

## 提高对儿童系统性红斑狼疮的认识

邓江红，李彩凤

国家儿童医学中心（北京）首都医科大学附属北京儿童医院风湿免疫科，北京 100045

通信作者：李彩凤 电话：010-59616306/59616316, E-mail: caifeng\_li@yeah.net

**【摘要】** 儿童系统性红斑狼疮（childhood-onset systemic lupus erythematosus, cSLE）特指在18岁之前发病的SLE，在我国小儿全身性结缔组织病中居第二位。与成人SLE相比，cSLE在流行病学、临床表现及治疗方面都有其自身特点。近年来，随着人类基因组学和分子生物学的迅猛发展，对该病的认识也在不断加深，本文对cSLE的病因、表现及治疗最新进展进行梳理和总结，以期更好地认识该病，进而指导临床实践。

**【关键词】** 儿童；系统性红斑狼疮；流行病学；临床表现；治疗

**【中图分类号】** R593.24    **【文献标志码】** A    **【文章编号】** 1674-9081(2020)03-0276-07

**DOI:** 10.3969/j.issn.1674-9081.20200069

## Improving the Acknowledge of Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus

DENG Jiang-hong, LI Cai-feng

Department of Rheumatology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

Corresponding author: LI Cai-feng Tel: 86-10-59616306/59616316, E-mail: caifeng\_li@yeah.net

**【Abstract】** Childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE), which refers to SLE before the age of 18, is the second systemic connective tissue disease in children. Compared with adults, cSLE has its own characteristics in epidemiology, clinical presentation, and treatment. In recent years, with the rapid development of human genomics and molecular biology, the understanding of the disease has been updated. This paper reviewed recent progress in the etiology, manifestation, and treatment of cSLE, so as to better understand this disease and guide clinical practice.

**【Key words】** childhood; systemic lupus erythematosus; epidemiology; clinical manifestation; treatment

*Med J PUMCH*, 2020, 11(3):276–282

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus, SLE）是一种侵犯全身结缔组织，以多脏器受累为特点的慢性自身免疫性疾病，临床表现具有高度异质性。儿童系统性红斑狼疮（childhood-onset SLE, cSLE）特指在18岁之前发病的SLE<sup>[1]</sup>。15%~20%的SLE在儿童期发病。在我国，cSLE的发病率仅次于幼年特发性关节炎，居儿童全身性结缔组织病的第二

位。cSLE在遗传背景，临床表现，疾病的发生、发展、转归过程等方面与成人SLE既有相似又有不同之处。与成人SLE相比，cSLE起病更急、病情更重、病程更为迁延，肾脏受累及神经系统受累比成人更常见且更严重<sup>[2]</sup>。近年来，随着人类基因组学和分子生物学的迅猛发展，SLE的诊治水平不断进步，死亡率明显下降，15年生存率已达到85%~95%<sup>[3]</sup>，而针

对 cSLE 的诊疗建议也在不断推陈出新。本文对近年来 cSLE 的进展进行梳理，以期更好地认识和管理该疾病，达到改善预后的目的。

## 1 流行病学

cSLE 的发病率和患病率均低于成人，欧美国家 cSLE 的年发病率约为  $(0.3\sim0.9)/10$  万，年患病率约为  $(1.9\sim34.1)/10$  万<sup>[4-6]</sup>，我国尚无 cSLE 的确切数据。

cSLE 流行病学有其性别特点，但差异不如成人明显，成人 SLE 女性和男性比例约为  $(7\sim15):1$ ，儿童约为  $(3\sim5):1$ <sup>[7]</sup>。这一比例差异随年龄增长逐渐突出，5岁之前约为  $1:1$ ，10岁之前约为  $4:3$ ，10岁后则约为  $4:1$ <sup>[8]</sup>。cSLE 发病年龄多集中在青春期，平均为 10~12 岁，85% 在 8 岁以后发病<sup>[9]</sup>。相比成人 SLE，cSLE 的脏器损伤更重，死亡率更高。英国一项研究表明，cSLE 的标准化死亡率为 18.3%，而成人仅为 3.1%<sup>[10]</sup>。cSLE 常见的死因为感染及肾脏等重要脏器受累。

