

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220626

• 短篇论著 •

肺部受损的髓过氧化物酶阳性抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎 59 例临床特征分析

石书梅¹, 王 瑛², 王艳侠¹, 魏 萍¹, 徐成钢^{3*}

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院肾内科, 济南 250031
2. 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院呼吸内科, 济南 250031
3. 海军军医大学(第二军医大学)第三附属医院肾内科, 上海 200082

[摘要] **目的** 探讨肺部受损的髓过氧化物酶(MPO)阳性抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV)患者的临床及肺部影像学特征。**方法** 回顾性分析2014年1月至2020年12月在中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院肾内科就诊的MPO-ANCA阳性且确诊为AAV的59例患者的一般资料、实验室检查结果、肺部影像学资料和合并症。根据患者尿常规、血肌酐及估算的肾小球滤过率(eGFR)等结果将患者分为单纯肺损伤组和肺肾合并损伤组,对两组患者的上述资料进行比较分析。**结果** 纳入的59例患者中,男27例、女32例,发病年龄为24~93(61.8±15.6)岁。单纯肺损伤组13例,肺肾合并损伤组46例,两组的发病年龄及性别差异均无统计学意义(P 均>0.05)。与单纯肺损伤组相比,肺肾合并损伤组患者血红蛋白[(85.13±23.79)g/L vs (116.38±23.99)g/L]、白蛋白[(27.55±4.68)g/L vs (34.75±5.31)g/L]水平降低,红细胞沉降率[(73.60±35.04)mm/1h vs (57.77±34.56)mm/1h]、CRP[28.15(5.08, 103.00)mg/L vs 14.30(5.55, 58.70)mg/L]水平增高,体重下降患者的占比[4.3%(2/46) vs 30.8%(4/13)]降低,有恶心纳差/乏力症状的患者占比[37.0%(17/46) vs 7.7%(1/13)]增高,高血压患者占比[87.0%(40/46) vs 46.2%(6/13)]增高,差异均有统计学意义(P 均<0.05)。59例患者均行胸部CT检查,影像学改变以网格样改变、斑片实变影及胸膜增厚多见,但这些特征性改变在两组患者间差异无统计学意义(P 均>0.05)。**结论** MPO-ANCA阳性的AAV患者肺部影像学改变多样,但单纯肺损伤组与肺肾合并损伤组的肺部影像学改变无特异性。肺肾合并损伤组患者合并高血压的比例高于单纯肺损伤组,且容易出现严重的贫血及低蛋白血症,提示预后不良。

[关键词] 抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎;髓过氧化物酶;肾损伤;间质性肺疾病

[引用本文] 石书梅,王瑛,王艳侠,等.肺部受损的髓过氧化物酶阳性抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎59例临床特征分析[J].海军军医大学学报,2023,44(10):1246-1251. DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20220626.

Myeloperoxidase-positive antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with lung involvement: clinical characteristics of 59 cases

SHI Shumei¹, WANG Ying², WANG Yanxia¹, WEI Ping¹, XU Chenggang^{3*}

1. Department of Nephropathy, No. 960 Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Jinan, 250031, Shandong, China
2. Department of Respiratory, No. 960 Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Jinan, 250031, Shandong, China
3. Department of Nephropathy, The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200082, China

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical and lung imaging features of patients with myeloperoxidase (MPO)-positive antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) with lung involvement. **Methods** The general data, laboratory examinations, lung imaging changes, and complications of 59 patients with MPO-ANCA positive and diagnosed as AAV in the Department of Nephrology of No. 960 Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA from Jan. 2014 to Dec. 2020 were retrospectively analyzed. According to the results of urine routine, serum creatinine, and estimated glomerular filtration rate, the patients were divided into simple lung injury group and lung and kidney combined injury group, and the above data of the 2 groups were compared and analyzed. **Results** Among the 59 patients, there were 27 males and 32 females, with an onset age of 24-93 (61.8±15.6) years old. There were 13 patients in the simple lung injury group and

[收稿日期] 2022-07-26 [接受日期] 2022-11-14

[基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划项目(202203051068)。Supported by Shandong Medical and Health Science and Technology Development Project (202203051068).

