

## “儿童系统性红斑狼疮诊疗建议”解读 (续)

宋红梅

中华医学会儿科学分会免疫学组、《中华儿科杂志》编辑委员会于 2011 年 7 月在充分循证的基础上共同组织制定了“儿童系统性红斑狼疮诊疗建议”,发表于《中华儿科杂志》2011 年第 49 卷第 506-514 页,并于同期发表了针对此建议诊断部分的解读(《中华儿科杂志》2011 年第 49 卷第 515-518 页)。现就建议的治疗部分进行解读以及补充说明,希望能为儿童系统性红斑狼疮(SLE)的治疗提供参考。

### 一、治疗

关于儿童 SLE 的治疗,补充强调 SLE 为一多系统损害的疾病,其治疗需要以儿童风湿免疫科医师为主的多个儿科学亚专科医师的密切合作,例如 SLE 的系统损害以肾脏为主时,应由儿童肾脏病医师行肾穿刺活检,明确病理类型以选择适当的治疗药物;合并肺间质损害或肺动脉高压时,应由儿童呼吸科或心血管科医师共同参与制定治疗措施,必要时行肺穿刺活检或心导管检查;神经精神性狼疮(NPSLE)的治疗也应有儿童神经/精神科医师进行专业用药方面的指导;一个理想的儿童 SLE 的治疗团队还应有护理、药学以及社会学等专业人员的参与。

1. 治疗方案的选择:在根据“建议”中所述依病情轻重选择治疗方案的基础上,还应该充分考虑儿童 SLE 患者多处于生长发育第二个高峰的青春前期,应尽量选择对其生长发育影响最小的治疗方案以提高 SLE 患儿的生活质量。例如对青春前期(特别是男童)的治疗,应与家长和患儿充分交代和讨论环磷酰胺(CTX)的性腺损伤问题,欧洲已有学者提出在儿童 SLE 的诱导缓解方案中口服霉酚酸酯(MMF)可以作为与 CTX 等同位置的选择之一,成人较大样本的研究表明在 SLE 诱导缓解治疗中 MMF 有不低于 CTX 的作用<sup>[1]</sup>。

2. 糖皮质激素:由于 SLE 常需要长期糖皮质激素维持治疗,在应用中应尽可能将其不良反应降到最低,密切注意监测血压、眼压以及血糖等指标,尽可能早的将其剂量减少到较小剂量维持,同时应注意避免应用对下丘脑-垂体-肾上腺轴抑制作用较大的药物,如地塞米松等长效或超长效的糖皮质激素,以防止肾上腺皮质功能不全的发生;在减药过程中如果病情不稳定,可暂时维持原剂量不变或酌情增加剂量或加用免疫抑制剂;甲泼尼龙冲击时,强调缓慢静脉注射 60 min 以上,并行心电图监护,为避免发生严重的不良反应,近年来笔者单位采用最大剂量不超过 500 mg/次的方案,也

取得了较好的效果,但其优劣有待于进一步观察。

3. 羟氯喹(HCQ):虽然 HCQ 为经典老药,但其再次引起关注是源于 2007 年“Lancet”杂志推荐为 SLE 的基础治疗<sup>[2]</sup>,而且 2008 年的欧洲风湿病联盟(EULAR)专家共识推荐为 SLE 的主要治疗药物<sup>[3]</sup>。目前认为对于 SLE 患者如果没有禁忌均应在开始治疗时即同时加用 HCQ,最近的研究也表明其对孕妇和胎儿是安全的,故可用于妊娠期间 SLE 的维持治疗。

