

· 标准 · 方案 · 指南 ·

中国儿童系统性红斑狼疮诊断与治疗指南

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

通信作者:宋红梅,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院儿科 100730,

Email: songhm1021@hotmail.com

【摘要】 系统性红斑狼疮是一种以出现自身抗体及多脏器受累为主要特征的慢性自身免疫性疾病,儿童系统性红斑狼疮的诊断和治疗相较于成人更具有复杂性。本指南由中华医学会儿科学分会免疫学组和中华儿科杂志编辑委员会联合发起,回答了 12 个儿童系统性红斑狼疮诊断、评估、治疗和预后管理等方面的重要临床问题,以期提高儿童系统性红斑狼疮诊疗的规范性及科学性,指导临床实践。

Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus

The Subspecialty Group of Immunology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Song Hongmei, Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: songhm1021@hotmail.com

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种以出现自身抗体及多脏器受累为主要特征的慢性自身免疫性疾病,临床表现具有高度异质性^[1]。儿童SLE特指在18岁之前发病的SLE^[2]。目前全球发病率为每年(0.3~2.5)/10万,患病率为(1.9~34.1)/10万^[3-4],男女患病比为1:4~5^[5]。2004年一项大规模调查显示^[6],台湾地区16岁以下儿童SLE患病率为6.3/10万,大陆地区仍缺乏确切数据。儿童SLE急性起病者与成人相比更多,器官损伤(特别是肾脏)发生率更高,病程更为迁延,且疾病本身和药物对患儿的生理及心理发育存在一定的影响,预后相对更差^[7-10]。

近年来欧洲儿童风湿病单中心访问单位、欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)、儿童关节炎风湿病研究联盟等多个组织相继制订了各自的儿童SLE诊疗指

南^[11-14]。中华医学会儿科学分会免疫学组亦曾于2011年发布我国“儿童系统性红斑狼疮诊疗建议”^[15]。然现有指南多偏重儿童狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN),且基本遵循成人指南的诊疗建议。我国儿童SLE临床特征与成人不同,且有更多的炎症反应^[16]。因此,由中华医学会儿科学分会免疫学组和中华儿科杂志编辑委员会联合发起,兰州大学推荐意见分级的评估、制订及评价(grades of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)中心提供方法学支持,制订了“中国儿童系统性红斑狼疮诊断与治疗指南”(以下简称本指南),旨在为我国儿童风湿免疫专业的临床医生提供指导,规范我国SLE患儿的诊断、合理用药和规范管理,并重视其身心发育,改善长期预后,达到减少社会及家庭经济负担的目的。

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210905-00743

收稿日期 2021-09-05 本文编辑 刘瑾

引用本文: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.中国儿童系统性红斑狼疮诊断与治疗指南[J].中华儿科杂志,2021,59(12):1009-1024. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210905-00743.



一、指南制订过程

本指南严格遵循“世界卫生组织指南制订手册”以及“制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序”^[17-18],并依据指南研究与评价工具和卫生保健实践指南的报告条目的具体要求进行制订和报告^[19-20],本指南已在国际实践指南注册平台进行注册(IPGRP-2020CN105),计划书可通过联系该平台获取。

1. 指南制订工作组的组建与利益冲突的管理:成立了包括儿科、风湿免疫科及循证医学等多学科专家在内的制订工作组,包括指导委员会、秘书组、证据评价组、共识组和外审组。相关成员分别于临床问题调研、证据评价与分级、推荐意见共识及外审阶段填写利益声明表,声明近3年相关的经济与学术利益冲突。收集汇总后经指南利益冲突管理委员会讨论判定,若专家成员声明的利益关系对指南内容构成利益冲突,则依据其严重程度进行管理。利益冲突管理委员会由不存在任何利益冲突的2名成员构成,其中1名为本指南的主席,另外1名为本指南的方法学家。

2. 资金来源及作用:由中华国际医学交流基金会募集资金支持,用以承担制订过程中的科研费、材料费及项目组织实施等费用。

3. 指南使用者与目标人群:供各级医疗机构风湿免疫科、肾内科、儿科及与儿童SLE诊疗和管理相关的专业人员使用。推荐意见的目标人群为SLE患儿及其监护人。

4. 证据检索、评价与分级:通过一轮问卷调查和一轮专家会议遴选出拟解决的12个临床问题,使用GRADE方法对每个临床问题的证据体质量和推荐强度进行分级^[21-22](表1)。主要检索国际性综合生物医学信息书目数据库、考克兰图书馆、Epistemonikos、中国生物医学文献服务系统、万方知识数据服务平台和中国知网数据库,纳入系统评价、Meta分析、网状Meta分析、随机对照试验和观察性研究等类型的证据。并补充检索指南数据库、美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)、EULAR、UpToDate等其他网站。使用系统评价偏倚风险评价工具对纳入的系统评价、Meta分析和网状Meta分析进行偏倚风险评价^[23];使用Cochrane偏倚风险评价工具、诊断准确性研究的质量评价工具等对相应类型的原始研究进行质量评价^[24-28]。

5. 推荐意见的形成:专家组基于证据评价组提

表1 证据质量与推荐强度分级

| 分级 | 具体描述 |
|--------|---------------------------------|
| 证据质量分级 | |
| 高(A) | 非常有把握:观察值接近真实值 |
| 中(B) | 对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大 |
| 低(C) | 对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别 |
| 极低(D) | 对观察值几乎没有把握:观察值与真实值可能有极大差别 |
| 推荐强度分级 | |
| 强(1) | 明确显示干预措施利大于弊或弊大于利 |
| 弱(2) | 利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当 |

供的证据汇总表拟定了12条推荐意见,经1轮德尔菲调研达成共识。同时选取北京协和医院2位SLE患儿监护人进行患儿偏好调查,收集反馈意见,在指南制订过程中予以考虑。

6. 指南的更新:指南发布后计划在未来3~5年内按照国际指南更新方法和流程对推荐意见进行更新^[29]。

二、推荐意见及依据

临床问题1:如何诊断儿童SLE?

推荐意见1:推荐使用2012年国际系统性红斑狼疮研究临床协作组(Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics, SLICC)或2019年EULAR和ACR制订的SLE分类标准对疑似SLE患儿进行诊断(1C)。

SLE诊断标准主要包括1997年ACR分类标准、2012年SLICC分类标准以及2019年EULAR和ACR分类标准^[30-32]。与1997年ACR分类标准相比,2012年SLICC分类标准敏感度更高(99.9%比84.3%),特异度相对较低(82.0%比94.1%)^[33],2019年EULAR和ACR分类标准敏感度较之也更高(85%比72%)^[34]。针对新标准的诊断准确性研究显示^[35],SLE患儿使用2019年EULAR和ACR分类标准、2012年SLICC分类标准、1997年ACR分类标准的敏感度分别为97.4%、97.4%、87.2%,特异度分别为98.4%、99.7%、100.0%,显示2012年SLICC分类标准相对最优。本指南推荐使用2012年SLICC或2019年EULAR和ACR分类标准对我国SLE患儿进行诊断,未来需进一步验证其适用性。

临床问题2:如何诊断儿童LN?

推荐意见2:推荐使用中华医学会儿科学分会肾脏病学组2016年制订的标准对疑似LN患儿进行诊断(1D)。当SLE患儿出现尿蛋白增加、肾小球



源性血尿和(或)细胞管型、不明原因的肾功能下降时可考虑肾活检(2D)。

LN 是 SLE 最常见、最重要的脏器并发症。目前指南均未提出儿童 LN 的诊断标准^[12-13], 2010 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组发布了“狼疮性肾炎诊断治疗指南”^[36], 并于 2016 年更新^[37], 本指南推荐使用该标准对我国 LN 患儿进行诊断。但尚无研究验证其对我国 LN 患儿的诊断效能, 也尚无研究提出尿蛋白、尿红细胞、肾功能对 LN 患儿的最佳诊断阈值及其他新的诊断指标。

肾活检是诊断 LN 的金标准, 并为后续治疗提供指导, 但应正确(谨慎)把握指征, 避免增加出血及感染风险^[38]。对于成人 SLE 患者, 相关指南提出出现肾脏受累时应考虑肾活检, 尤其是尿蛋白定量 ≥ 0.5 g/24 h(或晨尿蛋白/肌酐 ≥ 0.5 mg/mg), 合并有肾小球源性血尿和(或)细胞管型; 不明原因的肾功能异常^[14, 39-41]。针对儿童 LN 肾活检指征研究较少。已有证据表明, 血肌酐水平增高、严重高血压[1 个月内血压升高至 170/110 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 伴有 3 或 4 级视网膜病变]是 SLE 患儿进展为活动性 LN 的危险因素^[42], 孤立性无菌性脓尿(尿白细胞 >5 个/高倍镜视野)是可能出现 LN 的危险因素^[43], 成人证据显示, 孤立性血尿(尿红细胞 >5 个/高倍镜视野)、持续性蛋白尿(>2 g/d)和持续性血肌酐水平增高(>50 mg/L)均与肾脏受累有关^[44-46]。

临床问题 3: 如何选择评估儿童 SLE 疾病活动和脏器损伤程度的工具, 并根据结果选择治疗方案?