## 2 病因及发病机制

SLE 发病机制较复杂，可能是在基因、环境等多因素作用下，通过固有免疫系统和获得性免疫系统之间复杂的相互作用，导致免疫紊乱而引起的一系列病理综合征。该过程可总结为：(1) 机体自身抗原耐受性被打破，产生针对核抗原的自身抗体；(2) 致病性自身抗体和免疫复合物引起血管炎症和靶器官损伤<sup>[19]</sup>。这种机制如何起作用目前尚未完全阐明，cSLE 的研究进展主要体现在基因因素、固有免疫应答、获得性免疫应答、组织损伤机制等方面。

### 2.1 基因因素

在 cSLE 尤其是早发型患者中，基因因素可能起重要作用，最强有力的证据是单卵双胎患儿共患 cSLE 的发生率高达 25%~40%，流行病学资料显示患者一级亲属的患病率是正常人群的 20 倍<sup>[11]</sup>。近 10 年来，全基因组关联研究极大提高了对 SLE 遗传基础的认识，到目前为止，已发现约 100 个 SLE 易感性位点，大部分在欧洲和亚洲人群中，进一步提高了对 SLE 遗传因素的理解<sup>[12]</sup>。最近一项多种族大样本研究对人类白细胞抗原和非人类白细胞抗原基因与狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 的发生风险进行评分，结果表明遗传易感性与儿童 LN 的发生关联性更强，

这一现象在欧洲血统的患者中更为突出<sup>[13]</sup>。有学者提出了“单基因狼疮”（“monogenic” SLE-like conditions）的概念，研究发现部分 cSLE 病例与单基因突变有关。单基因狼疮根据其基因突变影响的功能至少可分为 3 类：(1) 补体缺陷是单基因狼疮的主要类型，补体成分参与了死亡细胞的清除，补体缺陷会导致免疫复合物沉积，cSLE 患者中也有细胞外 DNASE 突变，这也是导致核酸和凋亡体清除缺陷的另一个原因；(2) 狼疮综合征与 I型 IFN 表达异常有关，可导致全身炎症反应；(3) 表达关键免疫调节分子的 B 和/或 T 细胞发生遗传突变，可发生耐受性崩溃，导致疾病<sup>[14]</sup>。目前报道的相关突变基因有 C1Q、C1R、C1S、C2、C3、C4<sup>[15]</sup>、DNASE1<sup>[16]</sup>、PEPD<sup>[17]</sup>、TREX1<sup>[17-18]</sup>等，基因突变导致的 SLE 占所有 SLE 患者的 1%~4%<sup>[19]</sup>。这些基因因素的发现有助于深入了解免疫耐受和 cSLE 发病机制，并为发现新的有效治疗方法奠定了基础，对成人 SLE 机制的再认识亦有重要启示作用。

### 2.2 固有免疫应答

目前认为，I型干扰素 (interferon, IFN) 尤其是 IFN- $\alpha$  家族参与了 SLE 的发病机制。一项应用外周血寡核苷酸芯片分析 cSLE 单核细胞的结果显示，>95% 显示为 I型 IFN 信号，而 I型 IFN 可激活获得性免疫系统，刺激 B 细胞产生自身抗体，而血浆中的免疫复合物可诱导浆细胞样树突细胞产生 I型 IFN，因此固有免疫 (树突状细胞、单核巨噬细胞)<sup>[20]</sup> 和获得性免疫作为一个反馈环路共同参与了其发病机制。树突状细胞是主要的抗原呈递细胞，正常情况下，凋亡细胞通过树突状细胞呈递给自身反应的 T 细胞，导致 T 细胞失活，产生 T 细胞耐受。SLE 患者体内有大量凋亡物质形成并与自身抗体结合，此时树突状细胞可能对自身产生的核酸产生免疫反应。固有免疫系统参与 SLE 的发病机制也在动物实验中得到了进一步证实，即核抗原激活 Toll 样受体，使 B 细胞最终分化，产生抗核抗体并引起免疫复合物沉积<sup>[21]</sup>。

