

狼疮性肾炎诊治循证指南(2016)解读

党西强 易著文

中华医学会儿科学分会肾脏学组于 2016 年对“我国儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(试行)(六)狼疮性肾炎诊断治疗”^[1](以下简称 2010 版指南)进行了修订,形成我国儿科“狼疮性肾炎诊治循证指南(2016)”^[2](以下简称 2016 版指南),本次修订主要参考:2011 年美国风湿病学会的“关于狼疮性肾炎检查、治疗和管理的指南”^[3]、2011 年国际改善肾脏病预后委员会(KDIGO)的“狼疮性肾炎”治疗指南^[4]、欧洲抗风湿病联盟和欧洲肾脏学会-欧洲透析和移植学会(EULAR/ERA-EDTA)的“成人及儿童狼疮性肾炎管理建议”^[5],结合国内外文献介绍的临床实践经验和我国儿童肾脏专家多次讨论及通讯讨论提出的意见和建议制定而成,现就 2016 版指南有关问题作一初步解读。

一、关于诊断

1. 儿童系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)及儿童狼疮性肾炎的诊断:临床诊断狼疮性肾炎首先必须掌握儿童 SLE 的诊断标准。儿童 SLE 的确诊比成人困难,其初期不典型的症状最多见为关节炎、关节痛和肾脏受累,其次为发热、面部红斑。早期诊断更为困难,因而从发病到确诊的时间常比成人迟,血清学检查有助于作出诊断。目前仍推荐以美国风湿病学会 1997 年修订的 SLE 分类标准作为诊断标准^[6],但可以参考 2012 年红斑狼疮国际临床合作组提出的最新标准^[7],以提高早期诊断率。目前我国多参考中华医学会儿科学分会免疫学组 2011 年制定的“儿童系统性红斑狼疮诊疗建议”中提出的诊断标准^[8]。儿童狼疮性肾炎的诊断延续使用 2010 版指南提出的标准^[1]。

2. 提出尽早肾穿刺组织病理活检(以下简称肾活检)的重要性:2016 版指南强调了结合肾脏病理治疗的重要性,不推荐以临床表现作为制定治疗

方案的依据。狼疮性肾炎是一种高度异质性的疾病,要求临床医生根据病情的轻重程度,儿童生长发育的特点,并结合肾脏病理类型,制定个体化治疗方案。对有疾病活动性临床证据、未接受过治疗的患儿均应进行肾活检,除非有明确禁忌证。

3. 狼疮性肾炎的病理分型:目前采用公认的 2003 年 ISN/RPS 制定的新的狼疮性肾炎的病理分型版本^[9]。此版本将狼疮性肾炎各型的病理改变描述得更为明确和细化,为临床治疗方案选择、疗效评估及预后的评价提供了更可靠的依据。狼疮性肾炎的病理诊断,除了有关肾小球受损的描述诊断分型外,还需描述其肾小管及血管损害的表现,尤其不要漏掉以肾小管损伤为主要表现的肾小管间质损害型狼疮性肾炎的诊断。

4. 狼疮性肾炎的活动性评估^[9]:狼疮性肾炎诊断后,应尽量争取肾活检,并一定要对狼疮性肾炎的肾组织病变作出活动性评估,目前多推荐参照美国国立卫生研究院的半定量评分方法,对增生性狼疮性肾炎在区分病理类型的同时,评价肾组织的活动指数和慢性指数,主要用于决定个体化治疗方案。活动指数 $\geq 11/24$ 分,提示病情重及预后不良,症状多且严重,表明狼疮性肾炎高度活动,需要激素冲击和免疫抑制剂治疗。这些病变如经及时、适当的治疗,病理改变可能逆转。慢性指数可作为判断预后的指标,慢性指数高的患者 5 年肾功能保存率明显低于慢性指数低者,对治疗的反应性较差。若慢性指数 $\geq 3/12$ 分时,肾脏的 10 年存活率仅 35%。

