

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001791

显微镜下多血管炎肺部病变临床回顾性研究(附 94 例报告)

叶静凡,王海燕,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:分析显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)肺部病变特点及治疗方式,提高对 MPA 肺部受累的认识及诊疗水平。**方法:**回顾性分析 2011 年 5 月至 2016 年 10 月收治于重庆医科大学附属第一医院的 94 例 MPA 肺部受累患者的临床资料,包括临床表现、实验室检查、胸部影像学、病理学、治疗及预后等,并将上述患者分为以呼吸道症状为首发表现患者组(A 组,34 例)和以非呼吸道症状为首发表现患者组(B 组,60 例),比较 2 组患者的主要临床症状、实验室检查和胸部 CT 表现。**结果:**男 49 例,女 45 例,平均年龄(65.2 ± 10.9)岁。呼吸系统以咳嗽、咳痰、咯血及呼吸困难为主要表现,呼吸衰竭者 21 例。胸部 CT 或高分辨 CT 表现主要分为以下 3 类:①以斑片或磨玻璃影为主要表现者 61 例(64.89%);②以网格影或蜂窝样改变为主要表现者 13 例(13.83%);③上述 2 种表现均存在者 20 例(21.28%)。12 例(12.77%)影像学特点符合普通型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP),30 例(31.91%)符合弥漫性肺泡出血(diffuse alveolar hemorrhage, DAH)特点。A 组呼吸系统表现发生率较 B 组高,差异有统计学意义($P < 0.05$),如咳嗽/咳痰(32/34 vs. 46/60)、咯血(15/34 vs. 13/60)、呼吸困难(27/34 vs. 20/60),而全身症状及其他肺外表现 2 组无明显差异($P > 0.05$),如发热(24/34 vs. 37/60)、皮疹(3/34 vs. 8/60)、血尿(22/34 vs. 41/60)、蛋白尿(21/34 vs. 40/60)等。A 组胸部 CT 中 DAH 发生率较 B 组高(18/34 vs. 12/60),差异有统计学意义($P < 0.05$)。82 例接受治疗的患者均采用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗,其中重症/危及生命患者中有 11 例采用甲泼尼龙+环磷酰胺静脉冲击治疗。**结论:**显微镜下多血管炎肺部受累发生率高,胸部影像学上以肺间质纤维化和 DAH 多见,DAH 更易发生于以呼吸系统症状为首发表现的 MPA 患者。MPA 治疗以激素联合免疫抑制剂为主,治疗短期预后较好。

【关键词】显微镜下多血管炎;肺纤维化;弥漫性肺泡出血;治疗

【中图分类号】R593.2;R563.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2017-10-30

Clinical retrospective study on microscopic polyangiitis patients with lung involvement: 94 case reports attached

Ye Jingfan, Wang Haiyan, Tang Xiaokui

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine,

The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To analyze the lung involvement characteristics of microscopic polyangiitis (MPA) and its treatments with the purpose of improving the awareness of it and the diagnosis and treatment for it. **Methods:** The clinical data of 94 MPA patients with lung involvement admitted into The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from May 2011 to October 2016 were retrospectively analyzed, including the clinical manifestations, laboratory test results, chest imaging features, pathological features, treatment, prognosis etc. The main clinical manifestations, laboratory test results and chest imaging features were compared between patients with respiratory symptoms as initial symptoms (group A, $n=34$) and patients with non-respiratory symptoms as initial symptoms (group B, $n=60$). **Results:** The patients included 49 males and 45 females, with the mean age as (65.2 ± 10.9) years. In MPA patients with lung involvement, main manifestations were cough, expectoration, hemoptysis and dyspnea, and 21 patients were found with respiratory failure. The characteristics in chest CT/HRCT included the following patterns, patchy consolidation or ground-glass opacities ($n=61$, 64.89%), reticular or honeycombing ($n=13$, 13.83%), and both of the former two ($n=20$, 21.28%). Twelve cases (12.77%) had radiographic evidences for usual interstitial pneumonia (UIP), and 30 cases (31.91%) cases for diffuse alveolar hemorrhage (DAH). The incidence of respiratory symptoms in group A was significantly higher than that in group B ($P < 0.05$), including cough/expectoration (32/34 vs. 46/60), hemoptysis (15/34 vs. 13/60) and dyspnea (27/34 vs. 20/60). No significant differences were found between group A and B in constitutional symptoms and other extra-pulmonary manifestation ($P > 0.05$), such as fever (24/34 vs. 37/60),