[作者简介] 石书梅, 硕士, 副主任医师。E-mail: 13864118519@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81887391, E-mail: xx911280@126.com

46 in the lung and kidney combined injury group. There were no significant differences in age or gender of onset between the 2 groups (both $P>0.05$). Compared with the simple lung injury group, the levels of hemoglobin ($[85.13\pm 23.79]$ g/L vs $[116.38\pm 23.99]$ g/L), albumin ($[27.55\pm 4.68]$ g/L vs $[34.75\pm 5.31]$ g/L), and the proportion of weight loss (4.3% $[2/46]$ vs 30.8% $[4/13]$) in the lung and kidney combined injury group were significantly decreased, while the erythrocyte sedimentation rate ($[73.60\pm 35.04]$ mm/1 h vs $[57.77\pm 34.56]$ mm/1 h), C reactive protein (28.15 $[5.08, 103.00]$ mg/L vs 14.30 $[5.55, 58.70]$ mg/L), and the proportions of nausea/fatigue (37.0% $[17/46]$ vs 7.7% $[1/13]$) and hypertension (87.0% $[40/46]$ vs 46.2% $[6/13]$) were significantly increased (all $P<0.05$). All the 59 patients underwent chest computed tomography, and the most common imaging changes were grid changes, patch consolidation, and pleural thickening, but these characteristic changes had no significant differences between the 2 groups (all $P>0.05$). **Conclusion** The lung imaging changes in MPO-ANCA positive AAV patients are varied, but the changes in the 2 groups are not specific. The lung and kidney combined injury group have more patients with hypertension and are prone to developing severe anemia and hypoproteinemia, suggesting a poor prognosis.

[**Key words**] antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; myeloperoxidase; renal injury; interstitial lung diseases

[**Citation**] SHI S, WANG Y, WANG Y, et al. Myeloperoxidase-positive antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with lung involvement: clinical characteristics of 59 cases[J]. Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(10): 1246-1251. DOI: 10.16781/j.cn31-2187/R.20220626.

抗中性粒细胞胞质抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关性血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)是一组少见但可累及全身中小血管的自身免疫性疾病,2012年Chapel Hill会议将其分为肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA)、显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)和嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)^[1]。AAV可发生全身多器官损伤,最常见的为呼吸道及肾等重要器官,其中MPA在亚洲人群中更常见,并且多为髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)-ANCA阳性^[2-6]。本研究回顾性分析2014年1月至2020年12月于中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院就诊的59例伴有肺部受损的MPO-ANCA阳性AAV患者的临床资料,总结其临床表现、实验室指标及影像学改变特征,以提高临床医师对此病的认识。

1 资料和方法

1.1 研究对象 回顾性分析2014年1月至2020年12月在中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院肾内科就诊的AAV患者资料。纳入标准:(1)入组患者年龄 ≥ 18 岁;(2)符合2012年Chapel Hill会议的AAV诊断标准^[1];(3)MPO-ANCA阳性;(4)伴有不同程度的肺部影像学改变。本研究经中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院伦理委员会审核批准[(2021)科研伦理审第(155)号]。

1.2 研究方法 收集患者的一般信息、症状体征、影像学检查(胸部CT)、实验室检查(血常规、尿常规、肝肾功能、红细胞沉降率、CRP、ANCA)等资料。根据患者尿常规异常和/或血肌酐 $> 150 \mu\text{mol/L}$ 及估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 60 \text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 判断为存在肾损伤,将患者分为单纯肺损伤组及肺肾合并损伤组,对两组患者的上述资料进行比较分析。

1.3 统计学处理 采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)表示,组间比较采用Kruskal-Wallis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。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 一般情况 共纳入59例伴有不同程度的肺部受损的MPO-ANCA阳性AAV患者,其中男27例、女32例,男女比例为1:1.19;发病年龄为24~93岁,平均(61.8 \pm 15.6)岁。单纯肺损伤组13例(22.0%),男5例、女8例,年龄为(60.0 \pm 17.6)岁;肺肾合并损伤组46例(78.0%),男22例、女24例,年龄为(62.3 \pm 15.1)岁。两组患者发病年龄及性别差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

2.2 实验室指标 肺肾合并损伤组患者肾功能指

标(血肌酐、血尿素氮)、红细胞沉降率、CRP水平高于单纯肺损伤组,血红蛋白、白蛋白水平低于单纯肺损伤组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。两组患者MPO、白细胞计数、中性粒细