5. 狼疮性肾炎重复肾活检指征^[10-11]:2016 版指南建议出现下列情况可以重复肾活检:①狼疮性肾炎维持治疗 12 个月仍未达到完全缓解者,在更换治疗方案前应先行重复肾活检。②如怀疑患儿的肾脏病理类型发生变化,或恶化原因不能确定时,可考虑重复肾活检。③肾功能恶化的患儿应该行重复肾活检。重复肾活检可以及时分析原因,了解肾脏病理变化,适时调整合适的治疗方案。

二、关于治疗

1. 治疗策略:2016 版指南强调了狼疮性肾炎的早期诊断、早期治疗以及药物治疗的个体化。治疗

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.02.004

作者单位:410011 长沙,中南大学湘雅二医院儿童医学中心
儿童肾脏专科

通信作者:党西强, Email: dangxiqiang@csu.edu.cn

主要分两个阶段,即诱导缓解和维持治疗。诱导缓解目的在于迅速控制病情,阻止或逆转内脏损害,力求疾病完全缓解(包括血清学指标、症状和受损器官的功能恢复),但应注意过分免疫抑制诱发的并发症,尤其是感染、性腺抑制等。治疗药物主要为糖皮质激素及免疫抑制剂。只要是活动性狼疮性肾炎,为了迅速控制其活动性,就要同时使用糖皮质激素和免疫抑制剂,根据肾脏病理类型结合狼疮活动情况合理选用方案。由于目前药物选择途径比传统的多,为了避免环磷酰胺的严重不良反应,尤其避免远期性腺损害。狼疮肾炎患者诱导治疗阶段所需的环磷酰胺累积剂量通常已经接近性腺损害的负荷剂量。如果继续按照静脉用环磷酰胺治疗狼疮肾炎的美国方案要求,疾病控制后,继续每 3 个月冲击治疗 1 次,连续 2 年,作为巩固治疗又增加了的环磷酰胺,对性腺的危害无疑是雪上加霜。因此 2016 版指南建议环磷酰胺的累计剂量 150~250 mg/kg,当累计剂量达到建议的最大量就要改用非环磷酰胺免疫抑制治疗方案替代,如吗替麦考酚酯(MMF)替代环磷酰胺。

2. 羟氯喹作为儿童狼疮性肾炎全程治疗的重要药物:早前我国儿童的狼疮性肾炎的循证指南中虽然没有提及羟氯喹可以作为基础治疗,但根据目前研究结果,2016 版指南首次建议羟氯喹是治疗儿童狼疮性肾炎的基础用药。过去对该药治疗儿童狼疮性肾炎的作用没有引起足够重视,有流行病学研究^[12-13]及临床对照试验^[14]的随访研究发现,应用羟氯喹可提高肾脏对治疗的反应率,减少复发,减轻肾脏受损程度。美国风湿病学会狼疮性肾炎筛查、治疗和管理指南^[2]、2011 年 KDIGO 的“狼疮性肾炎”治疗指南^[3]及 EULAR/ERA-EDTA 的“成人及儿童狼疮性肾炎管理建议”^[4]均建议:在无特殊禁忌证情况下,所有狼疮肾炎患者均应接受羟氯喹治疗。羟氯喹可结合黑色素阻断紫外线的吸收、抗炎及具有免疫抑制作用等,其可能抑制抗原递呈过程中自身抗原加工和自身抗原多肽与主要组织相容性复合物 II 类抗原的结合;还可能抑制淋巴细胞的转化、增殖和浆细胞的活性,使用炎性细胞因子释放减少,免疫球蛋白产生减少;此外,羟氯喹也可抑制吞噬细胞的趋化和吞噬功能,减少局部炎症反应。近期一些研究还表明羟氯喹可降低血脂水平,包括胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白,因此可减少患者动脉硬化的进展。成人推荐羟氯喹一般剂量 4~6 mg/(kg·d),最大剂量不超过 6.5 mg/(kg·d),

