

## 短篇论著

DOI: 10.19538/j.ek2020020616

## 枸杞黄颗粒辅助治疗儿童系统性红斑狼疮对血清 BAFF 和 IL-10 及免疫功能的影响

杨永昌<sup>1</sup>, 刘 蕾<sup>2</sup>, 赵成广<sup>1</sup>, 吴玉斌<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的 探讨枸杞黄颗粒(HQH)辅助治疗儿童系统性红斑狼疮(SLE)的疗效及对血清 BAFF、IL-10 和免疫功能的影响。方法 选取2017年1月至2018年12月中国医科大学附属盛京医院小儿肾脏风湿免疫科收治的 SLE 患儿为研究对象,随机分为 A、B 两组,A 组为枸杞黄组(16 例),给予枸杞黄颗粒联合糖皮质激素和(或)免疫抑制剂治疗;B 组为常规组(15 例),给予糖皮质激素或免疫抑制剂治疗;对照组(C 组)为同一时期健康体检儿童(10 名);分别于治疗前、治疗 3 个月后留取血清检测 BAFF、IL-10 水平,记录 SLEDAI 评分及各项临床实验室指标。结果 (1)A、B 组治疗前,SLEDAI 评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后 SLEDAI 评分、ANA、抗-dsDNA、24h 尿蛋白均下降,A 组下降更加明显。(2)治疗前血清 IgG、B 淋巴细胞明显高于对照组,治疗 3 个月后 A、B 组血清 IgG、B 淋巴细胞明显下降,A 组下降更加明显。(3)初发 SLE 患儿血清 BAFF、IL-10 水平明显高于对照组( $P < 0.05$ ),治疗前 BAFF 与血清 IL-10、SLEDAI 评分正相关;治疗 3 个月后 BAFF、IL-10 均明显下降,A 组下降更加明显,治疗后血清 IL-10 与治疗前 SLEDAI 评分正相关。结论 BAFF、IL-10 参与了 SLE 的发病过程,枸杞黄颗粒可辅助降低 SLE 患儿 B 细胞数目,降低血清 BAFF、IL-10 水平,更好地缓解 SLE 的免疫紊乱。枸杞黄颗粒可能通过减少 BAFF 进而使 B 淋巴细胞活化减少,自身抗体水平下降。

**【关键词】** 系统性红斑狼疮;BAFF;IL-10;枸杞黄颗粒,儿童  
中图分类号:R 72 文献标志码:A

系统性红斑狼疮(SLE)是一种产生过多自身抗体所致的自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>。SLE 主要是因 B 淋巴细胞过度活化及细胞因子紊乱所致,同时有 Th1/Th2 细胞比例失衡。SLE 临床主要表现为非感染性发热、皮疹、关节炎、血液系统、肾脏受累等<sup>[2]</sup>。肿瘤坏死因子(TNF)家族 B 细胞活化因子(BAFF)的发现对 SLE 治疗是一个重大线索<sup>[3]</sup>。BAFF 在 B 细胞成熟、分化和存活中起重要作用。BAFF 的不同受体介导作用不同,其受体包括 B 细胞成熟抗原受体(BCMA)、BAFF 受体(BAFF-R)、亲环素配体(TACI)。BCMA 活化可维持长寿浆细胞存活;BAFF-R 促进未成熟 B 细胞的存活成熟;TACI 与 B 细胞抗体类型转换和 T 细胞非依赖的抗体反应有关<sup>[3]</sup>。BAFF 转基因鼠其血浆 BAFF 明显升高可发展为发热、粒细胞减少、蛋白尿等 SLE 样特点<sup>[4]</sup>。BAFF 可刺激 B 细胞增殖及分化,

产生大量自身免疫性抗体,进而形成免疫复合物通过补体途径造成组织损伤。BAFF 也可刺激 B 细胞分泌 IL-10 发挥免疫调节作用<sup>[5]</sup>。有报道 SLE 患者血清 BAFF 较对照组明显升高,并与疾病的活动度及自身抗体水平正相关<sup>[3]</sup>。但治疗后的变化及儿童 SLE 数据未见报道。IL-10 通常表现为炎症抑制作用,但在 INF- $\alpha$  存在时表现为促炎作用,故在不同疾病中的作用存在差异。有报道 SLE 患者血清 IL-10 水平升高与 SLE 活动程度和抗 dsDNA 滴度正相关<sup>[6]</sup>;IL-10 增加 SLE 的发生率,SLE 患者的免疫复合物在体外可以诱导 IL-10 分泌<sup>[7]</sup>。也有报道 IL-10 可诱导浆细胞分泌 BAFF<sup>[8]</sup>,BAFF 协同 IL-10 诱导 B 细胞抗体类型转换促进抗体分泌功能<sup>[9]</sup>。

