

临床儿科杂志 第 28 卷第 ll 期 20l0 年 ll 月 J Clin Pedialr v。l.28 1。.11 1。, . 2010

doi:l0.3969/j.issn.l000-3606.20l0. ll.026

.l089 .

·标准·方案·指南·

儿童风湿病诊断及治疗专家共识(二)

全国儿童风湿病协作组(北京 l00045)

儿童系统性红斑狼疮

1 概述

系 统 性 红 斑 狼 疮 (systemic lupus erythematosus , sLE)是 一 种侵犯多系统和多脏器全身各结缔组织的 自身免疫性疾 病 。血清中出现以抗核抗体为代表的多种 自身抗体和多系 统受累是 sLE 的两个主要特征 。患儿体内存在多种 自身抗 体和其他免疫学改变 。 临床表现多样 , 除发热 、皮疹等共 同表现外 , 因受累脏器不同而表现不同 。几乎各种 自身免 疫性疾病的临床表现均有可能发生在 sLE 患者身上 。该病 常常先后或同时累及泌尿 、神经 、心血管 、血液 、呼吸等 多个系 统 , 有潜在的致 命性 。 l5% - 20%的 系统性红斑狼 疮患者会在儿童期发病 , 相对成人而言 , 儿童患者临床表 现更重 , 脏器损害出现更快 , 如不积极治疗 , 儿童 sLE 的 预后远比成人严重 。

2 临床表现

儿童 sLE 可见于小儿的各个年龄时期 , 但 5 岁以前发 病者很少 , 至青春期明显增多 , 但也可见于新生儿 。发病 的平均年龄是 l2 - l4 岁 。女性多于男性 , 男女之比为 l : 4.3 。本病在我国的患病情况有逐年增多的趋势 , 仅次于幼 年特发性关节炎 , 居小儿结缔组织病中的第 2 位 。

sLE 的 特 点 为 多 器 官 、多 系 统 损 害 。 临 床 表 现 多 样 , 首发症状各异 。除少数病例呈急性起病外 , 早期表现多为 非特异性的全身症状 , 如发热 、全身不适 、乏力 、体重减 轻 、关节酸痛等; 也可以某 一 系统或某 一 器官的征象为早 期表现 , 如皮疹 、雷诺氏现象 、 口腔溃疡 、脱发 、淋巴结 肿大 、贫血 、紫癜 、抽 搐 、间质或实质性肺 炎等 。也可能 以某 一 项或几项实验室指标异常为早期表现 , 如蛋白尿或 血尿 、末 梢 血 象 一 系 或 多 系 降 低 、不 明 原 因 血 沉 增 快 、y 球蛋白增高 、肝功能某 一 项或几项数据异常 , 心电图异常 等 。上述某 一 特殊表现可能单独持续数月至数年 , 而无其 他系统表现 。

2.l 全身症状

绝大多数患儿有发热 , 可表现为不同热 型 , 高热或低

热 , 持续或间歇发热 。其他表现有食欲不振 、乏力和体质 量下降 。sLE 患儿出现发热 , 可能是 sLE 活动的表现 , 但 应除外感染因素 , 尤其是在免疫抑制剂治疗中出现的发热 , 更需警惕 。疲乏是 sLE 常见但容易被忽视的症状 , 常是疾 病活动的先兆 。

2.2 皮肤黏膜症状

70%患 儿 可 见 皮 肤 症 状 。 典 型 的 蝶 型 红 斑 仅 见 于 约 50%的病例 , 皮疹位于两 颊和鼻梁 , 为鲜 红色的红斑 , 边 缘清晰 , 伴有轻度浮肿 , 很少累及上眼睑 。有时可伴毛 细 血管扩张 、鳞片状脱屑 。炎性渗出加重时可见水疱 、痂皮 。 这种红斑消退后 一 般不留瘢痕 , 但有时可留有棕色色素 沉 着 。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 。手掌 、足底和指 趾 末端常有红斑 。 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 。此外 , 患儿还可 出 现脱发 、雷诺氏征 , 指(趾)坏疽等 。患儿常有光敏感 , 暴 晒后皮疹加重或出现新的皮疹 。小儿盘状狼疮较成人少见 。 也有约 l0% - 20%病例在整个病程中不出现皮 疹 。sLE 皮 疹无明显瘙痒 , 明显瘙痒则提示过敏 , 免疫抑制剂治疗 后 的瘙痒性皮疹应注意有无真菌感染 。接受激素和免疫抑 制 剂治疗的 sLE 患儿 , 若出现不明原因局部皮肤灼痛 , 有可 能是带状疱疹的前兆 。在免疫抑制剂和(或)抗生素治疗后 出现的口腔糜烂 , 应注意口腔真菌感染 。

2.3 肌肉骨骼症状

约 70% - 80%病例有关节症状 , 表现为关节炎或关 节

痛 。50%的病例起病时有关节炎 , 可见于腕 、肘 、肩 、膝 、 踝以及手指关节 。可为游走性 , 也可呈持续性 , 但很少 引 起关节破坏和畸形 。糖皮质激素治疗中的 sLE 患儿出现髋 关节区域隐痛不适 , 需注意无菌性股骨头坏死 。部分患 儿 可出现肌痛和肌无力 , 少数可有肌酶谱的增高 。对于长 期 服用糖皮质激素的患儿 , 要除外激素所致的肌病 。

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 , 但心包填塞者少见 。约 l0%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 。疣 性 心内膜炎常发生在二尖瓣 , 可出现二尖瓣和主动脉瓣狭 窄 和闭锁不全 , 在相应部位可听到杂音 , 应与感染性心内 膜 炎鉴别 。近年来已注意到冠状动脉病变 , 表现为冠状动 脉 炎 , 甚至发生心肌梗死 。

2.5 肾脏症状

狼疮肾炎(lupus nephritis , LN)不仅是儿童 sLE 最常见 和最严重的危及生命的主要原因之 一 , 也是影响远期生 命 质量的关键 。与成人相比 , 儿童更易发生肾损害 。 临床 出 现肾脏受累者约占 50% - 80% , 其中约 22%病例发展为肾 功能衰竭 。狼疮肾脏损害多发生在肾外症状出现的同时 或



.1090 .

