

儿童弥漫性肺泡出血

蒋廷 综述 李渠北 审校

(重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心, 重庆 400014)

[摘要] 弥漫性肺泡出血(DAH)是以咯血、贫血、肺部弥漫性浸润影为主要表现的临床综合征,急性死亡率高,是危及生命的急重症。与成人相比较,儿童DAH的基础疾病谱有其自身特点。既往认为儿童DAH以特发性肺含铁血黄素沉着症为主,但随着儿童DAH病例报道的增多,其病因谱在不断扩大。不同病因导致的DAH治疗及预后不尽相同,该文从广义角度评述儿童DAH,重点讨论特发性肺含铁血黄素沉着症、系统性红斑狼疮、抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎、COPA综合征、IgA血管炎引起的DAH。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(9): 949-954]

[关键词] 弥漫性肺泡出血; 病因; 儿童

Diffuse alveolar hemorrhage in children

JIANG Ting, LI Qu-Bei. Respiratory Center, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Li Q-B, Email: liqubei@126.com)

Abstract: Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) is a clinical syndrome with major clinical manifestations of hemoptysis, anemia, and diffuse infiltration in the lung. DAH has a high mortality rate in the acute stage and is a life-threatening emergency in clinical practice. Compared with adult DHA, childhood DHA tends to have a specific spectrum of underlying diseases. It has long been believed that idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH) is the main cause of childhood DAH; however, with the increase in reports of childhood DAH cases, the etiology spectrum of childhood DAH is expanding. The treatment and prognosis of DAH with different etiologies are different. This review article gives a general outline of childhood DAH, with focuses on DAH caused by IPH, systemic lupus erythematosus, anti-neutrophil cytoplasmic antibody-related vasculitis, COPA syndrome, or IgA vasculitis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(9): 949-954]

Key words: Diffuse alveolar hemorrhage; Etiology; Child

弥漫性肺泡出血(diffuse alveolar hemorrhage, DAH)是一种病因广泛的临床综合征,在儿童中虽然非常少见,但DAH患儿的病情往往复杂、危重且进展快,可迅速出现呼吸衰竭,急性期死亡率达23.2%^[1-3]。随着诊断技术的发展,尤其是基因诊断,进一步完善了DAH的病因谱^[4-5]。随着治疗技术的发展,尤其是免疫抑制剂在儿童中的应用,DAH整体死亡率较前下降^[6-10]。本文旨在从广义角度评述儿童DAH,重点讨论儿童相对特有或较为常见的病因特点、发病机制、治疗及预后等方面,以提高医务人员对儿童DAH的认识。

1 病因与分类

DAH是由肺部小血管损伤或炎症引起肺泡-毛细血管基底膜受损、破裂,通透性增加,红细胞和纤维素广泛渗出到肺泡中导致的。2~3 d后巨噬细胞聚集吞噬红细胞,形成含铁血黄素巨噬细胞,既往又称为肺含铁血黄素沉着症,故凡能引起肺泡-毛细血管基底膜损伤的疾病均可能发生DAH。根据病理分型,DAH病因可分为毛细血管炎、温性肺泡出血、弥漫性肺损伤和混合型。因为肺活检极少实施,目前DAH病因诊断多为临床诊断

