DOI:10.16016/j.1000-5404.201407117

论著

# 生殖激素水平和睾丸体积对非梗阻性无精症患者精子存在的预测价值

冯 科,张翠莲,李杭生,郭海彬 (450003 郑州,河南省人民医院生殖中心)

[摘要] **目的** 探讨非梗阻性无精症(non-obstructive azoospermia,NOA)患者生殖激素水平、睾丸体积等参数对睾丸内是否存在精子的预测价值,以及可用于预测经皮睾丸精子抽吸术(testicular sperm aspiration,TESA)结果的切点值。**方法** 将我中心男科门诊就诊的133例NOA患者按TESA的结果分为有精子组($n=33$)和无精子组($n=100$),测定生殖激素水平、睾丸体积、精浆果糖、中性-α糖苷酶、染色体、AZF等。**结果** 有精子组和无精子组左侧睾丸体积分别为(9.12±2.25)、(6.25±2.63)mL,右侧睾丸体积分别为(9.23±2.02)、(6.47±2.48)mL,促卵泡生成素(follicle-stimulating hormone,FSH)分别为(9.82±2.09)、(22.62±15.00)mIU/mL,总睾酮(total testosterone,TT)分别为(5.19±0.68)、(4.15±1.82) ng/mL,总睾酮/黄体生成素(T/LH)分别为:0.61±0.19、0.57±0.35,总睾酮/雌激素(T/$E_2$)分别为:162.40±16.66和141.40±93.40。无精子组血清FSH显著高于有精子组,优选的FSH水平切点值为13.31 mIU/mL时,其敏感度为74.1%,特异性为96.2%。FSH水平ROC曲线的AUC为0.850,表明其诊断准确性中等。**结论** 就单一因素而言,FSH水平对于NOA患者预测睾丸内是否有精子发生具有相当重要的价值,并且明显优于睾丸体积;两者的联合应用对非梗阻性无精子症患者预测其睾丸内精子存在更有意义。

[关键词] 非梗阻性无精子症;促卵泡生成素;睾丸体积;预测价值
[中图法分类号] Q579.11; R322.64; R698.2 [文献标志码] A

# Predictive value of reproductive hormone levels and testicular volume for sperm existence in non-obstructive azoospermia patients

Feng Ke, Zhang Cuilian, Li Hangsheng, Guo Haibin (Reproductive Medical Center, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan Province, 450003, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate whether reproductive hormone levels, testicular volume and other parameters can predict the existence of sperm in the patients with non-obstructive azoospermia (NOA), and then be used as cutoff-point for the outcome of testicular sperm aspiration (TESA) so as to provide important clinical information of unnecessary surgical trauma. **Methods** A total of 133 NOA patients admitted in our outpatient center from January 2013 to January 2014 were enrolled in this study. They were divided into 2 group according to the results of TESA, that is, sperm group and non-sperm group. Reproductive hormone levels, testicular volume, seminal fructose, neutral-α glucosidase, chromosome, azoospermia factor (AZF) were detected, and the results were compared between the 2 groups. **Results** There were significant differences in testis volume (left: 9.12±2.25 *vs* 6.25±2.63 mL, right: 9.23±2.02 *vs* 6.47±2.48 mL), follicle-stimulating hormone (FSH, 9.82±2.09 *vs* 22.62±15.00 mIU/mL), total testosterone (TT, 5.19±0.68 *vs* 4.15±1.82 ng/mL), ratio of T/luteotropic hormone (T/LH, 0.61±0.19 *vs* 0.57±0.35), and ratio of T/estrogen (T/$E_2$, 162.40±16.66 *vs* 141.40±93.40) between the sperm group and non-sperm group (all $P<0.01$). The FSH level was significantly higher in the non-sperm group than the sperm group. When the cutoff-point of preferred FSH level was 13.31 mIU/mL, the sensitivity was 74.1% and specificity of 96.2% when compared with the results by TESA, and the area under curve (AUC) of FSH

[基金项目] 河南省卫生厅科技攻关项目(2011020127)
[通信作者] 郭海彬,E-mail:13673631683@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20141205.1530.074.html(2014-12-02)

receiver operating characteristic (ROC) curve was 0.850, indicating that the diagnostic accuracy was moderate. **Conclusion** When a single factor is concerned, FSH level is essential to predict whether there is spermatogenesis in the testis of NOA patients, and its value is superior to testicular volume. However, combination of the 2 factors is more significant in the prediction.