临床儿科杂志 第 28 卷第 11 期 2010 年 11 月 J Clin Pedialr vol.28 No.11 No, . 2010

起病 2 年内 , 少数患儿狼疮肾炎的症状可出现于肾外 症状 之 前 。狼疮肾炎的 病理分型(表 1)对 于估计预后和指 导治 疗有积极的意义 : 通常 1型和 Ⅱ 型预后较好 , Ⅳ型和V型 预 后较差 。各型间 可互相转换 , I型和 Ⅱ 型 有 可 能 转 变 为 较差的类型 , Ⅳ型经过免疫抑制剂的治疗 , 也可以有 良好 的 预后 。 肾脏病理 还可提供 LN 活 动 性 的 指 标 , 如 肾 小 球 细胞增殖性改变 、纤维素样坏死 、核碎裂 、细胞性新月体 、 透明栓子 、金属环 、炎性细胞浸润 、 肾小管间质的炎 症等 均 提示 LN 活动; 而肾小球硬化 、纤 维 性 新 月 体 , 肾 小 管 萎缩和间质纤维化则是 LN 的慢性指标 。活动性指标高者 , 肾损害进展较快 , 但积极治疗可以逆转; 慢性指标提 示肾 脏不可逆的损害 , 药物治疗只能减缓而不能逆转慢性 指标 的继续恶化 。

表 1 国际肾脏病学会/ 肾脏病理学会狼疮性肾炎

(LN)分型(2003 年)

|  |  |
| --- | --- |
| 分型 | 病理表现 |
| I | 轻微系膜性LN(光镜正常，免疫荧光和电镜可见 系膜 区免疫复合物沉积) |
| Ⅱ | 系膜增殖性LN |
| Ⅲ | 局灶性LN( < 50 % 的小球受累 。应列 出活动性、 硬化性病变及其程度) |
| Ⅳ | 弥漫节段性(Ⅳ-s)或 弥漫性球性(Ⅳ-G)LN( ≥ 50 % 的 小球受 累 。应列出纤维素样坏死，新 月体及其程度) |
| V | 膜性LN(如合并 Ⅲ型 Ⅳ型LN，应予分别诊 断 ) |
| V | 晚期 的硬化性LN( ≥ 90 % 的小球表现为球性硬 化，且不伴残余 的活动性病变) |

临床判定是否转型(由 Ⅱ型向Ⅲ型或Ⅳ型的转变)的依 据是临床症状和体征的加重 , 即出现严重的蛋白尿 、血尿 、 肾功能减低和高血压 。狼疮肾炎的临床表现可以是无 症状 的蛋白尿和(或)血尿( I 、 Ⅱ 型) 、急性肾炎综合征及急进 型肾炎(Ⅳ型) 、慢性进展性肾炎(Ⅲ) 、 肾病综合征(V)和 终末期肾病(EsRD) (V) 。其中以V型临床症状最为严重 。 狼 疮 肾 炎 临 床 表 现 一 旦 出 现 持 续 的 氮 质 血 症 、血 肌 酐 ≥ 88.7 umo1/L(发病 2 个月内) 、 内生肌酐清除率明显下降 、 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 kPa(90 mm/Hg) , > 4 个 月] , 均 提 示 肾 脏 损 害严重 , 预后不良 。

2.6 神经和精神症状

神经精神损害也是儿童 sLE 的严重并发症 。其发生率 约为 20% - 50% 。其临床症状可发生在 sLE 病程的任何时 期 , 以疾病早期发生最为多见 。其临床表现多种多样 , 主 要 表 现 为 : ①中 枢 神 经 系 统 的 弥 漫 性 脑 功 能 障 碍 (35% - 60%) , 以 器 质 性 脑 病 综 合 征 为 代 表 。 患 儿 表 现 为 意 识 障 碍 、定 向 力 障 碍 、智 能 倒 退 、记 忆 力 减 低 、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 。②局灶性脑功能障碍(10% - 35%) , 以癫和脑 血管 意外为主 。其症状为癫大发作 、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 。③周围神经损害较少见 , 表现为多发 性神经 炎等 。

患儿脑 脊液中蛋白和细 胞数可轻度增 高 。70% - 90% 患儿脑电图有异常 , 颅脑 CT 和磁共振成像 (MRI)可检查出 局灶病变 、梗死 、萎缩 、颅内出血等异常改变 。神 经系统 狼疮的血清学诊断比较困难 。相关的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 在致病性和临床诊断中有一定的价值 。

2.7 肺部及胸膜症状

临 床 及 亚 临 床 肺 胸 膜 病 变 是 儿 童 时 期 sLE 常 见 的 表

现 。最常见为胸膜炎伴积液 , 国外报道发生率为 50% 。胸 腔积液可为单侧或双侧 , 一 般为少量至中等量 , 胸 腔积液 的性质 一 般为渗出液 。儿童(尤其是女性)的渗出性浆膜腔 积液 , 除结核外应注意 sLE 的可能性 。

sLE 肺损害可为 轻度的无症状 的肺浸润 , 也可 严重到 危 及 生 命 。根 据 肺 部 病 变 性 质 , 可 分 为 急 性 狼 疮 性 肺 炎 、 广泛性肺泡出血及慢性间质性肺纤维化等 。急性狼 疮性肺 炎 及 广 泛 性 肺 出 血 发 生 率 低 , 但 常 呈 暴 发 型 而 迅 速 死 亡 。 急性狼疮肺炎的表现是: 急性发热 、呼吸困难 、 咳 嗽及胸 痛 。X 线可见双肺弥漫性斑片状浸润 。但诊断狼疮 肺炎时 必须与其他肺部感染相鉴别 。广泛性肺泡出血须与 特发性 肺含铁血黄素沉 着症 鉴 别 。严 重 肺 出 血 可 迅 速 死 亡 。sLE 还 可 出 现 肺 动 脉 高 压 、肺 梗 死 、肺 萎 缩 综 合 征 (shrinking. 1ung syndrome) 。后者表现为肺容积的缩小 , 横膈上升 , 盘 状肺不张 , 呼吸肌功能障碍 , 而无肺实质 、肺血管的受累 , 也无全身性肌无力 、肌炎 、血管炎的表现 。