### 2.3 获得性免疫应答

研究发现，T 细胞在 SLE 的发病中起重要作用，LN 患儿在疾病活动时 T 细胞稳态发生明显变化，效应 T 细胞和终末分化的 CD4 $^{+}$  T 细胞明显增加，幼稚 T 细胞减少<sup>[22]</sup>。SLE 患者白细胞介素 (interleukin, IL)-2 表达减少，而前炎症因子 IL-17A 表达增加，由于调节性 T 细胞的分化依赖于 IL-2，因此调节性 T 细胞和细胞毒 CD8 $^{+}$  T 细胞出现失衡，IL-17A 表达增

加又进一步导致免疫细胞激活和组织炎症浸润<sup>[23]</sup>。

B 细胞耐受性的丧失是 SLE 的重要机制，也是新药研发的重点。肿瘤坏死因子家族 B 细胞活化因子 (B-cell activating factor of the tumor necrosis factor family, BAFF) 是一种促进 B 细胞存活的蛋白质，与自身反应性 B 细胞扩增有关，SLE 中血清 BAFF 水平升高。B 细胞除产生自身抗体外，还可通过自身抗原刺激自身反应性 T 细胞，使其表达促炎细胞因子和趋化因子，这些因子又进一步导致 SLE 炎症反应加重。另外，I 型 IFN 可促进 B 细胞分化为产生抗体的浆细胞，在 SLE 的发病机制中起重要作用<sup>[24]</sup>。

## 2.4 组织损伤机制

研究发现，自身抗体或免疫复合物沉积在靶器官尚不足以造成组织损伤，中性粒细胞胞外诱捕网可能参与启动和加重组织损伤机制<sup>[25]</sup>。由固有免疫系统和获得性免疫系统产生的细胞因子也参与了促炎症反应和组织损伤，除 I 型 IFN 外，信号通路激活细胞因子（包括 IFN-γ、IL-6、IL-12、IL-21、IL-23），通过改变局部组织细胞（包括内皮细胞和基质细胞）的功能激活靶器官中致病性 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞和树突细胞。这些细胞的聚集，协同促进了自身抗体和效应 T 细胞的产生，导致 SLE 表型。在此过程中，JAK-STAT 信号通路也参与其中，下调 IFN 受体信号，对促炎反应起重要作用。其他如肾脏系膜细胞可作为抗原呈递细胞，皮肤角质形成细胞在紫外线诱导细胞凋亡时可产生自身抗原物质，这两种情况都可能参与了 SLE 的组织损伤机制<sup>[26]</sup>。

## 3 临床表现及病情评估

cSLE 临床表现具有自身特点，其中常见的表现诸如口腔溃疡、发热、关节痛、头痛和体重减轻可见于多种疾病，需注意与其他疾病的鉴别诊断。60%~80% 的 cSLE 患者可出现狼疮性肾炎，多达 19% 的患者可发展为终末期肾衰竭<sup>[27-28]</sup>。欧盟资助的欧洲单中心切入点儿童风湿病研究 (the European Union-funded Single Hub and Access Point for Paediatric Rheumatology in Europe, SHARE) 近年来一直致力于儿童风湿病指南的制定，推荐对于 cSLE，若出现蛋白尿，无论是否有肾小球滤过率受损，排除直立型蛋白尿后，需尽快考虑进行肾活检，合并 LN 的患儿，肾活检的病理类型需按照国际肾脏病学会/肾脏病理学会 2003 年标准进行分型<sup>[29]</sup>。与成人相比，儿童精神神经性狼疮的发病率也很高，表现可从头痛、认知功能

