DOI:10.16016/j.2097-0927.202403053

幼年特发性关节炎并发葡萄膜炎的临床特征及危险因素分析

张 燕[1],肖 欢[1],罗 冲[1],唐雪梅[1],周 娟[1,2] 400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院风湿免疫科,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童感染免疫重庆市重点实验室/儿童发育疾病研究教育部重点实验室[1];511399 广州,广州医科大学附属妇女儿童医疗中心过敏风湿免疫科[2]

[**摘要**] **目的** 分析幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)患儿并发葡萄膜炎的危险因素及临床特征。**方法** 采用病例-对照研究设计方案,纳入 2016 年 6 月至 2023 年 6 月重庆医科大学附属儿童医院收治的 JIA 相关性葡萄膜炎(juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis, JIA-U)患儿 30 例,以及同期年龄、性别相匹配的诊断为 JIA 的患儿 36 例。分析患儿一般情况、实验室检测指标及影像学诊断结果等临床特征;通过单因素及多因素回归分析,验证幼年特发性关节炎并发葡萄膜炎的危险因素。**结果** JIA-U 大多为双眼发病(63.3%,19/30),以前葡萄膜炎为主(86.7%,26/30),起病隐匿,大多于 JIA 确诊后发生(60.0%,18/30),仅 30%有眼部不适或视力下降表现。单因素分析显示:少关节型 JIA、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)阴性、抗环瓜氨酸肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-CCP)阴性患儿更易并发 JIA-U,2 组间差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析表明:RF 阴性为 JIA-U 发生的独立危险因素($OR=5.400$,95%CI:1.033~28.227,$P=0.046$)。**结论** JIA-U 常双眼发病,前葡萄膜炎最常见,早期一般无明显眼部症状,不易识别。少关节型、RF 阴性、anti-CCP 抗体阴性是 JIA 患儿并发 JIA-U 高危因素。

[**关键词**] 幼年特发性关节炎;幼年特发性关节炎相关性葡萄膜炎;危险因素
[**中图法分类号**] R181.23; R725.932; R773.9 [**文献标志码**] A

Clinical characteristics and risk factors of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis

ZHANG Yan[1], XIAO Huan[1], LUO Chong[1], TANG Xuemei[1], ZHOU Juan[1,2] [1]Department of Rheumatology and Immunology, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Infection and Immunity, Key Laboratory of Child Development and Disorders of Ministry of Education, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400014; [2]Department of Allergy, Rheumatology and Immunology, Women and Children's Medical Center of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong Province, 511399, China

[**Abstract**] **Objective** To analyze the risk factors and clinical characteristics of uveitis in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). **Methods** A retrospective case-control study was conducted on 30 children with JIA-associated uveitis (JIA-U) and 36 age- and gender-matched children diagnosed as simple JIA admitted to Children's Hospital of Chongqing Medical University from June 2016 to June 2023. The clinical data, laboratory indicators and radiological findings were collected, and analyzed for the risk factors for JIA-U with univariate and multivariate analysis. **Results** In this study, JIA-U mostly occurred in both eyes (63.3%, 19/30), with anterior uveitis as the main cause (86.7%, 26/30), insidious onset, and mostly occurred after JIA diagnosis (60.0%, 18/30), and only 30% showing ocular discomfort or visual

[**基金项目**] 国家重点研发计划项目(2021YFC2702003);重庆医科大学未来医学青年创新团队支持计划(W0114);重庆渝中区科技局科研项目(20210136)

[**通信作者**] 周 娟,E-mail:zhoujuan1112@aliyun.com

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

impairment. Univariate analysis showed that the JIA children with oligoarthritis JIA, negative rheumatoid factor (RF) and negative anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP) were prone to be complicated with uveitis ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis indicated that RF negativity was an independent risk factor for development of JIA-U ($OR = 5.400$, 95% CI: 1.033 ~ 28.227, $P = 0.046$). **Conclusion** JIA-U often develops in both eyes, anterior uveitis is the most common, and it mostly diagnosed after JIA. It has no obvious eye symptoms in the early stage and thus is not easily recognized. Oligoarthritis JIA, RF-negative, and anti-CCP antibody-negative are the high-risk factors for the complication of JIA-U in children with JIA.