[**Key words**] non-obstructive azoospermia; follicle stimulating hormone; testicular volume; predictive value

Supported by the Tackling Project of Science and Technology Research of Henan Provincial Department of Health (2011020127). Corresponding author: Guo Haibin, E-mail:13673631683@163.com

无精症患者占男性不育的10%~20%,其中包括梗阻性无精症(obstructive azoospermia,OA)和非梗阻性无精症(non-obstructive azoospermia,NOA)。前者可以通过经皮附睾精子抽吸术(percutaneous epididymal sperm aspiration, PESA)和经皮睾丸精子抽吸术(testicular sperm aspiration,TESA)得到精子,而后者因为精子库精子相对匮乏,生育问题未能得到很好的解决。随着显微取精和辅助生殖技术的进步,NOA患者有机会通过卵泡浆内单精子注射技术(intracytoplasmic sperm injection,ICSI)得到血亲子代,但受技术及设备等因素的制约,国内大多数生殖中心尚未开展显微取精和微量精子冷冻技术,况且显微取精需要切开睾丸,创伤较大,破坏其血供,容易形成瘢痕粘连,甚至睾丸萎缩,获精率偏低。如何把取精风险降低,又能使患者最大可能地获得可利用精子?这就需要对NOA患者生精能力给予更客观、科学的评估,对通过外科手术获得精子的概率进行预测。虽然该类手术较小,但是有创的操作,会对患者产生心理及生理上的影响。在临床工作中,能否利用NOA患者的睾丸体积和生殖激素水平等因素预测其睾丸内能否找到精子,以及可能性的大小,这对于该类患者是否需要外科手术取精,以及能否利用试管婴儿技术获得血亲后代十分重要,也可为NOA患者建立无创评估体系提供重要资料。本研究选择我院133例NOA患者的临床资料,分析睾丸大小与生殖激素水平等参数对TESA结果的预测价值,寻找能够通过外科手术发现精子的睾丸体积和生殖激素水平的切点值,以期为NOA患者是否需要接受外科手术治疗提供临床依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象及分组

2013年1月至2014年1月在河南省人民医院生殖中心男科门诊就诊的NOA患者133例,排除染色体为47,XXY的患者,年龄22~41岁,不育年限1~12年,根据世界卫生组织(WHO)《男子不育标准化检查与诊疗手册》[1],通过详细的病史采集、体格检查,采用Prader睾丸模型作比拟法测量睾丸体积,记录其大小。按照WHO《人类精液及精子-宫颈黏液相互作用实验室检验手册》[2],经连续3次以上精液离心后进行沉淀镜检未发现精子,结合精浆果糖、中性α糖苷酶及B超结果排除梗阻性因素。根据睾丸穿刺结果分为无精子组和有精子组。无精子组100例,有精子组33例。所有研究对象签署知情同意书,本研究获医院伦理委员会批准。

### 1.2 睾丸穿刺的方法

所有患者完善术前检查,由本中心同一位男科医师完成手术过程。取平卧位,常规消毒铺巾,左手拇指、食指、中指固定较大一侧睾丸,1%的利多卡因局部浸润麻醉,专用的带侧孔的睾丸穿刺针(一次性无菌溶药20 mL注射器)沿前者的针孔进入睾丸组织,左手挤压睾丸组织,右手负压抽吸组织。若一次获取组织较少,可反复穿刺,将取出的睾丸组织分成2份,1份针刺破碎后在400倍的倒置显微镜下仔细寻找精子,另1份置于Bouins固定液中送病理检查。两份睾丸组织只要发现精子即认为是有精子,否则为无精子。术后局部消毒,纱布固定包扎。

### 1.3 生殖激素测定方法

清晨8:00-10:00空腹抽取静脉血,分离血清后,分别测定促卵泡生成素(follicle stimulating hormone, FSH),黄体生成素(luteinizing hormone, LH),总睾酮(total testosterone, TT),催乳素(prolactin, PRL),雌激素(estrogen, $E_2$),并计算总睾酮/黄体生成素(T/LH)、总睾酮/雌激素($T/E_2$)。德国罗氏公司Elecsys-2010全自动电化学发光免疫分析仪检测,试剂、标准品均由Roche Diagnostics GmbH公司提供。试剂批内和批间变异系数分别<3.0%。

