



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.006

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.006

· 论著 ·

系统性红斑狼疮继发间质性肺炎患者的临床及影像学特点分析

廖红丽 刘媛

[摘要] **目的** 探讨系统性红斑狼疮继发间质性肺炎(SLE-ILD)患者的临床及影像学特点。**方法** 根据是否合并间质性肺炎(ILD),将68例系统性红斑狼疮(SLE)患者分为ILD组34例和非ILD组34例,比较两组患者的临床资料,采用多因素 logistic 回归分析评估 SLE 患者发生 ILD 的危险因素。**结果** ILD 组补体 C3 水平、使用中剂量糖皮质激素、出现干咳患者比例均高于非 ILD 组,抗双链 DNA(ds-DNA)抗体定量水平、SLE 疾病活动指数(SLEDAI)积分、使用大剂量糖皮质激素患者比例均低于非 ILD 组($P < 0.05$)。34 例 SLE-ILD 患者中,肺部高分辨率计算机断层扫描(HRCT)表现符合非特异性间质性肺炎(NSIP)31 例、寻常型间质性肺炎(UIP)3 例。多因素 logistic 回归分析结果显示,SLEDAI 积分是 SLE 患者发生 ILD 的危险因素($P < 0.05$)。**结论** NSIP 是 SLE-ILD 最常见的影像学类型,SLE-ILD 的发生与疾病活动具有一定的相关性。

[关键词] 系统性红斑狼疮; 间质性肺炎; 临床特点; 影像学特点; 影响因素

[中图分类号] R593.24

[文献标识码] A

Clinical and imaging features of patients with interstitial pneumonia secondary to systemic lupus erythematosus Liao Hongli, Liu Yuan. Department of Rheumatology, People's Hospital of Liuzhou City, Guangxi Zhuang Autonomous Region, Liuzhou 545006, China

[Abstract] **Objective** To explore the clinical and imaging features of patients with interstitial pneumonia secondary to systemic lupus erythematosus (SLE-ILD). **Methods** According to whether combined with interstitial pneumonia(ILD) or not, 68 patients with systemic lupus erythematosus(SLE) were divided into ILD group(34 cases) and non-ILD group(34 cases). Clinical data between the two groups were compared. Multivariate logistic regression analysis was used to evaluate the risk factors of ILD in patients with SLE. **Results** Complement C3 level, proportion of patients who used medium-dose glucocorticoids and with dry cough in ILD group were higher than those in non-ILD group, while anti-double-stranded DNA(ds-DNA) antibodies quantitative level, SLE disease activity index(SLEDAI) score and proportion of patients who used high-dose glucocorticoids were lower than those in non-ILD group($P < 0.05$). Among 34 patients with SLE-ILD, there were 31 patients with nonspecific interstitial pneumonia(NSIP) and 3 patients with vulgar interstitial pneumonia(UIP) in lung high-resolution computed tomography(HRCT). Multivariate logistic regression analysis showed that SLEDAI score was a risk factor for ILD in patients with SLE($P < 0.05$). **Conclusion** NSIP is the most common imaging feature of SLE-ILD. There is a certain correlation between SLE-ILD and disease activity.

[Key words] Systemic lupus erythematosus; Interstitial pneumonia; Clinical feature; Imaging feature; Influencing factor

系统性红斑狼疮(SLE)是一种以致病性自身抗体和免疫复合物形成并介导器官、组织损伤的自身免疫性疾病,以多系统受累和多种自身抗体的产生为特征,是最常见的结缔组织疾病之一,主要发生于年轻女

性^[1]。临床上,SLE累及肾脏及血液系统最为常见,但近年来发现 SLE 患者出现肺部病变不少见^[2]。SLE 累及肺部可表现为胸膜炎、狼疮肺炎、慢性间质性肺疾病、弥漫性肺泡出血等。而间质性肺炎(ILD)作为 SLE 的合并症并不少见^[3]。系统性红斑狼疮继发间质性肺炎(SLE-ILD)表现多样,可隐匿起病,也可急性发病,早期症状通常不明显,晚期易发展为肺纤维化,且预后极差,也是造成 SLE 患者死亡的原因之一。因此,分析 SLE-ILD 的临床及影像学特点并寻找其发病

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81960304);广西壮族自治区自筹经费科研课题(20210274)