作者介绍: 叶静凡, Email: yj9210@foxmail.com,

研究方向: 间质性肺疾病的诊治。

通信作者: 唐小葵, Email: txk1200@126.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180615.1039.006.html>

(2018-06-15)

rash (3/34 vs. 8/60), hematuria (22/34 vs. 41/60), proteinuria (21/34 vs. 40/60). The incidence of DAH in chest CT was significantly higher in group A than that in group B (18/34 vs. 12/60, $P < 0.05$). A total of 82 patients who accepted treatment were treated with glucocorticoids and immunosuppressive agents,

among which, 11 severe/life-threatening patients were treated with intravenous pulsed methylprednisolone with cyclophosphamide. **Conclusion:** The prevalence of lung involvement in patients with MPA is high, and pulmonary fibrosis and DAH are the special radiological findings. DAH is more likely to occur in patients with respiratory symptoms as initial symptoms. Glucocorticoids combined with immunosuppressive agents are the main treatment of MPA patients, whose short-term prognosis is relatively good.

【Key words】microscopic polyangiitis; pulmonary fibrosis; diffuse alveolar hemorrhage; treatment

显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)是一种系统性、坏死性小血管炎,主要影响小血管(如毛细血管、小静脉和小动脉),也可累及中动脉,病理特征为小血管节段性纤维素样坏死,缺少炎性肉芽肿,伴有少量或不伴有免疫沉积。MPA 临床表现复杂多样,起病可缓可急,病情轻重不等,可累及包括皮肤、肾脏、肺、神经系统、消化系统、血液系统等在内的全身多个系统,其中以肺脏及肾脏受累最为常见。肺间质纤维化和弥漫性肺泡出血(diffuse alveolar hemorrhage, DAH)是 MPA 肺部受累的主要形式,呼吸系统主要表现为咳嗽、咳痰、咯血、呼吸困难等。治疗主要以激素联合免疫抑制剂为主,重症患者采用激素和环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)冲击等治疗,经诱导缓解期后进入维持缓解期治疗。本文收集了 2011 年 5 月至 2016 年 10 月收治于我院的 94 例 MPA 肺部受累患者的临床资料,分析总结其临床表现、实验室检查、肺部影像学特点及治疗方案等,以期提高医务人员对显微镜下多血管炎肺部病变的认识,有利于早期诊断,减少临床误诊误治,并采取有效的治疗措施,改善患者预后。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2011 年 5 月至 2016 年 10 月于重庆医科大学附属第一医院住院并诊断为 MPA 的患者共 109 例,所有纳入患者均符合 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],并符合中华医学会风湿病学分会制定的诊断要点^[2]。发现肺部受累患者 94 例。本文对 94 例 MPA 肺部受累患者进行临床分析。

1.2 定义

1.2.1 肺部受累 在 MPA 诊断明确的基础上,排除感染病原体引起肺炎,胸部 CT 或高分辨 CT(high-resolution computer tomography, HRCT)提示肺部病变(如间质性肺炎、肺泡出血、肺结节、胸腔积液等),伴或不伴呼吸系统表现如咳嗽、咳痰、咯血等^[3]。

1.2.2 肾脏受累 从无症状的尿沉淀物到晚期需要透析治疗的肾脏病变。

1.3 研究方法

按照英国风湿病学会(The British Society for Rheumatol-

ogy, BSR)和英国风湿病卫生专业人员协会(British Health Professionals in Rheumatology, BHPR)指南推荐对 94 例 MPA 肺部受累患者进行病情严重程度分级,分为局限性/早期病变、系统性/器官功能受损、重症/危及生命三个等级^[4],并对 94 例患者的临床表现、实验室检查、胸部影像学、病理学、治疗以及预后情况等进行回顾性分析。将上述患者分为以呼吸道症状为首表现患者组(A 组, 34 例)和以非呼吸道症状为首表现患者组(B 组, 60 例),对 2 组患者的主要临床症状、实验室检查及胸部 CT 表现进行比较。

