论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201410124

狼疮肾炎合并抗中性粒细胞胞浆抗体阳性的临床分析

王 渊,黄 鑫,张 均,刘 力,钱 丹,唐 莎,张 莹,赵景宏,黄云剑,张静波 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院肾内科)

[摘要] **目的** 探讨狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)合并抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)阳性患者的临床病理特征及预后。**方法** 回顾性分析2011-2013年我院肾内科穿刺活检确诊的154例LN患者的临床表现及肾脏病理。采用欧蒙印迹法及间接免疫荧光法测定患者血清中的ANCA,分为ANCA阳性组和ANCA阴性组,比较两组患者流行病学、临床表现、实验室检查、肾脏病理、疾病活动度以及预后情况之间的差异。**结果** ANCA阳性的LN患者26例(16.88%),其中MPO-ANCA 24例,PR3-ANCA 2例;ANCA阴性的LN患者128例。26例ANCA阳性的LN患者,脱发、口腔溃疡、光过敏及皮损的发生率明显高于ANCA阴性组(P值分别为0.007、0.016、0.022);抗核小体抗体及抗心磷脂抗体的发生率明显高于ANCA阴性组(P值分别为0.001、0.005);补体C3水平明显低于ANCA阴性组($P=0.034$)。ANCA阳性组肾脏病理的肾小球球性硬化发生率及硬化比例、慢性指数(chronic index,CI)评分显著高于ANCA阴性组(P值分别为0.003、0.004、0.013),而病理类型分布、新月体形成、血管袢坏死、微血栓形成、肾小管萎缩及肾间质纤维化、活动指数(activity index,AI)评分、肾小管损伤(tubular interstitial lesion,TIL)评分、狼疮活动度(SLEDAI)评分两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。ANCA阳性组尿蛋白转阴率明显低于ANCA阴性组($\chi^2=7.421$, $P=0.006$),两组间死亡率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** ANCA阳性的LN患者易出现脱发、口腔溃疡、光过敏及皮损,肾脏病理可逆程度及预后较差,需早期积极治疗。

[关键词] 抗中性粒细胞胞浆抗体;狼疮肾炎;病理;预后
[中图法分类号] R181.32; R392.3; R593.242 [文献标志码] A

Clinical analysis of lupus nephritis with positive anti-neutrophil cytoplasmic antibodies

Wang Yuan, Huang Xin, Zhang Jun, Liu Li, Qian Dan, Tang Sha, Zhang Ying, Zhao Jinghong, Huang Yunjian, Zhang Jingbo (Department of Nephrology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinicopathological features and outcomes of lupus nephritis (LN) with being positive to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). **Methods** Clinical data of 154 patients with LN who underwent renal biopsy in our department from January 2011 to December 2013 were collected and analyzed retrospectively. According to the results of EUROBlot and indirect immunofluorescence staining, the patients were divided into 2 groups. ANCA-positive and ANCA-negative. The clinical manifestations, laboratory examinations results, pathologic features, systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) and prognosis were compared between ANCA-positive and ANCA-negative groups. **Results** Among all the patients presented in this study, there were 26 patients (16.88%) positive to ANCA [including 24 cases positive to myeloperoxidase (MPO)-ANCA and 2 cases positive to proteinase 3 (PR3)-ANCA], and 128 LN patients negative to ANCA. The incidences of alopecia, oral ulcer, photosensitivity and skin lesion were obviously higher in the positive group than the negative one ($P<0.007$, 0.016, 0.022). So

