

MPO-AAV 患者临床特点及其肺部受累 预后危险因素分析

孔秀芳 纪宗斐 闫焱 陈慧勇 马莉莉 张卓君 姜林娣[△]

(复旦大学附属中山医院风湿免疫科 上海 20032)

【摘要】 目的 分析髓过氧化物酶阳性的抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎 (myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, MPO-AAV) 患者临床特点并探讨肺部受累患者呼吸衰竭、肺部感染和死亡的危险因素。**方法** 收集复旦大学附属中山医院 2005 年 2 月至 2013 年 12 月初诊入院的 MPO-AAV 患者基线时临床资料,截至 2014 年 8 月或死亡,应用 Logistic 多因素回归分析肺部受累患者不同预后的独立危险因素。**结果** 共纳入 98 例确诊的 MPO-AAV 患者,早期系统型 13 例,全身型 50 例,重型 28 例,难治型 7 例。呼吸系统以咳嗽咳痰、胸闷气促为主要表现;胸部 X 线和高分辨 CT (high resolution computed tomography, HRCT) 示以渗出 (36 例)、肺间质改变 (35 例) 常见;肺活检示 8 例肺组织病理学见肺泡间隔破坏、慢性炎性细胞浸润。糖皮质激素治疗 92 例,免疫抑制剂治疗 79 例,两种球蛋白治疗 19 例,免疫吸附 5 例。治疗后改善者 71 例,复发者 17 例。发生急性呼吸衰竭者 16 例,死亡 9 例,肺部感染者 35 例;分别以急性呼吸衰竭、死亡和肺部感染为终点,Logistic 回归分析肺部受累患者临床资料发现:肺部感染、肺间质病变、Scr>500 $\mu\text{mol/L}$ 以及 ALB<30 g/L 是急性呼吸衰竭的危险因素;发病年龄 ≥ 65 岁、急性呼吸衰竭是患者死亡的危险因素;急性呼吸衰竭是患者肺部感染的危险因素。**结论** MPO-AAV 患者多有肺部受累,同时伴有全身及血液、肾脏等其他系统受累的异常表现。肺部感染是 MPO-AAV 肺部受累患者发生急性呼吸衰竭的主要诱发因素,且二者相互促进增加患者死亡风险;发病年龄 >65 岁是呼吸衰竭患者死亡的危险因素。

【关键词】 髓过氧化物酶阳性的抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎; 呼吸衰竭; 肺部感染; 死亡; 危险因素

【中图分类号】 R593.2; R563.9

【文献标识码】 A

doi: 10.3969/j.issn.1672-8467.2016.01.006

Analysis of clinical characteristics in MPO-AAV patients and prognostic risk factors for Patients with lung involvement

KONG Xiu-fang, JI Zong-fei, YAN Yan, CHEN Hui-yong, MA Li-li, ZHANG Zhuo-jun, JIANG Lin-di[△]
(Department of Rheumatology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Objective To analyze the clinical characteristics of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (MPO-AAV) patients and explore risk factors for respiratory failure, lung infection and death respectively in patients with lung involvement. **Methods** Patients admitted in Zhongshan hospital, Fudan University from Feb., 2005 to Dec., 2013 were enrolled in this study and followed up to 31st, Aug of 2014 or death. Clinical materials were collected in their first time and during their follow-up period. A multiple Logistic regression analysis was used to

[△]Corresponding author E-mail: zsh-rheum@hotmail.com

analyze risk factors for different outcomes. **Results** Ninety-eight patients were recruited in this study, who was classified as early systemic ($n = 27$), generalized ($n = 50$), severe ($n = 28$) and refractory disease ($n = 7$). In patients with lung involvement, initial manifestations were cough and chest distress with inflammatory exudation ($n = 36$) and interstitial changes ($n = 35$) as mainly features in high resolution computed tomography (HRCT). Destroyed alveolar septum and chronic inflammatory cells infiltration can be seen in local lung tissues by lung biopsy in 8 patients. Patients were treated with glucocorticoids ($n = 92$), immunosuppressive agents ($n = 79$), IVIG ($n = 19$) and immunoadsorption therapy ($n = 5$). Seventy-one patients were improved, while 17 patients relapsed after treatment. Respiratory failure occurred in 16 patients, lung infection 35 occurred in patients, and 9 patients were death during follow-up period. The multiple Logistic regression showed that risk factors for acute respiratory failure included pulmonary infection, interstitial lung disease, $\text{Scr} > 500 \mu\text{mol/L}$ and $\text{ALB} < 30 \text{ g/L}$. Age at onset ≥ 65 years and acute respiratory failure were risk factors for death in patients with lung involvement, while acute respiratory failure was a potential risk factor for pulmonary infection. **Conclusions** Patients with MPO-AAV always have lung involved with other systems involvement such as urinary system and hematologic system. Pulmonary infection was a primary induction factor for acute respiratory failure in MPO-AAV patients with lung involvement. Respiratory failure may increase mortality risk in patients more than 65 years old.