1.4 统计学方法

采用 SAS 8.1 软件进行统计分析,两样本间率的比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

94 例 MPA 肺部受累患者中男 49 例,女 45 例,发病年龄 27~90 岁,平均年龄(65.2 ± 10.9)岁。其中,27 例初诊收治于呼吸内科,初诊入住肾内科 35 例,风湿免疫科 8 例,神经内科 7 例,感染科 7 例,其他科 10 例。

2.2 临床表现

MPA 患者以多器官、多系统受累为主要表现,其中以肺、肾受累最为多见,见表 1。本研究 94 例肺部受累的 MPA 患者中,呼吸系统表现主要有咳嗽、咳痰者 78 例(82.98%),呼吸困难者 47 例(50%),胸痛者 8 例(8.51%),咯血者 28 例(29.79%),I 型呼吸衰竭 21 例(22.34%)。肺外表现有发热、乏力、消瘦、皮疹、关节/肌肉痛等全身症状,以及血尿、蛋白尿、腹痛、消化道出血、多发性单神经炎等其他各系统不同程度损害。A 组肺部表现咳嗽/咳痰、咯血、呼吸困难发生率较 B 组高,差异有统计学意义($P<0.05$,表 2),而全身症状及其他肺外表现 2 组无明显差异($P>0.05$,表 2)。根据 BSR 和 BHPR 指南对患者病情分级^[4],94 例患者中局限性/早期病变 20 例(21.28%),均无重要脏器功能受损;系统性/器官功能受损 33 例(35.11%),其中低氧血症 6 例,低氧血症合并肾功能不全 3 例,低氧血症合并其他重要脏器功能受损 2 例,包括皮肤、消化系统、神经系统等器官功能受损;重症/危及生命 41 例(43.62%),其中呼吸衰竭 21 例,呼吸衰竭合并肾功能衰竭 11 例,呼吸衰竭合并其他重要脏器功能障碍 9 例,包括出现威胁生命的心律失常、心力衰竭、肠梗死、消化道出血、意识障碍等。

2.3 实验室检查

2 组的血、尿常规、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肝肾功能以及相关免疫学主要指标结果见表 3, 2 组各实验室指标均无统计学差异($P>0.05$)。血常规可见白细胞(white blood cell, WBC)、血小板(platelet, PLT)升高, 同时可伴有不同程度的贫血; 尿常规可见镜下血尿、蛋白尿; 多数患者出现低蛋白血症甚至肌酐(creatinine, Cr)、尿素氮升高, 炎症指标 ESR、CRP 也多明显升高。所有患者抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)检测均为阳性, 90 例(95.74%)核周型 ANCA(perinuclear pattern, p-ANCA)阳性, 12 例(12.77%)胞浆型 ANCA(cytoplasmic pattern, c-ANCA)阳性, 其中 8 例患者 p-ANCA 和 c-ANCA 同时阳性。髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)阳性者 89 例(94.68%), 蛋白酶-3(proteinase-3, PR3)阳性 5 例(5.32%)。86 例患者进行了抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA)检测, 37 例 ANA 为阳性, 抗体滴度波动在 1:100~1:1 000。

表 1 患者主要临床表现

临床表现	例数 (n, %)
全身症状	
发热	60 (63.83)
乏力	42 (44.68)
关节痛	25 (26.60)
肌痛	25 (26.60)
体质量减轻	22 (23.40)
皮疹	11 (11.70)
呼吸系统症状	
咳嗽	78 (82.98)
咳痰	69 (73.70)
呼吸困难	47 (50.00)
咯血	28 (29.79)
胸痛	8 (8.51)
I 型呼吸衰竭	21 (22.34)
泌尿系统症状	
血尿	63 (67.02)
蛋白尿	61 (64.89)
下肢水肿	54 (57.45)
面部浮肿	13 (13.83)
夜尿增多	13 (13.83)
神经系统症状	
头晕、头痛	11 (11.70)
意识障碍	3 (3.19)
肢体麻木/感觉减退	14 (14.89)
消化系统症状	
纳差/恶心/呕吐	35 (37.23)
腹痛/腹泻	15 (15.96)
消化道出血	14 (14.89)
眼/耳/鼻损害	7 (7.45)
凝血功能异常	11 (11.70)

