性组肺间质病变、腕关节受累更多见,外周血IL-2、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 水平明显高于RF阴性组。尽管两组患儿临床缓解情况无显著差异,但RF阳性是使用两种及以上生物

靶向药物的独立危险因素。

本文资料显示,RF阳性组肺间质病变发生率显著高于RF阴性组,与既往研究一致<sup>[11-13]</sup>。其机



RF:类风湿因子.

**图2** RF阳性和RF阴性多关节型幼年特发性关节炎患儿治疗后临床缓解Kaplan-Meier曲线

**Figure 2** Comparison of the remission rates after therapy between the children with RF-positive and RF-negative polyarticular juvenile idiopathic arthritis (Kaplan-Meier curve)

制可能是RF激活炎症反应,炎症因子损伤肺泡壁及毛细血管内皮细胞,诱导成纤维细胞活化、增殖,导致肺间质损伤和纤维化<sup>[12]</sup>。因此,对于pJIA患者,特别是RF阳性者,有必要定期进行肺部影像学及肺功能监测,以便早期识别肺间质病变风险并及时采取干预措施。

已有研究显示pJIA患儿外周血中IL-6水平升高<sup>[14]</sup>。本文资料显示,RF阳性组炎症因子IL-2、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 水平均显著高于RF阴性组,提示RF阳性患儿处于更高的炎症状态。IL-6可激活下游信号通路,促使多种免疫细胞合成并释放IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等促炎性细胞因子,而TNF- $\alpha$ 又能正向反馈刺激IL-6产生,加剧炎症级联反应<sup>[15]</sup>。体外模型研究表明,IL-6通过诱导内皮细胞产生IL-8和单核细胞趋化蛋白-1,增加黏附分子表达,从而促进白细胞聚集,参与滑膜炎反应<sup>[15]</sup>。同时,IL-6可激活NF- $\kappa$ B信号通路,诱导破骨细胞形成,引发关节损伤和骨质侵蚀<sup>[16-17]</sup>;通过激活JAK/STAT通路,参与肺纤维化发生<sup>[18]</sup>。因此,IL-6在pJIA发病过程中起重要作用,不仅与炎症反应及关节滑膜炎紧密相关,还能激活破骨细胞引发关节损伤和骨质侵蚀,并可能参与关节外系统如肺组织纤维化等的发生。上述机制共同解释了RF阳性患儿炎症因子水平升高及肺间质病变发生率较高的原因,也为临床治疗带来了启示,即对于RF阳性患儿,使用IL-6拮抗剂治疗或许能有效控制疾病活动。研究显示,IL-6拮抗剂能有效控制pJIA患儿的关节炎<sup>[19]</sup>,对于生物合成DMARD治疗反应欠佳的pJIA患者疗效显著<sup>[20]</sup>。目前,IL-6拮抗剂托珠单抗已获批用于儿童pJIA。本文资料中5例RF阳性患儿使用IL-6拮抗剂治疗,4例获得临床缓解,可见IL-6拮抗剂具有较好的疗效,但由于患儿例数过少,统计效力不足,尚需多中心大样本研究进一步验证。

本文资料中,RF阳性和RF阴性pJIA患儿的两年缓解率分别为38.7%和65.5%。在生物制剂应用前,传统治疗对患者临床缓解效果有限。2002年一项多中心队列研究显示,pJIA患者接受非甾体抗炎药和DMARD治疗后,RF阳性组和RF阴性组的5年缓解率分别为3%和19%<sup>[21]</sup>。随着首个用于JIA治疗的生物制剂依那西普的批准,生物制剂及小分子靶向药物的应用极大地提高了

JIA的缓解率。一项前瞻性队列研究中,pJIA患儿在传统治疗基础上接受了生物制剂治疗,其中RF阳性患儿两年无疾病活动概率为48%,而RF阴性者超过70%<sup>[22]</sup>。目前已有多项研究证实生物靶向药物在改善pJIA患者病情及转归方面效果显著<sup>[23-26]</sup>。

本文资料尽管RF阳性组表现出更活跃的自身炎症特征,但治疗后JADAS-27评分及缓解率与RF阴性组比较均无显著差异,可能与治疗效果未达预期时及时调整药物有关。本文资料显示,RF阳性组和RF阴性组使用两种及以上生物靶向药物的比例分别为50.0%和21.8%,提示RF阳性患儿可能需要更强的药物治疗,及时更换或联合应用生物靶向药物有助于临床缓解。研究表明,阿巴西普(abatacept)对高RF滴度者表现出更好的治疗效果,而TNF抑制剂对较高RF滴度患者的疗效降低<sup>[27-31]</sup>。这种差异可能源自不同作用机制药物的治疗应答不同。对于高RF滴度或生物靶向药物治疗效果不佳者,多种靶向药物联合治疗或多靶点药物治疗或许对治疗有益。