2.8 消化系统症状

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 。少数患儿可发生无菌性腹膜炎 , 出 现腹痛 和 腹 水 。偶 可 发 生 肠 道 坏 死 性 血 管 炎 而 致 肠 坏 死 或 穿 孔 , 需外科手术治疗 。活动期 sLE 可出现肠系膜血管炎 , 其表 现类似急腹症 , 甚至被误诊为胃穿孔 、肠梗阻而需 行手术 探查 。 当 sLE 有明显的全身病情活动 , 有胃肠道症状和腹 部阳性体征(反跳痛 、压痛) , 除外感染 、 电解质紊 乱 、药 物因素 、合并其他急腹症等继发性因素之后 , 应考虑本病 。 sLE 肠 系 膜 血 管 炎 尚 缺 乏 有 力 的 辅 助 检 查 手 段 , 腹 部 CT 可表现为小肠壁增厚伴水肿 , 肠祥扩张伴肠系膜血 管强化 等间接征象 。sLE 还可并发急性胰腺炎 。

2.9 肝脾及淋巴结

约 75% sLE 患儿肝 脏肿大 , 半 数 病 例 有 肝 功 能 异 常 , 部分伴有黄疽者系因狼疮性肝炎或溶血所致 。约 25%患儿 脾脏肿大 。半数病例(尤其是危重患者)可有浅表淋巴结肿 大 , 无压痛 。

2.10 血液系统症状

sLE 患儿常出现贫血和(或)白细胞减少和(或)血小板 减少 。贫血可能为慢性病贫血或肾性贫血 。短期内 出现重 度 贫 血 常 是 自 身 免 疫 性 溶 血 所 致 , 多 有 网 织 红 细 胞 升 高 , Coomb╱s 试验阳性 。sLE 本身可出现白细胞减少 , 治疗 sLE



临床儿科杂志 第 28 卷第 11 期 2010 年 11 月 J C1in Pedialr vo1.28 No.11 No, . 2010

﹒ 1091 ﹒

的细胞毒药物也常引起白细胞减少 , 需要鉴别 。sLE 的白

细胞减少 , 一 般发生在治疗前或疾病复发时 , 多数对激素

治疗敏感; 细胞毒药物所致的白细胞减少 , 其发生与用药

相关 , 恢复也有 一 定规律 。血小板减少与血小板抗体 、抗

磷脂抗体以及骨髓巨核细胞成熟障碍有关 。

2.11 眼部症状

有关的抗磷脂抗体(包括抗心磷脂抗体和狼疮抗凝物); 与

溶血性贫血有关的抗红细胞抗体; 与血小板减少有关的 抗

血 小 板 抗 体 ; 与 神 经 精 神 性 狼 疮 有 关 的 抗 神 经 元 抗 体 等 。

sLE 患者还常出现血清类风湿因子阳性 、高 y 球蛋白血 症

和低补体血症 。LN 的肾脏免疫荧光多呈现多种免疫球蛋白

和补体成分沉积 , 被称为 "满堂亮"。

sLE 患儿的眼部受累包 括结膜炎 、 葡萄 膜炎 、 眼底改

3 诊断要点

变 、视神经病变等 。 眼底改变包括出血 、视乳头水肿 、视

网膜渗出等 , 视神经病变可以导致 突然失明 。sLE 伴有继 3.1 诊疗思路

发 性 干 燥 综 合 征 时 可 表 现 为 眼 干 , 常 有 血 清 抗 ssB 、抗 正 确 的 临 床 思 维 指 导 对 拟 订 sLE 的 诊 疗 方 案 至 关 重

ssA 抗体阳性 。 要 。诊疗思路中有 3 个重要环节需要把握: ①明确 sLE 诊

2.12 血管炎表现 断 : 多 系 统 受 累 和 有 自 身 免 疫 证 据 是 sLE 诊 断 的 两 条 主

sLE 血管炎多侵犯小血管 。狼疮危象 (lupus crisis)是由 线 。 由于 sLE 临床表现复杂多样 , 早期 sLE 表现可以不典

广泛急性血管炎所致急剧发生的全身性疾病 , 常常危及生 型 。在此情况下免疫学异常和高滴度抗核抗体有重要参 考

命 。儿 童 较 成 人 尤 易 发 生 危 象 , 可 表 现 为 : ①持 续 高 热 , 价值 。当患者免疫学异常 , 而临床诊断不够条件时 , 应密切

用抗生素治疗无效 。②暴发或急性发作 , 出现以下表现之 随访 , 以便尽早做出诊断和及时治疗 。②病情活动性评估:

