

## 幼年特发性关节炎和系统性红斑狼疮患儿的免疫特征<sup>\*</sup>

陶琳琳<sup>1\*\*</sup>, 唐雪梅<sup>2</sup>, 周娟<sup>2</sup>, 丁媛<sup>2</sup>, 朱晓萍<sup>3\*\*\*</sup>

(1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004; 2. 重庆医科大学附属儿童医院 风湿免疫科, 重庆 400014; 3. 贵州医科大学附院 贵州省儿童医学中心, 贵州 贵阳 550004)

**[摘要]** 目的: 分析幼年特发性关节炎(JIA)和系统性红斑狼疮(SLE)患儿细胞及体液免疫特征。方法: 选择JIA患儿66例(JIA组)、SLE患儿50例(SLE组)及健康儿童50例(对照组), 检测JIA组及SLE组儿童血常规(Hb、WBC、PLT)及CRP水平, 比较3组儿童淋巴细胞亚群和免疫球蛋白及补体水平。结果: JIA组CRP及PLT升高率明显高于SLE组( $P < 0.05$ ), JIA组CD4<sup>+</sup>比例高于对照组( $P < 0.05$ ), NK比例低于对照组( $P < 0.05$ ), SLE组CD8<sup>+</sup>高于对照组( $P < 0.05$ ), NK比例低于对照组( $P < 0.05$ ); JIA组IgG、IgM、IgA及C<sub>3</sub>均高于对照组( $P < 0.05$ ), SLE组IgG、IgM、IgA均高于对照组( $P < 0.05$ ), C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>均低于对照组( $P < 0.05$ ), SLE组C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>均低于JIA组( $P < 0.05$ ); JIA组CD4<sup>+</sup>与JADAS-27正相关( $P < 0.05$ ), SLE组CD8<sup>+</sup>与SLEDAI正相关( $P < 0.05$ ), CD8<sup>+</sup>在判断SLE疾病活动中的ROC曲线下面积达0.858。结论: SLE和JIA均存在T细胞亚群失衡和B细胞异常活化以及NK细胞功能降低, 但两种疾病在主导失衡的T细胞亚群、NK功能不足以及补体紊乱方面有明显的不同。

**[关键词]** 幼年特发性关节炎; 系统性红斑狼疮; T淋巴细胞亚群; 免疫球蛋白; 疾病活动评分; 免疫功能

**[中图分类号]** R593.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2017)12-1412-06

**DOI:**10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.12.011

## Immune Features of Juvenile Idiopathic Arthritis and Systemic lupus Erythematosus in Children

TAO Linlin<sup>1</sup>, TANG Xuemei<sup>2</sup>, ZHOU Juan<sup>2</sup>, DING Yuan<sup>2</sup>, ZHU Xiaoping<sup>3</sup>

(1. Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology in Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 400014, Chongqing, China; 3. Guizhou Children's Medical Center, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550001, Guizhou, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the cellular and humoral immune characteristics in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods:** 66 children (JIA group), 50 children with SLE (SLE group) and 50 healthy children (control group) were selected. The blood routine (Hb, WBC, PLT) and CRP levels of children in JIA group and SLE group were measured, and the lymphocyte subsets and immunoglobulin and complement levels were compared in the 3 groups. **Results:** The increase rate of Hb and PLT in JIA group was significantly higher than that in SLE group ( $P < 0.05$ ), and the proportion of CD4<sup>+</sup> in JIA group was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ); the proportion of NK was lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ); CD8<sup>+</sup> in SLE group was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ); CD8<sup>+</sup> and CD19<sup>+</sup> in SLE group were higher than that of JIA group ( $P < 0.05$ ); the proportion of NK in SLE group

<sup>\*</sup> [基金项目] 重庆市科委科研项目 (cstc2014jcyjA10023)

