

# ANCA 相关性血管炎患者的长期临床管理

李倩倩 李胜开

**【摘要】** 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎 (AAV) 是一类多系统受累的自身免疫性小血管炎, 其临床表现不典型, 常伴多系统损害, 未治疗者预后差。近年来由于糖皮质激素和免疫抑制剂的广泛应用, AAV 患者的生存率明显提高, 从致命性疾病成为一种伴有进行性器官损伤和功能障碍的慢性复发性疾病, 如何完善对患者的个体化长期管理是目前面临的主要问题。为此, 该文对 AAV 患者的临床评估、相关并发症的治疗及预防进行综述, 以供临床医师参考。

**【关键词】** 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎; 评估; 并发症; 预后

**Long-term clinical management of patients with ANCA-associated vasculitis** Li Qianqian, Li Shengkai.

Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China

Corresponding author, Li Shengkai, E-mail: LSK2869388@126.com

**【Abstract】** Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides (AAV) is a type of multiple systemic autoimmune vasculitis with atypical clinical manifestations, which is constantly complicated with multiple systemic damage. The clinical prognosis of AAV patients is poor if left untreated. In recent years, the survival rate of AAV patients has been significantly enhanced due to widespread usage of glucocorticoids and immunosuppressants. AAV has evolved from a fatal disease into a chronic recurrent condition accompanied by progressive organ injury and dysfunction. At present, how to improve the long-term individualized management of AAV patients is a challenging issue. Hence, clinical evaluation, prevention and treatment of relevant complications of AAV patients were summarized in this article, aiming to provide reference for clinicians.

**【Key words】** Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides;  
Assessment; Complication; Prognosis

抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎 (AAV) 是一类多系统受累的自身免疫性小血管炎, 约 80% 的患者血清 ANCA 呈阳性。依据 2012 年 Chapel Hill 会议对血管炎分类的最新定义, AAV 分为显微镜下多血管炎 (MPA)、肉芽肿性多血管炎 (GPA) 和嗜酸性肉芽肿性多血管炎 (EGPA)<sup>[1]</sup>。AAV 以中老年人多见, 可累及肾、肺等多器官及系统, 未经治疗的患者 1 年病死率达 80%。由于 AAV 早期症状无特异性, 亦有因误诊、漏诊而延误治疗的病例报道<sup>[2]</sup>。近年来, 随着对该病认识水平的提高以及糖皮质激素 (激素) 和免疫抑制剂的广泛应用, AAV 的 5 年生存率提高至 82%<sup>[3]</sup>。AAV 由致命性疾病转变成慢性病, 其长期生活质量与疾病反复发作以及治疗相关并发症等导致的慢性累积损害密切相关。本文主要对 AAV 患者的临床评估、相关并发症的治疗与预防等方面研究进展

进行阐述。

## 一、AAV 的临床评估

AAV 是一种慢性复发性炎症性疾病, 使用评估工具对病情的活动度、慢性累积损害及患者的生活质量进行评估, 有利于个体化临床管理。

### 1. 疾病活动度

目前对 AAV 活动度的评估以伯明翰血管炎活动评分 (BVAS) 应用最为广泛, 定义为对过去 4 周内出现的、由于血管炎活动引起新的或者更严重的异常情况, 根据器官受累及疾病活动度进行评分。该评分由 Luqmani 等于 1994 年提出, 共 9 大系统、71 项, 经多年改进, 目前有 2 个修订版本: ① BVAS2003, 共 62 项, 较为简化; ② 针对 WG 的 BVAS/WG, 特异性较高, 更能反映疾病活动度。BVAS 作为一种有效而实用的评估方法, 已被大量临床试验验证, 且被推荐作为判断病情缓解或复发

