

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.19.031

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210526.1607.037.html\(2021-05-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210526.1607.037.html(2021-05-26))

## 儿童系统性红斑狼疮治疗研究进展\*

黄霞<sup>1</sup>综述,史源<sup>2△</sup>审校

(1. 山东省济南市第四人民医院皮肤科 250031; 2. 重庆医科大学附属儿童医院新生儿科 400014)

**[摘要]** 系统性红斑狼疮(SLE)是一种易累及多系统、多脏器损害的自身免疫性疾病,儿童 SLE 占总发病人数的 15%~20%,与成人比较,其病情重、进展快、病死率高。儿童 SLE 治疗以综合治疗为主,但以药物治疗最为重要,糖皮质激素和环磷酰胺为治疗本病的一线药物,疗效肯定,为提高疗效和减少不良反应,常需辅以羟氯喹、吗替麦考酚酯等药物。近年来,利妥昔单抗和贝利木单抗等生物制剂在儿童 SLE 的治疗中也取得了不错效果。另外,血液净化、造血干细胞移植、静脉注射免疫球蛋白等治疗方法也逐渐用于本病的治疗,但疗效尚需进一步观察。和以往比较,目前的综合治疗方法已使儿童 SLE 的疗效有很大改善。

**[关键词]** 自身免疫性疾病;系统性红斑狼疮;儿童;治疗

**[中图法分类号]** R593.24 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)19-3385-04

### A review on the treatment of systemic lupus erythematosus in children\*

HUANG Xia<sup>1</sup>, SHI Yuan<sup>2△</sup>

(1. Department of Dermatology, the Fourth People's Hospital of Jinan, Jinan, Shandong 250031, China; 2. Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400015, China)

**[Abstract]** The systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease which easily involves multiple systems and damages multiple organs. The SLE in children accounts for about 15% to 20% of the total number of patients. Compared with the adult patients, children with SLE are seriously ill, progress quickly, and have a higher mortality rate. The comprehensive treatment is the main treatment for the SLE in children, but the drug treatment is the most important one. The glucocorticoid and cyclophosphamide are the first-line drugs for the treatment of this disease, and the curative effect is certain. In order to improve the curative effect and reduce the adverse reactions, it is often necessary to be supplemented with the hydroxychloroquine, mycophenolate mofetil and other drugs. In recent years, biological agents such as rituximab and belimumab have also achieved beneficial results in the treatment of SLE in children. In addition, the blood purification, hematopoietic stem cell transplantation, intravenous immunoglobulin and other treatment methods are gradually used in the treatment of this disease, but the efficacy needs further observation. Compared with the past, the current comprehensive treatment has greatly improved the curative effect of SLE in children.

**[Key words]** autoimmune disease; systemic lupus erythematosus; children; treatment

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种较为少见的自身免疫性疾病,在儿童时期更不多见,儿童 SLE 指在 18 岁之前发病的 SLE<sup>[1]</sup>,占 15%~20%<sup>[2]</sup>,本病可累及肾脏、血液、神经等多系统、多脏器,因多数儿童 SLE 起病隐匿,早期症状不典型,容易误诊,病情一般较成人重,病死率明显高于成人<sup>[3]</sup>。因此早诊断、早治疗非常重要,近年来随着医学的不断发展,儿童 SLE 治疗的新方法不断出现,显著提高了 SLE 儿童的治疗效果,改善了儿童的生活质

量和生存率,降低了病死率<sup>[4]</sup>。本文将近年来儿童 SLE 治疗的新进展、新方法综述如下,希望对本病的治疗提供一些有益的帮助。

儿童 SLE 治疗以综合治疗为主,力争做到尽快控制病情活动度,达到临床缓解,最终目标是要提高生存质量,降低病死率、复发率。因本病所累及系统、器官多,预后差,精准治疗尤为重要。为提高治疗效果,国外医疗机构一般会组建一个多学科团队,联合风湿免疫科、儿科、皮肤科、肾内科、血液科、理疗科等多学

