

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.009

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.009>

儿童系统性红斑狼疮患者外周血淋巴细胞表面CD95的表达及临床意义

石海涛, 张春莲

(北京儿童医院顺义妇儿医院皮肤性病科, 北京 101300)

[摘要] 目的: 探讨儿童系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)外周血淋巴细胞表达CD95的特征及与疾病活动性和其他免疫学指标间的关系。方法: 使用流式细胞术检测60例SLE患儿和20例对照外周血T淋巴细胞亚群和B淋巴细胞表面CD95的表达, 并分析其与SLE疾病活动性以及实验室检查之间的关系。结果: 初发SLE患儿外周血中CD4⁺T细胞表面CD95的表达显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 初发SLE患儿外周血中CD19⁺B细胞表面CD95的表达显著高于健康儿童($P<0.05$); CD19⁺CD95⁺ B细胞的比例和SLE疾病活动性呈正相关($r=0.4$, $P<0.05$); CD4⁺CD95⁺T细胞的比例和SLE疾病活动性呈正相关($r=0.3$, $P<0.05$), CD4⁺CD95⁺T细胞的比例和外周血抗双链DNA抗体(anti-dsDNA Abs)的水平呈正相关($r=0.2$, $P<0.05$); 治疗后SLE患儿外周血中CD19⁺CD95⁺ B细胞和CD4⁺CD95⁺T细胞的比例均有显著下降, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论: 儿童SLE患者外周血中淋巴细胞表达CD95的水平显著升高, 且与SLE的疾病活动性及血清中抗双链DNA抗体相关, 可以作为SLE的评价指标。

[关键词] 儿童; 系统性红斑狼疮; T淋巴细胞; B淋巴细胞; CD95

Expression and significance of CD95 in peripheral blood lymphocytes of children with new-onset systemic lupus erythematosus

SHI Haitao, ZHANG Chunlian

(Department of Dermatology, Shunyi Women and Children's Hospital of Beijing Children's Hospital, Beijing 101300, China)

Abstract **Objective:** To investigate the expression of CD95 in peripheral blood lymphocytes of children with systemic lupus erythematosus (SLE) and its relationship with disease activity and other immunological parameters. **Methods:** Flow cytometry was used to detect the expression of CD95 on T and B lymphocytes in peripheral blood of 60 children with SLE and 20 healthy children, and analyze the relationship between the expression of CD95 and disease activity. **Results:** The expression of CD95 in CD4⁺ T cells in peripheral blood of children with SLE was significantly higher than that of healthy children. The expression of CD95 in CD19⁺ B in peripheral blood of children with SLE was significantly higher than that of healthy children. The proportion of CD4⁺ CD95⁺ T

收稿日期 (Date of reception): 2017-05-11

通信作者 (Corresponding author): 张春莲, Email: chunlianzhangbj@126.com

cells was positively correlated with SLE disease activity. The proportion of CD19⁺ CD95⁺ B cells was positively correlated with SLE disease activity. The proportion of CD4⁺ CD95⁺ T cells was positively correlated with the level of anti-double stranded DNA antibody (anti-dsDNA Abs) in peripheral blood. **Conclusion:** The expression level of CD95 in peripheral blood lymphocytes of children with SLE is significantly increased, and the activity of SLE is correlated with the activity of SLE and anti-double stranded DNA antibody in serum.

Keywords children; systemic lupus erythematosus; T lymphocytes; B lymphocytes; CD95

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)为累及全身多器官和组织的,以免疫系统异常为特征的系统性自身免疫性疾病。其中,儿童SLE指发病时间在青春期前后的SLE,约占所有SLE患者的25%。儿童SLE相较于成人SLE的临床表现更为严重,在儿童SLE患者中更易出现狼疮肾炎、神经精神病变及三系细胞减少等临床症状^[1]。深入研究儿童SLE的发病机制对提高诊治水平具有重要的意义。

