

# 儿童系统性红斑狼疮呼吸系统受累研究进展

瞿宁, 朱洪涛\*

新疆医科大学第一附属医院儿内三科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月28日

## 摘要

呼吸系统受累是儿童系统性红斑狼疮常见的并发症之一, 严重影响系统性红斑狼疮患儿的预后。在疾病发展过程中, 高达50%的系统性红斑狼疮患儿可能发生呼吸系统受累, 根据影响的部位, 儿童系统性红斑狼疮呼吸系统受累可以表现为: 胸膜、肺实质、支气管和细支气管、肺血管、呼吸肌等。综合运用血清学检测、肺部及心脏影像学, 有助于尽快明确诊断。本综述描述了儿童系统性红斑狼疮呼吸系统受累的发病机制、病变类型以及相关治疗方案, 旨在提高临床医师对儿童系统性红斑狼疮呼吸系统受累的认识。

## 关键词

儿童, 系统性红斑狼疮, 呼吸系统, 综述

# Research Progress of Respiratory Involvement in Children with Systemic Lupus Erythematosus

Ning Qu, Hongtao Zhu\*

Third Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 27<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Dec. 28<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Respiratory system involvement is one of the common complications of systemic lupus erythematosus in children, which seriously affects the prognosis of children with systemic lupus erythematosus. In the course of disease development, up to 50 % of children with systemic lupus erythe-

\*通讯作者。

motosus may be involved in the respiratory system. According to the affected site, respiratory system involvement in children with systemic lupus erythematosus can be manifested as: pleura, lung parenchyma, bronchus and bronchioles, pulmonary vessels, respiratory muscles, etc. The comprehensive use of serological detection, lung and cardiac imaging is helpful to make a definite diagnosis as soon as possible. This review describes the pathogenesis, lesion types and related treatment options of respiratory system involvement in children with systemic lupus erythematosus, aiming to improve clinicians' understanding of respiratory system involvement in children with systemic lupus erythematosus.

## Keywords

Children, Systemic Lupus Erythematosus, Respiratory System, Summary

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种多器官受累的自身免疫性疾病, 临床表现复杂多样, 涉及多系统脏器的损害[1]。儿童系统性红斑狼疮 cSLE (childhood systemic lupus erythematosus, cSLE)占总 SLE 病例数的 10%~20% [2]。虽然 cSLE 呼吸系统受累并不像皮肤、肾脏受累那么常见, 但由于血管和结缔组织丰富, 发生率也相对较高。呼吸系统是 SLE 损伤的靶器官之一, 发病特点及临床特征各异, 根据解剖学受累可分为五组: 胸膜、肺实质、支气管和细支气管、肺血管、呼吸肌, 这些并发症均可致命[3] [4]。因此, 及时发现呼吸系统受累的 cSLE 是至关重要的。本文主要介绍 cSLE 呼吸系统受累的流行病学、发病机制、临床表现及治疗。

## 2. 胸膜受累

### 1) 流行病学

cSLE 呼吸系统胸膜受累主要表现为胸膜炎以及胸腔积液, 两者的发生率研究报道各异。Wallace 等报道 SLE 胸膜炎最为多见, 累及率高达 56% [5]。Delgado E.A.等研究称胸腔积液是 cSLE 最常合并的肺受累表现[6]。Yeh 等调查了 20 年 157 例 cSLE, 提示 cSLE 的肺部受累以肺间质病变或浸润最多见, 其次是胸膜炎, 分别占 35.0%和 33.1% [7]。而赵燕凤等显示 cSLE 胸膜炎发生率最高, 占 cSLE 的 24.06% [8]。由此可见, cSLE 胸膜的累及率虽然高低不一, 但都提示胸膜疾病在 SLE 呼吸系统受累中最常见。

### 2) 发病机制

由于肺和胸膜含有非常丰富的胶原和血管, 抗原抗体复合物容易沉积在肺和胸膜上而发生一系列病理改变, 从而导致风湿性疾病常累及肺和胸膜[9]。抗 dsDNA 抗体与胸膜间皮细胞结合, 刺激促炎细胞产生, 从而导致胸膜炎的发生, 认为抗 dsDNA 抗体不仅与 SLE 患者肾脏及神经系统受累相关, 还与肺部疾病相关[5] [7]。有研究显示 SLE 患者补体 C3 水平与肺部高分辨 CT 评分呈负相关, 即补体 C3 水平越低, 肺损伤就越重, 从而推测免疫复合物介导参与 SLE 胸膜受累[10] [11]。

