

• 论 著 •

抗 La/SSB 抗体在系统性红斑狼疮患者中的临床意义探讨*

张乃丹, 刘利洪, 孙家祥, 袁成良[△]

德阳市人民医院检验科, 四川德阳 618000

摘要:目的 了解抗 La/SSB 抗体在系统性红斑狼疮(SLE)患者中的临床意义及与抗 La/SSB 抗体相关的影响因素。方法 纳入德阳市人民医院 195 例系统性红斑狼疮患者, 收集受试者临床资料和检测指标, 分析抗 La/SSB 抗体阳性患者(SLE-SSB 组)与抗 La/SSB 抗体阴性患者(SLE 组)上述资料分布差异及影响抗 La/SSB 抗体的独立相关因素。结果 两组性别、抗核抗体(ANA)滴度、抗双链 DNA 抗体滴度、抗干燥综合征 A 抗体百分率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组中度及以上贫血百分率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。SLE-SSB 组胱抑素 C 和免疫球蛋白 G 水平高于 SLE 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 抗 La/SSB 抗体阳性的 SLE 患者器官/系统受累比较少见, 临床损害主要以中度及以上贫血为主要表现, 实验室检查方面表现为高滴度的 ANA 和免疫球蛋白 G, 值得临床医师的关注。

关键词:抗 La/SSB 抗体; 实验室指标; 器官/系统受累; 系统性红斑狼疮

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.14.007

中图法分类号:R593.2

文章编号:1673-4130(2022)14-1694-05

文献标志码:A

Clinical significance of anti-La/SSB antibody in patients with systemic lupus erythematosus*

ZHANG Naidan, LIU Lihong, SUN Jiaxiang, YUAN Chengliang[△]

Department of Clinical Laboratory, Deyang People's Hospital, Deyang, Sichuan 618000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of anti-La/SSB antibody in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and the influencing factors related to anti-La/SSB antibody. **Methods** A total of 195 patients with SLE were included in the People's Hospital of Deyang City. Clinical data and laboratory indicators were collected, and the differences of the above data distribution and independent correlation factors influencing anti-La/SSB antibody were analyzed between the positive anti-La/SSB antibody patients (SLE-SSB group) and the negative anti-La/SSB antibody patients (SLE group). **Results** There were statistically significant differences in gender, ANA titer, anti-double-stranded DNA antibody titer and percentages of anti-Sjögren's syndrome A antibody between the two groups ($P < 0.05$). There was statistical significance in the percentages of moderate or above anemia between the two groups ($P < 0.05$). Cystatin C and IgG in SLE-SSB group were higher than those in SLE group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Organ/system involvement is relatively rare in SLE patients with positive anti-La/SSB antibody. The clinical damage is mainly manifested by moderate or above anemia, and laboratory examination shows high titers of ANA and IgG, which is worth the attention of clinicians.

Key words: anti-La/SSB antibody; laboratory indicator; organ/system involvement; systemic lupus erythematosus

系统性红斑狼疮(SLE)患者血液中存在多种自身抗体和炎症因子, 在疾病的诊断和病情复发监测中具有重要的作用。抗干燥综合征 B 抗体又称抗 La 抗体, 是抗可提取性核抗原(ENA)自身抗体的重要组成部分, 主要出现在干燥综合征患者, 其次为 SLE 患

者^[1]。已有研究提示, 虽然 SLE 患者中抗 La/SSB 抗体阳性率随患者年龄增加而增加, 但是抗 La/SSB 抗体阳性的 SLE 患者器官受累却相对少见^[2]。为了解抗 La/SSB 抗体在 SLE 患者中的临床意义及与抗 La/SSB 抗体相关的影响因素, 现对 2016 年 1 月至

* 基金项目: 成都中医药大学医院专项课题(YYZX2019026); 成都中医药大学校级教育教学改革研究项目(JGJD201933); 四川省医学会项目(2019HR35)。

作者简介: 张乃丹, 女, 主管技师, 主要从事临床免疫与自身免疫性疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail: 13568235628@163.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220630.1121.002.html\(2022-07-01\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220630.1121.002.html(2022-07-01))