[基金项目] 第三军医大学临床科研基金(2011XLC37)
[通信作者] 张静波,E-mail:cqzhangjb@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20141208.1334.007.html(2014-12-08)

were the frequencies of being positive to anti-nucleosome antibody and anti-cardiolipin antibody ($P<0.001$, 0.005). But the level of C3 was significant lower in the former than the latter groups ($P=0.034$). The incidence and percentage of glomerular sclerosis and chronic index (CI) were higher in positive group than the negative group ($P<0.003$, 0.004, 0.013). There were no significant differences in pathological types, activity index (AI), tubular interstitial lesion (TIL), SLEDAI, and severities of crescent formation, vascular loop necrosis, micro thrombosis, renal tubular atrophy and renal interstitial fibrosis between the 2 groups ($P>0.05$). The mortality showed no significant difference either ($P>0.05$). The negative conversion rate of proteinuria was obviously lower in the positive than the negative groups (*Chi* square = 7.421, $P=0.006$). **Conclusion** Alopecia, oral ulcer, photosensitivity and skin lesion are more common in LN patients with positive ANCA. They also have worse renal pathological degree of reversibility and poorly outcomes. So the patients need to be treated as early as possible.

[**Key words**] antineutrophil cytoplasmic antibodies; lupus nephritis; pathology; prognosis

Supported by the Clinical Scientific Research Foundation of Third Military Medical University (2011XLC37). Corresponding author: Zhang Jingbo, E-mail: cqzhangjb@163.com

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种弥漫性、全身性自身免疫病,可累及全身多个器官及系统[1];血清中可检测到多种自身抗体和免疫学异常,多发生继发性血管炎。肾脏累及时称为狼疮肾炎(lupus nephritis,LN)。抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibodies,ANCA)作为新近发现的自身抗体,与系统性小血管炎(Systemic small vessel vasculitis,SSV)密切相关[2],而此类患者的病情大多较重,常可引起肾脏受累,易导致急进型肾小球肾炎,预后较差[3-4]。近年来,国内外一些研究报道在SLE患者外周血中可检测出ANCA[5-6],且ANCA阳性的SLE患者更易发生LN[7],病情更为严重。SLE患者常可合并小血管炎,多数表现为皮肤血管炎,病情较轻,但当合并ANCA后一部分患者病情往往进展较快,出现难以逆转的肾脏损害,但ANCA与SLE患者临床病理表现的相关性仍存在一定争议,且LN患者合并ANCA的预后情况尚不明确。本研究回顾性分析我院154例LN患者的临床及病理资料,探讨ANCA与LN临床病理的关系,提高对此类患者的认识,以期为临床工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2011-2013年在本科住院的154例LN患者的临床及病理资料。收集患者的性别、年龄、病程、临床表现(如面部红斑、脱发、光过敏、关节疼痛、口腔溃疡、浆膜炎、神经系统受累、水肿)等资料。患者均符合1997年美国风湿病学会修订的SLE诊断标准,并行肾活检证实为LN,排除药物性狼疮,以及丙基硫氧嘧啶、青霉胺、肼屈嗪等药物所致ANCA假阳性。SLE病情活动性的评估以国际通用的系统性红斑狼疮活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index,SLEDAI)为SLE活动性判断标准。本研究获医院伦理委员会批准,因本研究为回顾性分析,伦理审查不要求患者及其家属签署知情同意书。

1.2 实验室资料

包括血常规、尿常规、24 h尿蛋白定量、血浆白蛋白、血肌酐、血尿酸、补体C3、免疫球蛋白、抗核抗体谱、ANCA、抗心磷脂抗体等。血清ANCA、抗核抗体谱及抗心磷脂抗体采用欧蒙印迹法联合间接免疫荧光法检测,试剂购自德国欧蒙公司。

1.3 肾脏病理资料

对所有患者肾组织进行常规光镜、免疫荧光和电镜检查。光镜观察肾组织,经石蜡包埋,常规行HE、PAS、PASM-Masson及Masson三染色。免疫荧光观察肾组织IgG、IgA、IgM、C3沉积强度及部位。观察肾组织肾小球新月体形成、球性硬化、血管袢坏死、微血栓及肾小管间质萎缩、纤维化、炎细胞浸润等病变。病理分型采用2003年国际肾脏病学会(ISN)和肾脏病理学会(PRS)修订的LN病理分型标准。对光镜所见肾脏病变的活动性、慢性化程度及肾间质损伤用半定量方法按无、轻、中、重度进行判定,并以活动指数(activity index,AI)、慢性指数(chronic index,CI)及肾小管损伤(tubular interstitial lesion,TIL)评分表示,病理评分由2位高年资病理专科医师进行。

