



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.007

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.007

· 论著 ·

肺脏受累的抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎患者 90 例临床特征及预后影响因素分析

宗秋 余慕清 彭莉 王宜 许淑云 赵建平 周敏

[摘要] **目的** 探讨肺脏受累的抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎(AAV)患者的临床特征及预后影响因素。**方法** 将 90 例肺脏受累的 AAV 患者的临床资料进行回顾性分析,并随访至 2019 年 9 月 30 日,依据预后将患者分为存活组 63 例和死亡组 27 例,比较两组患者的临床资料,采用 *Kaplan-Meier* 法进行生存分析,建立 *Cox* 回归模型分析肺脏受累的 AAV 患者预后的因素。**结果** 90 例患者中男 53 例(58.9%),女 37 例(41.1%),平均年龄为(63.2±12.6)岁。肺脏受累以肺间质性病变多见(52 例,57.8%),常合并肾脏损害(61 例,67.8%)。死亡组患者发病年龄和诱导缓解期单用糖皮质激素患者比例均高于存活组,淋巴细胞计数、血清白蛋白水平及诱导缓解期使用糖皮质激素联合环磷酰胺患者比例均低于存活组($P<0.05$)。*Kaplan-Meier* 生存分析结果显示,年龄≥65 岁、淋巴细胞计数 $<1.1\times 10^9/L$ 、血清白蛋白 $<30\text{ g/L}$ 、血肌酐 $\geq 500\text{ }\mu\text{mol/L}$ 患者的生存率较低,诱导缓解期接受糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗患者的生存率较单用糖皮质激素患者高($P<0.05$)。多因素 *Cox* 回归分析结果显示,发病时年龄≥65 岁、血肌酐 $\geq 500\text{ }\mu\text{mol/L}$ 及诱导缓解期单用糖皮质激素为影响肺脏受累的 AAV 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** AAV 肺脏受累时以肺间质性病变多见,临床表现无特异性,发病时患者年龄≥65 岁、血肌酐 $\geq 500\text{ }\mu\text{mol/L}$ 、诱导缓解期单用糖皮质激素为其预后不良的独立危险因素。

[关键词] 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎; 肺脏受累; 预后

Analysis of clinical characteristics and prognostic factors in 90 patients of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with pulmonary involvement Zong Qiu, Yu Muqing, Peng Li, Wang Yi, Xu Shuyun, Zhao Jianping, Zhou Min. Department of Respiratory Diseases and Critical Care Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong university of Science and Technology, Wuhan 430030, China

[Abstract] **Objective** To explore the clinical characteristics and prognostic factors in patients of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (AAV) with pulmonary involvement. **Methods** Clinical data of 90 patients of AAV with pulmonary involvement all patients were retrospectively analyzed and followed up to September 30, 2019. According to the prognosis, they were divided into survival group (63 cases) and death group (27 cases). Clinical data of two groups were compared. *Kaplan-Meier* method was conducted for survival analysis. *Cox* regression model was established to analyze factors affecting the prognosis of patients of AAV with pulmonary involvement. **Results** In 90 patients, 53 cases (58.9%) were male and 37 cases (41.1%) were female, and their mean age was (63.2±12.6) years old. Interstitial lung disease (52 cases, 57.8%) was common pulmonary manifestation, and often combined with kidney damage (61 cases, 67.8%). The age of onset and ratio of patients who received glucocorticoids alone for induction remission therapy in death group were significantly higher than those in survival group, while lymphocyte count, serum albumin level and ratios of patients who used glucocorticoid combined with cyclophosphamide during remission period were significantly lower than those in survival group ($P<0.05$). *Kaplan-Meier* survival analysis showed that survival rates were lower in patients with age≥65 years old, lymphocyte count $<1.1\times 10^9/L$, serum albumin $<30\text{ g/L}$ and serum creatinine $\geq 500\text{ }\mu\text{mol/L}$, survival rate of patients who received glucocorticoid combined with immunosuppressant for induction remission

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81700032)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科(宗秋、余慕清、王宜、许淑云、赵建平、周敏),放射科(彭莉)