### 3) 临床表现及诊断

以往资料表明, SLE 肺和胸膜受累可以在 SLE 早期, 甚至先于 SLE 其他系统受累。赵燕凤等研究显示, 在所有胸膜受累的 cSLE 当中, 有相关临床表现的仅占 66.67%, 主要表现咳嗽、咳痰。约 33.33%患

儿虽然有肺及胸膜的受累, 但缺乏呼吸系统的临床表现, 这可能与患儿无法明确表达主诉有关。同时, 阳性的肺部体征也较少, 只有 28.89% 患儿可闻及肺部啰音, 胸膜摩擦音仅 4.44% [8]。因此建议对 cSLE 应常规行胸部 X 线检查。SLE 合并胸腔积液可为单侧或者双侧, 有时是首发症状, 一般是少至中量渗出液, 胸腔积液性质一般糖降低, 中性粒细胞及单核细胞比例升高。此外可伴有补体降低及 ANA 升高 (>1:160) [12] [13]。

#### 4) 治疗

胸腔积液多对糖皮质激素治疗敏感, 治疗后可于数天内吸收, 口服糖皮质激素(剂量为每日 20 mg 至 40 mg)对中度至重度积液的治疗反应良好[14]。根据临床治疗反应, 可以在 3 到 4 周内停药。也有少数需进行胸腔穿刺及闭式引流, 必要时予免疫抑制剂治疗[12] [13]。治疗难治性病例可尝试胸膜固定术[15]。

### 3. 肺实质受累

#### 间质性肺病(ILD)

##### 1) 流行病学

ILD 是 SLE 常见的呼吸系统并发症, 也是导致预后不良的重要因素之一[16]。据统计, 在 cSLE 中有明显症状的 ILD 发病率为 3%~13%, 且早期可无显著呼吸道症状体征, 其中症状严重者甚少[16]。马洁等研究发现 cSLE 并 ILD 的发病率为 16.2%, 这一结果较前升高的原因可能与近年来肺部 HRCT 广泛开展, 早期和较小的肺间质病变得以及时发现有关[17]。研究显示患儿病程越长, ILD 发病率越高。提示随着病程延长, 自身抗体累积的滴度越高, 激活补体的能力越强, 导致的坏死性血管炎就越严重, 对靶器官的损害就越大, 并发 ILD 的概率就越高[9] [17]。

##### 2) 发病机制

SLE 引发 ILD 的机制与血管炎有关, 当机体发生免疫性炎症时, 在免疫复合物沉积处, 组织炎症与相关血管炎均涉及补体经典途径的激活。血管壁的免疫复合物激活补体并释放中性粒细胞趋化因子, 导致中性粒细胞在局部集聚并释放大量胶原酶和自由基, 导致肺泡、肺间质及支气管周围组织炎症反应和纤维化, 最终导致有效肺通气单位的减少甚至呼吸衰竭[18]。

##### 3) 临床表现及诊断

一项回顾性研究发现, 约 75% 的 ILD 患儿出现活动后气促[19]。马洁等研究结果提示 SLE-ILD 组在活动后气促、浆膜炎、神经系统损害、心血管系统损害的发生比例明显高于 SLE-非 ILD 组, 提示此组患儿已有呼吸系统损害, 且影响气体交换[17]。神经系统及心血管系统损害在 SLE-ILD 组较高, 进一步提示血管炎症参与 cSLE 肺间质纤维化发生、发展, 且与疾病活动程度呈正相关[17]。ESR 是反映全身炎症程度的常规实验室指标。研究表明, ESR 水平升高与 ILD 的发生有关[20]。研究显示, SLE-ILD 组补体 C3 水平下降明显, 提示 SLE 发生 ILD 是通过激活补体释放促炎因子, 进而引起一系列级联反应。ANCA 是原发性血管炎的重要血清学标志[21]。据报道, ANCA 在 SLE 患者外周血中的阳性率为 25%~69% [22]。研究显示, 111 例 cSLE 中有 33 例 ANCA 阳性, 阳性率为 29.7%, 证实 ILD 与血管炎密切相关[17]。抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体与抗 dsDNA 抗体是 SLE 的特异性抗体, 特异性高, 但敏感性较低[23]。在 SLE 患者中, 抗 Sm 和抗 RNP 抗体常同时存在[24]。抗 RNP 抗体与反映血管病变的雷诺现象之间存在联系。抗 RNP 抗体及抗 Sm 抗体的出现与肺容积减少导致的肺损害有密切关系。研究显示, SLE-ILD 组患儿抗 RNP 阳性率及抗 Sm 抗体阳性率均显著高于 SLE-非 ILD 患儿[17]。