SLE发病的主要特征为体内大量存在的自身抗体,其中抗双链DNA抗体为SLE的特异性抗体,且与SLE的疾病活动度呈正相关^[2]。在疾病进展过程中,自身抗体的增加为SLE复发的主要标志。SLE中自身抗体的产生由抗原诱导产生,且为依赖T细胞的过程。近年来研究^[3]发现:SLE体内淋巴细胞的异常凋亡和SLE中自身抗体的产生密切相关。

CD95分子和其配体为介导T细胞和B细胞凋亡的重要分子。CD95-CD95L介导的凋亡机制是维持机体免疫稳态的重要机制^[4]。在正常情况下,CD95-CD95L可以快速诱导包括活化B细胞在内的一系列细胞的凋亡,而在SLE中,存在大量活化B细胞和T细胞的异常增殖。本研究探索儿童初发SLE患者外周血中B细胞和T细胞表达CD95的水平,初步阐明CD95介导的凋亡机制在SLE发病中的作用,为评价和治疗儿童SLE提供新方向。

1 对象与方法

1.1 对象

选取北京顺义区妇幼保健院自2014年1月至2016年11月住院及门诊的儿童SLE患者60例,其中男7例,女53例,年龄(12.5±3.6)岁。纳入标准:所有患者均符合2009年美国风湿病学会修订的SLE分类标准^[5]。排除标准:1)患有急慢性感染、肿瘤或其他自身免疫性疾病及严重系统性疾病者;2)家属不同意入组者。所有SLE患儿均根据SLE疾病活动度评分(systemic lupus erythematosus disease activity score, SLEDAI)分为活

动性SLE(SLEDAI>4分)和非活动性SLE(SLEDAI≤4分)。另选性别和年龄与SLE患者相匹配的体检健康儿童20例作为对照,实验采血均经患儿家长同意,本研究征得医院伦理委员会批准实施。

纳入60例SLE患儿及20例健康对照儿童,并分成SLE组和对照组,其中SLE组又分为初发组和治疗后组,初发组患儿共20例,病程<3个月,未接受任何治疗,男2例,女18例,年龄(12.5±3.6)岁,SLEDAI评分9.5±4.3,其中活动性(SLEDAI>4分)SLE患儿16例,非活动性(SLEDAI≤4分)SLE患儿4例。治疗后组患儿共40例,接受药物治疗时间>6个月,男5例,女35例,年龄(15.4±4.3)岁,SLEDAI评分5.7±4.7,其中活动性(SLEDAI>4分)SLE患儿14例,非活动性(SLEDAI≤4分)SLE患儿26例。其中接受环磷酰胺联合激素及羟氯喹治疗SLE患儿5例,接受吗替麦考酚酯联合激素及羟氯喹治疗SLE患儿10例,接受甲氨蝶呤联合激素加羟氯喹治疗SLE患儿8例,接受激素联合羟氯喹治疗SLE患儿17例。对照组包括20例健康对照儿童,其中男3例,女17例,年龄(13.5±3.4)岁。

根据SLEDAI评分将所有SLE患儿分为2组:1)活动性SLE组,包括儿童SLE患者30例,SLEDAI>4分;2)非活动性SLE组包括儿童SLE患者30例,SLEDAI≤4分。

1.2 仪器和试剂

用BD FASCalibar型号的流式细胞仪(美国BD公司)进行流式检测,所用单克隆抗体为鼠抗人CD19-APC(美国BD公司),鼠抗人CD8-PerCP(美国BD公司),鼠抗人CD4-FITC(美国BD公司),CD95-PE(美国BD公司)人外周血淋巴细胞分离液(天津灏洋华科生物科技有限公司,批号:LTS1077)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集