作者单位:545006 广西壮族自治区柳州市人民医院风湿免疫科

通讯作者:刘媛,E-mail:liuyuanem@163.com

的相关危险因素,有助于该疾病的早期诊断和早期干预,进而从一定程度上改善 SLE-ILD 患者的预后。

对象与方法

1. 对象:2015 年 11 月~2019 年 9 月于我科住院且行肺部高分辨率计算机断层扫描(HRCT)检查的 SLE 患者 68 例。SLE 的诊断参照 2012 年国际狼疮研究临床协作组(SLICC)系统性红斑狼疮的分类诊断标准^[4],ILD 的诊断主要依据《2018 年中国结缔组织病相关间质性肺病诊断和治疗专家共识》^[5]。排除标准:(1)由感染、肺水肿、肺泡出血和肿瘤等其他因素引起的 ILD;(2)合并类风湿关节炎、系统性硬化症、干燥综合征、炎症性肌病等其他风湿免疫性疾病。其中合并 ILD 者 34 例作为 ILD 组,未合并 ILD 者 34 例作为非 ILD 组。

2. 方法

(1)临床资料收集:临床表现包括脱发、皮疹、关节炎、口腔溃疡、雷诺现象、光过敏、发热、干咳、胸闷/气短、胸痛、杵状指、Velcro 啰音。实验室检查指标包括血常规、尿常规、肝功能、肾功能、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、CD3⁺T 淋巴细胞计数、CD4⁺T 淋巴细胞计数、CD8⁺T 淋巴细胞计数、自身抗体[抗核抗体(ANA)、抗双链 DNA(ds-DNA)抗体、抗 Sm 抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 n-RNP 抗体等]及 SLE 疾病活动相关的指标[补体 C3、补体 C4、抗 ds-DNA 抗体定量、SLE 疾病活动指数(SLEDAI)积分]。

(2)肺部 HRCT 检查:所有患者均使用飞利浦 Brilliance 64 排螺旋 CT 机进行肺部 HRCT 检查,参数:120 kV、90 mAS、层厚 1 mm、矩阵 1 024 × 1 024,骨算法重建肺窗图像;窗宽 1 600 Hu,窗位 -600 Hu。由风湿免疫科、呼吸科和放射科医师各 1 名共同阅片,共同参与诊断及影像分析的过程。采用 Fleischner 学会命名委员会规定的肺纤维化 HRCT 征象标准术语选择观察的病变^[6],包括磨玻璃样渗出、小叶间隔增厚、不规则线状影、蜂窝影、胸膜下线、网格影、结节灶、支气管扩张等。在 HRCT 影像学上,从 5 个层面对间质性肺炎进行积分,包括主动脉弓起始处、气管分叉处、肺静脉汇合处、三五平面之间、横膈上 1 cm,评分参照 Gay 等^[7]1998 年提出的 ILD 肺部 HRCT 积分标准,对所有患者的 HRCT 检查结果进行分析和计算评分。

3. 统计学处理:应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson

相关分析。SLE 患者发生 ILD 的危险因素分析采用多因素 logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料、疾病活动度指标及糖皮质激素、免疫抑制剂使用情况比较:ILD 组补体 C3 水平、使用中剂量糖皮质激素患者比例均高于非 ILD 组,抗 ds-DNA 抗体定量水平、SLEDAI 积分、使用大剂量糖皮质激素患者比例均低于非 ILD 组($P < 0.05$),而两组患者性别、年龄、病程、补体 C4 水平、使用小剂量、冲击剂量及未使用糖皮质激素、使用环磷酰胺、吗替麦考酚酯、环孢素、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、来氟米特及未使用免疫抑制剂患者比例比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者临床表现比较:ILD 组出现干咳患者比例高于非 ILD 组($P < 0.05$),而两组出现脱发、发热、胸闷/气短、Velcro 啰音、杵状指、皮疹、关节炎、口腔溃疡、雷诺现象及光过敏患者比例比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

3. 两组患者实验室检查指标比较:两组患者 CRP、ESR、IgA、IgG、IgM、CD3⁺T 淋巴细胞计数、CD4⁺T 淋巴细胞计数、CD8⁺T 淋巴细胞计数比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

4. 两组患者自身抗体阳性率比较:两组患者 ANA、抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 SSA 抗体、SSB 抗体及抗 n-RNP 抗体阳性率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

5. 两组患者各系统受累情况比较:两组血液系统、肾脏、神经系统、心血管系统受累患者比例比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

6. SLE-ILD 患者肺部 HRCT 影像学分型及表现:34 例 SLE-ILD 患者中,HRCT 表现符合非特异性间质性肺炎(NSIP)31 例,寻常型间质性肺炎(UIP)3 例。磨玻璃影是最常见的影像学表现(30 例,88.2%),其次为小叶间隔增厚(15 例,44.1%)、支气管血管束增厚(11 例,32.4%)、胸膜下线/不规则线状影(7 例,20.6%)、网格影(3 例,8.8%)、结节灶(1 例,2.9%)、支气管扩张(1 例,2.9%)。