<sup>\*\*</sup> 贵州医科大学 2015 级研究生

<sup>\*\*\*</sup> 通信作者 E-mail: zxp\_1963819@163.com

网络出版时间: 2017-12-18 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20171218.2311.025.html>

was lower than that of JIA group ( $P < 0.05$ ); IgG, IgM, IgA and C3 in JIA group were higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ); IgG, IgM and IgA in SLE group were higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ), and C3 and C4 in SLE group were lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ); C3 and C4 in SLE group were lower than that of JIA group ( $P < 0.05$ ). Positive correlation was between  $CD4^+$  and JADAS-27 in JIA group ( $P < 0.05$ ), and positive correlation was between  $CD8^+$  and SLEDAI in SLE group ( $P < 0.05$ ).  $CD8^+$  is 0.858 under the ROC curve of the SLE disease activity. **Conclusion:** SLE and JIA are in the imbalance of T cell subsets, abnormal activation of B cells and the decrease of NK cell function, but the two diseases are significantly different in the leading disequilibrium of the T cell subgroup, the insufficiency of NK and the complement disorder.

[**Key words**] juvenile idiopathic arthritis; systemic lupus erythematosus; T lymphocyte subsets; immune globulin; disease activity score; immune function

自身免疫性疾病是由于自身免疫耐受缺失或(和)T细胞异常活化导致的自身反应性疾病的统称<sup>[1]</sup>。幼年特发性关节炎(JIA)和系统性红斑狼疮(SLE)是儿童中常见的两类自身免疫性疾病, JIA是一组以慢性关节滑膜炎为主要表现的结缔组织疾病、是儿童致残和失明的主要原因<sup>[2]</sup>, SLE可引起多组织器官损伤甚至导致患儿死亡<sup>[3]</sup>, 两种疾病均严重影响患儿身心健康, 甚至危及生命, 但二者的发病机制目前仍不清楚。近年, 国内外对JIA和SLE患者的免疫功能研究趋于深入, 认为JIA和SLE是淋巴细胞亚群平衡被打破, 过度分化的T淋巴细胞可导致B细胞的多克隆活化和激活, 从而引起自身抗体过度分泌, 可导致系统损害<sup>[4-5]</sup>。针对成人类风湿性关节炎(RA)和SLE免疫功能的研究也发现, T淋巴细胞亚群失衡可能是两种疾病发病的重要原因<sup>[6]</sup>。国内对儿童JIA和SLE免疫功能特征的对比研究尚未见报道, 本文就JIA和SLE患儿体液及细胞免疫特征进行分析, 以探讨这些免疫特征及免疫指标检测在两种疾病诊断和治疗中的应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 对象

选择2014年12月~2016年12月住院的JIA患儿66例(JIA组), 均符合2001年ILAR修订的诊断和分类标准<sup>[7]</sup>。男38例, 女28例, 男:女=1.36:1;年龄6.1~14.8岁, 平均( $10.1 \pm 2.3$ )岁;病程1.6~54个月, 平均( $6.1 \pm 14.8$ )月;多关节型34例, 少关节型32例;采用JADAS-27标准计算疾病活动评分(JADAS)<sup>[8]</sup>。选择同期住院的SLE

患儿50例(SLE组), 均符合1997年美国风湿病协会(ARA)修订的SLE分类标准<sup>[9]</sup>。男8例, 女42例, 男:女=1:5.25;年龄6.2~17.11岁, 平均( $13.1 \pm 4.3$ )岁;病程2.1~60个月, 平均( $8.5 \pm 15.9$ )月;依据SLE疾病活动指数(SLE disease activity index, SLEDAI)对病情活动进行评分(5~9分为轻度;10~14分为中度; $\geq 15$ 分为重度), 轻度活动组8例, 中度活动组26例, 重度活动组16例。两组患儿均为首次诊断, 疾病处于活动期, 且均未使用激素及生物制剂。选择常规健康体检儿童50例(对照组), 男30例, 女20例;年龄1.7~15.4岁, 平均( $6.5 \pm 2.9$ )岁。3组儿童年龄差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 主要仪器与试剂