的测量指标。有研究显示, 初始的 BVAS 与疾病的累积损害程度呈正相关, 且评分高者预后欠佳<sup>[4]</sup>。

## 2. 慢性累积损害

慢性累积损害定义为由瘢痕引起的不可逆损害, 与疾病活动不同, 它可使病情恶化, 但对免疫抑制治疗反应差, 区分两者可避免过度治疗。Exley 等(1997 年)提出的血管炎损伤指数(VDI)是一个可以将疾病活动与慢性损害分开的评估工具。VDI 评价项目与 BVAS 有重叠, 但其意义不同: VDI 中的损害指在诊断后发生且至少存在 3 个月(若诊断之前就存在, 当其明显恶化时才予评分), 对同一患者而言, VDI 分数在一段时间内会累积增加或者保持稳定; 损害并不一定由血管炎引起, 可以是其他疾病或者治疗不良反应导致, 但是只要存在且在诊断后发生, 则可评分, 不必去追究原因。一项来自欧洲血管炎研究组(EUVAS)的长期随访研究显示, 慢性损害在疾病早期就可发生, 且发生频率逐渐增加, 诊断 6 个月后 VDI > 5 分患者的死亡风险明显上升<sup>[5]</sup>。

## 3. 生活质量

随着对慢性病患者生活质量的日益重视, 有学者提出了与健康相关的生活质量(HRQOL)这一概念。有研究显示, AAV 患者的生活质量低于健康个体, 与风湿性疾病、肾脏病等慢性病患者相当<sup>[6]</sup>。疲劳、抑郁、慢性损伤和超重是导致约 25% 原来具有工作能力的 AAV 患者失业的重要因素<sup>[7]</sup>。AAV 患者的生活质量可以用健康状况调查表(SF-36)、欧洲多维健康量表(EQ-5D)等进行调查分析。

AAV 是病情反复变化的复杂疾病, 运用上述量表对患者进行个体化的精确评估能为选择更好的治疗方案和判断预后提供依据, 这在疾病的长期管理过程中是非常重要的, 但这项工作复杂繁重, 对临床医师而言是一个挑战。

## 二、AAV 相关并发症

激素和免疫抑制剂的广泛应用明显提高了 AAV 患者的生存率, 但是其早期相关的白细胞减少和感染以及长期患病带来的恶性肿瘤和心血管疾病等并发症不容忽视。

### 1. 感染

Flossmann 等<sup>[8]</sup>报道, 感染是 AAV 患者第 1 年内最主要的死因(48%), 其中以下呼吸道感染和非特异性败血症多见, 这与免疫抑制剂使用引起的淋巴细胞减少相关。AAV 感染的病原体中, 细菌

约占 62%, 易导致肺炎、蜂窝织炎及败血症; 病毒感染约占 36%, 疱疹病毒常见, 虽多不危及生命, 但其导致的疼痛及继发细菌感染均给患者带来不良影响。一些机会性感染也常发生, 以真菌性肺炎最常见, 其余如结核、巨细胞病毒、李斯特菌感染等。亦有 AAV 合并由乳头多瘤空泡病毒(JCV)引起的进行性多灶性白质脑病报道<sup>[9]</sup>。

### 2. 血栓形成与心脑血管并发症

在 AAV 患者中, 静脉血栓形成并不罕见, 其机制可能与蛋白酶 3 和其他丝氨酸蛋白酶在体内引起内皮细胞凋亡, 促进凝血和加速血栓形成有关。AAV 患者在疾病活动期的静脉血栓形成风险明显高于一般人群<sup>[10]</sup>。有学者报道 1 例 EGPA 合并指端缺血坏疽的罕见病例, 经华法林抗凝治疗后坏疽明显好转<sup>[11]</sup>。因此, 应定期评估 AAV 患者的血栓栓塞风险, 必要时行抗凝治疗。

AAV 患者罹患心脏疾病的风险比普通人群高 2~4 倍, 其患脑血管疾病风险亦高。有研究显示, 通过心电图和 UCG 检查, 62% 的 EGPA 患者和 46% 的 GPA 患者有心脏异常, 正常人群仅为 20%, 且在平均随访( $53 \pm 18$ )个月后, 这些患者的心血管病死率明显增加<sup>[12]</sup>。高血栓形成率、血管内皮受损、长期使用激素导致的高血压病、高血糖等均可能是 AAV 患者发生心脑血管并发症的危险因素。

