

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cxyb.003253

显微镜下多血管炎肺受累患者的临床特征及预后分析

吴彭超,杨 静,李 欣,周 倩,任祯钰,杨 雪,唐 霜,唐小葵

(重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科,重庆 400016)

【摘要】目的:探究显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)肺受累的临床特征与预后因素分析。**方法:**回顾性分析2014年1月1日至2021年3月1日于重庆医科大学附属第一医院确诊及随访至2022年3月1日的237例MPA肺受累患者临床资料。采用Kaplan-Meier方法和Cox比例风险回归模型分析生存数据,得出累积生存率及预后因素。**结果:**MPA肺受累患者的平均年龄是65.18岁,中位随访时间为26.13个月。在纳入研究的237例患者中,MPA伴弥漫性肺泡出血(diffuse alveolar haemorrhage, DAH)患者98例(41.35%)。MPA肺受累患者1年、3年、5年累积生存率分别为67.50%、54.10%、43.00%。中位生存时间为45.03(0.10, 97.73)个月。MPA伴DAH患者1年、3年、5年累积生存率分别为63.30%、49.40%、40.20%。Cox多因素回归分析显示年龄>65岁($HR=1.981, 95\%CI=1.244\sim3.154, P=0.004$)、白细胞总数(white blood cell, WBC)> 10×10^9 /L($HR=1.860, 95\%CI=1.170\sim2.956, P=0.009$)、血清肌酐(serum creatinine, sCr)>250 μmol/L($HR=1.987, 95\%CI=1.217\sim3.243, P=0.006$)、氧合指数<300 mmHg($HR=2.780, 95\%CI=1.696\sim4.557, P<0.001$)、诊断时第三版伯明翰血管炎活动性评分(Birmingham vasculitis activity score version 3, BVASv.3)($HR=1.040, 95\%CI=1.006\sim1.075, P=0.020$)是影响患者生存时间的独立预测因素($P<0.05$)。**结论:**MPA肺受累患者生存率低下,年龄>65岁、WBC> 10×10^9 /L、sCr>250 μmol/L、氧合指数<300 mmHg、诊断时BVASv.3是MPA肺受累预后不良的独立危险因素。

【关键词】显微镜下多血管炎;肺受累;抗中性粒细胞浆抗体相关性血管炎;预后

【中图分类号】R593.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-02-06

Clinical features and prognosis of microscopic polyangiitis with pulmonary involvement

Wu Pengchao, Yang Jing, Li Xin, Zhou Qian, Ren Zhenyu, Yang Xue, Tang Shuang, Tang Xiaokui

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical features and prognostic factors of microscopic polyangiitis (MPA) with pulmonary involvement. **Methods:** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 237 MPA patients with pulmonary involvement who were diagnosed and followed up till March 1, 2021 in The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from January 1, 2014 to March 1, 2021. The Kaplan-Meier method and the Cox proportional-hazards regression model were used to analyze survival data and obtain cumulative survival rate and prognostic factors. **Results:** The MPA patients with pulmonary involvement had a mean age of 65.18 years and a median follow-up time of 26.13 months. Among the 237 patients enrolled in this study, 98(41.35%) had MPA with diffuse alveolar hemorrhage (DAH). The 1-, 3-, and 5-year cumulative survival rates were 67.50%, 54.10%, and 43.00%, respectively, for the MPA patients with pulmonary involvement, with a median survival time of 45.03 (0.10, 97.73) months. The 1-, 3-, and 5-year cumulative survival rates were 63.30%, 49.40%, and 40.20%, respectively, for the patients with MPA with DAH. The multivariate Cox regression analysis showed that age>65 years [hazard ratio (HR)= $1.981, 95\%CI=1.244\sim3.154, P=0.004$], white blood cell count (WBC)> 10×10^9 /L ($HR=1.860, 95\%CI=1.170\sim2.956, P=0.009$), serum creatinine (sCr)>250 μmol/L ($HR=1.987, 95\%CI=1.217\sim3.243, P=0.006$), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2<300$ mmHg ($HR=2.780, 95\%CI=1.696\sim4.557, P<0.001$), and Birmingham vasculitis activity score version 3 (BVASv.3) at the time of diagnosis ($HR=1.040, 95\%CI=1.006\sim1.075, P=0.020$) were independent influencing factors for survival time ($P<0.05$). **Conclusion:** MPA patients with pulmonary involvement tend to have a low survival rate. Age>65 years, WBC> 10×10^9 /L, sCr>250 μmol/L, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2<300$ mmHg, and BVASv.3 at the time of diagnosis are independent risk factors for the poor prognosis of MPA with pulmonary involvement.