一 者 : 全身极度衰竭伴有剧烈头痛; 剧烈腹痛 , 常类似急 对治疗方案的拟订和预后判断均十分关键 。③病情轻重 程

腹症; 指尖的指甲下或指甲周围出现出血斑; 严重的 口腔 度(重要脏器功能损害程度)按 sLE 累积损害指数评估 。

溃疡 。③肾功能进行性下降 , 伴高血压 。④出现狼疮肺炎 3.2 诊断标准

或肺出血 。⑤严重神经精神狼疮的表现 。 目 前 普 遍 采 用 美 国 风 湿 病 学 会 1997 年 推 荐 的 sLE 分

2.13 免疫学异常 类标准(表 2) 。作为诊断 sLE 分类标准的 11 项中 , 符合 4

抗 核 抗 体 谱 (ANAs) 和 其 他 自 身 抗 体 是 诊 断 sLE 的 筛 项或 4 项以上者 , 在除外感染 、肿瘤和其他结缔组织病后 ,

查指标 。对 sLE 的诊断敏感性为 95% , 特异性相对较低为 可诊断 sLE 。其敏感性和特异性均 3 90%。

65% 。70% sLE 病例 ANA 滴度 3 1 : 640 。ANAs 包括 一 系 3.3 sLE 病情活动性和轻重程度的评估

列针对细胞核中抗原成分的 自身抗 体 。其中 , sLE 抗双链 3.3.1 sLE 活动性表现 各种 sLE 的临床 症状 , 尤其是 新

DNA(ds.DNA)抗体检测的特异性 95% , 敏感性为 70% , 它 近出现的症状 , 均可提示疾病的活动 。与 sLE 相关的多数

与疾病 活动性及狼疮性 肾炎有关; 抗 sm 抗 体 检 测 的 特 异 实验室指标 , 也与疾病的活动有关 。提示 sLE 活动的主要

性高达 99% , 但敏感性仅 25% , 该抗体的存在与疾病活动 表现有: 中枢神经系统受累(可表现为癫、精神病 、器质

性 无 明 显 关 系 , 仅 有 25% λ 40%的 患 者 抗 sm 抗 体 阳 性 ; 性脑病 、视觉异常 、颅神经病变 、狼疮性头痛 、脑血管 意

抗核小体抗体 、抗核糖体 P 蛋白抗体对 sLE 也具有较高的 外等 , 但需排除中枢神经系统感染) , 肾脏受累(包括管 型

特 异 性 。抗 单 链 DNA 、抗 组 蛋 白 、抗 RNP 、抗 ssA 和 抗 尿 、血尿 、蛋白尿 、脓尿) , 血管炎 , 关节炎 , 肌炎 , 皮肤

ssB 等抗体可出现于 sLE 和其他自身免疫性 疾病 , 特异性 黏膜表现(如新发红斑 、脱发 、黏膜溃疡) , 胸膜炎 、心 包

较低 。抗 ssA 和抗 ssB 抗体与继发干燥综合征 、新生儿狼 炎 , 低补体血症 , DNA 抗体滴度增高 , 不明原因的发热 , 外

疮有关 。其他 sLE 的 自身抗体包括: 与抗磷脂抗体综合征 周血 3 系减少(需除外药物所致的骨髓抑制) , 血沉增快等 。

表 2 美国风湿病学会推荐的 sLE 分类标准(1997 年)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 项 目 | 表 现 |
| 1 | 颊部红斑 | 固定红斑，扁平或 隆起，在两颧突 出部位 |
| 2 | 盘状红斑 | 片状 隆起于皮肤 的红斑，黏 附有角质脱屑和毛囊栓；陈 旧病变可发生萎缩性瘢痕 |
| 3 | 光敏感 | 对 日光有 明显 的反应，引起皮疹，从病史 中得知或医师观察到 |
| 4 | 口腔溃疡 | 经医师观察到 的 口腔或鼻咽部溃疡，一般为无痛性 |
| 5 | 关节炎 | 非侵蚀性关节炎，累及2个或更多 的外周关节，有压痛，肿胀或积液 |
| 6 | 浆膜炎 | 胸膜炎或心包炎 |
| 7 | 肾脏病变 | 尿蛋 白 5 0 . 5 g/24 h或 + + + ，或管型(红细胞、血红蛋 白、颗粒或混合管型) |
| 8 | 神经病变 | 癫 发作或精神病变，除外药物或 已知 的代谢紊乱 |
| 9 | 血液学疾病 | 溶血性贫血，或 白细胞减少，或淋 巴细胞减少，或血小板减少 |
| 10 | 免疫学异常 | 抗ds.DNA抗体 阳性，或抗Sm抗体 阳性，或抗磷脂抗体 阳性(后者包括抗心磷脂抗体 、 或狼疮抗凝物 阳性、或至少6个月的梅毒血清试验假 阳性 的三者 中具备一项 阳性) |
| 11 | 抗核抗体 | 在任何时候和未用药物诱发“药物性狼疮”的情况下，抗核抗体滴度异常 |



﹒ 1092 ﹒

临床儿科杂志 第 28 卷第 11 期 2010 年 11 月 J C1in Pedialr vo1.28 No.11 No, . 2010

为更好的评价疾病的活动度 , 国际上制定了 一 些标准 化的 可 重 复 应 用 的 评 分 标 准 , 常 用 的 有 sLE 疾 病 活 动 性 评 分 (systemic lupus erythematosus disease activity index , sLEDAI) (表 3) , 对儿童 sLE 的 活动性评估有 较高的敏感性 。其他 如 BILAG(british isles lupus assessment group)评估及 sLAM (systemic lupus activity measure)也有较好的临床应用 。

表 3 临床 ILEDAI 评分表

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 积分 | | 临床表现 |
| 8  8  8  8  8  8  8  8  4  4  4  4  4  4  2  2  2  2  2  2  2  1  1  1 | 癫 发作：最近开始发作 的，除外代谢、感染、药物所致 精神症状：严重紊乱干扰正常活动 。除外尿毒症、药物影响  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 t 或 ! 。除外代谢、感染、药物所致  视觉障碍：sLE视网膜病变，除外高血压、感染、药物所致 颅神经病变：累及颅神经的新出现的感染、运动神经病变 狼疮性头痛：严重持续性头痛，麻醉性止痛药无效  脑血管意外：新出现的脑血管意外 。应除外动脉硬化  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  关节炎：2个以上关节痛和炎性体征(压痛、肿胀、渗出)  肌炎：近端肌痛或无力伴CPK t，或肌 电 图改变或活检证实 管型尿：HB、颗粒管型或RBC管型  血尿：> 5 RBC/HP，除外结石、感染和其他原因  蛋白尿：> 0 . 5 g/24 h，新出现或近期 t  脓尿：> 5 wBC/HP，除外感染  脱发：新出现或复发的异常斑片或弥散性脱发  新出现皮疹：新出现或复发的炎症性皮疹  黏膜溃疡：新出现或复发的口腔或鼻黏膜溃疡  胸膜炎：胸膜炎性胸痛伴胸膜摩擦音、渗出或胸膜肥厚  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)  低补体：CH50，C3，C4低于正常范围的最低值  抗ds.DNA抗体：滴度增高  发热：> 38。C  血小板下降：低于正常范围的最低值  白细胞下降：< 3 x 109 /L | |