\* 基金项目:国家重点研发项目(2019YFC0840703)。 作者简介:黄霞(1969—),副主任医师,本科,主要从事免疫相关性皮肤病临床方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: shiyuan@hospital.cqmu.edu.cn。

科,应用狼疮疾病活动指数(the SLE disease activity index,SLEDAI)等方法正确评估儿童的病情<sup>[5]</sup>,制订综合、个体化的治疗方案,在保证疗效的情况下,务必考虑儿童处于生长发育阶段的特点,兼顾治疗对患儿性腺损伤、身高等所造成的远期影响,不断提高患儿的生存质量,达到最好的治疗效果。

## 1 药物治疗

近年来虽然出现了一些新药,但目前用于儿童 SLE 的药物不是很多,治疗应根据受累脏器的情况、疾病的不同阶段、患儿的年龄等情况选择合适的药物,尽量减少不良反应。

### 1.1 糖皮质激素

糖皮质激素广泛用于各种免疫性疾病的治疗,是治疗儿童 SLE 的一线药物,疗效肯定。常用泼尼松、甲泼尼龙等。在初始治疗的诱导缓解期,如病情较轻,可口服泼尼松治疗,剂量为  $1.5 \sim 2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,每天最大剂量不超过  $60 \text{ mg}$ ,分 3 次口服。对于合并狼疮性肾炎、中枢神经系统等损害较重的儿童 SLE,为了提高治疗效果,经常首先静脉应用大剂量甲泼尼龙冲击治疗,以达到尽快缓解病情,常用剂量为  $15 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,每天 1 次,每天最大剂量不超过  $1 \text{ g}$ ,连用 3 d 为 1 个疗程,根据治疗反应情况可间隔 3~5 d 后重复 1 个疗程,然后改用泼尼松口服,剂量为  $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,根据治疗反应情况逐渐减量,每次减少  $2.5 \sim 5.0 \text{ mg}$ ,最后以较低剂量长期维持治疗,治疗时间长短因病情而定。因长期应用糖皮质激素会出现代谢紊乱、急性肾上腺皮质功能不全、合并感染、影响儿童生长发育等不良反应,为减轻和避免不良反应,在减量阶段应将激素分次口服逐渐改为每天 1 次清晨顿服或隔日服用。另外,在维持治疗阶段,当糖皮质激素减量至一定剂量后,常联合应用其他免疫抑制剂或羟氯喹等药物<sup>[6]</sup>,目的是减少激素的用量或缩短激素的应用时间,直至最后停用糖皮质激素。

### 1.2 免疫抑制剂

治疗儿童 SLE 常用的免疫抑制剂包括环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯、他克莫司等,其中环磷酰胺较为重要,这些药物在疾病的不同阶段一般都需要联用糖皮质激素。药物的选择主要依据疾病的严重程度、累及脏器的种类、患儿的个体状况等情况综合决定。

#### 1.2.1 环磷酰胺

该药物为最常用的免疫抑制剂之一,用于治疗白血病等恶性肿瘤及一些免疫系统疾病,虽然存在骨髓抑制、诱发感染、性腺损伤等不良反应,但因其疗效肯定,目前仍被作为儿童 SLE 初始治疗的一线药物<sup>[7]</sup>,对于肾脏、中枢神经等受累且进展迅速的患儿,初始治疗多选用静脉应用环磷酰胺<sup>[8-9]</sup>,剂量为每次  $0.5 \sim 1.0 \text{ g/m}^2$ ,每月 1 次,6 个月为 1 个疗程。另外,欧洲

一些研究机构曾提出使用低剂量方案,即每次  $0.5 \text{ g/m}^2$ ,每 2 周 1 次,连用 6 次,临床证据表明两种方案无明显差异,但低剂量方案所致性腺损伤等不良反应明显减少<sup>[10]</sup>。因为环磷酰胺会损害男性儿童的生育能力,并引起骨髓抑制等不良反应,治疗期间要注意监测并随访<sup>[11]</sup>。