作者介绍:吴彭超,Email:2369214053@qq.com,

研究方向:间质性肺疾病的诊疗。

通信作者:唐小葵,Email:txk1200@126.com。

优先出版:<https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1046.R.20230710.0953.010.html>

(2023-07-10)

[Key words] microscopic polyangiitis; pulmonary involvement; anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; prognosis

显微镜下多血管炎 (microscopic polyangiitis, MPA) 属于抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎 (antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, AAV), 是一种以系统性坏死性血管炎为特征的特发性自身免疫性疾病, 病理以寡免疫复合物沉积为特征, 主要影响小血管 (小动脉、毛细血管、小静脉), 可以导致肺毛细血管炎和肾小球肾炎, 与抗中性粒细胞胞浆自身抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 的存在有关^[1]。MPA 的发病率具有地域差异, 在日本、中国等东亚地区更为常见, 日本的年发病率估计为 18.2 例/百万, 患者确诊时的平均年龄为 69 岁, 没有性别优势^[2]。

MPA 作为系统性血管炎, 累及全身多器官系统, 主要靶器官是肾脏和肺。25%~92% 的 MPA 患者存在肺部受累^[3-5], 以间质性肺病变和肺泡出血多见, 其中 10%~60% 的患者发生弥漫性肺泡出血 (diffuse alveolar haemorrhage, DAH)^[6-7]。肺受累是影响 MPA 患者预后的重要因素^[2], 能够正确识别影响 MPA 肺受累的预后因素对临床工作十分重要, 可以为患者制定个体化诊疗及随访计划, 延长生存时间, 提高存活率。然而, 很少有研究对 MPA 肺受累患者的预后进行调查, 而且大多数是小规模的, 对 MPA 肺受累的预后因素存在争议, 需要进一步研究。

1 材料和方法

1.1 研究对象

收集 2014 年 1 月 1 日至 2021 年 3 月 1 日于重庆医科大学附属第一医院住院首诊的 MPA 患者。纳入标准: ①年龄大于 18 岁; ②符合 2012 年美国 Chapel Hill 会议关于系统性血管炎命名分类法对 MPA 的描述^[1]; ③经临床表现、胸部影像学、ANCA 或病理活检确诊 MPA 肺受累的患者; ④住院及随访资料基本完整。排除标准: ①合并系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、系统性硬化等可累及肺部的自身免疫性疾病; ②药物等因素导致的继发性血管炎; ③合并恶性肿瘤; ④住院资料不齐全或失访患者。符合纳入及排除标准的患者有 237 例。本文回顾性分析 237 例 MPA 肺受累患者的人口信息学、临床特征、治疗及预后危险因素等。

1.2 定义

1.2.1 肺部受累 在确诊 MPA 的基础上, 胸部影像学提示肺部病变 (如间质性肺炎、肺泡出血等) 并除外感染引起的肺炎, 伴或不伴呼吸系统表现如咳嗽、咳痰、咯血、呼吸困难等^[8]。DAH 的诊断标准, 即符合以下 4 条标准中的至少 3 条并除外急性肺水肿、肺栓塞、特发性含铁血黄素沉着症、严重凝血系统疾病等其他可出现下述表现的疾病: ①肺部症状: 咯血、呼吸困难、低氧血症等; ②肺部影像学有新出现的浸润影; ③不明原因情况下, 24~48 h 血红蛋白下降 15 g/L 以上,

且与咯血量不匹配; ④血性支气管肺泡灌洗液或含铁血黄素巨噬细胞占支气管肺泡灌洗液细胞分类计数的 20%^[4]。呼吸衰竭的定义是指在平静呼吸海平面的空气时, 动脉血氧分压 (PaO_2) <60 mmHg 或动脉血氧分压与吸入氧浓度 (FiO_2) 之比 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) <300 mmHg。I 型呼吸衰竭定义为 $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$, 同时二氧化碳分压 (PCO_2) ≤ 50 mmHg。II 型呼吸衰竭定义为 $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ 和 $\text{PCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ 。对胸部影像学分类参考 2013 年美国胸科及欧洲呼吸学会提出的特发性间质性肺炎影像学分类方法进行^[9], 并由重庆医科大学附属第一医院学科团队中有间质性肺病胸部影像学诊断经验的呼吸科、放射科医师独立阅片, 将患者肺部影像学分为 DAH、普通型间质性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) 及非 UIP 型^[5], 意见不统一时经协商决定。

1.2.2 疾病活动 通过第三版伯明翰血管炎活动性评分 (Birmingham vasculitis activity score version 3, BVASv.3) 评估 MPA 肺受累患者疾病的活动性^[10]。

1.3 结局指标

对 237 例住院确诊的 MPA 肺受累患者进行门诊或电话随访。随访时间为从首诊 MPA 肺受累开始截至 2022 年 3 月 1 日或患者的死亡日期, 主要结局指标是 MPA 肺受累患者的生存时间。