7. SLE-ILD 患者疾病活动指标与 HRCT 评分的相关性分析:Pearson 相关分析结果显示,SLE-ILD 患者补体 C3 水平($r = 0.079, P = 0.656$)、抗 ds-DNA 抗体定量水平($r = 0.192, P = 0.276$)、SLEDAI 积分($r = 0.104, P = 0.557$)与 HRCT 评分均无明显相关性。

8. SLE 患者发生 ILD 的危险因素分析:将 ILD 组

表 1 两组患者一般资料比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (个月)	补体 C3 (g/L)	补体 C4 (g/L)	抗 ds-DNA 抗体 (IU/ml)
ILD 组	34	2/32	47.38 \pm 11.58	72.00(0.60,480.00)	0.71(0.16,1.33)	0.15(0.03,0.31)	7.17(0.75,337.88)
非 ILD 组	34	1/33	42.15 \pm 13.40	29.42(1.23,350.56)	0.48(0.17,1.19)	0.10(0.01,0.36)	29.42(1.23,350.56)
χ^2/ν 值		0.350	2.823	3.059	4.199	1.655	6.582
P 值		0.555	0.312	0.084	0.037	0.203	0.004

组别	例数	SLEDAI 积分 (分)	糖皮质激素使用情况[例, (%)]				
			小剂量	中剂量	大剂量	冲击剂量	未使用
ILD 组	34	6.50(0.00,29.00)	8(23.5)	7(20.6)	17(50.0)	1(2.9)	1(2.9)
非 ILD 组	34	11.00(4.00,33.00)	5(14.7)	1(2.9)	26(76.5)	2(5.9)	0(0)
χ^2/ν 值		14.781	0.856	5.100	5.124	0.349	1.015
P 值		<0.001	0.355	0.024	0.024	0.555	0.314

组别	例数	免疫抑制剂使用情况[例, (%)]						
		环磷酰胺	吗替麦考酚酯	环孢素	甲氨蝶呤	硫唑嘌呤	来氟米特	未使用
ILD 组	34	14(41.2)	3(8.8)	6(17.6)	3(8.8)	3(8.8)	1(2.9)	4(11.8)
非 ILD 组	34	18(52.9)	4(11.8)	7(20.6)	5(14.7)	0(0)	0(0)	0(0)
χ^2/ν 值		0.944	0.159	0.095	0.567	3.138	1.015	4.250
P 值		0.331	0.689	0.758	0.452	0.077	0.314	0.114

注:糖皮质激素小剂量:≤10 mg/d泼尼松;中剂量:10 mg/d < 泼尼松≤30 mg/d;大剂量:30 mg/d < 泼尼松≤100 mg/d;冲击剂量:≥250 mg/d泼尼松

表 2 两组患者临床表现比较[例, (%)]

组别	例数	脱发	发热	干咳	胸闷/气短	Velcro 啰音	杵状指	皮疹	关节炎	口腔溃疡	雷诺现象	光过敏
ILD 组	34	10(29.4)	8(23.5)	5(14.7)	2(5.9)	3(8.8)	1(2.9)	20(58.8)	20(58.8)	1(2.9)	4(11.8)	3(8.8)
非 ILD 组	34	16(47.1)	8(23.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	15(44.1)	18(52.9)	6(17.6)	0(0)	3(8.8)
χ^2 值		2.242	0.000	5.397	2.061	3.138	1.015	1.472	0.239	3.981	4.250	<0.001
P 值		0.134	0.612	0.020	0.151	0.076	0.314	0.225	0.625	0.105	0.114	0.664

表 3 两组患者实验室检查指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	CRP (mg/L)	ESR (mm/h)	IgA (g/L, $\bar{x} \pm s$)	IgG (g/L, $\bar{x} \pm s$)	IgM (g/L)	CD3 ⁺ T 淋巴细胞 计数(个/ μ l)	CD4 ⁺ T 淋巴细胞 计数(个/ μ l)	CD8 ⁺ T 淋巴细胞 计数(个/ μ l)
ILD 组	34	3.79 (0.05,55.00)	40 (4,125)	2.21 \pm 0.96	17.08 \pm 5.56	1.05 (0.32,3.47)	595.5 (199.0,1 826.0)	290.0 (56.0,1 028.0)	322.0 (106.0,1 083.0)
非 ILD 组	34	3.51 (0.14,73.18)	47 (18,123)	2.49 \pm 0.69	16.19 \pm 6.87	0.77 (0.33,4.98)	727.0 (118.0,2 752.0)	346.0 (50.0,1 480.0)	400.5 (67.0,1 404.0)
ν/u 值		2.141	1.748	1.905	0.342	1.249	2.286	0.583	0.862
P 值		0.936	0.285	0.299	0.184	0.055	0.119	0.411	0.264