推荐意见 3: SLE 患儿均应使用经过验证的标准化测量工具评估疾病活动度和脏器损伤程度, 建议采用系统性红斑狼疮疾病活动度评分(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)-2000 和 SLICC 和 ACR 损伤指数评分分别评估患儿疾病活动度和脏器损伤程度(2C)。基于 SLEDAI-2000 评分标准, 建议将疾病活动分为轻度活动(≤ 6 分), 中度活动(7~12 分)和重度活动(≥ 13 分)(2D)。对于疾病不活动和轻度活动的 SLE 患儿, 建议每 3~4 个月使用 SLEDAI-2000 监测 1 次疾病活动度, 对于疾病中重度活动的 SLE 患儿可增加监测频率(2C)。对于 SLE 患儿, 建议使用 SLICC 和 ACR 损伤指数评分每年至少监测 1 次脏器损伤, 尤其是对神经系统、皮肤和肾脏的监测(2D)。

现有疾病活动度评估工具[SLEDAI-2000、不

列颠群岛狼疮评估小组(British isles lupus assessment group, BILAG)-2004]和 SLICC 和 ACR 损伤指数评分均在 SLE 患儿中验证有效^[47-48]。较高的 SLEDAI-2000 评分预示患者脏器损伤($HR=1.18$, $95\%CI$ 1.02~1.37)和死亡($HR=1.14$, $95\%CI$ 1.02~1.22)风险增加, 较高的 SLICC 和 ACR 损伤指数评分也预示患者死亡风险增加($HR=1.44$, $95\%CI$ 1.29~1.61)^[49], 因此需定期监测 SLE 患者的疾病活动度和器官损伤。

SLEDAI-2000 和 BILAG-2004 工具均无创且可评估 SLE 患儿的疾病活动度^[50], 对肾脏损伤的临床评估及病理活动性评估也可行。BILAG-2004 评分系统内容更全面, 敏感性更高, 应用更广泛, SLEDAI-2000 评估时间更短, 评估过程更加简易, 国内可优先选择 SLEDAI-2000 工具^[51]。基于 SLEDAI-2000 评分, 目前存在不同的疾病活动度分类标准^[15, 52-53], 建议将 SLE 患儿疾病活动分为轻度活动(≤ 6 分), 中度活动(7~12 分)和重度活动(≥ 13 分)。为使评估更简易, 美国狼疮基金会开发了狼疮活动的快速评估工具(the lupus foundation of America-rapid evaluation of activity in lupus, LFA-REAL)。LFA-REAL 评分与上述 2 种评分呈正相关^[54-56], 可作为可靠的替代方法, 未来可在中国儿童 SLE 中进行验证。

对于疾病不活动和轻度活动的患儿, 建议每 3~4 个月使用 SLEDAI-2000 监测 1 次疾病活动度^[57-59], 对于中重度活动的患儿可增加监测频率。采用 SLICC 和 ACR 损伤指数评分对 SLE 患儿脏器损伤程度进行评估, 发现 1、5、10 年器官损伤发生率分别为 32%、50%、60%^[60]。6 年内主要脏器损伤依次为神经系统(24%)、皮肤(17%)、肾脏(16%)、骨骼肌肉系统(15%)、眼睛(10%)等^[48], 与成人相比, 儿童脏器损伤更早且更严重^[61-62]。因此, 本指南建议使用 SLICC 和 ACR 损伤指数评分每年至少监测 1 次脏器损伤, 尤其是对神经系统、皮肤和肾脏的监测。

临床问题 4: SLE 患儿的治疗原则和目标是什么?

推荐意见 4: SLE 患儿的治疗原则为早期、规范、个体化治疗, 最大限度改善和延缓脏器损伤, 尽可能减少药物不良反应及对生长发育的影响, 加强随访, 改善预后(1C)。SLE 患儿的短期治疗目标为尽早控制疾病活动, 改善临床症状, 达到临床缓解或尽可能最低的疾病活动度(1C)。SLE 患儿的长



期治疗目标为实现病情长期持续缓解,预防和减少疾病复发,早期预防和控制疾病与药物所致的长期器官损伤和并发症,降低病死率,提高患儿生活质量(1C)。

合并感染、脏器损伤和用药依从性差是SLE患儿预后不良的危险因素^[63-65],因此,早诊断早治疗,提高治疗依从性,有利于在一定时间内将总体病情和受累脏器控制在临床缓解的理想状态,改善患儿预后^[66]。SLE患儿器官损伤评分每增加1分,死亡风险增加34%^[67]。无法实现临床缓解者,应尽可能将疾病控制在最低活动度,密切观察缓解期患儿病情变化,及时调整治疗策略。

SLE的治疗包括糖皮质激素(以下简称激素)、抗疟药、免疫抑制剂和生物制剂等^[12-15, 53]。成人SLE用药依从性为25%~57%^[68],我国儿童用药及复查依从性则相对较高,与家庭支持密切相关^[69-71]。但儿童SLE及其父母仍存在一些关键知识的漏洞^[72],应加强对患儿及其家人的健康教育,以实现长期、规律、合理治疗。同时需定期监测,尤其注意药物(如激素和免疫抑制剂)对儿童生长发育、躯体外观、生殖功能和身心健康产生的影响^[73]。国外SLE患儿抑郁发生率为58.8%,自杀倾向率为13.7%^[69],诊治过程中医务人员需注意与患儿及家属的交谈方式,加强心理安抚和鼓励,并进行专业心理知识和技能的学习。多学科联合治疗对于SLE患儿疾病管理十分重要,对于尚未设置相关科室的医疗机构,建议邀请或咨询风湿免疫科、儿科、心理科及其他专科医师联合诊治。

临床问题 5: SLE 患儿如何使用激素进行治疗?

推荐意见 5: 激素是治疗儿童SLE的基础用药,应根据疾病活动度及受累器官的类型和严重程度制定个体化的用药方案,病情缓解后及时调整用量至相对安全剂量(≤ 5 mg/d)治疗,并采用控制疾病所需的最低剂量进行维持或逐渐减停(1C)。对于轻度活动的SLE患儿,羟氯喹或非甾体抗炎药等效果不佳时建议短期使用小剂量激素[< 0.5 mg/(kg·d)泼尼松或等效剂量的其他激素](2D)。对于中度活动的SLE患儿,建议使用激素[$0.5 \sim 1.0$ mg/(kg·d)泼尼松或等效剂量的其他激素]进行治疗(2D);当激素控制不佳或难以减量时,建议联用免疫抑制剂或生物制剂(2D)。对于重度活动的SLE患儿,建议使用激素[≥ 1.0 mg/(kg·d)泼尼松或等效剂量的其他激素,最大剂量不超过60 mg/d]联合免疫抑制剂或生物制剂进行治疗(2D);病情严重者可采用激素

冲击治疗(2D)。对于SLE危象的患儿,推荐使用激素冲击联合免疫抑制剂进行治疗(1D)。对于长期服用激素的SLE患儿,建议密切监测血糖、血脂,并定期对眼部、骨密度、身高体重进行检查(2C)。

激素是儿童SLE控制病情的基础用药^[12-15, 74-77],用药方案需根据疾病活动度及受累器官类型和严重程度制定,并结合治疗效果及用药不良反应及时调整剂量和用法。对于病情长期稳定的患儿,应缓慢减量后采用控制疾病所需的最低剂量(5 mg/d)进行维持,并密切监测用药不良反应,至逐渐减停^[78-80]。

对于轻度活动的SLE患儿,一般不首选激素治疗。当羟氯喹或非甾体抗炎药等效果不佳时,可短期使用小剂量激素^[15, 52, 74, 81-82]。但暂无小剂量激素治疗轻型SLE患儿的研究,在参考现有指南并结合儿科临床实践及专家共识后,形成当前推荐意见。对于中度活动的SLE患儿,在评估脏器受累的基础上可使用中等剂量激素进行治疗,当激素控制不佳或难以减量时,可联用免疫抑制剂或生物制剂^[15, 52, 81-82]。成人证据显示,与单独使用泼尼松相比,联用环磷酰胺可提高临床总有效率(92.9%比77.5%)^[83]。对于重度活动的SLE患儿,可使用 ≥ 1.0 mg/(kg·d)泼尼松或等效剂量的其他激素联合免疫抑制剂或生物制剂进行治疗,最高剂量不超过60 mg/d^[74-75, 84]。对于病情更加严重的患儿,排除感染后可进行激素冲击^[15, 74, 81-82]。

对于SLE危象的患儿,排除感染后可使用激素冲击联合免疫抑制剂进行治疗^[15, 74, 81-82]。成人证据显示,与单用甲泼尼龙冲击相比,联用免疫抑制剂可提高SLE危象患者临床缓解率(90.0%比72.5%)^[85]。本指南推荐SLE危象患儿采用大剂量甲泼尼龙[$15 \sim 30$ mg/(kg·d·次)]冲击治疗,最大1 g/d,连续使用3 d为1个疗程,每周1个疗程,可连用2~3个疗程,间隔期间及疗程结束后口服 $1.5 \sim 2.0$ mg/(kg·d)泼尼松,但具体疗程应视病情而定,同时密切观察患儿病情变化和生命体征。

激素不良反应随剂量增加而增多^[86]。短期不良反应主要包括呕吐、行为改变和睡眠障碍^[87],长期可导致患儿代谢紊乱、眼部(包括青光眼、白内障等)和肌肉骨骼系统(包括骨质疏松、股骨头坏死、生长抑制等)损伤,继发感染风险增加,并对身心健康造成影响^[60, 88-90]。临床医师需密切监测患儿病情活动和用药不良反应,病情缓解后及时调整激素用量至相对安全剂量。常用激素等效剂量可参照



“2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南”^[82]。

临床问题 6: 如何使用免疫抑制剂对 SLE 患儿进行治疗?

推荐意见 6: 免疫抑制剂的使用需根据 SLE 患儿脏器受累情况、疾病活动程度及药物安全性综合考虑(1C)。对于伴有重要脏器受累的 SLE 患儿,建议初始治疗时即加用免疫抑制剂(2C)。轻度 SLE 患儿不考虑使用免疫抑制剂(2C);对于中重度 SLE 患儿,当激素控制不佳,或无法将激素剂量调整至相对安全剂量以下时,建议联用免疫抑制剂(2C);对于 SLE 危象患儿,建议激素冲击联用环磷酰胺治疗(2D)。

对于伴有重要脏器受累的 SLE 患儿,初始治疗联用免疫抑制剂可提高诱导缓解成功率,改善脏器受累情况^[91]。对于接受激素治疗的 SLE 患儿,因激素影响生长发育,当激素控制不佳,或无法将激素剂量调整至相对安全剂量以下时,联用免疫抑制剂可降低激素累积使用量,并有助于减少疾病复发^[92]。

轻度 SLE 患儿一般不考虑使用免疫抑制剂。但对于伴有皮肤黏膜或关节症状的轻度活动性患者,可考虑使用甲氨蝶呤^[93]。SLE 患儿常用免疫抑制剂见表 2,药物的选取应依据脏器受累情况、疾病活动程度、药物安全性、用药依从性和成本等因素综合考虑^[73, 91, 93-113]。当单个免疫抑制剂治疗效果不佳时,在权衡用药不良反应后,可考虑加大免

疫抑制剂用量^[114]、替换或联合其他免疫抑制剂进行治疗^[98, 102, 105-106]。

临床问题 7: SLE 患儿如何使用生物制剂进行治疗?

