



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.004

· 综述与讲座 ·

嗜酸性肉芽肿性多血管炎诊治进展

高金玮 田新平

[摘要] 嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA)是一种罕见的系统性小血管炎,可累及中等大小血管,属于抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关血管炎(AAV)中最少见的一种。EGPA以哮喘、肺部非固定浸润影、紫癜样皮疹、神经系统病变和胃肠道系统病变等多系统受累为突出临床特点,以外周血嗜酸粒细胞百分比和绝对计数显著升高为突出实验室检查特征,受累组织活检结果可见血管炎和血管周围嗜酸粒细胞浸润。EGPA的治疗分为诱导缓解与维持缓解两个阶段,诱导缓解治疗以糖皮质激素联合环磷酰胺或利妥昔单抗为主,维持缓解治疗则以小剂量糖皮质激素联合传统的改善病情药物(DMARDs)为主。近年来,EGPA的发病机制研究进展显示,除传统的ANCA抗体和中性粒细胞外,IL-5是另一个重要的致病因子,以IL-5为靶点的生物制剂经临床研究证实对复发或难治的EGPA具有很好的疗效,在一定程度上改善了EGPA患者的预后。本文将对近年来EGPA的诊疗进展进行综述。

[关键词] 嗜酸性肉芽肿性多血管炎; 分类标准; 治疗

[中图分类号] R593.2

[文献标识码] A

嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA)是在1951年由美国西奈山大学的两位病理学家Jacob Churg和Lotte Strauss根据13例患者的临床和病理特征首先报道的,因此也曾被称为Churg-Strauss综合征,2012年在Chapel Hill大会上根据疾病特征性病理改变,将其更名为嗜酸性肉芽肿性多血管炎,即EGPA。EGPA是一种以严重哮喘、外周血嗜酸粒细胞增多和坏死性小血管炎为突出特征的系统性小血管炎^[1],是抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关血管炎(AAV)的一种。EGPA的临床表现复杂,根据患者外周血中是否能够检测到ANCA,分为ANCA阳性EGPA和ANCA阴性EGPA。ANCA阳性EGPA以肾小球肾炎、紫癜样皮疹和多发性单神经炎等为突出临床特点,而ANCA阴性EGPA则以显著的嗜酸粒细胞组织浸润表现为突出特点,如肺浸润和心肌病等^[2]。

最新国际报道结果显示,EGPA的估测年发病率为0.5~4.2/100万,患病率为10.7~13.0/100万,是

AAV中最为罕见的一种^[3]。与其他类型AAV,如显微镜下多血管炎(MPA)和肉芽肿性多血管炎(GPA)相比,EGPA因更罕见而在各方面进展均较GPA和MPA缓慢。EGPA不仅复发率很高,且未经治疗的EGPA患者预后很差,5年生存率约25%,心肌受累往往是其常见死亡原因之一,因此早期作出正确的诊断并治疗,对改善患者预后极为重要^[4]。近年来,EGPA逐渐受到关注,相关研究也逐渐增多,2022年美国风湿病学会(ACR)和欧洲风湿病协会联盟(EULAR)也对EGPA的分类标准和治疗指南进行了更新,对指导EGPA的规范治疗提出了详细的推荐,这些进展对改善EGPA患者的预后极为重要。

一、EGPA分类标准的变迁

1990年,ACR首次根据EGPA的临床特点制定了分类标准,包括哮喘或相关病史、外周血嗜酸粒细胞百分比>10%或绝对计数>1.000个细胞/mm³、单发或多发性神经病变、非固定性肺浸润、鼻窦炎和血管外嗜酸粒细胞浸润^[5],如患者符合其中的4条标准及以上,即可被分类为EGPA。该分类标准并未在目标人群中进行验证,在制定该分类标准时,采用的对照组大多为巨细胞动脉炎(GCA)患者,因此具有一定局限性,但即使如此,该分类标准在过去几十年中,促进了相当一部分EGPA相关临床研究的开展,做出了巨大的贡献。

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2021-12M-1-005);中央高水平医院临床科研业务费资助项目(2022-PUMCH-B-013)