1.4 治疗方案

患者入院后均接受激素或激素联合免疫抑制治疗。激素方案:泼尼松1 mg/(kg·d),口服,6~8周后逐渐减量至10 mg/d维持;或甲泼尼龙0.5~1.0 g/d,连续3 d静脉冲击治疗,后续口服泼尼松1 mg/(kg·d)逐渐减量。免疫抑制剂方案:环磷酰胺静脉治疗(0.5~0.75 g/m^2,静滴,每个月1次,或口服50 mg,每天1次,总量为6.0~12.0 g);吗替麦考酚酯1.5~2.0 g/d,口服,疗程至少6个月;雷公藤多甙20 mg/次,

每天3次。

1.5 相关定义

(1)白细胞减少:白细胞 $<4\times10^9$/L。(2)血小板减少:血小板 $<100\times10^9$/L。(3)贫血:血红蛋白 <110 g/L(女性),血红蛋白 <120 g/L(男性)。(4)血尿:RBC >3 个/HP。(5)白细胞尿:WBC >5 个/HP。(6)低蛋白血症:血浆白蛋白 <35g/L。(7)尿蛋白转阴:连续3个月尿常规尿蛋白检测阴性。(8)ANCA分型及靶抗原分类:ANCA根据间接免疫荧光检测可分为细胞浆型ANCA(cytoplasmic ANCA,cANCA)、核周型ANCA(pernuclear ANCA,pANCA);根据酶联免疫吸附法,常见的靶抗原有蛋白酶3(proteinase 3,PR3)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase,MPO);cANCA的靶抗原为PR3,而pANCA的靶抗原为MPO[8]。(9)AI、CI及TIL评分:AI观察6项指标,包括毛细血管内皮增生、纤维素样坏死和/或细胞核碎裂、细胞性新月体、透明血栓和/或白金耳改变、白细胞浸润和间质炎性细胞浸润;CI观察4项指标包括肾小球硬化(节段或全球)、纤维性新月体、间质纤维化和肾小管萎缩;TIL观察4项指标包括肾小管变性坏死、肾小管萎缩、间质炎性细胞浸润和间质纤维化。无病变评分为0分;病变≤25%为轻度,评为1分;病变 >25% 但≤50%为中度,评为2分;病变 >50% 为重度,评为3分。其中AI中的第2、3项可双倍计分,因此AI评分范围为0~24分,CI评分范围为0~12分、TIL评分范围为0~12分[9]。

1.6 统计学分析

数据录入采用Excel软件,采用SPSS 18.0统计软件,定量正态分布资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,偏态分布资料采用中位数(四分位间距)[$M(Q_R)$]表示,不满足正态分布的两独立样本的均值比较采用非参秩和检验。定性资料用率表示,两组间率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 患者基本资料分析

154例LN患者中ANCA阳性有26例(16.88%),其中MPO-ANCA 24例,PR3-ANCA 2例。26例ANCA阳性的LN患者中位年龄35(23~51)岁,包括男性4例,女性22例;中位病程4(1~12)个月。ANCA阴性组患者128例,中位年龄36(24~45)岁,包括男性7例,女性121例;中位病程3(1~24)个月。ANCA阳性组与ANCA阴性两组间在性别($P=0.092$)、年龄($P=0.516$)、病程($P=0.574$)分布上差异无统计学意义。