本文资料中,依那西普、阿达木单抗、托珠单抗及托法替布或巴瑞替尼治疗pJIA患儿临床缓解情况差异无统计学意义,可见不同生物靶向药物对pJIA患儿疗效相当。一项前瞻性研究显示阿达木单抗和依那西普在治疗pJIA上效果无差异<sup>[23]</sup>,另一项针对pJIA患儿TNF抑制剂治疗无效的研究显示托珠单抗与阿达木单抗在治疗6个月时患儿疾病活动度无差异<sup>[32]</sup>。本文资料与这些研究结果一致。在临床实践中,可以根据经济情况、给药途径及家庭偏好等综合因素进行生物靶向药物选择。但是对于RF阳性患者须进行更密切的临床监测以评估疾病活动情况及疗效,便于在疗效不佳时及时调整治疗方案,避免关节损伤进展。

综上所述,本文资料RF阳性pJIA患儿尽管在治疗前表现出更多的炎症状态和肺部受累,但两组缓解率相当。近年来,生物靶向药物的应用有助于提高关节炎缓解率,改善患者预后,且RF阳性患者可能需要更换或联合不同靶点药物以达到临床缓解。本文资料为单中心回顾性研究,样本量有限,缺乏长期随访结果,结论可能具有一定的局限性,期待大样本、多中心研究进一步验证。

本文附加文件见电子版。



**致谢** 本研究得到浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划(2023C03032)和国家自然科学基金(82570052)支持

**Acknowledgements** This study was supported by “Pioneer” and “Leading Goose” R&D Program of Zhejiang (2023C03032) and National Natural Science Foundation of China (82570052)

**作者贡献** 周月、吴建强和卢美萍参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容.所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责.具体见电子版

**Author Contributions** ZHOU Yue, WU Jianqiang and LU Meiping participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

**数据可用性** 本研究的相关数据可根据合理请求从通信作者(E-mail:meipinglu@zju.edu.cn)处获得

**Data Availability** All relevant data supporting the findings of this study can be accessed upon reasonable request from the corresponding author at meipinglu@zju.edu.cn

**医学伦理** 本研究通过浙江大学医学院附属儿童医院伦理委员会审查(2026-IRB-0046-P-01)并符合1964年《赫尔辛基宣言》及之后的修订版或类似的伦理标准.本研究豁免患者知情同意

**Ethical Approval** All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of Children’s Hospital Zhejiang University School of Medicine (2026-IRB-0046-P-01), and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The exemption from informed consent for this study was approved

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**Conflict of Interests** The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2026. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

## 参考文献(References)

- [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] OBERLE E J, HARRIS J G, VERBSKY J W. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis-epidemiology and management approaches[J]. *Clin Epidemiol*, 2014, 6: 379-393.
- [3] RINGOLD S, ANGELES-HAN S T, 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 Rheumatol*, 2019, 71(6): 846-863.
- [4] RAVELLI A, MARTINI A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2003, 21(5 Suppl 31): S89-S93.
- [5] FLATØ B, LIEN G, SMERDEL A, et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years[J]. *J Rheumatol*, 2003, 30(2): 386-393.
- [6] SHISHOV M, WEISS P F, LEVY D M, et al. 25 years of biologics for the treatment of pediatric rheumatic disease: advances in prognosis and ongoing challenges [J]. *Arthritis Care Res*, 2025, 77(5): 573-583.
- [7] ØSTERGAARD M, PETERFY C, CONAGHAN P, et al. OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system[J]. *J Rheumatol*, 2003, 30(6): 1385-1386.
- [8] 亚太医学生物免疫学会儿童过敏免疫风湿病分会,《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 儿童免疫相关性疾病临床实用热点问题专家建议系列之二——中国儿童结缔组织疾病相关间质性肺病变诊治专家建议[J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(3): 174-179. Asia-Pacific Society of Medical Immunology, Pediatric Allergy, Immunology and Rheumatology Branch, Editorial Board of the China Journal of Practical Pediatrics. Recommendations series of experts on clinical practical hot issues of children’s immune related diseases——expert recommendations on diagnosis and treatment of pediatric connective tissue disease-related interstitial lung disease in China[J]. *Chinese Journal of Practical Pediatrics*, 2020, 35(3): 174-179. (in Chinese)
- [9] CONSOLARO A, BRACCIOLINI G, RUPERTO N, et al. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(7): 2366-2374.