障碍到脑血管疾病不等<sup>[30]</sup>。虽然目前儿童神经精神性狼疮与成人应用同样的命名标准，但 SHARE 推荐，需注意儿童神经精神性狼疮与其他可能引起儿童神经精神症状的疾病相鉴别，如感染、高血压、代谢异常或药物不良反应等<sup>[31]</sup>。对于神经精神性狼疮所致的认知障碍，推荐应用 cSLE 认知障碍测试评估，如儿科自动神经心理评估量表 (pediatric automated neuropsychological assessment metrics, Ped-ANAM)<sup>[32]</sup>。值得注意的是，儿童关节炎、肾脏和神经系统受累的发生率与年龄呈负相关<sup>[33-34]</sup>。心脏和肺受累在 cSLE 中并不少见，病初可仅表现为无症状或劳力不耐受，在儿童中该表现亦需与其他引起类似症状的疾病相鉴别。儿童抗磷脂综合征多继发于 SLE，其诊断标准虽然特异性强，但在儿童应用中灵敏度不足，迫切需要制定适合儿童的诊断标准，推荐所有 cSLE 患者均应进行抗磷脂抗体筛查<sup>[35]</sup>。cSLE 表现的多样性对其诊断也提出了挑战，目前仍延用 1997 年美国风湿病学会对 SLE 的分类标准，SHARE 推荐将系统性红斑狼疮国际临床协助组 (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC) 标准用于儿童狼疮的诊疗中<sup>[31]</sup>。2017 年美国风湿病学会和欧洲抗风湿病联盟 (the European League Against Rheumatism, EULAR) 共同推出的 SLE 新分类标准尚未在儿童中进行验证<sup>[36]</sup>。

## 4 治疗

一项对 111 例儿童期起病 SLE 患者随访 20 年的结果表明，cSLE 的治疗效果会对远期预后产生深远影响<sup>[37]</sup>。cSLE 的治疗必须考虑以下目标：(1) 控制患者临床症状，并提高患者生活质量；(2) 减少疾病活动造成的脏器损害；(3) 降低复发率和远期死亡率<sup>[38]</sup>。2019 年 EULAR 关于狼疮管理指南推荐更是提出了 SLE 治疗应以达到疾病完全缓解，或应以全部器官的低疾病活动度为治疗目标<sup>[39]</sup>。

### 4.1 综合管理

国外提倡支持组建 cSLE 多学科团队<sup>[40]</sup>。在 cSLE 管理中，虽然主要的观察指标与成人相似，但考虑到儿童处于生长发育的特殊时期，SHARE 推荐应用 SLE 疾病活动指数 (SLE disease activity index, SLEDAI)-2000 或不列颠群岛狼疮评估小组评分 (British Isles lupus assessment group, BILAG)-2004 对所有 cSLE 患儿定期进行疾病活动度评估，接受激素治疗的患儿应定期监测身高、发育及眼科不良反应，

并做好从儿童期到成人阶段风湿科医生的衔接和连续治疗，这些举措对于改善患儿预后至关重要<sup>[31]</sup>。

## 4.2 传统药物治疗

目前 cSLE 普遍采用的治疗策略是激素联合免疫抑制剂诱导缓解及长期维持治疗。

### 4.2.1 糖皮质激素

糖皮质激素是 cSLE 治疗的主要药物。由于儿童期的治疗效果直接关系到成人期预后，激素治疗的时间和强度均高于成人，故应用时需严格评估疾病严重程度并遵循个体化治疗原则。对于中重度 cSLE 患儿，起始剂量要足，以迅速控制炎性反应，达到诱导缓解目标，并以小剂量进行维持治疗。对于重要脏器受累如 LN、中枢神经系统病变、严重血管炎及危重患儿可用大剂量甲基强的松龙 [2 mg/(kg·d)] 或冲击疗法 (15~30 mg/kg×1 次/d)，最大剂量不超过 1 g，根据病情冲击 3~5 d，后改为足量强的松口服。美国儿童关节炎和风湿病研究联盟 (Children's Arthritis and Rheumatology Research Alliance, CARRA) 在 LN 的治疗推荐中，强调诱导缓解阶段应用大剂量激素冲击治疗，迅速控制炎症，目标是在诱导治疗 6 个月时激素的剂量能减至 10~20 mg/d<sup>[41]</sup>。2017 年，欧洲 SHARE 也推荐，严重 LN 患儿应用静脉冲击或大剂量激素治疗，病情控制后逐渐减量，而对于 I、II 型 LN，建议起始应用小剂量激素治疗，<0.5 mg/(kg·d)<sup>[31]</sup>。对于 SLE 中长期治疗，2019 年 EULAR 指南提出应将激素减量至强的松≤7.5 mg 或相当剂量，最终尽可能逐渐停用激素，早期与免疫抑制剂联用有利于激素减量并最终停用<sup>[39]</sup>。由于儿童处于生长发育关键时期，激素的应用可能对其身体形象、骨毒性和生长潜力产生不利影响，长期应用需密切监测不良反应。如何用最小的剂量甚至停用激素控制病情仍需个体化确定<sup>[42]</sup>。