2.2 临床表现比较

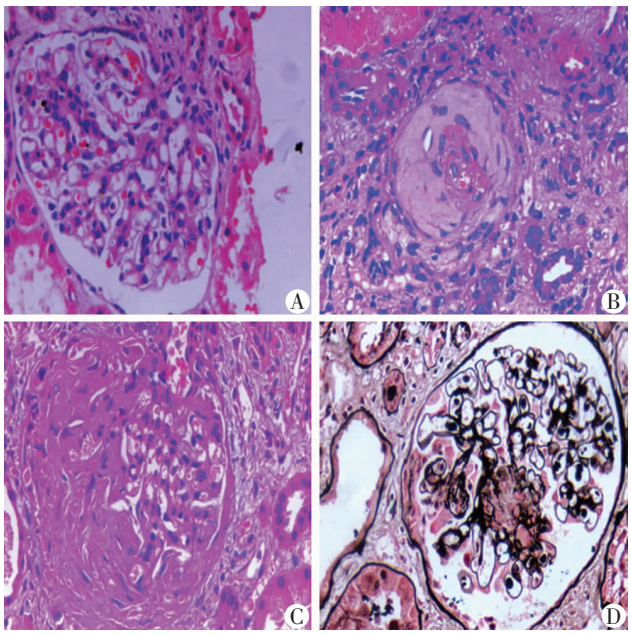
ANCA阳性组脱发、口腔溃疡、光过敏及皮损发生率高于ANCA阴性组(P 值分别为0.007、0.016、0.022),而面部红斑、关节疼痛、胸膜炎、发热、水肿、贫血等临床表现两组间无差异($P>0.05$,表1)。

2.3 实验室资料比较

ANCA阳性组补体C3水平较ANCA阴性组明显降低($Z=-2.123$,$P=0.034$),两组患者白细胞计数、红细胞计数、血小板计数、血红蛋白、血沉、血清白蛋白、血肌酐、尿酸、24 h尿蛋白定量、IgG差异无统计学意义($P>0.05$,表2)。自身抗体检测方面,ANCA阳性组抗核小体抗体、抗心磷脂抗体阳性率显著高于ANCA阴性组(P 值分别为0.001、0.005),而抗dsDNA抗体、抗核糖体P蛋白抗体、抗Sm抗体、抗SSA、抗Ro-52、抗SSB、抗U1RNP阳性率两组间差异无统计学意义($P>0.05$,表3)。

2.4 肾脏病理资料及活动指数评分比较

两组患者在不同类型病理分布上差异无统计学意义($P>0.05$)。ANCA阳性组在肾小球球性硬化发生率及硬化比例上明显高于ANCA阴性组(P 值分别为0.003、0.004)。两组患者细胞性新月体、纤维细胞性新月体、纤维性新月体、血管袢坏死、微血栓形成、肾小管萎缩及肾间质纤维化没有明显统计学差异($P>0.05$,细胞性新月体、纤维细胞性新月体、纤维性新月体因例数较少,未进行比例分析)。ANCA阳性组CI值显著高于ANCA阴性组($Z=-2.477$,$P=0.013$);SLEDAI值、AI值及TIL值两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见图1、表4。



A:ANCA阴性组,可见肾小球系膜细胞轻度增生(HE ×400);B:ANCA阳性组,可见肾小球球性硬化,肾间质炎细胞灶性浸润(HE ×400);C:ANCA阳性组,可见肾小球纤维性新月体形成(HE ×400);D:ANCA阳性组,可见肾小球节段性血管袢坏死(PASM ×400)

图1 狼疮肾炎患者肾脏组织病理变化

表1 两组患者临床表现比较[例(%)]

组别	n	白细胞减少	贫血	血小板减少	血尿	脓尿	低蛋白血症	面部红斑
ANCA阴性组	128	48(37.50%)	85(66.41%)	30(23.44%)	113(88.28%)	45(35.16%)	103(80.47%)	15(11.72%)
ANCA阳性组	26	12(46.15%)	16(61.54%)	6(23.08%)	22(84.62%)	11(42.31%)	21(80.77%)	4(15.38%)
χ^2或Z值		0.681	0.078	0.002	-	0.478	0.001	-
P值		0.409	0.78	0.968	0.531	0.49	0.972	0.531