表 4 两组患者自身抗体阳性率比较[例, (%)]

组别	例数	ANA	抗 ds-DNA 抗体	抗 Sm 抗体	抗 SSA 抗体	抗 SSB 抗体	抗 n-RNP 抗体
ILD 组	34	32(94.1)	13(38.2)	9(26.5)	27(79.4)	7(20.6)	21(61.8)
非 ILD 组	34	34(100.0)	19(55.9)	6(17.6)	22(64.7)	9(26.5)	13(38.2)
χ^2 值		2.061	2.511	0.770	1.826	0.327	3.765
P 值		0.493	0.145	0.560	0.177	0.568	0.052

表 5 两组患者各系统受累情况比较[例, (%)]

组别	例数	血液系统	肾脏	神经系统	心血管系统
ILD 组	34	12(35.3)	17(50.0)	4(11.8)	4(11.8)
非 ILD 组	34	19(55.9)	17(50.0)	4(11.8)	6(17.6)
χ^2 值		2.905	<0.001	<0.001	0.469
P 值		0.088	0.596	0.645	0.494

和非 ILD 组患者比较中 $P < 0.1$ 的指标进行多因素 logistic 回归分析,结果显示,SLEDAI 积分是 SLE 患者发生 ILD 的危险因素($P < 0.05$),补体 C3、病程、IgM、

抗 ds-DNA 抗体水平与 SLE 患者发生 ILD 无相关性($P > 0.05$),见表 6。

表 6 SLE 患者发生 ILD 的危险因素分析

指标	B 值	$S.E$	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
补体 C3	0.025	1.174	<0.001	0.983	1.026	0.103 ~ 10.244
病程	-0.003	0.003	0.725	0.394	0.997	0.991 ~ 1.004
IgM	-0.349	0.350	0.997	0.318	0.705	0.355 ~ 1.400
抗 ds-DNA 抗体水平	0.004	0.004	0.837	0.360	1.004	0.995 ~ 1.013
SLEDAI 积分	0.168	0.070	5.748	0.017	1.183	1.031 ~ 1.357

讨 论

ILD 是一组主要累及肺间质和肺泡腔从而导致肺泡-毛细血管功能单位丧失的弥漫性肺疾病,主要表现为限制性通气功能障碍、弥散功能降低、低氧血症及影像学上肺的弥漫性病变,最终发展为弥漫性肺纤维化和蜂窝肺,导致进行性加重的呼吸困难甚至呼吸衰竭而死亡。ILD 是结缔组织病患者常见的肺部受累表现,而 SLE 患者 ILD 的发生率低于其他结缔组织疾病^[8]。目前国内外对 SLE-ILD 的研究较少,尽管有研究显示 SLE 患者合并神经精神损害^[9]和肾脏受累^[10]提示预后不良,但 ILD 预后的相关报道较少。最新研究提示慢性间质性肺炎是 SLE-ILD 患者最常见的表现形式^[11],故寻找 SLE-ILD 疾病相关的影响因素对于改善患者预后尤为重要。

有研究报道提示补体 C3、C4 水平下降与 SLE-ILD 的发生无明显相关性,SLE-ILD 患者病程明显长于 SLE 对照组,且 SLEDAI 积分更高^[12-13]。本研究则发现,ILD 组患者补体 C3 水平高于非 ILD 组,SLEDAI 积分、抗 ds-DNA 抗体定量水平低于非 ILD 组,提示 SLE 的疾病活动与 ILD 的发生存在不平行性,在 SLE 疾病活动度不高的情况下需警惕 ILD 的发生,定期复查肺部 HRCT 可能有助于疾病的评估及治疗方案的调整。

SLE-ILD 的临床表现多种多样,本研究中,ILD 组出现干咳患者比例高于非 ILD 组,与陈晓芳等^[12]的研究结果一致。除此之外,我们还分析了两组患者的免疫相关实验室检查指标 IgA、IgG、IgM、CD3⁺T 淋巴细胞计数、CD4⁺T 淋巴细胞计数、CD8⁺T 淋巴细胞计数、自身抗体(ANA、抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 n-RNP 抗体)及常见系统受累情况,但均未发现两组之间上述指标存在差异。