#### 1.2.2 其他免疫抑制药物

硫唑嘌呤等其他免疫抑制剂在儿童 SLE 的治疗中也有重要的作用,主要作为糖皮质激素的辅助治疗药物及维持治疗药物,在激素减量过程中使用硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯,可减少激素的用量并提高治疗效果<sup>[12]</sup>。2019 年欧洲指南提示<sup>[13]</sup>,对于轻症糖皮质激素治疗效果不好者可联用硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤中的 1 种,对于存在血液系统损害的患儿可以使用环孢霉素和他克莫司治疗。另外,除了作为维持治疗药物,欧洲肾脏病学会也推荐使用硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯作为轻型狼疮性肾炎的初始诱导缓解药物<sup>[14]</sup>。另有多项研究提示,吗替麦考酚酯与环磷酰胺、硫唑嘌呤比较,不良反应小但疗效相近,而且有益于改善患者的远期肾功能<sup>[15-17]</sup>。硫唑嘌呤用量: $1.0 \sim 2.5 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。吗替麦考酚酯用量:每次  $600 \text{ mg/m}^2$ ,每天 2 次口服,治疗过程中要注意监测硫唑嘌呤等药物引起的消化道症状、骨髓抑制、引发肿瘤等不良反应。

### 1.3 羟氯喹

羟氯喹是氯喹的羟基衍生物,最初被用于治疗疟疾,后发现羟氯喹有免疫抑制、抑制磷脂酶、光保护作用而被用于治疗儿童 SLE,并一直被作为一线药物使用<sup>[18]</sup>,另外,该药物通过抗高血脂、抗血栓等作用还具备保护心血管的作用,适用于儿童 SLE 合并心血管损伤的患儿,欧洲及中华医学会建议该药可用于所有类型的儿童 SLE<sup>[19]</sup>。羟氯喹主要用于仅有皮肤、关节损害而无明显其他主要脏器损伤的轻症患者<sup>[20-21]</sup>,主要作为辅助用药,对一些轻症患者也可以单用,剂量为  $4 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。最大剂量为  $400 \text{ mg/d}$ 。该药的不良反应除了胃肠道反应、头痛、头晕等反应外,有时还引起视网膜病变,美国眼科协会建议为减少视网膜病变的发生,除了治疗期间注意眼科筛查外,羟氯喹的剂量最好不要大于  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

### 1.4 生物制剂

目前用于临床的生物制剂主要有利妥昔单抗和贝利木单抗,主要作用于 B 淋巴细胞,抑制抗体产生而达到治疗效果。利妥昔单抗临床应用较早,在儿童 SLE 的治疗中取得了不错效果<sup>[22-23]</sup>,2011 年美国食品药品监督管理局批准贝利木单抗用于治疗成人 SLE,疗效确切,以后在儿童 SLE 的治疗中也取得了较好疗效<sup>[24]</sup>。2019 年贝利木单抗才进入中国,为我国儿童 SLE 的治疗增加了更好的选择。两种药物主要用于难治性的儿童 SLE,尤其是那些对常规药物治

疗效果差或不耐受且合并多脏器损伤的患儿,通常需联合糖皮质激素或环磷酰胺共同使用<sup>[25]</sup>。另外,目前还有一些生物制剂正在临床试验阶段,比如乌司奴单抗等,为将来儿童 SLE 的治疗带来更多的选择。此类药物安全性较高,不良反应主要包括感染、白细胞减少、低球蛋白血症等,要注意监测。