四色免洗T细胞亚群分析试剂、免疫荧光单克隆抗体及同行对照、FACS Canto II流式细胞仪、FACS溶血素以及绝对计数管(TruCount tube)均购自美国BD Biosciences公司。血清免疫球蛋白测定采用散射比浊法, 检测仪为英国Mininph公司免疫分析系统。

### 1.3 检测方法

全血1000 r/min离心15 min后, 收集血清, 采用英国Mininph公司免疫分析系统对免疫球蛋白IgG、IgM、IgA及补体C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>进行检测。采用流式细胞仪检测T细胞亚群, 取抗凝血100  $\mu$ L加入TruCount试管, 同时加入相应荧光抗体20  $\mu$ L, 并用振荡器混匀, 室温避光孵育15 min后, 加入1  $\times$  FACS溶血素500  $\mu$ L, 室温静置30 min, 振荡器混匀后上机检测, 采用BD FACSDiva软件进行数据分析。采集研究对象静脉血1 mL, 加入EDTA-3K抗凝管内, 按比例稀释后充分混匀, 采用Sys-

mex KX-21 型全自动计数仪检测血红蛋白(Hb)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)及超敏 C 反应蛋白。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。定性资料采用 $\chi^2$  检验,若理论频数 $1 \leq T \leq 5$ ,采用连续校正;定量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,有统计学差异时进一步进行 Tukey's 检验,相关性分析采用 Pearson 直线相关,ROC 曲线进行诊断价值分析,检验水准为  $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 不同水平 Hb、WBC、PLT 及 CPR 的 JIA 和 SLE 患儿比例

JIA 组中 PLT 及 CRP 升高患儿比例明显高于

SLE 组,SLE 组患儿中、重度贫血发生率明显高于 JIA 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

2.2 淋巴细胞亚群

JIA 组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值均高于对照组,NK 细胞比例低于对照组;SLE 组 CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 及 CD19<sup>+</sup> 均高于对照组,NK 细胞比例及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值均低于对照组;SLE 组 CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup> 比例均高于 JIA 组,CD4<sup>+</sup>、NK 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值均低于 JIA 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

2.3 免疫球蛋白及补体水平

JIA 组免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA 及补体 C<sub>3</sub> 水平均高于对照组;SLE 组 IgG、IgM、IgA 水平均高于对照组,补体 C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub> 水平均低于对照组;SLE 组 IgG 水平高于 JIA 组,C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub> 水平均低于 JIA 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 1 JIA 组及 SLE 组不同水平 Hb、WBC、PLT 及 CRP 的患儿比例(n,%)  
Tab.1 The testing result of Hb, WBC, PLT and CRP in JIA and SLE groups

组别	n	Hb(g/L)		WBC(10 <sup>9</sup> /L)		PLT(10 <sup>9</sup> /L)		CRP(mg/L)
		~90	>90~110	总数>10.0	N 升高为主	~100	>300	>8
JIA 组	66	8(12.12)	20(30.30)	12(18.18)	17(25.76)	1(1.52)	36(54.55)	24(36.36)
SLE 组	50	22(44.00)	10(20.00)	4(8.00)	10(20.00)	15(30.00)	3(6.00)	4(8.00)
$\chi^2$		15.078	1.575	1.498	0.528	17.091	27.905	10.997
P		0.000	0.209	0.293	0.467	0.000	0.000	0.001

注:N 表示中性粒细胞百分比

表 2 JIA 组、SLE 组与对照组儿童外周血淋巴细胞亚群比较( $\bar{x} \pm s, \%$ )  
Tab.2 Comparison of lymphocyte subsets in JIA, SLE and control groups