### 3. 恶性肿瘤

肿瘤的发生可能与免疫系统受损, 免疫抑制剂的直接致癌性和慢性免疫刺激导致组织恶变有关。有研究表明, 用常规免疫抑制剂治疗的 AAV 患者肿瘤发生率约为一般人群的 1.6~2.4 倍, 其中以膀胱癌、非黑色素瘤皮肤癌、白血病和淋巴瘤较常见<sup>[13]</sup>。AAV 患者长期使用环磷酰胺导致膀胱癌的风险明显增加, 且可引起不可逆的性腺衰竭, 该风险随着使用剂量的累积而上升。

## 三、AAV 相关并发症的治疗与预防管理

如何应对或者尽量避免以上这些与治疗相关的并发症, 这在 AAV 患者的长期管理中是亟待解决的问题。一方面应尽量减少药物带来的不良反应, 另一方面也要继续探索新型生物靶向治疗药物。

### 1. 减少或替代激素的使用

激素的使用是 AAV 治疗的重要进步, 但大量应用会带来慢性累积损害<sup>[14]</sup>。有研究显示激素快速减量方案并不比标准减量方案差, 且可降低感染和高血糖的风险<sup>[15]</sup>。目前一项低剂量激素诱导血管炎缓解的研究(NCT02198248)正在日本进行, 该

研究在随机设计方案中比较了 2 种激素给药方案 [0.5 mg/(kg·d) 或 1 mg/(kg·d) 开始] 联合利妥昔单抗对 AAV 进行诱导缓解治疗的效果, 其结果备受期待。另有研究发现, 对于 65 岁以上的 AAV 患者, 低剂量的激素联合环磷酰胺治疗的缓解率与常规治疗方案相近, 且可降低严重不良事件发生率<sup>[16]</sup>。

AAV 活动期中补体 C5a 的致病性已被确认, C5a 受体抑制剂 CCX168 是目前最有可能取代激素治疗的小分子口服药物<sup>[17-18]</sup>。美国 ChemoCentryx 公司研究显示, CCX168 联合低剂量的激素甚至完全替代激素与环磷酰胺或利妥昔单抗联合应用的疗效不劣于激素与环磷酰胺或利妥昔单抗的标准组合。目前对 CCX168 在 AAV 的诱导缓解治疗中的临床安全性和疗效评估临床试验正在美国进行 (NCT02222155)。另有研究显示 EGPA 患者使用奥马珠单抗也可减少激素的用量<sup>[19]</sup>。

## 2. 改善环磷酰胺给药途径

EUVAS 的一项随机对照研究纳入了 149 例 AAV 患者, 在激素治疗基础上随机分成 2 组, 分别接受环磷酰胺静脉冲击和口服治疗<sup>[20]</sup>。结果表明, 2 组的诱导缓解率相似, 但静脉冲击疗法的环磷酰胺累积剂量小, 感染、白细胞减少等不良反应的发生率低。

## 3. 减少环磷酰胺剂量或使用其替代物

2016 年 6 月 EULAR 联合欧洲肾脏协会、欧洲透析和移植协会对 AAV 的治疗推荐进行了更新: ①对新发的危及器官或生命的 AAV 患者进行诱导缓解治疗时, 推荐激素联合环磷酰胺或利妥昔单抗的方案<sup>[21]</sup>。利妥昔单抗是用于 AAV 诱导缓解治疗的新型免疫抑制剂, 主要通过特异性清除 B 细胞发挥作用, 其与激素联合使用不劣于基于环磷酰胺的方案, 且对反复复发和难治性 AAV 的疗效优于环磷酰胺<sup>[22]</sup>。②对非危及器官的 AAV 患者进行诱导缓解治疗时, 推荐激素联合甲氨蝶呤或吗替麦考酚酯 (MMF) 治疗。虽然口服甲氨蝶呤疗效不劣于环磷酰胺, 但对病情控制较差, 可用于未累及重要脏器者。③为维持 AAV 患者的缓解, 推荐小剂量激素联合硫唑嘌呤或利妥昔单抗或甲氨蝶呤或 MMF 进行治疗, 并且至少维持 24 个月。虽然环磷酰胺用于 AAV 维持治疗效果已被认可, 但毒性较大使其使用受限。来氟米特在维持缓解方面可能比甲氨蝶呤更有效, 但其不良反应较多, 可作为二线选择。④对危及器官或生命的严重 AAV 复发患者,