枸杞黄颗粒已作为免疫调节剂被应用于支气管哮喘、呼吸道感染、肾病综合征等疾病<sup>[10-12]</sup>。枸杞黄颗粒联合糖皮质激素治疗儿童肾病综合征可升高血清 IL-10,减少感染和复发次数<sup>[11-12]</sup>;然而枸杞黄颗粒对儿童 SLE 的免疫功能是否具有调理作用,国内未见相关报道。

作者单位: 1. 中国医科大学附属盛京医院小儿肾脏风湿免疫科, 辽宁 沈阳 110004; 2. 西安市第三人民医院儿科, 陕西 西安 710021

通讯作者: 吴玉斌, 电子信箱: wuyb@sj-hospital.org

笔者将对糖皮质激素或免疫抑制剂联合槐杞黄颗粒治疗SLE与常规治疗方法进行比较,观察血清BAFF、IL-10的变化与治疗前后SLEDAI评分、临床免疫指标的关系。

## 1 研究对象与方法

**1.1 研究对象** 选取2017年1月至2018年12月于中国医科大学附属盛京医院小儿肾脏风湿免疫科收治的31例SLE患儿为研究对象,所有患者符合2009年美国风湿病学会(ACR)提出的SLE分类标准<sup>[2]</sup>。患儿随机分为A、B组,A组16例,男:女2:14;B组15例,男:女1:14;笔者医院同期10名健康体检儿童作为对照组(C组),C组男1名,女9名,三组在性别、年龄构成上差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。A组为糖皮质激素和(或)免疫抑制剂联合槐杞黄治疗组(16例),予醋酸泼尼松 $[1.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 、免疫抑制剂[环磷酰胺静脉冲击: $10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,每2周连用2d为1次,共6次;吗替麦考酚酯: $30 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 分2次口服;他克莫司: $0.05 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 分2次口服]、槐杞黄颗粒口服治疗(体重 $\geq 40 \text{ kg}$ , $15 \text{ g}$ ,2次/d;体重 $< 40 \text{ kg}$ , $10 \text{ g}$ ,2次/d);B组常规治疗组(15例),予醋酸泼尼松 $1.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 、免疫抑制剂常规治疗。

**1.2 观察指标** 于治疗前、治疗后3个月分别留取晨起空腹静脉血5 mL,离心取2 mL血清 $-80^\circ\text{C}$ 冻存,采用ELISA法测定血清中IL-10、BAFF水平,严格遵循说明书操作。同时记录患儿ANA滴度、ds-DNA抗体、24 h尿蛋白水平、评估SLEDAI评分及临床免疫指标。

**1.3 统计学方法** 采用SPSS23.0软件进行统计学分析,两样本均数采用 $t$ 检验、计量数据采用方差分析、两组数据相关性采用Pearson分析,计量数据表示为均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ ), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

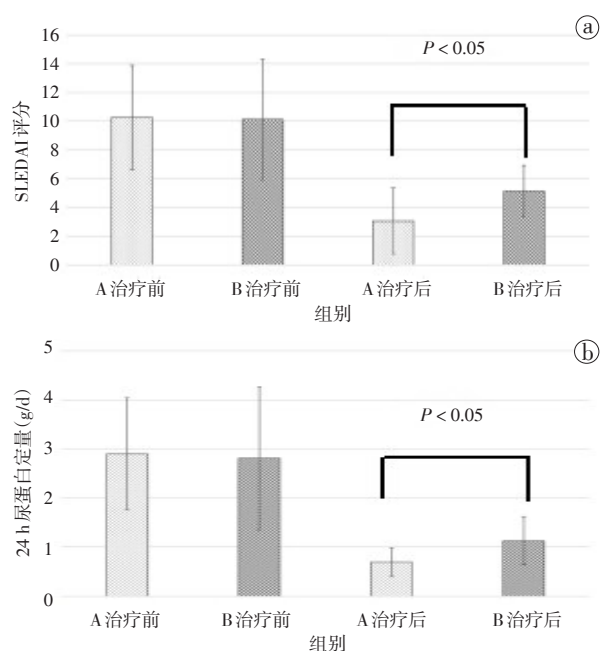
**2.1 一般资料** A组16例,男:女2:14,平均年龄为 $(10.2 \pm 2.46)$ 岁;仅应用槐杞黄颗粒联合激素治疗4例、槐杞黄颗粒联合激素羟氯喹治疗5例、槐杞黄颗粒联合激素免疫抑制剂7例(环磷酰胺4例、吗替麦考酚酯2例、他克莫司1例);B组15例,男:女1:14,平均年龄为 $(9.74 \pm 2.50)$ 岁;单纯激素治疗2例、激素联合羟氯喹6例、激素联合免疫抑