### 1.4 AZF基因微缺失检测方法

序列标签(STS)位点根据欧洲男科学协会(EAA)和欧洲分子遗传实验质控协作网(EMQN)推荐的标准设计,分别为AZFa区的sY84(326 bp)和sY86(320 bp)、AZFb区的sY127(274 bp)和sY134(301 bp)、AZFc区的sY254(400 bp)和sY255(126 bp),由Invitrogen公司合成。每个样品分为A、B组进行多重PCR实验,A组包括sY254、sY86、sY127,B组包括sY84、sY134、

sY255。PCR 反应总体系为 10 μL,包括去离子水、缓冲液、dNTP、DNA 聚合酶及模板。PCR 扩增条件:95 ℃预变性 15 min,95 ℃变性 30 s,57 ℃退火 60 s,72 ℃延伸 60 s,共 35 个循环,72 ℃延伸10 min,最后 4 ℃保温。取 PCR 扩增产物 5 μL,加 1 μL 6 × 上样缓冲液,在 3.0% 的琼脂糖凝胶上电泳,100 V 电压电泳 45 min,紫外灯下观察分析。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组数据间的差异比较采用非参数检验。通过 Logistic 回归分析,筛选出与患者行睾丸穿刺活检发现精子相关程度较高的指标为 FSH($\chi^2 = 29.468$, $P < 0.01$)。应用受试者工作特征曲线(receiver operating curve,ROC)对 NOA 患者睾丸体积、FSH 等数值进行优选,寻找最佳切点值,绘制 ROC 曲线,计算 ROC 曲线下的面积(area under the curve,AUC)来判断监测方法的优劣。

## 2 结果

### 2.1 睾丸体积和生殖激素水平

研究对象的年龄、睾丸体积和生殖激素水平等参数统计学比较结果见表 1。2 组之间 FSH、睾丸体积、TT、T/LH 和 T/$E_2$ 差异都具有统计学意义,FSH 尤为显著($P < 0.01$)。我院生殖中心男科实验室生殖激素的正常参考范围,FSH:1.5 ~ 12.4 mIU/mL,LH:1.7 ~ 8.6 mIU/mL,PRL:4.04 ~ 15.2 ng/mL,TT:2.8 ~ 8 ng/mL,$E_2$:7.63 ~ 42.6 pg/mL。

### 2.2 睾丸体积、生殖激素水平参数对睾丸穿刺结果的预测

采用 Logistic 回归分析检验发现:FSH 对预测 NOA 患者睾丸内是否存在精子的拟合优度最佳(Wald $\chi^2 = 23.592$, $P < 0.01$),其次为睾丸体积($\chi^2 = 21.173$, $P < 0.01$),再者为 T/LH(Wald $\chi^2 = 20.413$, $P < 0.01$),其他参数在回归分析模型中拟合度不佳。

### 2.3 利用 ROC 曲线优选生殖激素水平的切点值

假设以睾丸穿刺结果为“金标准”,优选睾丸体积和生殖激素水平预测穿刺结果的切点值。以睾丸穿刺结果为状态变量,分别以睾丸体积和生殖激素水平及相关参数为检验变量建立 ROC 曲线(图 1)。利用 ROC 曲线分析各个数值切点的敏感性和特异性。当 FSH 的切点值为 13.31 mIU/mL 时,其敏感度为 74.1%,特异性为 96.2%。睾丸体积切点值为 8.5 mL,其敏感度为 68%,特异性为 93.8,提示睾丸体积对 NOA 患者诊断预测能力中等。另外,LH、PRL、T、T/LH、T/$E_2$ AUC 分别为 0.470、0.429、0.657、0.637、0.669。

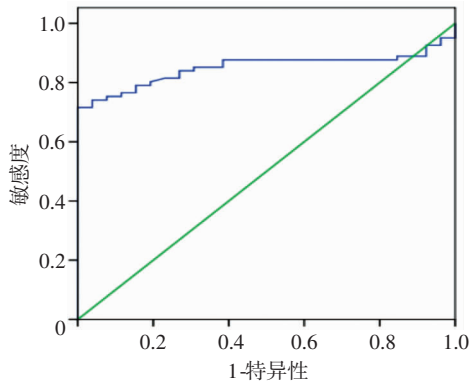



**图 1 促卵泡生成素 ROC 曲线的切点值**(AUC = 0.850)

### 2.4 2 组数据中 AZF 基因微缺失的分布情况

无精子症组 AZF 缺失患者高于有精子症组,其中联合缺失高达 7%。有精子组 AZF 基因微缺失多集中在 c 区(表 2)。

**表 2 AZF 基因微缺失在有精子组和无精子组中的分布**[%(例)]

| 组别 | $n$ | AZFc | AZFa | AZFa + b | AZFb + c |
|---|---|---|---|---|---|
| 有精子组 | 33 | 9.09(3/33) | 3.03(1/33) | 0(0/33) | 3.03(1/33) |
| 无精子组 | 100 | 0(0/100) | 4(4/100) | 3(3/100) | 4(4/100) |