其治疗推荐同新发患者; 对新发或复发的 AAV 患者, 一旦出现快速进展性肾小球肾炎, 血清肌酐  $\geq 500 \mu\text{mol/L}$  或者弥漫性肺泡出血, 应考虑血浆置换治疗。另有新型生物制剂如阿仑珠单抗、英夫利昔单抗、依那西普、阿达木单抗等用于治疗 AAV 的相关报道, 但仍需多中心、大样本的研究验证疗效及评估不良反应。

## 4. 预防性使用抗生素

因感染是 AAV 患者重要死因, 当淋巴细胞计数小于  $300 \times 10^6/\text{L}$  时, 推荐预防性使用抗生素<sup>[23]</sup>。GPA 患者上呼吸道普遍有金黄色葡萄球菌定植, 使用磺胺甲噁唑可使 GPA 的复发减少 60%, 还可预防卡氏肺孢子虫感染<sup>[24]</sup>。进行疫苗接种可以预防肺炎链球菌及流行性感病毒感冒, 但严重免疫抑制的患者慎用; 使用抗病毒药物可以预防巨细胞病毒感染; 有 HBV 感染者, 可使用拉米夫定预防肝炎活动。在治疗开始前, 还应对患者进行肺结核筛查。

## 四、影响 AAV 患者预后的相关因素

由 Guillevin 等 (1996 年) 提出的五因素评分 (FFS) 系统是最早用于评估 AAV 预后的量表。与 BVAS、VDI 不同, FFS 是在确诊时根据所观察到的临床和生物学指标参数预测患者的生存预后, 有助于临床医师在疾病初期系统地评价疾病的严重性, 必要时还可帮助选择适合的治疗方案。近年来随着对 AAV 研究的深入, 更多的与疾病复发及预后相关的因素得到关注。一项对 126 例 AAV 患者的研究显示, 肺部受累和 ANCA 滴度水平的升高均与疾病的复发显著相关<sup>[25]</sup>。诊断前存在合并症的 GPA 患者病死率明显升高<sup>[26]</sup>。PR3-ANCA 阳性者比 MPO-ANCA 阳性者的肾脏预后更好, 但组间病死率比较差异无统计学意义<sup>[27]</sup>。不同的病理组织学分型生存率从高至低依次为局灶型、硬化型、混合型、新月体型<sup>[28]</sup>。多项血清学标志物水平随着病情缓解而变化<sup>[29]</sup>。一项基于老年 AAV 患者的研究数据显示, 患者低血清白蛋白水平与死亡风险增加有关<sup>[30]</sup>。

## 五、结 语

综上所述, 在对 AAV 患者的长期管理中, 我们应该全面地对疾病活动度和累积损害进行评估, 更好地识别并发症及其原因并进行积极预防和治疗, 对患者短期和长期风险进行合理的预测, 采用更优化的个体化治疗方案改善患者的整体预后。但目前仍有许多尚待解决的问题, 譬如维持治疗应持

续的时间、在疾病的治疗过程中能反映病情变化的具有高灵敏度和特异度的血清学标志物的探测、不同的治疗方案对不同个体的疗效和安全性等等，这些问题的解决将有利于更好地评价及管理 AAV 患者。