【Key words】 myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; respiratory failure; pulmonary infection; death; risk factors

髓过氧化物酶阳性的抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎 (myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, MPO-AAV) 是抗中性粒细胞胞浆抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 相关性血管炎 (ANCA-associated vasculitis, AAV) 的一种类型, 其代表性疾病是显微镜下多血管炎 (microscopic polyangiitis, MPA), 以患者血清中出现抗髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 抗体为主要标志, 是一种主要累及小血管的系统性坏死性血管炎, 可侵犯肾脏、皮肤和肺等脏器的小动脉、微动脉、毛细血管和小静脉。常表现为坏死性肾小球肾炎和肺毛细血管炎, 在欧洲南部以及亚洲国家多见^[1]。

目前关于 AAV 的临床研究均是包括 MPO-AAV 和蛋白酶 3 (proteinase 3, PR3) 阳性的抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎 (PR3-AAV) 的总体研究, 尚无单独针对 MPO-AAV 的系统报道, 且相比于 PR3-AAV, MPO-AAV 相关研究较少。MPO-AAV 的诊断主要依赖具有致病性的抗 MPO 抗体, 其受累器官最常见的是肾脏和肺。肾脏可表现为急进型肾小球肾炎, 组织学上为寡免疫复合物

沉积的坏死性新月形肾小球肾炎^[2]。既往对 MPA 的研究多集中在肾脏器官, 但临床实践发现, MPA 患者肺部受累也较常见, 且其发生呼吸衰竭和死亡的风险明显增加, 导致患者预后不佳。曾有报道指出, MPA 患者肺部受累时以肺间质改变为主, 可表现为弥漫性肺泡出血和肺纤维化, 胸部高分辨 CT (high resolution computed tomography, HRCT) 表现为寻常型间质性肺炎或非特异性间质性肺纤维化, 同时可伴有肺气肿、蜂窝肺以及磨玻璃影^[3-4]。根据欧洲血管炎研究组建议, AAV 的治疗分为诱导缓解期和维持治疗期, 长期维持缓解是治疗 AAV 患者的关键^[5]。

在日本, 73.7% 的 MPA 患者有肺部受累, 其中 11.3% 的患者表现为肺泡出血^[6], 预后较差。目前在国内肺部受累仅局限于少数案例分析的报道, 尚无系统性临床特点的研究, 也无相关肺部受累时预后危险因素分析。刘育佳等^[7]曾对 AAV 患者临床特点及相关肺部表现进行分析, 结果表明 AAV 的发病率逐渐升高, 其临床表现多变, 病变部位广泛, 肾脏和肺脏是 AAV 最易受累的器官, 对于长期发热及多器官受损的患者应尽早进行 ANCA 检查及

诊断,及时治疗,改善预后。王勇等^[8]通过对 AAV 相关肺部影像学表现分析表明,肺部影像学表现与肾脏病理相关,且肺出血合并 I 型急进型肾小球肾炎者进展迅速,病情凶险,重视影像学分析有助于 AAV 的诊断。张娟等^[9]对 AAV 相关的肺部感染进行危险因素分析,发现老年、MPA、低蛋白血症和合并肺间质病变的 AAV 患者发生肺部感染的风险高,临床中应给予重视。

X 线和 HRCT 是诊断 AAV 肺部受累的重要手段,但由于 AAV 患者肺部受累时无特异性表现,常被误诊为感染性肺炎、狼疮性肺炎以及肺结核等,导致患者治疗延误^[10-11]。因此,关注患者的临床特点、治疗效果及肺部受累相关预后是 AAV 临床诊断和治疗中重要的环节。本研究在系统收集患者临床资料的基础上,分析总结了患者的临床特点、治疗方案、效果及其肺部受累时不同结局的危险因素,以为患者的临床诊断和治疗提供理论依据。