4. 其他免疫抑制剂:首先,儿童单纯皮肤或者轻症狼疮相对少见,所以单独选用非甾体类抗炎药物(NSAIDs)、HCQ 以及甲氨蝶呤治疗的机会不多。CTX 能有效的缓解病情、阻止和逆转病变的进展,改善远期预后,但其潜在的感染、继发性肿瘤以及卵巢功能衰竭常常使患儿或家长拒绝使用,有专家强烈推荐应用前应与生殖内分泌专家商讨<sup>[4]</sup>。但是最近也有研究表明与成人比较,儿童发生以上严重不良反应的情况并没有增加,而且卵巢衰竭在年长的成人中更多见(大于 32 岁),应用期间孕酮水平的减少可能与疾病本身有关<sup>[5,6]</sup>。硫唑嘌呤(AZA)曾作为 SLE 维持治疗的首选药物,但其严重的不良反应限制了应用,并且随着近年来新型免疫抑制剂的出现,对 AZA 的安全性和有效性提出了新的挑战;有研究表明环孢素 A(CsA)对防止增生性肾炎的复发与 AZA 联合糖皮质激素治疗具有相同的效果<sup>[7]</sup>。来氟米特为一新型的合成类免疫抑制剂,最近成人多中心随机对照研究显示,来氟米特联合糖皮质激素治疗增生性狼疮肾炎有很好的疗效,并且其药效和安全性与 CTX 类似,能够显著缓解患者的临床症状、改善狼疮活动指标和肾脏病理改变<sup>[8]</sup>。

另外应该充分注意各种药物的不良反应,例如长期的激素治疗对儿童生理和心理发育均有很大的影响,包括肥胖、紫纹和多毛、生长迟缓以及青春前期延迟等;CsA 用药过程中如果血清肌酐较用药前升高 30% 以上,需要减量或停药;由于 HCQ 对心脏的毒副作用,禁用于有心脏病史者、特别是心动过缓或有传导阻滞者。另外在儿童 SLE 的药物治疗方面,不得不提到的是关于以上各种免疫抑制剂的适应证问题(即 off-label 问题),因为许多免疫抑制剂的说明书中的适应证并不包括 SLE,所以在临床应用中应列举有力的循证医学依据,充分向家属或患者交代药物应用的必要性并签署知情同意书。

5. 生物制剂:由于自身免疫性 B 淋巴细胞在 SLE 发病中的重要作用,近年来清除 B 淋巴细胞的生物治疗取得了很好的疗效。B 细胞清除的定义为治疗后 B 细胞少于外周血淋巴细胞的 1% 或计数  $< 5$  个/ $\mu\text{l}$ <sup>[9]</sup>。除了目前应用的抗

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.03.008

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 儿科

CD20 分子的利妥昔单抗以外,其他一些药物也已在国外上市或者正在进行临床试验,例如作用于 CD22 分子的依帕珠单抗 (Epratuzumab)、抗 B 细胞活化因子 (BAFF) 的贝利木单抗 (Belimumab) 和抗 BAFF 和增殖诱导配体 (APRIL) 的阿塞西普 (Atacicept) 等。另外还有其他一些生物制剂,也已有初步研究可以用于 SLE 的治疗,包括多种细胞因子的抗体如毒性 T 淋巴细胞抗原融合蛋白 (CTLA-4Ig) 阿巴西普 (Abatacept), 以及最近开发的脾酪氨酸激酶 (Syk) 抑制剂和 Janus 激酶 (Jak) 抑制剂等<sup>[10]</sup>,但是由于篇幅所限而且以上药物在儿童 SLE 治疗中的作用尚需要更长时间的探索,所以建议中未对此部分内容进行详细阐述。

6. NPSLE 的治疗: NPSLE 是影响 SLE 患儿总体预后非常重要的因素。其治疗的关键是对所有 SLE 患儿进行全面系统的评估,早期识别相关的症状和体征,按照美国风湿病学会 (ACR) 的诊断标准并结合相应的辅助检查及时作出诊断。对于有严重神经精神症状如全面性癫痫发作、急性精神错乱状态、情感障碍和精神病,应给予大剂量激素冲击,同时应用 CTX<sup>[5]</sup>, 仅用激素而不用免疫抑制剂治疗,通常会导致预后不良<sup>[11]</sup>。伴有抗磷脂抗体综合征 (APS) 或出现脱髓鞘综合征、横断性脊髓炎、昏迷、惊厥和认知障碍,且抗心磷脂抗体 (ACL) 阳性者,应给予抗凝治疗<sup>[12]</sup>。另外为了改善 NPSLE 患儿的生存质量,目前强调非药物的心理治疗在缓解患儿精神心理症状中的重要性<sup>[13]</sup>。

