

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.08.002

论著 · 临床研究

幼年特发性关节炎肺胸膜病变的相关因素分析

胡媛^{1,2} 卢美萍¹ 滕丽萍¹ 郭莉¹ 邹丽霞¹

(1. 浙江大学医学院附属儿童医院风湿免疫变态反应科, 浙江 杭州 310003;
2. 浙江省立同德医院儿科, 浙江 杭州 310012)

[摘要] **目的** 探讨幼年特发性关节炎 (JIA) 患儿肺胸膜病变 (PLD) 的高危因素, 为临床判断病情、及时处理提供依据。**方法** 回顾分析 360 例 JIA 患儿的临床资料, 所有患儿均行胸部 X 线影像学检查, 将患儿分为合并 PLD 组和无 PLD 组, 分析 JIA 伴肺胸膜病变 (JIA-PLD) 患儿的临床、影像学及相关实验室指标。**结果** 360 例 JIA 患儿中, JIA-PLD 共 43 例 (11.9%), 其中有呼吸系统症状者 9 例 (21%)。胸部影像学异常主要表现为间质性肺炎 (53.5%), 其次为胸膜炎和 / 或胸腔积液 (38.1%)。43 例 JIA-PLD 中胸片正常而胸部 CT 异常者 4 例 (9.3%)。<3 岁或 ≥ 12 岁年龄组 PLD 发生率较高。全身型 JIA 患儿 PLD 发生率较高。与无 PLD 组比较, PLD 组患儿贫血、外周血白细胞及免疫球蛋白 G 升高、类风湿因子或抗核抗体阳性发生率更高 ($P < 0.05$)。**结论** JIA-PLD 多发生于全身型 JIA; PLD 好发于年龄 <3 岁或 ≥ 12 岁者; 伴有贫血、外周血 WBC 及免疫球蛋白 G 升高、类风湿因子或抗核抗体阳性者 PLD 发生率高。PLD 影像学多表现为间质性肺炎, 但由于患儿多缺乏呼吸系统表现, 建议常规高分辨率胸部 CT 检查以便临床早期发现、及时处理。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(8): 783-786]

[关键词] 幼年特发性关节炎; 肺胸膜病变; 影像学; 儿童

Risk factors for pleural lung disease in children with juvenile idiopathic arthritis

HU Yuan, LU Mei-Ping, TENG Li-Ping, GUO Li, ZOU Li-Xia. Department of Rheumatology, Immunology and Allergy, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China (Lu M-P, Email: meipinglu@126.com)

Abstract: Objective To investigate the risk factors for pleural lung disease (PLD) in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and to provide a basis for the early diagnosis and timely treatment of this disease. **Methods** A total of 360 children with a confirmed diagnosis of JIA were enrolled, and their clinical data were retrospectively analyzed. All patients underwent a chest X-ray. The patients with PLD were assigned to PLD group, while those without PLD were assigned to non-PLD group. The clinical, imaging, and laboratory results of JIA patients with PLD were analyzed. **Results** Among the 360 JIA patients, 43 (11.9%) had PLD, and 9 (21%) of them had respiratory symptoms. Chest X-ray findings mainly included interstitial pneumonitis (53.5%) and pleurisy and/or pleural effusion (38.1%). In the 43 cases of JIA-PLD, 4 (9.3%) had normal chest X-ray findings but abnormal chest CT findings. The incidence of PLD was relatively high in patients aged under 3 years and those aged 12 years or above. Children with systemic JIA had a relatively high incidence of PLD. Compared with the non-PLD group, the PLD group had a significantly higher incidence of anemia, elevated white blood cell (WBC) count and IgG levels in peripheral blood, and positive rheumatoid factors or antinuclear antibodies ($P < 0.05$). **Conclusions** Among children with JIA, PLD is mostly seen in patients with systemic JIA or aged <3 years or ≥12 years, especially those with anemia, elevated WBC count and IgG levels, and positive rheumatoid factors or antinuclear antibodies. For JIA patients with PLD, interstitial pneumonitis is usually seen on chest X-ray or CT, but respiratory symptoms are rarely observed. Routine use of high-resolution chest CT is recommended for early diagnosis and timely treatment of PLD in children with JIA.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(8): 783-786]