胞比例、淋巴细胞比例、纤维蛋白原、D-二聚体、球蛋白的差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表1。

表1 两组MPO-ANCA阳性AAV患者实验室指标比较

指标	单纯肺损伤组 $n=13$	肺肾合并损伤组 $n=46$	P 值
MPO/(IU·mL ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	67.10 (29.58, 146.72)	64.5 (31.26, 123.53)	0.782
白细胞计数/(L ⁻¹ , $\times 10^9$), $\bar{x} \pm s$	9.41 \pm 3.94	9.78 \pm 4.69	0.801
中性粒细胞比例, $\bar{x} \pm s$	71.74 \pm 12.95	74.72 \pm 14.68	0.511
淋巴细胞比例, $\bar{x} \pm s$	17.88 \pm 8.77	16.83 \pm 13.86	0.797
血红蛋白/(g·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	116.38 \pm 23.99	85.13 \pm 23.79	<0.001
纤维蛋白原/(g·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	3.64 \pm 0.99	4.74 \pm 2.47	0.124
D-二聚体/(mg·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	2.19 (0.73, 4.63)	3.51 (2.07, 5.03)	0.327
白蛋白/(g·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	34.75 \pm 5.31	27.55 \pm 4.68	<0.001
球蛋白/(g·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	31.85 \pm 7.54	30.93 \pm 5.98	0.644
血肌酐/(μ mol·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	62.69 \pm 14.04	402.07 \pm 103.90	<0.001
血尿素氮/(mmol·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	4.02 \pm 1.63	19.14 \pm 11.50	<0.001
红细胞沉降率/[mm·(1 h) ⁻¹], $\bar{x} \pm s$	57.77 \pm 34.56	73.60 \pm 35.04	0.047
C反应蛋白/(mg·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	14.30 (5.55, 58.70)	28.15 (5.08, 103.00)	0.024

MPO:髓过氧化物酶;ANCA:抗中性粒细胞胞质抗体;AAV:抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎; $M(Q_L, Q_U)$:中位数(下四分位数,上四分位数)。

2.3 临床表现 59例患者常见的临床表现依次为发热(28例,47.5%)、咳嗽/干咳(22例,37.3%)、恶心纳差/乏力(18例,30.5%)、咳痰(17例,28.8%)、水肿(15例,25.4%)、胸闷/憋气(13例,22.0%)、体重下降(6例,10.2%)、关节痛(5例,8.5%)及咳血(4例,6.8%)。单纯肺损伤组13例患者的临床表现有发热(9例,69.2%)、咳嗽/干咳(5例,38.5%)、恶心纳差/乏力(1例,7.7%)、咳痰(6例,46.2%)、水肿(2例,15.4%)、胸闷/憋气(4例,30.8%)、体重下降(4例,30.8%)、关节痛(2例,15.4%)及咳血(1例,7.7%)。肺肾合并损伤组46例患者的临床表现有发热(19例,41.3%)、咳嗽/干咳(17例,37.0%)、恶心纳差/乏力(17例,37.0%)、咳痰(11例,23.9%)、水肿(13例,28.3%)、胸闷/憋气(9例,19.6%)、体重下降(2例,4.3%)、关节痛(3例,6.5%)及咳血(3例,6.5%)。肺肾合并损伤组恶心纳差/乏力患者比例高于单纯肺损伤组、体重下降患者比例低于单纯肺损伤组(P 均 <0.05)，余临床表现两组间差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

2.4 肺部影像学特征 59例患者均行胸部CT检查,影像学表现多样,以网格样改变、斑片实变影和胸膜增厚多见,单一改变及合并改变均可见,其

中单一网格样改变9例(15.3%),单一斑片实变影9例(15.3%),单一胸膜增厚4例(6.8%),网格样改变+斑片实变影23例(39.0%),斑片实变影+胸膜增厚9例(15.3%),网格样改变+斑片实变影+胸膜增厚5例(8.5%);此外,入组患者均合并肺间质改变,其中网格样合并肺间质改变37例(62.7%),斑片实变影合并肺间质改变46例(78.0%),胸膜增厚合并肺间质改变18例(30.5%)。不论是否合并肺间质病变,两组患者的影像学改变特征差异均无统计学意义(P 均 >0.05 ,表2)。

