

# 儿童系统性红斑狼疮临床诊断与治疗专家共识 (2022 版)



扫码阅读电子版

中华医学会儿科学分会风湿病学组  
中国医师协会风湿免疫科医师分会儿科学组  
海峡两岸医药卫生交流协会风湿免疫病学专业委员会儿童学组  
福棠儿童医学发展研究中心风湿免疫专业委员会  
通信作者:李彩凤,Email:caifeng\_li@yeah.net

**【摘要】** 儿童系统性红斑狼疮 (childhood systemic lupus erythematosus, cSLE) 是一种侵犯多系统和脏器的自身免疫性疾病,临床表现多样,首发症状各异。其诊断结合美国风湿病学会 (ACR)、欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 及系统性红斑狼疮国际合作临床组织 (SLICC) 分类标准进行, cSLE 治疗的药物包括激素、免疫抑制剂及生物制剂。cSLE 更易出现肾脏、血液及神经系统受累,病程凶险,为进一步统一对 cSLE 的认识,规范 cSLE 的诊治,改善中国 cSLE 患儿的预后,中华医学会儿科学分会风湿病学组等学术组织牵头制定《儿童系统性红斑狼疮临床诊断与治疗专家共识 (2022 版)》,以飨读者。

**【关键词】** 系统性红斑狼疮;儿童;诊断;治疗  
DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20220321-00295

## Expert consensus on clinical diagnosis and treatment of childhood systemic lupus erythematosus (2022 version)

The Subspecialty Group of Rheumatology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association  
The Pediatric Group of Chinese Medical Doctor Association Committee on Rheumatology and Immunology  
The Pediatric Group of Rheumatology and Immunology Professional Committee of Cross Strait Medical and Health Exchange Association  
Rheumatology and Immunology Professional Committee of Futang Children's Medical Development Research Center  
Corresponding author: Li Caifeng, Email: caifeng\_li@yeah.net

**【Abstract】** Childhood systemic lupus erythematosus (cSLE) is an autoimmune disease that invades multiple systems and multiple organs. Its clinical manifestations are diverse and its initial symptoms are different. The diagnosis was combined with American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) and Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) classification criteria. The medications for cSLE treatment include glucocorticoids, immunosuppressants and biological agents. Children are more likely to suffer from kidney, blood and nervous system involvement, and the course of disease is dangerous. In order to further unify the understanding of cSLE, standardize the diagnosis and treatment of cSLE, and improve the prognosis of cSLE in China, academic organizations such as the Subspecialty Group of Rheumatology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association et al. drafted expert consensus on clinical diagnosis and treatment of childhood systemic lupus erythematosus (2022 version).

**【Key words】** Systemic lupus erythematosus; Child; Diagnosis; Treatment  
DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20220321-00295

儿童系统性红斑狼疮 (childhood systemic lupus erythematosus, cSLE) 是一种侵犯多系统和脏器的自身免疫性疾病,患儿体内存在以抗核抗体 (ANA) 为代表的多种自身抗体。中国 SLE 的患病率为 30/10 万 ~ 70/10 万<sup>[1]</sup>, cSLE 占总 SLE 病例数的 10% ~ 20%, cSLE 占儿童风湿病的 15% ~ 25%<sup>[2]</sup>。与成年期发病的患者相比,儿童更易出现肾脏、血液及神经系统受累, cSLE 病情更为凶险,具有更高的疾病活动性和药物负担,脏器损伤更严重,重要脏器,如肾脏、心血管和神经精神疾病的发病率更高,导致与疾病相关的致残和致死率更高,带来非常沉重的家庭和社会负担<sup>[3-6]</sup>。

近年来,美国、欧洲及加拿大等在国际上有重要影响力的组织和机构都制定了 cSLE 的诊疗及管理指南

或共识<sup>[7-8]</sup>。近期我国也有关于 cSLE 的指南出台<sup>[9]</sup>,对于规范 cSLE 管理的临床实践有一定推动作用。但也存在以下问题:根据中国 SLE 研究协作组的队列研究显示,我国成人 SLE 患者的表现与国外并不相同, cSLE 的临床特点也有一定的种族差异<sup>[5-6]</sup>,照搬国外指南有可能与我国国情不符;国内现有的 cSLE 指南并没有国内 cSLE 的循证研究基础,推荐的意见多参考国外文献,且基本遵循成人指南的诊疗建议,不能很好地指导儿科临床实践。为此,中华医学会儿科学分会风湿病学组等学术组织基于国内外最新研究证据,结合我国 cSLE 的临床实践情况,制定了《儿童系统性红斑狼疮临床诊断与治疗专家共识 (2022 版)》(简称本共识)。

### 1 流行病学和发病机制

近年来大量研究表明, cSLE 发病机制是遗传、免疫调节、种族和环境因素相互作用的结果。

在儿童年龄组, 发病高峰在 12 ~ 14 岁之间, 该病的男女比例在各年龄组内各不相同。在学龄前儿童 SLE (<6 岁) 中, 男女比例相等(1 : 1)。在学龄期儿童和青春期前后, 男女比例为 1 : 4 ~ 5, 女性更多见; 在青春期后, 男女比例为 1 : 9 ~ 10, 呈典型分布<sup>[10]</sup>。

遗传因素在狼疮发病中起重要作用, 同卵双生的 cSLE 风险较异卵双生者高 10 倍。cSLE 患儿的兄弟姐妹患病风险较健康人群高 8 ~ 20 倍<sup>[11]</sup>。近年来报道发现早发型狼疮(5 岁之前起病) 患儿在 cSLE 中的比例为 3.9% ~ 5.0%, 这类患儿与单基因突变关系密切, 推动了对狼疮机制的进一步认识。已知 SLE 的单基因突变可包括以下 4 类突变<sup>[12]</sup>: (1) 补体因子; (2) 参与核酸内源性代谢的酶[细胞外脱氧核糖核酸酶(DNase)]; (3) 直接参与干扰素(IFN)I 型途径的蛋白; (4) 参与调节 B 和 T 淋巴细胞自我耐受的因子, 已发现的基因有 *TREX1*、*DNASE1L3*、*SAMHD1*、*RNASEH2ABC*、*ADARI*、*IFIH1*、*JSG15*、*ACP5*、*TMEM173*、*PRKCD*、*RAG2* 等, 目前已描述了 100 多个多基因、多因子 SLE 易感位点和 30 多个引起单基因型 SLE 和 SLE 样表型的基因<sup>[13]</sup>, 基因分析评估单基因狼疮(全外显子组或全基因组测序) 对于提高对遗传基础的认识, 增加新药靶标和生物标志物开发的选择非常重要, 单基因狼疮的发现为未来探讨狼疮

的发病机制及靶向治疗提供了新的思路。

### 2 临床表现

cSLE 的临床特点为多系统、多器官损害, 临床表现多样, 首发症状各异。少数病例呈急性起病, 大部分患儿为亚急性起病, 与成人相比, cSLE 的临床表现有自己的特点(图 1)<sup>[11, 14-15]</sup>。

**2.1 全身症状** 绝大多数患儿有非特异性表现, 包括发热, 可表现为不同热型; 其他常见表现有食欲不振、乏力、淋巴结大和体质量下降<sup>[11, 14]</sup>。

**2.2 皮肤黏膜症状** 70% 的患儿可见皮肤症状。50% 的病例可见典型的蝶形红斑, 其他皮肤表现有红色斑疹、丘疹、急性丹毒样或大疱样皮疹、糜烂、结痂和出血性紫癜等。可见于全身各部位, 手掌、足底和指趾末端也可有红斑。口腔黏膜、牙龈、硬腭、软腭可出现红斑和溃疡, 类似溃疡也可出现于鼻黏膜。可出现非瘢痕性脱发、雷诺现象, 指(趾) 坏疽等。患儿常有日光过敏, 暴晒后皮疹加重或出现新皮疹。约 4.0% 的患儿可出现孤立的盘状狼疮, 约 0.7% 的患儿仅出现狼疮样脂膜炎, 这类患儿大部分会发展为 cSLE, 约 10% ~ 20% 的儿童病例在整个病程中不出现皮疹<sup>[16-19]</sup>。

**2.3 肌肉骨骼症状** 约 70% ~ 80% 的病例有关节症状。表现为关节炎或关节痛。关节炎定义为关节肿胀并伴有疼痛和/或活动受限。50% 的病例起病时有关节炎, 可见于腕、肘、肩、膝、踝及手指关节。可为游走性或持续性, 但很少引起关节破坏和畸形。部分患儿可出现

