

儿童系统性红斑狼疮诊疗建议

中华医学会儿科学分会免疫学组

《中华儿科杂志》编辑委员会

【编者按】 为进一步改善和提高我国儿童风湿病的诊断和治疗水平,促进我国儿童风湿病学科发展,倡导国内儿科风湿免疫专业医师运用循证医学理念指导儿童风湿病的诊断和治疗,中华医学会儿科学分会免疫学组、《中华儿科杂志》编辑委员会共同组织了以循证方法学制定儿童常见风湿性疾病建议的撰写工作。2010 年 1 月在重庆召开了启动会议,来自全国 13 个省市自治区、17 个单位的 24 位专家参加会议,特约北京大学循证医学中心的詹思延教授对循证指南的制定原则和方法学进行讲解和指导。会议决定第一批撰写的诊疗建议疾病包括:儿童系统性红斑狼疮、儿童皮炎、幼年特发性关节炎多/少关节型和全身型,分别由宋红梅教授(北京协和医院)、胡坚教授(天津市儿童医院)、李永柏教授(深圳市儿童医院)和李彩凤教授(北京儿童医院)作为撰写牵头人组成撰写组。

本期“儿童系统性红斑狼疮诊疗建议”是第一个刊出的儿童常见风湿性疾病诊疗建议,撰写小组经过半年的文献检索、筛选、阅读、撰写等紧张工作,在 2010 年 10 月广东中山“全国小儿免疫学术会议”提交初稿充分听取各级医师的意见;之后制定调查问卷,征求所有中华医学会儿科学分会免疫学组成员意见;经反复讨论和修改后,于 2011 年 3 月邀请成人风湿病学专家再次对稿件进行了审定。虽然本建议经过反复修改、讨论,但以下情况提请读者注意:①儿童(特别是我国儿童)风湿病领域高质量的多中心研究很少,部分诊断、治疗的证据采用了成人文献,提高临床研究质量也是我国儿童风湿病学界今后努力的方向;②本建议并非法律或法规性文件,不具备法律法规的约束性,仅适用于具有一定儿童风湿病诊疗经验的儿科医师临床诊疗参考;③儿童风湿病病情复杂,需根据患儿具体情况在此建议基础上制定个体化诊疗方案。

在中华医学会儿科学分会免疫学组、《中华儿科杂志》编辑委员会的统一指导下,参考循证医学指南制定的一般要求,本建议的文献检索范围包括 Cochrane 图书馆、EMBASE、MEDLINE、中文的相关数据库(清华同方、万方数据库),同时检索了指南相关的网站,包括美国国立指南文库(www.guideline.gov),英国国家临床最优化研究所(NICE, www.nice.org.uk),加拿大医学会(mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp),苏格兰院际指南网(SIGN, www.show.scot.nhs.uk),新西兰临床实践指南研究组(NZGG, www.nzgg.org.nz),国际指南网络(www.g-i-n.net)以及 Wiley 在线的循证医学图书馆(onlinelibrary.wiley.com),检索日期截止到 2010 年 12 月。检索到关于 18 岁以下儿童系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的临床研究英文文献 865 篇,中文文献 322 篇,未检索到儿童 SLE 相关指南。由于关于儿童 SLE 治疗方面的高质量多中心随机对照研究(RCT)或 Meta 分析非

常有限,多数文献为回顾性或非对照研究,因此成人有关诊断、治疗指南以及 Meta 分析、综述也作为本建议诊断和治疗的参考。

一、证据水平及推荐等级

本建议参照 2001 年英国牛津循证医学以及欧洲抗风湿病联盟(EULAR)推荐的神经精神性狼疮(NPSLE)治疗建议中的证据分级与推荐等级强度,将证据水平分为 I、II、III、IV 和 V 共 5 个级别,推荐等级分为 A、B、C 和 D 共 4 个等级,以[证据水平/推荐等级]表示(表 1)^[1-3]。文中没有标记的证据均按照[V/D]对待。

二、流行病学

SLE 是一种以多系统损害和血清中出现多种自身抗体为特征的自身免疫性疾病,为儿童常见风湿性疾病之一。儿童的发病率国外报道为(0.36~0.60)/10 万人^[4],亚洲地区的日本报道每年患病率为 0.47/10 万人。我国台湾地区一项大规模的调查显示 16 岁以下儿童 SLE 的患病率为 6.3 (5.7~7.0)/10 万人^[5]。目前尚无我国大陆地区儿童 SLE 发病率或患病率的报道,但小样本的病例显示男女患病比例为 1: (3.9~5.93)^[6-7]。15%~20% SLE 在儿童时期起病,

其中 90% 为女性^[8]。

表 1 证据分级水平和推荐等级

研究状况描述	证据水平	推荐等级
同质随机对照试验(RCT)的系统评价、单个 RCT 以及全或无的研究;多个前瞻性研究的同质系统评价、高随访率的前瞻性队列研究以及全或无的病例系列报告	I	A
同质队列研究的系统评价或单个队列研究(包括低质量 RCT,如随访率<80%);回顾性队列研究或低随访率的队列研究、以及多个上述研究或更高质量研究的系统评价	II	B
同质病例对照研究的系统评价或单个病例对照;非连续性队列研究样本数量有限、以及上述研究或更高质量研究的系统评价	III	B
病例系列研究(包括低质量队列和病例对照研究);病例系列研究或使用已被废除的参考标准	IV	C
无明确证据的专家意见或者基于生理及实验研究的“优先原则”	V	D

三、临床表现

儿童 SLE 较成人病情重,更易累及重要器官,特别是肾脏、心脏和神经系统^[6,9-14] [I / A],全身症状也较成人多见,如发热(60%~100%)、疲乏、体重下降、脱发,以及全身炎症性改变,如淋巴结肿大(30%~40%)、肝脾肿大等^[12] [III / B]。

1. 皮肤、黏膜:发生率 30%~90%^[7,15-18],40% 左右患儿以皮疹为首发症状。面部蝶形红斑最常见(40%~92%),是 SLE 的标志性表现。还可见脱发(20%~52%),光过敏(30%~50%)、非特异性全身皮疹(25%),口腔及鼻黏膜溃疡 10%~30%^[6,18-19] [II / B]。

2. 关节、肌肉:发生率 20%~80%^[7,15-16,18,20-21]。其中关节痛、关节炎最常见,表现为对称性、多发性大小关节的肿、痛、积液、活动受限、晨僵,但无骨质破坏 [II / B]。

3. 狼疮性肾炎:儿童狼疮性肾炎比成人多见且严重,发生率 40%~90%^[12-13] [I / A]。90% 在发病第一年内出现。症状从轻度蛋白尿或镜下血尿到终末期肾功能衰竭,蛋白尿是最常见的临床表现(60%~70%),其次为镜下血尿(40%~50%)、高血压(25%)和肾功能不全^[7,20,22-25]。最常见的病理类型为弥漫增殖性肾小球肾炎(40%~75%)^[7,24,26-28] [II / B]。