注 : sLEDAI 的 理 论 总 积 分 为 105 分 , 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

3.3.2 sLE 轻重程度的 评估 轻型 sLE 为 : sLE 诊 断 明 确 或高度怀疑 , 临床病情稳定 , sLE 可累及的靶器官(包括肾 脏 、血 液 系 统 、肺 脏 、心 脏 、消 化 系 统 、 中 枢 神 经 系 统 、 皮 肤 、关节)功能正常 或 稳 定 , 呈 非 致 命 性 , 无 明 显 sLE 治 疗药物的 毒 副 反 应 。重型 sLE: 指有重要脏器累及并影 响其功能的情况 , 包括 , ①心脏: 冠状动脉血管受累 , 疣 状 心 内 膜 炎 , 心 肌 炎 , 心 包 填 塞 , 恶 性 高 血 压 ; ②肺 脏 : 肺动脉高压 , 肺出血 , 肺炎 , 肺梗死 , 肺萎缩 , 肺间 质纤 维化; ③消化系统: 肠系膜血管炎 , 急性胰腺炎; ④血液 系统: 溶血性贫血 , 粒细胞减少(wBC < 1 000 /mm3 ) , 血

小板减少( < 50 000 /mm3 ) , 血栓性血小板减少性紫癜 , 动 静脉血栓形成; ⑤肾脏: 肾小球肾炎持续不缓解 , 急进性 肾小球肾炎 , 肾病综合征; ⑥神经系统: 抽搐 , 急 性意识 障 碍 , 昏 迷 , 脑 卒 中 , 横 贯 性 脊 髓 炎 , 单 神 经 炎 /多 神 经 炎 , 精神性发作 , 脱髓鞘综合征; ⑦其他: 包括皮 肤血管 炎 , 弥漫性严重的皮损 、溃疡 、大疱 , 肌炎 , 非感 染性高 热 有 衰 竭 表 现 等 。狼 疮 危 象 : 指 急 性 的 危 及 生 命 的 重 型 sLE , 包括急进性狼疮性肾炎 、严重的中枢神经系统损害 、 严 重 的 溶 血 性 贫 血 、血 小 板 减 少 性 紫 癜 、粒 细 胞 缺 乏 症 、 严 重 心 脏 损 害 、严 重 的 狼 疮 性 肺 炎 、严 重 的 狼 疮 性 肝 炎 、 严重的血管炎等 。

4 治疗原则及方案

治疗的目的在于力争短期内抑制 自身免疫反应和炎症 , 恢复和维持损伤脏器的功能和预防组织的损害 , 消 除感染 及其诱因以及促使免疫调节功能的恢复 。 同时应维 持儿童 和青少年时期正常生长和发育的需要 。

4.1 一般治疗

4.1.1 患者宜教 正确认识疾病 , 消 除恐惧心理 , 理解规 律用药的意义 , 强调长期随访的必要性 。避免过多 的紫外 线暴露 , 使用防紫外线用品 , 避免过度疲劳 , 自我 认识疾 病活动的征象 , 配合治疗 、遵从医嘱 , 定期随诊 。

4.1.2 对症治疗和去除各种影响疾病预后的因素 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 , 但避免过劳 。积极防治感染 , 避免服 用诱发狼疮的药物(磺胺 、腓苯达嗪 、普鲁卡因酰胺 、保泰 松 、对氨基水杨酸等) 。局部皮肤损害可涂抹泼尼松软膏 。 控制高血压 。

4.2 药物治疗

sLE 目前还没有 根治的办法 , 但恰当的治疗可 以使大 多数患者达到病情的完全缓解 。强调早期诊断和早期治疗 , 以避免或延缓不可逆的组织脏器的病理损害 。

4.2.1 非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti.inflammatory drugs , NsAIDs) 对 sLE 患儿 的发热 、乏力 、皮疹 、肌痛 、关节 痛和胸膜炎等轻症临床表现有效 。但本类药物易致 胃和十 二指肠溃疡及肝功能损害 , 需要注意; 同时还可引 起肾小 球滤过率降低 , 血清肌酐上升 , 诱发间质性肾炎 , 故合并 肾脏损害者应慎用 。

4.2.2 抗 疟 药 物 常 用 药 物 为 羟 氯 喹 , 对 控 制 皮 肤 损 害 、 光敏感及关节症状有较好的效果 , 如与肾上腺皮质 激素同 时 应 用 可 减 少 肾 上 腺 皮 质 激 素 的 剂 量 。 羟 氯 喹 的 剂 量 为

5 - 6 mg/ (kg﹒d) , 可 1 次或分 2 次服用 , 用药 1 ~ 2 个 月 疗效达到高峰 。 由于本药有蓄积作用 , 易沉积于视 网膜的 色素上皮细胞 , 引起视网膜变性而造成失明 , 因此 , 开始 服用和以后每 4 ~ 6 个月 , 需要进行全面眼科检查 。

4.2.3 肾上 腺糖皮质激素 肾上腺糖皮质 激素是治疗 sLE 的主要药物 。儿童 sLE 一 般均有主要脏器受累 , 如肾脏和 中枢神经系统 , 而且病情变化快 。 因此 , 绝大多数 患儿均



