

儿童Ⅲ~V型无症状性狼疮性肾炎 的危险因素及预后分析

沈田¹ 何庆南² 章沁³ 曹艳¹ 党西强¹ 吴小川¹ 李晓燕¹

(1.中南大学湘雅二医院儿科, 湖南长沙 410011; 2.中南大学湘雅三医院儿科, 湖南长沙 410013;
3.深圳市儿童医院, 广东深圳 518038)

【摘要】目的 分析儿童Ⅲ~V型无症状性狼疮性肾炎(silent lupus nephritis, SLN)的危险因素及预后特征。**方法** 回顾性收集2007年5月—2023年4月于中南大学湘雅二医院儿科确诊的30例SLN患儿的临床资料,根据肾脏病理分型分为Ⅱ型组(12例)和Ⅲ~V型组(18例),分析Ⅲ~V型SLN发生的危险因素,并总结其预后特征。**结果** 30例SLN患儿,中位随访时长61.50个月,Ⅱ型组和Ⅲ~V型组患儿停用糖皮质激素比例、达到用药狼疮低疾病活动状态比例、估算肾小球滤过率下降速度比较差异均无统计学意义($P>0.05$);Ⅱ型组有3例患儿达到慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)1期,Ⅲ~V型组有8例达到CKD1期,4例达到CKD2期。26例女性SLN患儿中,Ⅲ~V型组血清补体C3水平低于Ⅱ型组($P<0.05$)。SLN患儿、女性SLN患儿血清C3水平与肾脏中IgA、IgG和C3免疫复合物荧光强度呈负相关($P<0.05$),女性SLN患儿血清C3水平还与肾脏病理活动性指数呈负相关($P<0.05$)。二元logistic回归分析提示,女性和低血清补体C3水平是儿童Ⅲ~V型SLN发生的危险因素($P<0.05$)。**结论** SLN患儿中Ⅲ~V型并不少见,远期仍有肾功能进展的风险,女性和低血清补体C3水平是儿童Ⅲ~V型SLN的危险因素。[中国当代儿科杂志, 2024, 26(9): 914-920]

【关键词】 无症状性狼疮性肾炎; 补体C3; 危险因素; 预后; 儿童

Risk factors and prognosis of pediatric silent lupus nephritis with class III to V

SHEN Tian, HE Qing-Nan, ZHANG Qin, CAO Yan, DANG Xi-Qiang, WU Xiao-Chuan, LI Xiao-Yan. Department of Pediatrics, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China (Li X-Y, Email: lixiaoyan001@csu.edu.cn)

Abstract: Objective To study the risk factors and prognostic characteristics of pediatric silent lupus nephritis (SLN) with class III to V. **Methods** A retrospective study was conducted to collect clinical data from 30 children diagnosed with SLN at the Department of Pediatrics, Second Xiangya Hospital, Central South University, from May 2007 to April 2023. Based on renal pathological classification, the patients were divided into a class II group (12 cases) and a class III to V group (18 cases). The risk factors for the occurrence of class III to V SLN were analyzed, and the prognostic characteristics were summarized. **Results** Among the 30 SLN patients, the median follow-up time was 61.50 months. There were no statistically significant differences in the proportions of patients who discontinued glucocorticoids or achieved low disease activity status, nor in the annual decline rate of estimated glomerular filtration rate (eGFR) between the class II and class III to V groups ($P>0.05$). However, three patients in the class II group progressed to stage 1 chronic kidney disease (CKD), while eight patients in the class III to V group reached stage 1 CKD, and four patients reached stage 2 CKD. Among the 26 female SLN patients, serum complement C3 levels in the class III to V group were lower than those in the class II group ($P<0.05$). Serum C3 levels in SLN patients, as well as in female SLN patients, were negatively correlated with the fluorescence intensity of IgA, IgG, and C3 immune complexes in the kidneys ($P<0.05$). Additionally, serum C3 levels in female SLN patients were negatively correlated with the renal

[收稿日期] 2024-04-18; [接受日期] 2024-08-05

[基金项目] 国家重点研发计划(2021YFC2702004); 国家自然科学基金青年项目(82101905)。

[作者简介] 沈田, 女, 博士, 主治医师。

[通信作者] 李晓燕, 女, 主治医师。Email: lixiaoyan001@csu.edu.cn。

pathological activity index ($P<0.05$). Binary logistic regression analysis indicated that being female and having low serum complement C3 levels were risk factors for the occurrence of class III to V SLN in children ($P<0.05$).