4. 血液系统:发生率 50%~75%^[7,16,20,29]。贫血最为常见(60%~80%),其次为白细胞减少(20%~50%),其中淋巴细胞减少比中性粒细胞减少更常见,是疾病活动的敏感指标^[29-31] [III / B]。血小板减少占 30%,儿童病例中近 15% 以血小板减少为首发症状,约 20%~30% 的抗核抗体(ANA)阳性的血小板减少患儿最终发展为 SLE,所以对慢性血小板减少患儿应注意检测狼疮指标^[32]。

5. 神经系统表现:即 NPSLE,约占 17%~95%,25% 的患儿于病后第 1 年内出现^[13,31,33-37] [I / A]。临床表现从轻度认知功能障碍到严重的精神病症状,最常见的表现是头痛(22%~95%),其他包括情绪异常(28%~57%)、认知功能障碍(20%~57%)、精神病(12%~50%)、惊厥(10%~

40%)、脑血管疾病(12%~30%)以及横贯性脊髓炎、周围神经病和假性脑瘤等,在精神病症状中以幻视为儿童 NPSLE 的特征性表现。运动性疾病中的舞蹈症、认知功能障碍和情感障碍常与抗磷脂抗体有关,发生率高于成人^[31,38-42] [II / B]。

6. 心血管系统:以心包炎最常见(58.3%),心肌炎约 10%~15%,心瓣膜异常、心律失常/传导异常以及心脏扩大相对少见^[15,18,29,43];16% 儿童 SLE 存在无症状性心肌缺血,4% 存在确切的冠心病(CAD)^[44] [III / B]。成人资料显示 2.8%~15% SLE 患者发生肺动脉高压(PAH),且通常与雷诺现象有关^[45-47];儿童 SLE 合并 PAH 的发生率为 5%~14%^[15,48] [III / B]。

7. 呼吸系统:肺部受累见于 50% 的儿童 SLE,并且 4%~15% 患儿以肺部表现起病,儿童 SLE 肺部亚临床表现(40%)低于成人 SLE(90%)^[15,49-50]。胸腔积液引起的呼吸困难最常见(15%~40%),其他肺部受累包括:间质性肺炎疾患(ILD)、弥漫性肺泡出血(DAH)、急性间质性肺炎(ALP)和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)^[21,47,51-52]。抗双链 DNA(dsDNA)抗体可能与肺部并发症有关^[53] [II / B]。

8. 其他系统:20%~40% 的儿童 SLE 可出现各种消化系统表现,包括:腹痛、食欲减退、恶心呕吐、腹胀、腹泻及消化道出血、穿孔等。脾大占 20%~30%,肝大占 40%~50%,其中 25% 可有肝损伤的酶学异常^[16,21] [II / B]。患儿可出现内分泌系统异常,35% 有抗甲状腺抗体阳性,其中 10%~15% 发展为明显的甲状腺功能低下,也可甲状腺功能亢进。此外,可出现月经异常、青春期延迟等症状^[16] [II / B]。

四、实验室检查

SLE 患者急性炎症反应的指标明显增高,包括血沉(ESR)以及急性期蛋白等^[54] [II / B],同时存在低补体血症,特别是 C3 降低常常和病情活动度以及肾脏损害有关^[20-22,54-55] [II / B]。

多种自身抗体的出现是 SLE 的特征性表现,而且大部分自身抗体阳性率儿童 SLE 高于成人^[6,9,18] [II / B],包括 ANA 阳性率为 96%~100%,抗 dsDNA 抗体为 84%~95%,抗 RNA 抗体为 27%,抗 U1-RNP 抗体为 37%,抗 Sm 抗体为 20%^[16,22,30,37],但是抗 SSA/Ro 抗体和抗 SSB/La 抗体的阳性率则较成人低,分别为 33% 和 15%^[54]。其中 ANA 诊断 SLE 的敏感度为 100%,特异度为 90%,特别是高滴度的 ANA 高度提示 SLE 的可能,抗 dsDNA 和抗 Sm 抗体对 SLE 诊断的特异度近 100%^[54,56-58]。抗磷脂抗体也是 SLE 患儿较常见的自身抗体,包括抗心磷脂抗体(22%~50%)、狼疮抗凝物(20%~30%)和抗 β_2 糖蛋白 I (β_2 -GPI),抗磷脂抗体阳性者出现血栓、舞蹈病、缺血性坏死、癫痫、偏头痛、网状青斑的危险增加;SLE 患儿还可出现类风湿因子(12%~29%)、抗核糖体 P 抗体(15%)等的阳性,后者可能在 NPSLE 中阳性率更高^[36,42,59] [II / B]。

五、诊断

SLE 常累及多个系统,任何青少年女性出现发热、红细

胞沉降率增快,同时伴有多个器官或系统受累时均应考虑 SLE 的可能。

1. 诊断标准: 目前多采用 1997 年美国风湿病学会 (ACR) 修订的 SLE 诊断标准^[60] [I / A], 符合其中 4 项或以上即可诊断为 SLE:

(1) 颊部红斑: 遍及颊部的扁平或高出皮肤的固定性红斑, 常不累及鼻唇沟部位;

(2) 盘状红斑: 隆起的红斑上覆盖有角质性鳞屑和毛囊栓塞, 旧病灶可有萎缩性瘢痕;

(3) 光过敏: 日光照射引起皮肤过敏;

(4) 口腔溃疡: 口腔或鼻咽部无痛性溃疡;

(5) 关节炎: 非侵蚀性关节炎, 累及 2 个或以上的周围关节, 以关节肿痛或渗液为特点;

(6) 浆膜炎: 胸膜炎: 胸痛、胸膜摩擦音、胸膜渗液; 心包炎: 心电图异常、心包摩擦音或心包渗液;

(7) 肾脏病变: 持续性蛋白尿 (大于 0.5 g/d 或 > + + +); 细胞管型: 红细胞、血红蛋白、颗粒管型或混合型管型;

(8) 神经系统异常: 非药物或代谢紊乱 (如尿毒症、酮症酸中毒或电解质紊乱) 所致抽搐和精神症状;

(9) 血液学异常: 溶血性贫血伴网织红细胞增多; 白细胞减少, 至少两次测定少于 $4 \times 10^9/L$; 淋巴细胞减少, 至少两次测定少于 $1.5 \times 10^9/L$; 血小板减少, 少于 $100 \times 10^9/L$ (除外药物影响);

(10) 免疫学异常: 抗 dsDNA 抗体阳性 / 抗 Sm 抗体阳性 / 抗磷脂抗体阳性 (具备抗心磷脂抗体、或狼疮抗凝物或至少持续 6 个月梅毒试验假阳性中 1 项即可);