组别	n	CD3	CD4	CD8	CD <sub>16</sub> CD <sub>56</sub>	CD <sub>19</sub>	CD4/CD8
JIA 组	66	69.18 $\pm$ 8.70 <sup>(1)</sup>	38.19 $\pm$ 6.12 <sup>(1)</sup>	29.63 $\pm$ 7.31	14.53 $\pm$ 6.21 <sup>(1)</sup>	14.38 $\pm$ 6.15	1.51 $\pm$ 0.39 <sup>(1)</sup>
SLE 组	50	73.15 $\pm$ 10.46 <sup>(1)</sup>	35.28 $\pm$ 7.28 <sup>(1)(2)</sup>	34.90 $\pm$ 8.21 <sup>(1)(2)</sup>	6.68 $\pm$ 4.53 <sup>(1)(2)</sup>	18.83 $\pm$ 8.61 <sup>(1)(2)</sup>	1.05 $\pm$ 0.34 <sup>(1)(2)</sup>
对照组	50	60.71 $\pm$ 5.30	32.29 $\pm$ 5.60	28.23 $\pm$ 7.56	16.29 $\pm$ 3.14	15.06 $\pm$ 3.27	1.23 $\pm$ 0.39
F		31.700	12.780	26.620	47.570	7.757	11.160
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:CD<sub>16</sub>CD<sub>56</sub>指 NK 细胞,<sup>(1)</sup>与对照组比较, $P < 0.05$ ;<sup>(2)</sup>与 JIA 组比较, $P < 0.05$

表 3 JIA 组、SLE 组与对照组儿童血浆免疫球蛋白及补体水平( $\bar{x} \pm s, g/L$ )  
Tab.3 The level of immune globulin and alexin in JIA, SLE and control groups

组别	n	IgG	IgM	IgA	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>
JIA 组	66	12.29 $\pm$ 3.82 <sup>(1)</sup>	1.72 $\pm$ 0.83 <sup>(1)</sup>	1.79 $\pm$ 0.99 <sup>(1)</sup>	1.26 $\pm$ 0.32 <sup>(1)</sup>	0.25 $\pm$ 0.07
SLE 组	50	17.22 $\pm$ 10.76 <sup>(1)(2)</sup>	1.76 $\pm$ 1.21 <sup>(1)</sup>	2.12 $\pm$ 1.17 <sup>(1)</sup>	0.41 $\pm$ 0.25 <sup>(1)(2)</sup>	0.09 $\pm$ 0.07 <sup>(1)(2)</sup>
对照组	50	7.26 $\pm$ 1.12	1.18 $\pm$ 0.37	0.93 $\pm$ 0.34	0.98 $\pm$ 0.25	0.26 $\pm$ 0.07
F		28.240	5.730	22.660	123.300	93.100
P		0.000	0.004	0.000	0.000	0.000

<sup>(1)</sup>与对照组比较, $P < 0.05$ ;<sup>(2)</sup>与 JIA 组比较, $P < 0.05$

## 2.4 外周血淋巴细胞亚群与疾病活动评分相关性

JIA 组  $CD4^+$  细胞百分比与 JADAS-27 评分呈正相关, 相关系数  $r_1 = 0.31$ ,  $CD4^+/CD8^+$  比值与 JADAS-27 评分呈正相关, 相关系数  $r_2 = 0.38$ , 其余指标与 JADAS-27 无相关性 ( $P > 0.05$ )。SLE 组

$CD8^+$  细胞百分比与 SLEDAI 评分呈正相关, 相关系数  $r_3 = 0.48$ ,  $CD19^+$  细胞百分比与 SLEDAI 呈正相关, 相关系数  $r_4 = 0.41$ , 其余指标与 SLEDAI 无相关性 ( $P > 0.05$ ), 见图 1。