通讯作者:周敏, E-mail: minzhou@tjh.tjmu.edu.cn

therapy was higher than that of patients who received glucocorticoid alone ($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that age ≥ 65 years old at onset, serum creatinine $\geq 500 \mu\text{mol/L}$ and glucocorticoids alone for induction remission therapy were independent risk factors of poor prognosis in patients of AAV with lung involvement. **Conclusion** Interstitial lung disease is the major lesion of AAV with pulmonary involvement and the clinical manifestations are not specific. Age ≥ 65 years old at onset, serum creatinine $\geq 500 \mu\text{mol/L}$ and glucocorticoids alone for induction remission therapy are independent risk factors of poor prognosis.

[Key words] Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; Lung damage; Prognosis

抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎 (AAV) 是以中小血管坏死性炎症反应为特征且血清 ANCA 阳性的一类系统性血管炎性疾病, 包括显微镜下多血管炎 (MPA)、肉芽肿性多血管炎 (GPA)、嗜酸性肉芽肿性血管炎 (EGPA), 其靶抗原为髓过氧化物酶 (MPO) 和蛋白酶 3 (PR3)^[1-3]。AAV 为一种罕见疾病, 存在地区和人种差异, 欧洲和北美地区每百万人中有 20 人患病, 白种人较黑种人的患病率高, 我国 2015 年 AAV 患病率为 0.27‰; GPA 更常见于北欧人群, MPA 更常见于南欧和亚洲人群, 国内则以 MPA 多见^[1-4]。AAV 可累及全身多个系统, 由于肺脏毛细血管丰富, 使其成为最常累及的脏器之一^[5]。肺脏受累时临床表现缺乏特异性, 常被误诊为肺炎、肺结核等其他疾病, 延误治疗。多项研究报道, AAV 累及肺脏时可危及生命, 预后较差^[6-7]。本研究通过回顾性分析 90 例肺脏受累的 AAV 患者的临床特征, 探讨其预后相关影响因素, 旨在提高临床医师的认识, 改善患者预后。

对象与方法

1. 对象: 纳入 2013 年 9 月 ~ 2018 年 9 月于我院呼吸与危重症医学科确诊的 AAV 患者 90 例。纳入标准: (1) 符合 2012 年美国查珀希尔共识会议 (CHCC) 关于 AAV 的命名及分类标准; (2) 初诊患者。排除标准: (1) 继发性血管炎 (药物、肿瘤、感染); (2) 合并其他自身免疫病: 系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等。依据预后将患者分为存活组 63 例和死亡组 27 例。

2. 方法

(1) 临床资料收集: 采用回顾性研究的方法, 随访截止日期为 2019 年 9 月 30 日, 数据来自住院电子病历、门诊随诊及电话随访。收集患者的一般资料、实验室检查结果 [包括 WBC 计数、淋巴细胞计数、Hb、PLT 计数、血清白蛋白、血尿素氮、血肌酐、估算的肾小球滤过率 (eGFR)、补体 C3、补体 C4、IgG、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、红细胞沉降率 (ESR)、降钙素原 (PCT)]、影像学检查结果、治疗方案及预后等。相关定义: (1) 肺脏受累: 有呼吸道临床症状及影像学证据, 经糖皮质激素和免疫抑制剂治疗后好转, 并排除其他肺部疾病

(如肺炎、肺结核等); (2) 肺出血: 存在咳嗽、咯血、Hb 进行性下降情况, 影像学检查提示新近出现的肺部浸润影; (3) 肾脏受累: 尿红细胞 ≥ 10 个/高倍视野或 24 h 尿蛋白定量 $> 1 \text{ g}$ 或血肌酐 $> 110 \mu\text{mol/L}$ 。

(2) ANCA 检测: 采用免疫荧光法区分所有患者的胞浆型 ANCA (p-ANCA) 和核周型 ANCA (c-ANCA); 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测特异性靶抗原 MPO 和 PR3。