所有研究对象均空腹12 h后于早上8:00~10:00采集EDTA抗凝血2 mL,4℃保存,标本采集后6 h

内上机检测。

1.3.2 流式细胞仪检测

将外周血用 PBS 1:1 稀释后, 加入含有等量淋巴细胞分离液的 15 mL 离心管中, 离心后吸取中间层环状乳白色单个核细胞层, 然后进行细胞计数, 将细胞浓度调整为 1×10^6 个/mL; 取 100 μ L 淋巴细胞悬液加入单克隆抗体抗-CD19-APC 20 μ L, 抗-CD8-Per-CP 20 μ L, 抗 CD4-FITC 20 μ L, 抗-CD95-PE5 μ L, 室温避光孵育 30 min 后, 用流式细胞仪检测。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件, 计数资料采用例(%) 表示, 计数资料采用卡方检测或 Fisher 确切概率法, 计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用

Kolmogorov-Smirnov 或 Shapiro-Wilk 检验检验数据是否呈正态分布, 若数据呈正态分布且方差齐性, 则采用独立样本 t 检验; 若数据呈正态分布且方差不齐, 则采用近似 t 检验; 若数据不呈正态分布, 则采用 Mann-Whitney U 检验, 相关分析用 Pearson 相关分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

初发组 SLE 患儿 20 例, 男 2 例, 女 18 例, 年龄 (12.5 ± 3.6) 岁, SLEDAI 评分 9.5 ± 4.3 ; 治疗后组 SLE 患儿 40 例, 男 5 例, 女 35 例, 年龄 (15.4 ± 4.3) 岁, SLEDAI 评分 5.7 ± 4.7 。对照组健康儿童 20 例, 男 3 例, 女 17 例, 年龄 (13.5 ± 3.4) 岁 (表 1~2)。

表1 SLE组和健康对照组基本资料

Table 1 Basic data for SLE patients and healthy controls

| 条目 | 对照组(n=20) | SLE组(n=60) | t/χ^2 | P |
|---------|----------------|----------------|------------|-------|
| 年龄/岁 | 13.5 ± 3.4 | 13.6 ± 3.9 | -0.102 | 0.918 |
| 性别(男/女) | 3/17 | 7/53 | 0.152 | 0.696 |
| SLEDAI | — | 7.6 ± 4.5 | — | — |

表2 SLE患者根据治疗的分组

Table 2 Two SLE patients groups divided according to treatment

| 条目 | 初发组(n=20) | 治疗后组(n=40) | t/χ^2 | P |
|-------------|----------------|----------------|------------|--------|
| 年龄/岁 | 12.5 ± 3.6 | 15.4 ± 4.3 | -2.593 | 0.012 |
| 性别(男/女) | 2/18 | 5/35 | — | 1.000* |
| SLEDAI | 9.5 ± 4.3 | 5.7 ± 4.7 | 3.034 | 0.004 |
| 病程/月 | — | 4.5 ± 2.4 | — | — |
| 临床表现/[例(%)] | | | | |
| 血液系统 | 10 (50) | 16 (40) | 0.543 | 0.461 |
| 狼疮肾炎 | 12 (60) | 14 (35) | 3.394 | 0.065 |
| 皮肤黏膜 | 6 (30) | 10 (25) | 0.170 | 0.680 |
| 关节炎 | 3 (15) | 4 (10) | — | 0.676* |
| 神经精神 | 5 (25) | 8 (20) | 0.196 | 0.658 |
| 自身抗体/[例(%)] | | | | |
| 抗核抗体 | 20 (100) | 40 (100) | — | — |
| 抗双链DNA抗体 | 20 (100) | 30 (75) | 6.000 | 0.014 |
| 抗Sm抗体 | 11 (55) | 18 (45) | 0.534 | 0.463 |
| 抗U1-RNP抗体 | 7 (35) | 14 (35) | 0.000 | 1.000 |
| 抗SSA/SSB抗体 | 5 (25) | 12 (30) | 0.164 | 0.685 |

*Fisher确切概率法。

*Fisher's exact test.