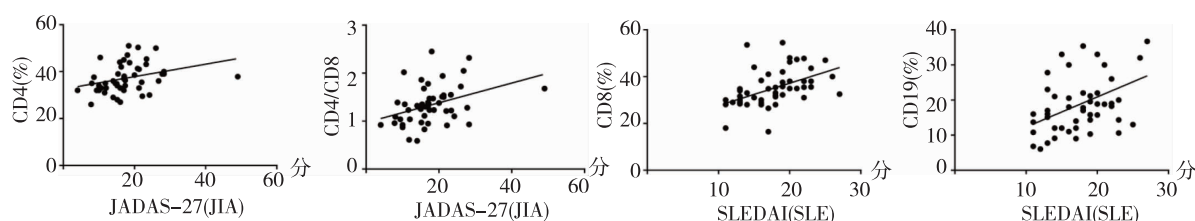


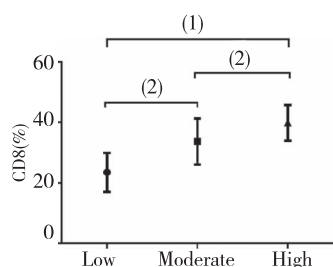
图 1 外周血淋巴细胞亚群与疾病活动评分相关性

Fig. 1 Correlation between disease activity score and peripheral bloodlymphocyte subsets

## 2.5 SLE 活动度与淋巴细胞亚群

分析 SLE 的低度、中度、高度活动度与淋巴细胞亚群关系,  $CD8^+$  T 淋巴细胞百分比在不同活动组间进行比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其余指标比较发现, 差异无统计学意义 ( $P >$

$0.05$ ), 见图 2。进一步采用 ROC 曲线分析发现,  $CD8^+$  T 淋巴细胞曲线下面积 (AUC) 达 0.858, 当  $CD8^+$  T 细胞百分比  $> 31.82\%$  时, 提示疾病可能处于中、高度活动状态, 其敏感性达 0.53, 特异性达 0.98, 见图 3。



两组比较,  $(1) P < 0.001$ ,  $(2) P < 0.05$

图 2 不同疾病活动度 SLE 患者  $CD8^+$  T 细胞百分比

Fig. 2 Correlation between disease activity score and lymphocyte subsets

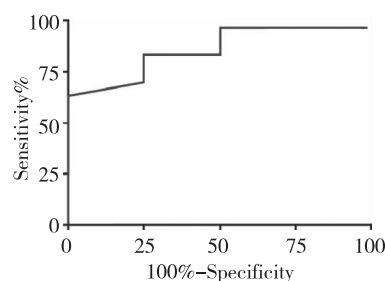


图 3 不同疾病活动度 SLE 患者  $CD8^+$  T 细胞百分比的 ROC 曲线

Fig. 3 ROC curve of percentage of  $CD8^+$  T cells in different disease activity groups of SLE

## 3 讨论

JIA 和 SLE 是儿童风湿性疾病中常见的两种自身免疫性疾病。SLE 可引起多种临床症状, 有部分患儿以关节疼痛为首表现, 这与关节型 JIA 临床表现有相似之处。JIA 和 SLE 的发病机制目前仍不明确。最近有研究发现两者可能有不同的炎症途径和免疫调节特征<sup>[10]</sup>。细胞和体液免疫是触发自身免疫细胞活化的关键因素, 在自身免疫性疾

病中具有重要作用。本文对 JIA 和 SLE 患儿进行淋巴细胞亚群和免疫球蛋白检测, 结果表明, JIA 和 SLE 组均有淋巴细胞亚群失衡表现, 但主导的细胞亚群却各不相同; 两疾病组均有 NK 细胞比例明显降低, 尤以 SLE 组更显著; 两组疾病亦存在体液免疫紊乱现象, 而补系统紊乱表现却截然不同。

淋巴细胞亚群主要分为 T、B 淋巴细胞以及 NK 细胞。淋巴细胞亚群失衡是引起自身免疫性疾病的重要病理机制<sup>[11]</sup>。本研究发现, JIA 和 SLE 组  $CD3^+$  T 淋巴细胞比例较对照组明显升高, 并且

