

· 论 著 ·

系统性红斑狼疮合并弥漫性肺泡出血 13 例分析

吕婷婷, 冯媛, 李羽, 张岩

空军军医大学第二附属医院风湿免疫科, 陕西 西安 710038

摘要: **目的** 探讨系统性红斑狼疮(SLE)合并弥漫性肺泡出血(DAH)患者的临床特征及治疗经验。**方法** 回顾性分析空军军医大学第二附属医院2015年7月至2021年1月,SLE合并DAH的住院患者13例的临床资料、实验室检查、影像学资料、治疗及转归等数据。**结果** 13例患者中男性1例,女性12例,入院年龄(52.4±13.0)岁,SLE发病年龄(32.0±10.0)岁,病程(5.9±5.8)年。患者入院SLE疾病活动度评分(SLEDAI)为(10.3±1.2)分。其突出临床表现是呼吸困难(92.3%)、发热(92.3%)和咯血(100.0%)。13例患者均表现为肾脏受累,9例出现血管炎。13例均接受大剂量肾上腺糖皮质激素治疗,部分患者接受血浆置换和持续静脉血液透析联合治疗。住院期间死亡或放弃治疗及出院1周内死亡者统计为死亡;存活患者均出院后每月门诊复诊,随访1年后仍存活定义为存活。最终存活5例(38.5%),死亡8例(61.5%),存活组和死亡组之间血浆置换率比较差异有统计学意义(100.0% vs 12.5%, $P<0.01$)。**结论** SLE合并DAH的患者常伴有肾脏损害、呼吸困难、咯血、血管炎及低补体、低白蛋白及高SLEDAI评分的特征,且病死率高,积极的激素冲击和血浆置换可取得较好效果。

关键词: 系统性红斑狼疮; 弥漫性肺泡出血; 血浆置换; 糖皮质激素冲击疗法

中图分类号: R692 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)12-1641-04

Systemic lupus erythematosus with diffuse alveolar hemorrhage: analysis of 13 cases

LYU Ting-ting, FENG Yuan, LI Yu, ZHANG Yan

Department of Rheumatology and Immunology, The Second Affiliated Hospital of

Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China

Corresponding author: ZHANG Yan, E-mail: zyhphe@fmmu.edu.cn

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics and treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) complicated with diffuse alveolar hemorrhage (DAH). **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data, laboratory examination, imaging features, treatment and outcome of 13 inpatients with SLE complicated with DAH in the Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University from July 2015 to January 2021. **Results** Among 1 male patient and 12 female patients, the average age for admission was (52.4±13.0) years old, the average onset age of SLE was (32.0±10.0) years old, and the average duration of disease was (5.9±5.8) years. In all patients, mean SLE disease activity index (SLEDAI) was 10.3±1.2, and the prominent clinical manifestations were dyspnea (92.3%), fever (92.3%), hemoptysis (100.0%) and renal involvement (100.0%). All patients were treated with high-dose adrenal glucocorticoid, and some patients received plasma exchange and continuous intravenous hemodialysis. Five patients (38.5%) survived during 1 year follow-up, and 8 patients (61.5%) died and giving up treatment during hospitalization or within 1 week after discharge. There was a significant difference in therapeutic plasma exchange between survival group and death group (100.0% vs 12.5%, $P<0.01$). **Conclusion** SLE-DAH patients are often accompanied by renal damage, dyspnea, hemoptysis, vasculitis, low complement levels, low albumin levels, high SLEDAI score and high mortality. High-dose glucocorticoid pulse therapy and plasma exchange can get good results for the patients.

Keywords: Systemic lupus erythematosus; Diffuse alveolar hemorrhage; Plasma exchange; High-dose glucocorticoid

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.12.009

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81273280)

通信作者: 张岩, E-mail: zyhphe@fmmu.edu.cn

pulse therapy

Fund program: National Natural Science Foundation Project (81273280)

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种炎症性自身免疫性疾病,可影响多个器官和系统^[1]。弥漫性肺泡出血(diffuse alveolar hemorrhage, DAH)是SLE罕见且危及生命的并发症之一。既往的观察研究发现,SLE合并DAH每年的发病率为0.63%~5.4%,且不同人群之间的差异很大。微血管损伤的发病机制似乎与肺泡壁免疫复合物的沉积和诱导有关^[2]。DAH可继发呼吸衰竭及多器官功能衰竭,需要有效的免疫和广泛的全身支持以维持生命^[3]。其死亡率极高,占70%~90%,最近的报道提示存活率有所提高^[4]。本研究回顾性分析过去6年中收治的13例SLE合并DAH住院患者的临床特征及治疗经验。