### 4.2.2 羟氯喹

作为 SLE 的经典药物，羟氯喹可有效控制疾病活动。2017 年 SHARE 推荐所有 cSLE 患儿应用羟氯喹治疗<sup>[31]</sup>。2019 EULAR 指南推荐羟氯喹用于除有禁忌证的全部 SLE 患者<sup>[39]</sup>。羟氯喹治疗 SLE 有利于控制病情、改善 LN 及神经性狼疮症状，并能减少复发和提高生存率<sup>[43]</sup>。对于儿童尤其要监测其眼科不良反应，2016 年美国眼科学会建议服用羟氯喹剂量不应超过 5.0 mg/(kg·d)，并监测血药浓度以预警眼科不良反应<sup>[44]</sup>。

### 4.2.3 免疫抑制剂

常用于 cSLE 治疗的免疫抑制剂包括环磷酰胺、

吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF)、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等，此类药物需早期给予并与激素联用发挥作用，对诱导缓解、维持治疗及减少激素用量具有重要作用。硫唑嘌呤多应用于轻中度 SLE 患者及维持治疗。EULAR/欧洲肾脏学会-欧洲透析和移植学会 (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA)、全球肾脏病预后组织均推荐硫唑嘌呤可用于 LN 的诱导缓解和维持治疗；甲氨蝶呤则对有关节症状及皮肤黏膜表现的患者效果更好。MMF 可用于轻型 LN 的初始治疗和维持治疗，也可用于 cSLE 的维持治疗。美国 CARRA 提出增生型 LN 诱导缓解阶段，建议应用 MMF 结合激素冲击治疗。在加拿大多伦多，一项对 172 例青少年起病 cSLE 患儿长达 7 年的前瞻性研究中发现，与硫唑嘌呤和环磷酰胺相比，MMF 更有益于改善/维持患者的远期肾功能<sup>[45]</sup>。2017 欧洲 SHARE 推荐对增生型 LN 患儿应用 MMF 或环磷酰胺联合大剂量激素进行诱导缓解<sup>[29]</sup>，但对于重要脏器受累和/或危及生命需要快速控制病情的情况，如 LN (尤其是Ⅲ型和Ⅳ型 LN)、神经精神性狼疮和重型系统性血管炎患者，则应用环磷酰胺治疗，该方案此后亦被 CARRA、EULAR/ERA-EDTA 和 SHARE 推荐<sup>[31,41,44]</sup>。2019 年 EULAR 指南推荐，轻症 SLE 起始治疗宜基于激素和羟氯喹联合治疗，疗效不佳时，建议联合甲氨蝶呤或硫唑嘌呤或 MMF 治疗，环磷酰胺用于重要脏器受累危及生命的 SLE 患者，或作为挽救治疗药物用于其他免疫抑制剂无效的患者<sup>[39]</sup>。