## 2 血液净化

血液净化治疗在儿科的发展非常快,已经用于很多儿童危重症的救治,疗效肯定。但有关儿童 SLE 血液净化治疗的研究不多。目前常用的血液净化方法主要包括血浆置换、DNA 免疫吸附、连续肾脏替代治疗等。2016 年美国净化学会制订的成人 SLE 适应证为重症 SLE 和狼疮性肾炎<sup>[26]</sup>,但目前尚缺乏用于儿童 SLE 治疗的指南。其治疗机制是能快速清除体内的自身抗体、免疫复合物等致病物质,达到加速缓解病情的效果,临床主要用于进展迅速且病情危重的儿童 SLE 初始诱导缓解治疗,需联合糖皮质激素或环磷酰胺。作为一种重要的辅助治疗手段,目前已取得了较好的临床效果<sup>[27]</sup>。

## 3 其他治疗

除了以上所述的方法,还有一些应用较少的治疗方法,比如造血干细胞移植、静脉注射免疫球蛋白等。目前国内外应用造血干细胞移植治疗儿童 SLE 等自身免疫性疾病的报道很少,疗效不确切且合并出血等不良反应较多<sup>[28]</sup>,一直无明显进展,疗效尚需大样本进一步验证。静脉注射免疫球蛋白已广泛用于治疗儿童免疫系统疾病,如川崎病、免疫性血小板减少症等,疗效肯定。静脉注射免疫球蛋白目前临床用于治疗儿童 SLE 已有一些报道,主要用于重症或常规治疗无效的患儿,取得一些疗效,但还需进一步观察验证。

## 4 结 语

儿童 SLE 的治疗虽然已经有了不少进展,但一直缺乏一套疗效确切、不良反应小、适合儿童的治疗方案,随着 SLE 发病机制的进一步明确,新药的不断出现,肯定会制订出一套适合儿童身心发育特点、疗效好的治疗方案。

## 参考文献

[1] PAGLIA L A, VALENTINI G, CALABRESI E, et al. One year in review 2017: systemic lupus erythematosus[J]. Clin Exp Rheumatol, 2017, 35(4): 551-561.

[2] 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.

[3] FELDMAN C H, HIRAKI L T, LIU J, et al. Epidemiology and sociodemographics of system-

ic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with medicaid coverage[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(9): 753-763.

[4] TEKTONIDOU M G, LEWANDOWSKI L B, HU J, et al. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76: 2009-2016.

[5] MORGAN T A, WATSON L, MCCANN L J, et al. Children and adolescents with SLE: not just little adults [J]. Lupus, 2013, 22: 1309-1319.

[6] MALATTIA C, MARTINI A. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2013, 27(4): 351-362.

[7] 郑雯洁, 关凤军, 刘福娟. 儿童免疫相关性疾病临床实用热点问题专家建议系列之六一环磷酰胺在中国儿童免疫相关疾病中的应用建议[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(9): 665-672.

[8] GROOT N, DE GRAEFF N, AVCIN T, et al. European evidencebased recommendations for diagnosis and treatment of childhoodonset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(11): 1788-1796.

[9] MARMOR M F, KELLNER U, LAI T Y, et al. Recommendations on screening for Chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016Revision)[J]. Ophthalmology, 2016, 123: 1386-1394.

[10] MITWALLI A H, AI WAKEEL J S, HURRAIB S, et al. Comparison of high and low dose of cyclophosphamide in lupus nephritis patients: a long term randomized controlled trial[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2011, 22(5): 935-940.

[11] OKTEM O, GUZEL Y, AKSOY S, et al. Ovarian function and reproductive outcomes of female patients with systemic lupus erythematosus and the strategies to preserve their fertility [J]. Obstet Gynecol Surv, 2015, 70(3): 196-210.

[12] SAKTHISWARY R, SURESH E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic view of its efficacy[J]. Lupus, 2014, 23(3): 225-235.