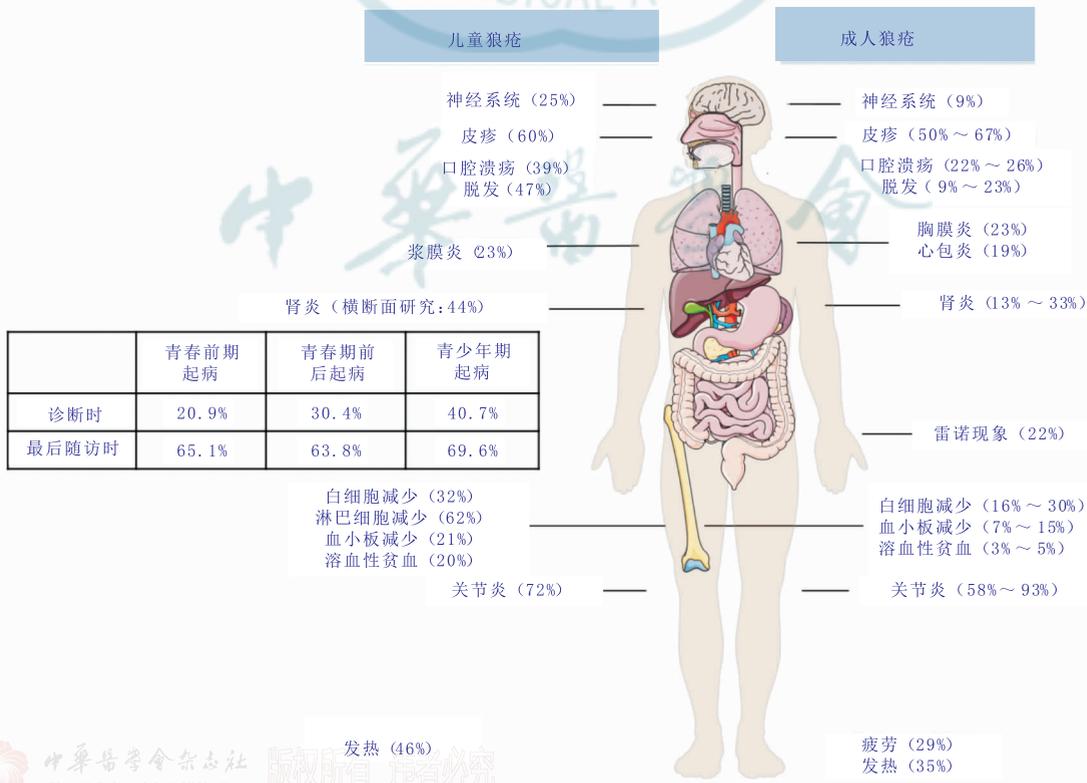


图 1 儿童系统性红斑狼疮的临床特点

Figure 1 Clinical characteristics of childhood systemic lupus erythematosus

肌肉疼痛和肌炎<sup>[20]</sup>。

**2.4 心脏症状** 心包、心肌、心内膜均可受累。其中以心包炎为多见,患儿可出现胸痛,一般积液量不多,严重者可有大量心包积液。约 10% 的病例出现心肌炎,轻者仅见心电图异常,表现为异位搏动及各种传导阻滞,重症出现心脏扩大和心力衰竭。心内膜炎常与心包炎同时存在<sup>[19]</sup>。

**2.5 肾脏症状** 儿童临床出现肾脏受累者约占 50% ~ 80%,其中约 22% 病例发展为肾功能不全。狼疮肾脏损害多发生在肾外症状出现的同时或于起病 2 年内,少数患儿狼疮性肾炎(LN)的症状可出现于肾外症状之前。临床表现可为无症状性蛋白尿和/或血尿、肾炎综合征、肾病综合征,甚至急进性肾小球肾炎。病变持续和复发还可导致慢性肾功能不全,甚至肾衰竭。患儿可出现尿量异常(少尿或夜尿增多)、血尿、泡沫尿、水肿及高血压等表现。多数患儿可有镜下血尿。LN 一旦出现持续的氮质血症、血肌酐(SCr)  $\geq 88.7 \mu\text{mol/L}$ (发病 2 个月内),内生肌酐清除率(CCr)明显下降,大量蛋白尿、红细胞管型和蜡样管型或有持续性高血压[舒张压  $> 12 \text{ kPa}$  (90 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa),  $> 4$  个月],均提示肾脏损害严重,预后不良<sup>[21-22]</sup>。LN 是引起 cSLE 死亡的主要原因之一。

诊断 LN 的金标准为肾活检。肾脏病理对 LN 的诊断、活动性评估、治疗选择及预后判断有重要意义。在排除直立性蛋白尿后,推荐初诊怀疑肾脏受累,特别是持续性蛋白尿  $\geq 1.0 \text{ g/24 h}$ (或蛋白尿  $\geq 0.5 \text{ g/24 h}$  伴有血尿和/或管型尿)和/或不明原因的肾小球滤过率(GFR)下降时,均推荐进行肾活检<sup>[23]</sup>。对难治 LN(活动性 LN 接受初始免疫抑制治疗后肾损害加重,或诱导缓解治疗 6 个月无效)、LN 复发并怀疑肾脏病理类型发生转换或为确定肾病变是否活动时,应考虑重复肾活检<sup>[24]</sup>。肾活检应由有经验的肾脏病理医师进行判读,根据国际肾脏病学会/肾脏病理学会(ISN/RPS)2003 对 LN 的病理分型<sup>[25]</sup>,见表 1<sup>[26]</sup>。2018 年 ISN/RPS 对 LN 病理分型和美国国立卫生研究院(NIH)肾组织活动性/慢性化评分系统作了部分修订,直接用活动性指数(AI)和慢性指数(CI)来表示病理活动性<sup>[27]</sup>。LN 的病理表现还可为狼疮足细胞病或狼疮血栓性微血管病(TMA)。狼疮足细胞病以足细胞足突广泛融合为特征,伴或不伴系膜细胞或基质增生,除肾小球系膜区免疫复合物沉积外,内皮下和上皮侧均无免疫复合物。狼疮 TMA 是指狼疮患儿出现微血管病性溶血性贫血,血小板减少或不同程度的肾功能损害;或有肾脏病理证实的血栓性微血管病变。狼疮 TMA 可累及肾间质小动脉(入球动脉、小叶间动脉)和肾小球<sup>[28]</sup>。

表 1 ISN/RPS 2003 狼疮性肾炎的组织学分型

Table 1 ISN/RPS 2003 histological classification of lupus nephritis

病理分型	名称	病理表现
I 型	轻微系膜性 LN	光镜下肾小球正常,免疫荧光和/或电镜可见系膜区免疫复合物沉积
II 型	系膜增生性 LN	光镜可见轻度系膜细胞或伴系膜基质增生,免疫荧光和电镜可见系膜区少量孤立性免疫复合物沉积
III 型	局灶性 LN	$< 50\%$ 的肾小球受累,病变呈局灶、节段或球形分布,毛细血管内或血管外增生性病变均可出现,伴节段内皮下沉积,伴或不伴系膜增生病变
IV 型	弥漫性 LN	$\geq 50\%$ 的肾小球受累,细胞和/或系膜基质增生,可见基底膜节段性增厚(白金耳)。毛细血管内或血管外增生性病变均可出现,伴弥漫内皮下沉积,伴或不伴系膜增生病变
V 型	膜性 LN	光镜下基底膜弥漫增厚,可见球形或节段性上皮免疫复合物沉积,伴或不伴系膜病变
VI 型	严重硬化性 LN	$\geq 90\%$ 的肾小球表现为球形硬化,不再有活动病变

注: ISN/RPS:国际肾脏病学会/肾脏病理学会;LN:狼疮性肾炎 ISN/RPS:International Society of Nephrology/Renal Pathology Society;LN:lupus nephritis

由于尚未发布新修订病变和分型的可重复性及临床意义的验证结果,故本共识推荐 ISN/RPS 2003 分型仍是金标准,并采纳 2018 年肾组织活动性/慢性化评分修订意见(表 2)。建议增加狼疮足细胞病和狼疮 TMA 两个特殊病理类型。

表 2 修订版 NIH 狼疮性肾炎活动性指数及慢性指数评分标准  
Table 2 Revised NIH lupus nephritis activity index and chronic index scoring criteria

病理指标	定义	计分
AI		
肾小球毛细血管内细胞增多	$< 25\%$ 为 1+; $25\% \sim 50\%$ 为 2+; $> 50\%$ 为 3+	0~3
中性粒细胞浸润和/或核碎裂	同上	0~3
肾小球纤维素样坏死	同上	(0~3) × 2
肾小球内皮下沉积物(包括透明样微栓)	同上	0~3
肾小球细胞性和/或纤维细胞性新月体	同上	(0~3) × 2
间质炎症细胞浸润	同上(占皮质区间质比例)	0~3
AI 总分		0~24
CI		
肾小球硬化(包括球性和节段)	$< 25\%$ 为 1+; $25\% \sim 50\%$ 为 2+; $> 50\%$ 为 3+	0~3
纤维性新月体	同上	0~3
肾小管萎缩	同上(占皮质区间质比例)	0~3
间质纤维化	同上(占皮质区间质比例)	0~3
CI 总分		0~12

注:NIH:美国国立卫生研究所;AI:活动性指数;CI:慢性指数;表中%指肾小球病变指标占肾小球的比例,或肾小管间质指标占肾小管/间质的比例。纤维素样坏死和新月体的评分加倍 NIH:National Institutes of Health;AI:activity index;CI:chronic index;In this table,% refers to the proportion of glomerular lesion index in glomerulus,or the proportion of tubulointerstitial index in renal tubules/interstitial. If renal pathology showed cellulosic necrosis and crescent,the score will be doubled

**2.6 神经和精神症状** 神经精神损害是本病的严重表现之一,又称神经精神性狼疮(NPSLE),建议在 cSLE 中也使用 NPSLE 的美国风湿病学会(ACR)命名法和病理

来定义,发生率约为 20%~50%<sup>[29]</sup>。临床表现见表 3。

表 3 NPSLE 的临床表现

Table 3 Clinical manifestation of NPSLE

NPSLE 类型	比例	表现
中枢神经系统的弥漫性 脑功能障碍:以器质 性脑综合征为代表	35%~60%	意识障碍、定向力障碍、智能减退、记忆差、计算不能等,可伴有异常行为如冲动、伤人、自伤、幻觉、妄想和木僵等
局灶性脑功能障碍:以 癫痫和脑血管意外为 主	10%~35%	癫痫大发作、头痛、嗜睡、眩晕、视物模糊等。还可出现颅神经麻痹、舞蹈样动作、震颤、偏瘫、失语等
周围神经损害	少见	多发性神经炎等 <sup>[29]</sup>
其他	罕见	视神经脊髓炎谱系疾病 <sup>[30]</sup> 和颅内静脉窦血栓形成等 <sup>[31-32]</sup>

注: NPSLE:神经精神性狼疮 NPSLE:neuropsychiatric systemic lupus erythematosus

NPSLE 需要全面的、多学科评估来排除感染、恶性肿瘤及其他情况,并考虑神经系统表现的类型和时间,是否存在神经系统疾病以外的疾病活动情况,全身症状、神经影像学 and 脑脊液检查异常,抗磷脂抗体(aPL)阳性等来评估病情。NPSLE 的血清学诊断比较困难,相关抗体中,抗神经元抗体、抗淋巴细胞毒抗体、抗神经丝抗体及抗核糖体 P 蛋白抗体、抗 N-甲基 D-门冬氨酸受体(NMDAR)抗体、抗水通道蛋白 4(AQP4)抗体等在临床诊断中有一定价值,也是狼疮区别于其他疾病的依据。