7. 狼疮性肾炎的治疗: 狼疮性肾炎的治疗也直接影响着狼疮患儿的预后,所以一直是各个风湿病学会和肾脏病学会非常关注的问题,中华医学会儿科学分会肾脏病学组早在 2010 年就制定了狼疮性肾炎的诊断治疗指南<sup>[14]</sup>,今年 ACR 和改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 分别制定或更新了狼疮性肾炎的治疗或管理建议<sup>[15-16]</sup>,因为以上各指南均可参考,鉴于篇幅所限,本建议中未对此部分内容做过多阐述。各指南或建议均以 2003 年国际肾脏病学会/肾脏病理学会 (ISN/RPS) 病理分类系统<sup>[17]</sup>为基础,总的治疗原则相似,均建议根据不同的病理类型选择治疗方案,另外还建议对所有狼疮性肾炎均加用 HCQ 为基础治疗<sup>[15-16]</sup>。ACR 还提出了狼疮性肾炎肾穿刺活检的指征 (表 1)<sup>[15]</sup>。

表 1 ACR 对于 SLE 患者提出的肾活检指征

血清肌酐水平升高且无其他明确原因 (如脓毒症、低血容量、药物等)
24 h 蛋白尿 $\geq 1$ g (或用随机尿蛋白/肌酐比)
出现以下情况且无明确原因 (短时间重复 2 次)
a. 蛋白尿 ( $\geq 0.5$ g/24 h) 合并血尿 ( $\geq 5$ RBC/HP)
b. 蛋白尿 ( $\geq 0.5$ g/24 h) 合并细胞管型

## 二、并发症的防治

随着 SLE 生存率的提高,对其长期并发症的研究成为最近的研究热点,但是由于篇幅有限“建议”中未能对此部分内容进行详细阐述,故在此补充。影响儿童 SLE 生理心理健康的重要并发症包括:骨质疏松 (20%)、骨量减少

(35%)、未成熟性腺早衰 (30%)、亚临床冠心病 (16%)、终末期肾病 (20%)、健康相关的生活质量下降 (40%)<sup>[5]</sup>。

1. 骨质疏松的预防: 糖皮质激素和 SLE 疾病本身会增加骨质疏松的危险,而且青少年期骨密度尤为重要,因此早期关注儿童和青少年 SLE 患者的骨骼健康非常重要。

一项 70 例儿童 SLE 的研究表明存在明显的骨密度减低<sup>[18]</sup>,儿童 SLE 37.5% 存在骨量减少 (骨密度减低),20% 有骨质疏松,原因可能是由于:慢性炎症、青春期延迟、持续的激素治疗、以及接受阳光照射减少<sup>[5,19]</sup>。除激素以外,治疗 SLE 的其他常用药物也可以影响骨量,包括 CsA、他克莫司、甲氨蝶呤、襻利尿剂以及 NPSLE 治疗中使用的长效抗惊厥药物和抗抑郁药<sup>[20-21]</sup>。ACR 早在 2001 年发布了激素诱导的骨质疏松症 (GIOP) 的诊治指南<sup>[22]</sup>,并且于 2010 年进行了更新<sup>[23]</sup>,指出对于接受任何时间糖皮质激素治疗的患者,无论使用激素的剂量大小,均应添加 1200 ~ 1500 mg/d 的元素钙,同时补充维生素 D 800 ~ 1000 U/d 以达到血清 25-OH-维生素 D<sub>3</sub> 的治疗水平。最近 Dunlap 和 Rudenko<sup>[24]</sup>建议治疗水平的维生素 D 浓度为 30 ~ 40 ng/ml。当存在严重的骨质疏松时,可以考虑使用双磷酸盐类药物,但是对于长期应用该类药物的副作用不是很明确,且药物会对胎儿产生潜在影响,因此在使用双磷酸盐类药物之前应获得患者的知情同意<sup>[4]</sup>。由于骨密度仍然是评价骨强度的定量评价指标,所以建议每年进行一次骨密度测定以评估患儿的骨密度变化,并且鼓励患儿进行负重训练以保持正常的骨密度。

2. 股骨头坏死: 大约 5% 到 10% 的儿童 SLE 患者会发展为无菌性股骨头坏死,如行 MRI 检查则异常率可达 40%<sup>[25]</sup>。典型的无菌性骨坏死通常发生在大负重骨 (最常见的是股骨和胫骨)。在一般情况下,股骨头缺血性坏死与长期、高剂量类固醇治疗有关<sup>[26]</sup>;但由于其也可出现在标准治疗,甚至类固醇激素治疗刚刚开始的最初几个星期内,推测其发生更可能与疾病本身的活动有关<sup>[27-28]</sup>。所以建议对有可疑症状的患者应行 MRI 检查,一旦确定诊断后应联合物理康复、中医以及骨科等的医师,积极采取综合治疗以减少致残,提高患者生活质量<sup>[29]</sup>。