制剂7例(环磷酰胺4例、吗替麦考酚酯3例);C组共10例,男:女1:9,平均年龄为 $(8.60 \pm 2.26)$ 岁;各组间年龄、性别差异无统计学意义( $t = 0.526$ , $P > 0.05$ );治疗前两组SLEDAI评分(A: $10.26 \pm 3.61$ ,B: $10.13 \pm 4.2$ )差异无统计学意义( $t = -0.446$ , $P > 0.05$ )。

**2.2 治疗前后SLEDAI、尿蛋白变化** A、B组治疗3个月后两组SLEDAI评分较治疗前均下降( $t = 6.57$ 、 $4.10$ , $P < 0.05$ ),但A组降低幅度大于B组( $t = 2.59$ , $P < 0.05$ ),见图1a。

治疗前A、B组ANA滴度阳性率均为100%,治疗后,A组患儿ANA滴度下降率为100%。B组下降率为73.3%。抗ds-DNA抗体两组治疗前均阳性,治疗后A组2例转阴,转阴率为13%;B组无转阴,两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),这可能与抗ds-DNA下降速度较慢有关。

24 h尿蛋白定量治疗前A、B组差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后两组24 h尿蛋白均下降,A组下降更加明显( $t = 2.30$ , $P < 0.05$ ),见图1b。