[**Key words**] juvenile idiopathic arthritis; juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis; risk factors

Supported by the National Key R&D Program of China (2021YFC2702003), the Supporting Program for Youth Innovation Group in Future Medicine of Chongqing Medical University (W0114), and the Scientific Research Project of Chongqing Yuzhong District Bureau of Science and Technology (20210136).
Corresponding author: ZHOU Juan, E-mail: zhoujuan1112@aliyun.com

幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)是儿童最常见的慢性风湿性疾病,以慢性关节炎为主要特征,可伴有全身多系统受累,是造成小儿后天残疾首要原因[1]。JIA 最常见的关节外表现为葡萄膜炎,可继发白内障、青光眼、带状角膜病变、视神经炎及黄斑水肿等并发症[2-3],严重可导致永久性视力损害,是后天继发性失明的重要因素之一,严重影响患儿远期生存质量。

幼年特发性关节炎相关性葡萄膜炎(juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis, JIA-U)早期症状不典型,无特异性生物学检测指标[4-5],因此,早期发现高危患儿,并及时予以治疗对改善预后至关重要。本研究通过回顾性对比分析 JIA 与 JIA-U 患儿的临床特征,探究 JIA-U 发生的危险因素,为其早期识别、及时诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用病例-对照研究设计方案,收集 2016 年 6 月至 2023 年 6 月期间重庆医科大学附属儿童医院风湿免疫科收治的 JIA-U 患儿 30 例,诊断标准按照 2001 年国际风湿病协会联盟 JIA 诊断标准[6],以及仅诊断为 JIA 患儿的病历资料 36 例。JIA-U 组纳入标准:JIA 患儿经眼科诊断合并葡萄膜炎,葡萄膜炎诊断及分类参考 2005 年分类及诊断标准[7]。JIA-U 组排除标准:合并外伤、其他免疫性疾病及感染性疾病所致葡萄膜炎。JIA 组纳入标准:同期与 JIA-U 组年龄性别相匹配的仅诊断为 JIA 的患儿。JIA 组排除标准:JIA 患儿合并其他自身免疫性或感染性疾病、恶性肿瘤。该研究已通过重庆医科大学附属儿童医院医学伦理委员会批准(2024 年伦审研第 33 号)。

1.2 临床资料及实验室指标

通过电子病历系统收集患儿年龄、性别、JIA 亚型、关节外症状(皮疹、发热)、病程等临床特征资料,以及外周血白细胞(white blood cell, WBC)计数、血小板(platelet, PLT)计数、外周血淋巴细胞绝对计数(absolute lymphocyte count, ALC)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、免疫球蛋白(IgA、IgE、IgG、IgM),自然杀伤(natural killer, NK)细胞比例,簇分化抗原 19(cluster of differentiation 19, CD19)细胞以及流式细胞术检测的外周血细胞因子[白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)]水平,定性分析抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(anti-cycliccitrullinated peptide antibody, anti-CCP)、人白细胞抗原 B27(human leukocyte antigen B27, HLA-B27)等实验室检查资料。结合近年来有关 JIA 并发 JIA-U 的危险因素研究以及专家共识[5, 8-9],本研究将年龄以(<7 岁,≥7 岁),病程(>4 年,≤4 年)进行划分。

1.3 眼部专科检查

眼部专科检查包括对患儿眼外观进行检查,观察结膜充血、角膜透明度情况。裂隙灯检查眼部组织,包括角膜、虹膜、晶状体和前房等炎症、感染或损伤表现,并进行眼压测量。眼底检查主要通过光相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)检查视乳头、黄斑区和视网膜的情况,观察视神经乳头的颜色、边界和形状,黄斑区结构是否正常,视网膜血管有无异常,视网膜是否存在出血、渗出、色素沉着、脱离等情况。