如果眼科检查正常的患者用此药通常是安全的;对于肾小球滤过率<30 ml/min 的患者有必要调整剂量。由于羟氯喹作为基础用药的资料多源于成人,儿童研究资料少,为防止羟氯喹治疗对儿童眼伤害,推荐羟氯喹儿童患者一般剂量 4~6 mg/(kg·d),最大剂量不超过每日 200 mg,并要求每 3 个月对患儿进行 1 次眼科检查(包括视敏度、眼底及视野等)^[15]。

3. 控制高血压和尿蛋白:对于合并有高血压患儿,合并有蛋白尿伴或不伴高血压的患儿,肾素-血管紧张素系统阻滞剂应作为首选药物,有证据表明,该类物质有抗高血压、降尿蛋白、保护肾脏的效果^[16-18];肾素-血管紧张素系统阻滞剂的使用剂量应在监测血压、血钾和肾小球滤过率水平的基础上调整,尽可能达到最大的降尿蛋白效果。血压目标值建议控制到儿童正常血压范围,参考 2017 年美国儿科学会最新指南推荐标准^[19]:13 岁以下儿童收缩压/舒张压<对应年龄、性别、身高的正常人群的第 90 百分位血压值;13 岁以上儿童收缩压/舒张压<120/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)儿童患者常选用:依那普利,起始剂量 0.1 mg/(kg·d),最大剂量 0.75 mg/(kg·d),每日 1 次或分 2 次;苯那普利,起始剂量 0.1 mg/(kg·d),最大剂量 0.3 mg/(kg·d),每日 1 次或分 2 次服用;福辛普利,起始剂量 0.3 mg/(kg·d),最大剂量 1.0 mg/(kg·d),每日 1 次;氯沙坦,起始剂量 1 mg/(kg·d),最大剂量 2 mg/(kg·d),每日 1 次。

4. 治疗目标:2016 版指南提出的狼疮性肾炎治疗目标^[2]:①长期保护肾功能,预防疾病复发,避免治疗相关的损害,改善生活质量和生存率。②完全缓解:尿蛋白/肌酐比值<0.2 mg/mg,或 24 h 尿蛋白定量<150 mg,镜检尿红细胞不明显,肾功能正常或接近正常(肾小球滤过率达到正常值±10%)。③部分缓解:尿蛋白降低≥50%,非肾病范围;血肌酐稳定(±25%)或改善,但未达正常水平。④治疗目标最好在起始治疗后 6 个月达到,最迟不能超过 12 个月。2016 版指南经过指南制定专家组充分讨论,认为儿童狼疮肾炎完全缓解的定义应当体现儿童的病理生理特点,而成人的完全缓解定义的尿蛋白/肌酐比值<500 mg/g,或 24 h 尿蛋白<500 mg 并不适合儿童情况。结合我国儿科临床实践经验,建议尿蛋白消失的治疗目标②才是儿童肾脏完全缓解的显著标志。