[收稿日期] 2019-04-13; [接受日期] 2019-06-04

[作者简介] 蒋廷,女,硕士研究生,住院医师。

[通信作者] 李渠北,男,副主任医师。Email: liqubei@126.com。

或依据其他部位组织活检或基因检测，临床上常见的病因有特发性肺含铁血黄素沉着症（idiopathic pulmonary hemosiderosis, IPH）、凝血功能障碍、免疫相关性疾病、感染等^[1-2]。部分疾病如感染、凝血功能障碍等，治疗的关键在于急性期控制出血，治疗基础疾病后多无需后期维持治疗。而在 IPH 和免疫相关性疾病中，长期预后不仅在于急性期出血的控制，因其基础疾病潜在的不良结局，后期维持治疗也十分重要。既往对 DAH 病因的报道中，IPH 比例最为突出，高达 47.1%^[1]。但由于存在诊断技术的局限性，可能部分患儿仅为 DAH 而非 IPH^[11]。免疫相关性疾病谱较广泛，如系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus, SLE）、特发性类风湿性关节炎、IgA 血管炎（immunoglobulin A vasculitis, IgAV）、抗中性粒细胞胞浆抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA）相关性血管炎（ANCA associated vasculitis, AAV）等^[1-2]。单基因病 COPA 综合征多在儿童时期发病，肺是其典型的受累器官，也可表现为 DAH^[4-5]。DAH 病因分类见表 1。

表 1 DAH 病因分类

分类	疾病
毛细血管炎	显微镜下多血管炎、韦氏肉芽肿、免疫复合物肾小球肾炎、变应性肉芽肿性血管炎、IgAV、抗肾小球基底膜病/Goodpasture 综合征、抗磷脂抗体综合征、孤立性肺毛细血管瘤、系统性红斑狼疮、冷球蛋白血症、白塞病、结节性多动脉炎、风湿性关节炎、COPA 综合征、药物导致肺毛细血管瘤（如丙硫氧嘧啶）、干细胞移植、急性肺移植排斥反应
温和性肺出血	IPH、凝血功能障碍、二尖瓣狭窄、抗肾小球基底膜病/Goodpasture 综合征、系统性红斑狼疮
弥漫性肺损伤	感染、药物（如细胞毒性药物）、肺梗死、放射治疗
混合型	肺静脉闭锁或狭窄、慢性心力衰竭、肺动脉畸形

注：[IPH] 特发性肺含铁血黄素沉着症；[IgAV] IgA 血管炎。

2 临床表现和诊断

咯血为 DAH 最具有提示意义的症状，但因儿童的咳嗽反射及呼吸肌发育不完善，气道阻力大，仅有约 1/2 的 DAH 患儿有咯血症状^[1-2,6]。贫血可

表现为急性或慢性贫血。血常规可客观反映贫血程度；血小板、凝血功能有助于鉴别凝血功能异常导致的 DAH；尿常规、肾功能对累及肾脏系统基础疾病有提示意义。血清学检查如补体、自身抗体谱、ANCA、抗基底膜抗体和抗磷脂抗体，对基础疾病有提示意义。肺部影像学检查不具有特异性，多呈弥漫性浸润改变^[12]。支气管镜检查的灵敏度及特异度高，肺泡灌洗液对无咯血或支气管镜检查未发现出血者意义更大，灵敏度在 90% 以上，但仅能确诊 DAH，对病因无提示意义^[6]。组织活检是诊断部分疾病的关键，活检部位的选择取决于考虑的基础疾病。就肺活检而言，获取肺组织的方式有外科手术和纤维支气管镜。通过纤维支气管镜获取的肺组织少、组织受挤压、结构易变性，诊断意义不大，因此临床中多采用外科手术方式获取活检组织^[3]。由于肺活检的创伤大及风险高，仅推荐在血清学检查均阴性、无其他系统性疾病表现、治疗上存在困难的病例中实施。