3. 肺动脉高压: 肺动脉高压 (PAH) 也是严重影响 SLE 患儿预后甚至导致死亡的重要原因之一,尽早识别、明确诊断并给予有效的治疗对改善 SLE 患儿的病情和预后、提高生活质量、降低死亡率非常重要。多普勒超声心动图是目前用于筛查 PAH 的常用方法,成人推荐诊断 PAH 的标准为肺动脉压  $\geq 40$  mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa),相当于三尖瓣反流速率  $> 3.0$  m/s<sup>[30]</sup>。对存在 PAH 的儿童 SLE 患者应进行心电图、胸片、血气分析、胸部高分辨 CT 以及肺功能的检查,并根据病情选择右心导管检查以明确右心室和肺动脉的血流动力学参数,同时应参考 WHO 标准评价患者右心功能情况,以及行 6 min 步行距离 (6MWT) 评价患者活动耐力,美国胸科医师协会 (ACCP) 推荐对所有风湿病的患者在确立诊断后至少 4 年内应每半年行一次超声心动图和肺功能检

查<sup>[31]</sup>。积极控制疾病活动对于 SLE 合并 PAH 的治疗非常重要,传统治疗措施包括利尿剂、地高辛、吸氧和抗凝治疗,新的特异性药物包括 5 型磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂、前列环素及其类似物和内皮素受体拮抗剂<sup>[32]</sup>。

4. 动脉粥样硬化:动脉粥样硬化作为影响儿童 SLE 预后的并发症之一,越来越受到儿童风湿病学界的重视<sup>[33-35]</sup>。16% 的儿童 SLE 存在亚临床的心肌灌注不足<sup>[36]</sup>,儿童期发病的 SLE 有 8% 在青壮年发生急性心肌梗死<sup>[37]</sup>。儿童 SLE 早期出现动脉粥样硬化的危险因素包括:同型半胱氨酸水平升高、高胰岛素血症、高血压、肾病范围的蛋白尿、血脂异常(LDL 和氧化的 LDL 升高)、动脉血管炎、免疫复合物介导的细胞损伤、抗磷脂抗体、狼疮抗凝物、CD40-CD40 配体水平上调、以及激素引起的肥胖<sup>[38]</sup>。所以对儿童 SLE 患者也应控制和避免导致动脉粥样硬化的各种危险因素,包括饮食和锻炼控制体重、避免吸烟、降低血压和蛋白尿、饮食控制必要时他汀类药物降低血脂,同时定期进行超声检查以监测颈动脉内膜厚度<sup>[33, 39]</sup>。

5. 性腺损伤:青春期延迟可见于 11% 的 SLE 儿童,可能与药物的影响和慢性疾病本身的下丘脑功能异常有关<sup>[40]</sup>。虽然未成熟卵巢衰竭很少见,但 30% 年轻女性,特别是接受 CTX 累积剂量达 21 g 者可有严重的卵巢功能降低<sup>[41]</sup>。青春期男性较女性有更高的不孕危险,化疗前储存其配子已经成为此部分人群广泛接受和应用的保存生育能力的方法<sup>[42]</sup>。

### 三、随访

随访对于维持 SLE 的长期缓解和改善预后非常重要。在随访过程中,首先应进行疾病活动度的评估,具体方法如“建议”中所述。另外每年进行一次器官损伤程度的评估(包括整体和特定器官)也为 SLE 治疗的目标之一,EULAR 推荐应用 SLE 国际合作组(SLICC)/ACR 损伤指数来评估 SLE 患者不可逆的器官损伤(慢性损伤),并且最近逐渐完善了评估标准,建议应用估算的肾小球滤过率(eGFR)作为狼疮性肾炎的研究终点指标,因为其比单纯的血清肌酐水平具有更高的可信度<sup>[43]</sup>。