1.4 影像学检查

关节超声检查髋关节、膝关节、肘关节、踝关节、腕关节等受累关节部位,测量滑膜厚度,判断滑膜组织增厚及肿胀情况,检查关节积液、滑膜血供改变、皮下软组织肿胀等情况。关节磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查髋关节、骶髂关节等受累

部位,根据不同的序列,T1 加权、T2 加权、质子密度加权图像、增强扫描等识别异常信号,包括滑膜增厚、关节积液、炎性改变、骨质破坏、血管病变、韧带及软骨损伤等情况。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,2 组间采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(%)表示,用 χ^2 检验或 Fisher 确切检验对 2 组进行单因素分析[当超过五分之一的理论频数(1<T<5)或有一个及以上理论频数<1 时,使用 Fisher 确切概率法]。将单因素组间比较中 $P<0.05$ 的变量进行多因素 Logistic 回归方程分析,最终得到 JIA-U 发生的独立危险因素,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征单因素分析

66 例 JIA 患儿,男性 31 例,女性 35 例。其中,JIA-U 组 30 例,男性 15 例,女性 15 例,年龄(8.9±4.5)岁,平均病程 2.8(0.1, 5.8)年;JIA 组 36 例,男性 16 例,女性 20 例,年龄(7.2±4.4)岁,平均病程 1.1(0.1, 8.8)年;2 组男女比例分别为 1∶1 和 4∶5。2 组在 JIA 亚型(少关节型、附着点炎症相关型、多关节型或全身型)分布差异有统计学意义($P=0.020$)。但其他临床特征[如:年龄(<7 岁或≥7 岁)、性别、病程(≤4 年或>4 年)、合并关节外症状等]2 组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表 1。

2.2 实验室检查单因素分析

WBC、ALC、PLT、ESR、CRP、LDH 水平、ANA、细胞因子 IL-6、TNF-α、IL-10 水平、免疫球蛋白 IgA、IgE、IgG、IgM 水平、$CD19^+$ 比例升高、NK 比例升高、CD4/CD8 升高,2 组间差异均无统计学意义($P>0.05$),但 2 组间 RF($P=0.010$)及 anti-CCP 抗体($P=0.003$)差异有统计学意义,JIA-U 患儿 RF 阴性及 anti-CCP 抗体阴性比单纯 JIA 更常见,见表 2、3。

表 1 单纯 JIA 和 JIA-U 患儿临床特征 [例(%)]

临床特征	JIA ($n=36$)	JIA-U ($n=30$)	χ^2	P
年龄			0.073	0.787
<7 岁	18(50.0)	14(46.7)		
≥7 岁	18(50.0)	16(53.3)		
性别			0.203	0.652
男	16(44.4)	15(50.0)		
女	20(55.6)	15(50.0)		
JIA 类型			—	0.020[a]
少关节型	12(33.3)	15(50.0)		
附着点炎症相关型	9(25.0)	11(36.6)		
全身型	1(2.8)	2(6.7)		
RF 阴性多关节型	6(16.7)	2(6.7)		
RF 阳性多关节型	8(22.2)	0		
关节外症状			—	0.452[a]
伴随关节外症状	3(8.3)	5(16.7)		
不伴随关节外症状	33(91.7)	25(83.3)		
病程			2.523	0.112
≤4 年	26(72.2)	16(53.3)		
>4 年	10(27.8)	14(46.7)		

a:采用 Fisher 检验确切概率法

表 2 JIA 和 JIA-U 患儿血液学指标水平单因素分析 [$\bar{x}\pm s$,例(%),$M(P_{25},P_{75})$]