表 2 2 组患者主要临床表现比较

临床表现	A组 (n=34)	B组 (n=60)	χ^2 值	P 值
呼吸系统表现				
咳嗽/咳痰	32	46	4.679	0.031
咯血	15	13	5.230	0.022
呼吸困难	27	20	18.431	0.000
全身症状				
发热	24	37	0.758	0.384
皮疹	3	8	0.102	0.749
肺外表现				
血尿	22	41	0.129	0.719
蛋白尿	21	40	0.229	0.632
水肿	20	34	0.041	0.839
肢体感觉障碍	2	12	3.412	0.065
眼/耳/鼻损害	0	7	2.760	0.097

表 3 2 组患者主要实验室检查结果比较

实验室检查	A组	B组	χ^2 值	P 值
WBC($>9.5 \times 10^9$ 个/L)	22/34	35/60	0.369	0.543
Hb(<90 g/L)	20/34	34/60	0.041	0.839
PLT($>300 \times 10^9$ 个/L)	13/34	32/60	1.982	0.159
Cr(>500 mol/L)	13/34	17/60	0.979	0.322
Alb(<30 g/L)	25/34	39/60	0.727	0.394
CRP(>20 mg/L) ^a	19/32	31/42	1.727	0.189
ESR(>20 mm/h) ^b	20/21	36/37	0.000	1.000
尿蛋白(>1 500 mg/24 h) ^c	2/6	17/29	—	0.379
补体 C3(<0.8 g/L) ^d	7/15	13/42	1.198	0.274
补体 C4(<0.16 g/L) ^d	3/15	8/42	0.000	1.000
p-ANCA 阳性	33/34	57/60	0.000	1.000
MPO-ANCA 阳性	32/34	57/60	0.000	1.000
c-ANCA 阳性	4/34	8/60	0.000	1.000
PR3-ANCA 阳性	1/34	4/60	0.087	0.768
ANA 阳性 ^e	14/30	23/56	0.250	0.617
类风湿因子阳性 ^f	4/8	19/24	—	0.176

注:a:74 例患者进行此项检查;b:58 例患者进行此项检查;c:35 例患者进行此项检查;d:57 例患者进行此项检查;e:86 例患者进行此项检查;f:32 例患者进行此项检查;“—”表示因总例数小于 40 例,故采用 Fisher 精确概率法进行检验

2.4 影像学表现

94 例 MPA 肺受累患者均行胸部 CT/HRCT 检查, 其中 20 例行 HRCT 检查。所有患者胸部 CT/HRCT 均由 2 名放射科及呼吸科副主任医师以上的医师分别进行阅片, 发现 MPA 患者肺部受累时影像学上以肺间质纤维化和 DAH 最为常见, CT 上主要表现为斑片影、磨玻璃影、网格影、蜂窝样改变等, 可伴有胸腔积液、胸膜增厚、心包积液等。上述表现可单独或同时存在, 将 94 例患者的影像学表现进行分类, 主要分为以下 3 类: ①以斑片或磨玻璃影为主要表现者 61 例(64.89%); ②以网格影或蜂窝样改变为主要表现者 13 例(13.83%); ③上述 2 种表现均存在者 20 例(21.28%)。其中 12 例(12.77%)影像学特点符合普通型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP), 表现为双下肺沿胸膜下分布的蜂

窝影、网状影;30例(31.91%)符合DAH特点,多表现为靠近中内带弥漫分布的小结节影,周围有晕征,多数融合呈磨玻璃影(图1)。对上述2组患者胸部CT表现进行比较,发现A组DAH发生率较B组高,差异有统计学意义($P<0.05$,表4)。