准确客观的评价治疗反应在随访过程中也非常重要,最近儿童风湿病国际试验组织(PRINTO)对 SLE 疗效评价体系及缓解的临床定义进行了完善和验证<sup>[44-45]</sup>:即 5 个核心评价指标(表 2)中有任何 2 项缓解大于 50%,恶化超过 30% 的指标小于 1 个,有助于帮助医师客观评价 SLE 患儿对治疗的反应性。

鉴于脏器损伤特别是肾脏和神经系统对 SLE 患者预后的重要性,在随访过程中要特别注意对其相应临床表现的监测,EULAR 在对成人 SLE 患者的监测建议中指出:如已有明确肾脏受累者,应至少每 3 个月 1 次常规检测尿蛋白/肌酐比值和免疫学指标,包括补体 C3、C4、dsDNA、尿沉渣和血压监测并坚持 2~3 年;如已有明确慢性肾脏受累者(eGFR < 60 ml 或 24 h 尿蛋白定量持续高于 0.5 g),则应严格按照肾脏病专科对慢性肾脏病的指南进行监测<sup>[20]</sup>。与成人相同,肾脏预后不良的因素包括:肾脏病理显示慢性病变、肾功能

不全、高血压、弥漫增殖性肾小球肾炎和肾病水平的蛋白尿<sup>[15, 46]</sup>。

表 2 PRINTO 建议的儿童 SLE 疗效评价标准

评价指标	评价方法
医生对患儿活动度的总体评价	10 cm-VAS
父母对病人健康程度的总体评价	10 cm-VAS
肾脏损害	24 h 蛋白尿
疾病活动度的总体评价	ECLAM (或 SLEDAI 或 SLAM)
健康相关的生活质量评估	CHQ 体格健康总评分

注:VAS:10 cm 视觉模拟评分;ECLAM:欧洲通用狼疮活动指数;SLEDAI:SLE 疾病活动指数;SLAM:系统性狼疮活动测量标准;CHQ:儿童健康量表

在随访过程中对于实验室指标的监测,EULAR 建议在诊断初期应该进行抗核抗体(ANA)、dsDNA、抗 SSA/SSB/RNP/Sm 抗体、抗磷脂抗体以及补体的检查,有疾病活动时复查 dsDNA 和补体,如果抗磷脂抗体阳性,应在其手术、器官移植、妊娠、雌激素替代治疗以及新发神经系统和血管事件时进行复查;稳定期的患者每 6~12 个月随访一次血常规、红细胞沉降率、CRP、血清白蛋白、血肌酐(或 eGFR)、尿常规和尿蛋白/肌酐比值;如果患者应用特殊药物则需根据不同药物的不良反应进行相应的监测<sup>[20]</sup>。

另外对于活动期的患者应根据受累脏器的情况、治疗方案的选择以及治疗反应等多种因素安排随访<sup>[47]</sup>,应特别重视对一些严重影响患儿生活质量方面的问题或并发症进行随访,包括:慢性病对患儿心理的影响、生长缓慢、由于疾病和治疗引起的外表的变化、性腺损伤和生育问题、可能影响患儿学习能力和认知功能的因素等。

### 四、其他

由于篇幅的限制,“建议”中未对 SLE 时的免疫接种问题进行讨论,实际上这也是儿童 SLE 患儿临床治疗中经常遇到并且使大多数儿科医生非常困惑的问题。由于感染为 SLE 死亡的首要原因,目前国际上的共识是对有发生相关感染危险的风湿病患者,提倡应用接种疫苗这种最经济有效的方式来预防感染,降低风湿病患者的感染相关的死亡率。特别是在治疗前为了防止免疫抑制治疗后发生严重感染,应进行适当的预防接种,例如肺炎链球菌疫苗。

鉴于有报告自身免疫病的发生和疾病的复发与疫苗的接种有关,所以临床医师也担心疫苗接种会导致 SLE 的复发或活动<sup>[48]</sup>,但是有研究表明疫苗接种多与器官特异性自身免疫病有关,而引起系统性自身免疫病如 SLE 则很少见<sup>[49]</sup>。相关的研究表明 SLE 患者进行死疫苗的预防接种是安全和有效的,但是疫苗的应答水平低于健康人,所以英国风湿病学会推荐风湿病患者接种非活性疫苗后,应该检测相应的保护性抗体,如果低于保护水平则应该在 3 个月后重复<sup>[50-52]</sup>。美国儿科学会(AAP)和 EULAR 也建议:对所有 SLE 的患儿均应建议与年龄相应的常规疫苗接种,包括每年一次的流感疫苗、肺炎疫苗以及脑膜炎疫苗,同时建议对于