1.4 伦理

本研究遵循《赫尔辛基宣言》的道德标准并通过重庆医科大学附属第一医院伦理委员会批准 (2020-294)。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析。对计量资料进行正态性检验, 其中正态分布的资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布的计量资料用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示。计数资料用例数 (百分比) 表示。使用均值插补法来处理缺失的数据。采用 Kaplan-Meier 法和 Cox 比例风险回归模型分析生存数据。将在单因素 Cox 回归分析中 $P < 0.05$, 并且临幊上可信的变量纳入多因素 Cox 回归模型中, 运用逐步向前多因素回归分析来保留模型中的变量。检验水准 $\alpha = 0.05$ (双侧)。

2 结 果

2.1 发病时的人口统计学数据

2014 年 1 月 1 日至 2021 年 3 月 1 日, 共收集 326 例 MPA 患者, 其中肺受累 284 例 (87.12%), 符合纳入及排除标准的 MPA 肺受累患者 237 例。其中女性患者 127 例, 男性患者 110 例, 男女比例为 1:1.1, 确诊时的年龄为 24~88 岁, 平均年龄 (65.18 ± 11.69) 岁, 其中大于 65 岁的患者 119 例 (50.21%)。

2.2 发病时的临床数据

2.2.1 症状与体征 MPA 肺受累患者可表现出多器官系统受累症状, 临床症状具有多样性 (表 1), 主要靶器官是肾脏和肺部。全身症状有发热 111 例 (46.84%)、乏力 140 例 (59.07%)、关节痛/肌痛 74 例 (31.22%)、消瘦 59 例 (24.89%)。呼吸系统症状有咳嗽咳痰 184 例 (77.64%)、呼吸困难 127 例 (53.59%)、痰中带血或咯血 63 例 (26.58%), 其中 87 例 (36.71%) 以呼吸系统症状为首发表现。61 例 (25.74%) 出现呼吸衰竭, I 型呼吸衰竭 50 例, II 型呼吸衰竭 11 例。有 208

例(87.76%)肾脏受累,以血尿(173例,73.00%)、肾功能异常(168例,70.89%),蛋白尿(158例,66.67%)、水肿(133例,56.12%)多见。肺肾同时受累208例,再合并其他器官功能受损(包括神经、消化、皮肤、心血管等系统)106例(44.73%)。神经系统受损中,周围神经系统受损39例(16.46%),中枢神经系统受损32例(13.50%)。消化系统受损29例(12.24%),以消化道出血为主。皮肤受累可见皮疹、紫癜等,共21例(8.86%)。眼耳鼻喉受累35例(14.77%)。

表1 237例患者的基本信息及临床症状体征($\bar{x} \pm s$; n, %)

临床特征	数据
确诊时的年龄/岁	65.18 ± 11.69
人数(男/女)	110/127
死亡人数	121(51.05)
全身症状	
发热	111(46.84)
乏力	140(59.07)
关节肌肉痛	74(31.22)
消瘦	59(24.89)
器官受累	
肺部受累	237(100.00)
咳嗽、咳痰	184(77.64)
呼吸困难	127(53.59)
咯血	63(26.58)
呼吸衰竭	61(25.74)
I型	50(21.10)
II型	11(4.64)
肾脏受累	208(87.76)
血尿	173(73.00)
蛋白尿	158(66.67)
水肿	133(56.12)
肾功能异常	168(70.89)
肺肾同时受累	208(87.76)
肺肾合并其他脏器受累	106(44.73)
神经系统受累	63(26.58)
周围神经系统受累	39(16.46)
中枢神经系统受累	32(13.50)
消化系统受累	29(12.24)
皮肤受累	21(8.86)
眼耳鼻喉受累	35(14.77)

2.2.2 实验室指标 106例(44.73%)WBC>10×10⁹/L。130例(54.85%)血红蛋白(hemoglobin, Hb)<9 g/dL。C反应蛋白和血沉升高分别为167例(89.78%)和128例(82.05%)。98例(41.53%)白蛋白<3 g/dL。71例(30.34%)乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)>500 IU/L。sCr>250 μmol/L的患者有114例(48.10%)。176例(80.00%)估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)<90 mL/(min·1.73 m²)。28例(16.00%)血清补体C4<0.16 g/L。66例(37.71%)血清补体C3(serum level of C3, sC3)<0.79 g/L。氧合指数<300 mmHg的患者有61例(25.74%)。所有患者均进行ANCA检测,其中抗髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)抗体阳性患者229例(96.62%),抗蛋白酶3(proteinase-3, PR3)抗体阳性患者6例(2.53%),4例(1.69%)为两者同时阳性,6例均为阴性,通过病理活检诊断。104例(45.02%)抗核抗体阳性,抗体滴度波动在1:100~1:1 000,其中33名患者的抗核抗体滴度≥1:320。

2.2.3 胸部影像学特征 所有患者均接受胸部电子计算机断层扫描(computed tomography, CT),胸部影像学改变以间质性肺病变及肺泡出血最为常见。其中表现为以靠近中内带弥漫性分布的磨玻璃影和(或)实变影为特征的MPA伴DAH患者98例(41.35%);以双下肺胸膜下分布的网格、蜂窝影为特征的MPA伴UIP患者18例(7.59%);其他非UIP影像表现以非特异型间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)改变为主。图1为MPA肺受累的不同影像表现。