##### 4) 治疗

严重的 ILD 的初始治疗为足量口服糖皮质激素(1 mg/kg 的口服强的松, 最高达 60 mg)和一种糖皮质激素保留剂, 通常为环磷酰胺(根据肾功能和年龄每日口服或静脉 1~2 mg/kg)。轻度到中度活动的 ILD 可

以先用中度剂量的糖皮质激素与硫唑嘌呤或霉酚酸酯治疗[25]。

### 狼疮性肺炎(LP)

#### 1) 流行病学

狼疮性肺炎是非感染性肺炎, 通常指肺实质病变。狼疮性肺炎多急性起病, 来势凶险, 是狼疮危象表现之一, 发病率为1%~4% [26]。cSLE中狼疮性肺炎的发生率约为4.9%, 略高于成人, 多见于女童, 比成人更易引起呼吸衰竭, 预后更差[27]。但由于狼疮性肺炎与肺部感染常常难以鉴别, 且发病率较低, 所以针对LP的研究相对较少, 还需要大样本、多中心的研究进一步证实。

#### 2) 发病机制

狼疮性肺炎的发生机制可能是狼疮免疫复合物的肺泡沉积有关, 导致肺实质及肺间质小血管发生病理改变, 从而导致肺组织损伤有关[28]。其发病机制目前仍不清楚, 电镜和直接免疫荧光显示肺泡间隔有IgG和DNA抗原等沉积[26], 故本病可能与免疫复合物沉积, 补体激活造成组织损伤有关。

#### 3) 临床表现及诊断

LP临床表现包括发热、咳嗽、呼吸困难、呼吸急促及低氧血症等。查体可闻及双肺底湿啰音, 胸片或CT常见单侧或双侧浸润影, 肺底尤为明显, 重者可并肺出血, 可发展成急性呼吸窘迫综合征[29]。本病多同时有SLE疾病活动的表现, 常有多器官损害, 最常见为肾脏和造血系统受累。狼疮性肺炎亦可无症状或隐匿起病, 也可为SLE的首发表现, 故极易导致漏诊或延误诊断, 需引起重视[30]。本病为一种排除性诊断, 与感染性疾病、弥散性肺泡出血及肺栓塞等难以鉴别。特别是对于一些长期使用糖皮质激素和免疫抑制剂的患者, 继发肺部感染率较高, 二者难以鉴别, 血培养和痰培养是重要的鉴别手段, 支气管镜检查或开放肺活检有一定的意义。LP常见的病理表现为弥漫性肺泡损伤(DAD), 有些病理也存在血管炎表现[31]。LP可以是SLE的首发表现, 曾有报道以弥漫粟粒性结节起病的LP患儿, 病初被误诊为肺结核[29]。

#### 4) 治疗

一般认为大剂量糖皮质激素是治疗狼疮性肺炎的首要手段, 且多数患者有较好的反应。对于难治或重症患者, 通常使用环磷酰胺(根据肾功能和年龄每日口服1~2 mg/kg)。轻度到中度活动的ILD可以先用中剂量糖皮质激素与硫唑嘌呤或霉酚酸酯治疗。重症患者需要果断使用免疫抑制剂(环磷酰胺)冲击治疗, 和(或)行血浆置换术。静脉注射丙种球蛋白具有很好的辅助作用。狼疮性肺炎抗生素治疗无效, 但当不能完全除外感染性疾病时, 可在应用激素和免疫抑制剂的同时使用广谱抗生素。LP预后差, 病死率高达50% [26], 因此危重者应予ICU监护, 及早应用无创通气, 必要时行机械通气及体外生命支持等。AIP后期易合并ILD等并发症, 激素冲击联合环磷酰胺治疗等够降低SLE合并LP的病死率[32] [33]。

## 4. 支气管和细支气管受累

### 肺部感染

#### 1) 流行病学

SLE疾病活动度高或免疫抑制剂治疗等原因都可能使cSLE的感染风险增加。值得注意的是, SLE感染的发生率要高于其他自身免疫疾病的发生率[34]。SLE患者中, 25%的SLE患者在5年随访期内出现感染。最常见的感染部位是呼吸道, 最常见的病原学是细菌[35]。临床医师必须保持警惕, 以排除伴有呼吸系统症状的SLE患者的感染, 同时考虑常见和机会性致病菌。