- [10] 曾泽漂. 58例多关节型幼年特发性关节炎临床特点分析[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2024.  
ZENG Zeli. Analysis of clinical characteristics of 58 case of polyarticular juvenile idiopathic arthritis[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2024. (in Chinese)
- [11] NATALINI J G, BAKER J F, SINGH N, et al. Autoantibody seropositivity and risk for interstitial lung disease in a prospective male-predominant rheumatoid arthritis cohort of U.S. veterans[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2021, 18(4): 598-605.
- [12] KIM Y, YANG H I, KIM K S. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14509.
- [13] KIM B G, LEE H, EUN Y, et al. Association between rheumatoid arthritis and interstitial lung disease and impact of serologic status: a large-scale longitudinal study[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 4885.
- [14] 姜丽娇, 卢美萍, 郭莉, 等. 非全身型幼年特发性关节炎患儿外周血T辅助细胞1/2细胞因子水平分析[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2016, 45(3): 281-286.  
JIANG Lijiao, LU Meiping, GUO Li, et al. Serum levels of Th1/Th2 cytokines in children with non-systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)*, 2016, 45(3): 281-286. (in Chinese)
- [15] RATH T, BILLMEIER U, WALDNER M J, et al. From physiology to disease and targeted therapy: interleukin-6 in inflammation and inflammation-associated carcinogenesis[J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(4): 541-554.
- [16] TAMURA T, UDAGAWA N, TAKAHASHI N, et al. Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(24): 11924-11928.
- [17] PALMQVIST P, PERSSON E, CONAWAY H H, et al. IL-6, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M stimulate bone resorption and regulate the expression of receptor activator of NF-kappa B ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappa B in mouse calvariae[J]. *J Immunol*, 2002, 169(6): 3353-3362.
- [18] MONTERO P, MILARA J, ROGER I, et al. Role of JAK/STAT in interstitial lung diseases; molecular and cellular mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6211.
- [19] BRUNNER H I, RUPERTO N, ZUBER Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab for polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis in the open-label two-year extension of a phase III trial[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(3): 530-541.
- [20] GAZDA A, NAISHTETIK I, KOŁODZIEJCZYK B, et al. Clinical outcomes of tocilizumab therapy in polyarticular and systemic juvenile idiopathic arthritis: a single-center analysis (2018—2022)[J]. *Rheumatol Int*, 2024, 44(12): 2949-2959.
- [21] OEN K, MALLESON P N, CABRAL D A, et al. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort[J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(9): 1989-1999.
- [22] GUZMAN J, OEN K, TUCKER L B, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(10): 1854-1860.
- [23] GE L, GAO Y, CHEN X, et al. Comparative efficacy and safety of etanercept and adalimumab in the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis[J]. *BMC Pediatr*, 2025, 25(1): 242.
- [24] NOZAWA T, IWATA N, IGARASHI T, et al. Correction: safety and effectiveness of intravenous abatacept for polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: an all-case postmarketing surveillance study[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2025, 23(1): 25.
- [25] BRUNNER H I, RUPERTO N, RAMANAN A V, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab in clinical trials of polyarticular or systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. *Rheumatology*, 2024, 63(9): 2535-2546.
- [26] IMAN K, AKTER L, RAHMAN M M, et al. Treatment of refractory poly articular course juvenile idiopathic arthritis with tofacitinib: extended experience from Bangladesh[J/OL]. *PLoS One*, 2025, 20(1): e0312174.
- [27] YAMASAKI Y, NAKAMURA A, KUBOTA T, et al. Rheumatoid factor value for determining the first biologic agent to use for non-systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. *Mod Rheumatol*, 2023, 33(6): 1171-1175.
- [28] HOFMAN Z L M, ROODENRIJS N M T, NIKIPHOROU E, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: what have we learned and what do we still need to learn[J]. *Rheumatology*, 2025, 64(1): 65-73.
- [29] BOBBIO-PALLAVICINI F, CAPORALI R, ALPINI C, et al. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(3): 302-307.
- [30] TOGASHI T, ISHIHARA R, WATANABE R, et al. Rheumatoid factor: diagnostic and prognostic performance and therapeutic implications in rheumatoid arthritis[J]. *J Clin Med*, 2025, 14(5): 1529.
- [31] KUBO S, NAKAYAMADA S, NAKANO K, et al. Comparison of efficacy of TNF inhibitors and abatacept in patients with rheumatoid arthritis; Adjusted with propensity score matching[J]. *Clin Immunol*, 2018, 191: 67-74.
- [32] MANNION M L, AMIN S, BALEVIC S, et al. Comparative effectiveness of a second tumor necrosis factor inhibitor versus a non-tumor necrosis factor biologic in the treatment of patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis[J]. *Arthritis Care Res*, 2024, 76(8): 1090-1098.

[本文编辑 余方 刘丽娜]