资料和方法

临床资料

病例选择 本研究纳入复旦大学附属中山医院 2005 年 2 月至 2013 年 12 月期间初诊入院的 MPO-AAV 患者 98 例,初诊入住肾内科 55 例、呼吸内科 9 例、风湿免疫科 32 例及其他科 2 例;其中男性 47 例,女性 51 例,平均发病年龄为 (60.67 ± 13.66) 岁,平均病程为 (0.76 ± 1.8) 年 $(0.08 \sim 10)$ 年。所有纳入患者均满足 2012 年 CHCC (Chapel Hill)分类标准以及美国风湿病学会的分类标准^[12],或由风湿免疫专科医师诊断,除外结缔组织病、感染、肿瘤、药物等继发的血管炎患者。

截至患者死亡或 2014 年 8 月 31 日,回顾性收集 98 例患者的临床症状、体征、实验室检查、病理学及影像学检查资料,其中 1 人自动出院、1 人失访未纳入本研究。所有入组患者均在入院后完成胸部 HRCT。

临床分型 参照欧洲血管炎研究组分型标准^[13]对 AAV 患者的进行临床分型,包括局限型、早期系统型、全身型及重型。

定义

肺部受累 在 AAV 诊断明确的基础上,排除感染病原体引起的肺炎,X 线或肺部 CT 提示肺部

病变(如间质性肺炎、肺泡出血、肺气肿以及肺结节等),伴或不伴肺部临床症状如咳嗽、咳痰、咯血等。

肺部感染 诊断依据: (1)发热、咳嗽、咳黄痰、咳黏稠拉丝痰、呼吸困难,伴或不伴胸痛;(2)痰病原微生物学检查有明确病原菌 >2 ;(3)HRCT 提示肺部炎症。肺部 HRCT 为必备条件。采用西门子双源 64 层螺旋 CT 行肺部 HRCT 检查,嘱患者仰卧位,常规扫描层厚为 10 mm、螺距为 8 mm,HRCT 选层厚 1~2 mm,120~140 kV,100~230 mAs,Matrix 1 024×1 024,嘱患者深吸气后屏气扫描。观察肺窗宽 1 000~1 400 HU,中心 $(-700) \sim (-800)$ HU,纵隔窗宽为 300~400 HU,中心 34~50 HU。肺部扫描共分为 3 个部分:肺尖、主动脉弓下至肺门以及膈上部分。

呼吸衰竭 由血管炎肺部受累引起的呼吸功能障碍,引起动脉血氧分压(PaO_2)降低,伴或不伴有动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)增高而出现一系列病理生理紊乱的临床综合征。

死亡 因疾病本身或疾病并发症引起的死亡。

实验室检查 就诊患者入院后常规进行血、尿、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肝肾功能及 ANCA 等相关免疫学指标的检查。ANCA 检测采用欧蒙 MPO 以及 PR3 的抗体 IgG 检测试剂盒分别检测血清中的 MPO 及 PR3 抗体。

组织病理学检查 8 例患者行支气管镜下肺组织活检并进行组织病理学检查;55 例患者行肾脏穿刺并进行光镜和电镜的病理学检查;2 例患者行皮肤病理学检查。

统计学处理 应用 SPSS 18.0 统计软件,计量资料(药物剂量)平均值用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料(其他症状、体征、影像学表现以及高于特定指标界值的例数等)用百分比表示,采用单因素和多因素 Logistic 回归模型进行预后危险因素分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

临床表现 患者临床资料见表 1。其中肺部受累 75 例(76.53%),肾脏受累 80 例(81.63%),肺肾同时受累 58 例(59.18%);全身症状中发热者 59 例(60.20%);呼吸系统表现中,患者初次就诊时有