## 4.3 生物制剂

目前对 cSLE 治疗效果确定的生物制剂主要包括利妥昔单克隆抗体和贝利木单克隆抗体。

### 4.3.1 利妥昔单克隆抗体

利妥昔单克隆抗体 (rituximab) 是一种人鼠嵌合抗 CD20 单克隆抗体，CD20 在 B 细胞广泛表达，研究发现抗 CD20 单克隆抗体对难治性 SLE 如 LN、狼疮肺炎、狼疮脑病、狼疮导致的血小板减少及溶血性贫血具有良好效果<sup>[46]</sup>。在儿童难治性狼疮中利妥昔单克隆抗体也显示出较好的效果，一项系统综述对 7 项研究共 191 例 cSLE 患儿应用利妥昔单克隆抗体的情况进行了总结，21%~100% 的患儿应用利妥昔单克隆抗体后激素可顺利减量，治疗后实验室指标如低补体血症、抗双链 DNA 抗体滴度等明显改善，血液系统受累的患儿 96% 血细胞恢复正常，肾脏受累的患儿肾功能得到好转<sup>[47]</sup>。2017 年 SHARE 推荐，利妥昔单克隆抗体可用于难治性Ⅲ/Ⅳ型或 V 型 LN，精神

神经性狼疮及灾难性抗磷脂综合征患者<sup>[29,31]</sup>。2019年EULAR推荐，对存在脏器受累的难治性SLE或对标准免疫抑制治疗不耐受或有禁忌的患者，可考虑应用利妥昔单克隆抗体<sup>[39]</sup>。

#### 4.3.2 贝利木单克隆抗体

贝利木单克隆抗体(belimumab)是一种针对BAFF的人源特异性单克隆抗体，2011年美国食品药品监督管理局批准贝利木单克隆抗体用于治疗活动期、自身抗体阳性并接受标准治疗的成年SLE患者，是近50年来第1个被正式批准治疗SLE的生物制剂<sup>[48]</sup>。新近美国报道显示，贝利木单克隆抗体治疗cSLE并随访52周的SLE反应者指数4(SLE responder index 4, SRI4)反应率均高于对照组，严重疾病活动风险降低62%，而不良事件发生率与安慰剂组相仿<sup>[49]</sup>。在cSLE患儿中进行的药物临床研究也进一步证实了该药的有效性<sup>[50]</sup>。该研究纳入93例cSLE患儿，52周时与安慰剂组相比，贝利木单克隆抗体治疗组SRI4反应率(研究主要终点)更高(52.8%比43.6%)，出现严重复发比例更低(22.6%比42.5%)。2019年该药在中国上市，也为国内cSLE带来了福音。

由于种种原因，药物在成人疗效得到证实之前，不太可能在儿童中进行试验，因此很多药物在儿童中尚未得到充分研究，这往往使cSLE患儿更晚才能用到有效的药物。目前已在成人患者中进行临床试验的生物制剂包括巴瑞替尼(baricitinib)、乌司奴单克隆抗体(ustekinumab)和阿塞西普(atacicept)<sup>[51]</sup>，这为cSLE的治疗带来了新的希望。

## 5 展望

cSLE机制和临床表现复杂多样，疾病的诊断治疗更具挑战性。未来需对cSLE进行发病机制、临床表现和疾病预后研究，在发掘现有药物治疗潜能的基础上研发新的药物，给予患儿更精准的诊断和多靶点治疗。同时期待尽快开展针对中国cSLE患儿的系统研究，制定中国特色的cSLE诊治方案，从而改善我国cSLE的预后和生活质量。

## 参 考 文 献

- [1] Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64: 1787-1793.
- [2] Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis [J]. Lupus, 2011, 20: 1345-1355.
- [3] Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, et al. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016 [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76: 2009-2016.
- [4] Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus [J]. Nat Rev Rheumatol, 2010, 6: 538-546.
- [5] Pineles D, Valente A, Warren B, et al. Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2011, 20: 1187-1192.
- [6] Gergianaki I, Bortoluzzi A, Bertsias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus [J]. Best Prac Res Clin Rheum, 2018, 32: 188-205.
- [7] Cattalini M, Soliani M, Caparello MC, et al. Sex differences in pediatric rheumatology [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2019, 56: 293-307.
- [8] Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus—are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2010, 36: 53-80.
- [9] Watson L, Leone V, Pilkington C, et al. Disease activity, severity, and damage in the UK Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Cohort [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64: 2356-2365.
- [10] Rees F, Doherty M, Grainge MJ, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus in the United Kingdom 1999–2012 [J]. Rheumatology (Oxford), 2016, 55: 854-860.
- [11] Harry O, Yasin S, Brunner HI. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update [J]. J Pediatr, 2018, 196: 22-30.
- [12] Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus [J]. N Engl J Med, 2008, 358: 929-939.
- [13] Kwon Y, Chun S, Kim K, et al. Update on the Genetics of Systemic Lupus Erythematosus: Genome-Wide Association Studies and Beyond [J]. Cells, 2019, 8: 1180.
- [14] Webber D, Cao J, Dominguez D, et al. Association of systemic lupus erythematosus (SLE) genetic susceptibility loci with lupus nephritis in childhood-onset and adult-onset SLE [J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59: 90-98.
- [15] Omarjee O, Picard C, Frachette C, et al. Monogenic Lupus: dissecting heterogeneity [J]. Autoimmun Rev, 2019, 18: 102361.
- [16] Wu YL, Brookshire BP, Verani RR, et al. Clinical presentations and molecular basis of complement C1r deficiency in