#### 2) 发病机制

研究显示有30%~50%的SLE患者会发生或死于感染, cSLE患者的感染率更高, 这与患儿的免疫功能异常、疾病活动性损害及激素、免疫抑制剂应用密切相关[36] [37]。研究发现可能是SLE患者体液及

细胞免疫的缺陷, 包括巨噬细胞和白细胞的趋化和吞噬功能、细胞膜识别和微生物附着、氧化代谢等方面均存在缺陷, 使 SLE 患者更容易感染。SLE 患者多采用糖皮质激素和细胞毒性药物治疗, 这些药物均可使患者处于慢性免疫缺陷状态, 从而增加感染的发生[38]。

### 3) 临床表现及治疗

SLE 合并肺部感染与 SLE 合并狼疮肺都可以表现为发热、白细胞总数及中性粒细胞比例升高, CRP 反应蛋白升高, 常导致临床医生在鉴别两者时困难[39]。但及早鉴别与诊断非常重要, 不仅事关治疗的策略, 还事关患者的预后与死亡率。一般痰培养是肺部感染的金标准, 但临床上培养时间过长, 且阳性率偏低。许多研究表明细菌感染时往往伴随降钙素原(PCT)的升高, 而自身免疫性疾病或者病毒感染等 PCT 一般不会升高。因此, 认为 PCT 可能是临床上判断细菌感染及是否使用抗生素的重要炎症指标[40]。

### 4) 治疗

SLE 急性活动期对感染的鉴别比较困难, 除了常见的细菌、病毒、支原体感染外, 还要特别注意真菌感染、结核感染等, 治疗时应慎重使用激素及免疫抑制剂, 认为在 SLE 患者严重感染及特殊和条件致病原(结核、真菌等)感染时应暂停免疫抑制剂, 且激素应酌情减量使用[33]。

## 5. 肺血管受累

### 肺栓塞

#### 1) 流行病学

SLE 可合并肺栓塞, 成人及儿童均可见, 主要见于 SLE 伴抗磷脂综合征(APS)的患者。肺栓塞在 15 岁以下的儿童中很少见, 估计年发病率为 0.2 例/10 万, 而 85 岁以上的患者约为 700 例/10 万[41]。一项研究显示, 1999 年至 2008 年间, 14 例患者发生 18 次静脉血栓栓塞症(VTE)。VTE 的发病率无显著波动, 年平均发病率为 4.2/1000 患者年, 肺栓塞占 22% [42]。

#### 2) 发病机制

SLE 患者容易发生血栓并发症。虽然抗磷脂抗体是肺栓塞的最主要致病因素, 但其他已报道的致病因素还有抗凝血酶原抗体、抗 AnnexinV 抗体、抗 XII 因子抗体和抗蛋白 S 抗体、因子 VLeiden、凝血酶原基因突变和获得性活化蛋白 C 抵抗[43] [44]。

#### 3) 临床表现及诊断

特征性表现为进行性呼吸困难、端坐呼吸等, 影像学可表现为肺容积减少、膈肌升高、双基底肺不张和胸腔积液[45]。有报道一名 10 岁男孩, 以突然咳嗽、胸痛、呼吸困难为主要表现, 无 SLE 相关症状, X 线胸片示右侧少量胸腔积液, 经 CT 血管造影证实为双侧肺动脉栓塞, 后查自身抗体阳性、补体降低、尿蛋白阳性、抗心磷脂抗体阳性、抗  $\beta$  糖原蛋白 1 抗体阳性、被证实为 SLE 合并 APS [46]。SLE 合并肺栓塞也可不伴 APS, 有报道一例 14 岁男童, 以双侧肺栓塞起病, 但抗心磷脂抗体阴性[47]。

#### 4) 治疗

SLE 合并肺栓塞治疗包括抗凝、激素及免疫抑制剂, 必要时予血浆置换及静脉免疫球蛋白, 而对于 SLE 合并 APS 但尚未合并肺栓塞及血栓的患者, 是否进行预防性抗凝及抗血小板治疗目前尚存争议[48] [49]。