组别	n	光过敏及皮损	脱发	口腔溃疡	关节痛	胸膜炎	神经症状	发热	水肿
ANCA阴性组	128	9(7.03%)	4(3.13%)	3(2.34%)	15(11.72%)	14(10.94%)	0(0.00%)	8(6.25%)	84(65.63%)
ANCA阳性组	26	5(19.23%)	5(19.23%)	4(15.38%)	5(19.23%)	3(11.54%)	2(7.69%)	2(7.69%)	15(57.69%)
χ^2或Z值		-	-	-	-	-		-	0.592
P值		0.022	0.007	0.016	0.337	1	*	0.677	0.442

-:采用Fisher确切概率法计算;*:因阴性组病例数太少未行比较

表2 两组患者实验室检查结果比较[M(QR)]

组别	n	白细胞计数(10^9/L)	红细胞计数(10^{12}/L)	血小板计数(10^9/L)	血红蛋白(g/L)	血沉(mm/h)
ANCA阴性组	128	4.63(3.47, 6.45)	3.55(2.78, 4.09)	143(102, 199)	100(80, 115)	39.00(20.00, 66.75)
ANCA阳性组	26	4.43(3.08, 6.41)	3.17(2.48, 3.91)	140(102, 173)	91(75, 113)	51.50(26.50, 79.75)
Z值		-0.417	-1.517	-0.574	-0.953	-1.365
P值		0.677	0.129	0.566	0.341	0.172

组别	n	补体C3(g/L)	IgG(g/L)	血清白蛋白(g/L)	血肌酐(μmol/L)	血尿酸(μmol/L)	24 h尿蛋白定量(g/24 h)
ANCA阴性组	128	0.41(0.27, 0.60)	11.70(8.97, 16.53)	26.05(21.90, 33.25)	62.90(46.73, 101.38)	362(283, 454)	1.79(0.86, 3.79)
ANCA阳性组	26	0.28(0.18, 0.47)	13.45(8.50, 19.20)	26.7(22.8, 32.275)	80.00(50.58, 194.55)	409(299, 507)	2.30(0.76,4.59)
Z值		-2.123	-0.89	-0.273	-1.457	-1.242	-0.912
P值		0.034	0.374	0.785	0.145	0.214	0.362

表3 两组患者自身抗体比较[例(%)]

组别	n	抗ds-DNA抗体	抗核小体抗体	抗心磷脂抗体	抗核糖体P蛋白	抗Sm抗体	抗SSA抗体	抗Ro-52抗体	抗SSB抗体	抗U1RNP抗体
ANCA阴性组	128	46(35.94%)	23(17.97%)	11(8.59%)	39(30.47%)	17(13.28%)	79(61.72%)	32(25%)	23(17.97%)	56(43.75%)
ANCA阳性组	26	13(50%)	14(53.84%)	8(30.77%)	12(46.15%)	7(26.92%)	15(57.69%)	11(42.31%)	3(11.54%)	12(46.15%)
χ^2值		1.808	15.239	-	2.4	0.147	3.217	0.051		
P值		0.179	0.001	0.005	0.121	0.133	0.701	0.073	0.571	0.082

-:采用Fisher确切概率法计算

表4 两组患者间肾脏病理及活动度比较

项目	n	Ⅰ型[例(%)]	Ⅱ型[例(%)]	Ⅲ型[例(%)]	Ⅳ型[例(%)]	Ⅴ型[例(%)]	Ⅲ+Ⅴ型[例(%)]
ANCA阴性组	128	7(5.47%)	16(12.50%)	19(14.84%)	11(8.59%)	23(17.99%)	23(17.99%)
ANCA阳性组	26	0(0.00%)	3(11.54%)	6(23.08%)	4(15.38%)	3(11.54%)	5(19.23%)
χ^2或Z值			—	—	—	—	—
P值		*	1	0.379	0.285	0.571	1

项目	n	Ⅳ+Ⅴ型[例(%)]	肾小球球性硬率[例(%)]	硬化比例[M(QR)]	细胞性新月体[例(%)]	纤维细胞性新月体[例(%)]	纤维性新月体[例(%)]	血管袢坏死[例(%)]
ANCA阴性组	128	29(22.65%)	32(25.00%)	0(0, 28.85%)	19(14.84%)	7(5.47%)	7(5.47%)	27(21.09%)
ANCA阳性组	26	5(19.23%)	14(53.85%)	6.27%(0,12.78%)	3(11.54%)	2(7.69%)	2(7.69%)	6(23.08%)
χ^2或Z值		0.147	8.584	-2.851	—	—	—	0.05
P值		0.701	0.003	0.004	1	0.648	0.648	0.822