Key words: Juvenile idiopathic arthritis; Pleural lung disease; Imaging; Child

[收稿日期] 2014-01-04; [接受日期] 2014-04-15

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81070012; 81270067); 浙江省钱江人才计划 (2011R10028)。

[作者简介] 胡媛, 女, 硕士研究生, 主治医师。

[通信作者] 卢美萍, 女, 主任医师。

幼年特发性关节炎 (juvenile idiopathic arthritis, JIA) 是一组以慢性关节炎为主伴有全身多系统受累的自身免疫性疾病。肺胸膜病变 (pleural lung disease, PLD) 与 JIA 的病情严重程度、治疗及预后相关。但是, 由于多数儿科医生对 PLD 认识不足, 加之 PLD 患者缺乏特征性的呼吸系统征象, 以致被误诊为感染性肺炎, 造成不必要的治疗, 甚至延误病情。国内外对于 JIA 相关 PLD (JIA-PLD) 的文献报道较少。为此, 本研究通过回顾我院 360 例 JIA 住院患儿的临床资料, 分析 JIA-PLD 的临床特征及高危因素, 旨在提高对 JIA-PLD 的认识, 为临床 JIA 病情判断、及时处理提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择我院 2003 年 8 月至 2012 年 1 月住院并经随访确诊为 JIA 的患儿 360 例, 均符合 2001 年国际风湿病联盟新的分类标准 (加拿大埃得蒙特)^[1], 年龄 1 岁 1 个月至 15 岁 4 个月, 平均年龄 7.5 ± 3.9 岁。其中男 206 例, 女 154 例, 男:女 = 1.34:1。

JIA 患儿住院期间检查胸片或 CT 有异常且符合排除标准者诊断为 JIA-PLD 共 43 例 (11.9%), 其中男 24 例, 女 19 例, 男:女 = 1.26:1。胸片或 CT 有异常主要指: (1) 间质性肺炎: 胸片、CT 检查到以间质病变为主的表现, 如磨玻璃样改变、片状渗出影、网状影或条索影等; (2) 胸膜炎和 / 或胸腔积液: 胸片、CT 检查到胸膜增厚及胸腔积液等; (3) 肺气肿: 胸片示一侧肺透亮度增高; (4) 肺挛缩综合征: 胸片或 CT 检查单侧或双侧膈肌抬高而无肺外原因。

排除标准: (1) 由感染引起的肺胸膜病变者, 包括结核感染; (2) 有支气管哮喘、支气管扩张等呼吸系统疾病者; (3) 有结节病、肺部肿瘤者; (4) 由药物或环境因素引起的肺部病变者^[2]。

1.2 方法

分析 JIA-PLD 患儿呼吸系统表现及 X 线影像学特征, 并比较 JIA-PLD 患儿 ($n=43$) 与无 PLD 患儿 ($n=317$) 一般资料、临床特征、胸部影像学表现及实验室指标的差异。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本的 t 检验, 计数资料的比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 JIA-PLD 患儿的呼吸系统表现

43 例 JIA-PLD 中, 有呼吸道症状者 9 例 (21%), 包括咳嗽 6 例、呼吸困难 3 例, 其中 2 例伴肺底湿罗音。

2.2 JIA-PLD 患儿的 X 线影像学特征

360 例 JIA 患儿均查胸片, 其中 39 例查胸部 CT。胸片异常者 39 例 (39/360, 10.8%), 胸部 CT 异常者 15 例 (15/39, 38.5%), 胸片正常而 CT 异常者 4 例 (4/43, 9.3%), 胸片及 CT 均异常者 11 例 (11/43, 25.6%)。X 线影像学表现为: 间质性肺炎 23 例 (23/43, 53.5%), 表现为磨玻璃样改变、片状渗出影、网状影或条索影, 其中 1 例为肺含铁血黄素沉着症; 胸膜炎和 / 或胸腔积液 16 例 (16/42, 38.1%); 肺气肿 2 例 (2/43, 4.7%); 肺挛缩综合征 2 例 (2/43, 4.7%)。

