[11] Loebel C, Czekanska E M, Bruderer M, *et al*. *In vitro* osteogenic potential of human mesenchymal stem cells is predicted by Runx2/Sox9 ratio[J]. Tissue Eng Part A, 2014, [Epub ahead of print].
[12] Inomata K, Aoto T, Binh N T, *et al*. Genotoxic stress abrogates renewal of melanocyte stem cells by triggering their differentiation[J]. Cell, 2009,137(6): 1088-1099.
[13] Tan T, Lu B, Zhang J, *et al*. Notch1 signaling antagonizes transforming growth factor-β pathway and induces apoptosis in rabbit trophoblast stem cells[J]. Stem Cells Dev, 2014, 23(8): 813-822.
[14] Artavanis-Tsakonas S, Rand M D, Lake R J. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development [J]. Science, 1999, 284(5415): 770-776.
[15] Boopathy A V, Pendergrass K D, Che P L, *et al*. Oxidative stress-induced Notch1 signaling promotes cardiogenic gene expression in mesenchymal stem cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2013, 4(2):43.
[16] Hilton M J, Tu X, Wu X, *et al*. Notch signaling maintains bone marrow mesenchymal progenitors by suppressing osteoblast differentiation[J]. Nat Med, 2008, 14(3): 306-314.
[17] Jung S R, Song N J, Yang D K, *et al*. Silk proteins stimulate osteoblast differentiation by suppressing the Notch signaling pathway in mesenchymal stem cells[J]. Nutr Res, 2013,33(2): 162-170.
[18] 谢佳瑛, 胥文春, 徐道晶, 等. Notch信号参与BMP9诱导的间充质干细胞成骨分化及其机制的初步探讨[J]. 中国生物工程杂志, 2012, 32(11):14-22.
[19] Ann E J, Kim H Y, Choi Y H, *et al*. Inhibition of Notch1 signaling by Runx2 during osteoblast differentiation[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(2): 317-330.
[20] Engin F, Yao Z, Yang T, *et al*. Dimorphic effects of Notch signaling in bone homeostasis[J]. Nat Med, 2008, 14(3): 299-305.
[21] Zanotti S, Smerdel-Ramoya A, Stadmeyer L, *et al*. Notch inhibits osteoblast differentiation and causes osteopenia[J]. Endocrinology, 2008, 149(8): 3890-3899.
[22] Long F. Targeting intercellular signals for bone regeneration from bone marrow mesenchymal progenitors[J]. Cell Cycle, 2008, 7(14): 2106-2111.

(**收稿**:2014-07-19;**修回**:2014-09-17)
(编辑 邓强庭)

DOI:10.16016/j.1000-5404.201407033

个案与短篇

抗中性粒细胞胞质抗体阴性显微镜下多血管炎1例

王 苒,杨晓春,孙耕耘 (230001 合肥,安徽医科大学第一附属医院呼吸内科)

[**关键词**] 显微镜下多血管炎;抗中性粒细胞胞质抗体
[**中图法分类号**] R543 [**文献标志码**] B

1 临床资料

患者男性,69岁,因"发热伴呼吸困难40余天"于2014年3月7日入住我科。患者40余d前出现发热,体温最高达40 ℃,以下午及夜间为主。曾在外院住院治疗,先后诊断上呼吸道感染、肺炎,给予多种广谱抗生素抗感染治疗和激素治疗,但病情无明显改善,且出现呼吸困难症状。我院门诊以"肺炎"收入我科。查体:口唇轻度紫绀,双肺呼吸音粗,双肺底可闻及Velcro啰音,心率108/min,率齐,双下肢无水肿。入院后实验室检查:血常规示白细胞8.49×10^9/L,中性粒细胞百分比79.44%,红细胞3.84×10^{12}/L,血小板330×10^9/L;尿常规示尿隐血为(++),尿蛋白定性为(+);ESR 55 mm/h;C-反应蛋白167.2 mg/L;抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody,ANCA)、补体、抗核抗体十三项均阴性;肾功能未见异常;肿瘤指标均正常;痰培养无致病菌生长,G实验及GM实验均阴性,抗核抗体十三项均阴性。考虑诊断为间质性肺疾病,肺部感染,给予抗感染、化痰、营养支持治疗。但患者症状无明显改善。外院胸部CT示双下肺间质性改变。入院后复查胸部CT示:双肺透亮度降低,弥漫分布斑片状索条状密度增高影,交织成网格状(图1A)。虽ANCA表现为阴性,但考虑诊断ANCA相关性血管炎,显微镜下多血管炎可能性大。给予甲泼尼龙40 mg,q12h使用,并继续给予抗感染治疗。但患者体温控制仍然不佳,呼吸困难症状无明显减轻,且复查核周型ANCA阳性(1∶80),抗髓过氧化物抗体(MPO):阳性。经患者同意加用环磷酰胺治疗。经积极治疗,患者体温降至正常,呼吸困难症状减轻,3月30日复查胸部CT示:双肺弥漫分布的斑片状索条状密度增高影,较前明显吸收(图1B)。激素及环磷酰胺逐渐减量,治疗过程中检测核周型ANCA为1∶40、1∶10,

(下转73页)

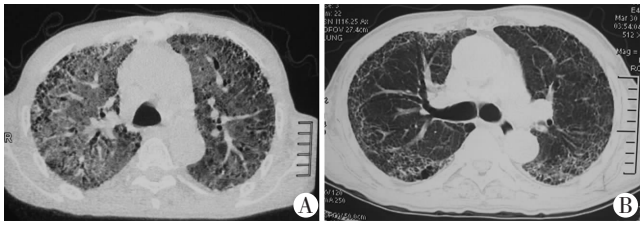
[**基金项目**] 国家临床重点专科建设项目(2012年)
[**通信作者**] 孙耕耘,E-mail:sungengyun@126.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20141208.1340.012.html (2014-12-08)