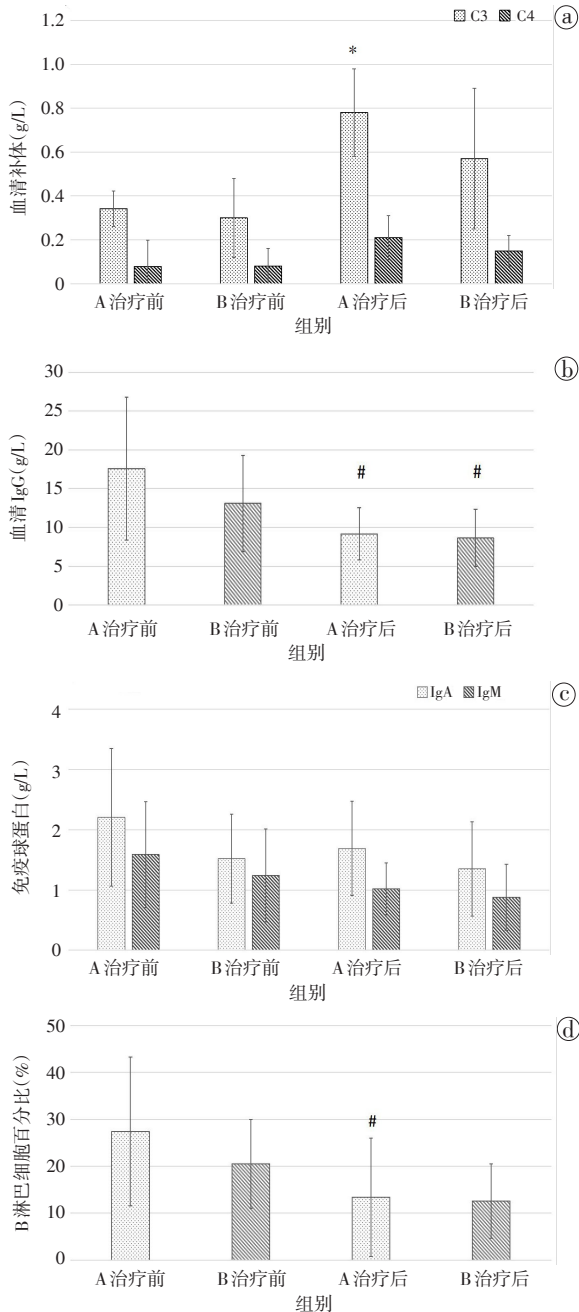


a 治疗后两组SLEDAI评分较治疗前明显下降,A组下降幅度大于B组;b 治疗后两组24 h尿蛋白量较治疗前明显下降,A组下降幅度大于B组

图1 A、B组治疗前后SLEDAI、尿蛋白变化

**2.3 治疗前后免疫功能变化** A、B两组治疗前补体C3、C4均低于正常值,组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );C3、C4在治疗后均明显升高( $P = -7.25$ 、 $-2.93$ , $P < 0.05$ ),A组C3上升幅度大于B组

( $t = 2.23, P < 0.05$ )。免疫球蛋白 IgG 治疗前均高于正常值, 组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后较治疗前 IgG 下降明显 ( $t = 3.32, 2.39, P < 0.05$ ); IgA、IgM 变化差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 见图 2。



a 治疗后血清补体 C3、C4 较治疗前明显升高, A 组治疗后 C3 升高幅度大于 B 组 ( $P < 0.05$ ); b 两组治疗后免疫球蛋白 IgG 较治疗前明显下降 ( $P < 0.05$ ); c 免疫球蛋白 IgA、IgM 治疗前后未见明显变化; d 治疗后 B 淋巴细胞百分比明显下降, A 组下降幅度大于 B 组 ( $P < 0.05$ ); # 同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); \* 同时期组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )

图 2 治疗前后 A、B 两组免疫指标变化情况

淋巴细胞百分比分析: 治疗前两组 B 淋巴细胞升高, NK 细胞降低,  $CD4^+/CD8^+$  倒置, 组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后较治疗前两组 B 淋巴细胞均降低 ( $t = 2.67, 2.31, P < 0.05$ ); A 组变化幅度大于 B 组 ( $t = 2.11, P < 0.05$ ), 见表 2、图 2 d。

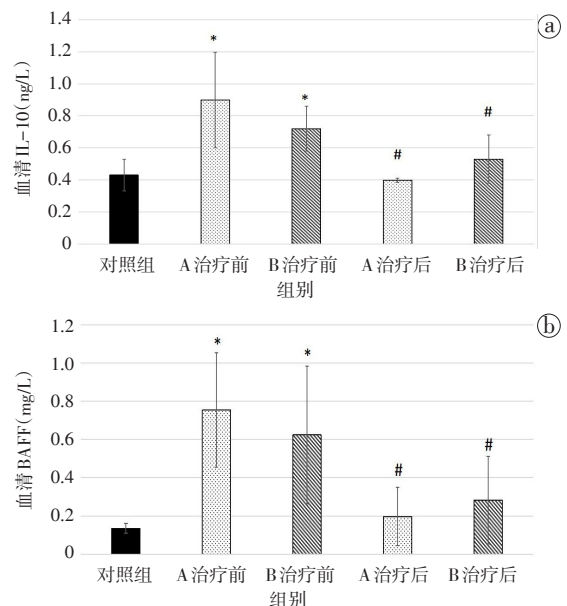
表 2 两组患者治疗前后淋巴细胞百分比变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	NK(%)	CD19 <sup>+</sup> (%)
A 治疗前	29.10±9.09	27.7±6.8	1.05±0.52	6.47±5.91	27.40±15.93
B 治疗前	31.20±9.08	33.70±9.23	1.08±0.50	4.53±2.42	20.55±9.55
A 治疗后	38.30±8.69 <sup>b)</sup>	35.60±8.63 <sup>b)</sup>	1.13±0.35	6.63±4.76	13.40±12.74 <sup>b)</sup>
B 治疗后	32.2±5.8	40.60±7.12 <sup>b)</sup>	0.85±0.30	6.85±3.54 <sup>b)</sup>	12.60±7.69 <sup>b)</sup>

注: 1) 治疗前后有差异 ( $P < 0.05$ )