5. 诱导阶段免疫抑制剂的选择:Flanc 等^[20]的 Meta 分析认为,环磷酰胺联合糖皮质激素治疗弥漫增生性狼疮性肾炎,在维持肾功能方面,依然是最

好的方法。另外的系列研究^[21-23]表明:在增生性狼疮性肾炎的诱导缓解治疗中,采用 MMF 加激素治疗,与静脉(或口服)环磷酰胺加激素治疗相比,前者并未显现优势。我国的儿童临床实践研究也获得了同样的结果^[24]。对环磷酰胺的疗效评价有严格的 RCT 证据,其具有诱导缓解快、经济等优势,在多次我国儿科肾脏专家讨论中肯定了其在诱导缓解治疗中的优先位置,因此在 2016 版指南中仍推荐环磷酰胺冲击治疗作为首选的免疫抑制剂,只有在环磷酰胺不耐受、累计量达到最大量的情况下才用 MMF 替代,而 MMF 在诱导缓解期完全替代环磷酰胺的方案还有待进一步研究。用环磷酰胺时要注意:①急性肾衰竭者,当肾小球滤过率小于 $20 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时,可在甲泼尼龙冲击获得缓解后,再行环磷酰胺冲击。冲击时应充分水化(每日入量 $> 2000 \text{ ml}/\text{m}^2$)。②近 2 周内有过严重感染,或白细胞 $< 4 \times 10^9/\text{L}$,或对环磷酰胺过敏,或 2 周内用过其他细胞毒药物等免疫抑制剂应慎用环磷酰胺。③由于儿童 SLE 发病高峰在 11~15 岁,环磷酰胺可导致性腺抑制,尤其是女性的卵巢功能衰竭,治疗前应考虑青春期发育的问题。环磷酰胺累计使用剂量推荐为 $150 \sim 250 \text{ mg}/\text{kg}$ 。

MMF 可作为诱导缓解治疗时环磷酰胺的替代药物^[25-27]。在不能耐受环磷酰胺治疗、病情反复或环磷酰胺治疗无效的情况下,可换用 MMF $0.5 \sim 3.0 \text{ g}/\text{d}$ (成人剂量),小剂量开始,逐渐加量,持续最少 3 年。2016 版指南推荐儿童 MMF 剂量 $20 \sim 30 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。环磷酰胺诱导治疗 12 周无反应者,可考虑换用 MMF 替代环磷酰胺。注意以下情况应调整 MMF 的剂量:①治疗初期有严重消化道症状者剂量可减半,待症状减轻后逐渐加至治疗剂量。②治疗过程中白细胞 $< 3.0 \times 10^9/\text{L}$ 时,MMF 剂量减半;如白细胞 $< 2.0 \times 10^9/\text{L}$,暂停 MMF。③MMF 治疗完全缓解平均需要 6 个月,如治疗 6 个月以上仍未达到部分缓解标准,应当重复肾活检以进一步明确病理类型,及时做出方案的调整或停用 MMF。

6. 治疗方案的调整:治疗无效的严重的增殖性狼疮性肾炎(Ⅲ型和Ⅳ型)应及时调整治疗方案,在糖皮质激素治疗的基础上建议如下:①原来用环磷酰胺改为 MMF;②原来用 MMF 改为环磷酰胺;③原来用环磷酰胺和 MMF 都效果不好,就改为钙调神经磷酸酶抑制剂(CNIs)。环孢素初始剂量 $4 \sim 6 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,每 12 小时 1 次,空腹,于服药后 1 周查环孢素血药浓度,维持谷浓度 $100 \sim 200 \mu\text{g}/\text{L}$,

如 $< 100 \mu\text{g}/\text{L}$ 时,可增加环孢素剂量 $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$;如 $> 200 \mu\text{g}/\text{L}$ 时,则减少环孢素剂量 $0.5 \sim 1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。诱导期 6 个月,治疗 6 个月如未获得部分或完全缓解则可停药,如获得部分缓解可继续使用环孢素至 12 个月,治疗 6 个月如未获得完全缓解则可停药,如获得部分缓解可继续使用环孢素至 12 个月以上,尿蛋白缓解后渐减量。应对连续长时间使用环孢素的患儿进行有规律监测,包括对使用 2 年以上的患儿进行肾活检明确有无肾毒性的组织学证据,如果患儿血肌酐水平较基础值增高 30%,即应减少环孢素的用量。他克莫司剂量为 $0.05 \sim 0.15 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,每 12 小时 1 次,空腹,于服药后 1 周查他克莫司血药浓度,维持谷浓度在 $5 \sim 10 \mu\text{g}/\text{L}$,诱导期 6 个月,治疗 6 个月如未获得完全缓解则可停药。如获得部分缓解可继续使用 CNIs 药物至 12 个月以上;尿蛋白缓解后渐减量,每 3 个月减 25%,低剂量维持 12~24 个月以上。他克莫司的生物学效应是环孢素的 10~100 倍,不良反应较环孢素小。