**2.7 消化系统受累** 40%~60%的 SLE 患儿可出现消化道受累,8%~10%的患儿有临床确认的胃肠道表现。患儿可有腹痛、腹泻、恶心、呕吐等。剧烈腹痛须与急腹症相鉴别。严重腹痛患儿需警惕自身免疫性胰腺炎、肠系膜血管炎<sup>[33]</sup>。少数患儿可发生蛋白丢失性肠病、胆囊炎和肠炎等<sup>[34]</sup>。

**2.8 肺部及胸膜受累** 30%~50%的 cSLE 患儿有呼吸系统异常,30%~35%的 SLE 患儿出现胸膜炎最为常见,胸腔积液可为单侧或双侧,一般为少量至中等量。胸痛是最常见的主诉症状,临床及亚临床肺胸膜病是常见的表现<sup>[35]</sup>。急性肺出血和肺高压是最严重的狼疮相关肺部病变,发生率分别 <5% 和 <2%。急性狼疮肺炎的表现急性发热、呼吸困难、咳嗽及胸疼,X 线可见双肺弥漫性斑状浸润。但诊断狼疮肺炎时必须与其他肺部感染相鉴别。部分患儿可出现间质性肺炎,罕见的表现还包括肺血栓栓塞性疾病<sup>[36]</sup>。

**2.9 血液系统受累** SLE 儿童中血液系统异常较常见,包括贫血、白细胞减少、淋巴细胞减少和血小板减少。50%~75%的 SLE 患儿存在贫血,病因包括 Coombs 阳性自身免疫性溶血性贫血和慢性病引起的贫血<sup>[37]</sup>。白细胞计数下降主要是由于淋巴细胞绝对计数下降,血小板减少的患病率介于 10%~50%,可为 cSLE 的首表现,对于以血液系统表现,如特发性血小板减少性紫癜(ITP)或以 Even's 综合征起病的患儿<sup>[37]</sup>,需注

意早期 SLE 的可能。血栓性血小板减少性紫癜(TTP)是一种不常见,但可危及生命的急性并发症<sup>[38]</sup>,患儿可出现血小板减少、溶血性贫血、肾功能不全等,外周血可见破碎红细胞等。

**2.10 内分泌系统受累** 可出现甲状腺功能异常、糖代谢异常、生长迟缓、性发育延迟等表现。

**2.11 眼部症状** 可出现巩膜炎、虹膜炎、视网膜血管炎和出血。眼底检查可见棉絮状斑(cotton wool spot)。

## 2.12 并发症

**2.12.1 感染** 感染是 SLE 患儿最常见的并发症,感染可能由病毒、细菌或机会性微生物引起,应用激素及免疫抑制剂的患儿尤其需注意曲霉菌及卡氏肺孢子虫感染<sup>[39]</sup>。

**2.12.2 TMA** 是指以各种原因引起的微血管血栓形成成为病理基础,以血小板减少、微血管病性溶血性贫血和器官功能障碍为特征。狼疮 TMA 的发病机制不明,可能与 SLE 的 aPL、血管性血友病因子裂解酶(ADAMTS13)的抗体或抑制物导致 ADAMTS13 酶活性缺乏(类似于 TTP)或补体调节蛋白功能异常等因素有关。外周血破碎红细胞检测,ADAMTS13 活性及抗体和肾脏病理有助于诊断<sup>[38]</sup>。

**2.12.3 抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)** 是一种以反复血管性血栓事件、复发性自然流产、血小板减少等为主要临床表现,伴有 aPL 持续中度或高度阳性的自身免疫性疾病。儿童患者可继发于 cSLE,临床表现复杂多样,最突出表现为血管性血栓形成<sup>[40]</sup>。患儿体内存在狼疮抗凝集物(lupus anticoagulant, LA)和/或 aPL 中度或高度阳性。最常检测到的 aPL 亚群为 LA、抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACL)及  $\beta_2$  糖蛋白 1( $\beta_2$  glycoprotein 1,  $\beta_2$  GPI)。儿童抗磷脂综合征常表现为体内高凝(易血栓),体外低凝(活化部分凝血活酶时间延长)。

**2.12.4 巨噬细胞活化综合征(MAS)** MAS 是由于广泛性、急性血管炎所致,急剧发生的 cSLE 并发症。以高热为特征,伴有多器官受累症状(严重 NPSLE 症状,肝、脾肿大,全身极度衰竭),肾功能进行性下降,高血压,出现狼疮肺炎或肺出血的临床表现,检查可见全血细胞减少、凝血功能障碍、肝酶、铁蛋白和三酰甘油升高<sup>[41]</sup>。MAS 的发生率为 1%~9%<sup>[42]</sup>。骨髓检查发现巨噬细胞吞噬血细胞现象具有提示意义。

## 3 实验室检查

本共识推荐 cSLE 常用的实验室检查,见表 4。

## 4 cSLE 的诊断

SLE 分类标准主要是在成人 SLE 中制定的,目的是确定一个相对同质的患者人群,以纳入临床试验。1997 年 ACR 标准为最普遍应用的分类标准,另一个分类标

表 4 儿童系统性红斑狼疮实验室检查

**Table 4** Laboratory examination of childhood systemic lupus erythematosus

检查项目	检查内容
常规检查	全血细胞计数和分类计数; 生生化检查, 包括肝肾功能、电解质、心肌酶、血脂等; 尿液分析(包括尿沉渣检查)、大便常规、凝血功能; C <sub>3</sub> 和 C <sub>4</sub> 或 CH50 补体水平; 尿蛋白定量
炎性指标	红细胞沉降率、C-反应蛋白、血清铁蛋白
自身抗体	抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、抗可提取性核抗原抗体和抗磷脂抗体, 包括狼疮抗凝物抗体、IgG 和 IgM 型抗心磷脂抗体以及 IgG 和 IgM 型抗 β <sub>2</sub> 糖蛋白 1 抗体, 类风湿因子及抗环瓜氨酸肽抗体等
其他	肾穿病理, 心电图, 胸片, 根据脏器受累情况进行 CT 或 MRI 检查, 心脏或肾脏超声等

注: CH50: 补体 50% 溶血试验; CT: 电子计算机断层扫描; MRI: 磁共振成像 CH50: 50% complement hemolysis 50% assay; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging

准为系统性红斑狼疮国际合作临床组织(SLICC)分类标准, 基于 ACR 标准制定并于 2012 年发表<sup>[43]</sup>, 欧洲儿科风湿病学的单一枢纽和接入点(single hub and access point for pediatric rheumatology in Europe, SHARE)推荐 SLICC 标准可用于儿童狼疮的诊疗中<sup>[7]</sup>; 第三个为 2019 年欧洲抗风湿病联盟(EULAR)/ACR 分类标准(表 5), 要求 ANA 阳性作为基本入组标准, 根据各种项目进行加权, 医师根据临床或实验室特征, 判断 SLE 的相对可能性(相对于其他疾病), 总分 ≥ 10 分归为 SLE<sup>[44]</sup>。2012 年 SLICC 标准的敏感性更高, 1997 年 ACR 标准的特异性更高<sup>[45-47]</sup>。Fonseca 等<sup>[46]</sup>提出 EULAR/ACR-2019 标准的替代分界点用于 cSLE, 该分界点 ≥ 13 分具有更高的特异性、阳性预测值和分界点准确性。

以成人为中心的标准敏感性和特异性有限, 本共识推荐在 cSLE 的诊断中需联合应用 3 种标准进行诊断, 以免漏诊。推荐有如下临床表现需注意单基因狼疮: 儿童早期发病(< 5 岁), 父母有血缘关系, 一级亲属有自身免疫性疾病家族史<sup>[13]</sup>。

### 5 狼疮的疾病活动度评估

提示疾病活动的症状可为皮疹加重、关节肿痛和大量脱发。实验室指标可为红细胞沉降率加快、白细胞和/或血小板减少、溶血性贫血(血红蛋白下降、网织红细胞增高及 Coombs 试验阳性)和补体降低, 抗双链 DNA 抗体阳性。而 ANA、抗 Smith 抗体、抗 U1 小核糖体蛋白(RNP)抗体、抗干燥综合征 A 抗原(SS-A)抗体、抗干燥综合征 B 抗原(SS-B)抗体只是 SLE 的诊断指标, 而不是观察疾病活动度和疗效判断的指标<sup>[48]</sup>。

疾病活动性可定义为炎症性疾病过程的可逆表现。疾病活动性增加, 更常被称为疾病发作, 定义为至少 1 个器官系统中“可测量的 SLE 疾病活动恶化”, 导致新增或临床体征加重, 可能与新的或恶化的 SLE 症状相关; 根据症状的严重程度, 可能需要强化治疗。而疾病损伤是指疾病活动或 SLE 治疗引起的不可逆的组织

表 5 2019 年修订的 EULAR/ACR 系统性红斑狼疮诊断标准

**Table 5** 2019 EULAR/ACR classification criteria in systemic lupus erythematosus

临床领域或标准	定义	权重
全身状况	发热	2
皮肤黏膜	非瘢痕性脱发	2
	口腔溃疡	2
	亚急性皮肤狼疮或盘状狼疮	4
	急性皮肤狼疮	6
关节	> 2 个关节滑膜炎/肿胀/积液, > 2 个关节活动受限加晨僵 > 30 min	6
神经系统	谵妄	2
	精神异常	3
	癫痫	5
浆膜炎	胸膜积液或心包积液	5
	急性心包炎	6
血液系统	白细胞减少症 < 4 × 10 <sup>9</sup> /L	3
	血小板减少症 < 100 × 10 <sup>9</sup> /L	4
	溶血性贫血	4
肾脏	蛋白尿 > 0.5 g/24 h	4
	肾活检: II 型或 V 型 LN	8
	肾活检: III 型或 IV 型 LN	10
抗磷脂抗体	抗心磷脂抗体或抗 β <sub>2</sub> 糖蛋白或狼疮抗凝物阳性	2
补体	低 C <sub>3</sub> 或低 C <sub>4</sub>	3
	低 C <sub>3</sub> 和低 C <sub>4</sub>	4
特异抗体	抗 dsDNA 抗体阳性	6
	抗 Smith 抗体阳性	6