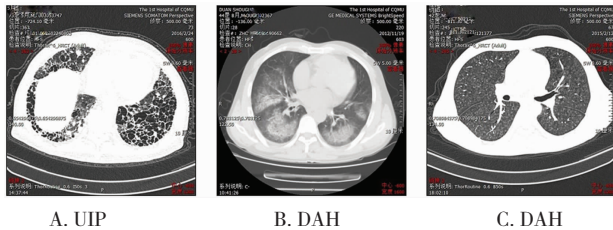


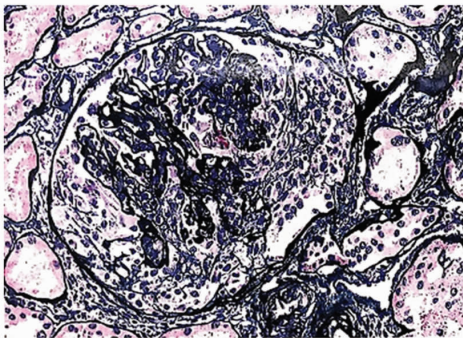
图1 MPA肺受累胸部CT表现

表4 2组患者影像学表现比较

胸部CT表现	A组 (n=34)	B组 (n=60)	χ^2 值	P值
斑片/磨玻璃影	22	39	0.001	0.977
网格/蜂窝影	4	9	0.158	0.900
上述两者均存在	8	12	0.161	0.688
典型UIP	4	8	0.000	1.000
DAH	18	12	10.838	0.001

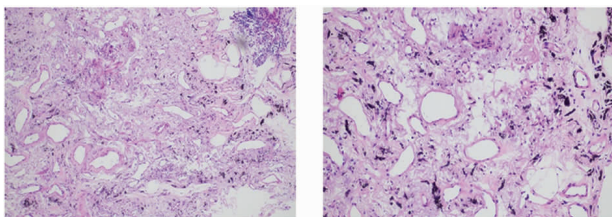
2.5 病理

肾活检10例,其中8例为局灶节段性硬化性/坏死性肾小球肾炎,伴新月体形成(图2)。肺组织活检2例,均表现为肺间质纤维化,肺泡间隔增宽,伴慢性炎症细胞浸润(图3)。



新月体性肾小球肾炎伴局灶节段肾小球硬化(PAM, 400×)

图2 MPA肾脏活检病理类型



A. 肺间质纤维化,肺泡间隔增宽,伴慢性炎症细胞浸润 (HE, 100×)
B. 肺间质纤维化,肺泡间隔增宽,伴慢性炎症细胞浸润 (HE, 200×)

图3 MPA肺组织活检病理类型

2.6 治疗与预后

94例患者中有82例(87.23%)接受治疗,包括局限性/早期病变17例,系统性/器官功能受损27例,重症/危及生命38例;另外12例(12.77%)患者因各种原因放弃治疗。82例患者均采用糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)和免疫抑制剂治疗,其中大多数患者免疫抑制剂采用CTX。局限性/早期病变和系统性/器官功能受损患者大多采用泼尼松口服[1 mg/(kg·d)]+CTX口服[2mg/(kg·d)]或CTX静脉冲击(15 mg/kg, 每2~3周)治疗,2例使用丙种球蛋白治疗,治疗后36例好转,7例无明显缓解,1例死亡,主要死于三系降低导致的全身重症感染。重症/危及生命患者中有11例(11.70%)因存在急性呼吸衰竭、急性肾衰竭或DAH采用甲泼尼龙静脉冲击(每次0.5~1.0g,每日1次,3次为1个疗程)+CTX静脉冲击治疗,11例使用丙种球蛋白治疗,17例因肾损害已达尿毒症期而行血液透析治疗;呼吸衰竭的患者中,6例接受无创机械通气,4例接受有创机械通气;治疗后26例好转,6例无明显缓解,6例死亡,主要死于呼吸衰竭或心肺肾等多器官功能衰竭。