若经常规环磷酰胺治疗后无反应,且采用无环磷酰胺的方案治疗无效,可认为该患儿为难治性狼疮性肾炎。难治性狼疮性肾炎的治疗方案建议:①对经一个疗程的初始方案治疗后血清肌酐和尿蛋白水平仍继续升高者,可考虑重复肾活检,以鉴别活动性病变和慢性病变。②如仍为活动性狼疮性肾炎导致的血清肌酐升高和(或)尿蛋白增加,建议换用其他初始治疗方案重新治疗。③经多种推荐方案治疗(如糖皮质激素加环磷酰胺冲击,或糖皮质激素加 MMF 等治疗 3 个月)后仍无效的狼疮性肾炎患儿,建议考虑:①MMF+他克莫司多药联用^[28]。②利妥昔单抗^[4,29-33]为化学合成的针对 B 淋巴细胞 CD20 抗原的鼠/人单克隆抗体,其作用机制未完全阐明,对免疫抑制剂无效儿童及成人患者可发挥很好疗效,且耐受性好,不良反应很少,每次剂量 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$,采用每周静脉注射 1 次,可用 2~4 次。为预防发生过敏反应,静脉输注前给予抗组胺药,如苯海拉明、扑热息痛或氯化可的松静注等。利妥昔单抗对于难治性或复发狼疮性肾炎、诱导狼疮性肾炎达标(完全缓解或部分缓解)、减少糖皮质激素用量都很有益处^[34]。③血浆置换和持续免疫吸附^[35]也是选项之一。④同种异体干细胞移植对于难治性狼疮性肾炎有一定的效果,是一种有潜力的治疗手段^[36-37]。

7. 维持缓解阶段免疫抑制剂的选择和疗程:在完成 6 个月的诱导治疗后呈完全反应者,停用环磷

酰胺(由于考虑环磷酰胺对儿童的毒副作用,在维持缓解期或累计剂量达到了最大剂量不建议再用环磷酰胺),而泼尼松逐渐减量至每日 5~10 mg 口服,维持至少 3 年;在最后一次使用环磷酰胺后两周加用其他免疫抑制剂序贯治疗,首推 MMF^[38-39],其次可选用硫唑嘌呤 1.5~2 mg/(kg·d)每日 1 次或分次服用^[40-41]。目前没有准确的关于狼疮性肾炎治疗维持缓解期免疫抑制剂的安全剂量和持续多久用药的研究资料,所以对于一个狼疮性肾炎患者就很难确定免疫抑制剂的剂量减少到什么标准是安全的、很难确定是否可以停止免疫抑制剂的治疗和何时停止治疗,结合目前研究成果和指南制定专家组讨论,2016 版指南推荐一般认为无活动性狼疮性肾炎患儿至少用药 3 年,然后可依据患儿情况缓慢的减少剂量根据病情并逐渐停止用药(但完全停药后必须随访监测)。

三、随访与预后

由于篇幅限制,2016 版指南中没有罗列狼疮性肾炎的随访和预后,但狼疮性肾炎随访非常重要。不定期随诊、不遵循医嘱、不规范治疗和严重感染是儿童狼疮性肾炎致死的重要原因。狼疮性肾炎患儿在初始治疗阶段,应每月 1 次到专科门诊复查,维持治疗阶段,2~3 个月复查 1 次。复查血常规、尿常规、尿蛋白定量、肝功能、肾功能、红细胞沉降率、狼疮相关抗体、补体等。测体重、血压,并进行狼疮活动度、器官功能和狼疮性肾炎情况评估,观察药物不良反应。