- a male African-American patient with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2011, 20: 1126-1134.
- [16] Crow YJ, Chase DS, Schmidt JL, et al. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1 [J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A: 296-312.
- [17] Butbul AY, Mandel H, Hersh EA, et al. Prolidase deficiency associated with systemic lupus erythematosus (SLE): single site experience and literature review [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2012, 10: 18.
- [18] Ellyard JI, Jerjen R, Martin JL, et al. Identification of a pathogenic variant in TREX1 in early-onset cerebral systemic lupus erythematosus by Whole-exome sequencing [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66: 3382-3386.
- [19] Hedrich CM, Smith EMD, Beresford MW. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE)-pathophysiological concepts and treatment options [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2017, 31: 488-504.
- [20] Hakim A, Fürnrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 9813-9818.
- [21] Wilkinson MGL, Rosser EC. B cells as a therapeutic target in paediatric rheumatic disease [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 214.
- [22] Edelbauer M, Kshirsagar S, Riedl M, et al. Activity of childhood lupus nephritis is linked to altered T cell and cytokine homeostasis [J]. *J Clin Immunol*, 2012, 32: 477-487.
- [23] Crispin JC, Hedrich CM, Suárez-Fueyo A, et al. SLE-associated defects promote altered T cell function [J]. *Crit Rev Immunol*, 2017, 37: 39-58.
- [24] Menon M, Blair PA, Isenberg DA, et al. A regulatory feedback between plasmacytoid dendritic cells and regulatory B cells is aberrant in systemic lupus erythematosus [J]. *Immunity*, 2016, 44: 683-697.
- [25] Knight JS, Kaplan MJ. Lupus neutrophils: 'NET' gain in understanding lupus pathogenesis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2012, 24: 441-450.
- [26] Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus [J]. *Nat Rev*, 2016, 2: 1-21.
- [27] Samanta M, Nandi M, Mondal R, et al. Childhood lupus nephritis: 12 years of experience from a developing country's perspective [J]. *Eur J Rheumatol*, 2017, 4: 178-183.
- [28] Al-Mayouf SM, AlAmeer A, Alfattani A, et al. Outcome of childhood lupus nephritis in Saudi children [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2017, 28: 1015-1020.
- [29] Groot N, de Graeff N, Marks SD, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76: 1965-1973.
- [30] Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, et al. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups [J]. *Lupus*, 2016, 25: 1542-1550.
- [31] Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhoodonset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76: 1788-1796.
- [32] Vega-Fernandez P, Vanderburgh White S, Zelko F, et al. Cognitive Performance scores for the Pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics in Childhood Onset systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Care Res*, 2015, 67: 1119-1127.
- [33] Abdwan R, Abdalla E, Al-Zakwani I. Unique characteristics of prepubertal onset systemic lupus erythematosus [J]. *Int J Pediatr*, 2019, 9537065.
- [34] Gomes RC, Silva MF, Kozu K, et al. Features of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups at diagnosis: a Brazilian Multicenter Study [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016, 68: 1736-1741.
- [35] Groot N, Graeff N, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of pediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76: 1637-1641.
- [36] Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2019, 71: 1400-1412.
- [37] Groot N, Shaikhani D, Teng YKO, et al. Long-Term Clinical Outcomes in a Cohort of Adults with Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2019, 71: 290-301.
- [38] Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options [J]. *Clin Immun*, 2019, 209: 1-12.
- [39] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78: 736-745.
- [40] Morgan TA, Watson L, McCann LJ, et al. Children and adolescents with SLE: not just little adults [J]. *Lupus*, 2013, 22: 1309-1319.
- [41] Mina R, von Scheven E, Ardin SP, et al. Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed prolifer-