均有 T 淋巴细胞亚群失衡表现,但两疾病组在主导失衡的细胞亚群方面却并不相同,SLE 组以  $CD8^+$  T 淋巴细胞异常表达为主,并与疾病活动正相关,进一步研究发现, $CD8^+$  T 细胞对疾病活动状态具有判断价值。该现象表明  $CD8^+$  T 淋巴细胞在 SLE 中可能发挥重要免疫作用。这与国外成人 SLE 的研究结果一致<sup>[12]</sup>。因此,对具有细胞毒性功能的  $CD8^+$  T 细胞进行检测,不仅可为评估 SLE 患儿疾病活动状态提供参考,而且为判断患儿疾病严重程度提供可量化的参考指标。

与 SLE 淋巴细胞亚群不同,JIA 患儿体内则以  $CD4^+$  T 淋巴细胞异常升高为主,并且与 JIA 患儿疾病活动正相关。国外研究报道,在胶原诱导的关节炎(CIA)动物模型中,发现  $CD4^+$  T 细胞可能对关节软骨具有破坏作用<sup>[13]</sup>。本研究结果发现的 JIA 组中  $CD4^+$  T 细胞的异常升高,可能与 JIA 患儿的关节滑膜炎及局部关节软骨破坏有关。因此,JIA 患儿体内的  $CD4^+$  T 细胞亚群可能是患儿关节损伤严重程度的一项重要参考指标。

B 细胞在自身免疫性疾病中具有多重作用,主要包括:过度分泌自身抗体,向 T 细胞提呈自身抗原等<sup>[14]</sup>。研究发现,在自身抗原触发免疫耐受机制被打破后所形成的自身抗体,可能是引起机体组织脏器损伤的重要原因<sup>[15]</sup>。本研究发现,与 JIA 不同,SLE 患儿外周血中 B 淋巴细胞比例明显升高,并且与疾病活动呈正相关。推测其可能的机制是:SLE 患儿体内活化的 T 细胞可正向激活 B 细胞,引起自身抗体和细胞因子的过度分泌,导致患儿多系统损害,这与本研究中 SLE 组患儿存在贫血及血小板降低相符。

NK 细胞可对 T、B 淋巴细胞发挥负向免疫调节作用<sup>[16]</sup>。本研究显示,JIA 和 SLE 组 NK 细胞比例均明显低于对照组。推测可能由于 JIA 和 SLE 患儿体内 NK 细胞的明显降低,将导致对自身活化的 T、B 淋巴细胞抑制作用减弱,使效应/调节 T 细胞关系失衡及多种自身抗体的过度分泌,最终导致 JIA 和 SLE 自身免疫性疾病的发生。国外研究发现,SLE 中 NK 细胞毒性功能明显降低的患儿并发感染的风险将会明显增加<sup>[17]</sup>。本研究发现,JIA 组和 SLE 组虽均有 NK 细胞的降低,但 SLE 组较 JIA 组降低却更为显著,这可能是导致 SLE 患儿更易

并发感染,重者甚至导致死亡的重要原因。因此,NK 细胞亚群检测,可能在评估患儿感染风险中具有一定的提示意义。

本研究结果也显示 JIA 和 SLE 组均存在体液免疫紊乱,主要表现为免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 水平明显升高。可能的机制是:B 淋巴细胞异常增殖、分化和激活后,可触发体内多种免疫球蛋白的大量释放。同时本研究发现,JIA 组和 SLE 组中补体系统存在明显差异:JIA 组补体  $C_3$ 、 $C_4$  较对照组明显升高,而 SLE 组却较对照组明显降低。可能由于 SLE 体内抗体与抗原结合后所形成的免疫复合物,激活补体系统,导致补体的消耗性降低<sup>[18]</sup>。