3 特殊疾病引起的 DAH

3.1 IPH

IPH 是一种多见于儿童的反复弥漫性肺泡出血性疾病，无其他系统受累，血清学抗体均阴性，肺活检无特异性表现。IPH 平均发病年龄约 5 岁，发病机制不清，目前主要认为与免疫功能紊乱相关^[3,6,13-16]。治疗上，大剂量糖皮质激素能控制多数急性期出血，出血控制后逐渐减至维持剂量。目前维持治疗疗程及药物选择仍存在争议^[13,17]。小剂量糖皮质激素维持治疗可减少 DAH 复发频率，但多篇长达数十年的随访报道指出延长维持治疗时间并不能完全避免 DAH 发生^[4,14,18-21]。目前一般维持疗程在 1.5~2 年；但在此维持治疗过程中 DAH 复发率约 25%~30%，且随着随访时间延长，复发率越高，多数患儿存在停药困难^[13,18,20-21]，仅约 33% 的患者可在 10 年内完全停药，数十年后患者逐渐出现肺功能下降、活动耐量下降、弥漫性肺间质改变、呼吸衰竭，需行肺移植^[6]，提示单用糖皮质激素治疗可有效降低急性期死亡率，但不能较好的控制肺部病变进展，使得 IPH 患儿的远期预后差^[6,14,19]。近十余年免疫抑制剂逐渐作为二线治疗应用到 IPH 患儿中，如羟氯喹、硫唑嘌呤

等^[2,13,22-23]。研究显示,使用吸入型糖皮质激素替代小剂量口服糖皮质激素,可有效降低激素使用量^[2],但该结论仍需大样本量及对照研究证实。目前尚无研究对比不同免疫抑制剂的疗效。及时治疗可明显降低死亡率,5年生存率超过92%^[3,13]。一项对247例IPH患者的调查显示21岁前死亡率为7.3%^[7],但多数患儿因肺部病变仍缓慢进展,十余年至数十年后出现呼吸衰竭,需行肺移植,但肺移植不能根治IPH,移植后可再次出现IPH^[24]。临床上有约12.5%~28%诊断为IPH的患儿继发其他自身免疫性疾病,如SLE、类风湿性关节炎、AAV等,故需随访监测自身免疫性疾病相关表现及指标,有助于及时调整治疗方案。另外对于免疫抑制剂治疗无明显效果,且起病年龄越小的患儿需警惕肺血管畸形,应早期完善选择性支气管动脉造影检查以明确,避免不当治疗^[25]。

3.2 SLE

SLE为全身系统性血管炎,可导致多脏器受损,肺部损伤并不少见。在儿童SLE中,DAH发生率仅约0.8%~2.2%^[8,26-28],多数病例报道中死亡率在30%以上^[8,27,29]。SLE引起的肺毛细血管炎是导致DAH的主要原因,肺活检可见中性粒细胞浸润的肺毛细管炎,伴有免疫球蛋白和补体沉积,极少部分可无毛细血管炎表现^[28,30-32]。DAH可为SLE的首发表现,但约71%~80%是在诊断SLE后出现DAH,大多数需机械通气,部分患者可多次发生DAH^[8,32-33]。早期识别和积极治疗是改善预后的关键。一旦发生DAH,需早期行肺部CT检查, Kim等^[34]研究发现肺部CT表现为弥漫性浸润的SLE患者中,51.2%为DAH。但单纯SLE引起的DAH需与感染性疾病鉴别,尤其是对接受免疫抑制剂治疗后的SLE患者。SLE引起的DAH常与SLE疾病高活动度相关^[35]。实验室检查中多有C3补体降低和血小板降低,水平越低提示意义越大^[33],肺活检可确诊。抗双链DNA抗体滴度明显增高,约90%已存在肾脏受累^[8,36]。治疗上推荐大剂量甲基强的松龙冲击治疗,激素反应不佳者可选用硫唑嘌呤、环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)、丙种球蛋白,也有使用霉酚酸酯、利妥昔单抗(rituximab, RTX)、间充质干细胞移植治疗的报道^[37-40]。但整体来说,联合免疫抑制治疗可改善预后,大剂量甲基强的松龙冲击治疗联合CTX是目前使用较多