表 1 患者主要临床特点
Tab 1 Patients' characteristics

Clinical manifestation	n (%)	Results	n (%)
Systemic symptoms		Age of onset (≥ 65 y)	40 (40.82)
Fever	50 (51.02)	Disease duration (> 6 mo)	22 (22.45)
Hypertension	28 (28.57)	Lab tests	
Weakness	20 (20.41)	ALB (< 30 g/L)	38 (38.78)
Arthralgia	18 (18.37)	GLB (< 30 g/L)	32 (32.65)
Weight loss	15 (15.31)	FBG (≥ 6 mmol/L)	22 (22.45)
Rash	14 (14.29)	Scr (> 500 μ mol/L)	26 (26.53)
Sore muscles	11 (11.22)	Urine protein (≥ 1.5 g/24 h)	35 (35.71)
Urinary symptoms		MPO (≥ 200 RU/L)	54 (55.10)
Edema of lower extremity	37 (37.76)	CRP (≥ 80 mg/L)	44 (44.90)
Foamy urine	31 (31.63)	ESR (≥ 80 mm/h)	50 (51.02)
Oliguria	21 (21.43)	HGB (< 90 g/L)	46 (46.94)
Haematuria	16 (16.33)	WBC ($> 5.5 \times 10^9$ /L)	85 (86.73)
Increased nocturia	7 (7.14)	PLT ($> 300 \times 10^9$ /L)	35 (35.71)
Respiratory symptoms		Imaging findings	
Cough/Expectoration	69 (70.41)	Interstitial changes	35 (35.71)
Shortness of breath	36 (36.73)	Bronchiectasia	19 (19.39)
Hemoptysis	18 (18.37)	Emphysema/Lung bullae	18 (18.37)
Chest pain	8 (8.16)	Exudative lesions	36 (36.73)
Dyspnea	8 (8.16)	Nodule/cavity	12 (12.24)
Digestive symptoms		Hydrothorax	27 (27.55)
Anorexia/nausea/vomiting	36 (36.73)	Therapeutic regimen	
Neurological symptoms		Single drug	39 (39.80)
Headache/dizziness	11 (11.22)	Drug combination (2 kinds)	38 (38.78)
Limb numbness	10 (10.20)	Drug combination (≥ 3 kinds)	18 (18.37)

ALB: Albumin; GLB: Globulin; Scr: Serum creatinine; FBG: Fasting blood glucose; HGB: Haemoglobin; WBC: White blood cell; PLT: Platelet.

咳嗽咳痰症状者 69 例 (70.41%), 有胸闷气促者 38 例 (38.78%), 伴咯血者 18 例 (18.37%), 有胸痛者 8 例 (8.16%)。对所纳入患者按照欧洲血管炎研究组分型标准^[13]进行分型, 其中早期轻型 13 例、全身型 50 例、重型 28 例、难治型 7 例。

实验室检查 血尿常规、ESR、CRP、肝肾功能以及相关免疫学主要指标结果见表 1, 可发现部分患者血红蛋白下降、白细胞和血小板升高、白蛋白下降、肌酐升高, MPO 抗体滴度均大于 20 RU/mL。

胸部 HRCT 炎症渗出者 36 例; 肺间质炎症或间质纤维化改变者 35 例, 多为弥漫性; 胸腔积液 27 例, 多为两侧少量胸腔积液; 支气管扩张 19 例; 肺气肿/肺大疱 18 例; 结节/空洞 12 例。此外, 病程较长者可伴有胸膜增厚、钙化。

病理 肾活检 55 例, 其中新月体肾炎 49 例; 肺组织活检 8 例, 6 例可见纤维组织增生伴慢性炎性细胞浸润, 以浆细胞、淋巴细胞为主, 2 例可见肺泡

塌陷, 肺泡纤维素渗出, 1 例肺泡腔出血; 皮肤活检 2 例, 1 例见真皮层胶原纤维增生、淋巴细胞及浆细胞浸润, 1 例见皮下小血管内皮细胞增生。

治疗 糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 治疗 92 例 (93.88%), 其中初始冲击治疗者 39 例 (39.80%, 相当于泼尼松剂量 500 mg 及以上); 免疫抑制剂治疗 79 例 (80.61%), 包括环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX)、霉酚酸酯 (mycophenolate mofetil, MMF)、环孢素 A (cyclosporin A)、硫唑嘌呤 (azathioprim, AZA) 以及甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX); 同步应用丙种球蛋白治疗 19 例 (19.39%); 免疫吸附 5 例 (5.1%)。在维持治疗过程中, 用药方案可分为单药、2 种药物联合、3 种及以上联合用药, 单药治疗者 39 例 (39.80%), GCs 治疗 37 例 (37.76%), AZA 治疗 2 例 (2.04%); 二联方案治疗 38 例 (38.78%), 均以 GCs 为基础联合免疫抑制剂的应用, 后者包括

MMF (20 例)、CTX (15 例)、AZA (5 例)和 MTX (2 例);三联及以上治疗者 18 例 (18.37%)。随访时间平均为(2.67±1.97)年。