Conclusions Class III to V SLN is not uncommon among SLN children, and there remains a risk of long-term renal function progression. Being female and having low serum complement C3 levels are identified as risk factors for class III to V SLN in children.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(9): 914-920]

Key words: Silent lupus nephritis; Complement C3; Risk factor; Prognosis; Child

狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 是系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 引起的肾损害, 儿童SLE的发病率为48%~78%^[1], 是儿童SLE最常见且重要的脏器并发症, 也是主要致死原因之一^[2-3]。一项中位病程长达20年的研究表明, 儿童LN进展为慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 5期的比例高达14%^[4]。LN的早期识别和积极管理对于改善预后至关重要。

无症状性狼疮性肾炎 (silent lupus nephritis, SLN) 是一类特殊的LN, 其特点是缺乏典型的尿检异常、高血压或肾功能下降, SLN的诊断依赖于肾穿刺活检^[5]。自1975年以来, 国际上已发表多项成人SLN^[6-10]及少数儿童^[11-12]SLN的回顾性研究, 样本量为8~42例不等, 共计400余例SLN病例被报道。然而, 中国儿童SLN的研究报道仅限于个案报道^[13-14], 且缺乏长期随访数据。LN的病理分型分为I~VI型^[15], I~II型通常预后较好, 而III~VI型, 尤其是III型和IV型的预后相对较差^[16]。病理分型是决定LN治疗方案的重要依据^[17-19]。对于I~II型LN, 指南不推荐首选联合免疫抑制剂, 而对于III型和IV型LN, 指南建议诱导期使用糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗^[17-19]。单纯V型LN相对罕见, 其治疗更为复杂, 目前尚无公认的最佳方案。2019年以后发布的指南建议根据蛋白尿范围、肾功能及肾外表现综合决定是否加用免疫抑制剂, 但该建议的证据等级并不高^[17-19]。儿童SLN的病理分型涵盖I~V型, 尚无VI型的报道^[11-12]。鉴于不同病理分型在预后和治疗方案上存在差异, 肾活检对病理分型为III~V型的SLN患儿获益更为明显。因此, 识别III~V型SLN的危险因素对于临床实践具有重要指导意义。本研究旨在总结II型和III~V型SLN患儿的临床、实验室特征及预后资料, 并识别III~V型SLN发生的危险因素, 以期对SLN患儿的肾穿刺活检适应证提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性纳入2007年5月—2023年4月于中南大

学湘雅二医院儿科诊治的SLN患儿为研究对象。纳入标准: (1) 年龄<18岁。(2) SLN诊断同时满足以下3条, ①符合2012年系统性红斑狼疮国际协作组SLE分类标准^[20]; ②肾脏病理组织活检符合2018年国际肾脏病学会/肾脏病理学会分类标准^[21]; ③尿蛋白定性及尿沉渣检查阴性、24 h尿蛋白总量<150 mg、随机尿蛋白/尿肌酐<0.2、尿微量白蛋白<30 mg/L、估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) >120 mL/(min·1.73 m²)且无高血压的临床表现。排除标准: (1) 病历资料不全; (2) 肾穿刺活检前接受过糖皮质激素类药物。共纳入30例SLN患儿, 根据病理分型分为II型组 ($n=12$) 和III~V型组 ($n=18$), 无I型患儿。所有患儿监护人均已签署肾脏病理活检知情同意书。本研究获得中南大学湘雅二医院临床研究伦理委员会的批准 (2022伦审-临研-第063号)。

1.2 资料收集

通过电子病历系统收集以下资料: (1) 入院时年龄、性别、病程; (2) 临床表型、实验室检查结果、肾脏病理分型、肾脏沉积的免疫复合物的荧光强度、活动性指数 (activity index, AI) 和慢性指数 (chronic index, CI); (3) 确诊时SLE疾病活动指数-2000 (systemic lupus erythematosus disease activity index 2000, SLEDAI-2K) 评分; (4) 确诊后至2024年1月间用药情况、eGFR、CKD分期及用药狼疮低疾病活动状态 (lupus low disease activity state, LLDAS) 达标情况^[22]。