2.3 不同年龄组 JIA 患儿 PLD 发生率的比较

不同年龄组 JIA 患儿 PLD 发生率不同, 其中 <3 岁组和 12~15 岁 4 个月组发生率高于 8 岁~组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 不同年龄组 JIA-PLD 发生率的比较 [n (%)]

年龄组	例数	PLD
<3 岁	43	9(20.9) ^a
3 岁~	110	12(10.9)
8 岁~	165	14(8.5)
12~15 岁 4 个月	42	8(19.1) ^a

注: a 示与 8 岁~组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 不同亚型 JIA 患儿 PLD 发生率的比较

43 例 JIA-PLD 中, 全身型 JIA 34 例 (79.1%); 非全身型 9 例 (20.9%), 其中少关节型 2 例 (4.7%), 多关节型 7 例 (16.3%)。多关节型中类风湿因子 (RF) 阳性者 5 例, RF 阴性者 2 例。无 PLD 组中, 全身型 196 例 (61.8%), 非全身型 121 例 (38.2%)。全身型 JIA 比非全身型 JIA 更易发生 PLD ($P < 0.05$)。

2.5 JIA-PLD 组与无 PLD 组实验室指标的比较

与无 PLD 组相比, JIA-PLD 组患儿贫血、外周血白细胞 (WBC)、免疫球蛋白 G (IgG) 升高、及 RF 阳性、抗核抗体 (ANA) 阳性发生率更高,

差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。而两组间 ESR、CRP、IgA、IgM、细胞因子 IL-6 及 IL-10 水平的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿实验室检查结果比较 [$\bar{x} \pm s$; % (阳性例数 / 检测例数)]

组别	ESR (mm/h)	CRP (g/L)	ESR>20 (mm/h)	CRP>8 (mg/L)	WBC>10 ($\times 10^9/L$)	Hb<110 (g/L)
无 PLD 组	76 \pm 39($n=297$)	71 \pm 56($n=303$)	90.6(269/297)	90.6(253/303)	54.6(172/315)	45.4(143/315)
PLD 组	79 \pm 35($n=40$)	91 \pm 68($n=43$)	90.0(36/40)	83.7(36/43)	72.1(31/43)	62.8(27/43)
$\chi^2(t)$ 值	(0.439)	(1.812)	0.013	2.379	4.714	4.59
P 值	0.661	0.076	0.908	0.123	0.03	0.032

续表 2

组别	RF(+)	ANA(+)	IgG \uparrow	IgA \uparrow	IgM \uparrow	IL-6 \uparrow	IL-10 \uparrow
无 PLD 组	19.5(52/266)	4.5(11/247)	26.1(49/188)	33.5(63/188)	14.9(28/188)	68.4(26/38)	52.6(20/38)
PLD 组	34.3(12/35)	20.0(6/30)	47.8(11/23)	30.4(7/23)	26.1(6/23)	87.5(7/8)	62.5(5/8)
$\chi^2(t)$ 值	4.116	11.844	4.692	0.087	1.899	1.187	0.259
P 值	0.042	0.001	0.03	0.767	0.168	0.276	0.611

3 讨论

本组资料显示, JIA 病例伴 PLD 的发生率为 11.9%, 远低于我院同期系统性红斑狼疮患儿并发 PLD 的发生率 (33.8%)^[3]; 同时, 本组 JIA-PLD 患儿有呼吸道症状者仅占 21%, 有肺部罗音者只有 2 例, 表明大多数处于临床前期型, 与文献报道相符^[2]。由于 PLD 的发生率低于系统性红斑狼疮, 且严重肺部病变少见^[4], 因此, JIA 患儿肺部病变易被忽视。但是, Leiskau 等^[5]认为, 肺可看作 JIA 的一个靶器官, JIA 患者容易发生暂时、甚至是永久的肺部改变, 应引起高度重视, 提高肺部病变的检出率至关重要。