近年来,由于加强了对患者及家长的教育以及诊疗水平的提高,狼疮性肾炎的预后与过去相比已有显著改善。诊断后经正规治疗,肾脏的 5 年存活率 44%~93%^[42]。有研究发现 6 个月内尿蛋白减少 50% 提示狼疮性肾炎远期预后好^[43]。死亡原因主要是伴有其他多脏器严重损害、感染、急进性狼疮性肾炎、慢性肾功能不全、药物(尤其是长期使用大剂量糖皮质激素)的不良反应等。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(试行)(六):狼疮性肾炎诊断治疗指南[J]. 中华儿科杂志,2010,48(9):687-690. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2010.09.013.
- [2] Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012,64(6):797-808. DOI: 10.1002/acr.21664.
- [3] Eknoyan G, Lamerire N.KDIGO clinical guideline for

- glomerulonephritis lupus nephritis[J]. Kidney Int, 2012,2(2): 221-232. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298x.2013.03.001.
- [4] Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis[J]. Ann Rheum Dis, 2012,71(11):1771-1782. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201940.
- [5] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 1997,40(9):1725. DOI: 10.1002/1529-0131(199709)40:9<1725::AID-ART29>3.0.CO;2-Y.
- [6] Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2012,64(8):2677-2686. DOI: 10.1002/art.34473.
- [7] 中华医学会儿科学分会免疫学组. 儿童系统性红斑狼疮诊疗建议[J]. 中华儿科杂志,2011,49(7):506-514. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2011.07.006.
- [8] Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited[J]. Kidney Int, 2004,65(2):521-530. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x.
- [9] Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data[J]. Am J Med, 1983,75(3):382-391.
- [10] Lu J, Tam LS, Lai FM, et al. Repeat renal biopsy in lupus nephritis: a change in histological pattern is common[J]. Am J Nephrol, 2011,34(3):220-225. DOI: 10.1159/000330356.
- [11] Pagni F, Galimberti S, Goffredo P, et al. The value of repeat biopsy in the management of lupus nephritis: an international multicentre study in a large cohort of patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2013,28(12):3014-3023. DOI: 10.1093/ndt/gft272.
- [12] 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[J]. Ann Rheum Dis, 2010,69(1):20-28. DOI: 10.1136/ard.2008.101766.
- [13] Akhavan PS, Su J, Lou W, et al. The early protective effect of hydroxychloroquine on the risk of cumulative damage in patients with systemic lupus erythematosus[J]. J Rheumatol, 2013,40(6):831-841. DOI: 10.3899/jrheum.120572.
- [14] Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group[J]. Lupus, 1998,7(2):80-85. DOI: 10.1191/096120398678919778.
- [15] Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy[J]. Ophthalmology, 2011,118(2):415-422. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.11.017.
- [16] Durán-Barragón S, McGwin G, Vilá LM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus--results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort[J]. Rheumatology (Oxford), 2008,47(7): 1093-1096. DOI: 10.1093/rheumatology/ken208.
- [17] Kanda H, Kubo K, Tateishi S, et al. Antiproteinuric effect of ARB in lupus nephritis patients with persistent proteinuria