1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布计量资料以中位数 (四分位数间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较用两样本 t 检验或Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和率或构成比 (%) 表示, 组间比较用Fisher确切概率法。等级资料比较用Mann-Whitney U 检验。采用逐步回归分析 ($P<0.1$ 为纳入标准) 筛选自变量, 进行二元logistic回归分析识别III~V型SLN发生的危险因

素。相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。 $P < 0.05$ 定义为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床和实验室资料特征

共纳入 30 例 SLN 患儿，包括 12 例 II 型，7 例 III 型，6 例 III + V 型，2 例 IV 型及 3 例 V 型，无 I 型、VI 型、狼疮足细胞病及血栓性微血管病病理

表现的患儿。II 型组 12 例，III~V 型组 18 例，两组患儿年龄、性别构成、SLEDAI-2K 评分、疾病活动度分度、病程、临床表型、血清 C3、血清 C4、血清自身抗体阳性率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。有 1 例患儿在同卵双胞胎姐姐确诊 LN 后体检发现抗核抗体阳性及低补体血症，肾脏病理为 IV 型，故病程为 0 个月。女性患儿中，III~V 型组血清 C3 水平低于 II 型组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组 SLN 患儿临床和实验室资料的组间比较

项目	II 型组 ($n=12$)	III~V 型组 ($n=18$)	t/U 值	P 值
年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	11.00(8.50, 12.00)	12.00(9.00, 13.00)	85.500	0.342
性别 (男/女, 例)	3/9	1/17	—	0.274
SLEDAI-2K 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	8 ± 4	8 ± 3	-0.516	0.610
疾病活动度分度 [例(%)]				
轻度 (0~6 分)	4(33)	4(22)		
中度 (7~12 分)	7(58)	12(67)	95.000	0.588
重度 (≥ 13 分)	1(8)	2(11)		
病程 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]	7.00(0.75, 12.00)	2.00(0.50, 6.25)	72.500	0.135
临床表型 [例(%)]				
皮疹	11(92)	12(67)	—	0.193
发热	3(25)	7(39)	—	0.694
关节痛	1(8)	6(33)	—	0.193
皮肤黏膜出血	3(25)	1(6)	—	0.274
贫血	0(0)	2(11)	—	0.503
血清 C3 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	0.54 ± 0.29	0.41 ± 0.16	1.428	0.173
女性血清 C3* ($\bar{x} \pm s$, g/L)	0.66 ± 0.23	0.42 ± 0.16	3.126	0.005
血清 C4 [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	0.06(0.04, 0.12)	0.07(0.04, 0.10)	105.500	0.925
女性血清 C4* [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	0.06(0.05, 0.13)	0.06(0.04, 0.08)	67.500	0.642
抗双链 DNA 阳性 [例(%)]	8(67)	14(78)	—	0.678
抗 Sm 抗体阳性 [例(%)]	7(58)	8(44)	—	0.710
抗 SSA 抗体阳性 [例(%)]	6(50)	10(56)	—	1.000
抗 SSB 抗体阳性 [例(%)]	2(17)	4(22)	—	1.000
抗 uIRNP 抗体阳性 [例(%)]	6(50)	12(67)	—	0.458
抗 Ro52 抗体阳性 [例(%)]	3(25)	7(39)	—	0.694

注：[SLEDAI-2K] 系统性红斑狼疮疾病活动指数-2000。* II 型组和 III~V 型组分别有 9 例和 17 例女性患儿。

2.2 肾脏病理特征

III~V 型组肾脏沉积的 IgA、IgG 和补体 C3 免疫复合物荧光强度，以及 AI 分值高于 II 型组 ($P < 0.05$)，而 IgM、C4、C1q 免疫复合物荧光强度，以及 CI 分值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 SLN 患儿肾脏病理分型为 III~V 型的危险因素分析

利用逐步回归分析，从候选变量年龄、性别、病程、SLEDAI-2K 评分、eGFR、血清补体 C3 和 C4

水平，以及抗 Sm 抗体、抗双链 DNA 抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 u1-RNP 抗体和抗 Ro52 抗体阳性率中，筛选出与 III~IV 型 SLN 相关的自变量。在 $P < 0.1$ 的准入标准下，女性和血清 C3 水平被确定为显著相关的自变量。然后以女性和血清 C3 水平作为自变量，以病理分型是否为 III~V 型为因变量 (1=是, 0=否) 进行二元 logistic 回归分析，结果显示，女性和低血清 C3 水平与 III~V 型 SLN 发生风险显著增加有关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组 SLN 患儿肾脏病理特征的组间比较