项目	n	微血栓形成[例(%)]	小管萎缩[例(%)]	间质纤维化[例(%)]	SLEDAI[M(QR)]	AI[M(QR)]	CI[M(QR)]	TIL[M(QR)]
ANCA阴性组	128	5(3.91%)	30(23.44%)	24(18.75%)	12(10,14)	1(0,2)	0(0,1)	1(1, 3)
ANCA阳性组	26	1(3.85%)	6(23.08%)	8(30.78%)	3(11.54%)	1(0,3)	1(0,2.5)	1(1, 2)
χ^2或Z值		—	0.002	1.896	-1.597	-0.469	-2.477	-0.567
P值		1	0.968	0.168	0.11	0.639	0.013	0.571

-:采用Fisher确切概率法计算;*:因阴性组数量太少未比较

2.5 预后情况

26例ANCA阳性组患者随访3~30(13.4±7.8)个月,其中1例死于感染,1例进行肾脏移植,5例患者尿蛋白转阴(19.2%);128例ANCA阴性组患者,9例失访,余119例患者随访1~39(16.0±9.4)个月,其中死亡4例(2例死于心衰,2例死于感染),59例尿蛋白转阴(46.1%)。两组患者随访时间及死亡率差异无统计学意义($P>0.05$),但ANCA阴性组尿蛋白转阴率明显高于ANCA阳性组($\chi^2=7.421$, $P=0.006$)。

3 讨论

SLE作为一种典型的自身免疫性疾病,患者体内可检测出多种特异性自身抗体,约有100多种自身抗体和疾病发生相关[10]。临床SLE患者常伴随ANCA抗体出现。ANCA与系统性小血管炎的发生密切相关,而小血管炎又是SLE常见的病理特征之一,但两者之间有较多差异。SLE单纯出现继发性血管炎时,通常表现为ANA和抗ds-DNA抗体在血管壁形成循环免疫复合物沉积,肾脏病理表现为系膜、内皮下、血管壁的免疫复合物沉积,导致弥漫性增生性改变。而由ANCA引起的血管炎病变表现为寡免疫复合物沉积,肾小球病变常表现为局灶和节段的坏死性病变,导致肾小球毛细血管襻坏死及新月体形成。因此目前多数学者认为当SLE合并了ANCA阳性支持SLE与AAV重叠综合征的学说[11]。当SLE合并ANCA阳性时更需要积极强有力的免疫抑制治疗。国外文献报道15%~20% SLE患者的外周血中可以检测到ANCA,其主要为pANCA[12],本组LN患者ANCA阳性率为16.88%,其中pANCA占92.31%,与国外报道[12]基本相符。

ANCA是一种针对中性粒细胞和单核细胞胞浆中PR3、MPO、组织蛋白酶(CG)、溶菌酶(LY)、乳铁蛋白(LF)等自身抗体的总称。目前ANCA与SLE患者临床病理之间的联系存在着许多争议。Pan等[7]对60例SLE患者研究发现,合并ANCA阳性患者的神经精神症状、浆膜炎的发生率明显增高,SLEDAI值也升高,且SLE合并LN中ANCA的检出率较SLE未出现LN高。欧洲一项多中心研究发现,关节炎、浆膜炎、网状青斑、静脉血栓的发生率在ANCA阳性的LN患者中显著升高,但ANCA和疾病活动度之间没有明显关系[13]。然而,Molnar等[14]报道ANCA与SLE患者临床症状及疾病活动度之间没有关联性。近年来,LN合并ANCA肾脏病理表现的研究较少。Nasr等[15]报道了10例LN合并ANCA的患者,其中肾脏病理以节段坏死及大量细胞性新月体形成为主要表现;Yu等[16]回顾性分析了152例LN Ⅳ-G型患者,发现合并ANCA阳性的患者肾脏病理多表现为新月体肾炎。本研究发现,ANCA阳性组LN患者脱发、口腔溃疡、光过敏及皮损发生率较ANCA阴性组明显升高;在两组病程、病理分布、SLEDAI值没有明显差异的情况下,ANCA阳性组的肾小球球性硬化发生率及硬化比例、CI值较ANCA阴性组明显增高,而AI值没有明显差异,说明ANCA与LN患者肾脏病变的慢性化程度存在一定的联系。分析出现差异的原因,可能因人群种族、病例数量及入选标准不同所致,而患者肾脏病理CI值明显升高,考虑可能为ANCA阳性的病情进展较快,易导致组织纤维化所致,由此也提示了及早进行免疫抑制治疗的重要性。