的联合应用方案。SLE引起的DAH急性期死亡率高,远期预后与基础疾病相关。

3.3 AAV

AAV是一组累及全身多系统的自身免疫性疾病,大多为原发性,有继发于药物因素的病例报道,如丙硫氧嘧啶^[41-42]。最常见的受累器官为肾,其次为肺,病情进展快,部分患儿在发现时已是终末肾^[43]。AAV本质上为ANCA的产生和全身坏死性小血管炎,主要包含显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)、韦氏肉芽肿、变应性肉芽肿性血管炎、寡免疫复合物肾小球肾炎。目前多认为ANCA的类型与临床表现相对应,欧洲患儿以胞质型ANCA(cANCA)阳性居多,而亚洲儿童以核周型ANCA(pANCA)阳性为主,约87.5%~91.2%,这种差异与不同人种的基因差异相关^[44],提示ANCA类型与基因密切相关。AAV女性多于男性,平均确诊年龄为9.6~14.6岁。该病无特异性临床表现,肾虽为最常受累器官,但多数患儿以肾外表现就诊,其中以贫血和肺部病变最常见,儿童肺损害发生率在33.3%~75%,其中DAH或仅有肺部阴影改变的这2种情况较为多见^[9,43,45-46]。DAH中肺活检多符合AAV特点,极少数可无血管炎表现^[47-48]。故对于表现为贫血和肺部病变的学龄期女孩,可早期完善ANCA检查,必要时可行肺活检。治疗上以糖皮质激素联合免疫抑制剂为主,但具体治疗方案在全球各地区存在明显差异性,其中CTX是最常用的免疫抑制剂,其他包括RTX、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯。RTX地位仅次于CTX,多用于CTX无效或复发者。但近年来多项临床研究提出RTX不管在诱导治疗或维持治疗时,临床效果等同于或优于CTX。RTX地位不断提高,在美国的选用率逐渐上升,维持治疗建议在24~36个月^[9,46,49]。血浆置换的治疗价值仍存在争议性,但有研究表明,血浆置换可降低AAV继发DAH的死亡率^[50]。急性肺出血及免疫抑制剂治疗后继发感染是死亡率的主要原因^[51-52]。AAV病情进展快,发现时多数肾功能损害严重,部分发展为终末肾,远期预后差。继发于抗甲状腺药物的AAV较原发性AAV肾损伤轻,预后较好^[41]。

3.4 COPA 综合征

COPA综合征是于2015年首次被报道的一种

单基因常染色体显性遗传免疫失调性疾病，主要累及肺、关节、肾，但机制不明确^[4-5]。有研究表明，COPA综合征存在外显不全，且女性外显率高于男性，基因突变不影响蛋白总体表达水平^[4]，但可导致其功能异常，引起蛋白质转运障碍、内质网应激增加及未折叠蛋白反应活化，进而促发自身免疫反应。该病76%~79%在10岁前起病，肺部表现主要有DAH、肺囊肿、滤泡性细支气管炎。约50% COPA综合征可发生DAH，肺间质性疾病常发生在10~20岁之间；约95%存在非侵袭性关节炎，多累及膝、指尖关节；约43%伴有类风湿因子阳性，部分患儿既往诊断为幼年特发性关节炎或类风湿性关节炎；约21%~44%存在肾脏损害，肾脏病理表现多样化，75%以上存在坏死性病灶或新月体形成。血清学上可有类风湿因子、ANCA、抗核抗体阳性，Th17细胞升高。治疗上多参考其他自身免疫性疾病，单用甲基强的松龙冲击治疗或CTX治疗，严重肺出血或反复DAH采用两者联合应用，必要时可加RTX；维持治疗药物包括小剂量激素联合免疫抑制剂如甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、羟氯喹、霉酚酸酯；但即使接受免疫抑制剂治疗，肺部病变仍很可能会随着年龄进展，末期需行肺移植治疗，起病越早可能提示进展越快，在青年时期可能就需行肺移植^[4-5,53-55]。