- ative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Care Res, 2012, 64: 375-383.
- [42] Deng J, Chalhoub NE, Sherwin CM, et al. Glucocorticoids pharmacology and their application in the treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. Semin Arthritis Rheum, 2019, 49: 251-259.
- [43] Michaud M, Catros F, Ancellin S, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus: don't forget hydroxychloroquine [J]. Ann Rheum Dis, 2019. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215799. [Epub ahead of print].
- [44] Marmmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Recommendations on screening for Chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 Revision) [J]. Ophthalmology, 2016, 123: 1386-1394.
- [45] Tian SY, Silverman ED, Pullenayegum E, et al. Comparative effectiveness of mycophenolate mofetil for the treatment of juvenile-onset proliferative lupus nephritis [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2017, 69: 1887-1894.
- [46] Chan VS, Tsang HH, Tam RC, et al. B-cell-targeted therapies in systemic lupus erythematosus [J]. Cell Mol Immunol, 2013, 10: 133-142.
- [47] Peterknecht E, Keasey MP, Beresford MW. The effectiveness and safety of biological therapeutics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus (JSLE): a systematic review [J]. Lupus, 2018, 27: 2135-2145.
- [48] 贺成美, 张奉春. 贝利木单克隆抗体: 治疗系统性红斑狼疮的新型靶向药物 [J]. 协和医学杂志, 2020, 11: 130-134.
- [49] Brunner HI, Martini A, Lovell DJ, et al. Clinical trials in children and adolescents with systemic lupus erythematosus: methodological aspects, regulatory landscape and future opportunities [J]. 2019, 78: 162-170.
- [50] Ruperto N, Abud-Medonza C, Viola DO, et al. The PLUTO study: Intravenous Belimumab in Children with Systemic Lupus Erythematosus [C]. 2019 EULAR Annual European Congress of Rheumatology, 2019.
- [51] Rodriguez-Smith J, Brunner HI. Update on the treatment and outcome of systemic lupus erythematosus in children [J]. Curr Opin Rheumatol, 2019, 31: 464-470.

(收稿日期: 2020-03-10)

· 医学新闻 ·

## 北京协和医院援鄂抗疫国家医疗队国际首次报道 COVID-19 患者抗磷脂抗体现象

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 全球流行, 感染人数及重症、危重症患者比例众多。凝血异常是重症患者的重要合并症, 加速患者死亡。2020年4月8日17:00(北京时间4月9日5:00), 北京协和医院援鄂抗疫国家医疗队于《新英格兰医学杂志》在线发表文章“Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with COVID-19”, 国际首次报道新冠肺炎患者出现多种高滴度抗磷脂抗体的临床现象, 为COVID-19患者凝血异常机制研究打开了新思路。

该文通过展示3例危重型COVID-19患者的临床资料, 阐述危重型COVID-19患者体内存在多种机制导致高凝状态, 而抗磷脂抗体的出现加重了

凝血异常, 甚至有患者出现灾难性抗磷脂抗体综合征。该研究提示应重视对于此类患者的抗凝治疗, 必要时应强化抗凝甚至联合抗血小板治疗, 以降低血栓的发生风险。抗磷脂抗体的出现, 提示COVID-19患者体内存在自身免疫紊乱现象, 属免疫风暴的一部分, 可能与患者免疫损伤存在关联性, 从而增加感染者远期自身免疫病的发病风险。

本组病例报道充分体现了北京协和医院多学科协作的综合实力, 也提示临床与实验室结合的重要性。

(北京协和医院血液内科 张炎 检验科 肖盟)