2.5 合并症 59例患者中合并高血压46例(78.0%)、冠心病8例(13.6%)、糖尿病7例(11.9%)、慢性阻塞型肺疾病3例(5.1%)、甲状腺功能减退2例(3.4%)。单纯肺损伤组患者合并合并高血压6例(46.2%)、冠心病1例(7.7%)、糖尿病1例(7.7%)、慢性阻塞型肺疾病2例(15.4%)、甲状腺功能减退0例。肺肾合并损伤组患者合并高血压40例(87.0%)、冠心病7例(15.2%)、糖尿病6例(13.0%)、慢性阻塞型肺疾病1例(2.2%)、甲状腺功能减退2例(4.3%)。肺肾合并损伤组合并高血压的比例高于单纯肺损伤组($P<0.05$)，其余合并症在两组患者间差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

表2 两组 MPO-ANCA 阳性 AAV 患者影像学改变比较

影像学改变	单纯肺损伤组 N=13	肺肾合并损伤组 N=46	χ^2 值	<i>n</i> (%) P 值
肺实质与胸膜改变			4.300	0.507
单一网格样改变	3 (23.1)	6 (13.0)		
单一斑片实变影	4 (30.8)	5 (10.9)		
单一胸膜增厚	1 (7.7)	3 (6.5)		
网格样改变+斑片实变影	4 (30.8)	19 (41.3)		
斑片实变影+胸膜增厚	1 (7.7)	8 (17.4)		
网格样改变+斑片实变影+胸膜增厚	0	5 (10.9)		
合并肺间质改变			0.679	0.712
肺实质网格样改变合并肺间质改变	7 (53.8)	30 (65.2)		
肺实质斑片实变影合并肺间质改变	9 (69.2)	37 (80.4)		
胸膜增厚合并肺间质改变	2 (15.4)	16 (34.8)		

MPO:髓过氧化物酶;ANCA:抗中性粒细胞胞质抗体;AAV:抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎.

3 讨论

ANCA 是以中性粒细胞及单核细胞胞质成分为靶抗原的自身抗体,自 20 世纪 80 年代 Davies 等^[7]在节段性坏死性肾小球肾炎患者的血清中发现了 ANCA 后,学者们又先后发现了胞质型 ANCA (cytoplasmic ANCA, cANCA) 和核周型 ANCA (perinuclear ANCA, pANCA)^[8-10]。cANCA 和 pANCA 的主要靶抗原为蛋白酶 3 (protease 3, PR3) 和 MPO^[9]。AAV 是以中小血管坏死性炎症反应为特征的血管炎,可导致多个器官组织损伤及功能障碍,2012 年 Chapel Hill 会议将其分为 GPA (曾称韦格纳肉芽肿)、MPA 和 EGPA (曾称 Churg Strauss 综合征)^[11]。AAV 高发年龄为 50~60 岁,不同地区的发病率及类型均存在差异^[11-16],GPA 在欧美地区常见,而亚洲地区 MPA 更常见^[17]。我国 AAV 发病率为 0.25%,以 MPO-ANCA 阳性的 MPA 最常见,占 80%~90%^[18]。AAV 最常累及肾脏和肺,预后极差,若不尽早明确诊断给予治疗,第 1 年的病死率可达 80%左右^[19-20]。因此,提高对本病的认识,尽早明确诊断及制定治疗方案,对提高患者的生存率及改善预后具有重要意义。

临床研究结果表明,在我国的 AAV 患者中,MPO-ANCA 阳性比 PR3-ANCA 阳性更为普遍,并常出现肾脏损伤^[18]。累及肾脏的 AAV 患者通常肾功能会快速下降,进展为终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD)^[21]。本组 59 例 MPO-ANCA 阳性 AAV 患者的实验室检查结果显示,肺肾合并损伤的患者血红蛋白和白蛋白水平低于单纯肺损伤组,而红细胞沉降率和 CRP 水平高于后者。葛益飞等^[22]研究结果表明,不仅发病初始的血肌

酐水平与 MPO-ANCA 相关性肾小球肾炎患者的肾脏生存相关,而且血红蛋白和白蛋白水平也是肾脏生存的重要影响因素。其他研究也证实低蛋白血症与肾脏生存之间存在相关性,白蛋白水平与 AAV 患者的炎症程度、肾脏损伤程度均呈负相关^[23-24]。这可能与白蛋白可以抑制 ANCA 与其抗原的结合而减轻肾脏损伤有关。

