·综 述·

幼年型特发性关节炎治疗进展：从传统疗法到精准靶向

李诗豪，景烁岚，杨湘琳，董丽群*
（四川大学华西第二医院儿科，四川成都 610041）

摘要：幼年型特发性关节炎（juvenile idiopathic arthritis，JIA）是儿童常见的结缔组织疾病，主要特征为慢性关节炎，常伴全身性损害。JIA 主要治疗目标为控制症状、提升患儿生活质量。传统合成改善病情抗风湿药、糖皮质激素及非甾体抗炎药为 JIA 治疗的重要组成部分，但长期应用往往伴随诸多不良反应。21 世纪以来，生物制剂与小分子靶向药物凭借其对免疫反应的精准调控，极大改善 JIA 患儿预后。现系统梳理 JIA 治疗方案发展历程，并对未来研究方向进行展望，旨在为临床提供借鉴。

关键词：幼年型特发性关节炎；生物制剂；小分子靶向治疗；精准医学
中图分类号：R725.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2026)04-0435-006
引用：李诗豪, 景烁岚, 杨湘琳, 等. 幼年型特发性关节炎治疗进展：从传统疗法到精准靶向[J]. 世界临床药物, 2026, 47(4): 435-440. DOI：10.13683/j.wph.2026.04.013

Advances in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: from traditional therapy to precision targeted therapy

LI Shihao, JING Shuolan, YANG Xianglin, DONG Liqun*
(*Department of Pediatric, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China*)

Abstract: Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a common connective tissue disease in children, mainly characterized by chronic arthritis and often accompanied by systemic damage. The main therapeutic goals of JIA are to suppress symptoms and improve the quality of life of children. Conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, glucocorticoids, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs are important components of JIA treatment, but long-term use is often associated with many adverse reactions. Since the 21st century, biological agents and small molecule targeted drugs have greatly improved the prognosis of children with JIA through precise regulation of immune responses. This article systematically reviewed the development history of JIA treatment regimens and the future research directions have been prospectively discussed, aiming to provide reference for clinical practice.

Key words: juvenile idiopathic arthritis; biological agents; small molecule targeted therapy; precision medicine

难治性幼年型特发性关节炎（juvenile idiopathic arthritis，JIA）是儿童时期最常见的慢性风湿病，目前临床治疗缓解率仍仅为 35% ～ 61%[1]。在接受如免疫抑制剂、激素等传统方案治疗后，部分 JIA 患儿病情仍未能有效控制，常伴如葡萄膜炎（uveitis）、弥漫性实质性肺疾病（diffuse parenchymal lung disease）和巨噬细胞活化综合征（macrophage activation syndrome，MAS）等严重并发症，且可能面临药物不良反应，这使得 JIA 的临床治疗复杂性

收稿日期：2025-01-16；**修回日期：**2025-04-15
作者简介：李诗豪，主治医师，研究方向：儿科。
通信作者：董丽群，主任医师，研究方向：儿科。

显著增加[2]。

目前，JIA的治疗目标包括实现非活动性疾病状态和缓解症状。生物制剂可显著改善JIA患儿临床预后，使其2年内活动性疾病发生率降至22%[3]。“目标导向治疗”策略通过及时调整生物制剂的使用，帮助患儿在最短时间内达到非活动性疾病状态并持续缓解症状，提高生活质量[4]。JIA患儿通常表现出显著耐药性，临床上改善病情抗风湿药（disease-modifying anti-rheumatic drugs，DMARDs）平均治疗失败率高达3.8%[5]。随着对生物制剂与小分子靶向药物的研究深入，难治性JIA的治疗方案的可选择性增多。现系统梳理JIA治疗理念与方案的演进，剖析不同阶段核心药物的临床价值，并对未来研究方向进行展望。