2020 年 12 月德阳市人民医院抗 La/SSB 抗体阳性的 SLE 患者的临床和实验室检测指标特征进行分析。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对 2016 年 1 月至 2020 年 12 月在德阳市人民医院诊断为 SLE 的 195 例患者进行了回顾性研究。本研究共纳入 195 例 SLE 患者,将其中抗 La/SSB 抗体阳性患者 91 例作为试验组,将 104 例抗 La/SSB 抗体阴性患者作为对照组,对上述 195 例患者进行抗 ENA 抗体谱 7 项检测,包括抗核糖核抗原抗体、抗 Sm 抗体、抗 Ro52/SSA 抗体、抗 Ro60/SSA 抗体、抗 La/SSB 抗体、抗 DNA 拓扑异构酶 I 抗体和抗组氨酰 tRNA 合成酶抗体。SLE 分类诊断标准参考欧洲风湿病学会/美国风湿病学会 2019 年新标准^[3]。SLE 患者疾病活动度判断由 2 名风湿免疫科医生基于 SLE 活动指数-2000 (SLE-DAI) 进行评估。本研究遵循赫尔辛基宣言,并经德阳市人民医院伦理委员会批准(注册号:ChiCTR2000032468),所有入组病例均获得使用其临床资料和实验室数据的知情同意。

1.2 临床数据 通过病历和实验室信息系统导出人口学和实验室信息。病历信息包括性别、年龄、SLE 的临床损害、随访时间、SLE-DAI 评分,临床实验室信息包括抗核抗体 (ANA)、抗双链 DNA 抗体和抗 ENA 抗体谱。肝功能实验室检测包括总胆红素、直接胆红素、总蛋白、清蛋白、天门冬氨酸转氨酶 (AST)、丙氨酸氨基转氨酶 (ALT)、 γ -谷氨酰基转移酶 (GGT) 和碱性磷酸酶 (ALP)。肾功能实验室检测包括尿素氮、血肌酐、血尿酸和胱抑素 C。血脂检测指标包括甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)。

血清免疫项目包括免疫球蛋白 G (IgG)、IgA、IgM、补体 C3、补体 C4。血细胞分析包括白细胞计数 (包括中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞)、红细胞计数、血红蛋白和血小板计数。

1.3 方法 抗 ENA 抗体谱检测采用 Rayto Blo-tray933 全自动蛋白印迹仪,试剂为诺博克-ANA-15 检测试剂盒 (条带酶免疫分析法),ANA 和抗双链 DNA 抗体检测采用欧蒙抗双链 DNA 试剂盒 (间接免疫荧光法)。免疫球蛋白和补体检测采用 Siemens BN II 特定蛋白分析仪及配套试剂,肝肾功和血脂检测采用西门子 ADVIA 2400 全自动生化分析仪及配套试剂,外周血细胞分析采用希森美康 XE-5000TM 血液学分析仪及配套试剂。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件包进行数据分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。分类变量以百分比和频率表示。组间比较首先行正态检验,符合正态分布采用独立样本 t 检验;不符合正态分布采用 wilcoxon 秩和检验。二项 logistic 回归分析将 $P \leq 0.15$ 作为假定危险因素纳入多元 (调整) 模型的条件。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床特征和抗 ENA 抗体谱检测结果比较 SLE-SSB 组年龄、病程和 SLE-DAI 评分与 SLE 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组抗 ENA 抗体谱中抗核糖核抗原抗体、抗 Sm 抗体、抗 DNA 拓扑异构酶 I 抗体和抗组氨酰 tRNA 合成酶抗体百分率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组性别、ANA 滴度、抗双链 DNA 抗体滴度和抗 SSA 抗体百分率比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床特征和抗 ENA 抗体谱检测结果比较