2.2 初发组 SLE 患儿与对照组 CD95 表达的比较

初发组 SLE 患儿外周血中 CD4⁺辅助 T 细胞 (59.3±15.9 vs 43.4±17.6, $t=3.0$, $P<0.05$) 和 CD19⁺B (52.4±9.1 vs 23.1±11.5, $t=8.9$, $P<0.05$) 细胞表面 CD95 的表达显著高于对照组。而初发组 SLE 患儿的 CD8⁺T 细胞表达 CD95 的水平和对照组差异无统计学意义(图1)。

2.3 CD95 在 T 细胞上的表达和 SLE 疾病活动性的关系

活动性 SLE 组外周血中 CD4⁺CD95⁺ T 细胞的比例显著高于非活动性 SLE 组 (58.3±15.7 vs 43.6±13.1,

$t=3.937$, $P=0.000$); 且 CD4⁺CD95⁺ T 细胞的比例和 SLEDAI 呈正相关 ($r=0.3$, $P<0.05$); CD4⁺CD95⁺ T 细胞的比例和外周血抗双链 DNA 抗体 (anti-dsDNA) 的水平呈正相关 ($r=0.2$, $P<0.05$; 图2)。

2.4 CD95 在 B 细胞上的表达和 SLE 疾病活动度之间的关系

活动性 SLE 组外周血中 CD19⁺CD95⁺ B 细胞比例显著高于非活动性 SLE 组 (57.2±13.8 vs 42.1±11.1, $t=4.669$, $P<0.001$); CD19⁺CD95⁺ B 细胞的比例和 SLEDAI 呈正相关 ($r=0.4$, $P<0.05$, 图3)。

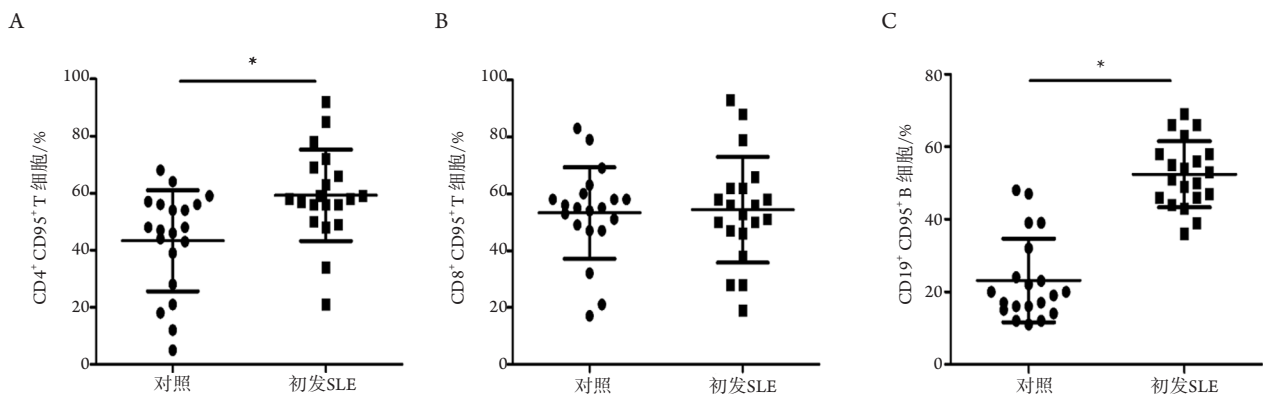


图1 初发组和对照组 CD95 表达的比较

Figure 1 Comparison of CD95 expression in new-onset SLE patients and healthy controls

(A) 初发组和对照组外周血中 CD4⁺T 细胞表达 CD95 的比较; (B) 初发组和对照组外周血中 CD8⁺T 细胞表达 CD95 的比较; (C) 初发组和对照组外周血中 CD19⁺B 细胞表达 CD95 的比较。* $P<0.05$ 。

(A) Comparison of CD95 expression on CD4⁺ T cells in new-onset SLE patients and healthy controls; (B) Comparison of CD95 expression on CD8⁺ T cells in new-onset SLE patients and healthy controls; (C) Comparison of CD95 expression on CD19⁺ T cells in new-onset SLE patients and healthy controls. * $P<0.05$.