关于此类患者自身抗体与ANCA相关性的研究也存在着不同的结果。余永武等[6]关于261例LN的研究发现,合并ANCA的患者抗Sm抗体检出率明显升高;而另一项研究则显示抗ds-DNA抗体的检出率显著升高[17]。欧洲基于566例患者的研究发现抗ds-DNA及抗Sm抗体与ANCA没有明显关系[13]。本研究则显示ANCA阳性组抗核小体抗体、抗心磷脂抗体阳性率显著高于阴性组,而抗ds-DNA抗体及抗Sm抗体两组间没有明显差异。既往研究往往只关注与SLE疾病诊断及活动度相关的ds-DNA抗体、抗Sm抗体的研究,其他自身抗体研究较少,加之种族人群及治疗情况的不同,可能导致了不同研究间的差别。研究显示,抗核小体抗体可能参与了Ⅰ型胶原的形成,从而加速了肾小球纤维化[18],这较好地解释了我们发现的ANCA阳性组病理肾小球硬化比例及CI值升高。而相关文献报道,抗心磷脂抗体与血栓形成相关,在ANCA相关性血管炎患者中更易出现高凝状态,深静脉血栓发生率增高[19]。同时,抗心磷脂抗体也与抗磷脂抗体综合征密切相关,肾脏可出现“血管闭塞型性表现”,临床上常出现高血压、急性肾功能不全,预后较差[20]。这提示我们在LN合并ANCA后深静脉及肾脏血栓形成的风险较高,需要加强对此类患者临床症状及D-二聚体的监测,必要时给予抗凝治疗。

SLE患者体内常可出现补体C3水平下降。而在本研究中,ANCA阳性组LN患者外周血中补体C3水平下降幅度较ANCA阴性组更加明显。既往研究发现,ANCA相关性血管炎患者补体C3显著低于正常对照组,补体活化的裂解产物C3a和C5a则显著高于正常对照组[21]。表明ANCA致病过程中可激活补体旁路途径,使补体C3水平降低。上述发现提示,当LN患者补体C3值显著下降时,在考虑狼疮活动的同时,还应注意患者血清ANCA情况,以便给予及时的检测

及有效的诊治。

既往关于LN合并ANCA患者预后的报道较少，余永武等[6]报道ANCA阳性的LN患者的死亡率较ANCA阴性的LN患者明显增高，且ANCA为死亡的危险因素。本组研究两组间死亡率没有明显统计学差异，考虑为随访时间较短造成，但ANCA阳性组的尿蛋白转阴率明显低于ANCA阴性组，提示虽然ANCA阳性组患者无明显新月体肾炎表现，但较单纯LN患者肾脏可逆程度差，需要早期积极治疗，同时治疗的时间应该适当延长。

本研究的不足之处为单中心回顾性研究，样本数量偏小。均选取肾内科住院患者，一部分皮肤及黏膜表现明显的LN患者因入住皮肤科没有纳入本研究，造成部分入选偏倚。同时一部分患者在入院前已经接受不同程度的免疫抑制治疗，可能对自身抗体检测以及临床症状带来一定的影响。下一步研究需进一步扩大样本量，同时进行严密的前瞻性设计，控制患者入选标准来削弱其影响。