2.2.4 血管炎活动性评分 所有住院患者诊断时均进行了BVASv.3评分,平均得分为(20.90 ± 7.04)分。

2.3 治疗

237例MPA肺受累患者中210例接受糖皮质激素、免疫抑制剂、血液透析、血浆置换、免疫球蛋白脉冲治疗和机械通气治疗,其中201例(84.81%)采用激素和(或)免疫抑制剂治疗,171例(72.15%)采用激素联合免疫抑制剂治疗。激素治疗以口服泼尼松[1 mg/(kg·d)]为主,少部分病情危重者使用甲泼尼龙静脉冲击(500~1 000 mg/d, 3~5 d)治疗。在171例采用激素联合免疫抑制剂治疗患者中,联合环磷酰胺治疗160例,予以口服[2 mg/(kg·d)]或静脉冲击给药(10~15 mg/kg,每2~3周1次),其他部分患者中,使用氨甲蝶呤5例,硫唑嘌呤3例、霉酚酸酯2例、他克莫司1例。在出现危及生命或器官表现(如快速进行性肾小球肾炎或弥漫性肺泡出血)的患者

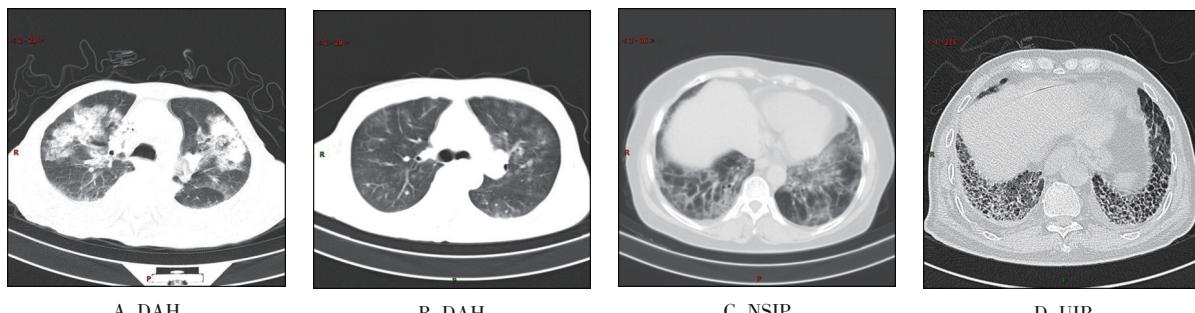


图1 MPA肺受累的胸部CT表现

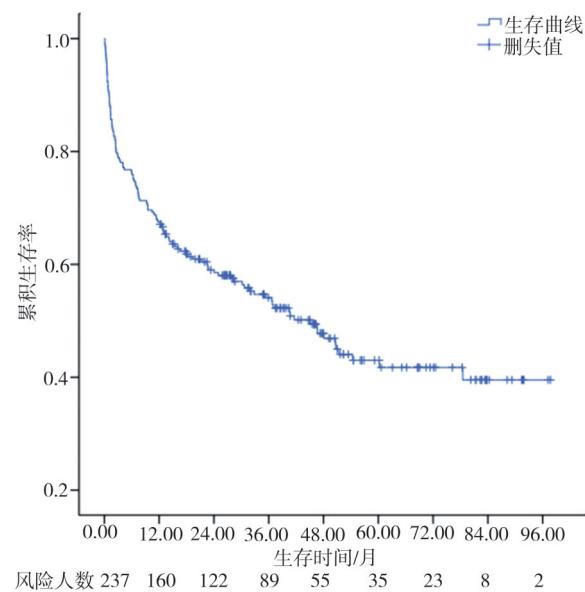
临床特征	例数(n=237)
WBC/($\times 10^9$ 个/L)	9.41(1.40, 34.90)
Hb/(g/dL)	8.60(4.50, 15.80)
PLT/($\times 10^9$ 个/L)	255.50(4.00, 609.00)
ESR/(mm/h)	72.94 \pm 30.18
CRP/(mg/L)	72.00(0.36, 477.00)
Alb/(g/dL)	3.00(1.40, 6.60)
LDH/(IU/L)	381.00(105.00, 3 994.00)
sCr/($\mu\text{mol}/\text{L}$)	212.00(4.40, 1 522.00)
eGFR/[mL/(min \cdot 1.73 m^2)]	20.67(2.04, 170.66)
sC3/(g/L)	0.86(0.17, 1.72)
sC4/(g/L)	0.22(0.03, 0.52)
PaO ₂ /FiO ₂ /(mmHg)	380.00(36.00, 938.09)
MPO-ANCA (+)	229(96.62)
PR3-ANCA(+)	6(2.53)
MPO-ANCA and PR3-ANCA(+)	4(1.69)
MPA 伴 DAH	98(41.35)
MPA 伴 UIP	18(7.59)
BVASv.3	20.90 \pm 7.04
治疗	
激素	201(84.81)
激素联合免疫抑制剂治疗	171(72.15)
环磷酰胺	160(67.51)
甲氨蝶呤	5(2.11)
硫唑嘌呤	3(1.27)
霉酚酸酯	2(0.84)
他克莫司	1(0.42)
免疫球蛋白	63(26.58)
血浆置换	4(1.69)