临床儿科杂志 第 28 卷第 11 期 2010 年 11 月 J Clin Pedia1r Vol.28 No.11 No" . 2010

·1093 ·

需以肾上腺糖皮质激素作为首选药物 。

激素能较快地控制 一 般症状 , 不需太大 量就可以收到 疗效 。对于发热 、 口腔炎 、关节炎及胸膜积液等的剂量为 0.5 - 1 mg/ (kg.d) , 分次服 。对于狼疮肾炎 、急性溶血 性 贫血及中枢神经系统症状: 开始剂量宜大 , 常用量为 1.5 - 2 mg/ (kg.d) , 最大量为 60 mg/d , 分 3 - 4 次 服 。维 持 用 药至临床症状缓解 , 实验室检查(血沉 、 白细胞 、血小板 、 网 织 红 细 胞 、补 体 及 尿 蛋 白) 基 本 正 常 , 一 般 为 2 - 4 个 月 , 最少不能 < 4 周逐渐减量 , 初期每次可减 5 - 10 mg , 以 后 为 2.5 - 5 mg , 待 病 情 稳 定 后 以 最 小 维 持 量 如 5 - 10 mg/d , 长期维持 。

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 、真菌感染或病毒感染 。此外 , 还可 见高血压 、骨质疏松 、股骨头无菌性坏死 、生长发育停滞 、 消化道出血 、 白内障 、糖尿病和精神症状等 , 应引起高度 警惕和重视 。用激素的同时应加服维生素 D 和钙剂 , 如合 并有结核感染 , 应同时服用异烟腓 。

对于严重的狼疮肾炎 , 如弥漫增殖性肾 炎及中枢神经 系统症状可用甲基泼尼松龙冲击疗法 , 剂量为 15 - 30 mg/ (kg·次) , 每次最大量为 1 g , 每 日 1 次 , 连续 3 d , 然后改 用泼尼松口服 。必要时可隔 3 - 5 d 后再重复 1 个疗程 。大 剂 量 甲 基 泼 尼 松 龙 冲 击 的 不 良 反 应 为 高 血 压 和 心 律 失 常 。 因此 , 需每隔 15 min 监测血压和心率 。

病 程 中 观 察 疾 病 活 动 度 的 症 状 和 体 征 , 如 皮 疹 加 重 、 关节肿痛和大量脱发; 实验室指标为血沉加快 、 白细胞和 (或)血小板减少 、溶血性贫血(血色素下降 、网织红细胞增 高 及 Combs 试 验 阳 性 ) 和 补 体 降 低 。 而 抗 核 抗 体 (ANA) 、 抗 sm 、RNP 、ss-A 、ss-B 抗 体 只 是 sLE 的 诊 断 指 标 , 而 不是观察疾病活动度和判断疗效的指标 。

4.2.4 免疫抑制剂 常用药物为环磷酰胺 、硫唑嘌呤和甲 氨 蝶 呤 等 。 由 于 此 类 药 物 对 sLE 的 活 动 控 制 不 如 激 素 迅 速 , 因此 , 不提倡作为治疗 sLE 的单一或首选药物 。 4.2.4.1 环磷 酰 胺 (CTx) CTx 是 细 胞 周 期 非 特 异 性 细 胞 毒药物 , 可直接作用于 DNA 导致细胞死亡 。其对体液免疫 的抑制作用较强 , 能抑制 B 细胞增殖和抗体生成 , 且抑制 作用较持久 , 对各类 sLE 均有效 , 特别是对有严重肾损害 如弥漫 增殖性肾炎 、 中 枢 神 经 系 统 和 肺 损 害 的 sLE 患 者 , 早期与激素联合使用是降低病死率和提高生命质量的关键 。 CTx 静脉冲击治疗是减少肾脏纤维化 、稳定肾功能和防止 肾功能衰竭的一种有效方法 。其剂量为 0.5 - 1 g/m2 , 最大 量为 1 g/次 , 每月 1 次 , 连用 6 - 8 次 。首次剂量为 0.5 g/ m2 , 如无不良反应 , 第 2 个月可增至 0.8 - 1 g/m2 (最 大 量 为 1 g) 。第 8 次后改为 每 3 个月 1 次 , 维 持 1 - 3 年 。 同 时将泼尼松渐减量 。

急性肾功能衰竭 当 肌 酐 清 除 率 (Ccr) < 20 m1/min 时 , 可在甲 基泼尼松龙冲击 获得缓解后 , 再行 CTx 冲 击治疗; 冲击时应充分水化(每 日人量 > 2 000 m1/m2 ) 。对近 2 周内 有过严重感染 , 或 wBC < 4 x 109 /L , 或对 CTx 过敏 , 或

2 周 内 用 过 其 他 细 胞 毒等免疫抑制剂 , 有 重症肾病综合 征 表现 , 血清白蛋白 < 2 g/L 者 , 应慎用 CTx。

由于儿童 sLE 的发 病高峰在 11 - 15 岁 , 因 此 , 治 疗 前 应 考 虑 青 春 期 发 育 的 问 题 。 目 前 , 在 狼 疮 肾 炎 , 应 用 CTx 冲 击 治 疗 尿 蛋 白 消 失 后 可 用 硫 唑 嘌 呤 维 持 。 甲 氨 蝶 呤(MTx)与硫唑嘌呤可分别与激 素联合应用 , 对控制 sLE 的活动及减少激素用量有较好的作用 。但这二者不适于 重 症狼疮肾炎和中枢神经系统狼疮的治疗 。