(3) 肺部影像学检查: 所有患者均行高分辨率 CT (HRCT) 检查, 由 2 名影像科医师共同对全部 CT 检查结果进行回顾性阅片, 评价内容包括病灶部位、主要病变形态 (斑片影、结节影、磨玻璃影、小叶间隔增厚、网格影、蜂窝影)。将磨玻璃影、小叶间隔增厚、网格样、蜂窝样改变归为间质性病变。

(4) 治疗方案: 统计患者的治疗方案, 分为诱导缓解期和维持缓解期治疗, 诱导缓解期治疗方案包括单用糖皮质激素或糖皮质激素联合免疫抑制剂, 重症病例给予甲泼尼龙冲击、血浆置换、静脉注射免疫球蛋白等治疗; 维持期治疗方案包括小剂量糖皮质激素联合环磷酰胺 (CTX)、吗替麦考酚酯 (MMF)、雷公藤多甙等。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 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。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 建立 Cox 回归模型对预后的影响因素进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 人口统计学和临床特征: 90 例患者中, 男 53 例 (58.9%), 女 37 例 (41.1%), 男女比例为 1.4:1, 年龄 21 ~ 86 岁, 平均年龄 (63.2 ± 12.6) 岁, 发病至入院的中位时间为 1.2 (0.6, 6.0) 个月。全身症状表现为乏力 67 例 (74.4%), 纳差 56 例 (62.2%), 体重下降 52 例 (57.8%), 发热 48 例 (53.3%), 肌痛 39 例 (43.3%)。肺

部症状表现为咳嗽 61 例(67.8%),咯血 30 例(33.3%),咳痰 25 例(27.8%),呼吸困难 16 例(17.8%),胸闷 16 例(17.8%)。肺脏受累表现分为肺间质性病变 52 例(57.8%)、肺出血 22 例(24.4%)、肺结节病变 11 例(12.2%)及其他 18 例(20.0%)。肾脏受累患者 61 例(67.8%)。除肺脏、肾脏外的其他器官、系统(包括眼、耳鼻喉、消化、神经等)受累患者 26 例(28.9%)。

2. 两组患者的一般资料比较:死亡组患者发病年龄明显高于存活组($P < 0.05$),而两组患者性别、吸烟史、高血压病史、肺脏受累表现、肾脏损害、其他器官受累情况及发病至入院时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

3. 两组患者的实验室检查结果比较:90 例患者中以 MPO-ANCA 阳性多见(77 例,85.6%);85 例患者(94.4%)行 ESR 检测,其中 70 例(82.4%)ESR 水平升高;48 例患者(53.3%)行 PCT 检测,其中 13 例(27.1%)PCT 水平升高。死亡组患者淋巴细胞计数和血清白蛋白水平均低于存活组($P < 0.05$),而两组患者其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

4. 肺部影像学表现:90 例患者中,病变主要位于

双侧(80 例,88.9%),好发于中下叶(48 例,53.3%),表现为多发斑片影 50 例(55.6%),磨玻璃影 15 例(16.7%),小叶间隔增厚 10 例(11.1%),网格样改变 27 例(30.0%),蜂窝样改变 5 例(5.6%),结节影 11 例(12.2%),支气管扩张 14 例(15.6%),胸膜增厚 28 例(31.1%),胸腔积液 17 例(18.9%)。

4. 肺功能及血气分析结果:90 例患者中有 32 例(35.6%)行肺功能检查,其中 4 例(12.5%)存在限制性通气功能障碍,18 例(56.3%)存在弥散功能障碍。60 例(66.7%)患者行动脉血气分析,其中 40 例(66.7%)出现低氧血症,10 例(16.7%)出现 I 型呼吸衰竭。