中,23例(9.70%)使用甲泼尼龙每日500~1 000 mg静脉冲击3 d并联合环磷酰胺静脉冲击治疗。36例患者未接受糖皮质激素和免疫抑制剂治疗,仅对症支持治疗,原因如下:担心副作用拒绝使用9例,治疗时年龄大于80岁且已经是终末期肾脏病未使用8例,病情太重来不及使用7例,严重感染未使用6例,放弃治疗出院6例。63例患者接受大剂量免疫球蛋白[0.1~0.3 g/(kg·d), 3~5 d]脉冲,4例接受血浆置换治疗。61例呼吸衰竭患者中,18例使用无创机械通气,8例使用有创机械通气,其余患者接受面罩或鼻导管吸氧治疗后呼吸衰竭被纠正。

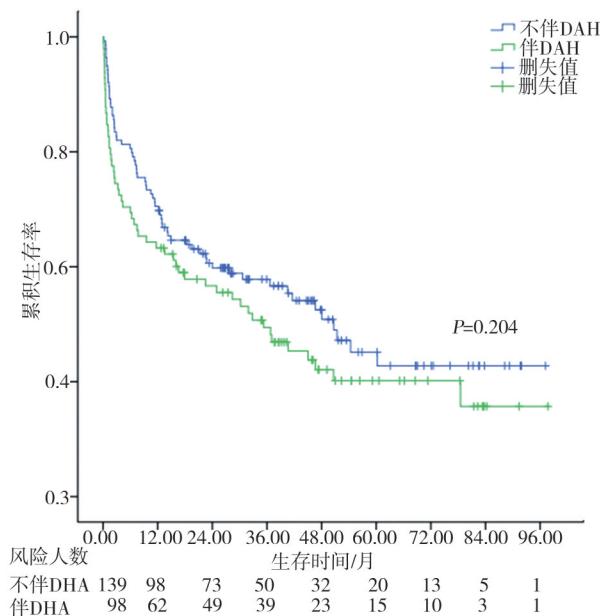
2.4 预后影响因素分析

对纳入研究的237例患者进行随访,中位随访时间为26.13个月。所有患者1年、3年、5年累积生存率分别为67.50%、54.10%、43.00%。中位生存时间为45.03(0.10, 97.73)个月。MPA伴DAH患者的1年、3年、5年累积生存率分别为63.30%、49.40%、40.20%,中位生存时间为35.30个月。MPA不伴DAH患者1年、3年、5年累积生存率分别为70.50%、57.80%、45.10%,中位生存时间为50.63个月。对是否合并DAH的2组1年、3年、5年及总体生存率统计分析,得出2组在1年(63.30% vs. 70.50%, log-rank $P=0.092$),5年

(40.20% vs. 45.10%, log-rank $P=0.157$)及总体(log-rank $P=0.204$)生存率方面不存在统计学差异,而在3年(49.40% vs. 57.80%, log-rank $P=0.018$)生存率方面存在统计学差异(图2)。截至终点时间,共有121例(51.05%)患者死亡,死于感染、血管炎加重、多器官功能衰竭、心血管事件、脑血管意外、消化道出血、恶性肿瘤、不明原因分别为25、16、23、8、5、1、2和41例(表3)。50例患者在确诊MPA肺受累后3个月内死亡,其中一半患者因病情危重在首次住院期间死亡,感染、血管炎加重及脑血管意外是主要死亡原因;其余25例患者主要死于感染和多器官功能衰竭;71例患者3个月后死亡,主要死于多器官功能衰竭。



A. MPA 肺受累患者的累积生存率



B. MPA 伴或不伴 DAH 的累积生存率

图2 MPA 肺受累患者的生存曲线

表3 121例患者死因分类(n; n, %)

死因	N1 (n=25)	N2 (n=25)	N3 (n=71)	总计(n=121)
感染	9	8	8	25(20.66)
血管炎加重	5	3	8	16(13.22)
脑血管意外	4	0	1	5(4.13)
心血管事件	2	0	6	8(6.61)
多器官功能衰竭	5	4	14	23(19.01)
消化道出血	0	0	1	1(0.83)
恶性肿瘤	0	0	2	2(1.65)
不明原因	0	10	31	41(33.88)

注:N1指首诊MPA肺受累3个月内,于首次住院期间死亡的患者总数;N2指除外首次住院期间死亡,其余3个月内死亡的患者总数;N3指3个月后死亡的患者总数;不明原因指患者于外院随访时死亡