注: EULAR/ACR: 欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会; LN: 狼疮性肾炎; dsDNA: 双链 DNA; 纳入标准: 抗核抗体 ≥ 1 : 80 (HEp-2 细胞方法); 如果计分标准可以被其他比系统性红斑狼疮性疹更符合的疾病解释, 该计分标准不计分; 标准至少 1 次出现就足够; SLE 分类标准要求至少包括 1 条临床分类标准以及总分 ≥ 10 分可诊断; 所有的标准, 不需要同时发生; 在每个记分项, 只计算最高分 EULAR/ACR: European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology; LN: lupus nephritis; dsDNA: double-stranded DNA; Entry criterion: antinuclear antibody at a titre of ≥ 1 : 80 on HEp-2 cells or an equivalent positive test. Additive criteria: Do not count a criterion if there is a more likely explanation than systemic lupus erythematosus. Occurrence of a criterion on at least one clinical criterion and ≥ 10 points. Criteria need not occur simultaneously. Within each domain, only the highest weighted criterion is counted toward the total scores

和器官改变<sup>[49]</sup>。评分包括系统性红斑狼疮评分指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)(表 6)和 SLICC/ACR 损伤指数(SDI)<sup>[50]</sup>。SDI 的儿科版本也可用于 cSLE 的临床实践, 包括 2 个额外的领域: 生长障碍和继发性性征延迟(表 7)<sup>[7, 50]</sup>。每年应使用标准化损伤参数进行累积损伤评估。本共识建议应用所有 cSLE 患儿在临床实践中应定期评估疾病活动参数, 使用 2 种标准化验证的疾病活动指标之一: SLEDAI 2000 或儿科英国狼疮评估小组(BILAG)指数 2004 (pBILAG-2004)评估儿童狼疮的病情活动度, 每年应使用 SDI (主要使用儿童 SDI)对儿童 SLE 疾病活动度及疾病损伤进行评分。

低疾病活动状态(LLDAS)的定义为: SLEDAI 2000 评分 ≤ 4, 主要器官无任何疾病活动, 与以往疾病评估相比无新的疾病活动特征, SLEDAI 医师全球评估得分 ≤ 1; 泼尼松剂量 ≤ 7.5 mg/d, 免疫抑制剂和生物制剂应用量为标准维持剂量<sup>[51]</sup>。

表 6 SLEDAI 2000 评分

Table 6 SLEDAI 2000 score

积分	临床表现	积分	临床表现
8	癫痫发作:最近开始发作的,除外代谢、感染、药物所致	4	管型尿:血红蛋白、颗粒管型或红细胞管型
8	精神症状:严重紊乱干扰正常活动。除外尿毒症、药物影响	4	血尿: >5 个红细胞/高倍视野,除外结石、感染和其他原因
8	器质性脑病:智力的改变伴定向力、记忆力或其他智力功能的损害并出现反复不定的临床症状,至少同时有以下 2 项:感觉紊乱、不连贯的松散语言、失眠或白天瞌睡、精神运动性活动增高或降低。除外代谢、感染、药物所致	4	蛋白尿: >0.5 g/24 h,新出现或近期增高
8	视觉障碍:系统性红斑狼疮视网膜病变,除外高血压、感染、药物所致	4	脓尿: >5 个红细胞/高倍视野,除外感染
8	颅神经病变:累及颅神经的新出现的感觉、运动神经病变	2	脱发:新出现或复发的异常斑片状或弥散性脱发
8	狼疮性头痛:严重持续性头痛,麻醉性止痛药无效	2	新出现皮疹:新出现或复发的炎症性皮疹
8	脑血管意外:新出现的脑血管意外。应除外动脉硬化	2	黏膜溃疡:新出现或复发的口腔或鼻黏膜溃疡
8	脉管炎:溃疡、坏疽、有触痛的手指小结节、甲周碎片状梗死、出血或经活检、血管造影证实	2	胸膜炎:胸膜炎性胸膜伴胸膜摩擦音、渗出或胸膜肥厚
4	关节炎:2 个以上关节痛和炎症体征(压痛、肿胀、渗出)	2	心包炎:心包痛及心包摩擦音或积液(心电图或超声心动检查证实)
4	肌炎:近端肌痛或无力伴肌酸磷酸激酶增高,或肌电图改变或活检证实	2	低补体:CH50、C <sub>3</sub> 、C <sub>4</sub> 低于正常范围的最低值
		2	抗双链 DNA 抗体:滴度增高
		1	发热: >38 °C
		1	血小板下降:低于正常范围的最低值
		1	白细胞下降: <3 × 10 <sup>9</sup> /L

注: SLEDAI: 系统性红斑狼疮评分指数; CH50: 50% 补体溶血单位; cSLE: 儿童系统性红斑狼疮; SLEDAI 得分范围为 0 ~ 105 分, 得分越高, 表明 cSLE 的炎症变化越严重。SLEDAI 得分低于 5 被认为是病情得到充分控制的标志。SLEDAI 积分对 SLE 病情的判断: 0 ~ 4 分基本无活动; 5 ~ 9 分轻度活动; 10 ~ 14 分中度活动; ≥ 15 分重度活动 SLEDAI: systemic lupus erythematosus disease activity index; CH50: 50% haemolytic complement; cSLE: childhood systemic lupus erythematosus; The score of SLEDAI ranged from 0 to 105. The higher the score, the more serious the inflammatory change of cSLE. A SLEDAI score of less than 5 is considered to be a sign of adequate control of the disease. The judgment of SLEDAI score on the condition of SLE: 0-4 points, basically no activity; 5-9 points, mild activity; 10-14 points, moderate activity; ≥ 15 points, severe activity

表 7 儿童 SLICC/ACR 损伤指数

Table 7 SLICC/ACR damage index in cSLE

项目	积分	项目	积分
眼部(任一眼,经临床评估)		周围血管病变	
白内障	0 或 1	跛行 6 个月	0 或 1
视网膜改变或视神经萎缩	0 或 1	小的组织缺失	0 或 1
神经精神症状		曾有显著组织丢失(如手指或肢体缺失切除)(评 2 分,如果 >1)	0 或 1,2
认知障碍(如记忆缺陷、计算困难、注意力不集中、口语或书面语言困难、表现水平受损)或严重精神病 <sup>a</sup>	0 或 1	静脉血栓形成伴肿胀溃疡或静脉淤滞	0 或 1
癫痫发作需要治疗 6 个月	0 或 1	胃肠道病变	
曾发生脑血管意外(评 2 分,如果 >1),并非由于恶性肿瘤手术	0 或 1,2	梗死或切除肠(十二指肠),脾脏,肝脏,或胆囊(评 2 分,如果 >1)	0 或 1,2
颅或周围神经病变(视神经除外)	0 或 1	肠系膜供血不足	0 或 1
横贯性脊髓炎	0 或 1	慢性腹膜炎	0 或 1
肾脏		上消化道狭窄或行手术	0 或 1
估计或测量肾小球滤过率 <50%	0 或 1	胰腺功能不全需要酶替代或假性囊肿	0 或 1
蛋白尿 ≥ 3.5 g/24 h	0 或 1	肌肉骨骼	
终末期肾病(不论是否需要透析或移植)	3	肌肉萎缩或无力	0 或 1
肺脏病变		关节变形或侵蚀性关节炎(包括可纠正的畸形,除外缺血坏死)	0 或 1
肺动脉高压(右心室突出或 P2 亢响)	0 或 1	骨质疏松伴骨折或椎体塌陷(不包括缺血性坏死)	0 或 1
肺纤维化(物理及放射检查)	0 或 1	缺血性坏死(评 2 分,如果 >1)	0 或 1,2
肺萎缩(放射检查)	0 或 1	骨髓炎	0 或 1
胸膜纤维化(X 线检查)	0 或 1	肌腱断裂	0 或 1
肺梗死(X 线检查)或肺切除,非恶性肿瘤所致	0 或 1	皮肤	
心血管系统		瘢痕性慢性脱发	0 或 1
心绞痛或冠状动脉搭桥术	0 或 1	广泛瘢痕或盘状瘢痕(除头皮和牙髓间隙外)	0 或 1
心肌梗死(评 2 分,如果 >1)	0 或 1,2	皮肤溃疡(除外血栓形成) >6 个月	0 或 1
心肌病(心室功能不全)	0 或 1	糖尿病(无论治疗与否)	0 或 1
瓣膜病(舒张期杂音或收缩期杂音 3/6 级)	0 或 1	恶性肿瘤(除外异形增生)(评 2 分,如果 >1)	0 或 1,2
心包炎(6 个月)或心包切除术	0 或 1	性腺功能早衰	0 或 1
		生长停滞	0 或 1
		青春期延迟	0 或 1

注: SLICC/ACR: 系统性红斑狼疮国际合作临床组织/美国风湿病学会; cSLE: 儿童系统性红斑狼疮; SDI: SLICC/ACR 损伤指数; SDI 用于评估 cSLE 疾病严重程度, 损伤评分 >0 的患儿, 死亡风险更高, cSLE 积累额外组织损害的风险也更高<sup>[50]</sup>。<sup>a</sup> 严重精神病, 即具有以下特征的精神障碍: 严重精神症状和行为异常, 基本生活技能明显缺失; 病程延长 SLICC/ACR: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology; cSLE: childhood systemic lupus erythematosus; SDI: SLICC/ACR damage index; SDI is to evaluate the degree of cSLE disease damage. Patients with damage score > 0 have a higher risk of death and a higher risk of cSLE accumulating additional tissue damage<sup>[50]</sup>。<sup>a</sup> Severe psychosis, that is, mental disorder with the following characteristics; severe mental symptoms and abnormal behavior, obvious lack of basic life skills; prolonged course of disease

## 6 cSLE 的治疗

cSLE 的治疗强调达标治疗理念,须考虑 3 方面目标:(1)控制患儿临床症状,提高患儿生活质量;(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。本共识推荐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。并最大限度地减少并发症和药物毒性,最终提高生存率。cSLE 的管理需要一个多学科和多专业的团队,由一名儿科风湿病专家协调所有儿科亚专科对患儿进行支持<sup>[7,51]</sup>。治疗中需根据患儿临床特点、疾病活动度和严重程度以及并发症,联合开展 cSLE 的个体化治疗。