与胸片相比, 肺高分辨率 CT (HRCT) 可清晰显示肺外周部分的次级肺小叶、叶间隙及次级小叶中央区的病变, 具有较好的空间和密度分辨率, 已成为肺间质病变常规的、重要的、非侵袭性的检测方法^[6]。有报道 PLD 胸部 X 线改变仅发生于 1%~5% 的类风湿性关节炎 (RA) 患者, 而 HRCT 发现肺部异常可达 68%, 并且证实 HRCT 的结果与开胸肺活检的组织学改变一致^[7]。本组病例 PLD 发生率为 11.9%, 明显低于文献报道的 20%~50%^[4], 可能与临床医师对 JIA-PLD 认识不

充分, 使本组患儿胸部 CT 检查率低 (10.8%), 导致检出率相对偏低有关。另外, Alkady 等^[8]对 45 例 JIA 患儿进行肺功能检查, 提示 JIA 组的用力肺活量、峰流速、一氧化碳弥散量、最大吸气压、最大呼气压均较正常对照组降低。因此, 有必要增强对 JIA 肺部并发症的认识, 有条件者常规行 HRCT 检测, 有利于病情的评估, 若能结合肺功能检查更有助于早期发现、及时处理, 以改善预后。

关于 JIA-PLD 发生的类型, 尽管报道不一, 仍以胸腔积液 / 胸膜炎、间质性肺炎发生率最高。另外如肺动脉高压^[9]、肺泡蛋白沉积症^[10]、闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎^[11]、肺出血^[12]、肺含铁血黄素沉着症^[13]也有相关报道。当 JIA 出现巨噬细胞活化综合征时, 可出现肺水肿、肺出血, 及急性呼吸窘迫综合征表现^[14]。本组资料显示间质性肺炎最多见, 其次为胸膜炎及胸腔积液, 未发现肺动脉高压病例 (本组病例均未进行肺动脉压力测定)。尽管 JIA 患者肺动脉高压的发生率很低, 但肺动脉高压已是成人 RA 的主要死亡原因之一, 有必要对有 RA 高危因素的 JIA 患儿监测肺动脉压力。

JIA 的几种亚型发生 PLD 机率及表现各不相同: (1) 全身型: 急性期肺损害较常见, 可为胸

腔积液或急性免疫性肺炎。肺功能检查可有明显的一氧化碳弥散容积改变；(2)多关节型：肺部并发症较少见，可有反复胸膜炎、肺结节、间质性肺炎、毛细支气管闭塞等，肺功能检查可有肺活量下降；(3)少关节型：儿科既往的文献尚未报道这一部分病例有肺部损害，肺功能检查中偶有 CO₂ 弥散异常和气道阻塞改变；(4)附着点炎症相关的关节炎：可引起脊柱、骶髂关节、胸壁受累和后期肺叶渗出，从而出现限制性肺改变^[4]。本组病例中发生 PLD 的 JIA 患儿以全身型最多，多关节型其次，少关节型只有 2 例，发生率最低，与文献报道一致^[4]。其中多关节型以 RF 阳性者易发生 PLD。本组 JIA-PLD 年龄分布上，以 <3 岁或 ≥ 12 岁者发生率较高。

国内外关于 ESR、CRP、RF、ANA 等实验室指标与 JIA-PLD 的相关性研究鲜有报道，在成人 RA 中的报道也各不相同，赵颖等^[15]研究表明 ESR、CRP、RF 阳性率在单纯 RA 组和 RA-肺间质病变(interstitial lung disease, ILD)组无明显差异，而与 RF 的水平相关。宋淑菊等^[16]发现 RA-ILD 组的 ESR、CRP、RF 水平、IgG 均高于无 ILD 组，而补体水平则明显偏低。但 Alkady 等^[8]等研究发现肺功能损伤与 ESR、RF 升高相关。本研究显示，外周血 WBC 升高、Hb 降低、IgG 升高及 RF(+)、ANA(+) 的 JIA 患儿，其 PLD 发生率明显升高，提示 JIA-PLD 可能与病情活动及疾病的严重程度有关。本组资料未显示 JIA-PLD 与 IL-6、IL-10 相关，由于本组病例细胞因子检测例数不够多，故其与炎症因子、细胞因子的相关性尚有待进一步研究。