(11) ANA: 免疫荧光法或其他相应方法检测 ANA 抗体滴度异常, 并排除了药物因素。

关于 NPSLE 的诊断标准建议参考 1999 年 ACR 对 NPSLE 命名和定义的分类标准, 包括 19 种中枢神经和周围神经病变: ①中枢神经系统病变 (12 种): 无菌性脑膜炎、脑血管病、脱髓鞘综合征、头痛 (包括偏头痛和良性颅内高压)、运动失调 (舞蹈病)、脊髓病、惊厥发作、急性精神错乱状态、焦虑状态、认知功能障碍、情感障碍、精神病; ②外周神经系统病变 (7 种): 急性炎症脱髓鞘多发神经根病 (Guillain-Barre syndrome)、自律神经紊乱、单神经病 (单发 / 多发)、重症肌无力、颅骨病变、神经丛病、多发性神经病^[61] [I / A]。

2. 病情活动度的评估: SLE 的诊断确立后, 还应对面病的轻重程度进行评估, 国际上通用的评价成人 SLE 活动度和累计器官损害的标准也已经用于儿童 SLE 的评估^[62-65], 包括 SLE 疾病活动指数 (SLEDAI)、系统性狼疮活动测量标准 (SLAM)、欧洲通用狼疮活动指数 (ECLAM)、英国狼疮活动评定指数 (BILAG) 和系统性红斑狼疮国际合作组 / 美国风湿病学会的疾病指数 (SLICC / SDI)。本建议推荐应用 SLEDAI 评分进行 SLE 活动度的评估 (表 2), 评分以评估前 10 天以内的症状和检查为准 (总分 105 分): ① 5 ~ 9 分为轻度活动, 多无明显器官受累; ② 10 ~ 14 分为中度活动, 伴有

内脏器官受累但程度相对较轻; ③ ≥ 15 分为重度活动, 常有重要器官严重损伤。有以下表现之一者即为重症狼疮^[66-67]: ①心血管: 冠状动脉受累、心内膜炎、心肌炎、心包填塞、恶性高血压; ②肺脏: 肺动脉高压、肺出血、肺炎、肺梗死、肺萎缩、肺间质纤维化; ③消化系统: 肠系膜血管炎、急性胰腺炎; ④血液系统: 溶血性贫血、粒细胞减少 ($< 1 \times 10^9/L$), 血小板减少 ($< 1 \times 10^9/L$), 血栓性血小板减少性紫癜、动静脉血栓形成; ⑤肾脏: 肾小球肾炎持续不缓解、急进性肾小球肾炎、肾病综合征; ⑥神经系统: 惊厥、急性意识障碍、昏迷、脑卒中、横贯性脊髓炎、单神经 / 多神经炎、精神性发

表 2 SLE 疾病活动指数评判标准 (SLEDAI)

计分	临床表现	定义
8	癫痫样发作	近期发作, 除外代谢、感染和药物因素
8	精神症状	严重的认知障碍、行为异常, 包括: 幻觉、思维散漫、缺乏逻辑性、行为紧张、缺乏条理。除外尿毒症和药物因素
8	器质性脑病	大脑功能异常, 定向力、记忆力及计算力障碍。包括意识障碍、对周围环境注意力不集中, 加上以下至少两项: 认知障碍、语言不连贯、嗜睡或睡眠倒错、精神运动增加或减少。需除外代谢性、感染性和药物因素
8	视力受损	SLE 的视网膜病变, 包括絮状渗出、视网膜出血、严重的脉络膜渗出或出血以及视神经炎。需除外高血压、感染及药物因素
8	颅神经异常	新发的包括脑神经在内的感觉或运动神经病
8	狼疮性头痛	严重持续的头痛, 可以为偏头痛, 但必须对镇痛药治疗无效
8	脑血管意外	新发的脑血管意外, 除外动脉硬化
8	血管炎	溃疡、坏疽、痛性指端结节、甲周梗死。片状出血或活检或血管造影证实存在血管炎
4	关节炎	2 个以上关节疼痛及炎症表现, 如压痛、肿胀及积液
4	肌炎	近端肌肉疼痛或无力, 合并 CPK 或醛缩酶升高, 或肌电图或肌活检存在肌炎
4	管型尿	出现颗粒管型或红细胞管型
4	血尿	RBC > 5/HP, 除外结石、感染或其他因素
4	蛋白尿	蛋白尿 > 0.5 g/24 h
4	脓尿	WBC > 5/HP, 除外感染
2	皮疹	炎性皮疹
2	脱发	异常片状或弥漫性脱发
2	黏膜溃疡	口、鼻溃疡
2	胸膜炎	出现胸膜炎疼痛, 有胸膜摩擦音或胸腔积液或胸膜增厚
2	心包炎	心包疼痛, 加上以下至少一项: 心包摩擦音、心包积液或心电图或超声心动图证实
2	低补体	CH50、C3、C4 低于正常值下限
2	抗 ds-DNA 抗体增加	> 25% (Farr 氏法) 或高于检测范围
1	发热	> 38 ℃, 需除外感染因素
1	血小板降低	< $100 \times 10^9/L$
1	白细胞减少	< $3 \times 10^9/L$, 需除外药物因素

注: 总分 105 分; 5 ~ 9 分为轻度活动; 10 ~ 14 分为中度活动; ≥ 15 分为重度活动

作、脱髓鞘病变;⑦其他:严重皮肤血管炎、弥漫性严重皮损(溃疡、大疱等)、肌炎、非感染性高热等衰竭表现。

狼疮危象的概念:狼疮危象是指急性危及生命的重症 SLE,包括急进性狼疮性肾炎、急性肾功能衰竭;严重的中枢神经系统损害(脑血管意外、急性精神紊乱或持续惊厥);严重的溶血性贫血、血小板减少性紫癜和粒细胞缺乏症;严重心脏损害(心包填塞、急性心肌炎或心肌梗死);严重狼疮性肺炎或肺出血、呼吸窘迫综合征;严重的胃肠道出血、肠穿孔和急性胰腺炎、严重狼疮性肝炎;严重的血管炎、灾难性抗磷脂综合征等^[68-69] [Ⅱ/B]。

六、治疗

目前 SLE 尚无特效的治疗方法,治疗原则为积极控制狼疮活动、改善和阻止脏器损害,坚持长期、规律治疗,加强随访,尽可能减少药物副作用以改善患儿生活质量。

(一) 一般治疗

对于 SLE 这种严重、慢性疾病,首先要对家长和患儿进行相关知识的宣传,说明长期治疗的必要性以增强治疗的依从性,同时为患儿树立治疗的信心。适当的休息和营养、防治感染,日常生活中防晒也非常重要。

(二) 药物治疗

1. 根据病情活动度选择治疗方案:

①轻度活动 SLE 的治疗:针对轻度活动 SLE 的皮肤黏膜和关节症状,可选用非甾体类抗炎药物(NSAIDs)、羟氯喹(HCQ)以及甲氨蝶呤治疗,必要时给予小剂量糖皮质激素 [Ⅲ/B]。由于儿童 SLE 器官受累较成人多且较重,单纯累及皮肤和关节者少见,所以大部分儿童 SLE 均需要加用糖皮质激素^[18] [Ⅱ/B]。

②中度活动 SLE 的治疗:可采用口服足量糖皮质激素,如果需要长时间应用 0.3 mg/(kg·d) 的皮质激素维持治疗,则有必要联合免疫抑制剂治疗^[18] [Ⅱ/B],常用药物为甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、来氟米特等。