综上所述，LN患者合并ANCA时补体C3值明显下降，易出现脱发、口腔溃疡、光过敏及皮损，肾脏可逆程度差，预后效果不佳，这类患者需早期积极治疗，而ANCA在LN中的致病机制还需进一步研究。

参考文献：

[1] 郑朝晖，于若寒，高冠民，等. 重组人血小板生成素治疗系统性红斑狼疮血小板减少的有效性和安全性研究[J]. 第三军医大学学报，2014，36(5)：507－509.
[2] Falk R J, Jennette J C. ANCA disease: where is this field heading? [J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(5): 745－752.
[3] Furuta S, Jayne D R. Antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: recent developments [J]. Kidney Int, 2013, 84(2): 244－249.
[4] 赵明辉. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关小血管炎研究进展[J]. 中国实用内科杂志，2012，32(9)：680－683.
[5] Pradhan V D, Badakere S S, Bichile L S, *et al*. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical associations and correlation with other autoantibodies [J]. J Assoc Physicians India, 2004, 52: 533－537.
[6] 余永武，刘郑荣，谢迪，等. 抗中性粒细胞胞浆抗体在狼疮性肾炎患者中的临床意义[J]. 南方医科大学学报，2006，26(6)：833－836.
[7] Pan H F, Fang X H, Wu G C, *et al*. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in new-onset systemic lupus erythematosus and lupus nephritis[J]. Inflammation, 2008, 31(4): 260－265.
[8] Csernok E, Moosig F. Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(8): 494－501.
[9] Li Q, Song D, Wang F, *et al*. Clinicopathological characteristics and outcomes of Chinese patients with scanty immune deposits lupus nephritis: a large cohort study from a single center[J]. ScientificWorldJournal, 2014, 2014: 212597.
[10] Olsen N J, Karp D R. Autoantibodies and SLE: the threshold for disease[J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(3): 181－186.
[11] Hervier B, Hamidou M, Haroche J, *et al*. Systemic lupus erythematosus associated with ANCA-associated vasculitis: an overlapping syndrome? [J]. Rheumatol Int, 2012, 32(10): 3285－3290.
[12] Sen D, Isenberg D A. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2003, 12(9): 651－658.
[13] Galeazzi M, Morozzi G, Sebastiani G D, *et al*. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in 566 European patients with systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical associations and correlation with other autoantibodies. European Concerted Action on the Immunogenetics of SLE[J]. Clin Exp Rheumatol, 1998, 16(5): 541－546.
[14] Molnar K, Kovacs L, Kiss M, *et al*. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Clin Exp Dermatol, 2002, 27(1): 59－61.
[15] Nasr S H, D'Agati V D, Park H R, *et al*. Necrotizing and crescentic lupus nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody seropositivity[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(3): 682－690.
[16] Yu F, Tan Y, Liu G, *et al*. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis [J]. Kidney Int, 2009, 76(3): 307－317.
[17] Chin H J, Ahn C, Lim C S, *et al*. Clinical implications of antineutrophil cytoplasmic antibody test in lupus nephritis [J]. Am J Nephrol, 2000, 20(1): 57－63.
[18] 郑朝晖，刘伟霞，雷永生，等. 抗核小体抗体阳性的狼疮肾炎临床病理分析[J]. 中华肾脏病杂志，2012，28(6)：435－438.
[19] Ma T T, Huang Y M, Wang C, *et al*. Coagulation and fibrinolysis index profile in patients with ANCA-associated vasculitis[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e97843.
[20] Sciascia S, Cuadrado M J, Khamashta M, *et al*. Renal involvement in antiphospholipid syndrome[J]. Nat Rev Nephrol, 2014, 10(5): 279－289.
[21] Gou S J, Yuan J, Chen M, *et al*. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. Kidney Int, 2013, 83(1): 129－137.

（收稿：2014-10-21；修回：2014-11-20）
（编辑 龙 亮）