转归与死亡 治疗有效者且敏感者 54 例 (55.1%),难治或复发者 44 例(44.9%)。治疗有效者均应用 GCs 治疗,其中冲击治疗者 20 例,单用者 6 例,联合免疫抑制剂治疗者 48 例,其中联合 1 种免疫抑制剂者 35 例(CTX 20 例、MMF 11 例、AZA 3 例、MTX 1 例),联合 2 种免疫抑制剂者 10 例 [CTX 加用另外 1 种免疫抑制剂(AZA 7 例、MMF 2 例、MTX 1 例)],联合 3 种及以上免疫抑制剂者 3 例。在复发或难治性患者中,GCs 治疗者 38 例,免疫抑制剂应用者 30 例。在治疗有效组与无效组中 GCs 的初始用量差异有统计学意义[(434.41±217.30) mg *vs.* (325.46±249.45) mg, *P* = 0.03],维持计量无明显差异[(7.8±3.6) mg *vs.* (8.8±4.0) mg, *P* = 0.34],两组之间激素冲击治疗用量差异无统计学意义[(616.25±12.23) mg *vs.* (617.11±11.94) mg, *P* = 0.46];联合的免疫抑制剂用药方案:CTX (32 例) 累计用药剂量平均为

(3.68±2.97) g;15 例 MMF 治疗者中 11 例由初始计量0.5 g(每日 2 次)减至 0.25 g (每日 1 次),其余 2 例 7.5 g (每日 2 次),2 例 2.5 g (每日 3 次);12 例 AZA 治疗者均为 50 mg (每日 1 次);5 例 MTX 治疗者 2 例每周 10 mg、2 例每周 15 mg、1 例每周 7.5 mg。治疗有效组与无效组之间免疫抑制剂用药方案及用药剂量无明显差异。

在肺部受累患者中,发生急性呼衰者 16 例 (16.33%)、肺部感染者 35 例 (35.71%)、死亡者 9 例 (9.18%)。死亡患者中,5 例肺部感染后呼吸衰竭,1 例呼吸循环衰竭,1 例肾脏衰竭,1 例消化道出血,1 例心肺肾多器官功能衰竭,呼吸衰竭者均为 I 型呼吸衰竭。死亡患者平均发病年龄为 71.56 岁,明显高于非死亡患者发病年龄 (59.57 岁, *P* < 0.05)。

不同结局影响因素分析 以急性呼衰、死亡和肺部感染为终点,将 75 例肺部受累 MPO-AAV 病例的临床特点纳入 Logistic 回归进行多因素分析,包括性别、年龄、病程、实验室检查、肺部感染、呼吸衰竭以及肺间质病变。急性呼吸衰竭、肺部感染和死亡 3 种不同结局的危险因素见表 2。

表 2 MPO-AAV 中肺部受累患者不同结局的 Logistic 多因素分析
Tab 2 Logistic regression analysis of different outcomes in patients with MPO-AAV

Outcomes	β	S. E.	Walds	df	P	Exp (β)
Death ^a						
Application of immunosuppressant	-2.486	1.403	3.139	1	0.076	0.083
Age of onset (>65 y)	2.822	1.469	3.693	1	0.055	16.816
Acute respiratory failure	4.539	1.549	8.584	1	0.003	93.552
Constant	-4.647	1.753	7.026	1	0.008	0.010
Respiratory failure ^b						
Interstitial lung disease	1.707	0.857	3.965	1	0.046	5.515
ALB<30 g/L	1.468	0.766	3.678	1	0.055	4.343
Scr >500 μ mol/L	1.836	0.778	5.565	1	0.018	6.272
Pulmonary infection	2.486	0.883	7.918	1	0.005	12.012
Constant	-4.886	1.291	14.334	1	0.000	0.008
Pulmonary infection ^c						
Acute respiratory failure	1.471	0.621	5.607	1	0.018	4.353
Constant	-0.778	0.293	7.045	1	0.008	0.459

^a $Y1 = -4.674 - 2.486 \times (\text{application of immunosuppressant}) + 2.822 \times (\text{age of onset} > 65 \text{ years}) + 4.539 \times (\text{acute respiratory failure})$; ^b $Y2 = -4.886 + 1.707 \times (\text{interstitial lung disease}) + 1.468 \times (\text{ALB} < 30 \text{ g/L}) + 1.836 \times (\text{Scr} > 500 \mu\text{mol/L}) + 2.486 \times (\text{pulmonary infection})$; ^c $Y3 = -0.778 + 1.471 \times (\text{acute respiratory failure})$.