3.5 IgAV

IgAV，过去又称过敏性紫癜，是一种累及全身多系统的微小血管炎，是儿童较为常见的自限性疾病，典型临床表现为持续或反复出现的紫癜样皮疹，可伴有腹痛或关节炎表现，肾脏损害多由实验室检查发现。病理表现为终末血管的白细胞裂解性血管炎，常见受累器官均为富含上皮细胞的器官，如肺等。IgAV很可能大多数都存在肺部损伤，但多数无临床表现，出血少见，轻微出血不经干预也可自然吸收缓解，预后良好^[56-57]。DAH罕见，均为病例报道，一旦出现可迅速导致呼吸衰竭，死亡率高达36%^[56]。肺活检为IgAV的典型表现，提示DAH是IgAV在肺部的表现形式^[56]。DAH多发生在年长儿或成人，表现可不典型，甚至无紫癜样皮疹，故肾活检在明确诊断中起着关键作用^[58]。治疗上，由于发生DAH多提示严重血管炎，多有消化道受累，故不推荐甲基强的松龙冲击治疗，可选用口服强的松联合免疫抑制剂，

如CTX、硫唑嘌呤、环孢素A^[56,59-60]。

4 总结

DAH是威胁着儿童生命的临床综合征，病因广泛，可出现在疾病病程的任何阶段。疾病的诊断不应当停留在DAH，而需积极寻找病因；在可累及肺部的疾病中，更需警惕DAH的发生。DAH急性期的死亡率与全身其他器官的受累情况有很大关系，远期预后与病因相关；早期识别、及时治疗是改善预后的关键。

[参 考 文 献]

- [1] 王维, 张慧, 田小银, 等. 138例儿童弥漫性肺泡出血临床特点及病因分析[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(9): 670-673.
- [2] de Silva C, Mukherjee A, Jat KR, et al. Pulmonary hemorrhage in children: etiology, clinical profile and outcome[J]. Indian J Pediatr, 2019, 86(1): 7-11.
- [3] Park MS. Diffuse alveolar hemorrhage[J]. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2013, 74(4): 151-162.
- [4] Watkin LB, Jessen B, Wiszniewski W, et al. COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis[J]. Nat Genet, 2015, 47(6): 654-660.
- [5] Melki I, Crow YJ. Novel monogenic diseases causing human autoimmunity[J]. Curr Opin Immunol, 2015, 37: 1-5.
- [6] Le Clainche L, Le Bourgeois M, Fauroux B, et al. Long-term outcome of idiopathic pulmonary hemosiderosis in children[J]. Medicine (Baltimore), 2000, 79(5): 318-326.
- [7] Chin CI, Kohn SL, Keens TG, et al. A physician survey reveals differences in management of idiopathic pulmonary hemosiderosis[J]. Orphanet J Rare Dis, 2015, 10: 98.
- [8] Singla S, Canter DL, Vece TJ, et al. Diffuse alveolar hemorrhage as a manifestation of childhood-onset systemic lupus erythematosus[J]. Hosp Pediatr, 2016, 6(8): 496-500.
- [9] James KE, Xiao R, Merkel PA, et al. Variation in the treatment of children hospitalized with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in the US[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2017, 69(9): 1377-1383.
- [10] 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.
- [11] Taytard J, Nathan N, de Blic J, et al. New insights into pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: the French RespiRare[®] cohort[J]. Orphanet J Rare Dis, 2013, 8: 161.
- [12] 李凯, 龙莉玲, 邓东, 等. 不同年龄组的弥漫性肺泡出血的MSCT探析[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(10): 1433-1436.
- [13] Zhang Y, Luo F, Wang N, et al. Clinical characteristics and prognosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis in pediatric patients[J]. J Int Med Res, 2019, 47(1): 293-302.