3 讨论

MPA是一种自身免疫性的系统性、坏死性小血管炎,好发于老年人,本组患者发病平均年龄为(64.7±10.7)岁,略高于国外文献报道的50~60岁^[5]。MPA可累及全身多个脏器,其中以肺脏、肾脏受累最为常见。文献报道25%~55%的患者临床上有肺脏受累^[6],表现为咳嗽、咳痰、咯血、呼吸困难等。本研究收集109例患者MPA患者资料,发现肺受累94例,占86.24%,其中34例(36.17%)以呼吸系统症状为首表现。北京协和医院近年来两项关于MPA患者的研究肺脏受累率均高达90%以上^[7-8],与本研究类似。这可能是由于近年来临床医生对ANCA相关性血管炎的认识度提高,重视对呼吸系统的检查,患者接受胸部CT检查比例升高,从而提高了肺部受累的检出率。除肺受累外,肾脏、消化系统、神经系统等也常受累,常伴有一些全身非特异性症状如发热、乏力、皮疹、关节痛等。从2组临床症状来看, A组呼吸系统症状发生率高于B组,而其他非呼吸系统症状均无差异,说明当MPA患者以呼吸系统症状为首表现时,尽管以肺部症状为主要表现,但仍可能同时存在肺外其他系统表现,充分证实MPA是一组临床表现无特异性、可存在多系统损害的自身免疫性疾病,提示临床上当患者以呼吸系统症状为首表现就诊而疑诊MPA时需进行充分的病史采集,包括全身症状、泌尿系统、消化系统、神经系统等。

从常规实验室检查结果看,MPA 患者常有 WBC、PLT、ESR、CRP 升高,以及不同程度的贫血及低蛋白血症,2 组无统计学差异。WBC 及 PLT 升高可能与疾病的应激状态有关,发病过程中与 ANCA 结合的白细胞过度激活和凋亡异常导致白细胞升高;而当血管本身受到损伤时,内皮细胞可分泌出血小板活化因子促进血小板活化,出现血小板升高使得机体处于高凝状态^[9]。血红蛋白及白蛋白的降低可能与患者肾脏受累有关,促红细胞生成素合成减少导致肾性贫血,肾小球滤过率下降引起蛋白尿而导致低蛋白血症。ESR 和 CRP 升高与炎症反应及血管炎疾病活动有关。故无论患者以何种临床表现起病,当出现不明原因贫血、PLT 升高、蛋白尿、ESR 和 CRP 升高时均需考虑 MPA 诊断。

MPA 患者中 p-ANCA 和 MPO 阳性率较高,为 50%~80%,最高可达 96%^[9],少数患者 ANCA 检测为阴性。本研究中患者 ANCA 均为阳性,p-ANCA 和 MPO 阳性率均在 90%以上,说明 p-ANCA 和 MPO 阳性支持 MPA 的诊断,但 ANCA 阴性不能作为排除 MPA 的标准。除用于诊断外,ANCA 也常用于监测治疗反应和疾病的复发,ANCA 滴度的高低对疾病活动和复发的判断有一定参考价值,疾病临床缓解时常伴有 ANCA 滴度的下降,而 ANCA 滴度的升高往往提示疾病活动或复发,其敏感性为 79%,特异性为 68%,但该相关性目前仍存在一定争议^[10]。临床上当监测到 ANCA 滴度升高是疾病活动或复发的预警信号,但不推荐单独依据 ANCA 的滴度变化调整治疗方案,此时需缩短随访周期,积极寻找血管炎活动的其他证据。

ANCA 相关性血管炎 (ANCA-associated vasculitis, AAV) 免疫学发病机制复杂,是涉及中性粒细胞、T 细胞、B 细胞、ANCA、补体等多种免疫细胞及因子的自身免疫性疾病^[11]。ANCA 结合中性粒细胞导致免疫病理损伤作用模式为 AAV 发病的核心机制,目前有研究发现补体 C3、C5 的活化对 AAV 的发病起到了促进作用^[12],一种新型的 CD4⁺T 辅助细胞亚群—Th17 细胞分泌的 IL-17 在 AAV 患者急性期明显升高^[13],而给予 AAV 患者抗 IL-17 抗体或抑制剂可减轻 AAV 症状^[14]。本研究中部分患者也进行了补体 C3、C4 检查,且部分患者存在异常,随着对 AAV 发病机制的深入研究,期待更多的标志物被发现并用于 AAV 的诊断、疗效及疾病活动度的判断,以及更多药物的靶点被发现为 AAV 患者提供新的治疗手段。