1 传统治疗时代：从症状缓解到疾病控制

1.1 非甾体抗炎药（nonsteroidal anti-inflammatory drugs，NSAIDs）

在20世纪70年代前，JIA的治疗主要依赖如阿司匹林（aspirin）、布洛芬（ibuprofen）等NSAIDs。NSAIDs能有效缓解患者关节疼痛和炎症，但无法阻止疾病长期进展，且长期使用可能引发肝毒性。1980年，萘普生（naproxen）成为首个被美国食品药品监督管理局批准用于治疗JIA的NSAIDs，标志着药物治疗的初步规范化。

1.2 糖皮质激素

自1980年，糖皮质激素开始被用于重症JIA的治疗，其能迅速改善症状，尤其适用于全身型JIA（systemic juvenile idiopathic arthritis，sJIA）患者的发热和浆膜炎控制。然而，超过56%的重症JIA患者长期使用糖皮质激素后，生长速度明显下降，骨质疏松（osteoporosis）风险显著增加[6]。1988年，甲基强的松龙（methylprednisolone）冲击疗法的引入为重症JIA患者提供了新的治疗选择。然而，激素依赖现象普遍存在，约50%的患者在减量后6个月内复发[7]。

1.3 传统合成DMARDs（conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs，csDMARDs）

1990年，甲氨蝶呤（methotrexate）的广泛应用成为JIA治疗的重大突破。研究[8]显示，皮下注射甲氨蝶呤（每周10～15 mg/m^2）6个月后，40%～60%的多关节型JIA（polyarticular juvenile idiopathic arthritis，pJIA）患者达到美国风湿病学会儿科疗效标准（American College of Rheumatology Pediatrics，ACR Pedi）的缓解标准。然而，甲氨蝶呤药物相关肝酶升高和胃肠道反应，使得其使用受限。1995年，叶酸补充方案的标准化进一步优化了MTX的安全性。然而，csDMARDs治疗失败率较高，存在关节结构破坏的进展性改变；部分葡萄膜炎患者对局部激素无反应[9]；髋关节受累者10年内置换率高达12%[10]。这一阶段的治疗探索虽未彻底攻克JIA，但为后续生物制剂时代到来奠定了基础，亦为精准治疗提供了重要参考。

2 生物制剂时代：从免疫抑制到靶向干预

2.1 肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α抑制剂

2008年，阿达木单抗获批用于JIA的治疗。阿达木单抗（adalimumab）作为一种全人源化TNF-α单克隆抗体，通过特异性中和TNF-α，阻断其促炎信号通路，在JIA的治疗占据核心地位。研究[11]显示，阿达木单抗治疗葡萄膜炎的5年无复发生存率达65%，成为JIA相关性葡萄膜炎（juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis，JIA-U）的一线治疗选择。在pJIA患者中，阿达木单抗中长期应用被证实安全、有效，能持续改善关节炎症与功能状态[12]。然而，阿达木单抗长期用药仍需警惕感染风险（严重感染率2.1%）及注射部位反应（45%）发生，还可能增加慢性前葡萄膜炎（anterior uveitis）患儿眼压升高风险（发生率7.3%）[13]。

戈利木单抗（golimumab）是一种人源单克隆抗体，可抑制内源性TNF-α与其受体相互作用。研

究[14]显示，戈利木单抗在 2 ～ 17 岁的银屑病关节炎（psoriatic arthritis，PA）患儿关节症状改善 ACR 50 应答率在 12 周为 41%，24 周提升至 59%。在成人 PA 患者中，35% ～ 38% 的活动性类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）患者分别在接受戈利木单抗 50、100 mg 后达到临床改善[15]。

2.2 白介素（interleukin，IL）-1/IL-6 拮抗剂

2.2.1 托珠单抗（tocilizumab）

托珠单抗是一种针对 IL-6 的单克隆抗体抑制剂，能有效调节免疫反应，减轻炎症，其给药方式持续革新。皮下注射托珠单抗被证实在难治性 JIA-U 患者中安全且有效，患者依从性较高，同时可在家庭环境中进行自我管理[16]。托珠单抗相关严重肝损伤包括急性肝功能衰竭（acute hepatic failure）、肝炎（hepatitis）和黄疸（jaundice），故使用时需严密监测肝功能，考虑潜在感染风险[17]。