- [14] Sugimoto S, Terada J, Naito A, et al. Long-term clinical course of idiopathic pulmonary haemosiderosis with rheumatoid arthritis[J]. *Respirol Case Rep*, 2016, 4(5): e00174.
- [15] Ioachimescu OC, Sieber S, Kotch A. Idiopathic pulmonary haemosiderosis revisited[J]. *Eur Respir J*, 2004, 24(1): 162-170.
- [16] Berger N, Nichols J, Datta D. Idiopathic pulmonary haemosiderosis with celiac disease (Lane-Hamilton syndrome) in an adult—a case report[J]. *Clin Respir J*, 2016, 10(5): 661-665.
- [17] 耿凌云, 曹玲, 黄荣妍, 等. 儿童特发性肺含铁血黄素沉着症 25 例 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(22): 1723-1725.
- [18] 求伟玲, 陈志敏. 儿童特发性肺含铁血黄素沉着症临床特点及随访研究 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(4): 285-287.
- [19] Silva P, Ferreira PG. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: hemorrhagic flare after 6 years of remission[J]. *Rev Port Pneumol* (2006), 2017, 23(6): 368-369.
- [20] Doi T, Ohga S, Ishimura M, et al. Long-term liposteroid therapy for idiopathic pulmonary hemosiderosis[J]. *Eur J Pediatr*, 2013, 172(11): 1475-1481.
- [21] 张慧. 特发性肺含铁血黄素沉着症临床特点及随访研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [22] Poggi V, Lo Vecchio A, Menna F, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: a rare cause of iron-deficiency anemia in childhood[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 33(4): e160-e162.
- [23] Kabra SK, Bhargava S, Lodha R, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: clinical profile and follow up of 26 children[J]. *Indian Pediatr*, 2007, 44(5): 333-338.
- [24] Calabrese F, Giacometti C, Rea F, et al. Recurrence of idiopathic pulmonary hemosiderosis in a young adult patient after bilateral single-lung transplantation[J]. *Transplantation*, 2002, 74(11): 1643-1645.
- [25] 代佳佳, 陈强, 王立波. 弥漫性肺泡出血 4 例 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(10): 1109-1113.
- [26] Blay G, Rodrigues JC, Ferreira JCO, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a severe disease flare with serious outcome[J]. *Adv Rheumatol*, 2018, 58(1): 39.
- [27] Fatemi A, Matinfar M, Saber M, et al. The association between initial manifestations of childhood-onset systemic lupus erythematosus and the survival[J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(10): 974-980.
- [28] Narváez J, Borrell H, Sánchez-Alonso F, et al. Primary respiratory disease in patients with systemic lupus erythematosus: data from the Spanish rheumatology society lupus registry (RELESSER) cohort[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 280.
- [29] 张光莉, 陈明, 孟庆清, 等. 儿童狼疮性肺损伤 8 例临床分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2017, 35(1): 5-8.
- [30] Hughson MD, He Z, Henegar J, et al. Alveolar hemorrhage and renal microangiopathy in systemic lupus erythematosus[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2001, 125(4): 475-483.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Andrade C, Mendonça T, Farinha F, et al. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a cohort review[J]. *Lupus*, 2016, 25(1): 75-80.
- [34] 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.
- [35] Singla S, Muscal E, Canter D, et al. A79: pulmonary hemorrhage in pediatric systemic lupus erythematosus: clinical course and outcomes[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(S3): S112.
- [36] Richardson AE, Warrier K, Vyas H. Respiratory complications of the rheumatological diseases in childhood[J]. *Arch Dis Child*, 2016, 101(8): 752-758.
- [37] Moradinejad MH. Treatment of intractable pulmonary hemorrhage in two patients with childhood systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatol Int*, 2009, 29(9): 1113-1115.
- [38] Liang J, Gu F, Wang H, et al. Mesenchymal stem cell transplantation for diffuse alveolar hemorrhage in SLE[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(8): 486-489.
- [39] Hus BC, Huang WN, Lai KL. B-cell-depleting therapy for diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus[J]. *J Formos Med Assoc*, 2018, 117(10): 944-945.
- [40] 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.
- [41] Hasegawa J, Hoshino J, Sekine A, et al. Clinical and histological features of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis related to antithyroid drugs[J]. *Clin Nephrol*, 2018, 89(6): 438-444.
- [42] Jerbi A, Feki S, Ben Ameer S, et al. Positivity of antineutrophil cytoplasmic antibodies in children: prevalence and etiologies[J]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2018, 76(1): 68-74.
- [43] 赵丽君, 崔建军, 方琪玮, 等. 9 例儿童 ANCA 相关性小血管炎肾损害的临床病理特点分析 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(12): 1095-1097.
- [44] Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, et al. Author correction: pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(2): 123.
- [45] 姚盛华, 毛建华, 傅海东, 等. 儿童抗中性粒细胞胞浆抗体相关小血管炎 3 例分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2012, 30(4): 312-315.
- [46] Westwell-Roper C, Lubieniecka JM, Brown KL, et al. Clinical practice variation and need for pediatric-specific treatment guidelines among rheumatologists caring for children with ANCA-associated vasculitis: an international clinician survey[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017, 15(1): 61.
- [47] 苏徽, 宋晓翔, 程江, 等. 儿童抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎 3 例报告并文献复习 [J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36(10): 777-780.
- [48] Thompson G, Klecka M, Roden AC, et al. Biopsy-proven pulmonary capillaritis: a retrospective study of aetiologies including an in-depth look at isolated pulmonary capillaritis[J]. *Respirology*, 2016, 21(4): 734-738.