③重度活动 SLE 的治疗:因有重要器官的受累,其治疗分为诱导缓解和维持治疗两个阶段,诱导缓解阶段应用足量糖皮质激素加免疫抑制剂治疗,特别是对于临床表现严重和狼疮危象的患儿,应积极给予甲泼尼龙冲击治疗,同时联合环磷酰胺(CTX)冲击治疗^[40,70-73] [Ⅰ/A]。其他免疫抑制剂可选用霉酚酸酯(MMF)、环孢霉素(CsA)和他克莫司(FK506);维持治疗阶段应根据病情逐渐减少糖皮质激素的用量,最后小剂量维持,免疫抑制剂可选用 CTX、MMF、CsA、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤(AZA)、来氟米特和 HCQ 等。

2. 特殊器官受累的治疗:

①狼疮性肾炎的治疗:原则是糖皮质激素加免疫抑制剂治疗,激素联合免疫抑制剂治疗已经使狼疮性肾炎的 5 年生存率有了明显提高,而且复发率明显降低^[74] [Ⅰ/A]。应用免疫抑制剂治疗时间超过 3 个月,特别是达到 6 个月以上,可以显著降低肾损害和肾功能不全的发生率^[75] [Ⅲ/B]。特别强调根据临床表现的轻重及时进行肾穿刺活检以明确病理类型,根据^{万方数据}不同的病理类型选择相应的治疗方案。

②NPSLE 的治疗:因为 NPSLE 为重症狼疮和狼疮危象的表现之一,为威胁患儿生命和预后的重要因素,诱导缓解常需要甲泼尼龙联合 CTX 双冲击治疗,以快速控制疾病活动和进展^[40,71,76] [Ⅰ/A]。NPSLE 的治疗强调相应的对症治疗,包括降颅压、抗精神病药物和抗惊厥药物等。对于治疗效果不满意的患儿可试用地塞米松 10 mg 或联合甲氨蝶呤 10 mg 鞘内注射,每周 1 次,共 2~3 次^[68,77] [Ⅳ/C],应注意除外中枢神经系统的感染特别是结核性脑膜炎、新型隐球菌性脑膜炎等。

3. 糖皮质激素:

糖皮质激素是治疗儿童 SLE 的基础用药。常用泼尼松 1.5~2.0 mg/(kg·d),为了更快更好的发挥其抗炎和免疫抑制作用,治疗开始时主张每日 2~3 次给药^[78] [Ⅱ/B]。根据病情轻重初始足量激素应维持 3~8 周,然后根据患儿病情控制情况(一般要活动指标正常后)酌情缓慢减量,至 5~10 mg/d 维持数年。快速减量会导致病情复发,也不主张过早改为隔日应用^[4,78] [Ⅱ/B]。甲泼尼龙冲击剂量为 15~30 mg/(kg·次)(最大量不超过 1 g/次),连用 3 d 为 1 疗程,每周 1 个疗程,可连用 2~3 个疗程,间隔期间及疗程结束后服用足量泼尼松。强调甲泼尼龙冲击治疗前应充分除外各种感染特别是结核、真菌等的感染;甲泼尼龙冲击时应密切观察生命体征(因其可致心律失常);应用糖皮质激素的同时应加用维生素 D 和钙剂^[79] [Ⅰ/A]。

4. 免疫抑制剂:

①HCQ:常用量为 4~6 mg/(kg·d),通常用于治疗轻症 SLE,对关节症状、皮疹及疲倦等有效^[80-81];HCQ 可以防治 SLE 复发和延长患者生存期^[82-83] [Ⅰ/A];早期使用可以防治不可逆的系统损害、血栓形成和骨质疏松^[84-85] [Ⅱ/B]。HCQ 有很好的安全性,相关的不良反应少见,且多为可逆的轻微反应,其所致的视网膜病变与剂量有关,在目前推荐剂量下 $[\leq 6.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 很少出现视网膜的毒性作用^[86] [Ⅱ/B],但本建议仍然推荐每 6~12 个月进行 1 次眼科检查。

②CTX:是治疗重度活动性 SLE 的有效药物之一,早期与糖皮质激素联合应用是降低病死率的关键。但是由于其较大的毒副作用,建议用于重症或狼疮危象时^[87] [Ⅰ/A]。美国国立卫生院(NIH)治疗成人狼疮性肾炎的标准方案也可适用于儿童:0.75~1.0 g/(m²·次),每月 1 次,6 个月后可改为每 3 个月 1 次,疗程 2 年^[88-89] [Ⅰ/A];最近的欧洲方案可能有更小的不良反应:0.5 g/(m²·次),每 2 周 1 次,3 个月后可改为维持^[90] [Ⅰ/A];而目前国内更多应用的方案为:8~12 mg/(kg·d),每 2 周连用 2 d 为 1 个疗程,6 个疗程后逐渐延长给药间隔,维持 1~3 年^[91-93] [Ⅱ/B]。冲击当天应进行水化(增加补液 > 20 ml/kg)。如患儿有严重感染,或 WBC < 4.0 × 10⁹/L 时应慎用。

③MMF:MMF 联合激素治疗狼疮性肾炎与激素联合 CTX 具有相同的疗效,而且在疲劳、精神压力以及机体功能方面的影响均明显降低^[94-97] [Ⅰ/A],特别是用于血管炎或

增殖性肾炎诱导期的治疗^[98-103] [Ⅰ/A]。MMF 用于狼疮性肾炎的维持治疗^[104-107]、肾脏外器官损伤^[108]、以及儿童 SLE 的治疗均安全且有效^[109-110] [Ⅱ/B]。MMF 常用剂量为 15 ~ 30 mg/(kg · d)。

④CsA:联合激素治疗较单独糖皮质激素能更好地减轻疾病活动度,但糖皮质激素的累积用量和不良反应没有明显相关性^[111-112] [Ⅱ/B]。CsA 治疗狼疮性肾炎总有效率为 83%,高于 CTX 的 60%,但停药后复发率较高^[87,113] [Ⅱ/B]。CsA 常用剂量为 4 ~ 6 mg/(kg · d),有效血浓度维持在 120 ~ 200 μg/ml。

⑤FK506:FK506 与 CsA 相同,为强效神经钙蛋白调节抑制剂,其效果较 CsA 强 10 ~ 100 倍^[114],能够明显降低狼疮活动指标^[115] [Ⅰ/A]。常用量为 0.1 ~ 0.15 mg/(kg · d),维持血药浓度在 5 ~ 15 ng/ml^[116-117],最近有报告应用更小剂量每日 1 次给药(0.04 ~ 0.075 mg/kg)治疗儿童狼疮性肾炎也安全有效^[118] [Ⅲ/C]。