2.2.2 卡那单抗（canakinumab）

卡那单抗作为一种 IL-1β 抑制剂，已获批用于 2 岁及以上 sJIA 患者的治疗。研究[18-19]显示，70% ～ 80% 的 sJIA 患者接受卡那单抗治疗 6 个月后达到 ACR50/70/90 缓解标准；12 个月时达到非活动性疾病的患者比例高达 85%。卡那单抗治疗 3 个月可显著减少 sJIA 患者对皮质类固醇的依赖，24 个月时停用类固醇患者比例高达 79.2%[20]。此外，卡那单抗在难治性巨噬细胞激活综合征（macrophage activation syndrome，MAS）中亦表现出良好效果。1 例难治性 MAS 患儿在接受传统治疗无效后，加用卡那单抗并定期维持治疗，最终实现疾病持续缓解并停用糖皮质激素[21]，提示卡那单抗可显著改善临床症状并减少患者对激素的依赖。

2.2.3 阿那白滞素（anakinra）

研究显示，接受阿那白滞素治疗的 sJIA 患者在第 3 个月的医生整体评估评分显著高于其他治疗组[22]；在这些患者中，用药更换为卡那单抗的占比最高（80%），而阿那白滞素整体切换率为 58.8%。提示阿那白滞素在 sJIA 的临床应用中效果佳，可能促使治疗方案的调整，获得更佳疗效；阿那白滞素的早期应用不仅改善 sJIA 疾病活动性，还显著降低疾病相关关节损伤和死亡风险，从而减少 MAS 的发生。然而，阿那白滞素价格昂贵且需每日皮下注射，使得患者依从性不高，并且其药物相关肝毒性在一些 MAS 病例中被报道[23]。

2.3 精准靶向时代：Janus 激酶（Janus kinase，JAK）抑制剂

JAK 抑制剂具有起效快速和多靶点下游效应特点，在合并症或如脱发（alopecia）、轴性疾病或炎症性肠病（inflammatory bowel disease）等复杂疾病中尤为适用。JAK 抑制剂被证实在成人 JIA 中有效[24]，故目前正被探索用于治疗儿童 JIA。

托法替布（tofacitinib）显著抑制 JAK1、JAK3，抑制 JAK2 作用较弱，能通过降低信号转导、转录活化因子 1 水平和调节相关基因表达，抑制与炎性细胞因子相关的表达。研究[25]显示，托法替布能显著改善 JIA 患儿炎症指标，未见严重感染事件。托法替布治疗 JIA 效果显著，28.8% 患者在治疗 1 个月时即达到疾病不活跃状态（疾病活动评分≤ 1），48 个月时该比例提升至 46.8%；pJIA 患者 ACR70 应答率可达 60%，且疗效随时间推移而增强。提示托法替布对 JIA 尤其是低疾病活动度的患者具有良好的长期效果和安全性[25]。

巴瑞替尼（baricitinib）是一种口服选择性 JAK1/JAK2 抑制剂，在成年 RA Ⅲ期临床试验[27]中显示出临床安全性和有效性。研究[28]显示，在对 DMARDs 反应不足或不耐受的 2 ～ 17 岁 JIA 患者中，巴瑞替尼在关节疼痛评分、肿胀评分和功能评估方面效果显著；在撤药阶段，继续使用巴瑞替尼者的复发率显著降低，表明其在维持疗效方面的优势；研究组不良事件发生率与安慰剂组相似，未观察到严重不良事件，提示巴瑞替尼的安全性良好。

乌帕替尼（upadacitinib）是一种选择性 JAK 抑

制剂，可显著抑制 JAK1，已获批用于成人中重度 RA 的治疗。因儿童 pJIA 与成人 RA 临床表现相似，故乌帕替尼在 pJIA 中的应用具有潜在研究价值。1 例年轻女性患者成年后持续经历 JIA-U，对托法替尼反应不佳转而接受乌帕替尼治疗，最终获得临床缓解 [29]。提示乌帕替尼可能为对传统治疗反应不佳的 JIA-U 患者提供一种有效的治疗选择。