推荐意见 7: 对于中重度或难治性 SLE 患儿,可考虑在激素和(或)免疫抑制剂的基础上联合生物制剂进行治疗(2B)。

目前仅贝利尤单抗获得我国国家药品监督管理局和美国食品药品监督管理局的批准可用于 5 岁及以上 SLE 患儿的治疗^[115],通常用于中度活动性患儿。对于活动性 SLE 患儿,在激素和(或)免疫抑制剂治疗的基础上,静脉滴注贝利尤单抗(10 mg/kg,前 3 次每 2 周给药 1 次,随后每 4 周给药 1 次)可降低严重复发风险和激素用量,提高临床缓解率,严重不良反应包括感染、消化道反应、肌肉骨骼系统损伤、输液反应等^[116],针对成人的随机对照试验同样证实了这一点^[117],但部分成人患者可出现抑郁、自杀倾向等精神障碍。贝利尤单抗在中国 SLE 患儿中的有效性和安全性还有待进一步验证^[118]。

利妥昔单抗可用于重度或难治性 SLE 患儿的治疗。当激素或免疫抑制剂治疗无效,尤其是肾脏、血液及神经系统受累者,静脉滴注利妥昔单抗(每周 375 mg/m²,连续 2~4 周为 1 个疗程)可提高临床缓解率,改善免疫学指标,降低疾病活动度和激素用量,常见不良反应包括输液反应和感染,严重

表 2 不同免疫抑制剂治疗儿童 SLE 的优势、不良反应及常用剂量

| 免疫抑制剂 | 优势 | 不良反应 | 常用剂量 |
|-------------------------------|--|--|--|
| 环磷酰胺 ^[91, 94] | 对于伴有重要脏器受累或危及生命需快速控制病情的患儿,环磷酰胺可显著提高临床缓解率 ^[91, 94] | 主要为胃肠道不适,如恶心、呕吐等,部分患儿可发生感染、肝肾功能损伤、骨髓抑制、性腺抑制、出血性膀胱炎等 ^[91, 95] | 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 |
| 霉酚酸酯 ^[96-99] | 对于 LN 患儿的诱导和维持期治疗均有效,尤其是增殖性和膜性 LN,有助于改善患者远期肾功能 ^[96-98] | 常见为胃肠道不适和血液系统异常,如白细胞减少,患儿易并发感染 ^[97-99] | 30~40 mg/(kg·d),分 2 次口服,每日总量不超过 2 g |
| 环孢素 ^[99-101] | 与其他免疫抑制剂联合可用于治疗重度或难治性 LN,能有效降低疾病活动度和缓解蛋白尿 ^[99-101] | 常见为感染,部分患儿可发生血压增高、肾功能损伤、多毛症等,用药期间需检测血浓度 ^[99-101] | 3~6 mg/(kg·d),有效血药浓度维持在 120~200 mg/L |
| 来氟米特 ^[102-103] | 对传统免疫抑制剂不耐受的 LN 患儿,疗效及安全性较好,尤其是增殖性 LN 的维持治疗 ^[102-103] | 常见为胃肠道不适和感染,部分患儿可发生脱发、皮疹、骨髓抑制、一过性肝功能损伤等 ^[102-103] | 0.3~0.5 mg/(kg·d),每日最大剂量不超过 30 mg |
| 他克莫司 ^[73, 104-106] | 对重度 LN 患儿诱导和维持期治疗均有效 ^[104] ;可用于难治性 LN,尤其是以蛋白尿为突出表现者 ^[105-106] ,且不良反应风险较低 ^[73] | 部分患儿可发生感染、胃肠道不适、肝肾功能异常、心律失常,用药期间需监测血浓度、血糖、血压 ^[104, 106-107] | 0.1~0.15 mg/(kg·d),每日最大剂量不超过 4 mg,监测有效血药浓度维持于 5~15 μg/L |
| 硫唑嘌呤 ^[108-109] | 可用于中重度 SLE 患儿的维持治疗(通常为 24 个月) ^[108-109] | 常见为感染、血液系统损伤、胃肠道反应和肝功能异常,部分患儿可发生严重骨髓抑制,用药前有条件时需检测硫唑嘌呤甲基转移酶活性或基因多态性 ^[108, 110-111] | 1~2 mg/(kg·d),每日最大剂量不超过 150 mg |
| 甲氨蝶呤 ^[93, 122] | 在改善关节、皮肤黏膜炎症和整体情况方面疗效较好 ^[93, 112] | 常见为感染、血液系统异常、胃肠道不适,部分患儿可发生肝功能异常 ^[93, 112] | 10~15 mg/m ² ,每周 1 次,用药第 2 天需口服 5 mg 叶酸 |

注: SLE 为系统性红斑狼疮; LN 为狼疮性肾炎; 难治性 LN 指对传统治疗无效或经积极、规范的免疫抑制剂治疗后未获得疾病缓解以及反复复发的 LN



者表现为重度血细胞减少、中枢神经系统血管炎等^[119-121]。

临床问题 8: SLE 患儿出现肾脏受累应如何处理?

推荐意见 8: I 型和 II 型 LN 患儿, 建议根据蛋白尿和肾外表现使用激素治疗, 疗效不佳时可考虑联合免疫抑制剂(2C)。III 型、IV 型和非单纯 V 型(V + III 或 V + IV 型) LN 患儿, 建议诱导缓解期使用激素联合静脉滴注环磷酰胺或霉酚酸酯(2C); 当肾脏增生性病变更显著时, 建议使用激素冲击联合静脉滴注环磷酰胺或霉酚酸酯(2D); 建议维持期使用霉酚酸酯或硫唑嘌呤(2D); 对于维持期治疗效果不佳或复发的患儿, 建议联合使用小剂量环孢素或他克莫司(2C)。伴有非肾病性蛋白尿的单纯 V 型 LN 患儿, 建议使用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)和(或)血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)严格控制血压(2D)。伴有肾病性蛋白尿的单纯 V 型 LN 患儿, 在使用 ACEI 和(或)ARB 严格控制血压的基础上, 建议诱导期使用激素联合钙调磷酸酶抑制剂或霉酚酸酯治疗, 还可选择环磷酰胺和硫唑嘌呤(2D); 建议维持期使用霉酚酸酯或硫唑嘌呤治疗(2D)。

本指南依据国际肾脏病学会和肾脏病理学会 2003 年制订的标准对儿童 LN 进行病理分型^[122], 具体用药方案应根据临床表现和病理类型进行选择(表 3)。

临床问题 9: SLE 患儿出现神经系统受累时应如何处理?

推荐意见 9: 建议参考 1999 年 ACR 对神经精神

系统性红斑狼疮(neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, NPSLE)临床表现的分类, 结合血液学与脑脊液检查、神经影像学及电生理检查、心理评估对儿童 NPSLE 进行诊断, 并与其他原因引起的神经症状进行鉴别(2D)。对于重度 NPSLE 患儿, 建议诱导缓解期使用激素冲击联合环磷酰胺(2D)。

NPSLE 是 SLE 的严重并发症, 临床表现复杂多样, 主要为头痛、癫痫发作、认知功能障碍、心境障碍、精神障碍、脑血管病变等, 患儿发生率约 30%^[140]。尚无统一的儿童 NPSLE 诊断标准, 也无辅助确诊的特异性生化指标和影像学表现。1999 年 ACR 定义了 19 种 NPSLE 症状, 包括 12 种中枢神经系统症状和 7 种外周神经系统症状^[141]。

当 SLE 患儿出现神经系统症状或体征时, 应结合血液学与脑脊液检查、神经影像学及电生理检查、心理评估等进行诊断。研究显示, NPSLE 患儿血液学表现为自身抗体(主要为抗核抗体、抗核糖体 P 蛋白抗体、抗神经节苷脂 M1 抗体、抗磷脂抗体等)阳性率升高, 腰椎穿刺示脑脊液颅内压和自身抗体升高^[142-144]; 血清神经元特异性烯醇化酶亦可作为辅助诊断的指标^[145]。影像学方面, 异常的头颅磁共振成像更为多见, 包括脑实质异常信号、脑萎缩、脑梗死、脱髓鞘病变等, 并且与特定的 NPSLE 表现相关^[142-144, 146-147]。也可采用标准化心理评估工具进行认知功能判断^[148]。诊断前临床医生还需与其他原因导致的神经症状进行鉴别, 包括颅内感染(特别是结核性脑膜炎、新型隐球菌性脑膜炎)、高血压脑病、脑部肿瘤、原发性神经精神疾病、其他自身免疫性疾病、代谢异常及药物不良反应等^[149-151]。

表 3 不同病理类型儿童狼疮性肾炎具体治疗方案

| 病理类型 | 治疗推荐 |
|---------------------|---|
| I 型 | 伴蛋白尿的 I 型患儿可使用激素, 疗效不佳时加用免疫抑制剂 ^[123] |
| II 型 | 激素联合免疫抑制剂治疗 ^[124-125] |
| III 型与 IV 型 | 诱导缓解阶段: 联合使用激素与免疫抑制剂(静脉滴注环磷酰胺或霉酚酸酯) ^[126-127] , 环磷酰胺显效更快, 复发率更低 ^[127] ; 一般疗程为 6 个月, 但激素联合环磷酰胺冲击治疗 3 个月同样安全有效 ^[128] ; 对于活动性 III 型或 IV 型患儿, 联用贝利尤单抗还可显著提高成人肾脏应答率和完全缓解率, 降低激素用量, 并显著延缓肾脏相关事件及病死率 ^[129] ; 当肾脏增生性病变更显著增加时, 建议使用激素冲击联合静脉注射环磷酰胺或霉酚酸酯 ^[126, 130] 维持治疗阶段: 可选用霉酚酸酯或硫唑嘌呤 ^[131-132] , 但后者有可能增加复发风险; 对于霉酚酸酯治疗期间复发的患儿, 可考虑多靶点治疗, 加用低剂量环孢素 A(3 mg/kg)或他克莫司(0.05 mg/kg) ^[106, 127] ; 不耐受者还可考虑使用来氟米特或环磷酰胺(静脉滴注) ^[101-102, 133-134] , 但需调整药物剂量, 注意用药不良反应 |
| 伴有非肾病性蛋白尿的单纯 V 型 | 建议使用血管紧张素转换酶抑制剂和(或)血管紧张素 II 受体阻滞剂控制血压, 并视肾脏累及情况应用免疫抑制剂 ^[135] |
| 伴有肾病性蛋白尿的单纯 V 型 | 诱导缓解期: 联用激素和免疫抑制剂(尤其是钙调磷酸酶抑制剂和霉酚酸酯) ^[136-137] , 还可选用多靶点治疗或环磷酰胺 ^[138] 维持治疗期: 激素逐渐减量时, 需联合硫唑嘌呤或霉酚酸酯 ^[138] , 霉酚酸酯治疗无反应的患者, 可选择钙调磷酸酶抑制剂 ^[139, 139] |
| V + III 型或 V + IV 型 | 治疗方案与 III 型与 IV 型相同 |

目前儿童 NPSLE 治疗方面证据较少。对于重度患儿,在对症支持治疗(降颅压、抗精神病药物、抗惊厥药物等)的基础上,使用激素和(或)免疫抑制剂可快速控制疾病活动。研究显示,诱导缓解期使用甲泼尼龙冲击联合静脉滴注环磷酰胺,维持期继续使用环磷酰胺治疗可改善病情^[152-153]。不能耐受环磷酰胺者可换用其他免疫抑制剂,如霉酚酸酯、环孢素 A、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤^[144, 154]。上述治疗措施效果不佳时,可考虑使用生物制剂、静脉滴注免疫球蛋白、血液净化、鞘内注射甲氨蝶呤和地塞米松^[121, 142-144]。

临床问题 10: SLE 患儿出现血液系统受累时应如何处理?