作者单位:中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 疑难重症及罕见病国家重点实验室 风湿免疫病学教育部重点实验室

通讯作者:田新平, E-mail: tianxp6@126.com

2022 年 ACR/EULAR 通过收集 107 例 EGPA 患者和 450 例对照者的资料而提出 EGPA 的新分类标准,并选取另外 119 例 EGPA 患者及 437 例对照者作为验证,经 Lasso 回归分析,最终确定了 7 条标准,并按每条标准的重要程度进行加权,最终形成了新的分类标准(表 1)^[6]。与 1990 年的分类标准相比,新版分类标准在制定的方法学上更科学,具有更好的敏感度和特异度,更有利于将 EGPA 与 MPA 和 GPA 区分开来。但非常值得注意的是,该分类标准旨在用于血管炎的临床研究和治疗疗效评定,并不适用于单个体的诊断。

表 1 EGPA 新版分类标准

项目	得分 (分)
阻塞性气道疾病	+3
鼻息肉	+3
多发性单神经炎	+1
外周血嗜酸粒细胞计数 $\geq 1 \times 10^9/L$	+5
病理结果显示血管外嗜酸粒细胞为主的炎症或骨髓嗜酸粒细胞增加	+2
cANCA/抗 PR3 抗体阳性	-3
血尿	-1

注:仅在诊断为中小血管炎的基础上使用;以上 7 个项目总分 ≥ 6 分,可分类为 EGPA

二、EGPA 的发病机制

迄今为止,EGPA 的发病机制尚不明确。虽然 ANCA 在 GPA 和 MPA 发病中的作用已被阐明,但其在 EGPA 发病中的作用仍不清楚,特别是与嗜酸粒细胞炎症之间的关联。EGPA 患者的某些病变,如肾小球肾炎和肺泡出血,在 ANCA 阳性 EGPA 患者中更为常见,且与 MPA 和 GPA 患者一样,通常为小血管炎所致,组织局部没有嗜酸粒细胞介导炎症。2020 年 Nishi 等^[7]对 82 例 EGPA 相关神经病患者进行了腓肠神经活检,发现 ANCA 阳性与 ANCA 阴性这两类患者的临床病理特征截然不同。组织缺血和炎症更多出现在 ANCA 阳性患者中,而与嗜酸粒细胞相关的缺血和组织损伤在 ANCA 阴性患者中更为常见,这表明 EGPA 的发病机制至少包括 2 种不同的机制^[7],但具体发病机制仍需深入探索。

近年来研究发现,在 EGPA 发病中除 ANCA 抗体、中性粒细胞和淋巴细胞的参与外,IL-5——一种主要参与嗜酸粒细胞趋化与活化的细胞因子,也参与了 EGPA 的发病。IL-5 主要由 Th2 细胞和 2 型先天性淋巴细胞(ILC2)产生。IL-5 与嗜酸粒细胞上的 IL-5 受体结合不仅可诱导骨髓中的嗜酸粒细胞增殖,还能诱导组织中嗜酸粒细胞的活化,延长其存活时间。活化的嗜酸粒细胞通过释放细胞毒性颗粒蛋白和脂质介质

发挥促炎作用,诱导组织损伤和炎症。嗜酸粒细胞释放的细胞毒性颗粒蛋白包括主要碱性蛋白(MBP)、嗜酸粒细胞阳离子蛋白(ECP)、嗜酸粒细胞过氧化物酶(EPO)和嗜酸粒细胞衍生神经毒素(EDN)等^[3]。其中 EPO 和 MBP 发挥促炎作用,破坏细胞外基质,并通过触发肥大细胞和嗜碱粒细胞释放组胺进而激活中性粒细胞和血小板,引起气道高反应。此外,MBP 通过抑制内皮血管血栓调节蛋白及 EPO 来激活血小板共同促进血栓形成,ECP 通过刺激胶原收缩及 IL-1 β 和 TGF- β 参与组织纤维化过程^[8]。而 EDN 不仅可通过激活树突状细胞促进过敏反应,还可直接损伤神经。有研究表明,EDN 的减少与患者神经病变的改善之间有一定的相关性,尤其与急性期的周围神经损伤相关,目前还没有证据表明 EDN 的释放与长期的慢性周围神经病变有关,还需更多的研究去探索^[9]。总体而言,IL-5 是嗜酸粒细胞成熟、活化和存活的主要细胞因子。因此 IL-5 在 EGPA 的发病机制中占有重要地位,是治疗 EGPA 的重要靶点。