综上所述,细胞和体液免疫紊乱贯穿 JIA 和 SLE 的整个发病过程。T 细胞亚群失衡和 B 细胞异常活化以及 NK 细胞功能降低,自身抗体及免疫复合物产生和补体调节紊乱,共同参与自身免疫活化过程,导致自身组织损伤和慢性炎症的发生。但两种疾病在主导失衡的 T 细胞亚群、NK 功能不足以及补体紊乱方面却有明显的不同。因此,研究 JIA 和 SLE 患儿细胞及体液免疫特征,有助于了解两种自身免疫疾病免疫特征的共性及各自的特性,从而为临床诊断和评估疾病活动提供重要参考依据。

## 4 参考文献

- [1] Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease[J]. *Lancet*, 2013 (382):819–831.
- [2] Martini A. Juvenile idiopathic arthritis[M]. Springer Berlin Heidelberg, 2012:32–36.
- [3] Muñoz LE, Janko C, Schulze C, et al. Autoimmunity and chronic inflammation—two clearance-related steps in the etiopathogenesis of SLE[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2010(1):38–43.
- [4] Miao J, Qiu F, Li T, et al. Circulating angiogenic T cells and their subpopulations in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Mediators of Inflammation*, 2016 (10):142–146.
- [5] Piantoni S, Scarsi M, Andreoli L, et al. The increase of circulating  $CD4^+$  T-cells with effector phenotype in patients with systemic lupus erythematosus may be reverted after belimumab therapy[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016(Suppl 1):A23–A24.

- [6] Haselmayer P, Camps M, Liubujalski L, et al. THU0275 pharmacodynamic modeling of BTK occupancy versus efficacy in RA and SLE models using the novel specific BTK inhibitor M2951[J]. 2016(Suppl 2):286–287.
- [7] Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001[J]. J Rheumatol, 2004(2):390–392.
- [8] Consolaro A, Ruperto N, Bracciolini G, et al. Defining criteria for high disease activity in juvenile idiopathic arthritis based on the juvenile arthritis disease activity score[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2014(7):1380–1383.
- [9] Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis & Rheumatology, 1997(9):1725.
- [10] Boilard E, Blanco P, Nigrovic PA. Platelets: active players in the pathogenesis of arthritis and SLE[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2012(9):534–542.
- [11] Bradley SJ, Suarezfueyo A, Moss DR, et al. T cell transcriptomes describe patient subtypes in systemic lupus erythematosus[J]. Plos One, 2015(11):e0141171.
- [12] Tsuchiya M, Giuliani A, Hashimoto M, et al. Emergent self-organized criticality in gene expression dynamics: Temporal development of global phase transition revealed in a cancer cell line[J]. Plos One, 2015(6):17–26.
- [13] Jansen DT, Bannoudi HE, Arens R, et al. Abatacept decreases disease activity in the absence of CD4<sup>+</sup> T cells in a collagen-induced arthritis model[J]. Arthritis Research & Therapy, 2015(1):220–225.
- [14] Chimen M, Mcgettrick HM, Apta B, et al. Homeostatic regulation of T cell trafficking by a B cell-derived peptide is impaired in autoimmune and chronic inflammatory disease[J]. Nature Medicine, 2015(5):467–471.
- [15] Becker AM, Dao KH, Han BK, et al. SLE peripheral blood B cell, T cell and myeloid cell transcriptomes display unique profiles and each subset contributes to the interferon signature[J]. Plos One, 2013(6):e67003.
- [16] Michel T, Poli A, Cuapio A, et al. Human CD56 bright NK cells: An Update[J]. Journal of Immunology, 2016(7):2923.
- [17] Kis-Toth K, Comte D, Karampetsou MP, et al. Selective loss of signaling lymphocytic activation molecule family member 4-positive CD8<sup>+</sup> T Cells contributes to the decreased cytotoxic cell activity in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis & Rheumatology, 2016(1):164–173.
- [18] Vignesh P, Rawat A, Sharma M, et al. Complement in autoimmune diseases[J]. Clinica Chimica Acta, 2017(465):123–130.

(2017-09-20 收稿, 2017-11-28 修回)

中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 乐 萍