综上所述，JIA 引起 PLD 并不少见，且大多缺乏呼吸系统临床表现，因此有必要提高临床医生对 JIA 所致 PLD 的认识，对 JIA 患儿常规行胸部影像学检查，有条件者直接行 CT 检查，以早期发现肺损害。对 JIA 患儿发生 PLD 的危险因素的分析有助于早期诊断及病情评估，本研究显示 JIA 发生 PLD 的危险因素包括：年龄 <3 岁或 ≥ 12 岁、全身型 JIA、贫血、外周血白细胞升高、IgG 升高、RF(+) 或 ANA(+)

[参 考 文 献]

- [1] 何晓琥. 幼年特发性关节炎 - 国际风湿病学联盟分类标准讨论稿 [J]. 中华儿科杂志, 2002, 40(4): 254-255.
- [2] 卢燕鸣, 曹兰芳, 薛海燕, 等. 10 例全身型幼年特发性关节炎伴肺间质病变的影像学表现分析 [J]. 中国医师杂志, 2007, 9(11): 1527-1528.
- [3] 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.
- [4] 李晓红, 舒健翔, 王宏伟. 儿童风湿性疾病的肺部表现 [J]. 国外医学儿科学分册, 2003, 30(6): 333-335.
- [5] Leiskau C, Thon A, Gappa M, et al. Lung function in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis during long-term treatment with methotrexate: a retrospective study [J]. Clin Exp Rheumatol, 2012, 30(2): 302-307.
- [6] 俞咏梅, 徐亮, 武江, 等. 高分辨率 CT 及积分在结缔组织病并发间质性肺炎及预后中的价值 [J]. 中华风湿病学杂志, 2009, 13(12): 812-815.
- [7] Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study [J]. Chest, 1999, 116(5): 1168-1174.
- [8] Alkady EA, Helmy HA, Mohamed-Hussein AA. Assessment of cardiac and pulmonary function in children with juvenile idiopathic arthritis [J]. Rheumatol Int, 2012, 32(1): 39-46.
- [9] Nolan PK, Daniels C, Long F, et al. Severe diffusion capacity reduction in a case of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis with mild pulmonary hypertension [J]. Chest, 2005, 128: 435S-436S.
- [10] Weiss JE, Lee T, Rabinovich CE, et al. Life-threatening pulmonary hypertension (PH) and alveolar proteinosis (AP) in systemic JIA (sJIA) [J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(Suppl): S257-S258.
- [11] Sohn DI, Laborde HA, Bellotti M, et al. Juvenile rheumatoid arthritis and bronchiolitis obliterans organized pneumonia [J]. Clin Rheumatol, 2007, 26(2): 247-250.
- [12] Watanabe E, Diniz LR, da Mota LM, et al. Pulmonary capillaritis leading to alveolar hemorrhage in a juvenile idiopathic arthritis patient: first description [J]. Rheumatol Int, 2012, 32(6): 1855-1857.
- [13] Gurion R, Lehman TJ, Moorthy LN. Systemic arthritis in children: a review of clinical presentation and treatment [J]. Int J Inflam, 2012, 2012: 271569.
- [14] 李彩凤. 巨噬细胞活化综合征诊治进展 [J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(3): 237-240.
- [15] 赵颖, 李菁, 吴庆军, 等. 类风湿关节炎相关肺间质病变的危险因素、临床和影像学特点 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2012, 6(3): 198-203.
- [16] 宋淑菊, 马骥良, 潘丽恩, 等. 类风湿关节炎患者肺间质病变的临床研究 [J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9(2): 81-85.

(本文编辑: 邓芳明)