项目	Ⅱ 型组 (n=12)	Ⅲ~Ⅴ 型组 (n=18)	U 值	P 值
IgA 免疫复合物荧光强度 [例(%)]				
-	3(25)	1(6)		
+	1(8)	0(0)	64.000	0.045
++	5(42)	7(39)		
+++	3(25)	10(56)		
IgG 免疫复合物荧光强度 [例(%)]				
-	4(33)	1(6)		
+	0(0)	1(6)	50.000	0.006
++	7(58)	6(33)		
+++	1(8)	10(56)		
IgM 免疫复合物荧光强度 [例(%)]				
-	3(25)	2(11)		
+	1(8)	0(0)	77.000	0.173
++	6(50)	10(56)		
+++	2(17)	6(33)		
C3 免疫复合物荧光强度 [例(%)]				
-	5(42)	0(0)		
+	1(8)	1(6)	61.500	0.033
++	2(17)	7(39)		
+++	4(33)	10(56)		
C4 免疫复合物荧光强度 [例(%)]				
-	9(75)	9(50)		
+	1(8)	4(22)	83.000	0.260
++	1(8)	3(17)		
+++	1(8)	2(11)		
C1q 免疫复合物荧光强度 [例(%)]				
-	5(42)	3(17)		
+	2(17)	2(11)	90.500	0.442
++	0(0)	7(39)		
+++	5(42)	6(33)		
AI [M(P ₂₅ , P ₇₅), 分]	3(2, 3)	4(3, 4)	26.000	<0.001
CI [M(P ₂₅ , P ₇₅), 分]	1.00(1.00, 1.00)	1.00(1.00, 1.25)	92.000	0.354

注：[AI] 活动性指数；[CI] 慢性指数。

表 3 Ⅲ~Ⅴ 型 SLN 发生危险因素的二元 logistic 回归分析

项目	赋值	B	SE	Waldχ ²	P	OR	95%CI
女性	0=男性, 1=女性	3.283	1.477	4.940	0.026	26.645	1.474~481.753
血清 C3 (g/L)	连续型变量	-5.357	2.425	4.882	0.027	0.005	0.000~0.546
常量	-	0.153	1.299	0.014	0.906	1.165	-

2.4 血清 C3 水平与肾脏免疫复合物荧光强度及 AI 的相关性分析

所有性别 SLN 患儿及女性 SLN 患儿的血清 C3

水平与肾脏中 IgA、IgG 和 C3 免疫复合物荧光强度均呈负相关 (P<0.05)。但仅女性 SLN 患儿血清 C3 水平与肾脏病理 AI 呈负相关 (P<0.05)。见表 4。

表 4 血清 C3 水平与 IgG、IgA、C3 免疫复合物荧光强度及 AI 的相关性分析

项目	IgG 免疫复合物荧光强度		IgA 免疫复合物荧光强度		C3 免疫复合物荧光强度		AI	
	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值
血清 C3	-0.404	0.027	-0.631	<0.001	-0.662	<0.001	-0.193	0.307
女性患儿血清 C3	-0.516	0.007	-0.642	<0.001	-0.693	<0.001	-0.441	0.024

注：[AI] 活动性指数。

2.5 治疗和随访信息

1 例 V+Ⅲ型的 10 岁女性 SLN 患儿在治疗 1 个月后因严重肺部感染死亡，余 29 例均随访至 2024 年 1 月。Ⅱ型组随访时长 0.83~10.58 年（中位随访时长 4.59 年），其中 6 例（50%）随访时长超过 5 年。17 例Ⅲ~V 型组患儿随访时长 1.92~15.42 年（中位随访时长 5.34 年），12 例（67%）随访时长超过 5 年。