2.4 治疗前后 IL-10、BAFF 变化情况 治疗前 A、B 组血清 IL-10 水平明显高于对照组 ( $t = 6.03, 5.57, P < 0.05$ ), A、B 两组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后 A、B 组血清 IL-10 水平降低 ( $P < 0.05$ ), A 组下降幅度大于 B 组 ( $t = 2.10, P < 0.05$ ), 见图 3 a。

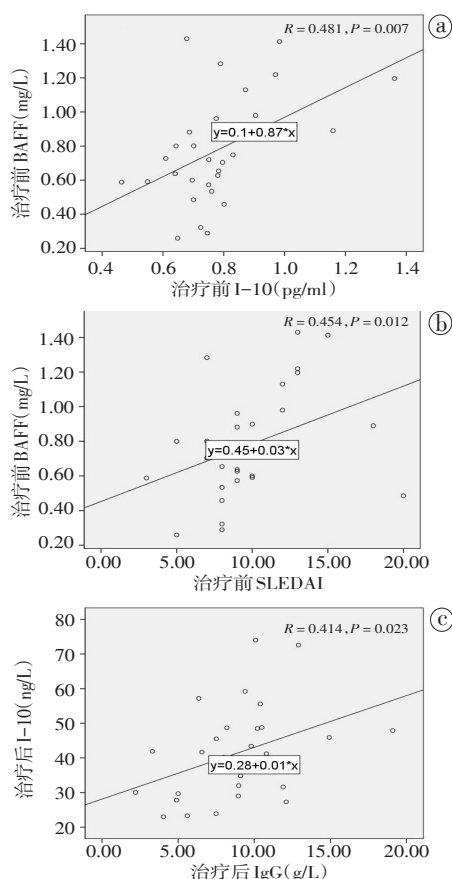
治疗前 A、B 组血清 BAFF 均高于 C 组 ( $t = 9.32, 6.82, P < 0.05$ ), A、B 组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后 A、B 组血清 BAFF 较治疗前明显降低 ( $P < 0.05$ ), A 组下降幅度大于 B 组 ( $t = 2.08, P < 0.05$ ), 见图 3 b。



a A、B 组治疗前血清 IL-10 显著高于对照组, 治疗后均明显下降, A 组下降幅度大于 B 组 ( $P < 0.05$ ); b A、B 组治疗前血清 BAFF 显著高于对照组, 治疗后均明显下降, A 组下降幅度大于 B 组 ( $P < 0.05$ ); #: 表示同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); \*: 表示治疗前与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )

图 3 血清 IL-10、BAFF 变化情况

2.5 BAFF、IL-10、SLEDAI、IgG的相关性 SLE患儿治疗前血清BAFF水平与治疗前血清IL-10水平呈正相关( $R = 0.481, P = 0.007$ ),同时,治疗前血清BAFF水平与治疗前SLEDAI评分呈正相关( $R = 0.454, P = 0.012$ )。治疗后IL-10水平和治疗后IgG水平呈正相关( $R = 0.414, P = 0.023$ ),见图4。治疗前BAFF、IL-10与治疗前IgG未见明显相关性。



a、b 治疗前血清BAFF水平与治疗前血清IL-10、SLEDAI评分正相关；c 治疗后血清IL-10水平与治疗前IgG正相关

图4 BAFF、IL-10、SLEDAI、IgG的相关性

### 3 讨论

SLE的发病机制目前尚不完全明确,B细胞过度活化、淋巴细胞比例失衡、细胞因子失衡、免疫风暴均参与了发病。大量的自身抗体,如ANA抗体、抗ds-DNA抗体等及所形成免疫复合物,激活补体引起免疫炎症反应,造成多器官损伤<sup>[13-14]</sup>。

IL-10既具有抗炎作用又具有促炎作用,SLE患者体内大量IFN- $\alpha$ 存在时IL-10表现为促炎作用<sup>[15]</sup>,促进B淋巴细胞的激活而使SLE疾病活动。本研究观察未经治疗的SLE患儿血清IL-10水平较对照组明显升高,治疗后IL-10趋于正常水平同