4.2.4.2 硫唑嘌呤 为嘌呤类拮抗 剂 , 能干扰 DNA 、RNA 和蛋白质的合成 , 从而抑制淋巴细胞的增殖 。对于控制 肾 脏和 中枢神经系统病 变效果不及 CTx 冲击疗 法 , 但 对 LN 而言 , 常作为激素加 CTx 诱导缓解后的维持治疗用药 。对 浆 膜 炎 、血 液 系 统 、皮 疹 等 也 具 有 较 好 治 疗 作 用 。用 法 : 每 日 1 - 2.5 mg/kg , 常用剂量 50 - 100 mg/d 。不良反应包 括 : 骨髓抑制 、 胃肠道反应 、肝功能损害等 。少数患儿 由 于存在硫嘌呤甲基转移酶(TPMT)多态性而对硫唑嘌呤极敏 感者 , 用药短期就即可出现造血危象 , 引起严重粒细胞 和 血小板缺乏症 , 轻者停药后血象多在 2 - 3 周内恢复正常 , 重者则需按粒细胞缺乏症或急性再障处理 。

4.2.4.3 甲氨喋呤 为二 氢 叶 酸 还 原 酶 拮 抗 剂 , 通 过 抑 制 核酸合成发挥细胞毒作用 。主要用于关节炎 、肌炎 、浆膜炎 和皮肤损害为主的 sLE , 长期用药耐受性较佳 。剂 量 10 -

15 mg/m2 , 每周 1 次 。主 要不良反应有胃 肠道反应 、 口 腔 黏膜糜烂 、肝功能损害 、骨髓抑制 , 偶见甲氨喋呤肺炎 。

4.2.4.4 环孢素 A(CsA) 可特异性抑制 T 淋巴细胞和细胞 因子的产生 , 从而降低淋巴细胞增殖发挥选择性的细胞 免 疫抑制作用 , 是 一 种非细胞毒免疫抑制剂 。 由于该药具 有 肾毒性和引起高血压 , 故在儿童 sLE 尚未广泛应用 。

4.2.4.5 霉 酚 酸 酯 又 称 吗 替 麦 考 酚 酯 , 商 品 名 为 骁 悉 。 为次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶的抑制剂 , 可抑制嘌呤从头 合 成途径 , 从而抑制淋巴细胞活化 。霉酚酸酯治疗系统性 红 斑 狼 疮 作 用 较 CTx 稍 差 , 但 不 良 反 应 较 CTx 轻 。对 于 中 度以上 sLE , 可以选择皮 质激素联合霉酚 酸酯治疗 , 也 可 以作为 CTx 冲击治疗的后续治疗 。尤其对于狼疮性肾炎有 效 , 能 够 有 效 的 控 制 Ⅳ型 LN 活 动 。 霉 酚 酸 酯 的 剂 量 为

10 - 30 mg/ (kg·d) , 分 2 次 口 服 。 霉 酚 酸 酯 不 良 反 应 较 小 , 也常作为维持治疗之选 。

4.2.4.6 来氟米特 通过抑 制 二 氢 乳 清 酸 脱 氢 酶 及 酪 氨 酸 激酶减少喀啶的形成 , 致使 DNA 合成障碍 , 进而抑制淋巴 细胞活性及由此而致的免疫反应 。来氟米特能维持缓解 狼 疮性肾炎 , 减少尿蛋白 , 稳定肾脏功能 , 减少复发 , 同 时 还能逆转部分患者的肾脏病理 , 对难治性狼疮性肾炎有效 , 安全性良好 。维持剂量依体质量而不同 , 体质量 < 20 kg , 为 10 mg , 隔 日 服 用 ; 体 质 量 20 - 40 kg , 为 10 mg/d 服 用 ; 体 质 量 > 40 kg , 为 10 - 20 mg/d 服 用 。其 不 良 反 应 为肝功能损害 、 白细胞减低及感染 。

4.3 靶向性生物制剂

20 世 纪 90 年 代 抗 TNF -a 抑 制 剂 ( etanercept 和



.1094 .

临床儿科杂志 第 28 卷第 11 期 2010 年 11 月 J c1in Pedialr Vo1.28 No.11 No, . 2010

infliximab) 在 类 风 湿 关 节 炎 临 床 治 疗 取 得 成 功 , 这 为 sLE 的生物靶向治疗的发展铺平 了道路 。 目前已 有不少与 sLE 相关的生物制剂进人实验研究和临床试验 。

4.3.1 针对 B 细胞靶向治疗

4.3.1.1 抗 CD20 单抗(Rituximab , RTX) CD20 是 一 种膜 蛋白 , 它作为钙通道亚单位在 B 细胞的激活和分化中起重 要作用 。它只表达于 B 细胞 , 而在前 B 细胞和浆细胞中没 有表达 。RTX 是 一 种 人鼠嵌合的抗 CD20 单克隆抗体 , 它 由 鼠 抗 人 CD20 抗 体 的 可 变 区 和 人 IgG 恒 定 区 融 合 而 成 。 RTX 可以通过直接作 用或通过诱导 凋亡 , 清除 CD20 阳性 的 B 细 胞 , 从 而 减 少 抗 体 产 生 , 抑 制 sLE 的 免 疫 病 理 损 伤 。 临床研究发现其治疗效果好 , 无严重不良反应 。但早 期 应 用 研 究 表 明 , 有 30% 患 者 产 生 人 抗 嵌 合 体 型 抗 体 (human anti-chimeric antibodies , HACAs) , 使 RTX 治 疗 效 果下降 。近期的研究表明 , RTX 和 CTX 合用于治疗儿童系 统性红斑狼疮取得了较好的效果 。

4.3.1.2 抗 CD22 单 抗 ( Epratuzumab) 与 CD20 不 同 , 该 药能够选择性抑制活化的 B 细胞 。

4.3.1.3 抗 BLys(B 淋巴细胞刺激剂)抗体 可以抑制 B 细 胞存活 。动物模型显示 Blys 表达过高可致狼疮样病变 , 祛 除 Blys 则 可 消 除 sLE 的 发 生 。其 临 床 和 血 清 学 的 效 果 尚 待验证 。