讨 论

AAV 是一种发病率较低的纤维素样坏死性小血管炎,可累及全身各个系统,以肾脏和肺部受累为

主,其次是消化和神经系统。本研究 98 例 MPO-AAV 患者中,肺部受累占 76.53%,肾脏受累占 81.63%,肾脏受累比例高于肺脏受累。单中心研究发现:MPO-AAV 患者肺部受累时,呼吸系统症状主要表现为咳嗽咳痰、胸闷气促和咯血,少数患者出

现呼吸困难;肾脏受累时下肢浮肿、尿异常;全身系统的表现则主要为发热、高血压和乏力;此外,消化系统和神经系统也常常受累。这些临床表现与既往临床特点分析类似,也证实了 AAV 是一种多系统损害、临床表现多样、无特异性的血管炎性疾病。

根据实验室检查结果可知,MPO-AAV 患者常有血液系统的异常,主要表现为血红蛋白降低、白细胞以及血小板增多。血红蛋白降低可能与患者肾脏受累有关,促红细胞生成素合成减少可导致红细胞生成下降,而白细胞及血小板增多可能与疾病的应激状态有关。发病过程中,与 ANCA 结合的血细胞过度激活、凋亡异常与疾病进展密切相关。此外,当血管受到损伤时,内皮细胞可分泌血小板活化因子,促进血小板活化,使循环系统处于高凝状态。Chen 等^[14]报道 426 例系统性血管炎患者中 89% 有贫血,其中大部分为中度贫血,43.6% 的患者有白细胞增多,28.7% 有血小板增多。Basnet 等^[15]报道 MPO-AAV 患者可合并嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症,当患者出现全血细胞减少、肝脾肿大而骨髓增殖正常时应警惕该疾病的发生。

X 线及 HRCT 是 AAV 肺部受累时重要的影像学检查手段。从本研究中可看出,MPO-AAV 患者肺部受累时多表现为炎性渗出、弥漫性间质病变,合并支气管扩张、胸腔积液、肺气肿/肺大疱以及结节、空洞者也较多,整体表现复杂多样,病程较长、病灶靠近胸膜下时可有胸膜增厚以及钙化。对患者进行随访观察发现,AAV 患者肺部受累时最初可只表现为片状炎性浸润,此时若患者得到及时治疗则可逆转炎性渗出,避免后期慢性间质纤维化改变。当患者肺部受累为隐匿性进展时,由于肺泡间隔慢性受损,最终可导致慢性间质纤维化改变。此外,由于 AAV 多发于中老年男性,肺泡弹性较差,当局部肺泡破坏严重时,病灶旁肺组织常有代偿性通气过度现象,导致肺大疱的发生。而肺泡受损严重部位则导致肺泡塌陷,在致纤维化因子的作用下最终发生肺实变。因此,对有肺部症状的 AAV 患者应及时评估肺功能并进行药物治疗。

根据既往 AAV 相关肺部受累的病例特点分析,AAV 患者肺部受累多发于中老年男性,同时合并全身以及其他系统的症状,如发热、乏力、关节痛、皮肤及肾脏受累等^[16]。因此,当患者以肺部多处受累为首要表现、伴随其他系统症状且抗生素治疗无效时应及时行 ANCA 检测,以便确诊后早期治疗。

肺活检进行病理检查有助于 AAV 肺部受累诊断。根据病理检查可知,肺部局部病变以慢性炎性浸润、肺泡破坏及纤维素渗出为主要表现,其中慢性炎性细胞以淋巴细胞和浆细胞为主。

在 AAV 治疗中,GCs 是基础治疗药物,当患者起病较重时,可选用甲泼尼龙冲击联合免疫抑制剂减轻急性炎症反应;CTX 是免疫抑制剂中最常用的药物,AZA、MTX、CyA 以及 MMF 可作为 CTX 不耐受者的备选药物;羟氯喹是常用的辅助用药,具有抗炎和免疫调节功能,不良作用较少。MPO-AAV 患者治疗分为诱导缓解期和维持治疗期。AAV 诱导缓解的标准方案为 CTX (15 mg/kg 每 2 周 1 次,3 个疗程后继以每 3 周 1 次)联合 GCs (醋酸泼尼松 1 mg/kg 每天;重型可用甲泼尼龙 1 g 每天,连续 3 天)。维持治疗时间为 18 个月,常用药物为 AZA,MTX 可作为替代药物^[17-18]。有研究提示 MMF 在诱导缓解治疗中作用不亚于 CTX^[19],但确切的效果仍需验证;单独应用 CD20 单抗(利妥昔单抗)诱导缓解且无维持治疗,可与 CTX 诱导缓解联合 AZA 维持治疗 18 个月达到相同的治疗效果^[20]。因此,B 细胞失调在 AAV 发病及疾病进展中具有重要作用。针对 B 淋巴细胞的其他治疗药物也在临床试验中。治疗方案的改进有助于减少患者 GCs 和免疫抑制剂的用量及其引起的不良反应。由本研究统计结果可知,纳入 AAV 患者的治疗尚规范,用药剂量和方案在治疗有效和无效组无明显差异,因此其与患者的结局无明显相关性。