推荐意见 10: 对出现血小板减少症或溶血性贫血的 SLE 患儿,建议使用激素(2D)或静脉滴注免疫球蛋白(2D);效果不佳或复发者,建议加用免疫抑制剂(2D)。对出现难治性或危及生命的血液系统受累的 SLE 患儿,建议使用利妥昔单抗(2D)。

血小板减少与溶血性贫血是 SLE 患儿常见的血液学异常^[155-156]。出现血小板减少时,激素可有效改善患儿病情,提高初始缓解率,效果欠佳者可静脉滴注大剂量免疫球蛋白^[157-158]。若激素减量过程中血小板水平再次下降,可加用免疫抑制剂(包括环孢素 A、霉酚酸酯、环磷酰胺等)控制疾病活动。若激素、静脉滴注免疫球蛋白和免疫抑制剂治疗无效或不耐受,贝利尤单抗可快速升高血小板水平,治疗期间病情无恶化,也无 SLE 复发^[159]。当常规药物效果不佳时,可考虑进行血浆置换或特异性免疫吸附^[160-162]。对于出现难治性或危及生命的血液系统受累的 SLE 患儿,利妥昔单抗是有效的治疗措施,但需警惕带状疱疹、持续性低球蛋白血症等发生的风险^[163-164]。

临床问题 11: 如何预防和控制 SLE 患儿的感染?

推荐意见 11: SLE 患儿感染监测指标包括 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原、白细胞计数(1C);对于发热的 SLE 患儿,当 CRP、降钙素原水平升高时提示感染,可与 SLE 发作进行鉴别(2D)。SLE 患儿并发感染的危险因素包括疾病活动度升高、接受免疫抑制剂治疗、使用大剂量激素、多脏器受累、住院时间长等(1C)。对于疾病不活动且未接受大剂量免疫抑制剂治疗的 SLE 患儿,建议按照国家免疫规划进行疫苗接种(2C)。SLE 患儿确诊后建议进行巨细胞病毒(cytomegalovirus,

CMV)和 EB 病毒检查(2D);对于合并感染的患儿,建议早期进行抗病毒治疗(2D)。

SLE 患者感染风险远高于一般人群^[165],可导致病情反复发作与恶化,是死亡的主要原因^[166]。疾病活动度升高($OR=1.14$, $95\%CI$ 1.01~1.27)、多器官受累($OR=2.70$, $95\%CI$ 1.51~4.81)、接受环磷酰胺治疗($OR=17.90$, $95\%CI$ 2.00~156.00)、使用大剂量激素($OR=1.80$, $95\%CI$ 1.29~2.51)和机械通气($OR=16.00$, $95\%CI$ 12.10~122.00)是 SLE 患儿合并感染的危险因素^[167-168]。并发感染者较未感染者 CRP^[169]、降钙素原、白细胞计数、CD3⁺CD8⁺T 细胞、CD3⁺CD19⁺B 细胞水平均较高^[170]。但也有研究显示^[171],白细胞计数 $\leq 3.0 \times 10^9/L$ 、24 h 尿蛋白 > 2 g 可增加 SLE 患儿感染风险。因此,在控制疾病活动度的前提下,应尽可能减少激素和免疫抑制剂的剂量,同时动态监测相关指标,及时识别感染。

对于发热的 SLE 患儿,鉴别感染与 SLE 复发十分重要。目前仅有成人证据表明,SLE 复发的患者与并发感染者相比 CRP 及降钙素原水平均较低,红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)及 ESR/CRP 较高^[172],且 ESR/CRP 每增加一个单位,发热风险增加 17%,但调整白细胞计数、性别、种族和年龄后,该比值与 SLE 发作无关^[173]。建议将 CRP 和降钙素原作为鉴别感染与 SLE 复发的指标。其他可用于鉴别两者的指标还包括补体、中性粒细胞 CD64 指数、红细胞 C4d 与补体受体 1 比值、中性粒细胞 Delta 指数等^[174-176]。

对于疾病不活动且未接受大剂量免疫抑制剂治疗的 SLE 患儿,建议按照国家免疫规划接种疫苗,有助于降低感染风险,且成本低、可行性高。研究显示,SLE 患儿接种甲型肝炎病毒疫苗、重组乙型肝炎疫苗、丙型肝炎病毒疫苗或肺炎链球菌疫苗后,能够产生足够的免疫原性,且安全耐受^[177-179]。但目前疫苗接种率普遍较低,医务人员应加强健康教育,提高疫苗接种率^[180]。对于免疫功能低下或长期接受大剂量免疫抑制治疗的患儿,应避免减毒活疫苗的接种^[181]。

SLE 患儿感染部位常见于呼吸道、消化道、泌尿道,病原体以细菌为主,然后为支原体和病毒^[170]。其中 CMV 和 EB 病毒与 SLE 发病及预后相关^[182-183],有条件时 SLE 患儿确诊后均应定期进行 CMV 和 EB 病毒感染监测。对于并发 CMV 或 EB 病毒感染的患儿,早期抗病毒治疗十分重要,更昔洛韦可干扰病毒 DNA 的复制,但需注意用药不良反



应,包括中性粒细胞减少、贫血、静脉炎和胃肠道紊乱等,无法耐受者可考虑使用膦甲酸或阿昔洛韦^[184-185]。对于合并真菌感染的患儿,病原菌以白色念珠菌为主^[186],低蛋白血症、多部位真菌感染、曲霉菌感染和真菌败血症可导致死亡风险增加,应积极给予对症处理和抗菌治疗。同时,对于必须使用免疫抑制剂或大剂量激素治疗的患儿,需警惕由于免疫功能低下引起的结核分枝杆菌和微小病毒 B19 感染^[187-188]。合并结核病者常表现为关节炎、脱发、淋巴细胞减少和结核感染 T 细胞检测试验阳性,尤其要警惕血行播散性结核病和颅内结核病。

临床问题 12:如何预防和控制 SLE 患儿的其他并发症?

推荐意见 12:应遵循下述原则预防 SLE 患儿的其他并发症,(1)加强健康教育,合理使用激素与免疫抑制剂,定期随访(1C);(2)加强疾病护理,合理使用肝肾毒性较低的药物预防或控制感染(1C);(3)可考虑补充维生素 D 或钙剂,预防或控制肌肉骨骼系统损伤(2D)。对于出现并发症的 SLE 患儿,以控制并发症为主,去除诱因,早期识别并治疗(1D)。对于并发巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)、血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA)或再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)的 SLE 患儿,建议首选激素联合免疫抑制剂治疗,必要时可考虑静脉注射免疫球蛋白或进行血浆置换(2D)。

疾病活动度增高、并发感染、长期使用激素与免疫抑制剂是 SLE 患儿发生其他并发症的常见原因^[189-190]。患儿应定时、定量服药,避免突然停药、减药,以免引起疾病反复或加重。因 SLE 患儿长期服用激素及免疫抑制剂,感染风险较高,应加强自我保健意识,重视疾病护理,合理使用肝肾毒性较低的药物预防或控制感染^[191]。因 SLE 病程较长,患儿及家长应定期随访,对于维持疾病长期缓解和改善预后至关重要。除感染外,SLE 患儿其他并发症主要为肺功能(57%)、心血管(47%)及肌肉骨骼系统(41%)损伤,还包括 MAS、TMA 和 AA 等^[192-194],对于已出现的并发症,应去除诱因,尽早治疗。

MAS 是 SLE 患儿严重且危及生命的并发症,发生率接近 9%^[190],诱发因素包括疾病活动度增高、并发感染、药物使用和遗传等^[194-195]。早期表现常不典型,主要为发热,多为持续不缓解的高热,还包括肝、脾、淋巴结肿大、凝血功能异常、严重的肝脏损伤和神经系统受累,部分患者表现为心、肺、肾功

能损伤,实验室检查以血清铁蛋白升高为特征性改变,还可出现肝酶、血脂升高,血细胞减少,ESR 正常或升高^[189, 194]。当 SLE 患儿出现不明原因的持续发热、伴有神经系统、血液系统和肝脏损伤,尤其是血清铁蛋白进行性升高时,应行骨髓穿刺明确是否合并 MAS。排除感染后,首选激素联合免疫抑制剂(环孢素 A、环磷酰胺、依托泊苷等),但需根据肝肾功能调整剂量^[189, 195-196]。重型患儿可采用激素冲击,其他辅助治疗包括静脉滴注免疫球蛋白或血浆置换^[189, 195]。

SLE 患儿合并 AA 时临床表现无明显特异性,诱发因素包括疾病活动度增高、药物使用等^[193, 197]。对于病情控制不佳的患儿,若伴有持续全血细胞减少,可进行多部位骨髓穿刺,必要时行骨髓活检。具体治疗应根据血液系统和其他脏器受累情况而定,首选激素联合免疫抑制剂(环磷酰胺、环孢素 A 等),重型患儿可使用激素冲击。同时给予对症支持治疗,必要时联用雄激素或血浆置换^[193, 197]。

SLE 患儿并发 TMA 临床表现复杂,以肾脏损伤最为严重,血涂片可见红细胞碎片^[190, 198]。可给予激素冲击联合免疫抑制剂(环磷酰胺、霉酚酸酯、他克莫司等),其他辅助治疗包括静脉滴注免疫球蛋白或血浆置换^[198-199]。

SLE 患儿肌肉骨骼系统损伤主要由长期使用激素和免疫抑制剂引起,包括骨质疏松、股骨头坏死、骨梗死,生长抑制等,与药物使用剂量和疗程呈正相关,但也存在明显的个体差异^[200]。研究显示,SLE 患儿血清维生素 D 水平明显低于健康人群^[201],而补充钙剂和维生素 D 是 SLE 患者骨密度的保护性因素^[80],后者还可提高血清 25 羟维生素 D 水平,并有助于减轻炎症和疾病活动度^[202]。但目前尚无补充维生素 D 或钙剂预防 SLE 患儿肌肉骨骼系统损伤的直接证据。对于并发矮小症的 SLE 患儿,超生理剂量的生长激素可致疾病复发^[203],因此不建议并发矮小症的患儿使用生长激素进行治疗。

(宋红梅 陈耀龙 张秋业 胡坚 吴小川

杨军 唐雪梅 王琳 史乾灵 执笔)