[13] FANOURIKIS A, KOSTOPOULOU M, AL-UNNO A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic

- lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6):713-723.
- [14] 邓江红,李彩凤. 提高对儿童系统性红斑狼疮的认识[J]. *协和医学杂志*, 2020, 11(3):276-282.
- [15] ONI L, THORBINSON C, BERESFORD M W. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: how to diagnose and manage[J]. *Paediat Child Health*, 2015, 25(12):555-560.
- [16] TIAN S Y, SILVERMAN E D, PULLENAYEGUM E, et al. Comparative effectiveness of mycophenolate mofetil for the treatment of juvenile-onset proliferative lupus nephritis[J]. *Arthritis Care Res(Hoboken)*, 2017, 69:1887-1894.
- [17] TUNNICLIFFE D J, PALMER S C, HENDERSON L, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 6:922-930.
- [18] GEROSA M, MERONI P L, ERKAN D. Recognition and management of antiphospholipid syndrome[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2016, 28(1):51-59.
- [19] 杨诗婕,宋红梅. 羟氯喹在儿童系统性红斑狼疮中的应用[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(6):490-493.
- [20] AGGARWAL A, PHATAK S, SRIVASTAVA P, et al. Outcomes in juvenile onset lupus: single center cohort from a developing country[J]. *Lupus*, 2018, 27(11):1867-1875.
- [21] SHAKEEL S, ALI S R, KARIM F, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: a cohort study [J]. *J Coll Physicians Surg pak*, 2018, 28(5):365-369.
- [22] ALEXANDER T, ARNOLD R, HIEPE F. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus [J]. *Z Rheumatol*, 2016, 75(8):770-779.
- [23] DODDS M, HOBDAV P, SCHULTZ B, et al. Successful treatment of severe subacute cutaneous lupus erythematosus with rituximab in an adolescent [J]. *Pediatr Dermatol*, 2018, 35(3):189-190.
- [24] BRUNNER H I, MARTINI A, LOVELL D J, et al. Clinical trials in children and adolescents with systemic lupus erythematosus: methodological aspects, regulatory landscape and future opportunities[J]. 2019, 78(2):162-170.
- [25] PETERKNECHT E, KEASEY M P, BERESFORD M W. The effectiveness and safety of biological therapeutics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus(JSLE): a systematic review[J]. *Lupus*, 2018, 27:2135-2145.
- [26] SCHWARTZ J, WINTERS J L, PADMANABHAN A, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice evidence based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the search special issue[J]. *J Clin Apher*, 2016, 31(3):149-162.
- [27] 曾月,赵成广,吴玉斌. 血液净化治疗儿童重症系统性红斑狼疮多中心流行病学调查[J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33(7):521-527.
- [28] 邓江红,李彩凤. 儿童系统性红斑狼疮治疗进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2016, 31(1):67-71.
- (收稿日期:2021-02-18 修回日期:2021-05-28)
- 
- (上接第 3384 页)
- [37] RANAIVOSON F M, LIU Q, MARTINI F, et al. Structural and mechanistic insights into the latrophilin3-FLRT3 complex that mediates glutamatergic synapse development[J]. *Structure*, 2015, 23(9):1665-1677.
- [38] ARAC D, LI J. Teneurins and latrophilins: two giants meet at the synapse [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2019, 54(1):141-151.
- [39] LU Y C, NAZARKO O V, SANDO R, et al. Structural Basis of Latrophilin-FLRT-UNC5 interaction in cell adhesion[J]. *Structure*, 2015, 23(9):1678-1691.
- [40] SANDO R, JIANG X, SUDHOF T C. Latrophilin GPCRs direct synapse specificity by coincident binding of FLRTs and teneurins[J]. *Science*, 2019, 363:642-655.
- [41] DEL TORO D, CARRASQUERO-ORDAZ M A, CHU A, et al. Structural basis of teneurin-latrophilin interaction in repulsive guidance of migrating neurons[J]. *Cell*, 2020, 180(2):323-339.
- (收稿日期:2021-02-16 修回日期:2021-05-09)