项目	SLE-SSB 组 ($n=91$)	SLE 组 ($n=104$)	χ^2/F	P
性别(男/女, n/n)	3/88	13/91	5.458	0.034
年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	38.1(24.0, 55.0)	36.3(23.0, 51.0)	1.718	0.191
病程 [$M(P_{25}, P_{75})$, 个月]	53.1(6.0, 108.0)	71.8(12.0, 120.0)	1.787	0.074
SLE-DAI 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	15.4(8.0, 24.0)	13.4(6.0, 22.0)	0.103	0.748
ANA 滴度 [$M(P_{25}, P_{75})$]	1 000(320, 3 200)	320(100, 320)	9.252	<0.001
抗双链 DNA 抗体滴度 [$M(P_{25}, P_{75})$]	10.0(1.0, 32.0)	1.0(1.0, 32.0)	1.974	0.048
抗核糖核抗原抗体百分率 [$n(\%)$]	42.00(46.15)	63.00(60.58)	1.514	0.262
抗 Sm 抗体百分率 [$n(\%)$]	33.00(36.26)	49.00(47.12)	0.854	0.392
抗干燥综合征 B 抗体百分率 [$n(\%)$]	84.00(92.31)	102.00(98.08)	3.669	0.045
抗 DNA 拓扑异构酶 I 抗体百分率 [$n(\%)$]	1.00(1.10)	1.00(0.96)	0.009	0.924
抗组氨酰 tRNA 合成酶抗体百分率 [$n(\%)$]	1.00(1.10)	0.00(0.00)	1.149	0.284

2.2 两组器官/系统受累百分率比较 两组 SLE 患者所致各类器官/系统受累中,狼疮性肾炎的占比最高,两组患者狼疮性肾炎百分率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者神经精神系统损害、关节炎、皮肤损害、浆膜炎和心包炎、白细胞降低和血小板降低的百分率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组中度及以上贫血百分率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组常规实验室指标水平比较 SLE-SSB 组胱抑素 C 和 IgG 高于 SLE 组,差异有统计学意义($P<0.05$);而 SLE-SSB 组补体 C3、HDL-C、LDL-C、TC、血红蛋白、红细胞计数、单核细胞绝对值和嗜碱性粒细胞绝对值低于 SLE 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组间其他实验室指标水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 抗 La/SSB 抗体影响因素的二分类变量 Logistic 回归分析 在调整了性别因素的影响后,SLE-SSB 组 ANA 滴度和血清 IgG 水平依然高于 SLE 组,差异

有统计学意义($P<0.05$),而本研究中的其他实验室指标对 SLE 患者血清抗 La/SSB 抗体的水平无显著性影响($P>0.05$)。见表 4。

表 2 两组器官/系统受累百分率比较[n(%)]

器官/系统受累	SLE-SSB 组 (n=91)	SLE 组 (n=104)	χ^2	P
狼疮性肾炎	61.00(67.03)	66.00(63.46)	0.273	0.602
神经精神系统损害	14.00(15.38)	11.00(10.58)	1.004	0.316
关节炎	19.00(20.88)	28.00(26.92)	0.969	0.325
皮肤损害	34.00(37.36)	44.00(42.31)	0.495	0.482
浆膜炎	37.00(40.66)	33.00(31.73)	1.681	0.195
心包炎	39.00(42.86)	33.00(31.73)	2.580	0.108
白细胞降低*	23.00(25.27)	28.00(26.92)	0.068	0.794
中度及以上贫血**	27.00(29.67)	18.00(17.31)	4.179	0.041
血小板降低***	18.00(19.78)	20.00(19.23)	0.009	0.923

注: * 表示白细胞计数 $<4.0\times10^9/L$, ** 表示血红蛋白 $<90\text{ g/L}$, *** 表示血小板计数 $<100\times10^9/L$ 。