将包括人口信息学、临床表现、实验室检查、影像学特征、诊断时BVASv.3等临床有意义的29个变量纳入Cox

单因素回归分析,结果表明年龄>65岁、消化道受累、呼吸困难、WBC> 10×10^9 个/L、Hb<9 g/dL、LDH>500 IU/L、sCr>250 μmol/L、eGFR<90 mL/(min·1.73 m²)、sC3<0.79 g/L、氧合指数<300 mmHg、激素冲击治疗、诊断时BVASv.3为影响患者生存的因素($P<0.05$)。将以上12个因素进行Cox多因素回归分析,得出年龄>65岁、WBC> 10×10^9 个/L、sCr>250 μmol/L、氧合指数<300 mmHg、诊断时BVASv.3是MPA肺受累死亡的独立危险因素(表4)。

3 讨 论

显微镜下多血管炎为系统性坏死性血管炎,肺作为主要受累器官,呼吸系统临床表现以咳嗽、咳痰、咯血、呼吸困难等症状为主,部分患者症状隐匿,无特殊表现^[3]。肺受累是影响患者预后的重要因素,多篇国外研究报道MPA患者中25%~55%存

表4 影响预后的单变量和多变量的Cox比例危险回归分析

因素	人数	单变量分析			多变量分析		
		HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值
年龄>65岁	119(50.21)	1.985	1.376~2.863	<0.001	1.981	1.244~3.154	0.004
男性	110(46.41)	1.213	0.849~1.733	0.288			
全身症状	203(85.65)	0.887	0.549~1.434	0.625			
咳嗽	184(77.64)	1.616	1.000~2.612	0.050			
呼吸困难	127(53.59)	1.649	1.145~2.375	0.007			
咯血	63(26.58)	1.383	0.939~2.037	0.100			
合并肾脏受累	208(87.76)	1.127	0.646~1.968	0.674			
合并神经系统受累	63(26.58)	1.072	0.718~1.600	0.734			
合并皮肤受累	21(8.86)	1.452	0.816~2.584	0.204			
合并消化道受累	29(12.24)	2.527	1.602~3.987	<0.001			
合并眼耳鼻喉受累	35(14.77)	1.078	0.660~1.760	0.763			
WBC> 10×10^9 个/L	106(44.73)	1.605	1.123~2.293	0.009	1.860	1.170~2.956	0.009
Hb<9 g/dL	130(54.85)	1.454	1.010~2.094	0.044			
PLT>300×10 ⁹ 个/L	86(36.29)	0.998	0.690~1.445	0.993			
CRP>8 mg/L	167(89.78)	1.060	0.551~2.038	0.861			
ESR>43 mm/h	128(82.05)	1.463	0.772~2.770	0.243			
Alb<3 g/dL	98(41.53)	1.283	0.895~1.839	0.175			
LDH>500 IU/L	71(30.34)	1.909	1.317~2.767	0.001			
sCr>250 μmol/L	114(48.10)	1.861	1.297~2.670	0.001	1.987	1.217~3.243	0.006
eGFR<90 mL/(min·1.73 m ²)	176(80.00)	1.933	1.103~3.390	0.021			
sC3<0.79 g/L	66(37.71)	1.716	1.123~2.624	0.013			
sC4<0.16 g/L	28(16.00)	1.543	0.907~2.626	0.110			
MPO-ANCA(+)	229(96.62)	0.565	0.231~1.385	0.212			
PR3-ANCA(+)	6(2.53)	0.892	0.283~2.813	0.846			
PaO ₂ /FiO ₂ <300 mmHg	61(25.74)	3.699	2.568~5.328	<0.001	2.780	1.696~4.557	<0.001
MPA伴DAH	98(41.35)	1.261	0.881~1.803	0.205			
MPA伴UIP	18(7.59)	0.992	0.519~1.896	0.982			
激素冲击治疗	23(9.70)	1.888	1.144~3.117	0.013			
BVASv.3	20.90 ± 7.04	1.069	1.043~1.095	<0.001	1.040	1.006~1.075	0.020

在肺部受累^[3,5,7,11],部分国内文献报道 MPA 肺部受累率高达 90%^[4,12-13]。本研究涵括 326 例 MPA 患者,其中肺受累患者 284 例,占比 87.12%,高于国外 MPA 肺受累率。这与国内和本研究组前期研究相似。这可能是由于与之前的研究对象具有人种、地域差异,且中国近些年来对 AAV 研究日益增多,通过组建多学科团队临床医生对血管炎疾病诊治水平提升,重视对呼吸系统的筛查,提高患者胸部影像学的检查率,从而增加肺部受累的检出率。