# 参 考 文 献

- [1] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*, 2013, 65 (1): 1-11.
- [2] 罗经宏. ANCA 相关性血管炎一例. *新医学*, 2016, 47 (12): 851-853.
- [3] 叶玉津, 尹培达. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎. *新医学*, 2007, 38 (7): 484-485.
- [4] Hassan TM, Hassan AS, Igoe A, Logan M, Gunaratnam C, McElvaney NG, O'Neill SJ. Lung involvement at presentation predicts disease activity and permanent organ damage at 6, 12 and 24 months follow-up in ANCA-associated vasculitis. *BMC Immunol*, 2014, 15: 20.
- [5] Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, Jayne D, Mahr A, Westman K, Luqmani R. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74 (1): 177-184.
- [6] Basu N, McClean A, Harper L, Amft EN, Dhaun N, Luqmani RA, Little MA, Jayne DR, Flossmann O, McLaren J, Kumar V, Erwig LP, Reid DM, Jones GT, Macfarlane GJ. The characterisation and determinants of quality of life in ANCA associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73 (1): 207-211.
- [7] Basu N, McClean A, Harper L, Amft EN, Dhaun N, Luqmani RA, Little MA, Jayne DR, Flossmann O, McLaren J, Kumar V, Erwig LP, Reid DM, Macfarlane GJ, Jones GT. Markers for work disability in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53 (5): 953-956.
- [8] Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, Höglund P, Jayne D, Luqmani R, Mahr A, Mukhtyar C, Pusey C, Rasmussen N, Stegeman C, Walsh M, Westman K; European Vasculitis Study Group. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70 (3): 488-494.
- [9] Pugnet G, Pagnoux C, Bézahary H, Ly KH, Vidal E, Guillevin L. Progressive multifocal encephalopathy after cyclophosphamide in granulomatosis with polyangiitis (Wegener) patients: case report and review of literature. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31 (1 Suppl 75): S62-S64.
- [10] Tseng ST, Tseng MH, Huang JL. Concurrent pulmonary hemorrhage and deep vein thrombosis in a child with ANCA-associated vasculitis: case report and review of literature. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2015, 13: 20.
- [11] 莫颖倩, 林建子, 李红, 郑东辉, 戴冽. 嗜酸性肉芽肿性多血管炎合并坏疽一例并文献复习. *新医学*, 2016, 47 (4): 251-256.
- [12] Hazebroek MR, Kemna MJ, Schalla S, Sanders-van Wijk S, Gerretsen SC, Dennert R, Merken J, Kuznetsova T, Staessen JA, Brunner-La Rocca HP, van Paassen P, Cohen Tervaert JW, Heymans S. Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Int J Cardiol*, 2015, 199: 170-179.
- [13] Heijl C, Harper L, Flossmann O, Stücker I, Scott DG, Watts RA, Höglund P, Westman K, Mahr A; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Incidence of malignancy in patients treated for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: follow-up data from European Vasculitis Study Group clinical trials. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70 (8): 1415-1421.
- [14] Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, Jayne D, Mahr A, Westman K, Luqmani R. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74 (1): 177-184.
- [15] Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, De Zoysa J, Ives N, Clark WF, Quillen K, Winters JL, Wheatley K, Jayne D; PEXIVAS Investigators. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2013, 14: 73.
- [16] Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J, Diot E, Kyndt X, de Wazières B, Reny JL, Puéchal X, le Berruyer PY, Lidove O, Vanhille P, Godmer P, Fain O, Blockmans D, Bienvenu B, Rollet F, Aït el Ghaz-Poignant S, Mahr A, Cohen P, Mouthon L, Perrodeau E, Ravaut P, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67 (4): 1117-1127.
- [17] Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, Ertl LS, Baumgart T, Wang Y, Seitz LC, Penfold ME, Gan L, Hu P, Lu B, Gerard NP, Gerard C, Schall TJ, Jaen JC, Falk RJ, Jennette JC. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25 (2): 225-231.
- [18] Kettritz R. With complements from ANCA mice. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25 (2): 207-209.
- [19] Jachiet M, Samson M, Cottin V, Kahn JE, Le Guenno G, Bonniaud P, Devilliers H, Bouillet L, Gondouin A, Makhlof F, Meaux-Ruault N, Gil H, Bienvenu B, Coste A, Groh M, Giraud V, Dominique S, Godeau B, Puéchal X, Khouatra C, Ruivard M, Le Jeune C, Mouthon L, Guillevin L, Terrier B; French