指标	JIA 组($n=36$)	JIA-U 组($n=30$)	$\chi^2/t/Z$	P
WBC/$\times10^9$/L	7.96(6.00,10.53)	8.09(6.57,11.38)	−0.431	0.061
ALC/$\times10^9$/L	2.65(2.13,3.79)	2.31(1.78,3.86)	−1.133	0.257
PLT/$\times10^9$/L	378.89±117.41	432.17±107.12	0.074	0.061
ESR/(mm/h)	25.00(16.25,57.50)	43.00(20.75,82.25)	−1.803	0.071
CRP/(mg/L)	8.00(8.00,19.27)	13.50(8.00,36.00)	−1.443	0.149
LDH/(U/L)	201.00(176.00,251.25)	201.00(170.45,242.75)	−0.052	0.959
IgA/(g/L)	2.19(1.04,2.74)	1.97(1.17,2.75)	−0.135	0.892
IgE/(U/mL)	64.85(26.80,162.00)	37.85(11.23,107.50)	−1.636	0.102
IgG/(g/L)	13.67±3.42	14.02±4.12	0.377	0.707
IgM/(g/L)	1.63(1.32,2.15)	1.57(1.24,1.87)	−0.934	0.350
NK 比例升高	1(2.8)	3(10.0)	—	0.108[a]
$CD19^+$比例升高	2(5.6)	3(10.0)	—	0.089[a]
CD4/CD8 升高	5(13.9)	5(16.7)	5.343	0.140
HLA-B27(+)	8(22.2)	10(33.3)	2.811	0.245
ANA(+)	8(22.2)	9(30.0)	0.607	0.738
RF(−)	20(55.6)	27(90.0)	—	0.010[a]
anti-CCP(−)	19(52.8)	26(86.7)	—	0.003[a]

a:采用 Fisher 检验确切概率法;NK 正常参考区间值为 7%~31%;CD4/CD8 正常参考区间值为 0.98~1.94

2.3 影像学检查单因素分析

MRI 检查结果显示:29 例 JIA 患儿和 20 例 JIA-U 患儿检查异常率差异无统计学意义[86.2%(25/29) *vs* 80%(16/20),$P=0.785$];异常表现形式依次为关节积液合并滑膜增厚、单纯关节积液、单纯滑膜增厚及其他关节腔信号异常,2 组间差异亦没有统计学意义($P>0.05$,表 4)。

关节超声检查结果显示:35 例 JIA 患儿和 26 例 JIA-U 患儿在关节滑膜增厚、关节积液、关节滑膜血供改变异常表现形式上,2 组间差异均没有统计学意义($P>0.05$,表 5)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析

将 2 组数据中单因素分析差异有统计学意义的指标进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 RF 阴性($P=0.046$,$OR=5.400$,95% CI:1.033~28.227)为 JIA-U 发生的独立危险因素(表 6)。

2.5 JIA-U 眼部临床特征

患儿常见临床症状为视力损害(30.0%,9/30),眼部不适(30.0%,9/30),如眼部红肿、疼痛等,大多数葡萄膜炎(70.0%,21/30)确诊时无明显眼部症状。通过眼外观检查,最常见表现为眼红伴结膜充血(23.3%,7/30),其余无明显异常。通过眼裂隙灯检查,角膜后沉积物(keratic precipitate, KP)阳性多见(60%,18/30),Tyn 阳性(43.3%,13/30),虹膜粘连少见。JIA-U 组多为双眼发病(63.3%,19/30),发生于 JIA 确诊后(60.0%,18/30),解剖类型以前葡萄膜炎常见(86.7%,26/30),前葡萄膜炎中以双眼发病居多(65.4%,17/26)。

表 3 JIA 和 JIA-U 患儿细胞因子水平单因素分析[$M(P_{25},P_{75})$]

细胞因子	JIA($n=34^a$)	JIA-U($n=19^a$)	Z	P
IL-6/(pg/mL)	13.70(2.33,49.13)	34.01(10.9,62.28)	−1.224	0.221
TNF-α/(pg/mL)	0.86(0.13,4.10)	1.01(0.17,2.50)	−0.009	0.993
IL-10/(pg/mL)	2.31(1.13,4.58)	2.56(1.70,3.35)	−0.686	0.493

a:部分患儿未检测 IL-6、TNF-α、IL-10,这部分只纳入受检患儿的数据分析

表 4 JIA 和 JIA-U 患儿关节 MRI 检查结果单因素分析[例(%)]