研究报道 MPA 患者 1 年生存率为 66%~100%、5 年生存率为 45%~81.4%^[6,14]。本研究中 MPA 肺受累患者 1 年、3 年、5 年累积生存率分别为 67.50%、54.10%、43.00%, Kaplan-Meier 分析表明 MPA 伴 DAH 患者的 1 年、3 年、5 年累积生存率分别为 63.30%、49.40%、40.20%, MPA 不伴 DAH 患者 1 年、3 年、5 年累积生存率分别为 70.50%、57.80%、45.10%。本研究中,诊断时合并 DAH 未被确定为预后因素。对是否合并 DAH 分别进行 1 年、3 年、5 年生存率差异分析,发现 3 年生存率(49.40% vs. 57.80%, log-rank $P=0.018$)具有统计差异,提示合并 DAH 对预测 MPA 肺受累的中长期预后具有临床价值,这与其他研究结果相似^[4,15],但 5 年生存率(40.20% vs. 45.10%, log-rank $P=0.157$)不具有统计差异,这可能是由于纳入研究的存活时间超过 5 年的患者较少,接下来需要扩大样本量、延长随访时间来进一步研究证实。无论是哪种类型,患者总体生存率低,肺部受累提示不良预后。本研究中患者生存率较低的原因可能是来院诊治的患者整体上病情比较重,基层医院诊治不及时,延误治疗时机。同时有部分患者未接受糖皮质激素和免疫抑制剂治疗,也会导致患者生存率降低。因此,提升全体医生对 MPA 的诊疗水平,做到早诊早治,以提升患者生存率。

Cox 多因素回归分析得出年龄>65 岁、WBC $>10 \times 10^9/\text{L}$ 、sCr>250 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、氧合指数<300 mmHg、诊断时 BVASv.3 是 MPA 肺受累死亡的独立危险因素。本研究显示 65 岁以上患者的死亡风险是 65 岁以下患者的 1.981 倍,正如 Tang S 等^[4]、Nguyen Y 等^[11]、Shi J 等^[16]的临床研究显示高龄是不良结局的预测因子。MPA 老年患者死亡风险明显增加,与老年患者多病共存,机体免疫力低下,感染风险高以及发生脏器功能不全后代偿能力差等综合因素相关。

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ 是本研究中另 1 项影响生存预后的因子,氧合指数<300 mmHg 患者的死亡风险是氧合指数≥300 mmHg 患者的 2.780 倍。Quartuccio L 等^[17]发现起病时需要呼吸支持治疗的 AAV 合并 DAH 患者的死亡风险是未使用者的 4.58 倍。此外,Zhou PN 等^[15]的研究显示,AAV 肺受累患者发生呼吸衰竭时死亡风险增高 7.077 倍。 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 作为反映肺部受累的功能性指标,呼吸衰竭是影响 MPA 肺受累预后的重要危险因素。本研究中 25.74%(61/237) 的患者 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ 。这部分合并呼吸衰竭的患者肺受累严重,治疗方面激素和免疫抑制剂的用法用量需要更加积极。对疾病进展快、病情特别严重的患者,激素冲击、环磷酰胺冲击、免疫球蛋白及利妥昔单抗治疗均需要考虑。其次给予机械辅助通气甚至体外膜肺氧合等强有力的呼吸支持治疗,为原发疾病的控制、呼吸功能的恢复赢得时间。

本研究中多因分析显示 sCr>250 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 为影响患者生存的预测因子,死亡风险相对增加 1.987 倍。来自中国的 2 项单中心临床研究报告 sCr>500 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 是 MPA 合并 DAH、MPA 肾受累患者死亡率的预测因素^[4,16]。1 项日本的临床数据库对照研究提示 sCr>290 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 是 MPA 患者死亡的危险因素^[6]。高肌酐水平提示 MPA 肺受累患者预后不佳。本研究发现 87.76%(208/237) 的 MPA 肺受累患者存在肾脏受累,其中 sCr>500 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的患者占 33.33%(79/237), sCr>250 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的患者占 48.10%(114/237)。sCr>250 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 作为 BVAS 中衡量血管炎肾脏受累严重程度的指标,是影响患者生存时间的危险因素。在 MPA 肺受累患者中,中度肾功能不全可能影响预后。因此,在 MPA 肺受累患者诊疗及全程管理中,多学科团队协作尤为重要,其中肾脏内科医师对肾功能监测及肾功能不全的处理是疾病管理的重点。

诊断时 BVASv.3 也是影响患者生存时间的预测因素。BVAS 作为当前 AAV 患者疾病活动性的标准评估工具,同样也可用于生存预测^[18]。在西班牙开展的 1 项 550 例 AAV 患者临床登记研究显示^[19], BVAS 与 AAV 患者死亡显著相关($P=0.007$)。本研究对象 BVASv.3 评分为(20.90 ± 7.04)分,与这项登记研究中 MPA 患者(205/550)的评分[(18.71 ± 6.65)分]相近,统计分析显示死亡风险增加 1.040 倍。因此,临床医生使用量表对 MPA 肺受累患者完成早期