三、美泊利单抗在治疗 EGPA 中的作用

基于 IL-5 在 EGPA 发病中的重要作用,目前已研发了针对 IL-5 的单克隆抗体,即美泊利单抗。美泊利单抗通过与 IL-5 结合,阻断 IL-5 与嗜酸粒细胞表面受体结合,抑制嗜酸粒细胞的生物活性并使其数量持续降低至正常水平,从而减少嗜酸粒细胞所介导的炎症和组织损伤。MIRRA 研究是在 EGPA 患者中进行的首个国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究,共纳入 136 例复发/难治性 EGPA 患者,在为期 52 周的临床研究中发现,与安慰剂组相比,美泊利单抗组患者长期缓解率提高了近 12 倍,年复发率降低 50%;且美泊利单抗组的口服皮质类固醇(OCS)使用剂量更低,近 60% 的患者用量降至 7.5 mg/d 以下^[10]。为进一步探究 EGPA 患者接受美泊利单抗的临床获益,Steinfeld 等^[11]也开展了一项随机、双盲、安慰剂对照研究,该研究将临床获益定义为患者在 48~52 周口服糖皮质激素(OGC)剂量减少 50% 或无 EGPA 复发,结果表明 78%~87% 的 EGPA 患者使用美泊利单抗获益。2020 年 Vultaggio 等^[12]对低剂量美泊利单抗能否帮助 EGPA 患者控制哮喘症状、减少 OCS 和(或)免疫抑制剂剂量、维持临床缓解和避免疾病复发等进行探讨,该研究纳入了 18 例病程 24 个月以上、伴难治性哮喘的患者,每 4 周皮下注射 100 mg 美泊利单抗持续治疗 12 个月,结果显示,93.4% 患者获得了临床缓解,77.7% 患者能够将每日 OCS 剂量减少至少 50%,4 例患者在研究期间停用了环孢素 A,这些结果表明,低剂量美泊利

单抗对 EGPA 患者严重哮喘和鼻部症状治疗有效。

四、EGPA 国际指南进展

2014 年英国风湿病协会 (BSR) 和英国风湿病卫生专业人员协会 (BHPR) 发布的成人 ANCA 相关性血管炎管理指南提出, AAV 治疗应分为诱导缓解和维持缓解两个阶段: 诱导缓解阶段的治疗药物为糖皮质激素 (GC) 联合环磷酰胺 (CTX) 或利妥昔单抗 (RTX); 在维持治疗阶段应停用 CTX, 换用硫唑嘌呤 (AZA) 或甲氨蝶呤 (MTX) 作为治疗药物或继续使用 RTX, 疾病持续缓解至少 1 年的患者应考虑逐渐减少 GC 用量^[13]。但此指南将 3 种不同 AAV 归为一种疾病, 并制定了统一的治疗推荐, 这与当时没有针对 EGPA 的高质量临床研究有关。

2018 年我国发布了国内首个 EGPA 诊治规范多学科专家共识。该共识指出对 5 因子评分 (FFS) 为 0 分的 EGPA 患者, 可单用 GC 治疗; 当 FFS ≥ 1 分时, 可采用大剂量 GC 联合 CTX 作为首选的治疗方案。AZA、MTX 等免疫抑制剂可作为维持缓解期的治疗药物, 同时还提出生物制剂 (如美泊利单抗) 可用于 EGPA 的治疗^[14]。