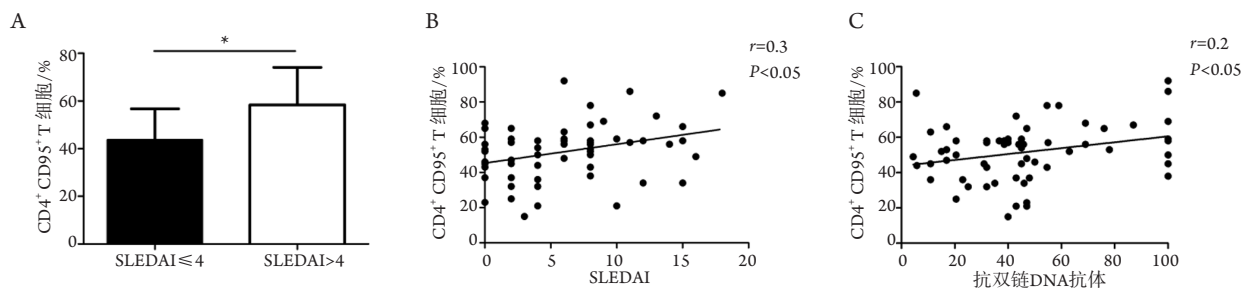


图2 CD4⁺CD95⁺ T 细胞的比例和 SLE 疾病活动性的关系

Figure 2 Correlation between frequency of CD4⁺CD95⁺ T cells and SLE disease activity

(A) 活动性 SLE 组和非活动性 SLE 组 CD4⁺T 细胞表达 CD95 的比较; (B) SLEDAI 评分和 CD4⁺CD95⁺ T 细胞比例的相关性分析; (C) 抗双链 DNA 抗体水平和 CD4⁺CD95⁺ T 细胞比例的相关性分析。* $P<0.05$ 。

(A) Comparison of CD95 expression on CD4⁺ T in active SLE group and inactive SLE group; (B) Correlation between SLEDAI score and the frequency of CD4⁺CD95⁺ T cells; (C) Correlation between anti double stranded DNA antibody and the frequency of CD4⁺CD95⁺ T cells. * $P<0.05$.

2.5 CD95 的表达和其他免疫学指标之间的关系

分析CD95在B细胞和T细胞上的表达和其他免疫学指标之间的关系, 结果显示, CD19⁺CD95⁺B细胞的比例和SLE患儿血清中IgG的水平呈正相关($r=0.25, P<0.05$), CD19⁺CD95⁺B细胞的比例和血清补体C3的水平呈负相关($r= -0.30, P<0.05$), 但是CD95在淋巴细胞上的表达和其他免疫学指标无

相关性(表3)。

2.6 治疗对 CD95 表达的影响

治疗后组患儿外周血中CD4⁺CD95⁺T细胞(47.8 ± 15.1 vs $59.3\pm 16.0, t=2.8, P<0.05$)和CD19⁺CD95⁺B细胞(34.7 ± 14.3 vs $52.5\pm 9.1, t=5.1, P<0.05$)的比例均低于初发SLE患儿(图4)。

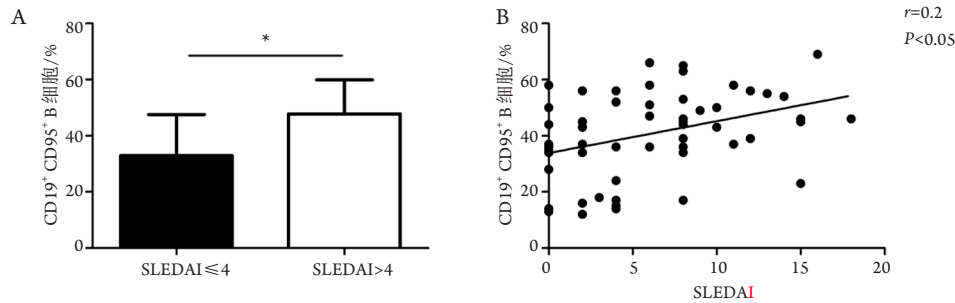


图3 CD19⁺CD95⁺B细胞比例和SLE疾病活动性的关系

Figure 3 Correlation between frequency of CD19⁺CD95⁺B cells and SLE disease activity