2.4 新型生物制剂

司库奇尤单抗（secukinumab）是一种全人源抗 IL-17A 单克隆抗体，已被证明在成人 PA、强直性脊柱炎（ankylosing spondylitis）和非影像学轴型颈椎病（cervical spondylosis）中的疗效和安全性 [30]。司库奇尤单抗已获批用于治疗两种 JIA 亚型，分别为与附着点相关关节炎（enthesitis-related arthritis，ERA）和 PA[31]。司库奇尤单抗对 ERA、PA 患儿疗效显著，可快速改善关节炎、趾炎和鼻炎。然而，司库奇尤单抗使用者仍存在持续不受控制的疾病或治疗相关不良反应，使用时仍需谨慎 [2]。

阿巴西普（abatacept）是一种选择性 T 细胞共刺激调节剂，给药方式为静脉注射和皮下注射，近年来在 pJIA 的治疗中显示出显著潜力，对类风湿因子阳性患者的改善效果突出，尤其适用于对 DMARDs、TNF-α 抑制剂反应不足者。长期随访显示，静脉注射阿巴西普可使 pJIA 患儿持续达到 ACR Pedi 30/50/70 缓解标准，其中包括初始治疗时未达到 ACR Pedi 30 缓解者 [5]。

3 未来挑战与方向

尽管生物制剂和小分子靶向药物可显著改善 JIA 的临床结局，但当前治疗仍面临诸多挑战，未来方向可从以下维度展开。

3.1 耐药性与治疗靶点拓展

约 30% ～ 40% 的 JIA 患者对现有生物制剂无应答，耐药机制尚不明确。研究 [32] 表明，IL-18、γ- 干扰素等新型细胞因子可能在难治性 JIA 中发挥关键作用。2025 年，“肠 - 关节轴”学说揭示肠道菌群失衡通过调控胆汁酸代谢和胰高血糖素样肽（glucagon-like peptide，GLP）-1 信号通路，影响关节炎症，提示肠道法尼醇 X 受体或 GLP-1 激动剂可能成为新靶点 [33]。未来可通过如单细胞测序等多组学技术解析耐药机制，开发针对 IL-18、γ- 干扰素等靶点的二代生物制剂。

3.2 个体化治疗与生物标志物开发

JIA 的异质性要求治疗可基于生物标志物分层。抗环瓜氨酸肽抗体阳性的 pJIA 患者更易出现关节侵蚀，需早期强化治疗。2022 专家共识建议，将辅助性 T 细胞 17 的细胞水平和血清 IL-6 浓度作为疗效预测指标。近期研究 [34] 显示，sJIA 患儿血液中甘氨熊去氧胆酸水平与疾病活动度呈负相关，这为个体化用药提供了新思路。未来可建立大规模生物样本库，结合人工智能模型优化治疗决策。

3.3 联合疗法与技术创新

联合用药可能突破单药疗效瓶颈。目前指南明确建议，避免 JAK 抑制剂与 TNF-α 抑制剂联用，因当前协同研究证据不足，该联合方案可能会增加感染风险，纳米递药系统等局部治疗技术可将药物精准递送至滑膜组织，减少全身毒性，载药纳米颗粒可使动物模型关节内药物浓度提升 3 倍 [35]。超声引导下滑膜切除术等的微创手术则为难治性 JIA 患者的提供了补充治疗手段。

3.4 经济学与全球可及性

生物制剂年治疗费用高达 3 万美元，限制其在低收入地区的应用 [36]。解决策略包括：①推动医保谈判与仿制药开发，如国产阿达木单抗生物类似药已降价 60%。②优化疗程，如《腾讯医典》建议依那西普需足量使用 3 个月后逐步减量，避免过度治疗。③探索“老药新用”，如已上市的熊去氧胆酸可调节肠道菌群以延缓关节破坏，成本仅为传统生物制剂的 1/104。