### 肺动脉高压

#### 1) 流行病学

SLE 可合并 PAH, 成人发生率约为 4.2% [50]。巴西一项基于 800 余例患儿的多中心回顾分析则显示, 儿童患者中 SLE-PAH 大约占 2% [51]。但研究显示对儿童结缔组织病合并 PH, 由于认识不足等原因, cSLE-PAH 的发生和漏诊情况可能被大大低估了。

## 2) 发病机制

其机制可能包括内膜损伤引起的内膜及平滑肌增生引起的小动脉重塑、血管炎、血管痉挛、凝血功能异常伴血栓形成、免疫介导的血管病等。病理活检可见血管中膜增厚, 内膜纤维化以及丛状改变。伴有 PAH 的 SLE 患者常伴发 APS、雷诺综合征及 ILD。

## 3) 临床表现及诊断

一项样本量为 852 的研究显示 cSLE 患者中观察到 PH, 主要发生在疾病的前两年。18% 的 cSLE 出现呼吸困难, 6% 的患者出现胸痛。通过经胸超声心动图检查, 在 17 例从 SLE 伴有 PH 中, 18% 的 cSLE 出现右心室功能障碍, 均无肺血栓栓塞、指关节痉挛、紫绀或充血性心力衰竭, 12% cSLE 患者中观察到并发侵袭性真菌感染, 18% 患者出现心包炎, 23% 患者出现胸膜炎[51]。

## 4) 治疗

治疗上, 除加用激素及免疫抑制剂治疗外, 需要口服血管扩张药及抗凝药[52], 目前成人推荐的血管扩张药有磷酸二酯酶 5 抑制剂、内皮素拮抗剂、环前列腺素类似物[52], 依前列醇对于 SLE 相关 PAH 的治疗有效。SLE 合并 PAH 治疗效果比 SSC 合并 PAH 及特发性 PAH 更好, 其机制可能包括: 内膜损伤引起的内膜及平滑肌增生引起的小动脉重塑、血管炎、血管痉挛、凝血功能异常伴血栓形成、免疫介导的血管病[52]。

# 6. 呼吸肌受累

## 1) 流行病学

SLE 可累及呼吸肌, 主要表现为进行性的气促。胸片可见膈肌上抬、肺容积进行性缩小、肺功能提示限制性通气功能障碍而 CO 弥散功能正常, 称为萎缩肺综合征(SLS)。Alfonso Ragnar Torres Jimenez 等人研究显示, 从 SLE 诊断到 SLS 诊断的平均时间为 1.1 年, 72% 的病例同时出现, 这一数据显示儿童患者出现 SLS 的时间更早[53]。

## 2) 发病机制

呼吸肌受累的致病机制尚不清楚, 但已有人相继提出表面活性剂缺乏、膈肌肌病、膈神经病变或胸膜粘连等病因。目前, 人们认为胸膜炎和疼痛可能会通过反射抑制膈肌激活来限制吸气, 从而导致膈肌强度降低[54] [55]。SLE 可合并萎缩肺, 发生机制可能与膈肌及呼吸肌功能受累, 以及进行性胸膜炎有关。

## 3) 临床表现及诊断

可表现为呼吸困难, 影像学及肺功能可见肺容积下降。治疗包括激素、 $\beta$  受体激动剂及茶碱等。有报道 1 例 12 岁的女孩, 反复的呼吸困难及乏力, 胸片提示肺容积减少, 膈肌上抬, 胸部超声显示膈肌运动明显减少, 肺功能提示限制性通气功能障碍, 最终诊断为 SLS。针对 SLE 呼吸肌受累的相关研究也较少, 大多为个案报道, 还需要进一步多中心的调查来进一步明确相关的机制及表现等[56]。

## 4) 治疗

根据经验, 大多数患者最初应使用中剂量或高剂量的糖皮质激素治疗。如果症状未得到改善, 应该联合使用免疫抑制剂和糖皮质激素。最常加用的是硫唑嘌呤和环磷酰胺。此外, 控制 SLS 所需的糖皮质激素的剂量和持续时间还没有随机对照试验。因此, 必须根据肺和横膈膜功能试验的临床反应和演变来个体化, 但也要考虑到最近关于更合理地使用糖皮质激素处方的建议[3]。

# 7. 结语

呼吸系统受累可以使 SLE 病情复杂化, 并且是患病率和死亡率的重要原因。cSLE 患者早期发现肺部疾病具有重要意义, 目前 cSLE 并发肺部疾病的治疗策略仍基于有限的的数据(由于本研究样本量少, 观