- despite immunosuppressive therapy[J]. *Lupus*, 2005,14(4): 288-292. DOI: 10.1191/0961203305lu2076oa.
- [18] Tse KC, Li FK, Tang S, et al. Angiotensin inhibition or blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria[J]. *Lupus*, 2005,14(12): 947-952. DOI: 10.1191/0961203305lu2249oa.
- [19] Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents[J]. *Pediatrics*, 2017,140(3):e20171904. DOI: 10.1542/peds.2017-1904.
- [20] Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004,43(2): 197-208.
- [21] 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[J]. *N Engl J Med*, 2000,343(16):1156-1162. DOI: 10.1056/NEJM200010193431604.
- [22] 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 [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2005,10(5):504-510. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2005.00444.x.
- [23] Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis [J]. *N Engl J Med*, 2005,353(21):2219-2228. DOI: 10.1056/NEJMoa043731.
- [24] Jin SY, Huang DL, Dang XQ, et al. Lupus glomerulonephritis in 788 Chinese children: a multi-centre clinical and histopathological analysis based on 549 renal biopsies[J]. *Paediatr Int Child Health*, 2017,37(4):286-291. DOI: 10.1080/20469047.2017.1309337.
- [25] Henderson LK, Masson P, Craig JC, et al. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013,61(1):74-87. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.08.041.
- [26] 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[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2010,89(4):227-235. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181e93d00.
- [27] 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[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2009,48(8): 944-952. DOI: 10.1093/rheumatology/kep120.
- [28] Mok CC, To CH, Yu KL, et al. Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: a 12-month prospective study[J]. *Lupus*, 2013,22(11):1135-1141. DOI: 10.1177/0961203313502864.
- [29] Jónsdóttir T, Zickert A, Sundelin B, et al. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab—clinical and histopathological response[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013,52(5):847-855. DOI: 10.1093/rheumatology/kes348.
- [30] Diaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts[J]. *Autoimmun Rev*, 2012,11(5): 357-364. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.10.009.
- [31] Weidenbusch M, Römmele C, Schröttle A, et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013,28(1):106-111. DOI: 10.1093/ndt/gfs285.
- [32] Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, et al. A 4-year observation in lupus nephritis patients treated with an intensified B-lymphocyte depletion without immunosuppressive maintenance treatment—Clinical response compared to literature and immunological re-assessment[J]. *Autoimmun Rev*, 2015,14(12):1123-1130. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.07.017.
- [33] Lehman TJ, Singh C, Ramanathan A, et al. Prolonged improvement of childhood onset systemic lupus erythematosus following systematic administration of rituximab and cyclophosphamide[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2014,12:3. DOI: 10.1186/1546-0096-12-3.
- [34] Ezeonyeji AN, Isenberg DA. Early treatment with rituximab in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients: a steroid-sparing regimen[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012,51(3):476-481. DOI: 10.1093/rheumatology/ker337.
- [35] Stummvoll GH, Schmaldienst S, Smolen JS, et al. Lupus nephritis: prolonged immunoabsorption (IAS) reduces proteinuria and stabilizes global disease activity[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012,27(2):618-626. DOI: 10.1093/ndt/gfr239.
- [36] Gu F, Wang D, Zhang H, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation for lupus nephritis patients refractory to conventional therapy[J]. *Clin Rheumatol*, 2014,33(11): 1611-1619. DOI: 10.1007/s10067-014-2754-4.
- [37] Alexander T, Thiel A, Rosen O, et al. Depletion of autoreactive immunologic memory followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory SLE induces long-term remission through de novo generation of a juvenile and tolerant immune system[J]. *Blood*, 2009,113(1):214-223. DOI: 10.1182/blood-2008-07-168286.
- [38] Feng L, Deng J, Huo DM, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2013,18(2):104-110. DOI: 10.1111/nep.12006.
- [39] Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis[J]. *N Engl J Med*, 2011,365(20):1886-1895. DOI: 10.1056/NEJMoa1014460.
- [40] Chan TM, Tse KC, Tang CS, et al. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine[J]. *Lupus*, 2005,14(4):265-272. DOI: 10.1191/0961203305lu2081oa.
- [41] Moroni G, Doria A, Mosca M, et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006,1(5):925-932. DOI: 10.2215/CJN.02271205.
- [42] Stichweh D, Arce E, Pascual V. Update on pediatric systemic lupus erythematosus[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2004,16(5): 577-587.
- [43] Korbet SM, Lewis EJ. Severe lupus nephritis: the predictive value of a $\geq 50\%$ reduction in proteinuria at 6 months[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013,28(9):2313-2318. DOI: 10.1093/ndt/gft201.2013,28(9):2313-2318. DOI: 10.1093/ndt/gft201.

(收稿日期:2017-11-21)

(本文编辑:江澜)