时与治疗前血清IgG呈正相关性。有报道BAFF协同IL-10有诱导B细胞抗体类型转换促进抗体分泌功能<sup>[9]</sup>,表明血清IL-10的升高协同BAFF促进IgG的分泌进而加剧自身免疫反应,故血清IL-10水平的升高在SLE的自身抗体产生中起重要作用。而治疗前IL-10水平与血清IgG未见明显相关性,可能与病例数不足有关。血清IgG是SLE活动的标志之一,既往报道血清IL-10水平与SLE活动度和抗-dsDNA水平呈正相关<sup>[16]</sup>,所以IL-10的下降可以一定程度地反映SLE病情得到控制。糖皮质激素和羟氯喹可以阻断外周血单核细胞和B淋巴细胞对IL-10的分泌<sup>[17]</sup>,这也解释了常规药物治疗SLE可能的作用机制。同时笔者观察到槐杞黄颗粒联合激素和(或)免疫抑制剂治疗组IL-10下降幅度明显大于单纯激素或免疫抑制剂治疗组,表明槐杞黄颗粒对IL-10的分泌可能有调节作用。有报道槐杞黄颗粒辅助治疗紫癜性肾炎可以降低血清IL-10水平,调节Th1/Th2平衡,使蛋白尿症状减轻<sup>[18]</sup>,另有报道在肾病综合征的治疗中,槐杞黄颗粒可以升高具有炎症抑制作用的IL-10血清水平,进而下调机体炎症反应,表明不同疾病中槐杞黄颗粒作用机制不完全相同。而SLE患者血清IL-10在IFN- $\alpha$ 协同作用时表现为促炎作用,槐杞黄颗粒下调IL-10同样是抑制机体炎症反应。

BAFF是B淋巴细胞存活促进因子,与自身反应性B淋巴细胞存活相关,有文献报道BAFF可刺激B细胞分泌IL-10<sup>[7]</sup>。本研究观察到治疗前SLE患儿血清BAFF水平明显高于对照组,与患儿SLEDAI评分呈正相关,这与以往报道结果相符<sup>[19]</sup>。有研究认为SLE患者血清中过量可溶性BAFF可刺激自身反应性B细胞产生抗BAFF抗体,抗BAFF抗体可增加BAFF-IgG抗体复合物形成,后者进一步激活血清补体造成组织损伤<sup>[20]</sup>。同时我们发现治疗前血清BAFF和IL-10水平呈正相关,也进一步证明BAFF可刺激B细胞分泌IL-10<sup>[7]</sup>而增强炎症反应。经激素或联合免疫抑制剂治疗后,患儿血清BAFF水平明显下降,且槐杞黄颗粒联合激素或免疫抑制剂组下降更明显,表明槐杞黄颗粒在降低血清BAFF中起一定作用,但具体机制尚不确定。我们推测槐杞黄可能通过降低BAFF水平,减少抗自身B细胞存活时间,使IL-10分泌减少而缓解机体炎症反应。

本研究同时观察到治疗前SLE患儿外周血

CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞、NK细胞百分比低于正常值，B淋巴细胞百分比明显升高，提示T细胞增殖受抑，而B细胞过度增殖或存活时间延长，这与既往的报道一致<sup>[1]</sup>。治疗后B淋巴细胞百分比下降，T淋巴细胞比例升高，同时ANA、抗ds-DNA、SLEDAI评分均明显下降，表明免疫功能紊乱状态得到改善。枸杞黄联合激素或免疫抑制剂组上述指标变化幅度大于单纯激素或免疫抑制剂治疗组，表明枸杞黄颗粒对缓解T、B淋巴细胞失衡，降低B细胞过度活化增殖有促进作用。两组NK细胞变化无显著差异，考虑可能B细胞更多参与SLE发病有关。

治疗前两组患儿免疫球蛋白IgG明显升高，这与B细胞过度活化产生自身抗体有关。治疗后IgG明显下降，枸杞黄联合激素或免疫抑制剂组下降幅度更大，表明枸杞黄颗粒可能通过减少BAFF进而使B淋巴细胞活化减少，自身抗体水平下降。SLE患者体内的自身抗体主要为IgG抗体，IgG水平下降也反应了SLE的活动度得到控制，这与既往的研究结果一致<sup>[21]</sup>。枸杞黄颗粒由槐耳菌质、枸杞子、黄精组成，具有很好的免疫调节作用，可调节体液免疫，进而影响细胞免疫，起到辅助治疗SLE作用。