5. 治疗情况:结果显示,90 例患者药物治疗中位时间为 17.4(5.0,26.9)个月,存活组患者的治疗时间明显长于死亡组($P < 0.001$)。本研究只统计了诱导缓解期治疗方案,其中糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗 53 例(58.9%),单用糖皮质激素 37 例(41.1%),静脉注射免疫球蛋白 18 例(20.0%),血浆置换 6 例(6.7%)。死亡组单用糖皮质激素患者比例明显高于存活组,使用糖皮质激素联合 CTX 患者比例明显低于存活组($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组患者的一般资料比较[例,(%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	发病至入院时间 [个月, $M(P_{25}, P_{75})$]	肺脏受累			
					肺出血	肺间质病变	肺结节 病变	其他类型
死亡组	27	17/10	67.8 \pm 11.9	1.0(0.6, 4.0)	9(33.3)	17(63.0)	2(7.4)	4(14.8)
存活组	63	36/27	61.2 \pm 12.5	2.0(0.7, 6.0)	13(20.6)	35(55.6)	9(14.3)	14(22.2)
$\chi^2/t/z$ 值		0.264	-2.315	-4.419	1.650	0.425	0.316	0.648
P 值		0.607	0.023	0.393	0.199	0.514	0.574	0.412

组别	例数	吸烟史	高血压	肾脏 受累	血尿/ 蛋白尿	肌酐 \geq 500 $\mu\text{mol/L}$	其他器官 受累
死亡组	27	10(37.0)	10(37.0)	18(66.7)	2(7.4)	5(18.5)	9(33.3)
存活组	63	22(34.9)	15(23.8)	43(68.3)	15(23.8)	5(7.9)	17(27.0)
$\chi^2/t/z$ 值		0.037	1.648	0.022	2.335	1.205	0.371
P 值		0.848	0.199	0.883	0.127	0.272	0.543

表 2 两组患者的实验室检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hb (g/L)	WBC 计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	淋巴细胞计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	PLT 计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	白蛋白 (g/L)	血尿素氮[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	血肌酐[$\mu\text{mol/L}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	eGFR[$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot$ (1.73 m^2) $^{-1}$]
死亡组	27	88.7 \pm 25.3	9.81 \pm 3.96	0.85 \pm 0.44	242.3 \pm 104.9	29.7 \pm 4.9	13.7(5.4, 21.4)	137(89, 404)	47.1 \pm 38.6
存活组	63	96.2 \pm 24.9	8.76 \pm 3.67	1.21 \pm 0.62	271.0 \pm 117.9	33.7 \pm 5.7	7.0(4.9, 12.7)	100(72, 320)	58.3 \pm 37.9
$\chi^2/t/z$ 值		1.317	-1.217	3.151	1.094	3.202	1.765	1.360	1.279
P 值		0.191	0.227	0.002	0.277	0.002	0.078	0.174	0.204

组别	例数	补体 C3 (g/L)	补体 C4 (g/L)	IgG (g/L)	hs-CRP (mg/L)	ESR > 30 mm/h [例, (%)] ^a	PCT > 0.5 $\mu\text{g/L}$ [例, (%)] ^b	MPO-ANCA 阳性 [例, (%)]	PR3-ANCA 阳性 [例, (%)]
死亡组	27	0.97 \pm 0.26	0.25 \pm 0.07	13.7 \pm 3.8	95.7 \pm 60.5	22(88.0)	6(37.5)	24(88.9)	6(22.2)
存活组	63	1.00 \pm 0.24	0.26 \pm 0.10	13.8 \pm 5.2	74.3 \pm 65.6	48(80.0)	7(21.9)	53(84.1)	8(12.7)
$\chi^2/t/z$ 值		0.383	0.416	0.072	-1.275	0.324	0.646	0.069	0.681
P 值		0.703	0.679	0.943	0.207	0.569	0.421	0.794	0.409

注:^a:死亡组和存活组检测 ESR 的患者分别为 25 例、60 例;^b:死亡组和存活组检测 PCT 的患者分别为 16 例、32 例

表 3 两组患者治疗情况比较[例, (%)]

组别	例数	治疗时间 [个月, $M(P_{25}, P_{75})$]	静脉注射 丙种球蛋白	血浆置换	单用糖皮质 激素	糖皮质激素 联合 CTX	糖皮质激素 联合 MMF	糖皮质激素联 合其他
死亡组	27	5.3 (1.5, 13.5)	5 (18.5)	0 (0)	16 (59.3)	9 (33.3)	1 (3.7)	1 (3.7)
存活组	63	23.8 (10.9, 30.1)	13 (20.6)	6 (9.5)	21 (33.3)	36 (57.1)	3 (4.8)	3 (4.8)
$\chi^2/t/z$ 值		-0.854	0.053	1.437	5.247	4.286	<0.001	<0.001
P 值		<0.001	0.818	0.231	0.022	0.038	0.999	0.999