3.5 长期安全性与管理策略

生物制剂的长期风险仍需警惕。研究 [21] 显示，

应用 TNF-α 抑制剂 5 年以上的 JIA 患儿严重感染率达到 1.48%。未来需完善长期随访体系，并开发风险预测模型。

4 结语

JIA 治疗正从“一刀切”模式迈向精准医学时代，生物制剂在 JIA 治疗中的地位越来越重要。未来有望提升难治性 JIA 缓解率，降低治疗成本，建立覆盖“诊断 - 治疗 - 随访”的全周期管理网络，进一步揭示生物制剂及小分子靶向药物对疾病结局的差异，指导治疗决策。

参考文献：

[1] BANSAL N, PASRICHA C, KUMARI P, *et al*. A comprehensive overview of juvenile idiopathic arthritis: from pathophysiology to management[J]. Autoimmun Rev, 2023, 22(7): 103337.

[2] MELKI I, FREMOND ML. JAK inhibition in juvenile idiopathic arthritis(JIA): better understanding of a promising therapy for refractory cases[J]. J Clin Med, 2023, 12(14): 4695. .

[3] SHOOP-WORRALL SJW, HYRICH KL, WEDDERBURN LR, *et al*. Patient-reported wellbeing and clinical disease measures over time captured by multivariate trajectories of disease activity in individuals with juvenile idiopathic arthritis in the UK: a multicentre prospective longitudinal study[J]. Lancet Rheumatol, 2020, 3(2): e111-e121.

[4] MORI M. Overview of the treatment goal, the method of evaluating disease activity/physical function, activities of daily living, and traditional care for systemic or articular juvenile idiopathic arthritis in Japan[J]. Children(Basel), 2024, 11(8): 952.

[5] NELSON MC, MANOS CK. Secukinumab therapy in refractory juvenile idiopathic arthritis[J]. J Investig Med High Impact Case Rep, 2023, 11: 23247096231200403.

[6] ZULIAN F, MARTINI G, GOBBER D, *et al*. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis[J]. Rheumatology, 2003, 42(10): 1254-1259.

[7] RAVELLI A, MAGNI-MANZONI S, PISTORIO A, *et al*. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. J Pediatr, 2005, 146(5): 598-604.

[8] WALLACE CA, RUPERTO N, GIANNINI E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis[J]. J Rheumatol, 2004, 31(11): 2290-2294.

[9] 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, 2007, 46(6): 1015-1019.

[10] PACKHAM JC, HALL MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome[J]. Rheumatology, 2002, 41(12): 1428-1435.

[11] HORTON S, JONES AP, GULY CM, *et al*. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: 5-year follow-up of the Bristol participants of the SYCAMORE trial[J]. Am J Ophthalmol, 2019, 207: 170-174.

[12] RUPERTO N, LOVELL DJ, QUARTIER P, *et al*. Safety and effectiveness of adalimumab in patients with polyarticular course of juvenile idiopathic arthritis: STRIVE registry seven-year interim results[J]. Arthritis Rheumatol, 2022, 74(6): 987-998.

[13] ONEL KB, HORTON DB, LOVELL DJ, *et al*. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthriti[J]. Arthritis Care Res, 2022, 74(4): 553-569.

[14] MCINTOSH SM, KERUT C, HOLLENSHEAD PP, *et al*. Golimumab for polyarticular juvenile idiopathic arthritis and psoriatic arthritis: pharmacologic and clinical considerations[J]. Life(Basel), 2023, 13(7): 1601.

[15] RUPERTO N, BRUNNER HI, PACHECO-TENA C, *et al*. Open-label phase 3 study of intravenous golimumab in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis[J]. Rheumatology, 2021, 60(10): 4495-4507.

[16] MARINO A, MARELLI L, NUCCI P, *et al*. Subcutaneous tocilizumab in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2023, 31(10): 1997-2000.

[17] KUDSI M, ALGHAWE F, HAMSHO S. Recovery fulminant

hepatitis A in systemic juvenile idiopathic arthritis patient treated with tocilizumab: a case report[J]. Ann Med Surg(Lond), 2023, 85(10): 5163-5166.