治疗上，2 例（17%）Ⅱ型组和 11 例（61%）Ⅲ~V 型组患儿在肾穿刺活检后加强治疗（改为糖皮质激素冲击治疗、加用环磷酰胺冲击或其他免疫抑制剂）。截至 2024 年 1 月，Ⅱ型组和Ⅲ~V 型组分别有 67%（8 例）和 78%（14 例）患儿达到用药 LLDAS^[19]（ $P=0.678$ ），分别有 33%（4 例）和 50%（9 例）停用糖皮质激素（ $P=0.465$ ）。肾穿刺活检时，两组患儿中位 eGFR 分别为 174.9（157.7，229.2）mL/(min·1.73 m²) 和 173.8（163.5，193.6）mL/(min·1.73 m²)，差异无统计学意义（ $U=101.00$ ， $P=0.799$ ）。两组患儿中位 eGFR 年下降速度分别为 10.70（3.65，12.72）mL/(min·1.73 m²)/年和 8.61（4.90，13.46）mL/(min·1.73 m²)/年，差异无统计学意义（ $U=97.00$ ， $P=0.462$ ）。Ⅱ型组 3 例患儿达到 CKD 1 期；Ⅲ~V 型组 8 例患儿达到 CKD 1 期，4 例患儿达到 CKD 2 期。

3 讨论

本研究对 30 例 SLN 患儿进行回顾性分析，中位随访时长 61.50 个月，30 例 SLN 患儿中 3 例Ⅱ型和 8 例Ⅲ~V 组患儿进展至 CKD 1 期，4 例Ⅲ~V 型患儿进展至 CKD 2 期。本研究发现女性和低血清补体 C3 水平是儿童Ⅲ~V 型 SLN 发生的危险因素。

本研究中，Ⅲ~V 型 SLN 患儿占比为 60%，这一比例虽然在成人 SLN 患者研究报道的 0~80% 范围内^[5, 23-24]，但高于国外儿童 SLN 回顾性研究所报道的 24%^[11] 和 36%^[12]，这可能与入种差异、样本量差异、不同研究中 SLN 判定标准不同（尿蛋白/尿肌酐 <0.2 mg/mg^[12]，或 24 h 尿蛋白定量

<150 mg^[25] 或 <300 mg^[5] 或 <500 mg^[11]），以及不同医生对 24 h 尿蛋白定量 <500 mg 的 SLE 患者行肾穿刺活检的积极性差异相关。因此，SLN 的存在仍不容忽视，且 SLN 患儿中病理分型Ⅲ级以上的比例并不低。

目前，儿童 SLN 的长期随访数据相对匮乏。Mannemuddhu 等^[12] 的研究显示 7 例增殖型 SLN 患儿在确诊后 1 年全部进展至 CKD 1 期，但该研究并未给出非增殖型 SLN 患儿的随访结果。Fish 等^[26] 的研究纳入 4 例 eGFR ≥ 120 mL/(min·1.73 m²) 且尿蛋白阴性的 SLN 患儿，其中 1 例在确诊后 9 个月进展至 CKD 2 期，1 例在确诊后 66 个月进展至 CKD 1 期。尽管本研究中 17% 的Ⅱ型患儿和 61% 的Ⅲ~V 型患儿在肾穿刺活检后增加了治疗药物的剂量或种类，两组患儿末次随访达到用药 LLDAS 以及停用糖皮质激素的患儿比例不低，但两组患儿的 eGFR 水平仍以相近的速率下降，尤其是Ⅲ~V 型组有 24% 的患儿在确诊后 6.4~10.5 年进展至 CKD 2 期，提示 SLN 患儿虽然经过积极治疗，但远期仍有肾功能进展的风险。SLN 患儿的早期识别仍然是不可忽视的临床问题。

LN 的主要病理机制为自身抗体沉积于肾脏组织，触发补体系统激活，进而引起肾小球和肾小管间质组织的炎症反应^[27-28]。本研究观察到Ⅲ~V 型 SLN 患儿肾组织中 IgG、IgA 及 C3 免疫复合物荧光强度以及 AI 分值显著高于Ⅱ型组，并且与血清 C3 水平具有显著相关性，与 LN 的主要病理机制相符^[28]。在既往对成人或儿童 SLN 的回顾性研究中，血清补体 C3 被广泛报道为 SLN 的危险因素，其他未被广泛报道的危险因素包括 C4^[12]、CH50^[5, 9]、尿单核细胞趋化蛋白 1^[29] 及抗 Sm 抗体^[8]。本研究结果显示，低血清补体 C3 水平为儿童Ⅲ~V 型 SLN 的危险因素之一。

本研究发现女性是Ⅲ~V 型 SLN 患儿的危险因素，仅在女性 SLN 患儿中血清 C3 水平存在显著差异。类似的性别差异在年龄相关性黄斑变性的研究也有报道^[30]。尽管目前没有直接证据表明补体 C3 与性别差异之间存在因果关系，但 Kamitaki