⑥来氟米特:来自成人的资料显示来氟米特治疗轻中度 SLE 患者与安慰剂对照组相比能够更好的降低狼疮活动指标^[119],特别是治疗狼疮性肾炎,与传统的免疫抑制剂比较具有有效和不良反应少的特点^[120],而且是用于狼疮肾炎长期治疗有效且安全的药物^[121]。来氟米特的成人用量为初始剂量 40 ~ 60 mg/d,分 2 ~ 3 次口服,然后改为 20 mg/d 维持。

⑦AZA:目前多用于 CTX 冲击治疗以后的续贯治疗,特别是在狼疮性肾炎的治疗效果与 MMF 和 CTX 相当,不良反应则较 CTX 少^[122] [Ⅱ/B]。AZA 通常用量为 1 ~ 2 mg/(kg · d)口服,不良反应有骨髓抑制、胃肠道反应和肝功能损害等,严重者可导致严重粒细胞和血小板减少甚至再生障碍性贫血。

⑧其他免疫抑制剂:甲氨蝶呤、长春新碱以及雷公藤多苷等均可作为轻症或维持期患者免疫抑制治疗的可选择的药物之一。

5. 其他药物治疗:

①抗凝治疗:对抗磷脂抗体阳性的患儿可给予低剂量阿司匹林或小分子肝素抗凝治疗,对合并肺动脉高压的患儿也多主张用潘生丁抗凝治疗,对于血管炎合并脑梗死的患儿应按照相应的治疗方案进行治疗。

②静脉注射丙种免疫球蛋白 (IVIG):联合免疫抑制剂可用于重症 SLE 的治疗,特别是常规治疗无效的患者,多采用 400 mg/(kg · d),连续 3 ~ 5 d 为 1 个疗程,每月 1 个疗程,依病情可持续数个疗程^[123] [Ⅱ/B]。国内由于经济原因可采用 400 mg/(kg · d),连续 3 ~ 5 d,然后每个月 2.5 ~ 5 g,维持数月至数年^[124-125] [Ⅲ/C]。由于感染是 SLE 患儿死亡的主要原因并且可以诱发 SLE 活动、促进 SLE 病情恶化,应用 IVIG 对控制 SLE 患儿感染也有作用。

③去除 B 细胞治疗:目前常用的药物为抗 CD20 分子的鼠/人嵌合的单克隆抗体——利妥昔单抗 (rituximab)。利妥昔单抗可抑制 B 淋巴细胞的成熟和分化,使难治性重症 SLE

患者得到临床缓解,且耐受性好^[126-131] [Ⅱ/B]。特别是对于儿童 SLE 的自身免疫性血小板减少和自身免疫性溶血是安全有效的^[132-135]。利妥昔单抗常用剂量为 375 mg/m²,每周 1 次,共 4 次。特别提出应充分关注用药期间可能合并的各种感染^[136]。

(三)其他治疗

1. 血浆置换和特异性免疫吸附:其对 SLE 患者有短期的治疗效果,可明显改善临床症状和免疫学指标^[137] [Ⅲ/C],但其远期效果与单纯应用药物治疗者无差别^[138] [Ⅰ/A],适应证包括:活动性重症 SLE、伴有心脑肾等重要脏器受累、药物治疗无效或因药物副作用而不能耐受所需的糖皮质激素及免疫抑制剂者。

2. 干细胞移植:1995 年,欧洲外周血骨髓和脐血移植组和欧洲抗风湿联盟 (EBMT/EULAR) 宣布外周血干细胞移植治疗自身免疫病疗效肯定^[139] [Ⅱ/B],其对常规治疗无效的严重自身免疫病可达到超过 5 年的持续缓解^[140] [Ⅱ/B]。近 1 年国内儿科对儿童难治性风湿病尝试自体外周血干细胞移植治疗,也取得了较好的近期疗效^[141] [Ⅳ/C]。建议干细胞移植适用于:①常规药物治疗无效;②病情进行性发展,预后不良;③累及重要脏器危及生命;④不能耐受药物毒副作用者。

七、随访

SLE 是 1 种以恶化与缓解反复交替为特征的慢性疾病,治疗后的定期规律随访以防止复发和减少并发症非常重要。轻症患者或维持治疗的患者应每 3 个月随访 1 次,稳定期的患者可以 6 ~ 12 个月随访 1 次,但是重症诱导缓解期则建议每月随访,包括 SLE 血清学检查、器官功能评估以及治疗药物不良反应检测等 [Ⅳ/D]。随访中应充分重视并发症的防治,包括骨质疏松、股骨头坏死、肺动脉高压以及动脉粥样硬化等^[79,142-144]。

八、转入成人风湿科

SLE 患者由以儿童为中心的护理转入以成人为中心的护理是一个长期过程。转入成人风湿科之前,应对患儿对于 SLE 疾病本身、SLE 的并发症、药物治疗的副作用、自身护理的要求、与医护有效沟通的方法以及遵循医嘱的重要性等方面的认识进行评估。此外,儿科医生应该为儿童及青少年 SLE 患者提供成功转入成人风湿科所需要的必要教育,主要集中于培养患儿的独立意识以及患儿正确地脱离对父母和儿科医生护士看护的依赖,以保证患儿在疾病和心理都处于稳定状态下成功转入成人风湿科^[4,145]。

(宋红梅 黄建萍 曾华松 吴小川

吴凤歧 孙利 执笔)

参与本建议审定的专家(以姓氏笔画为序):王晓川 孙利 吴小川 吴凤歧 宋红梅 张奉春 李永柏 李成荣 杨锡强 陈同辛 胡坚 赵晓东 唐雪梅 黄建萍 曾小峰 曾华松 詹思延 魏珉