4.3.1.4 B 细胞耐受原(LIP-934) 为 人工合成分子 , 可交 联 B 细胞表面的抗 dsDNA 抗体 , 诱导免疫耐受 。可延迟肾 炎的发生 , 降低 dsDNA 抗体的滴度 , 且无明显不良反应 。

4.3.2 针对 T 细胞的靶向治疗

4.3.2.1 抗 CD40 配 体 单 抗 ( ruplizumab) CD40 表 达 于 抗 原 提呈细胞 。动物 实验表明 , 抗 CD40 抗 体 可 减 少 狼 疮 肾 炎的活动 , 但由于增加血栓栓塞事件 , 临床试验结果 并不 理想 。

4.3.2.2 CTLA-4Ig 是一种鼠源的可溶性蛋白 , 可通过与 T 细胞表面 CTLA-4 的相互作用 , 阻断 CD28-B7 共刺 激 T 细 胞 激 活 途 径 , 已 进 人 Ⅱ/ Ⅲ期 临 床 试 验 阶 段 , 初 步 效 果 良 好 , 且不良反应少 。

4.3.3 抗 补 体 治 疗 抗 C5b 单 克 隆 抗 体 (Eculizumab) , 通 过 阻 止 C5a 和 C5b-C9 的 形 成 , 有 效 阻 断 补 体 激 活 途 径 。 早期临床研究证明其较为安全有效 , 但尚缺乏进 一 步 的临 床研究资料 。

4.4 其他疗法

4.4.1 静脉用丙种球蛋白及血浆置换 静脉滴注大剂 量丙 种(免疫)球蛋白对 sLE 有一定治疗作用 。主要用于: ①重 症 sLE; ②常规剂量 的 激 素 和 (或 ) 免 疫 抑 制 剂 治 疗 无 效 ;

③作为联合治疗的 一 部分; ④并发严重感染; ⑤顽固 性血 小板减少的长期治疗 。方法为 : 400 mg/ (kg.d) , 连用 2 λ

5 d , 以 后 酌 情 每 月 1 次 ; 或 1 g/ (kg.d) x 1 d 。血浆置换

疗法对重症 sLE 可以使用 。

4.4.2 造血干细胞移植(HsCT) 初步研究表明 , HsCT 治 疗 sLE 效 果 肯 定 。不 同 预 处 理 、去 T 细 胞 及 联 合 免 疫 吸 附/血浆置换等疗法在提高移植效果及减少复发方面已积累 了 一 定 的 工 作 。 由 于 存 在 一 定 风 险 及 复 发 的 可 能 , HsCT 不应作为 sLE 的常规治疗 , 但对部分难治性 sLE 患者不失 为可能的一种治疗选择 。

4.4.3 免疫吸附 国外大量临床观察证明免疫吸附 对治疗 难治性 sLE 患者的疗效肯定 。大量临床研究证明 , 在狼疮 性肾炎(或难治性 RA 、干燥综合征)等的免疫吸附治疗中 , 适应证的选择十分重要 , 该治疗应仅用于经系统内 科治疗 无效 、高球蛋白血症 、高滴度抗体等的难治性患者 。免疫 吸附联合免疫抑制剂治疗才能取得远期效果 , 但不能滥用 。

4.5 重型 sLE 的治疗

治疗主要分两个阶段 , 即诱导缓解和巩固治疗 。诱导 缓解 目 的在于迅速控制病情 , 阻止或逆转内脏损害 , 力求 疾病完全缓解(包括症状 、受损器官的功能和疾病活动性指 标的恢复) , 但应注意过分免疫抑制诱发的并发症 , 尤其是 感染 、性腺抑制等 。

肾上腺糖皮质激素: 具有强大的抗炎作用和免 疫抑制 作用 , 是治疗 sLE 的基础用药 。 由于不同的激素剂量的药 理 作 用 有 所 侧 重 , 病 情 不 同 、患 者 对 激 素 的 敏 感 性 差 异 , 因此临床用药要个体化 。一 般重型 sLE 的标准剂量是泼尼 松 2 mg/ (kg.d) , 最大量 60 mg/d , 分 2 λ 3 次口服 , 病情 稳定后缓慢减量; 如果病情允许 , 维持治疗的激素 剂量泼 尼松尽量 < 10 mg 。在治疗过 程 中 应 同 时 或 适 时 加 用 免 疫 抑制剂 , 如 CTX 、硫唑嘌呤等的其中之 一 , 以便更快地诱 导病情缓解和巩固疗效 , 并避免长期使用较大剂量 激素而 导致严重不良反应 。sLE 有重要脏 器累及 , 甚至出 现狼疮 危象的情况下 , 可以使用较大剂量泼尼松 ≥ 2 mg/ (kg.d) , 甚 至 使 用 甲 基 泼 尼 松 龙 冲 击 治 疗 , 甲 基 泼 尼 松 龙 可 用 至 30 mg/ (kg.d) , 最 大 量 1 g , 每 日 1 次 , 加 人 5%葡 萄 糖 200 λ 250 ml , 静脉滴注 1 h 左右 , 连续 3 d 为 1 疗程 , 疗 程间隔期为 5 λ 30 d , 间隔期和冲 击后需根据病 情 每 日 口 服泼尼松维持治疗 。 甲基泼尼松龙冲击疗法对狼疮 危象常 具有立竿见影的效果 , 随后多需激素与环磷酰胺等 联合免 疫抑制治疗 , 否则病情容易反复 。在大剂量激素冲 击治疗 前 、或治疗中应密切观察有无感染发生 。如有感染 应及时 给予相应的抗感染治疗 。

4.6 狼疮危象的治疗

治疗目的在于挽救生命 、保护受累脏器 、减少后遗症 。 通常需要大剂量甲基泼尼松龙冲击治疗 , 并通过针 对受累 脏器的对症治疗和支持治疗 , 以帮助患者度过危象 。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。

(待 续)