多因素分析显示肺部感染、肺间质病变、ALB <30 g/L 以及 Scr >500 μ mol/L 是患者发生呼吸衰竭的危险因素。其中,肺部感染占主导地位,提示 AAV 患者在日常生活中应避免感染,以减少呼吸衰竭的发生率。既往对 AAV 的研究也提示患者第一年死亡的主要原因为感染。ALB 代表身体基础状态,当白蛋白下降时机体基础代谢紊乱,可促进呼吸衰竭的发生。Scr 水平反映了肾脏基本功能,当肾脏受累严重时,机体代谢废物增加、酸碱失衡以及电解质代谢紊乱,可增加肺循环负荷,促进呼吸功能衰竭。年龄 >65 岁、急性呼吸衰竭是 MPO-AAV 肺部受累患者死亡的独立危险因素,呼吸衰竭者发生死亡的风险是同年龄段 AAV 患者未发生呼吸衰竭者的 93.52 倍,而患者发生呼吸衰竭时免疫抑制剂的应用可延缓病情进展、降低患者死亡率。Hogan 等^[21]报道,MPA 患者以肺部弥漫性肺泡出

血为首表现时,患者死亡风险增加 8.65 倍。而在以肺部感染为结局变量的多因素分析中,呼吸衰竭是重要的影响因素。既往研究提示年龄(>60 岁)、MPA、低蛋白血症、合并肺间质病变患者更容易合并肺部感染^[9],而肺部感染和年龄又是 AAV 患者死亡的独立危险因素^[22-23]。由此可知,年龄、低蛋白血症以及肺间质病变在 MPO-AAV 肺部受累患者发生肺部感染和呼吸衰竭中具有重要作用;呼吸衰竭和肺部感染是互为促进的不良预后因素;肺部感染是 MPO-AAV 肺部受累患者病情恶化的重要诱因;年龄和呼吸衰竭极大增加了 MPO-AAV 肺部受累患者死亡的风险。

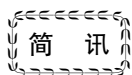
综上所述,患者转归或不良结局与治疗方案以及治疗药物剂量无明显相关性。而肺部感染、肺间质病变、肾脏受累等并发症以及机体基础条件则与患者不良预后有密切的联系。对于初始病情较重的患者,GCs 冲击治疗仍为常用选择。在维持缓解期,小剂量 GCs 与免疫抑制剂长期使用可避免患者疾病复发。目前 AAV 的治疗难题主要在于患者不能坚持长期用药,以及如何合理应用 GCs 和 CTX 或未来替代药物,在诱导或维持缓解疾病的同时减少药物不良作用。

MPO-AAV 患者多有肺部受累,同时伴有全身及血液、肾脏等其他系统受累的异常表现。MPO-AAV 患者肺部受累时影像学以弥漫性肺间质病变为主,可伴随渗出、支气管扩张、肺大泡及肺实变等非特异性改变。以 GCs 为基础联合免疫抑制剂是目前治疗 AAV 的主要方案,早期及时治疗可改善肺部预后。肺部感染是诱发呼吸衰竭的主要因素,年龄>65 岁的 MPO-AAV 患者发生呼吸衰竭时死亡风险增加,而免疫抑制剂的应用则可改善患者病情,是呼吸衰竭患者发生死亡的保护因素。