参 考 文 献

- [1] 詹思延. 临床实践指南的制定应当科学、规范. 中华儿科杂志, 2009, 47: 163-166.
- [2] Centre for Evidence-Based medicine. EBM Tools. Finding the Evidence. Level of Evidence. University of Oxford, 2001. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> (March 2009).
- [3] Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 1269-1274.
- [4] Ardoin SP, Schanberg LE. The management of pediatric systemic erythematosus. *Nat Clin Pract Rheum*, 2005, 1: 82-92.
- [5] Huang JL, Yao TC, See LC. Prevalence of pediatric systemic lupus erythematosus and juvenile chronic arthritis in a Chinese population: a nation-wide prospective population-based study in Taiwan. *Clin Exp Rheumatol*, 2004, 22: 776-780.
- [6] 詹钟平, 梁柳琴, 陈冬莹, 等. 儿童和成人系统性红斑狼疮的对比研究. 南方医科大学学报, 2008, 28: 1990-1992.
- [7] 刘婷, 赵晓东. 系统性红斑狼疮 111 例患儿临床及病情活动分析. 实用儿科临床杂志, 2010, 25: 164-169.
- [8] Jiménez S, Cervera R, Font J, et al. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2003, 25: 3-12.
- [9] Tucker LB, Menon S, Schaller JG, et al. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol*, 1995, 34: 866-872.
- [10] 李慧珠, 陈崑. 83 例未成年人系统性红斑狼疮患者的临床分析. 中华皮肤科杂志, 1996, 29: 9-11.
- [11] Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin North Am*, 2002, 28: 561-577.
- [12] Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2008, 58: 556-562.
- [13] Tucker LB, Uribe AG, Fernandez M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study with in LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*, 2008, 17: 314-322.
- [14] Hersh AO, von Scheven E, Yazdany J, et al. Differences in long term disease activity and treatment of adult patients with childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2009, 61: 13-20.
- [15] Stichweh D, Arce E, Pascual V. Update on pediatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*, 2004, 16: 577-587.
- [16] Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr*, 2005, 146: 648-653.
- [17] 熊小燕, 曾华松, 陈耀勇, 等. 儿童系统性红斑狼疮 51 例临床分析. 广州医学院学报, 2006, 34: 32-35.
- [18] Papadimitraki ED, Isenberg DA. Childhood- and adult-onset lupus: an update of similarities and differences. *Expert Rev Clin Immunol*, 2009, 5: 391-403.
- [19] Li LH, Pan HF, Li WX, et al. Study on clinical feature and complications with systemic lupus erythematosus (SLE) activity in Chinese Han population. *Clin Rheumatol*, 2009, 28: 1301-1307.
- [20] 胡志, 蒋小云, 魏仁桂, 等. 儿童系统性红斑狼疮 89 例临床分析. 新医学, 2003, 34: 681-683.
- [21] Faller G, Thomson PD, Kala UK, et al. Demographics and presenting clinical features of childhood systemic lupus erythematosus. *S Afr Med J*, 2005, 95: 424-427.
- [22] 黄建萍, 蔡丽萍, 叶小玲, 等. 小儿系统性红斑狼疮的特点. 实用儿科临床杂志, 2000, 15: 16-17.
- [23] Bakkaloglu A. Lupus nephropathy in children. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(Suppl 6): 126-128.
- [24] 钟旭辉, 黄建萍, 陈彦, 等. 儿童狼疮性肾炎 91 例临床和病理分析. 实用儿科临床杂志, 2006, 21: 527-529.
- [25] 黄斗全. 小儿系统性红斑狼疮 85 例临床研究. 山东医药, 2009, 49: 94-95.
- [26] Zappitelli M, Duffy C, Bernard C, et al. Clinicopathological study of the WHO classification in childhood lupus nephritis. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19: 503-510.
- [27] Hafeez F, Tarar AM, Saleem R. Lupus nephritis in children. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2008, 18: 17-21.
- [28] 栾奕, 陈建鹏. 儿童与成人系统性红斑狼疮临床对比分析. 实用医药杂志, 2010, 27: 704-706.
- [29] Moradinejad MH, Zamani GR, Kiani AR, et al. Clinical features of juvenile systemic lupus erythematosus in Iranian children. *Acta Reumatol Port*, 2008, 33: 63-67.
- [30] 郭海霞, 李文益, 方建培, 等. 儿童系统性红斑狼疮血液生化的改变. 中国当代儿科杂志, 2001, 3: 189-190.
- [31] Yu HH, Wang LC, Lee JH, et al. Lymphopenia is associated with neuropsychiatric manifestations and disease activity in pediatric systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46: 1492-1494.
- [32] Schmugge M, Revel-Vilik S, Hiraki L, et al. Thrombocytopenia and thrombembolism in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*, 2003, 143: 666-669.
- [33] Sibbitt WL, Brandt JR, Johnson CR, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2002, 29: 1536-1542.
- [34] Yu HH, Lee JH, Wang LC, et al. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study. *Lupus*, 2006, 15: 651-657.
- [35] Harel L, Sandborg C, Lee T, et al. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*, 2006, 33: 1873-1877.
- [36] Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2007, 16: 564-571.
- [37] Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcomes of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr*, 2008, 152: 550-556.
- [38] Yancey CL, Doughty RA, Athreya BH. Central nervous system involvement in childhood systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1981, 24: 1389-1395.
- [39] Parikh S, Swaiman KF, Kim Y. Neurologic characteristics of childhood lupus erythematosus. *Pediatr Neurol*, 1995, 13: 198-201.
- [40] Quintero-Del-Rio AI, Miller V. Neurologic symptoms in children with systemic lupus erythematosus. *J Child Neurol*, 2000, 12: 803-807.
- [41] Olfat MO, Al-Mayouf SM, Muzaffer MA. Pattern of neuropsychiatric manifestations and outcome in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 2004, 23: 395-399.
- [42] 吴晓燕, 宋红梅, 曾小峰, 等. 77 例神经精神狼疮患儿临床分析. 中华儿科杂志, 2009, 47: 286-290.
- [43] Guevara JP, Clark BJ, Athreya BH. Point prevalence of cardiac abnormalities in children with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2001, 28: 854-859.
- [44] Gazarian M, Feldman BM, Benson LN, et al. Assessment of myocardial perfusion and function in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*, 1998, 132: 109-116.
- [45] Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT, et al. Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. *J Rheumatol*, 1990, 17: 1292-1298.
- [46] 冷晓梅, 田军伟, 艾脉兴, 等. 自身免疫性疾病并发肺动脉高压 83 例临床分析. 中华风湿病学杂志, 2006, 10: 97-100.
- [47] Swigris JJ, Fischer A, Gilles J, et al. Pulmonary and thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Chest*, 2008, 133:

- 271-280.
- [48] 邢燕,宋红梅,吴晓燕,等. 小儿结缔组织病并发的肺动脉高压临床分析. 中华儿科杂志,2008,46:822-826.
 - [49] Trapani S, Camicottoli G, Ermini M, et al. Pulmonary involvement in childhood onset systemic lupus erythematosus. A report of five cases. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43:587-591.
 - [50] Lilleby V, Aaløkken TM, Johansen B, et al. Pulmonary involvement in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*, 2006, 24:203-208.
 - [51] Gómez J, Suárez A, López P, et al. Systemic lupus erythematosus in Asturias, Spain clinical and serologic features. *Medicine*, 2006, 85:158-168.
 - [52] 卢燕鸣,曹兰芳,薛海燕,等. 儿童系统性红斑狼疮伴肺间质病变的临床特征. 实用儿科临床杂志,2007,22:671-672.
 - [53] Yeh TT, Yang YH, Lin YT, et al. Cardiopulmonary involvement in pediatric systemic lupus erythematosus: a twenty year retrospective analysis. *J Microbial Immunol Infect*, 2007, 40:525-531.
 - [54] Breda L, Nozzi M, De Sanctis S, et al. Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic diseases: an update. *Semin Arthritis Rheum*, 2010, 40:53-72.
 - [55] Baqi N, Moazami S, Singh A, et al. Lupus nephritis in children: a longitudinal study of prognostic factors and therapy. *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7:924-929.
 - [56] Lane SK, Gravel JW. Clinical utility of common serum rheumatologic tests. *Am Fam Physician*, 2002, 65:1073-1080.
 - [57] Sheldon J. Laboratory testing in autoimmune rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2004, 18:249-269.
 - [58] McGhee JL, Kickingbird LM, Jarvis JN. Clinical utility of antinuclear antibody tests in children. *BMC Pediatr*, 2004, 4:13.
 - [59] Muscal E, Myones BL. The role of autoantibodies in pediatric neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*, 2007, 6:215-217.
 - [60] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1997, 40:1725.
 - [61] The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*, 1999, 42:599-608.
 - [62] Brunner HI, Feldman BM, Bombardier C, et al. Sensitivity of the systemic lupus erythematosus disease activity index, British isler lupus assessment group index, and systemic lupus activity measure in the evaluation of clinical change in childhood systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1999, 42:1354-1360.
 - [63] Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, et al. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum*, 2003, 49:501-507.
 - [64] Ruperto N, Ravelli A, Murray KJ, et al. Preliminary core sets of measures for disease activity and damage assessment in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, 42:1452-1459.
 - [65] Gutierrez-Suarez R, Ruperto N, Gastaldi R, et al. A proposal for a pediatric version of the systemic lupus international collaborating clinic/american college of rheumatology damage index based on the analysis of 1015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2006, 54:2989-2996.
 - [66] Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*, 1992, 35:630-640.
 - [67] Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*, 2002, 29:288-291.
 - [68] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南. 中华风湿病学杂志, 2010, 14:342-346.
 - [69] Kumar A, Marwaha V, Grover R. Emergencies in rheumatology. *J Indian Med Assoc*, 2003, 101:520-524.
 - [70] Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*, 1992, 340:741-745.
 - [71] Baca V, Lavalley C, Garcia R. Favorable response to intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide in children with severe neuropsychiatric lupus. *J Rheumatol*, 1999, 26:432-439.
 - [72] Illei GG, Austin HA, Crane M. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med*, 2001, 135:248-257.
 - [73] 胡坚,李崇巍,张琰,等. 甲泼尼龙和环磷酰胺冲击治疗儿童重症系统性红斑狼疮的临床研究. 中华儿科杂志, 2003, 41:430-434.
 - [74] Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, et al. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, 1:CD002922.
 - [75] 潘思思,刘蕊,刘湘源,等. 系统性红斑狼疮患者的用药选择及其与肾脏损害相关性的回顾性分析. 中华风湿病学杂志, 2009, 13:689-691.
 - [76] Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguin-Ortega L, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64:620-625.
 - [77] Dong Y, Zhang X, Tang F, et al. Intrathecal injection with methotrexate plus dexamethasone in the treatment of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Clin Med J (Engl)*, 2001, 114:764-766.
 - [78] Brunner HI, Klein-Gitman MS, Ying J, et al. Corticosteroid use in childhood-onset systemic lupus erythematosus-practice patterns at for pediatric rheumatology centers. *Clin Exp Rheumatol*, 2009, 27:155-162.
 - [79] Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47:920-923.
 - [80] Pons-Estel GJ, Alarcón GS, González LA, et al. Possible protective effect of hydroxychloroquine on delaying the occurrence of integument damage in lupus: LXXI, Data From a Multiethnic Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62:393-400.
 - [81] 周伟,殷蕾,杨珍. 泼尼松与羟氯喹联合治疗轻型儿童系统性红斑狼疮临床观察. 中国当代儿科杂志, 2005, 7:545-546.
 - [82] Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69:20-28.
 - [83] Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum*, 2009, 61:830-839.
 - [84] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 2007, 369:1257-1258.
 - [85] Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67:195-205.
 - [86] Mavrikakis M, Papazoglou S, Sfrikakis PP, et al. Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment. *Ann Rheum Dis*, 1996, 55:187-189.
 - [87] Austin HA 3rd, Illei GG, Braun MJ, et al. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20:901-911.
 - [88] Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*, 1986, 314:614-619.

- [89] Lehman TJ, Sherry DD, Wagner-Weiner L, et al. Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. *J Pediatr*, 1989, 114: 1055-1060.
- [90] Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. The Euro-Lupus nephritis trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Athritis Rheum*, 2002, 46: 2121-2131.
- [91] 叶任高, 李小萍, 李慧群, 等. 改进的环磷酰胺冲击疗法治疗狼疮性肾炎观察. *中华肾脏病杂志*, 1991, 7: 147-149.
- [92] 尹广, 黎磊石. 大剂量环磷酰胺静脉注射治疗狼疮性肾炎. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1992, 1: 184-189.
- [93] 康健, 黄建萍, 白克敏, 等. 环磷酰胺静脉冲击治疗小儿狼疮性肾炎近期疗效观察. *中国实用儿科杂志*, 1997, 12: 279-280.
- [94] Tse KC, Tang CS, Lo WI, et al. Quality of life comparison between corticosteroid-and-mycophenolate mofetil and corticosteroid-and-oral cyclophosphamide in the treatment of severe lupus nephritis. *Lupus*, 2006, 15: 371-379.
- [95] Mak A, Cheak AA, Tan JY, et al. Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48: 944-952.
- [96] Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, et al. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2010, 89: 227-235.
- [97] Wang J, Hu W, Xie H, et al. Induction therapies for class IV lupus nephritis with non-inflammatory necrotizing vasculopathy: mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide. *Lupus*, 2007, 16: 707-712.
- [98] Walsh M, James M, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2: 968-975.
- [99] Apple GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20: 1103-1112.
- [100] Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou nephrology study group. *N Engl J Med*, 2000, 343: 1156-1162.
- [101] Hu W, Liu Z, Chen H, et al. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (Engl)*, 2002, 115: 705-709.
- [102] Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2219-2228.
- [103] Ong LM, Hooi LS, Lim TO, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology*, 2005, 10: 504-510.
- [104] Lee YH, Woo JH, Choi SJ, et al. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*, 2010, 19: 703-710.
- [105] Zhu B, Chen N, Lin Y, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22: 1933-1942.
- [106] Chan TM, Tse KC, Tang CS, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 1076-1084.
- [107] Aragon E, Chan YH, Ng KH, et al. Good outcomes with mycophenolate-cyclosporine-based induction protocol in children with severe proliferative lupus nephritis. *Lupus*, 2010, 19: 793-965.
- [108] Mok CC. Mycophenolate mofetil for non-renal manifestation of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Scand J Rheumatol*, 2007, 36: 329-337.
- [109] Buratti S, Szer IS, Spencer CH, et al. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2001, 28: 2103-2108.
- [110] Falcini F, Capannini S, Martini G, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of juvenile onset SLE: a multicenter study. *Lupus*, 2009, 18: 139-143.
- [111] Dostal C, Tesar V, Rychlik I, et al. Effect of 1 year cyclosporine A treatment on the activity and renal involvement of systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus*, 1998, 7: 29-36.
- [112] Dammacco F, Della Casa Alberighi O, Ferraccioli G, et al. Cyclosporine A plus steroids versus steroids alone in the 12-month treatment of systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Lab Res*, 2000, 30: 67-73.
- [113] Fu LW, Yang LY, Chen WP, et al. Clinical efficacy of cyclosporine A neoral in the treatment of pediatric lupus nephritis with heavy proteinuria. *Brit J Rheum*, 1998, 37: 217-221.
- [114] Stargl TE, Fung J, Jordan M, et al. Kidney transplantation under FK506. *JAMA*, 1990, 264: 63-67.
- [115] Miyasaka N, Kawai S, Hashimoto H. Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: a placebo-controlled double-blind multicenter study. *Mod Rheumatol*, 2009, 19: 606-615.
- [116] Bousvaros A, Kirschner BS, Werlin SL, et al. Oral tacrolimus treatment of severe colitis in children. *J Pediatrics*, 2000, 137: 794-799.
- [117] 夏正坤, 刘光陵, 高远赋, 等. FK506 治疗儿童不同病理类型肾损害综合征临床观察. *临床儿科杂志*, 2003, 21: 610-612.
- [118] Tanaka H, Oki E, Tsuruga K, et al. Management of young patients with lupus nephritis using tacrolimus administered as a single daily dose. *Clin Nephrol*, 2009, 72: 430-436.
- [119] Tam LS, Li EK, Wong CK, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of leflunomide in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2004, 13: 601-604.
- [120] Tam LS, Li EK, Wong CK, et al. Safety and efficacy of leflunomide in the treatment of lupus nephritis refractory or intolerant to traditional immunosuppressive therapy: an open label trial. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65: 417-418.
- [121] Zhang FS, Nie YK, Jin XM, et al. The efficacy and safety of leflunomide therapy in lupus nephritis by repeat kidney biopsy. *Rheumatol Int*, 2009, 29: 1331-1335.
- [122] Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*, 2004, 350: 971-980.
- [123] Boletis JN, Ioannidis JP. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Lancet*, 1999, 354: 569-570.
- [124] 吴凤歧, 何晓璇, 韩彤昕, 等. 静脉注射大剂量人体丙种球蛋白冲击治疗儿童系统性红斑狼疮. *中华儿科杂志*, 2000, 38: 42-45.
- [125] 莫樱, 蒋小云, 陈述枚, 等. 大剂量静脉注射免疫球蛋白辅助治疗儿童系统性红斑狼疮. *中华风湿病学杂志*, 2001, 5: 110-112.
- [126] Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 2580-2589.
- [127] Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, et al. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology*, 2005, 44: 1542-1545.
- [128] Lu TY, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum*, 2009, 61: 482-487.
- [129] Marks SD, Patey S, Brogan PA, et al. B lymphocyte depletion

- therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2005, 52:3168-3174.
- [130] Ramos-Casala M, Soto MJ, Cuadrado MJ, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus; a systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus*, 2009, 18:767-776.
- [131] Carolyn ON, Chandar AJ, Seeherunvong W, et al. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23:413-419.
- [132] Kumar S, Benseler SM, Kirby-Allen M, et al. B-cell depletion for autoimmune thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics*, 2009, 123: e159-e163.
- [133] Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood*, 2003, 101:3857-3861.
- [134] Quartier P, Brethon B, Philippet P, et al. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *Lancet*, 2001, 358:1511-1513.
- [135] Kazyra I, Pilkington C, Marks SD, et al. Mycophenolate mofetil treatment in children and adolescents with lupus. *Arch Dis Child*, 2010, 95:1059-1061.
- [136] Willems M, Haddad E, Niaudet P, et al. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*, 2006, 148:623-627.
- [137] Wright EC, Tullus K. Retrospective study of plasma exchange in children with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19:1108-1114.
- [138] Lewis EJ, Hunsicker LG. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis the lupus nephritis collaborative study group. *N Engl J Med*, 1992, 326:1373-1379.
- [139] Traynor AE, Schroeder J, Rosa RM, et al. Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation; a phase I study. *Lancet*, 2000, 356(9231):701-707.
- [140] Farge D, Labopin M, Tyndall A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases; an observational study on 12 years' experience from the European Group for blood and marrow transplantation working party on autoimmune diseases. *Haematologica*, 2009, 95:284-292.
- [141] 吴凤岐, 栾佐, 赖建铭, 等. 自体外周血干细胞移植治疗难治性学龄前儿童风湿病. *中华儿科杂志*, 2007, 45:809-813.
- [142] Prasad R, Ibanez D, Gladman D, et al. The role of non-corticosteroid related factors in osteonecrosis (ON) in systemic lupus erythematosus; a nested case-control study of inception patients. *Lupus*, 2007, 16:157-162.
- [143] McGood M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2004, 126: 14s-34s.
- [144] Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, et al. Premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus; risk factors for increased carotid intima-media thickness in the atherosclerosis prevention in pediatric lupus erythematosus cohort. *Arthritis Rheum*, 2009, 60:1496-1507.
- [145] Tucker LB, Cabral DA. Transition of the adolescent patient with rheumatic disease; issues to consider. *Ped Clin N Am*, 2005, 52: 641-652.

(收稿日期:2011-04-29)

(本文编辑:关卫屏)

· 会议 · 征文 · 消息 ·

2011 年全国儿科肾脏病热点问题研讨会通知

中华医学会儿科学分会肾脏病学组、《中华儿科杂志》编辑委员会共同主办的“2011 年全国儿科肾脏病热点问题研讨会”定于 2011 年 9 月 14 日 - 17 日在成都召开。

1. 时间:2011 年 9 月 14 日报到, 15 日全天、16 日上午开会, 17 日 12:00 之前撤离。

2. 会议地点:成都银河王朝大酒店(地址:成都市顺城大街 88 号, 总机电话:028-86618888, 网址:www.yinhedynasty.com)。

3. 会议投稿:截稿日期 2011 年 7 月 15 日。(1)会议及汇编仅收录中文摘要, 无需提交全文。请提供 800 ~ 1000 字结构式摘要, 应包括:目的、方法、结果及结论四部分。(2)本次会议只接受网上投稿系统直接投稿, 请登陆《中华儿科

杂志》网站 <http://www.cmaped.org.cn/index/index.html>。

(3)截稿日期前可自行登陆网站修改已经投稿文章, 请勿重复投稿。(4)不接收 Email 投稿, 个别没有条件上网的边远地区代表请电话联系关卫屏编辑, 电话:010-85158221。

4. 欢迎没有投稿的代表参加本次学术会议。会议内容为儿肾相关领域的临床热点、难点问题, 以及对于中华医学会儿科学分会肾脏病学组循证诊疗指南的应用体会、经验。会议内容结合病例讨论, 密切贴近临床。

5. 可登陆网站 <http://www.cmaped.org.cn/index/index.html> 查询最新日程信息。

6. 会务组联系人: 关卫屏, 电话: 010-85158221, 85158220, Email: guanwp@cma.org.cn。

儿童系统性红斑狼疮诊疗建议

作者：[中华医学会儿科学分会免疫学组](#)，[《中华儿科杂志》编辑委员会](#)，[The Subspecialty Group of Immunology, Society of Pe](#)，[The Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics](#)

作者单位：

刊名：[中华儿科杂志](#) 

英文刊名：[CHINESE JOURNAL OF PEDIATRICS](#)

年，卷(期)：2011, 49(7)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhek201107006.aspx