参与本指南制订的专家名单(按单位和姓名首字拼音排序):安徽医科大学第一附属医院(胡鹏);北京儿童医院北京市儿科研究所(桂晋刚);成都市妇女儿童中心医院(李莎);重庆医科大学附属儿童医院(唐雪梅、赵晓东);大连医科大学附属第二医院(刘正娟);复旦大学附属儿科医院(孙利);福建省立医院(王滔);广西医科大学第一附属医院(农光民);广州市妇女儿童医疗中心(曾华松、曾萍);贵阳市妇幼保健院(蒋新辉);哈尔滨医科大学第二临床医学院(任立红);河北医科大学第二医院(戎赞华);华中科技大学同济



医学院附属武汉儿童医院(丁艳);华中科技大学同济医学院(卢慧玲);吉林大学第一医院(杨思睿);江西省儿童医院(邹峥);兰州大学第一临床医学院(史乾灵);兰州大学健康数据科学研究院(陈耀龙);兰州大学循证医学中心(杨克虎);南方医科大学南方医院(孙良忠);南京医科大学附属儿童医院(俞海国);内蒙古自治区人民医院(李志祥);宁波市妇女儿童医院(狄亚珍);宁夏医科大学总医院(马金海);青岛大学附属医院(张秋业);山东省立医院(孙立锋);上海交通大学医学院附属仁济医院(卢燕鸣);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(周伟);深圳市儿童医院(杨军);首都儿科研究所附属儿童医院(吴凤岐、朱佳);上海交通大学医学院附属新华医院(郭桂梅);上海市儿童医院(郝胜);苏州大学附属儿童医院(李晓忠);天津市儿童医院(胡坚、李崇巍);温州医科大学附属第二医院 育英儿童医院(张维溪);乌鲁木齐市第一人民医院(儿童医院)(赵冬梅);西安市儿童医院(李小青);厦门大学附属翔安医院(肖继红);云南省第一人民医院(王亚军);浙江大学医学院附属儿童医院(郭莉);中国医科大学附属盛京医院(蔡栩栩);中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院(李冀、宋红梅、王琳、魏珉、曾小峰、张奉春);郑州大学第一附属医院(张建江);中南大学湘雅二医院(吴小川)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 证据小组成员(按单位和姓名首字母拼音排序):重庆医科大学附属儿童医院(李沁原);兰州大学公共卫生学院(刘辉、刘萧、赵思雅);兰州大学基础医学院循证医学中心(王子君、周奇);香港浸会大学中医药学院(马艳芳)

参 考 文 献

- [1] Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus[J]. *Lancet*, 2014, 384(9957): 1878-1888. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60128-8.
- [2] Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(12): 1787-1793. DOI: 10.1002/acr.21757.
- [3] Smith E, Lythgoe H, Midgley A, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options[J]. *Clin Immunol*, 2019, 209: 108274. DOI: 10.1016/j.clim.2019.108274.
- [4] Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: a review and update[J]. *J Pediatr*, 2018, 196: 22-30. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.01.045.
- [5] Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(9): 538-546. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.121.
- [6] 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[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2004, 22(6):776-780.
- [7] 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(1): 53-80. DOI: 10.1016/j.rdc.2009.12.012.
- [8] Aggarwal A, Srivastava P. Childhood onset systemic lupus erythematosus: how is it different from adult SLE? [J]. *Int J Rheum Dis*, 2015, 18(2): 182-191. DOI: 10.1111/1756-185X.12419.
- [9] Tucker LB, Uribe AG, Fernández M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII) [J]. *Lupus*, 2008, 17(4): 314-322. DOI: 10.1177/0961203307087875.
- [10] Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, et al. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups [J]. *Lupus*, 2016, 25(14): 1542-1550. DOI: 10.1177/0961203316644333.
- [11] Mina R, von Scheven E, Ardoin SP, et al. Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(3):375-383. DOI: 10.1002/acr.21558.
- [12] Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(11):1788-1796. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210960.
- [13] 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(12): 1965-1973. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211898.
- [14] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 update of the joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6):713-723. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-216924.
- [15] 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. 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.
- [16] Wu CY, Li CF, Wu QJ, et al. Chinese systemic lupus erythematosus treatment and research group registry IX: clinical features and survival of childhood-onset systemic lupus erythematosus in China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(11):1276-1282. DOI: 10.4103/0366-6999.206346.
- [17] World Health Organization. WHO handbook for guideline development[M/OL]. 2nd ed, 2014[2021-10-01]. Geneva, Switzerland: WHO Press. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>.
- [18] 蒋朱明,詹思延,贾晓巍,等. 制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(4): 250-253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.04.004.
- [19] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care[J]. *CMAJ*, 2010, 182(18): E839-842. DOI: 10.1503/cmaj.090449.
- [20] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2): 128-132. DOI: 10.1016/j.zeffq.2017.10.008.
- [21] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of

- findings tables[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4):383-394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- [22] 陈耀龙,姚亮, Norris S, 等. GRADE 在系统评价中应用的必要性及注意事项[J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(12): 1401-1404. DOI: 10.7507/1672-2531.20130240.
- [23] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2007, 7(2): 1-7. DOI: 10.1186/1471-2288-7-10.
- [24] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [25] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(8): 529-536. DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
- [26] Wells GA, Shea BJ, O'Connell D, et al. The newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[R/OL]. Canada: the Ottawa Hospital Research Institute, 2013: 1-4[2021-10-01]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [27] Rostom A, Dube C, Cranney A, et al. Celiac disease: evidence reports/technology assessments, No. 104[M/OL]. Rockville(MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), (2014-09-01) [2021-10-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK35156>.
- [28] Moga C, Guo B, Schopflocher D, et al. Development of a quality appraisal tool for case series studies using a modified Delphi technique[R/OL]. Canada: the Institute of Health Economics, 2012[2021-10-01]. <https://www.ihe.ca/advanced-search/development-of-a-quality-appraisal-tool-for-case-series-studies-using-a-modified-delphi-technique>.
- [29] Vernooij RW, Alonso-Coello P, Brouwers M, et al. Reporting items for updated clinical guidelines: checklist for the reporting of updated guidelines (CheckUp) [J]. *PLoS Med*, 2017, 14(1): e1002207. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002207.
- [30] 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/art.1780400928.
- [31] 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.
- [32] 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 Rheumatol*, 2019, 71(9): 1400-1412. DOI: 10.1002/art.40930.
- [33] Hartman E, van Royen-Kerkhof A, Jacobs J, et al. Performance of the 2012 systemic lupus international collaborating clinics classification criteria versus the 1997 American college of rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-analysis[J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(3): 316-322. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.01.007.
- [34] Aljaberi N, Nguyen K, Strahle C, et al. Performance of the new 2019 European league against rheumatism/American college of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus in children and young adults[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2021, 73(4): 580-585. DOI: 10.1002/acr.24430.
- [35] Ma M, Hui-Yuen JS, Cerise JE, et al. Validation of the 2019 European league against rheumatism/American college of rheumatology criteria compared to the 1997 American college of rheumatology criteria and the 2012 systemic lupus international collaborating clinics criteria in pediatric systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2020, 72(11):1597-1601. DOI: 10.1002/acr.24057.
- [36] 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):狼疮性肾炎诊治指南[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(9): 687-690. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2010.09.013.
- [37] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 狼疮性肾炎诊治循证指南(2016) [J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56 (2): 88-94. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.02.003.
- [38] Sun YS, Sun IT, Wang HK, et al. Risk of complications of ultrasound-guided renal biopsy for adult and pediatric patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2018, 27(5):828-836. DOI: 10.1177/0961203317751048.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] Ruiz IG, Espinosa G, Frutos MA, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and Spanish Society of Nephrology (S. E. N.) [J]. *Nefrologia*, 2012, 32 Suppl 1: 1-35. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Dec.11298.
- [42] Smith E, Yin P, Jorgensen AL, et al. Clinical predictors of active LN development in children-evidence from the UK JSLE cohort study[J]. *Lupus*, 2018, 27(13): 2020-2028. DOI: 10.1177/0961203318801526.
- [43] Sule SD, Moodalbil DG, Burnham J, et al. Predictors of kidney disease in a cohort of pediatric patients with lupus [J]. *Lupus*, 2015, 24(8): 862-868. DOI: 10.1177/0961203315570162.
- [44] Rahman P, Gladman DD, Ibanez D, et al. Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2001, 10(6): 418-423. DOI: 10.1191/096120301678646164.
- [45] Reich HN, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Persistent proteinuria and dyslipidemia increase the risk of progressive chronic kidney disease in lupus erythematosus[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(8):914-920. DOI:

- 10.1038/ki.2010.525.
- [46] Esdaile JM, Levinton C, Federgreen W, et al. The clinical and renal biopsy predictors of long-term outcome in lupus nephritis: a study of 87 patients and review of the literature[J]. *Q J Med*, 1989, 72(269):779-833.
- [47] Lattanzi B, Consolaro A, Solari N, et al. Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Physician's Global Assessment of Disease Activity (MD Global), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index (SLICC/ACR DI; SDI) [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63 Suppl 11:S112-117. DOI: 10.1002/acr.20623.
- [48] Holland MJ, Beresford MW, Feldman BM, et al. Measuring disease damage and its severity in childhood-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Care Res*, 2018, 70(11):1621-1629. DOI:10.1002/acr.23531.
- [49] Keeling SO, Vandermeer B, Medina J, et al. Measuring disease activity and damage with validated metrics: a systematic review on mortality and damage in systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2018, 45(10):1448-1461. DOI: 10.3899/jrheum.171310.
- [50] 周洁清, 姜红. SLEDAI-2000 与 BILAG-2004 两种评分系统评估狼疮性肾炎患儿肾脏活动度的可行性研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(10): 775-779. DOI: 10.7666/d.y2115031.
- [51] Uribe AG, Vila LM, McGwin G, et al. The Systemic Lupus Activity Measure-Revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2 K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus [J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(10):1934-1940. DOI: 10.1097/01.rhu.0000141832.32720.a4.
- [52] Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, et al. The British society for rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults[J]. *Rheumatology*, 2017, 57(1): e1-e45. DOI: 10.1093/rheumatology/kex286.
- [53] 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(6): 736-745. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.
- [54] Askanase AD, Nguyen SC, Costenbader K, et al. Comparison of the lupus foundation of America-rapid evaluation of activity in lupus to more complex disease activity instruments as evaluated by clinical investigators or real-world clinicians[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(7):1058-1063. DOI: 10.1002/acr.23445.
- [55] Ugarte-Gil MF, Gamboa-Cardenas RV, Reátegui-Sokolova C, et al. Evaluation of the LFA-REAL clinician-reported outcome (ClinRO) and patient-reported outcome (PRO): data from the peruvian almenara lupus cohort[J]. *Lupus Sci Med*, 2020, 7(1): e000419. DOI: 10.1136/lupus-2020-000419.
- [56] Askanase A, Li X, Pong A, et al. Preliminary test of the LFA rapid evaluation of activity in lupus (LFA-REAL): an efficient outcome measure correlates with validated instruments[J]. *Lupus Sci Med*, 2015, 2(1):e000075. DOI: 10.1136/lupus-2014-000075.
- [57] Ma H, Dong J, Wang L, et al. Impact of follow-up visits on disease outcome in Chinese systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(1):101-105. DOI:10.1007/s10067-017-3781-8.
- [58] Gladman DD, Ibañez D, Ruiz I, et al. Recommendations for frequency of visits to monitor systemic lupus erythematosus in asymptomatic patients: data from an observational cohort study[J]. *J Rheumatol*, 2013, 40(5): 630-633. DOI:10.3899/jrheum.121094.
- [59] Ibañez D, Gladman DD, Touma Z, et al. Optimal frequency of visits for patients with systemic lupus erythematosus to measure disease activity over time[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(1):60-63. DOI: 10.3899/jrheum.100575.
- [60] Lim SC, Chan EW, Tang SP. Clinical features, disease activity and outcomes of Malaysian children with paediatric systemic lupus erythematosus: a cohort from a tertiary centre[J]. *Lupus*, 2020, 29(9): 1106-1114. DOI: 10.1177/0961203320939185.
- [61] Brunner, HI, Gladman, DD, Ibañez, D, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(2):556-562. DOI: 10.1002/art.23204.
- [62] 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(13):1345-1355. DOI: 10.1177/0961203311416694.
- [63] Mu L, Hao Y, Fan Y, et al. Mortality and prognostic factors in Chinese patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2018, 27(10): 1742-1752. DOI: 10.1177/0961203318789788.
- [64] 孙利, 徐虹, 刘海梅, 等. 上海单中心 101 例儿童狼疮性肾炎的长期随访分析[J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(11):819-824. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2011.11.007.
- [65] 殷蕾, 夏慧, 王琳琳, 等. 儿童期系统性红斑狼疮疗效不佳的危险因素分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2014, 18(9):627-631. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2014.09.011.
- [66] Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(6): 958-967. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205139.
- [67] Murimi-Worstell IB, Lin DH, Nab H, et al. Association between organ damage and mortality in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(5): e031850. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031850.
- [68] Mehat P, Atiquzzaman M, Esdaile JM, et al. Medication nonadherence in systemic lupus erythematosus: a systematic review [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, 69(11):1706-1713. DOI: 10.1002/acr.23191.
- [69] Davis AM, Graham TB, Zhu Y, et al. Depression and medication nonadherence in childhood-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2018, 27(9): 1532-1541. DOI: 10.1177/0961203318779710.
- [70] 孙静, 李杨, 宋红梅, 等. 北京市某三甲医院系统性红斑狼疮患儿遵医行为的调查[J]. *中华现代护理杂志*, 2018, 24(30): 3690-3693. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2018.30.024.
- [71] 连冬梅, 孙静, 宋红梅, 等. 以家庭为中心的教育干预对儿童系统性红斑狼疮患者健康行为及复诊依从性的影响[J]. 中



- 华现代护理杂志, 2018, 24(8):944-948. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2018.08.019.
- [72] 连冬梅, 李杨. 北京某三甲医院系统性红斑狼疮住院患儿及父母相关疾病知识情况的调查[J]. 中华现代护理杂志, 2015, 21(35): 4272-4274. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2015.35.015.
- [73] Tian J, Luo Y, Wu H, et al. Risk of adverse events from different drugs for SLE: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Lupus Sci Med*, 2018, 5(1): e000253. DOI: 10.1136/lupus-2017-000253.
- [74] 中华医学会儿科学分会儿童用药委员会. 糖皮质激素在儿童风湿病中应用专家共识(下)[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(1):16-20. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.01.006
- [75] Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano, ER, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR) [J]. *Ann. Rheum. Dis*, 2018, 77: 1549-1557. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213512.
- [76] 李彩凤, 王博玉, 张俊梅, 等. 儿童系统性红斑狼疮临床特点及治疗随访观察[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(41): 3259-3261.
- [77] Trujillo-Martín MM, de Larrinoa IRFF, Ruíz-Irastorza G, et al. Clinical practice guidelines for systemic lupus erythematosus: recommendations for general clinical management[J]. *Med Clin (Barc)*, 2016, 146(9): 413. e1-14. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.01.013.
- [78] Brunner HI, Klein-Gitelman MS, Ying J, et al. Corticosteroid use in childhood-onset systemic lupus erythematosus-practice patterns at four pediatric rheumatology centers[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2009, 27(1):155-162.
- [79] Mathian A, Pha M, Haroche J, et al. Withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients with a clinically quiescent disease for more than 1 year: a randomised clinical trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(3): 339-346. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216303.
- [80] 王钢, 李向培, 厉小梅, 等. 系统性红斑狼疮缓解期患者长期服用小剂量泼尼松对骨密度的影响[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(3):179-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.03.006.
- [81] 冷晓梅, 曾小峰. 糖皮质激素在系统性红斑狼疮患者合理应用的专家共识[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(6):502-504. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.06.023.
- [82] 中华医学会儿科学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(3): 172-185. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2020.03.002.
- [83] 向守宝, 鲁巧云, 张彩云. 环磷酰胺联合泼尼松在系统性红斑狼疮治疗中的疗效及安全性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(4):400-402.
- [84] 徐丽玲, 郭乾育, 蔡小燕, 等. 糖皮质激素治疗系统性红斑狼疮患者的现况调查[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(4):290-294. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.04.010.
- [85] 于聪. 激素冲击疗法联合免疫抑制剂治疗狼疮危象的效果[J]. 包头医学院学报, 2017, 33(1):8-10. DOI: 10.3969/j.issn.1006-740X.2017.01.004.
- [86] Thamer M, Hernán MA, Zhang Y, et al. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage[J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(3):560-564. DOI: 10.3899/jrheum.080828.
- [87] Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children[J]. *Arch Dis Child*, 2016, 101(4): 365-370. DOI: 10.1136/archdischild-2015-309522.
- [88] Sit JKK, Chan WKY. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus in Asians: a case control study[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2018, 16(1):56. DOI: 10.1186/s12969-018-0271-8.
- [89] Rygg M, Pistorio A, Ravelli A, et al. A longitudinal PRINTO study on growth and puberty in juvenile systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(4):511-517. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200106.
- [90] Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1):e0170259. DOI: 10.1371/journal.pone.0170259.
- [91] Igarashi T, Igarashi T, Shimizu A, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in Japanese children with systemic lupus erythematosus[J]. *J Nippon Med Sch*, 2013, 80(5):396-400. DOI:10.1272/jnms.80.396
- [92] Buratti S, Szer IS, Spencer CH, et al. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2001, 28(9):2103-2108.
- [93] Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy[J]. *Lupus*, 2014, 23(3):225-235. DOI: 10.1177/0961203313519159.
- [94] 胡坚, 李崇巍, 张瑄, 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[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(6):34-38. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2003-06-012.
- [95] 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(12): 1887-1894. DOI: 10.1002/acr.23215.
- [96] Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, McNeil E. Intravenous cyclophosphamide combined with steroids in pediatric onset severe lupus nephritis[J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(5): 1301-1308. DOI: 10.1007/s11255-012-0331-9
- [97] Kazyra I, Pilkington C, Marks SD, et al. Mycophenolate mofetil treatment in children and adolescents with lupus [J]. *Arch Dis Child*, 2010, 95(12): 1059-1061. DOI: 10.1136/adc.2009.178608.
- [98] Kizawa T, Nozawa T, Kikuchi M, et al. Mycophenolate mofetil as maintenance therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients with severe lupus nephritis[J]. *Mod Rheumatol*, 2015, 25(2):210-214. DOI: 10.3109/14397595.2014.950810.
- [99] Aragon E, Chan YH, Ng KH, et al. Good outcomes with mycophenolate-cyclosporine-based induction protocol in children with severe proliferative lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2010, 19(8): 965-973. DOI: 10.1177/0961203310366855.
- [100] Baca V, Catalán T, Villasís-Keever M, et al. Effect of low-dose cyclosporine A in the treatment of refractory proteinuria in childhood-onset lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2006, 15(8): 490-495. DOI: 10.1191/0961203306lu2312oa.
- [101] 黄良, 朱为国, 程少杰, 等. 大剂量环孢素 A 冲击治疗儿童狼疮性肾病综合征[J]. 中华皮肤科杂志, 2001, 34(6):460.