[6] Colpi G M, Colpi E M, Piediferro G, *et al*. Microsurgical TESE versus conventional TESE for ICSI in non-obstructive azoospermia: a randomized controlled study[J]. Reprod Biomed Online, 2009, 18(3): 315-319.
[7] 唐文豪, 姜辉, 马潞林, 等. 非梗阻性无精子症患者睾丸体积、生殖激素水平与睾丸穿刺取精结果的相关性研究[J]. 中华男科学杂志, 2012, 18(1): 48-51.
[8] 郑菊芬, 施长根. 陈小豹, 等. 非梗阻性无精子症和隐匿精子症与睾丸体积、血 FSH 和 AZF 基因微缺失的相关性分析[J]. 生殖与避孕, 2013, 33(12): 811-815.
[9] 王雨新, 刘晓红, 焦永凤. 无精子症患者血清中 FSH 的测定及临床意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2009, 17(7): 114-115, 131.
[10] Cavallini G, Biagiotti G, Bolzon E. Multivariate analysis to predict letrozole efficacy in improving sperm count of non-obstructive azoospermic and cryptozoospermic patients: a pilot study[J]. Asian J Androl, 2013, 15(6): 806-811.
[11] Ambulkar P S, Sigh R, Reddy M, *et al*. Genetic Risk of Azoospermia Factor (AZF) Microdeletions in Idiopathic Cases of Azoospermia and Oligozoospermia in Central Indian Population[J]. J Clin Diagn Res, 2014, 8(3): 88-91.
[12] Dabaja A A, Schlegel P N. Microdissection testicular sperm extraction: an update[J]. Asian J Androl, 2013, 15(1): 35-39.

(**收稿**:2014-07-19;**修回**:2014-09-03)
(编辑 龙 亮)

(上接 45 页)

胞质型 ANCA 均为阴性。多次复查尿常规、肾功能、ESR 均提示患者病情逐渐好转。上述病情变化均支持显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)诊断。2014 年 5 月复查 ANCA 及 ESR 均为阴性,目前患者一般状态良好。



A:治疗前;B:治疗后

图 1 显微镜下多血管炎患者胸部 CT 表现

2 讨论

MPA 是一种主要累及小血管的系统性坏死性血管炎,可侵犯肾脏、皮肤和肺等脏器的小动脉、微动脉、毛细血管和微小静脉。常表现为坏死性肾小球肾炎和肺毛细血管炎。因其主要累及包括静脉在内的小血管,故现多称为 MPA[1]。

不同病因的 ANCA 相关性血管炎肺脏受累的特点各不相同,MPA 主要表现为肺部浸润影、弥漫性肺间质病变和弥漫性肺泡出血。本例因“发热伴呼吸困难 40 余天”入院,患者肾功能正常,无皮肤改变,同时院外胸部 CT 提示双下肺间质性病变,患者入院后查 ANCA 为阴性,因此,住院初期诊断不明确。但随着疾病的进展,我们发现以下特点:①肺部病变进展迅速;②患者尿常规有隐血、尿蛋白,但不能用肺部感染解释;③经过抗感染治疗,患者症状无明显改善,胸部 CT 提示双肺病变较前进展。

MPA 由于缺乏特异性的临床表现,且如果以肺部症状为主要表现而其他临床症状无特异性时容易误诊,肺间质病变很容易诊断,但容易考虑为结缔组织疾病或特发性肺纤维化而未考虑 MPA 的可能,从而导致该病早期误诊率较高,预后较差。本例患者 ANCA 阴性,考虑其可能为假阴性。ANCA 针对的靶抗原有多种,常见的有 MPO、PR3,但还存在其他 ANCA 亚型,因此,血清 ANCA 阴性的血管炎不能完全排除存在其他类型 ANCA 的可能性[2]。

有学者认为,MPA 患者,尤其是 ANCA 阴性患者的确诊需要依赖病理组织学检查[3]。但该患者住院期间存在呼吸衰竭,不宜行肾脏及肺脏活检,同时患者无皮肤病变,又不可行相对安全的其他组织活检,因此,没有对其进行病理学诊断。该患者以发热、呼吸困难起病,初诊为“肺部感染”,经抗感染治疗无效,但我们通过病史特征、尿常规、胸部 CT 及 ANCA 等检查明确诊断,给予糖皮质激素及免疫抑制剂治疗后,患者症状明显缓解,ANCA 滴度降低,ESR 减慢,胸部 CT 好转,均支持 MPA 的诊断。

MPA 是一种全身多系统受累疾病,临床表现复杂、多变,病情发展迅速,本例首发症状为肺部感染,同时无法行病理学检查,给临床诊断带来困难。通过文献复习,我们认为,对可疑患者应及时完善 ANCA 检查并注意监测结果变化,对 MPA 做到早发现、早诊断,及时用药,可以改善患者预后,减少死亡。

参考文献:

[1] Smyth L, Gaskin G, Pusey C D. Microscopic polyangiitis[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2004, 25(5): 523-533.
[2] Collins C E, Quismorio F P Jr. Pulmonary involvement in microscopic polyangiitis[J]. Curr Opin Pulm Med, 2005, 11(5): 447-451.
[3] Kallenberg C G. The diagnosis and classification of microscopic polyangiitis[J]. J Autoimmun, 2014, 48-49: 90-93.

(**收稿**:2014-07-07;**修回**:2014-10-14)
(编辑 邓强庭)