## 3 讨论

精子的发生是一个复杂的过程,其中涉及有丝分裂和减数分裂,并且还有 40 多种酶的参与。这一过程发生在睾丸内部,通过血睾屏障和人体的免疫系统隔离,有其相对的独立性。非梗阻性无精症是一种最严重的精子发生障碍,目前对它的评估和治疗还是一种严峻的挑战。虽然对它的诊断有一套完整的方案,但是对非梗阻性无精症患者来说在临床中通过药物治疗和外科手术找到精子的机会还是很小。对这类患者来说,不管是传统的 TESA 还是睾丸切开显微取精术(micro-TESE),都有创伤,会给患者造成一定的生理和心理上的影响,尤其是术后未发现精子的时候。为了避免给患者带来不必要的创伤,如何从临床和实验室指标来预测精子的发生及发生的可能性,仍需深入研究。

下丘脑-垂体-睾丸性腺轴对精子的发生起着重要的调控作用。下丘脑分泌 GnRH,GnRH 激活垂体前叶的腺苷酸环化酶,刺激垂体前叶分泌 FSH 和 LH。FSH

**表 1 2 组患者的年龄、睾丸体积、生殖激素水平等参数的比较**($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | $n$ | 年龄(岁) | 左睾丸(mL) | 右睾丸(mL) | FSH(mIU/mL) | LH(mIU/mL) | PRL(ng/mL) | TT(ng/mL) | $E_2$(pg/mL) | T/LH | T/$E_2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有精子组 | 33 | 28.27 ± 3.56 | 9.12 ± 2.25 | 9.23 ± 2.02 | 9.82 ± 2.09 | 8.56 ± 1.77 | 16.23 ± 4.14 | 5.19 ± 0.68 | 31.29 ± 4.90 | 0.61 ± 0.19 | 162.40 ± 16.66 |
| 无精子组 | 100 | 28.63 ± 4.44 | 6.25 ± 2.63 | 6.47 ± 2.48 | 22.62 ± 15.00 | 9.30 ± 6.12 | 16.43 ± 9.06 | 4.15 ± 1.82 | 32.87 ± 13.19 | 0.57 ± 0.35 | 141.40 ± 93.40 |
| $P$ 值 | | 0.632 | 0.001 | 0.001 | < 0.01 | 0.403 | 0.882 | < 0.01 | 0.409 | 0.002 | 0.003 |

主要作用于精子成熟的最后阶段,促进次级精母细胞发育为精子细胞和精子,刺激支持细胞发育,并促进其产生一种能结合雄激素的蛋白质,通过这种蛋白质,使生殖细胞获得稳定高浓度的雄激素,促进生殖细胞发育分化为成熟的精子。精子的发生和维持,需要垂体分泌的FSH和睾丸间质细胞分泌的睾酮的协同作用。多数学者都在关注FSH与非梗阻性无精症的相关性研究,寻找促使精子发生的相关因素,试图建立非梗阻性无精症的无创伤评估体系。对非梗阻性无精子症的诊断,睾丸组织的穿刺病理检查结果仍是重要的一环。国外有文章报道针对非梗阻性无精症患者采用micro-TESE获取精子的概率达到了50.3%[3]。随着国内外显微取精技术的发展,越来越多的非梗阻性无精症患者会愿意接受显微手术治疗,进而通过微量精子冷冻和单精子卵细胞浆内注射技术获取后代,但是目前国内仍有部分生殖中心因人员、设备及技术等因素尚未开展显微取精技术和微量精子冷冻技术。本研究主要利用生殖激素水平和睾丸体积及相关参数来预测精子存在的可能性,避免非梗阻性无精症患者接受不必要的外科手术治疗,节约有限的医疗资源,减轻患者经济及精神上的压力。

Ramasamy等[4]通过睾丸切开显微取精术研究792例非梗阻性无精症患者,按FSH水平将患者分为4组:<15 IU/mL、15≤FSH<30 IU/mL、30≤FSH<45 IU/mL、≥45 IU/mL,比较发现FSH<15 IU/mL组的患者获取成熟精子的机会显著大于FSH≥15 IU/mL组。Chen等[5]通过对208例非梗阻性无精症患者行FSH检验和TESA手术进行了一项前瞻性研究,按照TESA是否找到成熟精子分为两组,寻找FSH的切点值为19.4 mIU/mL,等于或高于此值的患者没有发现精子。本研究发现在各个参数中FSH对预测非梗阻性无精症患者睾丸内是否存在精子价值最大,通过ROC曲线分析其切点值为13.31 mIU/mL,大于此值即认为睾丸内无可利用精子,小于此值认为睾丸内能发现可利用精子,其敏感度为74.1%,特异性为96.2%。