1 对象与方法

1.1 对象 收集2015年7月至2021年1月在空军军医大学第二附属医院风湿免疫科住院诊治的SLE合并DAH患者13例,SLE患者应均符合美国风湿病学会1997年修订的SLE诊断标准,且SLE合并DAH的诊断标准至少为以下4条中的3条:(1)临床症状,咯血(咯血量多少不一);(2)肺部症状,胸部CT或X线片检查示新发浸润;(3)原因不明情况下,24~48 h内血红蛋白下降至少15 g/L;(4)支气管肺泡灌洗液中查到含铁血黄素沉积。排除严重的凝血系统障碍、急性肺水肿或肺栓塞^[5]。

1.2 临床及实验室数据收集 对入选患者住院病历进行回顾性分析。包括患者基本情况(性别、年龄、病程)、临床表现(雷诺现象、皮疹、口腔溃疡、关节炎及发热、咯血、肾脏损害及血液系统损害、神经系统病变等)。实验室资料收集包括胸部CT、部分患者完善了肺功能(用力肺活量、肺弥散功能)、血气分析、血常规、尿常规、肝肾功能、免疫球蛋白补体系列、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。抗核抗体(anti-nuclear anti-body, ANA)、抗可溶性核抗原抗体(anti-extractable nuclear anti-gen, anti-ENA)抗体谱[包括抗干燥综合征抗原A(SSA)、抗干燥综合征抗原B(SSB),抗史密斯(Sm),抗核糖核蛋白(RNP),抗52-kD Ro/SSA蛋白(Ro52)及抗核糖体P蛋白(rRNP)抗体等]、抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, aPL)和 β_2 糖蛋白I(β_2 GPI),及治疗方案和结局等。其中,

SLE疾病活动度评分(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)、实验室检查和临床特征的评估均在患者入院后1周内完成并详细记录。**1.3 治疗、转归与分析** 13例患者均接受了肾上腺糖皮质激素和免疫抑制剂治疗,其中予静脉注射甲基泼尼松龙(1 g/d,共3 d)冲击治疗10例,随后给予大剂量甲泼尼龙琥珀酸钠1 mg/(kg·d)序贯治疗。血浆置换6例,静脉输注人免疫球蛋白治疗12例,行机械通气9例,2例因急性肾功能衰竭行透析。SLE合并DAH均病情凶险,本研究对患者预后主要观察死亡与存活情况。住院期间死亡或放弃治疗、出院1周内死亡者,统计为死亡;存活患者均出院后每月门诊复诊,随访1年后仍存活定义为存活。分析预后的影响因素。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用Fisher确切概率法检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,进行成组 t 检验分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 入选病例基本情况 于2015年7月至2021年1月之间共660例住院诊治的SLE患者,其中13例合并DAH,发生率为2.0%,男性1例,女性12例;年龄20~49(32.0 \pm 9.8)岁;病程20 d~10年。

2.2 合并DAH的SLE患者的临床特点 合并DAH的SLE患者突出临床表现为呼吸困难(92.3%)、发热(92.3%)和咯血(100.0%)。合并DAH的SLE患者中最常见的肺外表现为肾脏受累(100.0%),69.2%表现为血管炎。见表1。除4例患者因呼吸衰竭不耐受支气管镜检查外,余9例患者行支气管镜检查均可见血性支气管肺泡灌洗液和含铁血黄素的巨噬细胞。

表1 SLE合并DAH 13例患者的临床特点

症状	例(%)	症状	例(%)
面部皮疹	9(69.2)	间质性肺炎	6(46.2)
雷诺现象	3(23.1)	发热	12(92.3)
呼吸困难	12(92.3)	咯血	13(100.0)
肾脏损害	13(100.0)	口腔溃疡	2(15.4)
神经损害	5(38.5)	关节炎	3(23.1)
血管炎	9(69.2)	病态妊娠	2(15.4)

2.3 合并DAH的SLE患者的实验室特点 表2为13例SLE合并DAH患者的实验室指标情况。84.6%

患者出现低氧血症,其CRP为 (7.7 ± 1.5) mg/L, SLEDAI评分为 (10.3 ± 1.2) 分。合并DAH的SLE患者血红蛋白、补体C3、补体C4及血清白蛋白水平分别为 (78.0 ± 10.0) g/L、 (0.23 ± 0.19) g/L、 (0.06 ± 0.07) g/L和 (20.0 ± 6.0) g/L。

2.4 预后的影响因素分析 根据1.3的定义,13例患者最终存活5例(38.5%),死亡8例(61.5%)。比较存活组和死亡组患者的可能影响因素,结果显示,存活组血浆置换率高于死亡组($P < 0.01$),机械通气率稍高于死亡组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);两组在年龄、病程、血红蛋白下降值方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表2 SLE合并DAH 13例患者的实验室指标