(A) 活动性SLE和非活动性SLE组CD19⁺B细胞表达CD95的比较; (B) SLEDAI评分和CD19⁺CD95⁺B细胞比例的相关性分析。
* $P<0.05$ 。

(A) Comparison of CD95 expression on CD19⁺T in active SLE group and inactive SLE group; (B) correlation between SLEDAI score and the frequency of CD19⁺CD95⁺B cells. * $P<0.05$.

表3 免疫学指标和淋巴细胞上CD95表达的相关性分析(r 值)

Table 3 Correlation analysis of immunological indexes and expression of CD95 on lymphocytes (r value)

| 类别 | 免疫学检测 | | | | | | |
|---|-------|------|------|--------|-------|------|------|
| | IgG | IgM | IgA | C3 | C4 | ESR | CRP |
| CD4 ⁺ CD95 ⁺ T细胞/% | 0.05 | 0.12 | 0.16 | 0.21 | 0.06 | 0.14 | 0.17 |
| CD8 ⁺ CD95 ⁺ T细胞/% | 0.17 | 0.04 | 0.03 | 0.14 | 0.02 | 0.16 | 0.24 |
| CD19 ⁺ CD95 ⁺ B细胞/% | 0.25* | 0.16 | 0.08 | -0.30* | -0.05 | 0.18 | 0.14 |

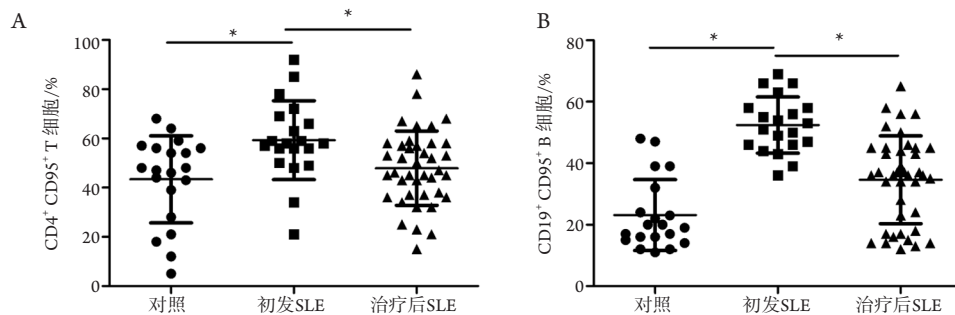


图4 治疗对淋巴细胞上CD95表达的影响

Figure 4 Effect of treatment on the expression of CD95 on lymphocytes

(A) 治疗对CD4⁺T细胞上表达CD95的影响; (B) 治疗对CD19⁺B细胞上CD95表达的影响。* $P<0.05$ 。

(A) Effect of treatment on the CD95 expression on CD4⁺T cells; (B) Effect of treatment on the CD95 expression on CD19⁺B cells. * $P<0.05$.

3 讨论

SLE是一种典型的、累及全身多器官的自身免疫性结缔组织病。SLE在不同地域发病率不同,美国流行病学调查^[6]发现:SLE的发病率为5.5/10万;我国SLE的患病率要高于西方国家,为70~100/10万^[7],SLE的患病率居高不下,并呈逐年上升趋势。SLE在儿童中并不少见,且相较于成人SLE,儿童SLE的活动性更高,更易发生血管炎及重要脏器的损伤^[1]。但是,目前SLE的发病机制尚未研究清楚。探索SLE的发病机制是SLE诊断和治疗的基础^[8]。