SLE-ILD 具有自身免疫因素,病理表现复杂多样,不同 ILD 类型治疗原则不同且预后存在一定的差异。相关文献报道 SLE-ILD 最常见的病理类型包括 NSIP、隐源性机化性肺炎(COP)和淋巴细胞性间质性肺炎(LIP),而 UIP 和淀粉样变性较少见^[14],NSIP 在影像学上多表现为毛玻璃样病变,UIP 则更多表现为网格样及蜂窝样病变。既往研究结果显示,HRCT 检查对于 ILD 诊断的灵敏度高达 80% 以上^[15]。在既往有关 SLE 肺部病变的文献中,有报道显示 SLE-ILD 患者最常见的影像学表现是磨玻璃样变,累及率为 45%^[16]。本研究也发现 SLE-ILD 患者肺部 HRCT 最常见的表现为磨玻璃影(88.2%),其次为小叶间隔增厚(44.1%)、支气管血管束增厚(32.3%)、胸膜下线/不规则线状影(20.6%)、网格影(8.8%)、结节灶(2.9%)、支气管

扩张(2.9%),且以 NSIP 最多,UIP 相对少见,与上述报道结果一致。NSIP 较 UIP 纤维化程度轻,预后较好。早期进行肺部 HRCT 检查有助于 ILD 的早期诊断及预后判断。本研究对 SLE-ILD 患者进行了肺部 HRCT 评分,并分析 SLE 疾病活动度指标如补体 C3 水平、抗 ds-DNA 抗体定量水平、SLEDAI 积分与 HRCT 评分的相关性,发现 SLE-ILD 患者肺部 HRCT 评分与上述指标均无明显相关性。国外新近研究结果亦提示 SLE-ILD 患者 SLEDAI 积分与肺部 HRCT 评分无相关性^[11]。本研究中,多因素 logistic 回归分析发现 SLEDAI 积分是 SLE 患者发生 ILD 的危险因素。

SLE-ILD 的发病机制尚不清楚,早期临床表现较隐匿,影像学分型及病理分型复杂多变,易与肺部感染混淆,早期诊断存在一定困难。因此,深入了解 SLE-ILD 的临床表现、影像学特征及疾病相关影响因素,对于早期诊断、早期治疗及改善患者预后具有重要意义。在未来的研究中,需要进一步扩大样本量、完善血气分析和肺功能等评估指标,以更好地指导临床诊治。

参 考 文 献

- [1] 邵雯,周晓霜,李荣山. 难治性狼疮性肾炎治疗的研究进展[J]. 中国医药,2019,14(11):1757-1760.
- [2] 周巧云,齐保龙,周平. 系统性红斑狼疮并发肺动脉高压 44 例临床分析[J]. 临床内科杂志,2020,37(2):125-126.
- [3] 赵稳,汪延生,余治奇,等. 间质性肺疾病 811 例临床特征分析[J]. 临床内科杂志,2020,37(5):363-364.
- [4] 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.
- [5] 王迁,李梦涛. 2018 中国结缔组织病相关间质性肺病诊断和治疗专家共识[J]. 中华内科杂志,2018,57(8):558-565.
- [6] Austin JH, Müller NL, Friedman PJ. Glossary of terms for CT of the lungs: commendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society[J]. Radiology, 1996, 200(2):327.
- [7] Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157(4 Pt 1):1063-1072.
- [8] Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders[J]. Lancet, 2012, 380(9842):689-698.
- [9] Riveros Frutos A, Casas I, Rúa-Figueroa I, et al. Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort[J]. SAGE Publications, 2017, 26(7):698-706.
- [10] Rahman P. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus[J]. SAGE Publications, 2001, 10(2):93-96.
- [11] Enomoto N, Egashira R, Tabata K, et al. Analysis of systemic lupus erythematosus-related interstitial pneumonia: a retrospective multicentre study[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):7355.
- [12] 陈晓芳,杨敏,赵进军,等. 系统性红斑狼疮合并间质性肺炎的临床特征及相关危险因素分析[J]. 重庆医学,2018,47(11):1460-1464.
- [13] 崔晓蕊,马翠丽,郭嘉隆,等. 系统性红斑狼疮合并间质性肺炎的实验室指标特点及分析[J]. 中国实验诊断学,2019,23(4):642-645.
- [14] Hamblin MJ, Horton MR. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: diagnostic dilemma[J]. Pulm Med, 2011, 2011:872120.
- [15] Walsh SL, Habsell DM. High-resolution CT of interstitial lung disease: a continuous evolution[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2014, 35(1): 129-144.
- [16] 郭强,顾越英,黄文群,等. 系统性红斑狼疮患者 525 例肺部病变的调查[J]. 中华风湿病学杂志,2004,8(6):363-366.

(收稿日期:2020-06-21)

(本文编辑:周三凤)