等^[31]研究指出C3的上游补体成分C4基因在SLE、干燥综合征和精神分裂症中的性别差异性易感性中发挥作用,其中C4A和C4B基因拷贝数的变化与SLE和干燥综合征的风险显著相关。当然,极少的样本量也可能是造成性别差异的原因。本研究中男性病例数仅4例,这4例男性患儿均存在抗双链DNA抗体阳性和明显的低补体C3血症(3例为Ⅱ型SLN,补体C3分别为0.27 g/L、0.23 g/L、0.11 g/L;1例为Ⅲ型SLN,补体C3为0.37 g/L)。

本研究为单中心回顾性研究,样本量的限制可能影响亚组分析的能力,尤其是在识别潜在危险因素方面。此外,本研究分析的指标仅限于临床已有的实验室指标。部分指标,如血清抗C1q抗体和抗核糖体蛋白抗体,由于数据不全未能进行分析。因此,未来需要开展多中心SLN病例研究,并纳入新的生物标志物和临床变量^[32],以克服这些局限,从而帮助我们更全面地理解SLN的病理机制和危险因素。

综上所述,Ⅲ~Ⅴ型SLN在SLN患儿中并不少见,且这些患儿远期仍有肾功能进展的风险。女性和低血清补体C3水平是儿童Ⅲ~Ⅴ型SLN的危险因素,可能成为SLN肾穿刺活检的参考依据之一。

作者贡献声明:沈田负责数据分析、数据解释和文章撰写;何庆南、曹艳、党西强、吴小川负责研究设计以及对文章的知识性内容作批评性审阅;章沁负责数据采集;李晓燕负责研究设计、数据采集及论文修改。

利益冲突声明:作者声明无任何利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2012, 59(2): 345-364. PMID: 22560574. PMCID: PMC3348509. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.03.007.
- [2] Chan EY, Yap DY, Wong WT, et al. Long-term outcomes of children and adolescents with biopsy-proven childhood-onset lupus nephritis[J]. *Kidney Int Rep*, 2023, 8(1): 141-150. PMID: 36644360. PMCID: PMC9831948. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.10.014.
- [3] 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. PMID: 27341622. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000317.
- [4] Groot N, Shaikhani D, Teng YKO, et al. Long-term clinical outcomes in a cohort of adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(2): 290-301. PMID: 30152151. PMCID: PMC6590133. DOI: 10.1002/art.40697.
- [5] Zabaleta-Lanz ME, Muñoz LE, Tapanes FJ, et al. Further description of early clinically silent lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2006, 15(12): 845-851. PMID: 17211989. DOI: 10.1177/0961203306070002.
- [6] Gonzalez-Crespo MR, Lopez-Fernandez JJ, Usera G, et al. Outcome of silent lupus nephritis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1996, 26(1): 468-476. PMID: 8870114. DOI: 10.1016/s0049-0172(96)80027-8.
- [7] Wada Y, Ito S, Ueno M, et al. Renal outcome and predictors of clinical renal involvement in patients with silent lupus nephritis[J]. *Nephron Clin Pract*, 2004, 98(4): c105-c111. PMID: 15627787. DOI: 10.1159/000081551.
- [8] Ishizaki J, Saito K, Nawata M, et al. Low complements and high titre of anti-Sm antibody as predictors of histopathologically proven silent lupus nephritis without abnormal urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(3): 405-412. PMID: 25183834. DOI: 10.1093/rheumatology/keu343.
- [9] Zabaleta-Lanz M, Vargas-Arenas RE, Tápanes F, et al. Silent nephritis in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2003, 12(1): 26-30. PMID: 12587823. DOI: 10.1191/0961203303lu259oa.
- [10] Cruchaud A, Chenais F, Fournié GJ, et al. Immune complex deposits in systemic lupus erythematosus kidney without histological or functional alterations[J]. *Eur J Clin Invest*, 1975, 5(3): 297-309. PMID: 1149788. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1975.tb00458.x.
- [11] Wakiguchi H, Takei S, Kubota T, et al. Treatable renal disease in children with silent lupus nephritis detected by baseline biopsy: association with serum C3 levels[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(2): 433-437. PMID: 27900491. DOI: 10.1007/s10067-016-3491-7.
- [12] Mannemuddhu SS, Shoemaker LR, Bozorgmehri S, et al. Does kidney biopsy in pediatric lupus patients "complement" the management and outcomes of silent lupus nephritis? Lessons learned from a pediatric cohort[J]. *Pediatr Nephrol*, 2023, 38(8): 2669-2678. PMID: 36688943. PMCID: PMC10393877. DOI: 10.1007/s00467-022-05859-w.
- [13] 潘海英. 尿常规正常的儿童狼疮性肾炎1例[J]. *实用儿科临床杂志*, 2001, 16(1): 15. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2001.01.039.
- [14] 刘虹, 彭佑铭, 刘伏友, 等. 无肾脏临床表现的Ⅲ+Ⅴ型狼疮性肾炎一例报道[J]. *医学临床研究*, 2007, 24(10): 1824-1825. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2007.10.083.
- [15] Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(2): 521-530. PMID: 14717922. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x.
- [16] Pennesi M, Benvenuto S. Lupus nephritis in children: novel perspectives[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(10): 1841. PMID:

37893559. PMID: PMC10607957.
DOI: 10.3390/medicina59101841.
- [17] 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. PMID: 34856659.
DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210905-00743.
- [18] 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. PMID: 32220834. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-216924.
- [19] 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-S276. PMID: 34556256.
DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
- [20] 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. PMID: 22553077. PMID: PMC3409311. DOI: 10.1002/art.34473.
- [21] 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. PMID: 29459092.
DOI: 10.1016/j.kint.2017.11.023.
- [22] Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al. Definition and initial validation of a lupus low disease activity state (LLDAS)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(9): 1615-1621. PMID: 26458737.
DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207726.
- [23] Mahajan SK, Ordóñez NG, Feitelson PJ, et al. Lupus nephropathy without clinical renal involvement[J]. *Medicine (Baltimore)*, 1977, 56(6): 493-501. PMID: 335188.
DOI: 10.1097/00005792-197711000-00004.
- [24] Miyata M. Clinical and pathological study of lupus nephritis without clinical renal involvement[J]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*, 1993, 35(9): 1051-1058. PMID: 8230815.
- [25] Bennett WM, Bardana EJ, Norman DJ, et al. Natural history of "silent" lupus nephritis[J]. *Am J Kidney Dis*, 1982, 1(6): 359-363. PMID: 7091151. DOI: 10.1016/s0272-6386(82)80007-3.
- [26] Fish AJ, Blau EB, Westberg NG, et al. Systemic lupus erythematosus within the first two decades of life[J]. *Am J Med*, 1977, 62(1): 99-117. PMID: 835595.
DOI: 10.1016/0002-9343(77)90355-2.
- [27] Weinstein A, Alexander RV, Zack DJ. A review of complement activation in SLE[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2021, 23(3): 16. PMID: 33569681. PMID: PMC7875837.
DOI: 10.1007/s11926-021-00984-1.
- [28] Bruschi M, Angeletti A, Prunotto M, et al. A critical view on autoantibodies in lupus nephritis: concrete knowledge based on evidence[J]. *Autoimmun Rev*, 2024, 23(5): 103535. PMID: 38552995. DOI: 10.1016/j.autrev.2024.103535.
- [29] Gouda W, Abd Elaziz Alsaid A, Abbas AS, et al. Silent lupus nephritis: renal histopathological profile and early detection with urinary monocyte chemotactic protein 1[J]. *Open Access Rheumatol*, 2022, 14: 161-170. PMID: 36133925. PMID: PMC9482965. DOI: 10.2147/OARRR.S373589.
- [30] Ma Y, Ding X, Shao M, et al. Association of serum complement C1q and C3 level with age-related macular degeneration in women[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 285-294. PMID: 35058703. PMID: PMC8765539. DOI: 10.2147/JIR.S348539.
- [31] Kamitaki N, Sekar A, Handsaker RE, et al. Complement genes contribute sex-biased vulnerability in diverse disorders[J]. *Nature*, 2020, 582(7813): 577-581. PMID: 32499649. PMID: PMC7319891. DOI: 10.1038/s41586-020-2277-x.
- [32] Renaudineau Y, Brooks W, Belliere J. Lupus nephritis risk factors and biomarkers: an update[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14526. PMID: 37833974. PMID: PMC10572905.
DOI: 10.3390/ijms241914526.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)