指标	JIA 组($n=29^b$)	JIA-U 组($n=20^b$)	χ^2	P
关节积液合并滑膜增厚	10(34.5)	6(30.0)		
单纯关节积液	7(24.1)	4(20.0)		
单纯滑膜增厚	2(6.9)	0	−	0.785[a]
其他关节腔异常信号	6(20.7)	6(30.0)		
正常	4(13.8)	4(20.0)		

a:采用 Fisher 检验确切概率法;b:部分患儿未行关节 MRI 检查,这部分只纳入受检患儿的数据分析

表 5 JIA 和 JIA-U 患儿关节超声检查结果单因素分析[例(%)]

项目	分级	JIA 组($n=35^a$)	JIA-U 组($n=26^a$)	Z	P
关节超声滑膜增厚	0	13(37.2)	12(46.2)		
	Ⅰ	11(31.4)	9(34.6)	−1.044	0.297
	Ⅱ	7(20.0)	4(15.4)		
	Ⅲ	4(11.4)	1(3.8)		
关节超声积液	0	10(28.6)	6(23.1)		
	Ⅰ	15(42.9)	14(53.9)	−0.094	0.925
	Ⅱ	7(20.0)	3(11.5)		
	Ⅲ	3(8.5)	3(11.5)		
关节超声滑膜血供	0	27(77.2)	21(80.8)		
	Ⅰ	4(11.4)	3(11.5)	−0.337	0.736
	Ⅱ	2(5.7)	0		
	Ⅲ	2(5.7)	2(7.7)		

a:部分患儿未行关节超声检查,这部分只纳入受检患儿的数据分析

表 6 JIA 和 JIA-U 患儿辅助检查结果多因素 Logistic 回归分析

指标	β	标准误	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
RF(−)	1.686	0.844	3.994	0.046	5.400	1.033	28.227
anti-CCP(−)	1.125	0.672	2.792	0.094	3.079	0.824	11.503
少关节型 JIA	0.693	0.508	1.860	0.173	2.000	0.739	5.416

3 讨论

JIA 是儿童最常见的风湿性疾病,而 JIA-U 是其最常见的关节外表现[10],患病率 11%~38%[11]。控制不佳的葡萄膜炎可影响患儿视力,甚至致永久性的视力丧失。由于 JIA-U 早期表现具有隐匿性[12],亟待发现 JIA-U 危险因素及临床特征,及时干预,改善预后。

3.1 JIA 并发葡萄膜炎危险因素分析

本研究发现各亚型 JIA 中,并发葡萄膜炎者以少关节型最为常见,达到 50%(15/30),建议少关节型 JIA 患儿常规进行眼科检查。同时,JIA-U 组 RF 抗体阴性率 90.0%(27/30)明显高于 JIA 组 55.6%(20/36),提示 RF 抗体阴性是 JIA 并发葡萄膜炎的独立危险因素,这与其他研究学者研究相类似[13]。此外,JIA-U 组 anti-CCP 抗体阴性率 86.7%(26/30)明显高于单纯 JIA 组 52.8%(19/36),提示 anti-CCP 抗体阴性是 JIA-U 危险因素,这与此前报道的 anti-CCP 抗体阴性是日本以及白种人群 JIA-U 危险因素的研究结果[14]相类似。RF 和 anti-CCP 抗体是 JIA 重要血清学指标,近年来血清学阴性患者群体越来越受到关注,虽然关节症状不如血清学阳性患者突出,但治疗应答率并不理想[15-16]。本研究发现,RF 和 anti-CCP 抗体阴性 JIA 患儿更容易并发葡萄膜炎,提示这些血清学阴性的患者更需要关注关节外的损伤,这是在 JIA 的诊治中需要重视的问题。此外,RF 和 anti-CCP 抗体是与关节炎症和损伤相关的血清学标记,也亟待研究发现眼部损害特异性的血清学标志。