[18] de MATTEIS A, BRACAGLIA C, PIRES MARAFON D, *et al*. Canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis: real-world data from a retrospective Italian cohort[J]. Rheumatology(Oxford), 2022, 61(4): 1621-1629.

[19] HORNEFF G, MINDEN K, FOELDVARI I, *et al*. Experiences with IL-1 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis - data from the German AID-registry[J]. Rheumatology, 2020, 59(Suppl 4): iv1-iv10.

[20] HORNEFF G, SCHULZ AC, KLOTSCHE J, *et al*. Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 256.

[21] 朱晓娜, 何庭艳, 罗书立, 等. 卡那单抗治疗难治性全身型幼年型特发性关节炎合并巨噬细胞活化综合征1例[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(9): 823-827.

[22] SOZERI B, DEMIR F, BARUT K, *et al*. Evaluation of clinical outcomes in systemic juvenile idiopathic arthritis patients treated with biological agents in Turkey: the TURSIS study[J]. Clin Exp Rheumatol, 2023, 42(1): 194-201.

[23] MARTINS FR, AZEVEDO AC, GANHAO S, *et al*. Anakinra and hepatotoxicity in pediatric rheumatology: a case series[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2023, 21(1): 112.

[24] SEPRIANO A, KERSCHBAUMER A, BERGSTRA SA, *et al*. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82(1): 107-118.

[25] PRABU N, PETCIAPPAN V, ANAND G, *et al*. Tofacitinib is a safe and effective treatment option for juvenile idiopathic arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81(Suppl 1): 1735-1736.

[26] PELLICO M, PANDOLFI M, MARINO A, *et al*. JAK inhibitors as treatment of adult patients with pediatric-onset juvenile idiopathic arthritis: a monocentric experience[J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82(Suppl 1): 677-678.

[27] AL-SALAMA ZT, SCOTT LJ. Baricitinib: a review in rheumatoid arthritis[J]. Drugs, 2018, 78(7): 761-772.

[28] RAMANAN AV, QUARTIER P, OKAMOTO N, *et al*. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial[J]. Lancet, 2023, 401(10389): 1591-1602.

[29] BAQUET-WALSCHEID K, HEINZ C, RATH T, *et al*. Beneficial effect of upadacitinib in an adult patient with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis after unsatisfactory response to tofacitinib: a case report[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2023, 31(5): 1079-1080.

[30] KOKER O, ALIYEVA A, SAHIN S, *et al*. An overview of the relationship between juvenile idiopathic arthritis and potential environmental risk factors: do early childhood habits or habitat play a role in the affair?[J]. Int J Rheum Dis, 2022, 25(12): 1376-1385.

[31] MOTTONEN M, TERASJARVI J, RAHIKKALA H, *et al*. Association of IL-17A and IL-10 polymorphisms with juvenile idiopathic arthritis in Finnish children[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(15): 8323.

[32] RUPERTO N, MARTINI A, LOVELL DJ, *et al*. Safety and effectiveness of abatacept in juvenile idiopathic arthritis: results from the PRINTO/PRCSG registry[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(2): 253-261.

[33] TOWE C, GROM AA, SCHULERT GS. Diagnosis and management of the systemic juvenile idiopathic arthritis patient with emerging lung disease[J]. Pediatr Drugs, 2023, 25(6): 649-658.

[34] YANG Y, HAO C, JIAO T, *et al*. Osteoarthritis treatment via the GLP-1-mediated gut-joint axis targets intestinal FXR signaling[J]. Science, 2023, 388(6742): eadt0548.

[35] TYLAWSKY DE, KIGUCHI H, VAYNSHTEYN J, *et al*. P-selectin-targeted nanocarriers induce active crossing of the blood-brain barrier via caveolin-1-dependent transcytosis[J]. Nat Mater, 2023, 22(3): 391-399.

[36] GHOLAMI A, AZIZPOOR J, AFLAKI E, *et al*. Cost-effectiveness analysis of biopharmaceuticals for treating rheumatoid arthritis: infliximab, adalimumab, and etanercept[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 4450162.

（编辑：虞　瑛）