- DOI: 10.3760/j.issn:0412-4030.2001.06.029.
- [102] 曹励欧, 倪兆慧, 钱家麒, 等. 来氟米特对 IV 型及 V 型狼疮肾炎的诱导维持治疗[J]. 中华肾脏病杂志, 2007, 23(1):3-7. DOI:10.3760/j.issn:1001-7097.2007.01.002.
- [103] Cao H, Rao Y, Liu L, et al. The efficacy and safety of leflunomide for the treatment of lupus nephritis in chinese patients: systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(12):e0144548. DOI:10.1371/journal.pone.0144548
- [104] Zhou T, Lin S, Yang S, Lin W. Efficacy and safety of tacrolimus in induction therapy of patients with lupus nephritis[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13:857-869. DOI: 10.2147/DDDT.S189156
- [105] Almutairi A, Alkathiri Z, Al-Mayouf SM. Combination of tacrolimus and mycophenolate mofetil in persistent proteinuria due to refractory childhood lupus nephritis [J]. Int J Pediatr Adolesc Med, 2018, 5(3): 99-102. DOI: 10.1016/j.ijpam.2018.08.001.
- [106] Mao Y, Yin L, Huang H, et al. Addition of cyclosporine/ tacrolimus for pediatric relapsed lupus nephritis during mycophenolate mofetil maintenance therapy[J]. J Int Med Res, 2019, 47(1): 105-113. DOI: 10.1177/0300060518796751.
- [107] 王晶晶, 刘正钊, 陈樱花, 等. 钙神经调节蛋白抑制剂诱导治疗狼疮性肾炎的 Meta 分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2018, 27(5):424-429. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2018.05.005.
- [108] 王晶晶, 刘正钊, 陈樱花, 等. 雷公藤多苷与硫唑嘌呤维持治疗狼疮性肾炎的长期疗效和安全性[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2015, 24(5):429-434.
- [109] Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(9): 1575-1582. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210882.
- [110] 陈冬莹, 王晓东, 詹钟平, 等. 硫唑嘌呤治疗系统性红斑狼疮的不良反应与硫嘌呤甲基转移酶活性的关系[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2011, 32(6): 777-780, 785. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2011.0141.
- [111] 逢晓云, 刘晓琰. 硫唑嘌呤致严重骨髓抑制 1 例[J]. 中国药物警戒, 2015, 12(1): 59-60. DOI: 10.19803/j.1672-8629.2015.01.018.
- [112] Abud-Mendoza C, Sturbaum AK, Vazquez-Compean R, et al. Methotrexate therapy in childhood systemic lupus erythematosus[J]. J Rheumatol, 1993, 20(4):731-733.
- [113] Oglesby A, Shaul AJ, Pokora T, et al. Adverse event burden, resource use, and costs associated with immunosuppressant medications for the treatment of systemic lupus erythematosus: a systematic literature review[J]. Int J Rheumatol, 2013, 2013: 347520. DOI: 10.1155/2013/347520.
- [114] 罗学群, 莫樱, 柯志勇, 等. 强免疫清除法治疗儿童难治性红斑狼疮 5 例疗效观察[J]. 中国实用儿科杂志, 2007, 22(6): 445-447. DOI:10.3969/j.issn.1005-2224.2007.06.016.
- [115] 国家药品监督管理局. 首个系统性红斑狼疮 (SLE) 儿童药物新适应证在中国获批 [EB/OL]. [2021-01-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/zwfw/sdxx/sdxxyp/yppjfb/20201207163143123.html>.
- [116] Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, et al. Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(10): 1340-1348. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217101.
- [117] Zhang F, Bae SC, Bass D, et al. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(3): 355-363. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211631.
- [118] 张涛, 李国民, 刘海梅, 等. 贝利尤单抗治疗儿童神经精神狼疮 1 例病例报告[J]. 中国循证儿科杂志, 2020, 15(5): 391-393. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2020.05.015.
- [119] Mahmoud I, Jellouli M, Boukhris I, et al. Efficacy and safety of rituximab in the management of pediatric systemic lupus erythematosus: a systematic review[J]. J Pediatr, 2017, 187: 213-219. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.05.002.
- [120] Sawhney S, Agarwal M. Rituximab use in pediatric systemic lupus erythematosus: indications, efficacy and safety in an Indian cohort[J]. Lupus, 2021, 9612033211034567. DOI: 10.1177/09612033211034567.
- [121] 周志轩, 赖建铭, 杨丽萍, 等. 利妥昔单抗治疗儿童系统性红斑狼疮 12 例临床研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(8): 611-613, 617.
- [122] 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.
- [123] Mok CC, Cheung TT, Lo WH. Minimal mesangial lupus nephritis: a systematic review[J]. Scand J Rheumatol, 2010, 39(3):181-189. DOI: 10.3109/03009740903456300.
- [124] Srivastava P, Abujam B, Misra R, et al. Outcome of lupus nephritis in childhood onset SLE in North and Central India: single-centre experience over 25 years[J]. Lupus, 2016, 25(5):547-557. DOI: 10.1177/0961203315619031.
- [125] 成学琴, 鲍华英, 张爱华, 等. 40 例儿童狼疮性肾炎临床与病理分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(1):53-57. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.01.012.
- [126] 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.
- [127] Smith E, Al-Abadi E, Armon K, et al. Outcomes following mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide induction treatment for proliferative juvenile-onset lupus nephritis[J]. Lupus, 2019, 28(5):613-620. DOI: 10.1177/0961203319836712.
- [128] 魏骐骐, 王长燕, 李冀, 等. III 型或 IV 型狼疮性肾炎患儿环磷酰胺诱导治疗 3 和 6 个月后续贯吗替麦考酚酯的非随机对照试验[J]. 中国循证儿科杂志, 2019, 14(5):327-331. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2019.05.002.
- [129] Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis[J]. N Engl J Med, 2020, 383(12): 1117-1128. DOI: 10.1056/NEJMoa2001180.
- [130] 楚海峰, 张永法, 初玉芹, 等. 大剂量甲基强的松龙联合环磷酰胺冲击治疗儿童重症狼疮性肾炎疗效观察[J]. 河北医科大学学报, 2006, 27(4): 257-259. DOI: CNKI: SUN: HBYX.0.2006-04-006.
- [131] Baskin E, Ozen S, Cakar N, et al. The use of low-dose cyclophosphamide followed by AZA/MMF treatment in childhood lupus nephritis[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(1):111-117. DOI: 10.1007/s00467-009-1291-x.

- [132] Tunncliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 6(6): CD002922. DOI: 10.1002/14651858.CD002922.
- [133] Pereira M, Muscal E, Eldin K, et al. Clinical presentation and outcomes of childhood-onset membranous lupus nephritis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(12): 2283-2291. DOI: 10.1007/s00467-017-3743-z.
- [134] Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Winn T. Intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis in Thai children[J]. *Scand J Rheumatol*, 2004, 33(5): 339-342. DOI: 10.1080/03009740410006448.
- [135] Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J, et al. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(9): 1417-1422. DOI: 10.2215/CJN.01330209.
- [136] Tang KT, Tseng CH, Hsieh TY, et al. Induction therapy for membranous lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(6): 1163-1172. DOI: 10.1111/1756-185X.13321.
- [137] Swan JT, Riche DM, Riche KD, et al. Systematic review and meta-analysis of immunosuppressant therapy clinical trials in membranous lupus nephritis[J]. *J Investig Med*, 2011, 59(2): 246-258. DOI: 10.2310/JIM.0b013e318204c965.
- [138] Wong SN, Chan WK, Hui J, et al. Membranous lupus nephritis in Chinese children--a case series and review of the literature[J]. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24(10): 1989-1996. DOI: 10.1007/s00467-009-1257-z.
- [139] Santos FPST, Nascimento BR, Calderaro DC, et al. Neuropsychiatric syndromes in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Rheumatol*, 2019. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001029.
- [140] 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.
- [141] The American college of rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes[J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(4): 599-608. DOI: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F.
- [142] 吴晓燕, 宋红梅, 曾小峰, 等. 77 例神经精神狼疮患儿临床分析[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(4): 286-290. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.04.012.
- [143] 赖建铭, 吴凤岐, 周志轩, 等. 磁共振成像在儿童系统性红斑狼疮脑损伤早期发现中的应用价值[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(6): 446-450. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.06.012.
- [144] Mostafa GA, Ibrahim DH, Shehab AA, et al. The role of measurement of serum autoantibodies in prediction of pediatric neuropsychiatric systemic lupus erythematosus [J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 227(1-2): 195-201. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2010.07.014.
- [145] 马明圣, 张梦奇, 王薇, 等. 血清神经元特异性烯醇化酶在神经精神性狼疮患儿的改变[J]. *北京医学*, 2019, 41(11): 1001-1003. DOI: CNKI:SUN:BJYX.0.2019-11-013.
- [146] Al-Obaidi M, Saunders D, Brown S, et al. Evaluation of magnetic resonance imaging abnormalities in juvenile onset neuropsychiatric systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(10): 2449-2456. DOI: 10.1007/s10067-016-3376-9.
- [147] 马明圣, 崔瑞雪, 宋红梅, 等. 儿童神经精神性狼疮头颅正电子发射断层显像特征分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33(1): 51-54. DOI: 10.19538/j.ek2018010614.
- [148] Vega-Fernandez P, Vanderburgh WS, Zelko F, et al. Cognitive performance scores for the pediatric automated neuropsychological assessment metrics in childhood-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015, 67(8): 1119-1127. DOI: 10.1002/acr.22571.
- [149] Shimizu Y, Yasuda S, Kako Y, et al. Post-steroid neuropsychiatric manifestations are significantly more frequent in SLE compared with other systemic autoimmune diseases and predict better prognosis compared with de novo neuropsychiatric SLE[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(8): 786-794. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.03.017.
- [150] Jiang M, Shi X, Gao X, et al. Clinical features of central nervous system infections and experience in differential diagnosis from neuropsychiatric lupus erythematosus in a cohort of 8491 patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21: 189. DOI: 10.1186/s13075-019-1971-2.
- [151] Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(6): 338-347. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.15.
- [152] Baca V, Lavalle C, García R, et al. Favorable response to intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide in children with severe neuropsychiatric lupus[J]. *J Rheumatol*, 1999, 26(2): 432-439. DOI: 10.1097/00124743-199902000-00011.
- [153] Trevisani VFM, Castro AA, Neto JFN, et al. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(2): CD002265. DOI: 10.1002/14651858.CD002265.pub3.
- [154] Yu HH, Lee JH, Wang LC, et al. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study[J]. *Lupus*, 2006, 15(10): 651-657. DOI: 10.1177/0961203306070990.
- [155] Gokce M, Bilginer Y, Besbas N, et al. Hematological features of pediatric systemic lupus erythematosus: suggesting management strategies in children[J]. *Lupus*, 2012, 21(8): 878-884. DOI: 10.1177/0961203312443721.
- [156] Schmutz M, Revel-Vilk S, Hiraki L, et al. Thrombocytopenia and thromboembolism in pediatric systemic lupus erythematosus[J]. *J Pediatr*, 2003, 143(5): 666-669. DOI: 10.1067/S0022-3476(03)00389-5.
- [157] 郑雯洁, 杨青, 唐雪栋, 等. 儿童系统性红斑狼疮伴血小板减少症临床分析[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2008, 13(4): 180-182. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2008.04.012.
- [158] 张新刚, 王晓非, 张宁, 等. 以血小板减少性紫癜为首发表现的儿童系统性红斑狼疮 13 例诊治分析[J]. *中国小儿急救医学*, 2010, 17(6): 513-515. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2010.06.012.
- [159] De Marchi G, Quartuccio L, Bond M, et al. Efficacy of belimumab for the long-term maintenance therapy of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, 35(6): 1056.