其他一些研究报道还发现 JIA-U 的可能预测因素,包括 ANA 阳性、女性、<7 岁早发 JIA、病程<4 年、维生素 D 降低、过敏/过敏药物、HLA-B27 阳性[17-19]。这与本研究的结果有不同,考虑可能与样本数量、人种、研究设计等多种因素相关。JIA-U 起病症状隐匿,早期不易识别,患儿就诊不及时,以及年幼患儿对疾病症状难以准确描述,导致病程延长,确诊年龄及时间延迟。JIA-U 非常见病及多发病,本研究可纳入样本量尚少,有待未来大样本前瞻性队列研究进一步验证和拓展本研究的结论。

JIA 的关节炎症损伤程度通常与患儿的炎症反应严重程度呈正相关[20],实验室炎症指标细胞因子 TNF-α、IL-6 等炎症因子,ESR、CRP 炎症指标明显升高,影像学表现为关节积液、滑膜增厚等。本研究发现 JIA-U 患儿的上述全身炎症指标和关节局部影像学改变与 JIA 组没有显著区别,提示眼部损害是组织特异性,与 JIA 全身和关节炎症反应并不平行。

3.2 JIA-U 临床特征分析

JIA-U 解剖上可分为前、中、后葡萄膜炎和全葡萄膜炎[17],本研究发现 86.7%JIA-U 临床类型为前葡萄膜炎,这与既往研究结果相符[2, 12-13]。JIA-U 可突然或隐匿发病,持续时间短(≤3 个月)或长(>3 个月)。时间模式被描述为急性(突然发作,持续时间有限),复发性(反复发作,间隔有持续时间≥3 个月的无活动期)或慢性(持续性葡萄膜炎,在停止治疗后 3 个月复发)[21]。急性前葡萄膜炎为间歇性、单侧发病,发病时眼部症状较明显,如突发红眼、疼痛和畏光[5]。慢性前葡萄膜炎在 10%~20%的 JIA 患儿中发生,通常无症状,发作时很少有关节炎活动证据。本研究中 JIA-U 患儿确诊时多无明显症状(21/30,70%),少数症状以眼部红肿及视物模糊为主,早期难以识别。因此,应通过定期眼部检查(如裂隙灯检查)及时发现。

综上所述,JIA-U 好发双眼,前葡萄膜炎最常见,早期症状不明显,血清 RF 及 anti-CCP 抗体阴性的少关节型 JIA 患儿为好发人群,眼部病变和全身炎症及关节炎程度并无明确相关性,高危人群常规眼科检查并定期随访,对于早期发现、及时诊治至关重要。

参考文献:

[1] 储卫红,彭韶. 幼年特发性关节炎相关性葡萄膜炎及其不良预后危险因素的研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(10): 786-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.10.016.
CHU W H, PENG S. Research progress in the risk factors of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis and its severe visual outcome[J]. Chin J Pediatr, 2018, 56(10): 786-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.10.016.

[2] SEN E S, DICK A D, RAMANAN A V. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2015, 11(6): 338-348. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.20.

[3] VAN MEERWIJK C, KUIPER J, VAN STRAALEN J, *et al*. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2023, 31(10): 1906-1914. DOI: 10.1080/09273948.2023.2278060.

[4] STORWICK J A, BRETT A C, BUHLER K, *et al*. Prevalence and titres of antinuclear antibodies in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Autoimmun Rev, 2022, 21(6): 103086. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103086.

[5] 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.

The Subspecialty Group of Immunology of the Society of Pediatrics of Chinese Medical Association, Chinese Alliance of Pediatric Rheumatic and Immunologic Diseases, Alliance of Rheumatic and Immunologic Diseases. Chinese expert consensus on juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (2023)[J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp, 2023, 14(2): 247-256. DOI: 10.12290/xhyxzz.2023-0090.

[6] 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.