6. 死亡原因分析:90 例患者的中位随访时间为 17.4(5.0,36.2)个月,其中 27 例(30.0%)患者死亡,1 年和 5 年生存率分别为 89.9%、68.1%。27 例死亡患者中死于重症感染 9 例(33.3%)、心力衰竭 3 例(11.1%)、呼吸衰竭 6 例(22.2%)、大咯血 1 例(3.7%)、肾脏衰竭 2 例(7.4%)、原因不详 6 例(22.2%),其中重症感染部位主要为肺脏。

7. 影响肺脏受累的 AAV 患者生存预后的因素分析:纳入存活组和死亡组间比较差异有统计学意义的因素及血肌酐水平进行 *Kaplan-Meier* 生存分析,结果显示,年龄 ≥ 65 岁、淋巴细胞计数 $<1.1 \times 10^9/L$ 、血清白蛋白 $<30 g/L$ 、血肌酐 $\geq 500 \mu mol/L$ 患者的生存率较低,诱导缓解期接受糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗患者的生存率较单用糖皮质激素患者高($P < 0.05$),但使用不同种类免疫抑制剂患者的生存率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。将 *Kaplan-Meier* 生存分析结果中有统计学意义的因素及性别纳入多因素 *Cox* 回归分析,结果显示发病时年龄 ≥ 65 岁、血肌酐 $\geq 500 \mu mol/L$ 及诱导缓解期单用糖皮质激素为影响肺脏受累的 AAV 患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 影响肺脏受累的 AAV 患者预后的多因素 *Cox* 回归分析

影响因素	HR	95% CI	P 值
年龄 ≥ 65 岁	2.481	1.019 ~ 6.041	0.045
男性	1.054	0.474 ~ 2.342	0.898
淋巴细胞计数 $<1.1 \times 10^9/L$	2.813	0.976 ~ 8.110	0.056
血清白蛋白 $<30 g/L$	1.167	0.506 ~ 2.693	0.717
血肌酐 $\geq 500 \mu mol/L$	2.998	1.027 ~ 8.751	0.045
诱导缓解期单用糖皮质激素	2.547	1.136 ~ 5.711	0.023

讨 论

本研究结果显示,AAV 患者的临床表现无特异性,全身症状以发热、纳差、乏力、体重下降常见,肺部症状主要为咳嗽、咳痰、咯血、呼吸困难,合并不同程度的肾脏损害,与既往文献报道一致^[1,8-9]。AAV 累及肺脏的表现形式多样^[10],本研究中以肺间质性病变最常见(57.8%),肺出血次之(24.4%),肺结节病变较少见(12.2%),与 Hirayama 等^[6]的研究结果一致。因患者有相似的治疗方案,本研究未将 AAV 进一步分为

GPA、MPA 及 EGPA,而是根据靶抗原分为 MPO-ANCA 阳性和 PR3-ANCA 阳性。本研究中肺脏受累的 AAV 患者的靶抗原以 MPO 阳性多见,与既往文献报道一致^[11]。生存分析结果显示,肺脏受累的 AAV 患者的 5 年生存率为 68.1%,低于无肺脏受累的 AAV 患者^[6]。因此,识别影响 AAV 肺脏受累患者生存预后的危险因素并尽早干预具有重要意义。