本研究中肺肾合并损伤 AAV 患者的合并症以高血压最多见,其占比明显高于单纯肺损伤 AAV 患者合并高血压的占比,考虑与肾脏损伤后引起水钠潴留、肾素-血管紧张素系统激活有关。本研究结果提示,MPO-ANCA 阳性 AAV 患者的临床表现多见发热、咳嗽/干咳、恶心纳差/乏力、咳痰、水肿、胸闷/憋气、体重下降、关节痛及咳血等,这些临床表现复杂且不典型,往往不容易与感染、结核等疾病区分,不利于鉴别诊断。肺肾合并损伤组恶心纳差/乏力患者比例高于单纯肺损伤组,可能与其肾功能快速下降、体内毒素堆积引发胃肠道反应有关。肺肾合并损伤组体重下降患者比例低于单纯肺损伤组,可能与该组患者合并肾损伤后造成肾小球滤过率下降引起少尿甚至无尿、水钠潴留引起不同程度的水肿有关。

我国及日本 AAV 患者多以 MPO-ANCA 阳性居多,并且更易合并肺间质病变^[24]。这可能是因为反复发作的肺泡出血和肺泡细胞自我修复最终导致肺纤维化,以及 MPO-ANCA 活化中性粒细胞释放中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NET),促进细胞因子和活性氧的产生,进一步增加炎症状态,促进局部炎症反应和上皮细胞损伤;同时,更多的中性粒细胞被 NET 直接激活或通过循环 ANCA 间接激活,导致肺损伤进而引

起间质改变^[25]。高分辨率CT可检测到高达66%的MPA患者存在肺间质改变^[26]。本研究结果显示, MPO-ANCA阳性AAV患者影像学表现多样, 单一改变及合并改变均可见。本组患者均合并肺间质改变, 以肺实质斑片实变影合并肺间质改变最多, 单纯肺损伤组患者占69.2%, 肺肾合并损伤组占80.4%。既往郑慧等^[27]研究观察的AAV患者中, 胸部影像主要以肺磨玻璃样密度、纤维化及结节/肿块为主, 尤其是PR3-ANCA阳性组比MPO-ANCA阳性组影像学表现更具特异性, 并有助于监测治疗效果。本研究中单纯肺损伤组与肺肾合并损伤组MPO-ANCA阳性患者的影像学改变特征无明显差异, 但未探讨影像学改变与预后的关系。

综上所述, MPO阳性的AAV患者临床表现多样, 肺肾合并损伤组患者合并高血压的比例高于单纯肺损伤组, 且容易出现严重的贫血及低蛋白血症, 提示预后不良; 肺部影像学改变多样, 以肺间质病变为主, 但单纯肺损伤组与肺肾合并损伤组的肺部影像学改变无特异性。本研究为单中心回顾性研究, 样本量小且并未分析预后情况, 存在一定的局限性, 仍需要多中心、前瞻性的研究及长期的随访跟踪调查来进一步分析AAV患者的临床特点, 为早期诊断、改善预后提供帮助。

[参考文献]