- [49] Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Al-Qadi MO, et al. Diffuse alveolar hemorrhage secondary to antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: predictors of respiratory failure and clinical outcomes[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(6): 1467-1476.
- [50] Uechi E, Okada M, Fushimi K. Effect of plasma exchange on in-hospital mortality in patients with pulmonary hemorrhage secondary to antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a propensity-matched analysis using a nationwide administrative database[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0196009.
- [51] Mun CH, Yoo J, Jung SM, et al. The initial predictors of death in 153 patients with ANCA-associated vasculitis in a single Korean centre[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36 Suppl 111(2): 65-72.
- [52] McGregor JG, Negrete-Lopez R, Poulton CJ, et al. Adverse events and infectious burden, microbes and temporal outline from immunosuppressive therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with native renal function[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(Suppl 1): i171-i181.
- [53] Vece TJ, Watkin LB, Nicholas S, et al. Copa syndrome: a novel autosomal dominant immune dysregulatory disease[J]. *J Clin Immunol*, 2016, 36(4): 377-387.
- [54] 何庭艳, 齐中香, 罗书立, 等. COPA 综合征 1 例临床特征及基因测序分析[J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36(10): 787-790.
- [55] Tsui JL, Estrada OA, Deng Z, et al. Analysis of pulmonary features and treatment approaches in the COPA syndrome[J]. *ERJ Open Res*, 2018, 4(2). pii: 00017-2018.
- [56] Matsubayashi R, Matsubayashi T, Fujita N, et al. Pulmonary hemorrhage associated with Henoch-Schönlein purpura in a child[J]. *Clin Rheumatol*, 2008, 27(6): 803-805.
- [57] Cazzato S, Bernardi F, Cinti C, et al. Pulmonary function abnormalities in children with Henoch-Schönlein purpura[J]. *Eur Respir J*, 1999, 13(3): 597-601.
- [58] 杨莉莉, 刘翠华, 刘栋. 成人及儿童过敏性紫癜在临床表现和预后中的差异[J]. *重庆医学*, 2018, 47(9): 1188-1190.
- [59] Ito Y, Arita M, Kumagai S, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in IgA vasculitis with an atypical presentation[J]. *Intern Med*, 2018, 57(1): 81-84.
- [60] Ren X, Zhang W, Dang W, et al. A case of anaphylactoid purpura nephritis accompanied by pulmonary hemorrhage and review of the literature[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(5): 1385-1388.

(本文编辑: 王颖)