**6.1 一般治疗** 急性期应卧床休息,加强营养,避免日光暴晒;缓解期应逐步恢复日常活动及学习,但避免过度劳累;积极防治感染、诱发因素,治疗中还需注意与儿童生长和发育有关的特殊问题以及疾病和治疗对儿童心理带来的不良影响。

### 6.2 药物治疗

**6.2.1 抗疟药物** 抗疟药物是治疗 cSLE 患儿的免疫治疗方案的基础用药,与糖皮质激素联用可减少激素的剂量及 SDI 评分。推荐所有 cSLE 患儿需加用羟氯喹(HCQ)治疗<sup>[52]</sup>,剂量为 5 mg/(kg·d),可 1 次或分 2 次服用,用药 1~2 个月疗效达到高峰。视网膜病变是 HCQ 最重要的不良反应。在开始 HCQ 的第 1 年进行基线眼科检查,每 0.5 年到 1 年进行 1 次眼科筛查,包括色觉和视野以及眼底检查。

**6.2.2 糖皮质激素** 糖皮质激素是治疗 SLE 的主要药物。因其强大的抗炎作用,能较快地控制一般症状,较小剂量即可以看到疗效。不同情况推荐激素用量见表 8。

表 8 cSLE 激素用量推荐

Table 8 Recommended dosage of glucocorticoids in cSLE

分类	用量	疗程
发热、口腔炎、关节炎及胸膜积液等	0.5~1.0 mg/(kg·d), 分次服	病情稳定后缓慢减量
狼疮性肾炎、急性溶血性贫血及中枢神经系统症状	开始剂量宜大,1.5~2.0 mg/(kg·d),分 3 次服	临床症状缓解,维持不能少于 4 周逐渐减量,初期每次可减 5~10 mg,以后为 2.5~5.0 mg,待病情稳定后以最小剂量长期维持
严重的狼疮性肾炎,如弥漫增殖性肾炎、中枢神经系统受累及巨噬细胞活化综合征	甲泼尼龙冲击疗法,剂量为 15~30 mg/(kg·剂),最大量不超过 1 g,每日 1 剂,连续 3 d	然后改用泼尼松口服。必要时可隔 3~5 d 后重复 1 个疗程

注:cSLE:儿童系统性红斑狼疮 cSLE:childhood systemic lupus erythematosus

激素减量初期每次可减 5~10 mg,以后为 2.5~5.0 mg,待病情稳定后以最小剂量长期维持,大多数患儿的每日泼尼松剂量减少至 5 mg 甚至更低。在长期用药过程中应注意激素的不良反应,如严重细菌感染、肺结核扩散、霉菌感染、病毒感染或混合感染。激素剂量 $\geq 7.5$  mg/d

与 cSLE 患儿白内障、骨质疏松性骨折和心血管损伤相关。此外,糖皮质激素可能对最终身高和青春期延迟有一定影响<sup>[53-55]</sup>。随着生物制剂的应用,部分患儿可达到停用激素的目标。推荐对于增生性 LN 的激素减量可参考 2021 年儿童狼疮及 LN 患儿激素减停国际共识<sup>[54]</sup>。

**6.2.3 免疫抑制剂** 常用药物有环磷酰胺、霉酚酸酯、钙调磷酸酶抑制剂(他克莫司、环孢素)和甲氨蝶呤等,治疗狼疮常用免疫抑制剂的用法及适应证推荐,见表 9。

表 9 治疗 cSLE 常用的免疫抑制剂

Table 9 Immunosuppressants used in cSLE

药物	常用剂量	主要适应证	主要不良反应
羟氯喹 <sup>[52]</sup>	5 mg/(kg·d),最大 400 mg	无禁忌证的 cSLE 全程治疗	视网膜病
环磷酰胺 <sup>[1,56-57]</sup>	0.5~1.0 g/m <sup>2</sup> ,最大量为 1 g/剂,每月 1 次,连用 6~8 次。诱导缓解后可酌情改为其他免疫抑制剂维持	重症狼疮及弥漫增殖性肾炎的诱导治疗;神经精神性狼疮和重型系统性血管炎患儿;严重和危及生命的 SLE 表现(如血液病、心肺病、胃肠道病)的诱导治疗	感染,性腺抑制,骨髓抑制,肿瘤
霉酚酸酯 <sup>[58-61]</sup>	1 200~1 800 mg/(m <sup>2</sup> ·d), (最大 3 000 mg/d),口服	增生性和膜性 LN,神经精神 SLE 的诱导和维持治疗;活动性狼疮的诱导期治疗,狼疮的维持治疗	感染,骨髓抑制
他克莫司 <sup>[28,60-61]</sup>	单药剂量 3 mg/d[0.040~0.075 mg/(kg·d)];多靶点方案剂量:他克莫司起始剂量为 0.05 mg/(kg·d),不超过 2 mg/d,血药浓度控制在 4~6 ng/mL,并在 3~6 个月时减少剂量到 1 mg/d	用于 III~V 型 LN 的诱导及维持治疗,尤其是临床表现为高蛋白尿的重度 LN 患儿;难治性 LN 患儿,他克莫司为基础的多靶点疗法	胃肠道不适,肝肾损害
甲氨蝶呤 <sup>[59]</sup>	10~15 mg/m <sup>2</sup> ,口服或皮下注射	轻中度狼疮减少激素用量;狼疮肌肉关节受累	肝毒性,胃肠道不耐受,骨髓抑制
硫唑嘌呤 <sup>[51,57]</sup>	2~3 mg/(kg·d),最大 150 mg	轻中度狼疮减少激素用量;LN 的维持治疗	感染,骨髓抑制
环孢素 <sup>[28,60]</sup>	3~5 mg/(kg·d),口服或静脉滴注	狼疮血液系统受累;巨噬细胞活化综合征治疗	高血压,牙龈增生,多毛
来氟米特 <sup>[62]</sup>	0.3~0.5 mg/(kg·d),最大不超过 15 mg	增殖性 LN 治疗	肝功能损害,白细胞减少,感染

注:cSLE:儿童系统性红斑狼疮;SLE:系统性红斑狼疮;LN:狼疮性肾炎 cSLE:childhood systemic lupus erythematosus;SLE:systemic lupus erythematosus;LN:lupus nephritis

**6.2.4 免疫球蛋白** 静脉滴注大剂量丙种(免疫)球蛋白主要用于重症 SLE;常规剂量的激素和/或免疫抑制剂治疗无效;作为联合治疗的一部分;并发严重感染;顽固性血小板减少的长期治疗。方法为 400 mg/(kg·d),连用 2~5 d,以后酌情每月 1 次;或 1 g/(kg·d),1 d 内静脉滴注<sup>[1,63]</sup>。

### 6.3 靶向性生物制剂

**6.3.1 贝利尤单抗(Belimumab)** 贝利尤单抗是 B 淋

巴细胞刺激因子(BLys)的特异性抑制剂,能与可溶性BLys结合,阻止其与B淋巴细胞表面受体结合,从而抑制B淋巴细胞存活增殖并分化成产生免疫球蛋白的浆细胞。推荐用法为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,延缓器官损伤。活动期患者尽早加用贝利尤单抗可能会改善预后。根据PLUTO研究(一项应用贝利尤单抗治疗儿童狼疮的随机、双盲、安慰剂试验)结果<sup>[64]</sup>,该药物在儿童狼疮的长期治疗中安全有效。本共识推荐用于5岁及以上接受标准治疗,但仍有高疾病活动的活动性自身抗体阳性SLE患儿<sup>[65]</sup>。贝利尤单抗作为Ⅲ型、Ⅳ型LN诱导期常规治疗<sup>[28]</sup>;在常规治疗基础上加用贝利尤单抗可提高LN诱导缓解的成功率,减少复发,延缓肾功能恶化<sup>[24]</sup>。

**6.3.2 利妥昔单抗(Rituximab)** 利妥昔单抗是一种人鼠嵌合的抗CD<sub>20</sub>单克隆抗体,可用于肾脏、血液及神经系统受累者<sup>[66]</sup>,也可用于重度或难治性SLE患儿的治疗<sup>[52]</sup>。静脉滴注利妥昔单抗(每周375 mg/m<sup>2</sup>,连续2~4周为1个疗程)可提高临床缓解率,常见不良反应包括输液反应和感染等。利妥昔单抗可用于难治性Ⅲ/Ⅳ型或V型LN,NPSLE及灾难性APS患儿<sup>[28,51]</sup>。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儿,可尝试应用利妥昔单抗。应用中监测B淋巴细胞数量及功能,以避免严重感染的发生。

**6.3.3 泰它西普(Telitacicept)** 泰它西普是中国自主研发的新一代SLE双靶点生物制剂,被国家药监局批准上市,成为全球首个拥有SLE适应证的“双靶点”生物制剂,是一种Blys(BAFF)和APRIL的双靶点靶向抑制剂<sup>[67]</sup>。适用于在常规治疗上仍有高疾病活动性、自身免疫抗体阳性的SLE患者。泰它西普在成人患者的用法为皮下注射,每周1次,每次2支(80 mg/支)。在儿童患者中的有效性和安全性还有待于进一步研究明确,尚无适应证。

**6.4 其他治疗** 包括血浆置换<sup>[68]</sup>及免疫吸附治疗等。造血干细胞移植(HSCT)<sup>[69]</sup>、免疫吸附应仅用于经系统内科治疗无效、高球蛋白血症、高滴度抗体等难治性患者<sup>[1,57,59]</sup>。血浆置换可用于重症狼疮及狼疮合并TMA患者<sup>[68]</sup>。HSCT不应作为SLE的治疗常规,但对部分难治性SLE患儿也是一种可能的治疗选择<sup>[69]</sup>。

## 6.5 不同重要脏器受累的治疗

**6.5.1 LN的治疗** 对于Ⅰ型和Ⅱ型LN,小剂量泼尼松和抗疟药是一线治疗,需根据肾外症状情况应用缓解病情抗风湿病药物。对于Ⅲ型和Ⅳ型LN,诱导治疗推荐霉酚酸酯或静脉注射环磷酰胺联合糖皮质激素,或他克莫司联合霉酚酸酯和激素,或贝利尤单抗联合环磷酰胺/霉酚酸酯和激素,而维持治疗推荐用霉酚酸酯或硫