## 参考文献

- [1] Herrada AA, Escobedo N, Iruretagoyena M, et al. Innate immune cells' contribution to systemic lupus erythematosus [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 772.
- [2] Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64 (8): 2677-2686.
- [3] Vincent FB, Morand EF, Schneider P, et al. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(6): 365-373.
- [4] Haselmayer P, Vigolo M, Nys J, et al. A mouse model of systemic lupus erythematosus responds better to soluble TACI than to soluble BAFFR, correlating with depletion of plasma cells [J]. *Eur J Immunol*, 2017, 47(6): 1075-1085.
- [5] Saulep-Easton D, Vincent FB, Quah PS, et al. The BAFF receptor TACI controls IL-10 production by regulatory B cells and CLL B cells [J]. *Leukemia*, 2016, 30(1): 163-172.
- [6] Fernández MM, Grau GE, Fernández-Llanio CN, et al. Increased interferon-1 $\alpha$ , interleukin-10 and BLyS concentrations as clinical activity biomarkers in systemic lupus erythematosus [J]. *Med Clin (Barc)*, 2019, 153(6): 225-231.
- [7] Chung EY, Liu J, Zhang Y, et al. Differential expression in lupus-associated IL-10 promoter single-nucleotide polymorphisms is mediated by poly(ADP-ribose) polymerase-1 [J]. *Genes Immun*, 2007, 8(7): 577-589.
- [8] Ogden CA, Pound JD, Bath BK, et al. Enhanced apoptotic cell clearance capacity and B cell survival factor production by IL-10-activated macrophages: implications for Burkitt's lymphoma [J]. *J Immunol*, 2005, 174(5): 3015-3023.
- [9] Wisniewski J, Agrawal R, Woodfolk JA. Mechanisms of tolerance induction in allergic disease: Integrating current and emerging concepts [J]. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43(2): 164-176.
- [10] 耿海云, 曹力, 王薇, 等. 枸杞黄颗粒治疗儿童原发性肾病综合征的前瞻性随机对照临床研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(1): 31-34.
- [11] 杨晋, 刘峰, 周瑶, 等. 枸杞黄对哮喘气道及血清IL-13水平的影响 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2014, 34(9): 1248-1252.
- [12] 戴路露, 吴玉斌, 吴惠颖. 枸杞黄颗粒对原发性肾病综合征患儿免疫状态调节作用研究 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2012, 27(6): 446-448.
- [13] 张静, 张蓓蓓, 蔡辉. 系统性红斑狼疮发病机制和生物学标志物的研究进展 [J]. *现代医学*, 2017, 45(6): 887-890.
- [14] Maroñas JL, Gutiérrez GC, Muley AR, et al. Systemic lupus erythematosus [J]. *Arch Argent Pediatr*, 2014, 112(5): 488.
- [15] Sharif MN, Tassiulas I, Hu Y, et al. IFN- $\alpha$  priming results in a gain of proinflammatory function by IL-10: Implications for systemic lupus erythematosus pathogenesis [J]. *J Immunol*, 2004, 172(10): 6476-6481.
- [16] Mohammadi S, Saghalian JM, Zare EM, et al. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms (rs1800896, rs1800871 and rs1800872) and haplotypes are associated with the activity of systemic lupus erythematosus and IL10 levels in an Iranian population [J]. *Int J Immunogenet*, 2019, 46(1): 20-30.
- [17] Cepika AM, Soldo JD, Morović VJ, et al. Decrease in circulating DNA, IL-10 and BAFF levels in newly-diagnosed SLE patients after corticosteroid and chloroquine treatment [J]. *Cell Immunol*, 2012, 276(1-2): 196-203.
- [18] 王娜, 刘玲, 李春珍, 等. 枸杞黄颗粒对紫癜性肾炎T淋巴细胞亚群及尿肾损伤分子-1影响研究 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2013, 28(12): 943-945.
- [19] Salazar-Camarena DC, Ortiz-Lazareno PC, Cruz A, et al. Association of BAFF, APRIL serum levels, BAFF-R, TACI and BCMA expression on peripheral B-cell subsets with clinical manifestations in systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2016, 25(6): 582-592.
- [20] Friebus-Kardash J, Branco L, Ribi C, et al. Immune complexes containing serum B-cell activating factor and immunoglobulin G correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(1): 54-64.
- [21] 刘婷, 孙广超, 曾华松. 114例中重度系统性红斑狼疮患儿的淋巴细胞亚群特征及治疗后随访 [J]. *中国当代医药*, 2019, 26(11): 105-108.

(2019-06-24收稿 2019-10-20修回)