长期使用泼尼松剂量  $>2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  (或体重  $10 \text{ kg}$  以上儿童泼尼松剂量  $>20 \text{ mg}/\text{d}$ ) 的患儿应避免减毒活疫苗的接种, 直到停用激素至少 1 个月以上<sup>[53-55]</sup>。

### 参 考 文 献

- [1] Marks SD, Tullus K. Modern therapeutic strategies for paediatric systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Acta Paediatrica*, 2010, 99:967-974.
- [2] D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. System lupus erythematosus. *Lancet*, 2007, 369:587-596.
- [3] Bertias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of SLE. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67:195-205.
- [4] Ardoin SP, Schanberg LE. The management of pediatric systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2005, 1:82-92.
- [5] Papadimitraki ED, Isenberg D. Childhood- and adult-onset lupus: an update of similarities and differences. *Expert Rev Clin Immunol*, 2009, 5:391-403.
- [6] Medeiros PB, Febrônio MV, Bonfa E, et al. Menstrual and hormonal alterations in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2009, 18:38-43.
- [7] 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. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1: 925-932.
- [8] Wang HY, Cui TG, Hou FF, et al. China Leflunomide Lupus Nephritis Study Group. Induction treatment of proliferative lupus nephritis with leflunomide combined with prednisone: a prospective multi-centre observational study. *Lupus*, 2008, 17: 638-644.
- [9] Anolik J, Sanz I, Looney RJ. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*, 2003, 5:350-356.
- [10] Yildirim-Toruner C, Diamond B. Current and Novel Therapeutics in Treatment of SLE. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127:303-314.
- [11] Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2007, 16: 564-571.
- [12] Sanna G, Bertolaccini ML, Khamashta MA. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: current therapeutic approach. *Curr Pharm Des*, 2008, 14:1261-1269.
- [13] Muscal E, Brey RL. Neurological manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin*, 2010, 28: 61-73.
- [14] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏病诊治循证指南(试行)(六):狼疮性肾炎诊断治疗指南. *中华儿科杂志*, 2010, 48:687-690.
- [15] Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American college of rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res*, 2012, 64: 797-808.
- [16] KDIGO. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Chapter 12: Lupus nephritis. *Kidney Int*, 2012, Suppl 2: 221-232.
- [17] Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*, 2004, 65:521-530.
- [18] Lilleby V, Lein G, Frey Frosile K, et al. Frequency of osteopenia in children and young adults with childhood onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2005, 52:2051-2059.
- [19] Compeyrot-Lacassagne S, Tyrrell PN, Atenafu E, et al. Prevalence and etiology of low bone mineral density in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2007, 56:1966-1973.
- [20] Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European league against rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69:1269-1274.
- [21] Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47: 920-923.
- [22] American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid. Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum*, 2001, 44:1496-1503.
- [23] Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res*, 2010, 62: 1515-1526.
- [24] Dunlap A, Rudenko A. Correcting vitamin D deficiency using over-the-counter supplements. *Consult Pharm*, 2012, 27: 286-289.
- [25] Prasad R, Ibanez D, Gladman D, et al. The role of non-corticosteroid related factors in osteonecrosis (ON) in systemic lupus erythematosus: a nested case-control study of inception patients. *Lupus*, 2007, 16:157-162.
- [26] Yoshida T, Kanayama Y, Okamura M, et al. Long-term observation of avascular necrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus: an MRI study. *Clin Exp Rheumatol*, 2002, 20: 525-530.
- [27] Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, et al. Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus: prospective study by MRI. *Lupus*, 2005, 14:385-390.
- [28] Fialho SC, Bonfa E, Vitule LF, et al. Disease activity as a major risk factor for osteonecrosis in early systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2007, 16:239-244.
- [29] Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, et al. Prevention of steroid-induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus by anti-coagulant. *Lupus*, 2006, 15: 354-357.
- [30] McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*, 2001, 104: 2797-2802.
- [31] McGood M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2004, 126: 14s-34s.
- [32] Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. Update ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2007, 131: 1917-1928.
- [33] Falaschi F, Ravelli A, Martignoni A, et al. Nephrotic-range proteinuria, the major risk factor for early atherosclerosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2000, 43:1405-1409.
- [34] Posadas-Romero C, Torres-Tamayo M, Zamora-Gonzalez J, et al. High insulin levels and increased low-density lipoprotein oxidizability in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2004, 50:160-165.
- [35] Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM, et al. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systemic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30: 1014-1026.
- [36] Gazarian M, Feldman BM, Benson LN, et al. Assessment of myocardial perfusion and function in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*, 1998, 132: 109-116.