唑嘌呤,对于使用霉酚酸酯或环磷酰胺治疗过的无效/复发及持续性肾病范围蛋白尿等难治性LN患儿,以他克莫司为基础的多靶点疗法可有效改善肾脏缓解情况,降低SLE疾病活动指数<sup>[28]</sup>。对于单纯膜性LN(V型),建议霉酚酸酯联合低剂量口服泼尼松诱导治疗,霉酚酸酯或硫唑嘌呤可作为维持治疗用药。常规治疗基础上加用贝利尤单抗可提高LN诱导缓解的成功率,减少复发<sup>[29,60,70]</sup>。本共识推荐LN的治疗路径,见图2。对于无条件开展肾穿刺的患儿,推荐根据蛋白尿严重程度及GFR情况(包括血清肌酐、年龄、身高、性别),选择诱导缓解治疗方案<sup>[70]</sup>。

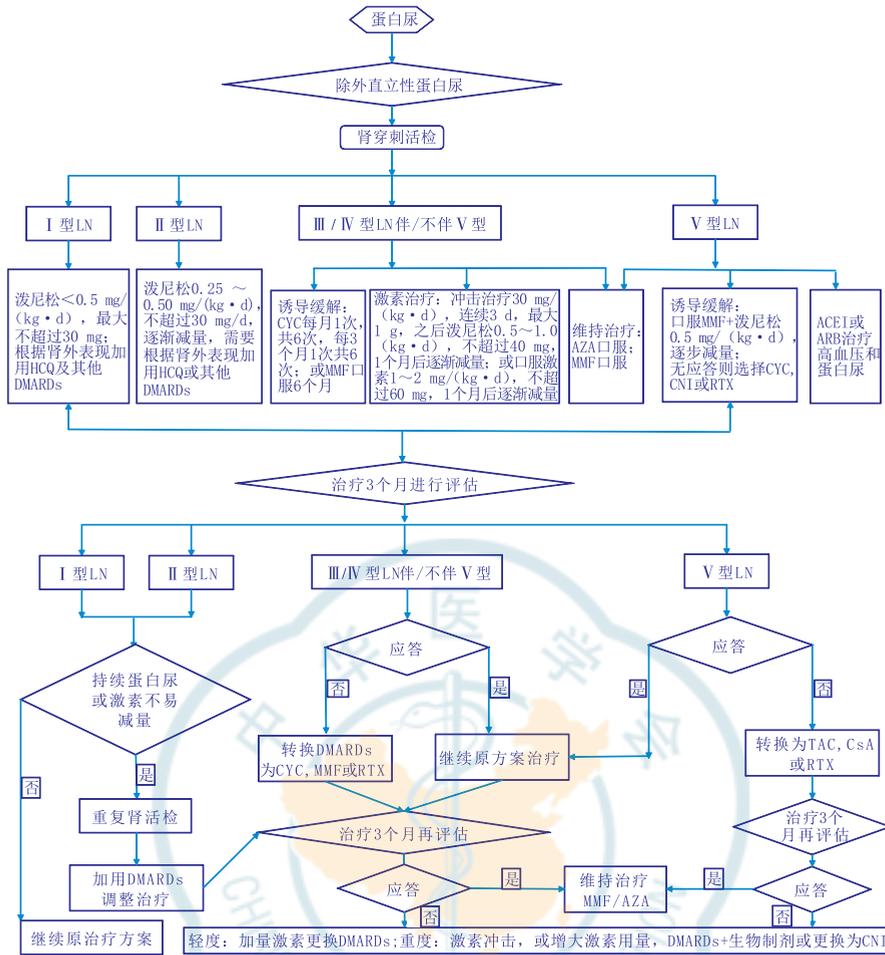
**6.5.2 NPSLE的治疗** 治疗分为2个方面,(1)对症治疗:纠正高血压和代谢紊乱,抗癫痫发作;视情况而应用抗焦虑,抗抑郁,情绪稳定药或抗精神病治疗。(2)对cSLE的治疗,应根据病因为弥漫性炎症综合征或局灶性(局限性)血栓栓塞过程进行治疗<sup>[71]</sup>。参照EULAR及SHARE对NPSLE治疗的指南<sup>[7,72]</sup>,本共识推荐的治疗路径,见图3。

**6.5.3 狼疮血液系统受累** 血液系统受累患儿根据受累的程度选用激素及免疫抑制剂治疗,必要时可加用生物制剂治疗<sup>[7,73]</sup>。本共识推荐治疗路径,见图4。

**6.5.4 狼疮TMA治疗** 如果肾功能进行性减退,或严重肾功能不全需肾脏替代治疗,除传统大剂量甲泼尼龙静脉冲击和免疫抑制治疗外,应联合血浆置换或双重血浆置换(DFPP)治疗。血清aPL阳性,或伴有APS者,应使用抗凝剂和HCQ<sup>[70,73-74]</sup>。

**6.5.5 MAS的治疗** 需要大剂量甲泼尼龙冲击治疗,并通过针对受累脏器的对症治疗和支持治疗,以帮助患儿度过危象。后续的治疗可按照重型SLE的原则,继续诱导缓解和维持巩固。

**6.6 治疗效果的评估** SLE的治疗中应贯穿达标治疗的理念<sup>[75]</sup>,因此评估治疗的效果非常重要,疾病缓解或低疾病活动度是最理想的目标之一。儿童风湿病国际试验组织(Pediatric Rheumatology International Trials Organization,PRINTO)及ACR已制定并验证了一套标准,来检测cSLE的治疗临床反应<sup>[76]</sup>,包括基于问卷的评估,由医师、患儿及患儿父母就患儿的疾病活动度、健康状况和生存质量进行评价以及采用全面疾病活动度指数(结合病史、检查和实验室检查数据)<sup>[77]</sup>。评价标准包括PRINTO/ACR 50:2个核心反应变量的任意一个至少改善50%,且伴不超过1项指标有30%以上的恶化。PRINTO/ACR 30:3个核心反应变量至少改善30%,且伴不超过1项指标有30%以上的恶化。SLE应答指数(SRI)4,指治疗后SLEDAI基线评分较治疗前下降 $\geq 4$ 。2019年ACR提出了儿童期红斑狼疮改善指数(CHILI),作为衡量cSLE治疗反应的工具,重点关注临床相关改



注:LN:狼疮性肾炎;HCQ:羟氯喹;DMARDs:改善病情抗风湿药;CYC:环磷酰胺;MMF:吗替麦考酚酯;AZA:硫唑嘌呤;CNI:钙调磷酸酶抑制剂;RTX:利妥昔单抗;ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂;ARB:血管紧张素受体拮抗剂;TAC:他克莫司;CsA:环孢素 LN:lupus nephritis;HCQ:Hydroxychloroquine;DMARDs:disease-modifying antirheumatic drugs;CYC:Cyclophosphamide;MMF:Mycophenolate mofetil;AZA:Azathioprine;CNI:calcineurin inhibitors;RTX:Rituximab;ACEI:angiotensin converting enzyme inhibitor;ARB:angiotensin receptor antagonist;TAC:Tacrolimus;CsA:Cyclosporine

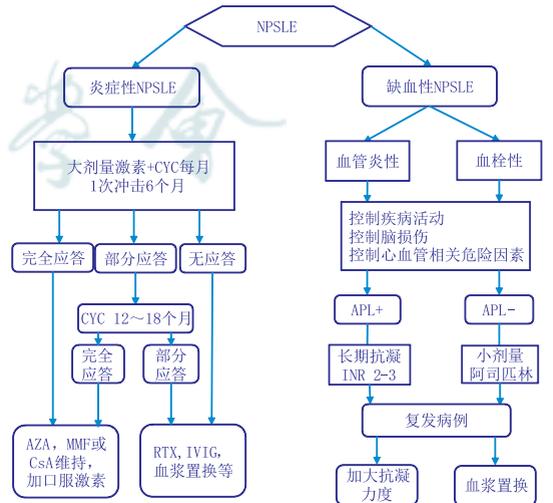
图2 狼疮性肾炎的治疗路径

Figure 2 Treatment recommendations of lupus nephritis

善(CRIcSLE),有助于对cSLE患儿和青少年的治疗反应程度进行分类<sup>[78]</sup>。Doris缓解的定义是cSLEDAI=0,医师总体评分(physician global assessment,PGA)<0.5以及泼尼松剂量≤5 mg/d<sup>[79]</sup>。本共识推荐上述评估方法可以应用于我国狼疮患儿的疗效评估。

**6.7 cSLE的健康监测和慢病管理** 健康监测是SLE慢病管理组织用来为患儿提供高质量医疗服务的工具<sup>[80]</sup>。国际上对cSLE患儿护理的共识建议包括9个质量指标:诊断性检查、心血管风险、生活方式教育、LN管理、骨骼健康监测、眼科检查、从儿科医疗向成人临床转诊的过渡、药物管理和免疫接种<sup>[81]</sup>,本共识建议较大的三级儿童风湿病中心尽早开展cSLE慢病管理相关工作,对患儿管理内容推荐,见表10。cSLE的诊疗路径推荐,见图5。

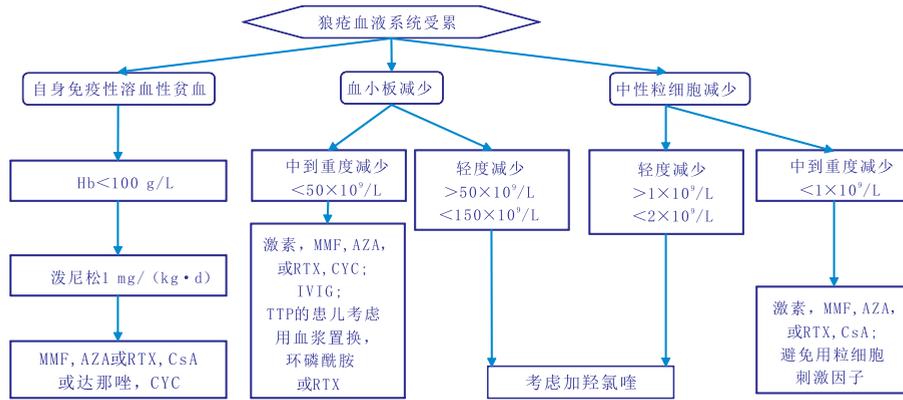
综上所述,本共识对cSLE的临床特点及诊治在检索国内外文献基础上进行了专家共识推荐,由于cSLE高质量的研究较少,部分推荐仍参照成人指南进行外推,一旦出现新的证据,将定期更新这些建议,以期进一步规范国内cSLE的诊断、治疗,改善中国cSLE患儿的预后。