近期的研究发现:凋亡细胞在SLE的发病中起重要作用^[9],在动物模型中注入凋亡细胞会导致自身免疫性疾病的发生^[10]。另外,在人类SLE患者外周血中可以检测到凋亡淋巴细胞的存在,这些凋亡淋巴细胞出现在外周血中的原因还不清楚,可能为SLE中对凋亡细胞的吞噬作用存在异常导致。在活化淋巴细胞中,诱导凋亡的主要通路为Fas通路,即CD95-CD95L通路^[11]。CD95为细胞表面的膜蛋白,通过和其配体结合触发细胞凋亡。为探索CD95在SLE患儿的疾病发生和发展中所起的作用,我们分析了CD19在SLE患儿外周血中淋巴细胞上的表达情况。

对SLE患者外周血单个核细胞凋亡的研究^[12]发现:SLE患者中凋亡的细胞数目增加,且主要表现为T淋巴细胞的凋亡。Wen等^[13]研究发现:活动性SLE患者外周血中表达CD95的CD4⁺T细胞的比例明显升高;另外,Silvestris等^[14]研究发现:CD95表达升高的CD4⁺T细胞更易发生凋亡。而对于CD95在SLE患者中B细胞上的表达水平的研究还很少。

本研究发现:初发SLE患儿外周血中CD4⁺CD95⁺T细胞和CD19⁺CD95⁺B细胞的比例高于对照组,且SLE患儿外周血中CD4⁺CD95⁺T细胞和CD19⁺CD95⁺B细胞的比例和SLE的疾病活动度呈正相关。以上结果显示:CD95在B细胞和T细胞上的表达和SLE病情活动相关,这和大多数的横断面研究结果相符^[15-18]。SLE中B细胞和T细胞表达CD95升高的原因还不清楚,但是,Silvestris等^[14]研究发现:CD4⁺T细胞表达CD95升高后更易发生凋亡。CD4⁺T细胞和CD19⁺B细胞表达CD95增加可能导致其发生凋亡,这些凋亡细胞产生的分子可能是体内大量自身抗原的重要组成部分,这些抗原可被机体自身的免疫耐受机制所清除,从而触发自身免疫性疾病的发生^[19]。

分析CD95和SLE中抗双链DNA抗体的关系后发现SLE患儿中CD4⁺CD95⁺T细胞的比例和抗双链DNA抗体的水平呈正相关。Böhm等^[20]研究发现:在抗双链DNA抗体阳性的患者中CD95在CD4⁺T细胞上的表达显著高于抗双链DNA抗体阴性的SLE患者。抗双链DNA抗体为SLE的特异性抗体,抗双链DNA抗体的滴度和SLE的疾病活动度相一致^[2],即抗双链DNA抗体效价随SLE活动性的升高而升高,在SLE疾病缓解后可降解或消失,另外,抗双链DNA抗体还参与狼疮肾炎的发病^[21],为临床上监测SLE病情及指导治疗的重要指标,提示CD95和SLE的病情活动相关,且在抗双链DNA抗体阳性的患者中其比例升高进一步验证了这一结论。

CD95在淋巴细胞上的表达能否作为SLE治疗评价的指标,还有待进一步的研究。本研究发现:经过治疗后,CD4⁺T细胞和CD19⁺B细胞上CD95的表达均低于儿童初发SLE患者,且随着SLE患者疾病活动度的降低而降低。提示传统改变病情抗风湿药可以部分降低外周血中淋巴细胞表面CD95的表达。进一步说明CD95可作为药物疗效的新的评价指标。

当然,本研究也存在一些不足之处,比如:CD95的表达水平与SLE疾病活动性分级之间有无联系,值得进一步研究。

综上所述,初发SLE患儿中存在CD95的表达增加,且与疾病活动度呈正相关。说明CD95可能参与了儿童SLE的发病,且可作为SLE疾病活动评价的新指标。

参考文献

1. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(9): 538-546.
2. Rekvig OP. Anti-dsDNA antibodies as a classification criterion and a diagnostic marker for systemic lupus erythematosus: Critical remarks[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 179(1): 5-10.
3. Gajate C, Mollinedo F. Lipid raft-mediated fas/cd95 apoptotic signaling in leukemic cells and normal leukocytes and therapeutic implications[J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 98(5): 739-759.
4. Gajate C, Mollinedo F. Lipid rafts and raft-mediated supramolecular entities in the regulation of cd95 death receptor apoptotic signaling[J]. *Apoptosis*, 2015, 20(5): 584-606.
5. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on