察时间短, 还应进行多中心、大样本、长时间的研究来进一步验证)以及其他结缔组织疾病的经验。因此需要对 cSLE 相关肺部受累的发病机制和治疗进行持续深入研究, 以降低 cSLE 并发呼吸系统受累的患病率和死亡率。

## 参考文献

- [1] 应振华, 张园, 王小冬. 《2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南》解读[J]. 浙江医学, 2022, 44(1): 1-5.
- [2] Charras, A., Smith, E. and Hedrich, C. (2021) Systemic Lupus Erythematosus in Children and Young People. *Systemic Lupus Erythematosus*, **23**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-00985-0>
- [3] Vincze, K., Odler, B. and Müller, V. (2016) Pulmonary Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus. *Orvosi Hetilap*, **157**, 1154-1160. <https://doi.org/10.1556/650.2016.30482>
- [4] Aguilera-Pickens, G. and Abud-Mendoza, C. (2018) Pulmonary Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: Pleural Involvement, Acute Pneumonitis, Chronic Interstitial Lung Disease and Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Reumatologia Clinica*, **14**, 294-300. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.03.012>
- [5] Wallace, D.J., Salonen, E.M., Avannis-Aghajani, E., et al. (2000) Anti-Telomere Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus: A New ELISA Test for Anti-DNA with Potential Pathogenetic Implications. *Lupus*, **9**, 328-332. <https://doi.org/10.1191/096120300678828343>
- [6] Delgado, E.A., Malleson, P.N., Pirie, G.E., et al. (1990) The Pulmonary Manifestations of Childhood Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **19**, 285-293. [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(90\)90051-G](https://doi.org/10.1016/0049-0172(90)90051-G)
- [7] Yeh, T.T., Yang, Y.H., Lin, Y.T., et al. (2007) Cardiopulmonary Involvement in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Twenty-Year Retrospective Analysis. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, **40**, 525-531.
- [8] 赵燕凤, 卢美萍, 陈志敏. 儿童系统性红斑狼疮伴肺胸膜病变的临床特征分析[J]. 浙江大学学报(医学版), 2012, 41(3): 327-331.
- [9] Antoniou, K.M., Margaritopoulos, G., Economidou, F., et al. (2009) Pivotal Clinical Dilemmas in Collagen Vascular Diseases Associated with Interstitial Lung Involvement. *The European Respiratory Journal*, **33**, 882-896. <https://doi.org/10.1183/09031936.00152607>
- [10] Guo, H., Leung, J.C., Chan, L.Y., et al. (2004) The Pathogenetic Role of Immunoglobulin G from Patients with Systemic Lupus Erythematosus in the Development of Lupus Pleuritis. *Rheumatology (Oxford)*, **43**, 286-293. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh054>
- [11] Caccavo, D., Afeltra, A., Rigon, A., et al. (2008) Antibodies to Carbonic Anhydrase in Patients with Connective Tissue Diseases: Relationship with Lung Involvement. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, **21**, 659-667. <https://doi.org/10.1177/039463200802100320>
- [12] Torre, O. and Harari, S. (2011) Pleural and Pulmonary Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *La Presse Médicale*, **40**, e19-e29. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2010.11.004>
- [13] Mira-Avendano, I.C. and Abril, A. (2015) Pulmonary Manifestations of Sjögren Syndrome, Systemic Lupus Erythematosus, and Mixed Connective Tissue Disease. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, **41**, 263-277. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.01.001>
- [14] Winslow, W.A., Ploss, L.N. and Loitman, B. (1958) Pleuritis in Systemic Lupus Erythematosus: Its Importance as an Early Manifestation in Diagnosis. *Annals of Internal Medicine*, **49**, 70-88. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-49-1-70>
- [15] Glazer, M., Berkman, N., Lafair, J.S., et al. (2000) Successful Talc Slurry Pleurodesis in Patients with Nonmalignant Pleural Effusion. *Chest*, **117**, 1404-1409. <https://doi.org/10.1378/chest.117.5.1404>
- [16] 吴雪, 罗采南, 石亚妹, 等. KL-6 在结缔组织病合并间质性肺病诊断中的应用价值[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(11): 1716-1719.
- [17] 马洁, 王婷, 戴鸽, 等. 儿童系统性红斑狼疮伴间质性肺疾病的临床特征及危险因素分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(1): 16-20.
- [18] 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.
- [19] Hime, N.J., Zurynski, Y., Fitzgerald, D., et al. (2015) Childhood Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *Pediatric Pulmonology*, **50**, 1383-1392. <https://doi.org/10.1002/ppul.23183>
- [20] 张金涛, 戴冰冰, 刘畅, 等. 类风湿关节炎合并间质性肺病中肿瘤标志物的意义[J]. 中国现代医药杂志, 2018, 20(5): 22-25.