注:NPSLE:神经精神性狼疮;CYC:环磷酰胺;AZA:硫唑嘌呤;MMF:吗替麦考酚酯;CsA:环孢素;RTX:利妥昔单抗;IVIG:静脉用丙种球蛋白;APL:抗磷脂抗体;INR:国际化标准比值 NPSLE:neuropsychiatric systemic lupus erythematosus;CYC:Cyclophosphamide;AZA:Azathioprine;MMF:Mycophenolate mofetil;CsA:Cyclosporine;RTX:Rituximab;IVIG:intravenous immunoglobulin;APL:antiphospholipid antibody;INR:international normalized ratio

图3 神经精神性狼疮的治疗路径

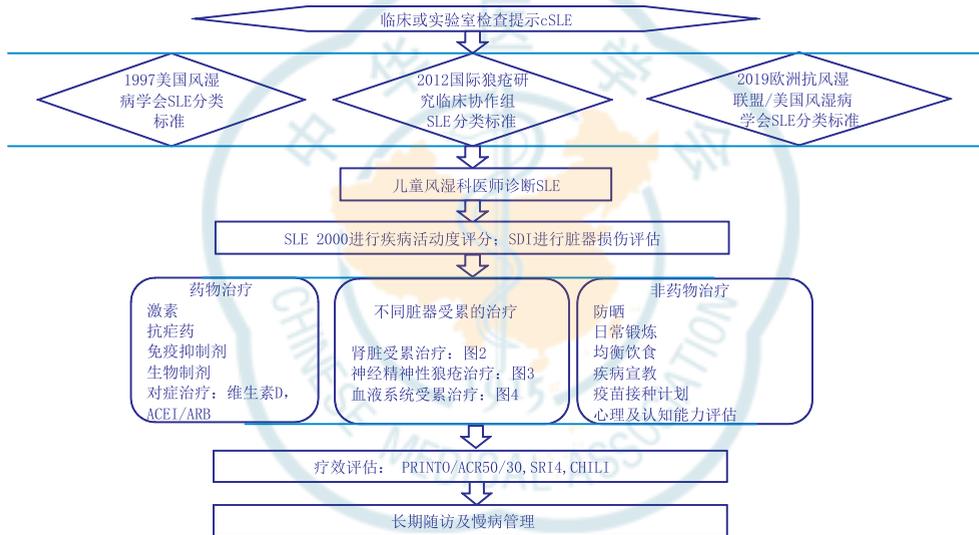
Figure 3 Treatment recommendations of neuropsychiatric lupus



注: Hb: 血红蛋白; MMF: 吗替麦考酚酯; AZA: 硫唑嘌呤; RTX: 利妥昔单抗; CsA: 环孢素; CYC: 磷酰胺; IVIG: 静脉用丙种球蛋白; TTP: 血栓性血小板减少性紫癜; RTX: 利妥昔单抗 Hb: hemoglobin; MMF: Mycophenolate mofetil; AZA: Azathioprine; RTX: Rituximab; CsA: Cyclosporine; CYC: Cyclophosphamide; IVIG: intravenous immunoglobulin; TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura; RTX: Rituximab

图 4 狼疮血液系统受累治疗路径

Figure 4 Treatment recommendations of lupus hematological system involvement



注: cSLE: 儿童系统性红斑狼疮; SDI: SLICC/ACR 损伤指数; SLICC/ACR: 系统性红斑狼疮国际合作临床组织/美国风湿病学会; ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体拮抗剂; PRINTO: 儿童风湿病国际试验组织; SRI: 狼疮应答指数; CHILI: 儿童期红斑狼疮改善指数 cSLE: childhood systemic lupus erythematosus; SDI: SLICC/ACR damage index; SLICC/ACR: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology; ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor antagonist; PRINTO: Pediatric Rheumatology International Trials Organization; SRI: SLE response index; CHILI: childhood lupus erythematosus improvement index

图 5 儿童系统性红斑狼疮的诊疗路径

Figure 5 Diagnosis and treatment pathway of childhood systemic lupus erythematosus

表 10 cSLE 的慢病管理推荐

Table 10 Chronic disease management recommendations for cSLE

慢病管理内容	监测建议
生活方式教育	避免日晒, 在户外使用防晒霜 控制体质量, 适当锻炼, 均衡膳食
疾病随访管理	至少每 3 个月进行 1 次 cSLE 的临床评估 疾病急性期及疾病复发期每月评估疾病活动度 每 3 个月监测肾脏情况, 如有大量蛋白尿及时加血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂 监测血压, 及时应用降压药物治疗 监测血糖
药物安全性监测	加用免疫抑制剂治疗的患儿需每 1~2 个月进行血常规、血生化检查 应用激素患儿需行骨密度监测, 如异常每年需复查 1 次 应用激素患儿常规补充钙剂及维生素 D 应用激素和羟氯喹者至少每年进行眼部检查
儿童向成人转诊	对 16~18 岁儿童制定转诊过渡期计划

注: cSLE: 儿童系统性红斑狼疮 cSLE: childhood systemic lupus erythematosus

(邓江红 李彩凤 张俊梅 檀晓华 执笔)

参与本共识讨论、制定的专家(按姓氏拼音排序): 曹兰芳(上海交通大学医学院附属仁济医院); 陈同辛(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心); 陈雨青(安徽省儿童医院); 邓江红(国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院); 封其华(苏州大学附属儿童医院); 韩梅(大连市儿童医院); 金燕樑(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心); 李彩凤(国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院); 李亚蕊(山西省儿童医院); 李玉峰(上海交通大学医学院附属新华医院); 李志辉(湖南省儿童医院); 廖亚彬(昆明市儿童医院); 刘小惠(江西省儿童医院); 刘翠华(郑州大学附属儿童医院, 河南省儿童医院); 卢美萍(浙江大学医学院附属儿童医院); 孙利(上海复旦大学儿科医院); 檀晓华(国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院); 尹薇(武汉妇女儿童医院); 张洪霞(山东大学齐鲁儿童医院); 张俊梅(国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院); 郑雯洁(温州医科大学附属第二医院); 周志轩(首都儿科研究所附属儿童医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中华医学会风湿病学分会, 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.  
Chinese Rheumatology Association, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Chinese Systemic Lupus Erythematosus Treatment and Research Group. 2020 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus [J]. Chin J Intern Med, 2020, 59 (3) : 172-185. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2020. 03. 002.
- [2] Smith EMD, 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.
  - [3] 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.
  - [4] 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.
  - [5] Hersh AO, von Scheven E, Yazdany J, et al. Differences in long-term disease activity and treatment of adult patients with childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2009, 61 (1) : 13-20. DOI: 10. 1002/art. 24091.
  - [6] 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.
  - [7] 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.
  - [8] 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.
  - [9] 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. cn12140-20210905-00743. The Subspecialty Group of Immunology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. Chin J Pediatr, 2021, 59 (12) : 1009-1024. DOI: 10. 3760/cma. j. cn12140-20210905-00743.
  - [10] Charras A, Smith E, Hedrich CM. Systemic lupus erythematosus in children and young people [J]. Curr Rheumatol Rep, 2021, 23 (3) : 20. DOI: 10. 1007/s11926-021-00985-0.
  - [11] Alexander T, Hedrich CM. Systemic lupus erythematosus - are children miniature adults? [J]. Clin Immunol, 2022, 234 : 108907. DOI: 10. 1016/j. clim. 2021. 108907.
  - [12] Rodero MP, Crow YJ. Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation; the type I interferonopathies, a conceptual overview [J]. J Exp Med, 2016, 213 (12) : 2527-2538. DOI: 10. 1084/jem. 20161596.
  - [13] Demirkaya E, Sahin S, Romano M, et al. New horizons in the genetic etiology of systemic lupus erythematosus and lupus-like disease: monogenic lupus and beyond [J]. J Clin Med, 2020, 9 (3) : 712. DOI: 10. 3390/jcm9030712.
  - [14] Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus [J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2 : 16039. DOI: 10. 1038/nrdp. 2016. 39.
  - [15] Giani T, Smith EM, Al-Abadi E, et al. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: data from the UK Juvenile-onset systemic lupus erythematosus cohort study [J]. Lupus, 2021, 30 (12) : 1955-1965. DOI: 10. 1177/09612033211045050.
  - [16] Huggins JL, Holland MJ, Brunner HI. Organ involvement other than lupus nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2016, 25 (8, SI) : 857-863. DOI: 10. 1177/0961203316644339.
  - [17] Silva CA. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: early disease manifestations that the paediatrician must know [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2016, 12 (9) : 907-910. DOI: 10. 1080/1744666X. 2016. 1195685.
  - [18] 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 (11) : 1736-1741. DOI: 10. 1002/acr. 22881.
  - [19] Guissa VR, Trudes G, Jesus AA, et al. Lupus erythematosus panniculitis in children and adolescents [J]. Acta Reumatol Port, 2012, 37 (1) : 82-85.
  - [20] Ruano CA, Malheiro R, Oliveira JF, et al. Ultrasound detects subclinical joint inflammation in the hands and wrists of patients with systemic lupus erythematosus without musculoskeletal symptoms [J]. Lupus Sci Med, 2017, 4 (1) : e000184. DOI: 10. 1136/lupus-2016-000184.
  - [21] 张辉, 杨念生, 鲁静, 等. 狼疮肾炎诊疗规范 [J]. 中华内科杂志, 2021, 60 (9) : 784-790. DOI: 10. 3760/cma. j. cn12138-20210609-00410.
  - [22] Zhang H, Yang NS, Lu J, et al. Recommendations for the diagnosis and management of lupus nephritis in China [J]. Chin J Intern Med, 2021, 60 (9) : 784-790. DOI: 10. 3760/cma. j. cn12138-20210609-00410.
  - [23] Couture J, Silverman ED. Update on the pathogenesis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. Curr Opin Rheumatol, 2016, 28 (5) : 488-496. DOI: 10. 1097/BOR. 0000000000000317.
  - [24] 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.
  - [25] Mok CC, Hamijoyo L, Kasitanon N, et al. The Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology consensus statements on the management of systemic lupus erythematosus [J]. Lancet Rheumatol, 2021, 3 (7) : e517-531. DOI: 10. 1016/S2665-9913(21)00009-6.
  - [26] Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited [J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15 (2) : 241-250. DOI: 10. 1097/OI. asn. 0000108969. 21691. 5d.
  - [27] Tsokos G, Buyon JP, Koike T, et al. The pathology of lupus nephritis [M]// Lahita RG, Tsokos G, Buyon JP, et al. Systemic lupus erythematosus. 5th ed. Amsterdam: Elsevier, 2016: 351-369.
  - [28] Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the international society of nephrology/renal pathology society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National institutes of health activity and chronicity indices [J]. Kidney Int, 2018, 93 (4) : 789-796. DOI: 10. 1016/j. kint. 2017. 11. 023.
  - [29] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases [J]. Kidney Int, 2021, 100 (4S) : S1-276. DOI: 10. 1016/j. kint. 2021. 05. 021.
  - [30] 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.
  - [31] Trebst C, Jarius S, Berthel A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica; recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) [J]. J Neurol, 2014, 261 (1) : 1-16. DOI: 10. 1007/s00415-013-7169-7.
  - [32] Duman T, Demirci S, Uluduz D, et al. Cerebral venous sinus thrombosis as a rare complication of systemic lupus erythematosus: subgroup analysis of the VENOST study [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28 (12) : 104372. DOI: 10. 1016/j. jstrokecerebrovasdis. 2019. 104372.
  - [33] Deng J, Li C, Kuang W, et al. Clinical characteristics of cerebral venous sinus thrombosis in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients: a single-centre study from China [J]. Clin Exp Rheumatol, 2021, 39 (6) : 1440-1445.
  - [34] Dima A, Balaban DV, Jurcut C, et al. Systemic lupus erythematosus-related acute pancreatitis [J]. Lupus, 2021, 30 (1) : 5-14. DOI: 10. 1177/0961203320978515.
  - [35] Frittoli RB, Vivaldo JF, Costallat L, et al. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: a systematic review [J]. J Transl Autoimmun, 2021, 4 : 100106. DOI: 10. 1016/j. jtauto. 2021. 100106.
  - [36] Pego-Reigosa JM, Medeiros D, Isenberg D. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2009, 23 (4) : 469-480. DOI: 10. 1016/j. berh. 2009. 01. 002.
  - [37] Singla S, Canter DL, Vece TJ, et al. Diffuse alveolar hemorrhage as a manifestation of childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. Hosp Pediatr, 2016, 6 (8) : 496-500. DOI: 10. 1542/hpeds. 2015-0281.
  - [38] Lube GE, Ferriani MP, Campos LM, et al. Evans syndrome at childhood-onset systemic lupus erythematosus diagnosis: a large multicenter study [J]. Pediatr Blood Cancer, 2016, 63 (7) : 1238-1243. DOI: 10. 1002/pbc. 25976.
  - [39] George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy [J]. N Engl J Med, 2014, 371 (7) : 654-666. DOI: 10. 1056/NEJMr1312353.
  - [40] Hiraki LT, Feldman CH, Marty FM, et al. Serious infection rates among children with systemic lupus erythematosus enrolled in Medicaid [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2017, 69 (11) : 1620-1626. DOI: 10. 1002/acr. 23219.
  - [41] Go E, O'Neil KM. The catastrophic antiphospholipid syndrome in children [J]. Curr Opin Rheumatol, 2017, 29 (5) : 516-522. DOI: 10. 1097/BOR. 0000000000000426.
  - [42] Parodi A, Davi S, Pring AB, et al. 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.
  - [43] 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.