- [160] Brunner HI, Freedman M, Silverman ED. Close relationship between systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood[J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(11):2346-2355. DOI:10.1002/1529-0131(199911)42: 11<2346:: AID-ANR13>3.0. CO; 2-X.
- [161] Li J, Jiang JJ, Wang CY, et al. Clinical features and prognosis of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: a review of 25 cases[J]. *Ital J Pediatr*, 2019, 45(1):55. DOI:10.1186/s13052-019-0641-y.
- [162] Gao CL, Li BA, Chen CZ, et al. Clinical trials of immunoadsorbent in systemic lupus erythematosus therapy[J]. *Artif Organs*, 1995, 19(5): 468-469. DOI: 10.1111/j.1525-1594.1995.tb02360.x.
- [163] Olat M, Silverman ED, Levy DM. Rituximab therapy has a rapid and durable response for refractory cytopenia in childhood-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2015, 24(9):966-972. DOI:10.1177/0961203315578764.
- [164] Abdwani R, Mani R. Anti-CD20 monoclonal antibody in acute life threatening haemolytic anaemia complicating childhood onset SLE[J]. *Lupus*, 2009, 18(5):460-464. DOI: 10.1177/0961203308098360.
- [165] Pego-Reigosa JM, Nicholson L, Pooley N, et al. The risk of infections in adult patients with systemic lupus erythematosus: systematic review and meta-analysis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(1):60-72. DOI:10.1093/rheumatology/keaa478.
- [166] Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, et al. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014, 66(4): 608-616. DOI:10.1002/acr.22173.
- [167] Restrepo-Escobar M, A Ríos N, Hernández-Zapata LJ, et al. Factors associated with infection amongst paediatric patients with systemic lupus erythematosus treated in the intensive care unit[J]. *Lupus*, 2019, 28(9):1141-1147. DOI:10.1177/0961203319860194.
- [168] 刘凡, 丁艳, 唐红霞, 等. 儿童系统性红斑狼疮并发肺部感染病原菌与影响因素[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(3): 463-467. DOI: 10.11816/cn.ni.2020-190564.
- [169] Rianthavorn P, Prurapark P. Infections in hospitalized children with newly diagnosed systemic lupus erythematosus in underresourced areas[J]. *Lupus*, 2020, 29(11):1475-1482. DOI:10.1177/0961203320939164.
- [170] Sari MK, Satria CD, Arguni E. Predictors of infection in children with systemic lupus erythematosus: a single center study in indonesia[J]. *Glob Pediatr Health*, 2021, 8: 2333794X211005609. DOI: 10.1177/2333794X211005609.
- [171] 莫文辉, 詹钟平, 连帆, 等. 儿童系统性红斑狼疮并发医院感染 105 例[J]. *实用医学杂志*, 2007, 23(13):2042-2044. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2007.13.041.
- [172] 刘晓霞, 曾家顺, 陈美玲, 等. 红细胞沉降率/C 反应蛋白比值联合降钙素原在鉴别诊断系统性红斑狼疮活动和细菌性感染中的价值[J]. *临床内科杂志*, 2019, 36(11):751-754. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2019.11.011.
- [173] Littlejohn E, Marder W, Lewis E, et al. The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever[J]. *Lupus*, 2018, 27(7): 1123-1129. DOI: 10.1177/0961203318763732.
- [174] 蒋远文, 姚婉玉, 唐秀生, 等. 外周血粒细胞 CD64 指数对系统性红斑狼疮患者病情活动期与细菌感染的鉴别诊断效果[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(2):194-197. DOI: 10.11816/cn.ni.2020-190392.
- [175] Chen CH, Tai SB, Chen HC, et al. Analysis of erythrocyte C4d to complement receptor 1 ratio: use in distinguishing between infection and flare-up in febrile patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:939783. DOI: 10.1155/2015/939783.
- [176] Pyo JY, Park JS, Park YB, et al. Delta neutrophil index as a marker for differential diagnosis between flare and infection in febrile systemic lupus erythematosus patients [J]. *Lupus*, 2013, 22(11): 1102-1109. DOI: 10.1177/0961203313499957.
- [177] Mertoglu S, Sahin S, Beser OF, et al. Hepatitis A virus vaccination in childhood-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2019, 28(2): 234-240. DOI: 10.1177/0961203318819827.
- [178] Aytac MB, Kasapcopur O, Aslan M, et al. Hepatitis B vaccination in juvenile systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2011, 29(5):882-886.
- [179] Liao Z, Tang H, Xu X, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients compared with healthy controls: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0147856. DOI: 10.1371/journal.pone.0147856.
- [180] Sivaraman V, Wise KA, Cotton W, et al. Previsit planning improves pneumococcal vaccination rates in childhood-onset SLE[J]. *Pediatrics*, 2020, 145(1): e20183141. DOI: 10.1542/peds.2018-3141.
- [181] van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(3): 414-422. DOI: 10.1136/ard.2010.137216.
- [182] Li ZX, Zeng S, Wu HX, et al. The risk of systemic lupus erythematosus associated with Epstein-Barr virus infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Exp Med*, 2019, 19(1): 23-36. DOI: 10.1007/s10238-018-0535-0.
- [183] 张瑾, 王健, 张奉春, 等. 合并人类巨细胞病毒活动性感染系统性红斑狼疮患者的混合感染及其预后[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2014, 8(3): 174-180. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2014.03.003.
- [184] 曾沛英, 张奉春. 系统性红斑狼疮合并巨细胞病毒感染 121 例临床分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15(4): 249-251. DOI:10.3760/cma.jissn.1007-7480.2011.04.009.
- [185] Rozenblyum EV, Levy DM, Allen U, et al. Cytomegalovirus in pediatric systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical manifestations[J]. *Lupus*, 2015, 24(7): 730-735. DOI: 10.1177/0961203314565443.
- [186] Ahn SS, Yoo BW, Jung SM, et al. In-hospital mortality in febrile lupus patients based on 2016 EULAR/ACR/PRINTO classification criteria for macrophage activation syndrome[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 47(2): 216-221. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.02.002.
- [187] 陈晓, 付睿, 胥杰, 等. 系统性红斑狼疮合并深部真菌感染临床分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2009, 13(3): 159-161. DOI: 10.3760/cma.jissn.1007-7480.2009.03.005.

- [188] Xiao X, Da G, Xie X, et al. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus—a 37-year longitudinal survey-based study[J]. *J Intern Med*, 2021, 290(1): 101-115. DOI:10.1111/joim.13218.
- [189] Liu AC, Yang Y, Li MT, et al. Macrophage activation syndrome in systemic lupus erythematosus: a multicenter, case-control study in China[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(1): 93-100. DOI: 10.1007/s10067-017-3625-6.
- [190] 杨杏林, 张上珠, 徐东, 等. 系统性红斑狼疮并发血栓性微血管病[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2018, 12(5): 545-551. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2018.05.010.
- [191] 华静, 张燕, 张洁, 等. 重症系统性红斑狼疮合并巨噬细胞活化综合征患儿的护理[J]. *中华护理杂志*, 2009, 44(12): 1128-1129. DOI:10.3761/j.issn.0254-1769.2009.12.032.
- [192] Harrison MJ, Zühlke LJ, Lewandowski LB, et al. Pediatric systemic lupus erythematosus patients in South Africa have high prevalence and severity of cardiac and vascular manifestations[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2019, 17(1):76. DOI: 10.1186/s12969-019-0382-x.
- [193] Lilleby V, Lien G, Frey Frøslie K, et al. Frequency of osteopenia in children and young adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(7):2051-2059. DOI: 10.1002/art.21115.
- [194] Borgia RE, Gerstein M, Levy DM, et al. Features, treatment, and outcomes of macrophage activation syndrome in childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(4): 616-624. DOI: 10.1002/art.40417.
- [195] Parodi A, Davi S, Pringe AB, et al. Lupus working group of the paediatric rheumatology european society. macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(11): 3388-3399. DOI: 10.1002/art.24883.
- [196] Ravelli A, Viola S, De Benedetti F, et al. Dramatic efficacy of cyclosporine A in macrophage activation syndrome [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2001, 19(1):108.
- [197] 肖娟, 魏珉, 宋红梅, 仇佳晶. 儿童系统性红斑狼疮相关再生障碍性贫血 2 例报告并文献复习[J]. *临床儿科杂志*, 2010, 28(6):560-564. DOI:10.3969/j.issn.1000-3606.2010.06.017.
- [198] 陈文萃, 梁少姍, 左科, 等. 以血栓性微血管病为特征的系统性红斑狼疮肾损害——附 20 例临床病理及预后分析[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(4):307-312. DOI: CNKI: SUN:SZBY.0.2019-04-003.
- [199] 章海涛, 谌达程, 周敏林, 等. 双重血浆置换治疗伴血栓性微血管病狼疮性肾炎的临床疗效[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(3):201-206. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2019.03.001.
- [200] 朱亚男, 张文. 系统性红斑狼疮并发无菌性骨坏死与糖皮质激素使用相关性的荟萃分析[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2018, 12(2): 178-184. DOI: 10.3969 / j.issn.1673-8705.2018.02.008.
- [201] Stagi S, Cavalli L, Bertini F, et al. Vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study[J]. *Lupus*, 2014, 23(10):1059-1065. DOI: 10.1177/0961203314532564.
- [202] AlSaleem A, AlE'ed A, AlSaghier A, et al. Vitamin D status in children with systemic lupus erythematosus and its association with clinical and laboratory parameters[J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(1): 81-84. DOI: 10.1007/s10067-014-2811-z. E.
- [203] Yap HK, Loke KY, Murugasu B, et al. Subclinical activation of lupus nephritis by recombinant human growth hormone[J]. *Pediatr Nephrol*, 1998, 12: 133-135. DOI: 10.1007/s004670050421.

·作者须知·

中华儿科杂志稿件撰写要求

一、论著、临床研究与实践

可按序言、资料(对象)和方法、结果、讨论四部分的结构进行撰写。

前言应简要阐明研究设计的背景、采用的研究方法及其拟达到的目的,可引用文献,以 200~300 字为宜。研究方法中应明确提出研究类型,研究类型的关键信息也需在摘要和文题中体现。具体内容包括:(1)临床研究或实验研究;(2)前瞻性研究或回顾性研究;(3)病例系列研究、病例对照研究、队列研究、非随机对照研究或随机对照研究。结果需与方法一一对应,避免出现评论性语句。讨论中出现的结果必须在前文结果部分有所表述。

二、综述、Meta 分析、系统分析

综述是对某一领域内某一问题的研究现状;可结合作者的研究结果和观点进行客观归纳和陈述。应选择目前研究进展较快的主题,不宜选择发展平缓的主题。应尽量选

择 5 年以内的文献进行综述。行文采用第三人称,应避免直接阐述作者的观点。

Meta 分析需严格选择符合要求的文献(临床随机对照研究)进行分析,有严格的选择与剔除标准,主题选择得当,方法科学严谨。检索数据库遴选全面、具有代表性,文献来源期刊也要进行适当遴选。

三、病例报告、临床病例(理)讨论

病例报告应选择诊治过程有特殊之处,能够为临床诊治同类病例提供启示的病例;避免进行罕见病例的简单累积。病例资料应详尽,包括主诉、现病史、既往史、体检、实验室检查、影像学检查、诊断、治疗方式、病理学检查、预后等。尤其是对诊断、治疗有重要参考意义的检查结果,需重点描述。有创新的治疗手段也应详述。讨论部分应结合病例的诊治特点进行简要点评,避免进行文献综述。