- [21] Csernok, E. (2019) The Diagnostic and Clinical Utility of Autoantibodies in Systemic Vasculitis. *Antibodies (Basel, Switzerland)*, **8**, Article No. 31. <https://doi.org/10.3390/antib8020031>
- [22] Li, S.S., Wang, S.L., Zhang, H.J., et al. (2020) The Pathogenesis and Treatment in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Associated Vasculitis. *American Journal of Translational Research*, **12**, 4094-4107.
- [23] Wang, Z., Chang, C., Peng, M., et al. (2017) Translating Epigenetics into Clinic: Focus on Lupus. *Clinical Epigenetics*, **9**, Article No. 78. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0378-7>
- [24] Mizus, M., Li, J., Goldman, D., et al. (2019) Autoantibody Clustering of Lupus-Associated Pulmonary Hypertension. *Lupus Science & Medicine*, **6**, e000356. <https://doi.org/10.1136/lupus-2019-000356>
- [25] 王金华, 查旭山. 系统性红斑狼疮并发间质性肺病危险因素及中医证型相关性分析[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(11): 2476-2482.
- [26] Memet, B. and Ginzler, E.M. (2007) Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **28**, 441-450. <https://doi.org/10.1055/s-2007-985665>
- [27] Araujo, D.B., Borba, E.F., Silva, C.A., et al. (2012) Alveolar Hemorrhage: Distinct Features of Juvenile and Adult Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **21**, 872-877. <https://doi.org/10.1177/0961203312441047>
- [28] Segal, A.M., Calabrese, L.H., Ahmad, M., et al. (1985) The Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **14**, 202-224. [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(85\)90040-X](https://doi.org/10.1016/0049-0172(85)90040-X)
- [29] García-Guevara, G., Ríos-Corzo, R., Díaz-Mora, A., et al. (2018) Pneumonia in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Microbiology and Outcomes. *Lupus*, **27**, 1953-1959. <https://doi.org/10.1177/0961203318799207>
- [30] Amarnani, R., Yeoh, S.A., Denny, E.K., et al. (2020) Lupus and the Lungs: The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Medicine*, **7**, Article ID: 610257. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.610257>
- [31] Swigris, J.J., Fischer, A., Gillis, J., et al. (2008) Pulmonary and Thrombotic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Chest*, **133**, 271-280. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0079>
- [32] Cantero, C., Vongthilath, R. and Plojoux, J. (2020) Acute Lupus Pneumonitis as the Initial Presentation of Systemic Lupus Erythematosus. *BMJ Case Reports*, **13**, e234638. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-234638>
- [33] Fanouriakis, A., Tziolos, N., Bertsias, G., et al. (2021) Update on the Diagnosis and Management of Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **80**, 14-25. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218272>
- [34] Kinder, B.W., Freemer, M.M., King, T.E., et al. (2007) Clinical and Genetic Risk Factors for Pneumonia in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, **56**, 2679-2686. <https://doi.org/10.1002/art.22804>
- [35] Gladman, D.D., Hussain, F., Ibañez, D., et al. (2002) The Nature and Outcome of Infection in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **11**, 234-239. <https://doi.org/10.1191/0961203302lu170oa>
- [36] The, C.L., Wan, S.A. and Ling, G.R. (2018) Severe Infections in Systemic Lupus Erythematosus: Disease Pattern and Predictors of Infection-Related Mortality. *Clinical Rheumatology*, **37**, 2081-2086. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4102-6>
- [37] Feldman, C.H., Marty, F.M., Winkelmayer, W.C., et al. (2017) Comparative Rates of Serious Infections among Patients with Systemic Lupus Erythematosus Receiving Immunosuppressive Medications. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*, **69**, 387-397. <https://doi.org/10.1002/art.39849>
- [38] Yang, Y., Jiang, H., Wang, C., et al. (2021) Clinical Characteristics and Prognoses of Patients with Systemic Lupus Erythematosus Hospitalized for Pulmonary Infections. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article ID: 732681. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.732681>
- [39] Di Bartolomeo, S., Alunno, A. and Carubbi, F. (2021) Respiratory Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, **14**, Article No. 276. <https://doi.org/10.3390/ph14030276>
- [40] 吴满辉, 林小鸿, 吴海东. 血清降钙素原在早期诊断系统性红斑狼疮合并肺部感染中的应用[J]. 岭南急诊医学杂志, 2019, 24(5): 452-453, 466.
- [41] Dell'era, L., Corona, F., Defilippi, A.C., et al. (2012) Systemic Lupus Erythematosus Presenting with Pulmonary Thromboembolism in a 15-Year-Old Girl. *Rheumatology International*, **32**, 2925-2928. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1483-5>
- [42] Mok, C.C., Ho, L.Y., Yu, K.L., et al. (2010) Venous Thromboembolism in Southern Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Rheumatology*, **29**, 599-604. <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1364-z>
- [43] Brouwer, J.L., Bijl, M., Veeger, N.J., et al. (2004) The Contribution of Inherited and Acquired Thrombophilic Defects, Alone or Combined with Antiphospholipid Antibodies, to Venous and Arterial Thromboembolism in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Blood*, **104**, 143-148. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-11-4085>