表 3 两组常规实验室指标水平比较

实验室指标	SLE-SSB 组(n=91)	SLE 组(n=104)	Z/t	P
肝功能指标				
总胆红素[M(P ₂₅ ,P ₇₅),μmol/L]	7.30(4.10,10.05)	10.25(5.50,10.70)	-1.574	0.115
直接胆红素[M(P ₂₅ ,P ₇₅),μmol/L]	3.34(2.00,4.10)	3.86(1.90,4.20)	-0.628	0.530
总蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	64.65±12.78	61.06±12.17	-0.803	0.422
清蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	33.17±8.53	34.67±8.56	-1.191	0.234
AST[M(P ₂₅ ,P ₇₅),U/L]	32.44(17.00,40.00)	34.64(17.00,46.00)	-0.477	0.633
ALT[M(P ₂₅ ,P ₇₅),U/L]	23.58(13.00,24.00)	19.00(11.00,37.00)	-1.169	0.242
GGT[M(P ₂₅ ,P ₇₅),U/L]	42.65(13.00,46.00)	49.39(14.00,48.00)	-0.550	0.583
ALP[M(P ₂₅ ,P ₇₅),U/L]	71.83(46.00,78.50)	66.05(49.00,69.00)	-0.250	0.802
肾功能指标				
尿素氮[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mL/min]	7.99(4.47,10.50)	7.86(4.26,8.70)	-0.547	0.584
血肌酐[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	99.78(50.75,103.25)	87.85(53.00,96.78)	-0.448	0.654
胱抑素 C[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mg/L]	1.75(1.07,1.91)	1.54(0.99,1.79)	-2.368	0.018
血尿酸[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	346.34(258.50,403.00)	341.78(260.00,406.00)	-0.264	0.792
血脂检测指标				
甘油三酯[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	1.84(1.10,2.23)	1.85(1.09,2.36)	-0.562	0.574
总胆固醇[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	4.37(3.38,5.23)	4.91(3.83,5.54)	-2.691	0.007
HDL-C[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	1.28(0.92,1.65)	1.51(1.10,1.91)	-2.645	0.008
LDL-C[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	2.31(1.56,2.71)	2.61(1.92,3.03)	-2.123	0.034
血清免疫指标				
IgG[M(P ₂₅ ,P ₇₅),g/L]	17.60(11.05,21.50)	11.65(8.36,13.90)	-4.842	<0.001
IgA[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mg/L]	2 695.91(1 400.00,3 540.00)	2 463.00(1 690.00,2 930.00)	-0.869	0.385
IgM[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mg/L]	1 318.70(604.50,1 405.00)	1 006.29(556.00,1 320.00)	-0.268	0.789
补体 C3[M(P ₂₅ ,P ₇₅),g/L]	0.51(0.28,0.69)	0.63(0.42,0.71)	-2.195	0.028
补体 C4[M(P ₂₅ ,P ₇₅),g/L]	1.94(0.14,3.34)	1.54(0.12,2.59)	-0.887	0.375

续表 3 不同组实验室指标水平比较

实验室指标	SLE-SSB 组(<i>n</i> =91)	SLE 组(<i>n</i> =104)	<i>Z</i> / <i>t</i>	<i>P</i>
血细胞分析				
白细胞计数[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),×10 ⁹ /L]	5.93(4.16,7.15)	6.57(4.29,8.12)	−0.979	0.346
红细胞计数($\bar{x}\pm s$,×10 ¹² /L)	3.61±0.75	3.87±0.73	−0.943	0.020
血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	103.87±20.98	114.40±22.44	−3.159	0.002
血小板[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),×10 ⁹ /L]	155.35(101.00,196.00)	153.34(107.00,197.00)	−0.033	0.974
中性粒细胞绝对值[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),×10 ⁹ /L]	4.36(2.72,5.54)	4.89(2.85,6.13)	−1.082	0.279
淋巴细胞绝对值[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),×10 ⁹ /L]	1.18(0.82,1.62)	1.25(0.77,1.58)	−1.146	0.252
单核细胞绝对值[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),×10 ⁹ /L]	0.39(0.25,0.58)	0.45(0.30,0.58)	−2.183	0.029
嗜酸性粒细胞绝对值[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),×10 ⁹ /L]	0.03(0.01,0.04)	0.04(0.01,0.05)	−1.808	0.071
嗜碱性粒细胞绝对值[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),×10 ⁹ /L]	0.01(0.00,0.01)	0.02(0.01,0.02)	−2.776	0.006

表 4 二分类变量 Logistic 回归分析影响抗 La/SSB 抗体的实验室指标

项目	β	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
病程	−0.003	0.804	0.370	0.998	0.992~1.003
ANA 滴度	1.549	3.933	0.048	4.707	1.016~21.665
抗双链 DNA 抗体	0.445	2.295	0.130	1.560	0.878~2.773
抗干燥综合征 A 抗体	0.722	2.283	0.131	2.058	0.807~5.246
总胆红素	−0.021	0.148	0.700	0.975	0.880~1.090
胱抑素 C	0.180	0.791	0.347	1.165	0.805~1.782
总胆固醇	−0.491	0.537	0.463	0.612	0.175~2.585
HDL-C	−0.246	0.163	0.686	0.782	0.245~2.531
LDL-C	0.460	0.315	0.574	1.584	0.274~7.183
IgG	0.127	9.334	0.002	1.135	1.047~1.222
补体 C3	−1.043	1.024	0.311	0.352	0.053~2.525
红细胞计数	0.313	0.228	0.633	1.368	0.380~5.199
血红蛋白	−0.022	1.094	0.296	0.978	0.937~1.019
单核细胞绝对值	−0.974	0.736	0.391	0.378	0.041~3.492
嗜酸性粒细胞绝对值	−0.197	0.577	0.447	0.821	0.001~1.628
嗜碱性粒细胞绝对值	0.797	0.571	0.450	2.218	0.000~5.791