- Vasculitis Study Group. Anti-IgE monoclonal antibody ( Omalizumab ) in refractory and relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis ( Churg-Strauss ) : data on seventeen patients. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68 ( 9 ) : 2274-2282.
- [20] de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R, Pusey CD, Rasmussen N, Sinico RA, Tesar V, Vanhille P, Westman K, Savage CO; EUVAS ( European Vasculitis Study Group ) . Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis : a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2009, 150 ( 10 ) : 670-680.
- [21] Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, Hellmich B, Holle JU, Laudien M, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mills J, Mooney J, Segelmark M, Tesar V, Westman K, Vaglio A, Yalçındağ N, Jayne DR, Mukhtyar C. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75 ( 9 ) : 1583-1594.
- [22] Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh M, Westman K, Jayne DR; European Vasculitis Society ( EUVAS ) . Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis : 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74 ( 6 ) : 1178-1182.
- [23] Goupil R, Brachemi S, Nadeau-Fredette AC, Déziel C, Troyanov Y, Lavergne V, Troyanov S. Lymphopenia and treatment-related infectious complications in ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8 ( 3 ) : 416-423.
- [24] Schönemmarck U, Gross WL, de Groot K. Treatment of ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10 ( 1 ) : 25-36.
- [25] Yamaguchi M, Ando M, Kato S, Katsuno T, Kato N, Kosugi T, Sato W, Tsuboi N, Yasuda Y, Mizuno M, Ito Y, Matsuo S, Maruyama S. Increase of antimyeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody ( ANCA ) in patients with renal ANCA-associated vasculitis : association with risk to relapse. *J Rheumatol*, 2015, 42 ( 10 ) : 1853-1860.
- [26] Faurschou M, Ahlström MG, Lindhardsen J, Baslund B, Obel N. Impact of pre-existing co-morbidities on mortality in granulomatosis with polyangiitis : a cohort study. *Rheumatology ( Oxford )*, 2016, 55 ( 4 ) : 649-653.
- [27] Mohammad AJ, Segelmark M. A population-based study showing better renal prognosis for proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody ( ANCA )-associated nephritis versus myeloperoxidase ANCA-associated nephritis. *J Rheumatol*, 2014, 41 ( 7 ) : 1366-1373.
- [28] Tanna A, Guarino L, Tam FW, Rodriguez-Cubillo B, Levy JB, Cairns TD, Griffith M, Tarzi RM, Caplin B, Salama AD, Cook T, Pusey CD. Long-term outcome of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated glomerulonephritis : evaluation of the international histological classification and other prognostic factors. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30 ( 7 ) : 1185-1192.
- [29] Monach PA, Warner RL, Tomasson G, Specks U, Stone JH, Ding L, Fervenza FC, Fessler BJ, Hoffman GS, Iklé D, Kallenberg CG, Krischer J, Langford CA, Mueller M, Seo P, St Clair EW, Spiera R, Tchao N, Ytterberg SR, Johnson KJ, Merkel PA. Serum proteins reflecting inflammation, injury and repair as biomarkers of disease activity in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72 ( 8 ) : 1342-1350.
- [30] Haris Á, Polner K, Arányi J, Braunitzer H, Kaszás I, Mucsi I. Clinical outcomes of ANCA-associated vasculitis in elderly patients. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46 ( 8 ) : 1595-1600.

( 收稿日期 : 2017-10-22 )

( 本文编辑 : 林燕薇 )