- Prognosis Studies in SLE[J]. *Arthritis Rheum*, 1992, 35(6): 630-640.
6. Bartels CM, Ramsey-Goldman R. Editorial: updates in us systemic lupus erythematosus epidemiology: tales of two cities[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(2): 242-245.
 7. 孟德轩, 孙凌云, 邹耀红, 等. 1958例系统性红斑狼疮住院患者临床特征分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(11): 78-81.
MENG Deqian, SUN Lingyun, ZOU Yaohong, et al. Analysis on the clinical feature of 1,958 inpatients with systemic lupus erythematosus[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2012, 22(11): 78-81.
 8. Manson JJ, Isenberg DA. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. *Neth J Med*, 2003, 61(11): 343-346.
 9. Delfani P, Sturfelt G, Gullstrand B, et al. Deciphering systemic lupus erythematosus-associated serum biomarkers reflecting apoptosis and disease activity[J]. *Lupus*, 2017, 26(4): 373-387.
 10. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes[J]. *J Exp Med*, 1994, 179(4): 1317-1330.
 11. Siegmund D, Lang I, Wajant H. Cell death-independent activities of the death receptors cd95, trailr1, and trailr2[J]. *FEBS J*, 2017, 284(8): 1131-1159.
 12. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. In vitro apoptosis and expression of apoptosis-related molecules in lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases.[J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(2): 306-317.
 13. Wen Z, Xu L, Xu W, et al. Production of anti-double-stranded DNA antibodies in activated lymphocyte derived DNA induced lupus model was dependent on cd4+ t cells[J]. *Lupus*, 2012, 21(5): 508-516.
 14. Silvestris F, Williams RC, Calvani N, et al. Serum elevations of soluble Fas (CD95/apo-I) concur in deregulating T cell apoptosis during active lupus disease[J]. *Clin Exp Med*, 2002, 2(1): 13-27.
 15. Manea ME, Mueller RB, Dejica D, et al. Increased expression of CD154 and fas in sle patients' lymphocytes[J]. *Rheumatol Int*, 2009, 30(2): 181-185.
 16. Du-Thanh A, Serre-Cousiné A, Portalès P, et al. High expression of fas/CD95 on CD4⁺ circulating t-cells: An exclusion criterion in the diagnosis of mycosis fungoides?[J]. *Acta Derm Venereol*, 2017, Epub ahead of print.
 17. Mancebo E, Castro MJ, Allende LM, et al. High proportion of CD95(+) and CD38(+) in cultured CD8(+) T cells predicts acute rejection and infection, respectively, in kidney recipients[J]. *Transpl Immunol*, 2016, 34: 33-41.
 18. Dong GF, Zhang X, He DN, et al. Effect of leflunomide on the abnormal expression of lipid rafts and F-actin in B lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus[J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 832916.
 19. Gabler C, Kalden JR, Lorenz HM. The putative role of apoptosis-modified histones for the induction of autoimmunity in systemic lupus erythematosus[J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 66(8): 1441-1446.
 20. Böhm I. Apoptosis: the link between autoantibodies and leuko-/lymphocytopenia in patients with lupus erythematosus[J]. *Scand J Rheumatol* 2004, 33(6): 409-416.
 21. Yung S, Cheung KF, Zhang Q, et al. Anti-dsDNA antibodies bind to mesangial annexin II in lupus nephritis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(11): 1912-1927.

本文引用: 石海涛, 张春莲. 儿童系统性红斑狼疮患者外周血淋巴细胞表面CD95的表达及临床意义[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(8): 1601-1607. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.009

Cite this article as: SHI Haitao, ZHANG Chunlian. Expression and significance of CD95 in peripheral blood lymphocytes of children with new-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(8): 1601-1607. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.009