根据以往的临床经验和文献显示睾丸的体积大小跟睾丸的生精功能是呈正相关的,在无精子症患者中睾丸体积<6 mL就认为精子发生的可能性非常小。Golpi等[6]研究发现当睾丸体积≥12 mL时,在非梗阻性无精症患者发现精子的机会为61.11%,当8 mL≤睾丸体积<12 mL时,机会为48.21%,当睾丸体积<8 mL时,机会为42.19%。同时他认为睾丸体积对于预测精子是否存在是个有意义的参数。有学者认为睾丸体积比FSH对非梗阻性无精子症患者睾丸内精子发生的预测价值更大[7],但本研究发现睾丸体积对预测精子是否存在的价值低于FSH。随着生精功能障碍程度的加重,睾丸体积的缩小趋势就越明显[8],从本研究的ROC曲线结果看,当非梗患者的睾丸体积>8.5 mL时,找到精子的可能性较大,反之较小。它的预测价值低于FSH,但明显优于其他参数。这一研究结果与王雨新等[9]的研究一致。但是比Golpi等[6]研究的能发现精子的睾丸体积偏高,考虑可能是手术取精的方式不同,前者手术取精方式更为精细。从FSH和睾丸体积对精子存在的预测价值看,作者认为两者的联合应用对非梗患者将更有意义。

在睾丸内部,促黄体生成素作用于间质细胞的黄体生成素受体,使其分泌睾酮,睾酮反过来也会抑制LH的分泌。睾酮和雄烯二酮经过芳香化酶的作用转化为雌酮和雌二醇,两者之间的平衡以及平衡的持续将有益于精子的发生。Cavallini等[10]研究来曲唑在非梗患者中的作用,发现$T/E_2<10$的患者服用后精子的数量明显增多,可能是受益于$T/E_2$趋于更合理的比例。

本研究结果显示染色体异常和生精因子的微缺失可以作为一个独立的预测睾丸内是否存在精子的参数。Ambulkar等[11]研究发现在印度中部地区Y染色体微缺失在重度少弱精子症和无精子症患者中占有8.33%,其中AZFc缺失高达84.6%。Dabaja等[12]发现AZFc缺失的患者通过显微镜下睾丸切开发现精子的机会为72%,而AZFa、AZFb缺失的患者却没有找到精子。郑菊芬等[8]研究发现AZF基因微缺失概率与生精障碍程度无高度相关性,但是NOA患者中AZF基因微缺失概率达到15%以上,AZF基因微缺失可能是NOA患者的主要遗传原因。本研究中无精子组AZF缺失患者明显高于有精子组,无精子组AZF的联合缺失达到7%。提示在临床工作中,一旦发现AZF的联合缺失,最好不行外科手术寻找精子。

## 参考文献:


[1] Rowe P J, Comhaire F H, Hargreave T B, 等. 世界卫生组织男性不育标准化检查与诊疗手册[M]. 李铮, 张忠平, 黄冀然, 等. 译. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 43-44.

[2] 国家人口和计划生育委员会科学技术研究所、中华医学会男科学分会、中华医学会生殖医学分会精子库管理学组. 世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 35-36.

[3] Esteves S C. Microdissection testicular sperm extraction (micro-TESE) as a sperm acquisition method for men with nonobstructive azoospermia seeking fertility: operative and laboratory aspects[J]. Int Braz J Urol, 2013, 39(3): 440-441.

[4] Ramasamy R, Lin K, Gosden L V, *et al*. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction[J]. Fertil Steril, 2009, 92(2): 590-593.

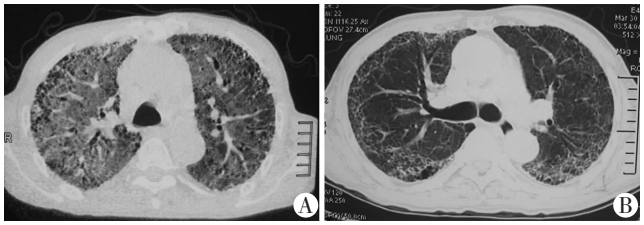
[5] Chen S C, Hsieh J T, Yu H J, *et al*. Appropriate cut-off value for follicle-stimulating hormone in azoospermia to predict spermatogenesis[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2010, 8: 108.

[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)