- [1] JENNETTE J C, FALK R J, BACON P A, et al. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(1): 1-11. DOI: 10.1002/art.37715.
- [2] FINKIELMAN J D, LEE A S, HUMMEL A M, et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis[J]. *Am J Med*, 2007, 120(7): 643.e9-643.14. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.08.016.
- [3] FUJIMOTO S, WATTS R A, KOBAYASHI S, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K.[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50(10): 1916-1920. DOI: 10.1093/rheumatology/ker205.
- [4] FURUTA S, CHAUDHRY A N, HAMANO Y, et al. Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(2): 325-333. DOI: 10.3899/jrheum.130602.
- [5] FURUTA S, CHAUDHRY A, ARIMURA Y, et al. Comparison of the phenotype and outcome of granulomatosis with polyangiitis between UK and Japanese cohorts[J]. *J Rheumatol*, 2017, 44: 216-222. DOI: 10.3899/jrheum.160005.
- [6] PEARCE F A, CRAVEN A, MERKEL P A, et al. Global ethnic and geographic differences in the clinical presentations of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(11): 1962-1969. DOI: 10.1093/rheumatology/kex293.
- [7] DAVIES D J, MORAN J E, NIALL J F, et al. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology?[J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982, 285(6342): 606. DOI: 10.1136/bmj.285.6342.606.
- [8] VAN DER WOUDE F J, LOBATTO S, PERMIN H, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis[J]. *Lancet*, 1985, 325(8426): 425-429. DOI: 10.1016/S0140-6736(85)91147-X.
- [9] FALK R J, JENNETTE J C. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis[J]. *N Engl J Med*, 1988, 318(25): 1651-1657. DOI: 10.1056/nejm198806233182504.
- [10] JENNE D E, TSCHOPP J, LÜDEMANN J, et al. Wegener's autoantigen decoded[J]. *Nature*, 1990, 346(6284): 520. DOI: 10.1038/346520a0.
- [11] WATTS R A, AL-TAIAR A, SCOTT D G I, et al. Prevalence and incidence of Wegener's granulomatosis in the UK general practice research database[J]. *Arthritis Care Res*, 2009, 61(10): 1412-1416. DOI: 10.1002/art.24544.
- [12] MOHAMMAD A J, JACOBSSON L T H, WESTMAN K W A, et al. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48(12): 1560-1565. DOI: 10.1093/rheumatology/kep304.
- [13] TAKALA J H, KAUTIAINEN H, MALMBERG H, et al. Incidence of Wegener's granulomatosis in Finland 1981-2000[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26(3 Suppl 49): S81-S85.
- [14] REINHOLD-KELLER E, HERLYN K, WAGNER-BASTMEYER R, et al. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 53(1): 93-99. DOI: 10.1002/art.20928.
- [15] GIBELIN A, MALDINI C, MAHR A. Epidemiology and etiology of Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, churg-strauss syndrome and goodpasture syndrome: vasculitides with frequent lung involvement

- [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011, 32(3): 264-273. DOI: 10.1055/s-0031-1279824.
- [16] ORMEROD A S, COOK M C. Epidemiology of primary systemic vasculitis in the Australian Capital Territory and south-eastern New South Wales[J]. *Intern Med J*, 2008, 38(11): 816-823. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2008.01672.x.
- [17] NAIDU G S R S N K, MISRA D P, RATHI M, et al. Is granulomatosis with polyangiitis in Asia different from the West?[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 22: 90-94. DOI: 10.1111/1756-185X.13398.
- [18] LI Z Y, MA T T, CHEN M, et al. The prevalence and management of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in China[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2016, 1(4): 216-223. DOI: 10.1159/000441912.
- [19] LI Z Y, CHANG D Y, ZHAO M H, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a study of 439 cases in a single Chinese center[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(7): 1920-1926. DOI: 10.1002/art.38621.
- [20] TARZI R M, PUSEY C D. Current and future prospects in the management of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis)[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2014, 10: 279-293. DOI: 10.2147/TCRM.S41598.
- [21] BOOTH A D, ALMOND M K, BURNS A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41(4): 776-784. DOI: 10.1016/S0272-6386(03)00025-8.
- [22] 葛益飞, 杨光, 袁杨刚, 等. 髓过氧化物酶抗中性粒细胞胞质抗体相关性肾小球肾炎患者的临床病理特征及肾脏预后分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(8): 647-654. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20200716-00096.
- [23] XU P C, TONG Z Y, CHEN T, et al. Hypoalbuminaemia in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: incidence and significance[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36(4): 603-611.
- [24] CHEN Y, BAO H, LIU Z, et al. Risk factors for renal survival in Chinese patients with myeloperoxidase-ANCA-associated GN[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(3): 417-425. DOI: 10.2215/CJN.06200616.
- [25] NAKAZAWA D, SHIDA H, KUSUNOKI Y, et al. The responses of macrophages in interaction with neutrophils that undergo NETosis[J]. *J Autoimmun*, 2016, 67: 19-28. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.08.018.
- [26] SEBASTIANI M, MANFREDI A, VACCHI C, et al. Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38 Suppl 124(2): 221-231.
- [27] 郑慧, 李建玉, 蔡伟国, 等. ANCA相关血管炎临床及胸部CT表现[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2021, 42(1): 142-146. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2020.0075.

[本文编辑] 孙岩