- [37] 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. *Arthritis Rheum*, 2009, 61: 13-20.
- [38] Stichweh D, Arce E, Pascual V. Update on pediatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*, 2004, 16:577-587.
- [39] Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, et al. Premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus: risk factors for increased carotid intima-media thickness in the atherosclerosis prevention in pediatric lupus erythematosus cohort. *Arthritis Rheum*, 2009, 60: 1496-1507.
- [40] 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. *Arthritis Rheum*, 2006, 54:2989-2996.
- [41] Brunner HT, Bishnoi A, Barron AC, et al. Disease outcomes and ovarian function in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2006, 15:198-206.
- [42] Dooley MA, Nair R. Therapy insight: preserving fertility in cyclophosphamide-treated patients with rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2008, 4:250-257.
- [43] Gordon C, Bertsias G, Ioannidis JP, et al. EULAR points to consider for conducting clinical trials in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68:470-476.
- [44] Ruperto N, Ravelli A, Cuttica R, et al. The Pediatric Rheumatology International Trials Organization criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile systemic lupus erythematosus: prospective validation of the disease activity core set. *Arthritis Rheum*, 2005, 52:2854-2864.
- [45] Ruperto N, Ravelli A, Oliveira S, et al. The Pediatric Rheumatology International Trials Organization/American College of Rheumatology provisional criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile systemic lupus erythematosus: prospective validation of the definition of improvement. *Arthritis Rheum*, 2006, 55:355-363.
- [46] Hari P, Bagga A, Mahajan P, et al. Outcome of lupus nephritis in Indian children. *Lupus*, 2009, 184:354-384.
- [47] Petri M. Monitoring systemic lupus erythematosus in standard clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007, 21:687-697.
- [48] Ioannou Y, Isenberg DA. Immunization of patients with systemic lupus erythematosus: the current state of play. *Lupus*, 1999, 8: 497-501.
- [49] Vial T, Descotes J. Autoimmune diseases and vaccinations. *Eur J Dermatol*, 2004, 14:86-90.
- [50] Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunizations. *Arthritis Rheum*, 1998, 41: 1828-1834.
- [51] Abu-shakra M, Zalmanson S, Neumann L, et al. Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity. *J Rheumatol*, 2000, 27: 1681-1685.
- [52] Millet A, Decaux O, Perlat A, et al. Systemic lupus erythematosus and vaccination. *Eur J Intern Med*, 2009, 20:236-241.
- [53] Koriath T. AAP issues recommendations on use of meningococcal vaccines. *APP News*, 2005, 26:1-17.
- [54] American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. In *Red book; Report of the Committee on Infectious Diseases*, edn 25 (Ed Pickering LK) Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2000.
- [55] Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70:1704-1712.

(收稿日期:2012-09-28)

(本文编辑:关卫屏)

## · 会议 · 征文 · 消息 ·

## 第 15 届全国儿科神经学术会议报名通知

由《中华儿科杂志》编委会、中华医学会儿科学分会神经学组、北京大学第一医院及苏州大学附属儿童医院共同主办的第 15 届全国儿科神经学术会议拟于 2013 年 4 月 17 至 21 日在苏州召开。

本次会议将就常见儿科神经系统疾病的诊断、鉴别诊断的思路与流程,治疗策略及路径等进行深入讨论和交流。征

文内容包括癫痫、热性惊厥、神经系统感染、智力低下和发育迟滞、脑血管病、脑白质病、自身免疫性神经疾病、肌肉病、遗传代谢病、脑性瘫痪、头痛、发育行为障碍等。

现征文已结束,如需参会,可以和《中华儿科杂志》编辑部付晓霞联系,电话 010-85158220, fuxiaoxia@cma.org.cn。欢迎广大儿科医生参加。