目前国内外多项研究均报道 AAV 患者年龄、基础肾功能与其预后有关,但对于年龄的具体范围和肾功能的损伤程度,各研究结果有所差异^[12-13]。本研究中,发病时年龄 ≥ 65 岁、血肌酐 $\geq 500 \mu mol/L$ 为影响肺脏受累的 AAV 患者预后的独立危险因素。AAV 患者发病年龄多为 65 ~ 74 岁^[2],本研究中年龄 ≥ 65 岁的患者有 47 例(52.2%),死亡患者中年龄 ≥ 65 岁者有 18 例(66.7%)。老年人在 AAV 患病前多已存在不同程度的肺部基础疾病,免疫系统亦随着年龄的增长而老化,基础状态更差,使用糖皮质激素和免疫抑制剂后出现并发症的机率更高。Rhee 等^[14]的研究发现 AAV 患者的死亡风险与发病时血肌酐水平有关。国内的一项单中心回顾性研究发现血肌酐 $>459 \mu mol/L$ 的 AAV 患者生存率较低^[15]。Pu 等^[16]研究发现,血肌酐 $>400 \mu mol/L$ 时 AAV 患者预后较差,而本研究中血肌酐 $\geq 500 \mu mol/L$ 的患者生存率较低,阈值较既往研究高,可能是各项研究的样本量不同所致。提示我们在临床中不能忽视患者的血肌酐水平,应定期监测随访,适时进行临床干预,必要时进行临时或长期维持性血液透析。

本研究结果发现,诱导缓解期糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗可改善 AAV 患者预后。既往研究中未经治疗的 AAV 患者 1 年死亡率高达 80%^[2],1950 年后糖皮质激素的使用将 AAV 患者的 5 年生存率提高至 48%,1960 年后糖皮质激素联合 CTX 用于 AAV 诱导缓解期治疗将患者的 5 年生存率提高至 80% 以上^[17-18]。目前,AAV 的标准治疗包括诱导缓解期和维持缓解期治疗,而糖皮质激素联合免疫抑制剂为最常用的诱导期治疗方式,其中 CTX 为最常用的免疫抑制剂。本研究中,50% 患者使用 CTX 治疗,且存活组使用 CTX 比例患者明显高于死亡组。由于 CTX 存在感

染、骨髓抑制等不良反应^[2],目前临床研究尝试使用毒性较小的免疫抑制剂作为 CTX 的替代药物。国外一项包括 140 例患者的多中心、随机对照试验研究结果指出 MMF 在诱导缓解期的治疗效果不亚于 CTX,且有可能替代 CTX 用于诱导期治疗,但与 CTX 比较,MMF 的复发率较高^[19]。本研究中诱导缓解期使用不同种类免疫抑制剂对患者的生存率比较差异无统计学意义,考虑原因为本研究属于回顾性研究,药物治疗效果还受患者年龄和基础疾病等其他因素的影响。另一方面,目前也有文献指出利妥昔单抗(RTX)与 CTX 诱导缓解期治疗的缓解率及不良反应比较差异均无统计学意义^[18,20]。因此,对于 AAV 肺脏受累患者免疫抑制剂种类的选择及优势差异还需进一步探讨,具体治疗方案需结合患者的具体情况选择。

Yates 等^[21]的研究指出,大部分 AAV 患者在 3~6 个月的诱导缓解期治疗后病情可获得缓解,为预防复发,仍需进行维持缓解治疗,最佳时长为 24 个月。本研究中,存活组和死亡组患者发病至入院时间比较差异无统计学意义,但存活组患者的治疗时间明显长于死亡组,提示足疗程的正规治疗可能改善 AAV 患者的生存预后。

本研究中,低白蛋白血症(白蛋白 < 30g/L)及淋巴细胞数降低($< 1.1 \times 10^9/L$)的患者预后较差,与既往文献报道结果一致^[15-16]。Xu 等^[22]研究指出 AAV 患者血清白蛋白降低与大量蛋白尿无关,而是因为白蛋白可阻碍 ANCA 与其靶抗原结合,血清白蛋白水平越低,其 CRP 水平越高,表明白蛋白降低为疾病活动所致。低蛋白血症时患者营养状况明显恶化,机体免疫力低下,容易合并感染。而淋巴细胞减少时感染发生的机会也会增加。因此,在临床中我们应加强监测 AAV 患者的淋巴细胞计数和白蛋白水平,及时补充白蛋白及预防性使用抗生素。