- [43] Sag E, Tartaglione A, Batu ED, et al. Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2014, 32 (3): 440-444.
- [44] Tao JJ, Hiraki LT, Levy DM, et al. Comparison of sensitivities of American college of rheumatology and systemic lupus international collaborating clinics classification criteria in childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. *J Rheumatol*, 2019, 46 (7): 731-738. DOI: 10.3899/jrheum.180337.
- [45] Rodrigues FA, Felix RM, Sztajn bok FR, et al. Comparison among ACR1997, SLICC and the new EULAR/ACR classification criteria in childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. *Adv Rheumatol*, 2019, 59 (1): 20. DOI: 10.1186/s42358-019-0062-z.
- [46] Fonseca AR, Gaspar-Elsas M, Land MG, et al. Comparison between three systems of classification criteria in juvenile systemic lupus erythematosus [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54 (2): 241-247. DOI: 10.1093/rheumatology/keu278.
- [47] 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.
- [48] Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: a review and update [J]. *J Pediatr*, 2018, 196 (5): 22-30. e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.01.045.
- [49] Brunner HI, Silverman ED, To T, et al. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predict disease damage [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46 (2): 436-444. DOI: 10.1002/art.10072.
- [50] Gutiérrez-Suárez R, Ruperto N, Gastaldi R, et al. A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54 (9): 2989-2996. DOI: 10.1002/art.22048.
- [51] Trindade VC, Carneiro-Sampaio M, Bonfa E, et al. An update on the management of childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. *Paediatr Drugs*, 2021, 23 (4): 331-347. DOI: 10.1007/s40272-021-00457-z.
- [52] Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 Revision) [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123 (6): 1386-1394. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058.
- [53] 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 (2): 251-259. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.03.010.
- [54] Chalhoub NE, Wenderfer SE, Levy DM, et al. International consensus for the dosing of corticosteroids in childhood-onset systemic lupus erythematosus with proliferative lupus nephritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74 (2): 263-273. DOI: 10.1002/art.41930.
- [55] Heshin-Bekenstein M, Trupin L, Yelin E, et al. Longitudinal disease- and steroid-related damage among adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 49 (2): 267-272. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.05.010.
- [56] Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs [J]. *N Engl J Med*, 1986, 314 (10): 614-619. DOI: 10.1056/NEJM198603063141004.
- [57] Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80 (1): 14-25. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218272.
- [58] Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, et al. Induction and maintenance immunosuppression treatment of proliferative lupus nephritis: a network meta-analysis of randomized trials [J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 70 (3): 324-336. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.12.008.
- [59] Ravelli A, Ballardini G, Viola S, et al. Methotrexate therapy in refractory pediatric onset systemic lupus erythematosus [J]. *J Rheumatol*, 1998, 25 (3): 572-575.
- [60] 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.
- [61] Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75 (1): 30-36. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206456.
- [62] Zhang FS, Nie YK, Jin XM, et al. The efficacy and safety of leflunomide therapy in lupus nephritis by repeat kidney biopsy [J]. *Rheumatol Int*, 2009, 29 (11): 1331-1335. DOI: 10.1007/s00296-009-0861-3.
- [63] Nieto-Aristizábal I, Martínez T, Urbano M, et al. Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: a single-center experience with 63 patients [J]. *Lupus*, 2019, 28 (13): 1566-1570. DOI: 10.1177/0961203319883680.
- [64] 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.
- [65] Kleinmann JF, Tubach F, Le Guern V, et al. International and multidisciplinary expert recommendations for the use of biologics in systemic lupus erythematosus [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16 (6): 650-657. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.04.011.
- [66] Shah K, Cragg M, Leandro M, et al. Anti-CD20 monoclonal antibodies in Systemic Lupus Erythematosus [J]. *Biologicals*, 2021, 69: 1-14. DOI: 10.1016/j.biologicals.2020.11.002.
- [67] Fan Y, Gao D, Zhang Z. Telitacicept, a novel humanized, recombinant TACI-Fc fusion protein, for the treatment of systemic lupus erythematosus [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2022, 58 (1): 23-32. DOI: 10.1358/dot.2022.58.1.3352743.
- [68] Aguirre-Valencia D, Naranjo-Escobar J, Posso-Osorio I, et al. Therapeutic plasma exchange as management of complicated systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases [J]. *Autoimmune Dis*, 2019, 2019: 5350960. DOI: 10.1155/2019/5350960.
- [69] Traynor AE, Schroeder J, Rosa RM, et al. Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation: a phase I study [J]. *Lancet*, 2000, 356 (9231): 701-707. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02627-1.
- [70] 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组. 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99 (44): 3441-3455. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.44.001.  
Compilation Group of Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Lupus Nephritis. Chinese lupus nephritis diagnosis and treatment guidelines [J]. *Nat Med J China*, 2019, 99 (44): 3441-3455. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.44.001.
- [71] Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15 (3): 137-152. DOI: 10.1038/s41584-018-0156-8.
- [72] Bertsias GK, Ioannidis J, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR Standing Committee for clinical affairs [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69 (12): 2074-2082. DOI: 10.1136/ard.2010.130476.
- [73] Akca üK, Batu ED, Kisaarslan AP, et al. Hematological involvement in pediatric systemic lupus erythematosus: a multi-center study [J]. *Lupus*, 2021, 30(12): 1983-1990. DOI: 10.1177/09612033211038824.
- [74] 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 (11): 1549-1557. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213512.
- [75] 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.
- [76] Brunner HI, Mina R, Pilkington C, et al. Preliminary criteria for global flares in childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63 (9): 1213-1223. DOI: 10.1002/acr.20507.
- [77] Mina R, Klein-Gitelman MS, Nelson S, et al. Validation of the systemic lupus erythematosus responder index for use in juvenile-onset systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73 (2): 401-406. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202376.
- [78] Brunner HI, Holland MJ, Beresford MW, et al. American college of rheumatology provisional criteria for clinically relevant improvement in children and adolescents with childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2019, 71 (5): 579-590. DOI: 10.1002/acr.23834.
- [79] van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 (3): 554-561. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209519.
- [80] Rubin HR, Pronovost P, Diette GB. The advantages and disadvantages of process-based measures of health care quality [J]. *Int J Qual Health Care*, 2001, 13 (6): 469-474. DOI: 10.1093/intqhc/13.6.469.
- [81] Hollander MC, Sage JM, Greenler AJ, et al. International consensus for provisions of quality-driven care in childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65 (9): 1416-1423. DOI: 10.1002/acr.21998.