指标	例(%)	指标	例(%)
血红蛋白下降	12(92.3)	抗ds-DNA抗体阳性	6(46.2)
SLEDAI评分>8	10(76.9)	抗Sm抗体阳性	2(15.4)
低氧血症	11(84.6)	抗rRNP抗体阳性	2(15.4)
肺动脉高压	2(15.4)	抗ACL抗体阳性	2(15.4)

表3 影响预后的因素分析 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	发病年龄(岁)	病程(年)	Hb下降值(g/L)	血浆置换[例(%)]	机械通气[例(%)]
存活组	5	31.3±10.2	13.4±6.1	24.8±12.0	5(100.0)	3(60.0)
死亡组	8	44.2±11.0	12.2±5.0	23.6±11.4	1(12.5)	6(75.0)
t值		0.728	0.326	0.183		
P值		0.043	0.751	0.858	0.005 ^a	1.000 ^a

注:a表示采用Fisher确切概率法。

3 讨论

DAH是SLE的一种严重并发症,其确切原因尚不清楚,但一般的观点是免疫复合物诱发的肺毛细血管炎或出血会导致基底膜损伤和红细胞渗入肺泡腔^[6]。SLE患者中DAH的发生率范围为0.6%~5.4%。而对SLE患者的尸检已经确定了30%~66%的病例中有大量的红细胞病灶聚集,这表明存在不明病例和亚临床疾病的发生^[7]。DAH最常见于年轻女性(平均年龄27岁),可发生于疾病的早期,平均为发病后35个月^[8],DAH也可能出现于复发的SLE患者^[9]。DAH是一种非常严重且可能致命的疾病,尽管近年来死亡率有降低,但死亡率仍在50%左右^[10],但治疗在很大程度上是经验性的。包括高剂量静脉注射肾上腺皮质激素、静脉注射环磷酰胺(CTX)和强有力的对症支持。1980年以来,也有应用血浆置换术的报道。笔者回顾性研究了本中心的病例资料,总结临床特征。

本研究显示,近6年来SLE住院患者中确诊并

发DAH的发生率较低,为2.0%,与以往的大多数报道相近。合并DAH的SLE患者几乎均为年轻女性(12/13),其临床上多表现为呼吸困难、发热、咯血,且合并DAH的SLE患者中肾脏受累的发生率为100%,是其最常见的肺外表现,可能由于两者有相同的发病机制、均为免疫复合物的沉积相关,亦有可能为肺泡壁基膜和肾小球基膜存在交叉抗原,类似肺肾综合征机制^[11],所以SLE合并DAH通常发生于存在活动性狼疮性肾炎的患者中,尽管部分已给予免疫抑制治疗,仍常在无预警的情况下发生。本研究中,SLE合并DAH发作最常见的症状是呼吸困难(100%)和咯血(62.5%),但这些症状是非特异性的,需要与肺部感染、肺水肿、尿毒症性肺炎和由心肌炎或心内膜炎引起的左心衰竭进行鉴别。DAH的早期诊断可能是一个很大的挑战,需要进一步了解实验室指标情况。SLE合并DAH患者的临床表现包括咯血、呼吸困难、低补体血症、肾损伤,其无特异性,病死率高,值得引起临床医师的重视。SLE合并DAH患者aPL阳性率无显著差异。Stoos等^[12]最近回顾了抗磷脂综合征(APS)患者的DAH,并根据CTX或利妥昔单抗(RTX)方案发现其缓解率最高(约50%)。如出现急性血红蛋白下降时,应早期行支气管镜明确诊断。早期和积极的治疗可大大改善生存率。

目前缺乏治疗SLE相关DAH患者大样本的随机临床试验,更多的均为各自医院的个体化治疗^[13],最常用治疗方案为甲泼尼龙、CTX和血浆置换术^[14]。一项对140例患者进行分析的研究发现,最常使用糖皮质激素(98%)、其次是CTX(54%)、血浆置换术(31%)、硫唑嘌呤(7%)、静脉内免疫球蛋白(IVIG,5%)、霉酚酸酯(3%)、靶向B细胞的RTX(6%)和干细胞移植(2%)^[15]。据报道,与血浆置换术相比,RTX治疗具有更高的生存率,可能机制在于该病由免疫复合物沉积于肺泡毛细血管中所致^[16]。但由于RTX治疗急性DAH没有足够的时间抑制免疫复合物产生,B细胞存在不同亚群可以呈递抗原并产生和释放众多炎性细胞因子,因此部分DAH患者RTX疗效欠佳^[14,17]。

关于DAH此类罕见并发症,尚不清楚其死亡率增加相关的预后因素,机械通气、感染和CTX治疗可能会增加死亡率^[13]。有学者对22例SLE合并DAH患者进行多重回归分析发现其死亡率为68.2%,认为机械通气的需求与死亡率密切相关^[18];Kim等^[19]的研究显示,SLE合并DAH患者的死亡率与需要机械通气的严重程度有关。本研究发现SLE并DAH患