2021 年 ACR/血管炎基金会 (VF) 发布了最新的 ANCA 相关血管炎管理指南, 为处于不同疾病状态的 EGPA 患者提供了 15 个治疗建议和 5 个未分级立场声明, 细化了治疗前提。该指南指出, 对于重症 EGPA 患者的诱导缓解治疗, 仍应使用大剂量 GC 联合 CTX 或 RTX, 但在非重度 EGPA 患者的诱导缓解治疗中推荐 GC 联合美泊利单抗作为首选治疗方案^[15]。2022 年 EULAR 亦发布了最新 ANCA 相关性血管炎管理指南, 与 2021 年 ACR 发布的最新指南类似, 也同样强调了靶向药物在 EGPA 治疗中的重要地位, 在该指南的 17 项治疗推荐中有 4 项针对 EGPA, 其指出对于复发/难治性、未出现危及生命的脏器损伤 EGPA 患者, 在诱导缓解阶段建议首选 GC 联合美泊利单抗, 其次为 GC 联合传统免疫抑制剂如甲氨蝶呤、霉酚酸酯或利妥昔单抗; 在维持缓解阶段, 建议继续使用美泊利单抗。而对于累及其他器官或危及生命的 EGPA 患者, 在诱导缓解阶段, 推荐使用 GC 联合 CTX 或 RTX 治疗; 在维持缓解阶段, 可考虑使用甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、霉酚酸酯或利妥昔单抗联合治疗等^[16]。

五、总结

EGPA 虽是一种罕见病, 但临床表现复杂, 发病机制不清, 给临床诊断与治疗带来了很大挑战。令人鼓舞的是, 近年来发现 IL-5 在 EGPA 的发病中起重要作用,

并研发出针对 IL-5 的靶向生物制剂美泊利单抗。临床研究显示, 美泊利单抗确实能提高难治性 EGPA 患者的诱导缓解率, 降低复发率, 已成为难治性非重症 EGPA 患者的一线治疗药物。但是, 我们也应清楚地看到, EGPA 的发病机制还未完全阐明, 需要大量研究去了解其复杂临床表现背后的发病机制, 为进一步开发针对性的靶向治疗药物提供线索; 同时, 由于 EGPA 的罕见性, 导致缺乏有关 EGPA 的大样本、高质量临床研究, 因此, 将来还需要更多的临床研究进一步验证现有治疗方案的有效性和安全性。

参 考 文 献

- [1] White J, Dubey S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review[J]. Autoimmun Rev, 2023, 22(1): 103219.
- [2] Trivioli G, Terrier B, Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(Suppl 3): iii84-iii94.
- [3] Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis[J]. Allergol Int, 2019, 68(4): 430-436.
- [4] Chen Y, Guo X, Zhou J, et al. Cardiac Involvement in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A Retrospective Study in the Chinese Population[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 583944.
- [5] Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis)[J]. Arthritis Rheum, 1990, 33(8): 1094-1100.
- [6] Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis[J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81(3): 309-314.
- [7] Nishi R, Koike H, Ohya K, et al. Differential clinicopathologic features of EGPA-associated neuropathy with and without ANCA[J]. Neurology, 2020, 94(16): e1726-e1737.
- [8] Vega Villanueva KL, Espinoza LR. Eosinophilic Vasculitis[J]. Curr Rheumatol Rep, 2020, 22(1): 5.
- [9] Nakamura Y, Fukutomi Y, Sekiya K, et al. Low-dose mepolizumab is effective as an add-on therapy for treating long-lasting peripheral neuropathy in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis[J]. Mod Rheumatol, 2022, 32(2): 387-395.
- [10] Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis[J]. N Engl J Med, 2017, 376(20): 1921-1932.
- [11] Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 143(6): 2170-2177.
- [12] Vultaggio A, Nencini F, Bormioli S, et al. Low-Dose Mepolizumab Effectiveness in Patients Suffering From Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2020, 12(5): 885-893.
- [13] Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis[J]. Rheumatology (Oxford), 2014, 53(12): 2306-2309.
- [14] 嗜酸性肉芽肿性多血管炎诊治规范多学科专家共识编写组. 嗜酸性肉芽肿性多血管炎诊治规范多学科专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(7): 514-521.
- [15] Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis[J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(8): 1366-1383.
- [16] Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update[J]. Ann Rheum Dis, 2023. [Online ahead of print]

(收稿日期: 2023-07-27)

(本文编辑: 余晓曼)