MPA 肺部受累患者胸部 CT 表现以肺间质改变为主,可表现为斑片影、磨玻璃影、网格影、蜂窝样改变、牵拉性支气管扩张、胸腔积液、胸膜增厚等,而 DAH 和肺间质纤维化是 MPA 肺部受累的常见特征性表现。DAH 胸部 CT 常表现为靠近中内带弥漫分布的磨玻璃影或实变影,肺泡灌洗液呈血性或含有较多吞噬含铁血黄素的巨噬细胞,有研究认为因 DAH 所致的呼吸衰竭及继发的严重肺部感染可能影响患者预后,是 MPA 患者早期死亡最常见的病因^[15-16]。国外文献报道 MPA 患者肺泡出血发生率为 12%~55%^[6],本研究患者 DAH 发生率为 31.91%,与文献报道相符。其中 8 例无咯血症状,说明 DAH 不一定出现咯血表现,可存在隐匿性的肺泡出血,仅表现为呼吸困难、血红蛋白下降等,MPA 患者当血红蛋白短期内下降明显,无论患者有无咯血表现,均需及时完善胸部 CT 检查,本研究 A 组 DAH 发生率较 B 组高,提示当 MPA 患者以呼吸系统症状为首表现时,更需警惕 DAH 发生,必要时行支气管镜肺泡灌洗。

本研究中,胸部 CT 表现为网格蜂窝以及网格蜂窝合并斑片磨玻璃影 33 例 (35.11%),典型 UIP 表现 12 例,文献报道 7.2%~36% 的患者在诊断 MPA 时即存在肺纤维化^[17],21% 的 MPA 患者以肺间质纤维化为首表现。其机制可能与反复的亚临床肺泡出血引起肺组织损伤修复或 MPO-ANCA 直接诱导中性粒细胞脱颗粒产生氧自由基参与肺纤维化形成过程有关。MPA 肺间质纤维化影像学特点以 UIP 最常见。国内外大多数研究均显示 MPA 患者肺间质改变在影像学上以 UIP 表现为主,比如在法国一项多中心回顾性研究中,49 例 MPA 并发肺纤维化的患者在 HRCT 上主要以 UIP 为主要表现 (43%)^[18];Tzelepis 等的研究发现,MPA 并发肺纤维化的 13 例患者胸部 CT 类型主要为 UIP,占 54%^[19]。本研究显示 12.77% 的影像学特点符合典型 UIP,低于文献报道,可能与我们对典型 UIP 判断严格,将网格蜂窝合并磨玻璃影的病例判断为可能 UIP,而未将其纳入典型 UIP 有关。老年人当胸部 CT 提示有网格蜂窝的间质改变,特别是呈典型 UIP 表现时,需高度警惕有无 MPA 可能。

本研究仅少数患者行肺、肾及皮肤活检,尽管欧洲风湿病防治联合会 (European League Against Rheumatism, EULAR) 仍将器官组织活检证据作为诊断 ANCA 相关性血管炎的金标准^[20],但 MPA 肺活检极少能见到小血管炎特征性病理表现,常表现为

非特异性的肺泡腔出血、肺泡上皮细胞增生、淋巴细胞浸润等,这些也可见于其他合并有肺泡出血的疾病,且肺活检创伤大,可能增加重症患者死亡率^[21],故 MPA 的早期诊断并不依赖于组织活检,全身多脏器受累结合 ANCA 检查是 MPA 早期诊断的主要手段。但临床上对高度怀疑 MPA 的患者,如 ANCA 阴性,仍需进一步寻找诊断依据,有条件者可进行活检明确诊断,活检部位可根据患者器官受累情况选择皮肤、肾脏、肺脏等^[20],当依据临床症状、ANCA 或其他器官组织活检证据能明确 MPA 诊断时,肺活检不作为首选推荐,可首先考虑选取皮肤、肾脏等部位进行活检。