者死亡率高达 61.5%,存活组血浆置换率高于死亡组,机械通气率稍高于死亡组,但差异无统计学意义,可能与样本量小的局限有关。血浆置换可以更有效地清除免疫复合物和促炎介质以保护患者器官功能,一项研究采用血浆置换治疗自身免疫性疾病,其中 SLE 合并 DAH 患者 20 例,未发生与血浆置换相关的死亡,总体疗效有所改善;认为治疗性血浆置换由于对自身抗体的作用,是一种很好的免疫抑制治疗方法^[20]。Tandon 等^[3]报道 1 例 SLE 合并 DAH、继发多器官功能衰竭、严重呼吸衰竭患者,在体外肺辅助、血液净化和血浆置换后存活。提示应尽早进行多手段治疗和体外生命支持以改善预后。

综上所述,DAH 是 SLE 的少见并发症,预后差,早期诊治困难,对有呼吸困难、低氧血症及不明原因血红蛋白下降的 SLE 患者,要警惕 DAH 的存在,同时可能有狼疮肾炎、血管炎、高 SLEDAI 评分和低补体血症的特征。由于此类患者病情发展快,应早期足量、足疗程使用激素及免疫抑制剂,必要时血浆置换,可改善预后提高存活率。

参考文献

- [1] Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus [J]. *Lancet*, 2014, 384(9957): 1878-1888.
- [2] Al-Adhoubi NK, Bystrom J. Systemic lupus erythematosus and diffuse alveolar hemorrhage, etiology and novel treatment strategies [J]. *Lupus*, 2020, 29(4): 355-363.
- [3] Tandon M, Reynolds HN, Borg U, et al. Life-threatening acute systemic lupus erythematosus: survival after multiple extracorporeal modalities [J]. *ASAIO J*, 2000, 46(1): 146-149.
- [4] Quintana JH, Aragón CC, Santos VA, et al. Diffuse alveolar hemorrhage: a cohort of patients with systemic lupus erythematosus [J]. *J Clin Rheumatol*, 2020, 26(7S Suppl 2): S153-S157.
- [5] Schwab EP, Schumacher HR, Freundlich B, et al. Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1993, 23(1): 8-15.
- [6] Martínez-Martínez MU, Oostdam DAHV, Abud-Mendoza C. Diffuse alveolar hemorrhage in autoimmune diseases [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(5): 1-6.
- [7] Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC, et al. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies [J]. *Lupus*, 2009, 18(12): 1053-1060.
- [8] Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage [J]. *Chest*, 2010, 137(5): 1164-1171.
- [9] Andrade C, Mendonça T, Farinha F, et al. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a cohort review [J]. *Lupus*, 2016, 25(1): 75-80.
- [10] Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2009, 23(4): 469-480.
- [11] Martínez-Martínez MU, Sturbaum AK, Alcocer-Varela J, et al. Factors associated with mortality and infections in patients with systemic lupus erythematosus with diffuse alveolar hemorrhage [J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(8): 1656-1661.
- [12] Stoots SA, Lief L, Erkan D. Clinical insights into diffuse alveolar hemorrhage in antiphospholipid syndrome [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2019, 21(10): 56.
- [13] Kazzaz NM, Coit P, Lewis EE, et al. Systemic lupus erythematosus complicated by diffuse alveolar haemorrhage: risk factors, therapy and survival [J]. *Lupus Sci Med*, 2015, 2(1): e000117.
- [14] Wang CR, Liu MF, Weng CT, et al. Systemic lupus erythematosus-associated diffuse alveolar haemorrhage: a single-centre experience in Han Chinese patients [J]. *Scand J Rheumatol*, 2018, 47(5): 392-399.
- [15] Ednalino C, Yip J, Carsons SE. Systematic review of diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: focus on outcome and therapy [J]. *J Clin Rheumatol*, 2015, 21(6): 305-310.
- [16] Ta R, Celli R, West AB. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: histopathologic features and clinical correlations [J]. *Case Rep Pathol*, 2017, 2017: 1936282.
- [17] Tse JR, Schwab KE, McMahon M, et al. Rituximab: an emerging treatment for recurrent diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2015, 24(7): 756-759.
- [18] Martínez-Martínez MU, Abud-Mendoza C. Predictors of mortality in diffuse alveolar haemorrhage associated with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2011, 20(6): 568-574.
- [19] Kim D, Choi J, Cho SK, et al. Clinical characteristics and outcomes of diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 46(6): 782-787.
- [20] Aguirre-Valencia D, Naranjo-Escobar J, Posso-Osorio I, et al. Therapeutic plasma exchange as management of complicated systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases [J]. *Autoimmune Dis*, 2019, 2019: 5350960.

收稿日期: 2021-05-18 修回日期: 2021-06-15 编辑: 石嘉莹