[7] JABS D A, NUSSENBLATT R B, ROSENBAUM J T, *et al*. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop[J]. Am J Ophthalmol, 2005, 140(3): 509-516. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.03.057.

[8] ANGELES-HAN S T, 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, 2019, 71(6): 703-716. DOI: 10.1002/acr.23871.

[9] MALEKI A, PATEL P D, FOSTER C S. Juvenile idiopathic arthritis and its associated uveitis[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2023, 19(9): 1157-1169. DOI: 10.1080/1744666X.2023.2231154.

[10] CLARKE S L N, MAGEEAN K S, CARLTON H, *et al*. "Environmental risk factors associated with juvenile idiopathic arthritis associated uveitis: a systematic review of the literature"[J]. J Ophthalmic Inflamm Infect, 2021, 11(1): 15. DOI: 10.1186/s12348-021-00247-1.

[11] ANGELES-HAN S T, PELAJO C F, VOGLER L B, *et al*. Risk markers of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry[J]. J Rheumatol, 2013, 40(12): 2088-2096. DOI: 10.3899/jrheum.130302.

[12] SEN E S, RAMANAN A V. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis[J]. Clin Immunol, 2020, 211: 108322. DOI: 10.1016/j.clim.2019.108322.

[13] 曹雨金, 方旺, 梁芳芳, 等. 幼年特发性关节炎相关葡萄膜炎42例临床特征及视力预后因素分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(7): 512-515, 522. DOI: 10.19538/j.ek2022070609.
CAO Y J, FANG W, LIANG F F, *et al*. Clinical characteristics and visual prognosis factors of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: an analysis of 42 cases[J]. Chin J Pract Pediatr, 2022, 37(7): 512-515, 522. DOI: 10.19538/j.ek2022070609.

[14] YASUMURA J, YASHIRO M, OKAMOTO N, *et al*. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ)[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2019, 17(1): 15. DOI: 10.1186/s12969-019-0318-5.

[15] LENTI M V, ROSSI C M, MELAZZINI F, *et al*. Seronegative autoimmune diseases: a challenging diagnosis[J]. Autoimmun Rev, 2022, 21(9): 103143. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103143.

[16] PAALANEN K, PUOLAKKA K, NIKIPHOROU E, *et al*. Is seronegative rheumatoid arthritis true rheumatoid arthritis? A nationwide cohort study[J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(5): 2391-2395. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa623.

[17] NORDAL E B, SONGSTAD N T, BERNTSON L, *et al*. Biomarkers of chronic uveitis in juvenile idiopathic arthritis: predictive value of antihistone antibodies and antinuclear antibodies[J]. J Rheumatol, 2009, 36(8): 1737-1743. DOI: 10.3899/jrheum.081318.

[18] PETTY R E, ZHENG Q. Uveitis in juvenile idiopathic arthritis[J]. World J Pediatr, 2020, 16(6): 562-565. DOI: 10.1007/s12519-019-00331-6.

[19] HAASNOOT A J W, SCHILHAM M W, KAMPHUIS S, *et al*. Identification of an amino acid motif in HLA-DRβ1 that distinguishes uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70(7): 1155-1165. DOI: 10.1002/art.40484.

[20] 冯烨, 张宇, 周娟, 等. 血清淀粉样蛋白A水平在幼年特发性关节炎疾病活动度评估中的价值分析[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(19): 1933-1938. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201704033.
FENG Y, ZHANG Y, ZHOU J, *et al*. Clinical value of serum amyloid A in assessment of disease activity for juvenile idiopathic arthritis[J]. J Third Mil Med Univ, 2017, 39(19): 1933-1938. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201704033.

[21] ROSINA S, NATOLI V, SANTANIELLO S, *et al*. Novel biomarkers for prediction of outcome and therapeutic response in juvenile idiopathic arthritis[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2021, 17(8): 853-870. DOI: 10.1080/1744666X.2021.1945441.

(**收稿**:2024-03-13;**修回**:2024-04-19)
(编辑 李 玥)