3 讨 论

SLE 是一组病因不明的异质性疾病,其典型特征为产生针对真核细胞及核抗原的多种自身抗体^[4]。抗 La/SSB 抗体是 SLE 患者中较为常见的一种自身抗体,早期研究表明,SLE 患者中抗 La/SSB 抗体阳性率在女性 SLE 患者中约为 18.5%,并与患者发生 SLE 和干燥综合征等重叠综合征有关^[5]。已有研究提示,抗 La/SSB 抗体与 SLE 患者发生脱发、浆膜炎和继发性干燥综合征的发生率有关^[6-7]。有研究报道,虽然在 SLE 继发性干燥综合征患者中女性的发病率更高,但是肾损害的发生率更低^[8]。本研究结果显示,SLE-SSB 组女性患者比例更高,提示 SLE 的女性患者更易出现抗 La/SSB 抗体。同时本研究结果提示

SLE-SSB 组患者临床表现为抗 La/SSB 抗体阳性,同时伴有高滴度的 ANA 和抗双链 DNA 抗体,但与患者的疾病活动度未见显著相关。这与既往研究认为高滴度的 ANA 和抗双链 DNA 抗体与 SLE 疾病活动度有关相矛盾^[9-11]。因此,充分认识抗 La/SSB 抗体在 SLE 患者中的意义,有助于对 SLE 进行亚型区分,更好地进行疾病治疗。

本研究显示,两组患者中度及以上贫血百分率比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。已有研究显示,在老年 SLE 患者相关的血细胞减少症中,白细胞计数减少与 ANA 滴度的高低和是否存在抗双链 DNA 抗体有关,未见与抗 La/SSB 抗体显著关联^[12]。在儿童 SLE 患者中,研究结果提示抗 La/SSB 抗体与患者发生血小板减少有关^[13]。本研究结果提示,抗 La/SSB 抗体与 SLE 患者血液系统损害的分析因注意年龄因素的影响,值得临床医生关注。本研究结果显示,SLE-SSB 组存在多项常规实验室指标异常。已有研究显示,在 SLE 继发干燥综合征患者中,IgG、抗 La/SSB 抗体和类风湿因子的水平更高^[14]。另有研究对抗 Ro/SSA 抗体和抗 La/SSB 抗体阳性的 SLE 患者进行了蛋白组学分析,发现类风湿因子和 IgG 的水平均升高。该研究同时还发现在 SSA/SSB SLE 亚组患者中,血浆Ⅱ型细胞骨架 7、非受体酪氨酸蛋白激酶 TYK2 和转录因子 ETV7 水平升高,提示抗 SSA/SSB 抗体与该亚组患者干扰素 α(IFN-α)激活有关,基于抗自身抗体对 SLE 患者进行分层可能是了解潜在病理生理学和改善针对靶向治疗的一种重要方式^[15-17]。本研究在调整了性别因素的影响后,SLE-SSB 组 ANA 滴度和 IgG 水平依然高于 SLE 组,本研究中二分类变量 Logistic 回归分析也提示,抗 La/SSB 抗体与性别密切相关,提示关于抗自身抗体在 SLE 患者中的研究应在校正性别等因素后进行回归分析,这对于明确自身抗体在 SLE 中的临床意义是非常必要的。

本次研究同时存在不足之处:由于本研究为回顾性研究,对于研究对象的随访资料收集不足,未能进一步探讨抗 La/SSB 抗体与 SLE 患者生存率或疾病复发率之间的关系;由于缺少对上述抗 La/SSB 抗体患者进行荧光素染色/非刺激全唾液液流和唇部活检等检查,暂时无法探讨本地区抗 La/SSB 抗体与 SLE 继发干燥综合征之间的关系,今后还应该进一步完善相关检查,进一步完善抗 La/SSB 抗体在 SLE 患者中的临床意义。