激素联合免疫抑制剂是目前 MPA 的基本治疗方案,本研究患者大多以 GCs 联合 CTX 治疗,临床缓解率较高,短期预后较好。早期、非重症患者予以 GCs+CTX 治疗,对于合并肌酐 $>500\text{ }\mu\text{mol/L}$ 的 RPGN 或 DAH 的重症/危及生命患者,应考虑 GCs 和 CTX 静脉冲击,并联合血浆置换^[20],但激素冲击治疗可能增加继发肺部感染概率,增加死亡风险,故使用激素需根据患者病情缓急、感染轻重程度、脏器受累情况等多方面综合考虑决定。

本研究的局限性在于因是回顾性研究,由于患者来自不同临床科室,对于部分实验室检查存在一定侧重,导致患者部分指标存在缺失,可能使结论存在一定偏倚。本研究结果表明,显微镜下多血管炎是一种临床表现无特异性、多系统受累的全身疾病,肺部受累发生率较高,影像学上以肺间质纤维化及弥漫性肺泡出血较为多见。MPA 以呼吸系统症状为首表现时更易发生 DAH,而当胸部 CT 表现为典型 UIP 时,也需警惕有无 MPA 可能。全身多脏器受累结合 ANCA 检查是 MPA 早期诊断的主要手段,及时行胸部 CT、支气管镜肺泡灌洗,必要时肺组织活检有助于 MPA 肺部受累的诊断。激素联合免疫抑制剂是目前 MPA 的主要治疗方案,重症和 DAH 患者可考虑激素+CTX 静脉冲击治疗,并联合血浆置换,治疗短期预后较好。

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] 中华医学会风湿病学分会. 显微镜下多血管炎诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15(4): 259-261.
- [3] 孔秀芳, 纪宗斐, 闫 焱, 等. MPO-AAV 患者临床特点及其肺

- 部受累预后危险因素分析[J]. *复旦学报(医学版)*, 2016, 43(1): 36-43.
- [4] Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(10): 1615-1616.
- [5] Greco A, De Virgilio A, Rizzo MI, et al. Microscopic polyangiitis: advances in diagnostic and therapeutic approaches[J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(9): 837-844.
- [6] Chung SA, Seo P. Microscopic polyangiitis[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2010, 36(3): 545-558.
- [7] 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.
- [8] 李 俊, 萧柏蓓. 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.
- [9] 刘 璠, 孔德磊, 刘亨威, 等. 呼吸系统抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的预后和危险因素[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(9): 2319-2321.
- [10] Chen M, Kallenberg CG. ANCA-associated vasculitides—advances in pathogenesis and treatment[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(11): 653-664.
- [11] 唐 莎, 张静波. ANCA 相关性血管炎的免疫发病机制新进展[J]. *免疫学杂志*, 2013, 29(7): 628-631.
- [12] Van Timmeren MM, Chen M, Heeringa P. Review article: pathogenic role of complement activation in anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibody-associated vasculitis[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2009, 14(1): 16-25.
- [13] Nogueira E, Hamour S, Sawant D, et al. Serum IL-17 and IL-23 levels and autoantigen-specific Th17 cells are elevated in patients with ANCA-associated vasculitis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(7): 2209-2217.
- [14] Abdulhad WH, Lamprecht P, Kallenberg CG. T-helper cells as new players in ANCA-associated vasculitides[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(4): 236.
- [15] 王 立, 丽 晶, 赵 静, 等. 显微镜下多血管炎合并肺泡出血 15 例临床特点[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(5): 416-419.
- [16] Hruskova Z, Casian AL, Konopasek P, et al. Long-term outcome of severe alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study[J]. *Scand J Rheumatol*, 2013, 42(3): 211-214.
- [17] Homma S, Suzuki A, Sato K. Pulmonary involvement in ANCA-associated vasculitis from the view of the pulmonologist[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(5): 667-671.
- [18] Comarmond C, Crestani B, Tazi A, et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(24): 340-349.
- [19] Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A, et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis[J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(1): 116-121.
- [20] 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.
- [21] Collins CE, Quismorio FP Jr. Pulmonary involvement in microscopic polyangiitis[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2005, 11(5): 447-451.

(责任编辑: 冉明会)