疾病评估,为衡量疾病初始严重程度、提供预后信息、评估随访结果并选择一线治疗十分重要。

此外,WBC>10×10⁹个/L也是影响患者预后的危险因素。WBC>10×10⁹个/L的患者死亡风险通过Cox多因素回归分析显示是WBC≤10×10⁹个/L的1.860倍,高白细胞水平会增加患者死亡风险,这与之前的报道一致^[20]。这可能是全身炎症反应严重程度的标志。中性粒细胞在MPA发病机制中十分重要,在以ANCA介导的损伤机制中,ANCA结合中性粒细胞表面会激活中性粒细胞,导致一系列炎症反应,包括产生活性氧、裂解酶、基质金属蛋白酶和中性粒细胞胞外陷阱,从而引起血管损伤^[21-22]。

本研究作为单中心回顾性研究,具有所有回顾性研究固有的局限性。除此之外,还有以下不足:首先,一部分患者因各种原因未接受激素或免疫抑制剂治疗,总体生存率会受到影响;此外,部分患者在医院外去世,死亡原因不明,无法具体分析死亡原因;最后,由于部分患者纳入研究较晚,尤其是2021年入组的患者随访时间不够长,可能导致预后分析偏倚。未来应开展大样本且随访时间更长的多中心研究。但是本研究的优势也十分明显,研究样本量大且患者的收集和随访时间跨度大,从而得到的预后随访结果客观性更强。

总之,MPA肺受累患者预后不良,需要及早干预。年龄>65岁、WBC>10×10⁹个/L、sCr>250 μmol/L、氧合指数<300 mmHg、诊断时BVASv.3是MPA肺受累预后不良的独立危险因素。

参 考 文 献

- [1] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(1):1-11.
- [2] 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(2):221-231.
- [3] Chung SA, Seo P. Microscopic polyangiitis[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2010, 36(3):545-558.
- [4] Tang S, Li X, Zhao KY, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of microscopic polyangiitis with diffuse alveolar hemorrhage [J]. *J Rheumatol*, 2021, 48(3):410-416.
- [5] Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG, et al. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(7):722-729.
- [6] Furuta S, Chaudhry AN, Hamano Y, et al. Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan [J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(2):325-333.
- [7] Sacoto G, Boukhla S, Specks U, et al. Lung involvement in ANCA-associated vasculitis[J]. *Presse Med*, 2020, 49(3):104039.
- [8] Zhao W, Dai HP, Liu Y, et al. Clinical features and prognosis of microscopic polyangiitis with usual interstitial pneumonia compared with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Clin Respir J*, 2019, 13(7):460-466.
- [9] Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(6):733-748.
- [10] Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham vasculitis activity score(version 3)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(12):1827-1832.
- [11] Nguyen Y, Pagnoux C, Karras A, et al. Microscopic polyangiitis: clinical characteristics and long-term outcomes of 378 patients from the French Vasculitis Study Group Registry[J]. *J Autoimmun*, 2020, 112:102467.
- [12] 靳建军,施举红,陆慰萱,等.显微镜下多血管炎肺部病变的临床特点[J].中华结核和呼吸杂志,2011,34(5):339-343.
- [13] 李俊,蔡柏蔷.显微镜下多血管炎29例肺部病变特点分析[J].中国实用内科杂志,2008,28(11):949-951.
- [14] Li J, Cai BQ. Characteristics of lung involvement in 29 microscopic polyangiitis patients[J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2008, 28(11):949-951.
- [15] Zhou PN, Li ZY, Gao L, et al. Pulmonary involvement of ANCA-associated vasculitis in adult Chinese patients[J]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22(1):35.
- [16] Shi J, Shen Q, Chen XM, et al. Clinical characteristics and outcomes in microscopic polyangiitis patients with renal involvement: a study of 124 Chinese patients[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1):339.
- [17] Quartuccio L, Bond M, Isola M, et al. Alveolar hemorrhage in ANCA-associated vasculitis: long-term outcome and mortality predictors[J]. *J Autoimmun*, 2020, 108:102397.
- [18] Ahn JK, Hwang JW, Lee J, et al. Clinical features and outcome of microscopic polyangiitis under a new consensus algorithm of ANCA-associated vasculitides in Korea[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(10):2979-2986.
- [19] Solans-Laqué R, Rodriguez-Carballera M, Ríos-Blanco JJ, et al. Comparison of the Birmingham vasculitis activity score and the five-factor score to assess survival in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a study of 550 patients from Spain (REVAS registry)[J]. *Arthritis Care Res*, 2020, 72(7):1001-1010.
- [20] Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(3):488-494.
- [21] Karras A. Microscopic polyangiitis: new insights into pathogenesis, clinical features and therapy[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2018, 39(4):459-464.
- [22] Austin K, Janagan S, Wells M, et al. ANCA associated vasculitis subtypes: recent insights and future perspectives[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15:2567-2582.

(责任编辑:周一青)