综上所述,抗 La/SSB 抗体阳性的 SLE 患者器官/系统受累比较少见,临床损害主要以中度及以上贫血为主要表现,实验室检查方面表现为高滴度的 ANA 和 IgG,这值得引起临床医师的关注,对 SLE 患者进行分层诊断和治疗具有重要意义。

参考文献

[1] NOVAK G V, MARQUES M, BALBI V, et al. Anti-RO/SSA and anti-La/SSB antibodies: association with mild lupus manifestations in 645 childhood-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16 (2): 132-135.

[2] HERNÁNDEZ-MOLINA G, ZAMORA-LEGOFF T, ROMERO-DÍAZ J, et al. Predicting Sjögren's syndrome in patients with recent-onset SLE [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(8): 1438-1442.

[3] JOHNSON S R, BRINKS R, COSTENBADER K H, et al. Performance of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in early disease, across sexes and ethnicities[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(10): 1333-1339.

[4] AMBROSE N, MORGAN T A, GALLOWAY J, et al. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups[J]. *Lupus*, 2016, 25(14): 1542-1550.

[5] BAGLIANO G, OSSICINI L. The adsorption of metal from HF-HC10-4 mixtures on some ion exchange papers [J]. *J Chromatogr*, 1966, 21(3): 499-502.

[6] RAO L, LIU G, LI C, et al. Specificity of anti-SSB as a diagnostic marker for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5 (6): 1710-1714.

[7] ABID N, KHAN A S, AL OTAIBI F H. Systemic lupus erythematosus(SLE) in the eastern region of Saudi arabia: a comparative study[J]. *Lupus*, 2013, 22 (14): 1529-1533.

[8] RUACHO G, KVARNSTROM M, ZICKERT A, et al. Sjogren syndrome in systemic lupus erythematosus; a subset characterized by a systemic inflammatory state [J]. *J Rheumatol*, 2020, 47(6): 865-875.

[9] SUURMOND J, ATISHA-FREGOSO Y, BARLEV A N, et al. Patterns of ANA+B cells for SLE patient stratification[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(9): e127885.

[10] TSUJI H, OHMURA K, JIN H, et al. Anti-dsDNA antibodies recognize DNA presented on HLA class II molecules of systemic lupus erythematosus risk alleles[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 74(1): 105-111.

[11] LI W, LIU S, ZHONG L, et al. Clinical and laboratory features, disease activity, and outcomes of juvenile systemic lupus erythematosus at diagnosis: a single-center study from southern China[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40 (11): 4545-4552.

[12] BOHM I. Nuclear-targeting autoantibodies induced nuclear PARP cleavage accompanied by more pronounced decrease of peripheral white blood cells than Ro/SSA and La/SSB antigen-targeting autoantibodies [J]. *J Clin Immunol*, 2005, 25(2): 99-105.

[13] GONZALEZ-NARANJO L A, BETANCUR O M, AL ARCON G S, et al. Features associated with hematologic abnormalities and their impact in patients with systemic lupus erythematosus: data from a multiethnic latin American cohort[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 45(6): 675-683.

[14] RUACHO G, KVARNSTRÖM M, ZICKERT A, et al. Sjögren syndrome in systemic lupus erythematosus; a subset characterized by a systemic inflammatory state [J]. *J Rheumatol*, 2020, 47(6): 865-875.

[15] CONTRERAS-CUBAS C, GARCIA-ORTIZ H, VELA ZQUEZ-CRUZ R, et al. Catalytically impaired TYK2 variants are protective against childhood-and adult-onset systemic lupus erythematosus in mexicans[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 12165.

[16] HEDLUND M, THORLACIUS G E, IVANCHENKO M, et al. Type I IFN system activation in newborns exposed to Ro/SSA and La/SSB autoantibodies in utero [J]. *RMD Open*, 2020, 6(1): e000989.

[17] OKE V, BRAUNER S, LARSSON A, et al. IFN-lambda1 with Th17 axis cytokines and IFN-alpha define different subsets in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 139.