- [44] Kumar, A., Ghazanfar, H. and Altaf, F. (2021) Systemic Lupus Erythematosus Presenting as Pulmonary Embolism after Liposuction: A Clinical Conundrum. *Cureus*, **13**, e16076. <https://doi.org/10.7759/cureus.16076>
- [45] Jiménez-Zarazúa, O., Vélez-Ramírez, L.N., Ramírez-Casillas, C.A., et al. (2022) Pulmonary Thromboembolism and Alveolar Hemorrhage as Initial Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **31**, 116-124. <https://doi.org/10.1177/09612033211066481>
- [46] Bhat, M.A., Qureshi, U.A., Ali, S.W., et al. (2011) Pulmonary Thromboembolism as the Initial Manifestation in a Child with Antiphospholipid Syndrome in the Emergency Department. *Pediatric Emergency Care*, **27**, 205-207. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e31820d8dd4>
- [47] Harroche, A., Remus, N., Gaubicher, S., et al. (2009) Pulmonary Thrombosis as the First Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus in a 14-Year-Old Boy. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, **24**, 857-861. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-1037-1>
- [48] Zhao, Y., Huang, C., You, H., et al. (2022) Prognostic Factors of Systemic Lupus Erythematosus Patients with Pulmonary Embolism: An 11-Year Cohort Study. *Lupus*, **31**, 885-890. <https://doi.org/10.1177/09612033221095149>
- [49] Uehara, M., Matsushita, S., Aochi, S., et al. (2023) Positive Antiphospholipid Antibodies and Pulmonary Embolism in a Patient with Adalimumab-Induced Lupus. *Modern Rheumatology Case Reports*, **7**, 68-73. <https://doi.org/10.1093/mrcr/rxac074>
- [50] Prabu, A., Patel, K., Yee, C.S., et al. (2009) Prevalence and Risk Factors for Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Lupus. *Rheumatology (Oxford)*, **48**, 1506-1511. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep203>
- [51] Anuardo, P., Verdier, M., Gormezano, N.W., et al. (2017) Subclinical Pulmonary Hypertension in Childhood Systemic Lupus Erythematosus Associated with Minor Disease Manifestations. *Pediatric Cardiology*, **38**, 234-239. <https://doi.org/10.1007/s00246-016-1504-6>
- [52] Schreiber, B.E., Connolly, M.J. and Coghlan, J.G. (2013) Pulmonary Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, **27**, 425-434. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2013.07.011>
- [53] Torres Jimenez, A.R., Ruiz Vela, N., Cespedes Cruz, A.I., et al. (2021) Shrinking Lung Syndrome in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **30**, 1175-1179. <https://doi.org/10.1177/09612033211010331>
- [54] Toya, S.P. and Tzelepis, G.E. (2009) Association of the Shrinking Lung Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus with Pleurisy: A Systematic Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **39**, 30-37. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.04.003>
- [55] Borrell, H., Narváez, J., Alegre, J.J., et al. (2016) Shrinking Lung Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus: A Case Series and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*, **95**, e4626. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004626>
- [56] Satiş, H., Cindil, E., Salman, R.B., et al. (2020) Diaphragmatic Muscle Thickness and Diaphragmatic Function Are Reduced in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Compared to Those with Primary Sjögren's Syndrome. *Lupus*, **29**, 715-720. <https://doi.org/10.1177/0961203320919848>