参 考 文 献

- [1] KATSUYAMA T, SADA KE, MAKINO H. Current concept and epidemiology of systemic vasculitides [J]. *Allergol Int*, 2014, 63(4):505-513.
- [2] KALLENBERG CG. The diagnosis and classification of microscopic polyangiitis [J]. *J Autoimmun*, 2014 (48-49):90-93.
- [3] HERVIER B, PAGNOUX C, AGARD C, et al. Pulmonary fibrosis associated with ANCA-positive vasculitides. Retrospective study of 12 cases and review of the literature [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(3):404-407.
- [4] SAKAE H, AIKA S, KEITA S. Pulmonary involvement in ANCA-associated vasculitis from the view of the pulmonologist [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(5):667-671.
- [5] LALLY L, SPIERA R. Current landscape of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: classification, diagnosis, and treatment [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2015, 41(1):1-19.
- [6] SUGIYAMA K, SADA KE, KUROSAWA M, et al. Current status of the treatment of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(1):51-58.
- [7] 李晓轶, 刘佳育, 徐伟. ANCA 相关性血管炎肺部表现 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(20):3941-3943.
- [8] 王勇, 蒋瑾, 钟智, 等. 抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎肺部影像学的表现与诊断意义 [J]. *实用医院临床杂志*, 2014, 11(3):214-216.
- [9] 张娟, 杨程德. 抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎肺部感染的危险因素分析 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2014, 18(5):321-324.
- [10] 曹然, 汪东方. ANCA 相关性小血管炎性肺炎的影像学表现及预后 [J]. *中国医学影像技术*, 2004, 20(S1):30-31.
- [11] 郭明好, 刘向东, 刘云, 等. ANCA 相关性小血管炎的肺部表现特点及误诊分析 [J]. *中国航天医药杂志*, 2003, 5(3):40-42.
- [12] JENNETTE JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(5):603-606.
- [13] MUKHTYAR C, GUILLEVIN L, CID MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(3):310-317.
- [14] CHEN M, YU F, ZHANG Y, et al. Clinical [corrected] and pathological characteristics of Chinese patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated systemic vasculitides: a study of 426 patients from a single centre [J]. *Postgrad Med J*, 2005, 81(961):723-727.
- [15] BASNET A, CHOLANKERIL MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with Goodpasture's syndrome: a rare clinical association [J]. *Am J Case Rep*, 2014, 15:431-436.
- [16] 徐虹, 李伟峰, 杜海坚, 等. 以肺部表现首发的抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎临床分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2009, 14(1):29-30.
- [17] JAYNE D, RASMUSSEN N, ANDRASSY K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(1):36-44.
- [18] HOFFMAN GS, L52. Vasculitis treatment: is it time to change the standard of care for ANCA-associated vasculitis? [J]. *Presse Med*, 2013, 42(4 Pt 2):643-650.
- [19] JONES R, HARPER L, BALLARIN J, et al. A

- randomized trial of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction of ANCA-associated vasculitis[J]. *Presse Med*, 2013, 42(4 pt 2): 678 - 679.
- [20] SPECKS U, MERKEL PA, SEO P, *et al.* Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(5):414 - 427.
- [21] HOGAN SL, NACHMAN PH, WILKMAN AS, *et al.* Prognostic markers in patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7(1):23 - 32.
- [22] 于峰, 陈曼, 赵明辉, 等. 原发性 ANCA 相关小血管炎患者死因分析[J]. *北京医学*, 2007, 29(4):196 - 199.
- [23] CHEN M, YU F, ZHANG Y, *et al.* Antineutrophilic cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis in older patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2008, 87(4): 203 - 209.
- (收稿日期:2015 - 05 - 15;编辑:王蔚)



复旦大学基础医学院汤其群教授领衔的项目 获教育部自然科学二等奖

2015 年度高等学校科学研究优秀成果奖(科学技术)在同行专家通信评审的基础上,召开了专家评审会,评出拟授奖项目,经高等学校科学研究优秀成果奖(科学技术)奖励委员会审核,教育部领导批准,授奖项目为 302 项。复旦大学作为第一完成单位分别获得自然科学一等奖 3 项、自然科学二等奖 3 项、技术发明一等奖 1 项、科技进步一等奖 1 项、科技进步二等奖 1 项。其中,复旦大学基础医学院生物化学与分子生物学系汤其群教授领衔的项目“脂肪细胞发育分化的分子机制”获得自然科学二等奖。

高等学校科学研究优秀成果奖(科学技术)分设自然科学奖、技术发明奖、科技进步奖和青年科学奖。自然科学奖授予在基础研究和应用基础研究中做出重要科学发现的个人和单位;技术发明奖(其中含专利类),授予在运用科学技术知识做出产品、工艺、材料及其系统等重要技术发明的个人和单位;科技进步奖(其中含推广类和科普类)授予在应用推广先进科学技术成果、完成重要科学技术工程、计划、项目等方面做出创造性贡献,或在科学普及中做出重要贡献的个人和单位;青年科学奖授予长期从事基础性科学研究并取得了有一定影响的原创性成果的在校青年教师。高等学校科学研究优秀成果奖(科学技术)面向全国高等院校,每年评审一次。

(来源:复旦大学基础医学院科研办公室)