此外,本研究结果显示,死亡组肺间质病变及肺出血患者比例均高于存活组,虽然差异无统计学意义,但目前多项研究认为间质性肺疾病及肺出血影响 AAV 患者的预后^[6-7],未来还需进一步探讨上述两项因素与肺脏受累的 AAV 患者预后的关系。

综上所述,对于有发热、乏力、咳嗽、咯血、呼吸困难症状、HRCT 表现为双肺病变特别是间质性病变、伴肾脏损害的患者,应警惕 AAV 累及肺脏的可能。发病时患者年龄 ≥ 65 岁、血肌酐 $\geq 500 \mu\text{mol/L}$ 及诱导缓解期单用糖皮质激素均是肺脏受累的 AAV 患者预后不良的独立危险因素。在临床中应密切监测肺脏受累的 AAV 患者的血肌酐水平,综合患者具体情况,选择标准方案进行规范治疗,对改善患者预后具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 75(1): 124-137.
- [2] Shi L. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: prevalence, treatment, and outcomes[J]. Rheumatol Int, 2017, 37(11): 1779-1788.
- [3] 王东铁, 陆乐, 蔡辉. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的血清生物标志物研究进展[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(3): 214-216.
- [4] Li J, Cui Z, Long JY, et al. The frequency of ANCA-associated vasculitis in a national database of hospitalized patients in China[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 226.
- [5] 李晓娟, 王迎难, 张家琪, 等. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎一例[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(1): 22-23.
- [6] Hirayama K, Kobayashi M, Usui J, et al. Pulmonary damages of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan[J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(Suppl 1): i83-i93.
- [7] 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): 65-72.
- [8] Salvador F. ANCA associated vasculitis[J]. Eur J Intern Med, 2020, 74: 18-28.
- [9] 李菲, 谢江, 商鸣宇, 等. 显微镜下多血管炎合并肺部疾病患者的临床特点分析[J]. 中国医药, 2019, 14(4): 545-549.
- [10] 郑倩文, 王琦, 李君瑶, 等. 以肺部空洞为表现的肉芽肿性多血管炎临床及影像学特征分析[J]. 中国医药, 2019, 14(12): 1796-1799.
- [11] Talarico R, Barsotti S, Elefante E, et al. Systemic vasculitis and the lung[J]. Curr Opin Rheumatol, 2017, 29(1): 45-50.
- [12] Lai QY, Ma TT, Li ZY, et al. Predictors for mortality in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: a study of 398 Chinese patients[J]. J Rheumatol, 2014, 41(9): 1849-1855.
- [13] Shi J, Shen Q, Chen XM, et al. Clinical characteristics and outcomes in microscopic polyangiitis patients with renal damage: a study of 124 Chinese patients[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 339.
- [14] Rhee RL, Hogan SL, Poulton CJ, et al. Trends in Long-Term Outcomes Among Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis With Renal Disease[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(7): 1711-1720.
- [15] Wang Q, Mou S, Xu W, et al. Predicting Mortality in Microscopic Polyangiitis with Renal Damage: A Survival Analysis Based on 64 Patients[J]. Ren Fail, 2013, 35(1): 82-87.
- [16] Pu L, Li GS, Zou YR, et al. Clinical predictors of outcome in patients with anti-neutrophil cytoplasmic auto antibody-related renal vasculitis: Experiences from a single-center[J]. Chin Med J, 2017, 130(8): 899-905.
- [17] Westman K, Flossmann O, Gregorini G. The long-term outcomes of systemic vasculitis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(Suppl 1): i60-i66.
- [18] Emejuaiwe N. Treatment Strategies in ANCA-Associated Vasculitis[J]. Curr Rheumatol Rep, 2019, 21(7): 33.
- [19] Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(3): 399-405.
- [20] Geetha D, Specks U, Stone JH, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal damage[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(4): 976-985.
- [21] Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA Recommendations for the Management of ANCA-associated Vasculitis[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(9): 1583-1594.
- [22] Xu PC, Tong ZY, Chen T, et al. Hypoalbuminaemia in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: incidence and significance[J]. Clin Exp Rheumatol, 2018, 36(4): 603-611.

(收稿日期: 2020-02-26)

(本文编辑: 周三凤)