临床研究 文章编号:0253-3626(2010)09-1435-04

ANCA 相关性肾损害 16 例临床分析

鲁 灵,张 玲
(重庆医科大学附属第二医院肾内科,重庆 400010)

【摘 要】目的:探讨抗中性粒细胞胞浆抗体(Antineutrophil cytoplas antibody,ANCA)相关性小血管炎的临床特征、治疗及转归。方法:收集 16 例确诊为 ANCA 相关性小血管炎的临床资料,分析其临床表现、辅助检查、治疗及转归情况。结果:16 例患者中男 11 例,女 5 例,年龄 33~92 岁,平均(61±17.3)岁。起病多以非特异性临床表现为主,均有不同程度的肾脏受累,3 例伴肺部病变。9 例进行肾脏穿刺活检,均提示肾小球节段性坏死伴新月体形成,1 例免疫荧光提示少量免疫球蛋白 IgG 和补体 C_3 沉积。16 例患者均使用糖皮质激素治疗,对临床症状或器官受损严重的 14 例患者联合细胞毒药物或免疫抑制剂治疗。13 例患者均病情好转出院,其余 3 例因严重并发症或合并症在住院期间死亡。随访至今(随访时间为 3 月到 2 年)的 8 例患者,病情稳定,其中 1 例在 ANCA 转阴后 13 月复发。结论:ANCA 相关性小血管炎起病形式多样,肾脏是最主要的受累器官。肾功能损害程度与预后无直接相关性,复发可能与大量血尿、红细胞管型、免疫复合物沉积有关。

【关键词】抗中性粒细胞胞浆抗体;小血管炎;临床分析;预后
【中国图书分类法分类号】R593.2 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-11-20

Clinical analysis of 16 cases of ANCA associated small vessel vasculitis

LU Ling ,et al
(*Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To analyse the clinical characteristics, therapy and prognostics of ANCA associated small vessel vasculitis. *Methods*: Collect the clinical data of 16 cases diagnosed of ANCA associated small vessel vasculitis , analysis the clinical manifestation, auxiliary examination, therapy and prognostics. *Results*: There were 11 males and 5 famales, aged from 33 to 92 and by an average of 61 ± 17.3 years old. There were non-specific clinical manifestations at the onset.16 cases manifest more or less renal damage and 3 with additional bellows lesion. 9 cases subjected to renal biopsy and with the results as follows: all of them were indicated with segmental glomerular necrosis and crescent formation, 1 case prompted a small number of immunoglobulin IgG and complement C_3 deposition by immunofluorescent.16 3 monthes to 2years), except 1 relapse at the time of 13 monthes after ANCA negatived. *Conclusion*: The onset clinical manifestations are multiplex of ANCA associated small vessel vasculitis, kidney is the main affected organ.The renal function may not associated with prognosis directly, and mass hematuria, erythrocyte cast, immune complex deposit may relevant to relapse.

【Key words】ANCA; Small vessel vasculitis; Cases analyse; Prognosis

抗中性粒细胞胞浆抗体(Antineutrophil cytoplas antibody,ANCA)相关性小血管炎是一类起病隐匿的自身免疫性疾病,临床上以多器官和系统性损害为主要表现,以血清检测抗中性粒细胞胞浆抗体阳性和组织病理学检查为主要诊断依据。欧洲多中心的研究结果显示,ANCA 相关性小血管炎是西方国家最常见的自身免疫性疾病之一。在我国,随着相关检测手段的广泛运用和提高,该类疾病的发病率呈逐渐上升的趋势,但由于缺乏特异性的临床表现,早期易误诊、漏诊,影响预后。现将我院近年来收治的 16 例 ANCA 相关性小血管炎的诊治及转归情况进行分析和总结。

作者介绍:鲁 灵(1982-),女,硕士,
研究方向:肾小球疾病的发病机理。
通讯作者:张 玲,女,教授,E-mail:Lindazhang8508@hotmail.com。

1 资料和方法

1.1 一般资料

2005 年 1 月到 2009 年 5 月我院明确诊断为 ANCA 相关性小血管炎 16 例,均符合 1994 年 Chapel Hill 关于系统性血管炎的命名和定义标准[1],并排除合并系统性红斑狼疮、过敏性紫癜、溃疡性结肠炎、类风湿关节炎、严重感染、服用某些药物等可能引起 ANCA 阳性的疾病或情况。16 例病例中男 11 例,女 5 例,其中同卵双生姐妹一对,年龄 33~92 岁,平均(61±17.3)岁,从起病到明确诊断时的病程为 3 d 到 2 年半。

1.2 方法

16 例患者均经间接免疫荧光法(Indirect immunofluores-

cence,IIF)和酶联免疫吸附法(Enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)检测血清抗中性粒细胞胞浆抗体及特异性抗原。其他实验室检查包括:血常规、大便常规、小便常规、肝肾功能,并常规行胸片检查,其中 9 例行肾脏病理活检。

2 结 果

2.1 临床表现

16 例患者首发症状和(或)体征分别为:纳差乏力 11例;浮肿 9 例;不规则发热 4 例(T:37.6℃ ~ 38.7℃);恶心呕吐 4 例;皮疹 3 例;关节痛 3 例;头昏 2 例;心累气促 2 例;胸痛 2 例;咳嗽 1 例;腹泻 1 例;肉眼血尿 1 例;视物模糊 1 例;1 例无自觉症状患者(因其孪生姐姐发病,在体检时诊断)。其中合并两种及两种以上表现 12 例。

2.2 实验室检查

血常规:不同程度贫血(血红蛋白 52 ~ 93 g/L)8 例,三系均降低 1 例。大便隐血阳性 3 例。肝功能检测:白蛋白降低 9 例(白蛋白 21.1 ~ 32.4 g/L),谷丙转氨酶和 γ - 谷胺酰转移酶轻度升高 1 例。尿常规及肾功能检测:16 例患者均有不同程度蛋白尿,血尿 9 例,红细胞管型尿 1 例,血肌酐(Scr)78 ~ 943 μmol/L,肾小球滤过率为 7.6 ~ 93 ml/(min·1.73 m^2)(使用 MDRD 公式计算)。免疫及相关检查:核周型抗中性粒细胞胞浆抗体(Perinuclear anti-neutrophil cytoplastic antibodies,P-ANCA)阳性同时抗髓过氧化物酶(Myeloperoxidase,MPO)滴度异常升高 12 例,胞浆型抗中性粒细胞胞浆抗体(Cytoplasmic anti- neutrophil cytoplastic antibodies,C-ANCA)阳性合并抗蛋白酶 3 (Proteinase 3,PR_3)滴度异常升高 3 例,P-ANCA 阳性并 MPO 和 PR_3 滴度均异常升高 1 例。抗核抗体滴度升高 9 例;C 反应蛋白(C-reaction protein,CRP)升高(75.4 ± 48.2) mg/L 14 例,血沉(Erythrocyte sedimentation rate,ESR)升高(63.1 ± 38.9) mm/ 第 1 h 13 例;补体 C_3 降低 11例;所有病例均经检测抗基底膜抗体阴性。3 例患者胸片及胸部 CT 均提示双肺弥漫性病灶,呈毛玻璃样渗出改变,伴多个条索结节状影,均经进一步检查(抗结核抗体、结核菌素试验、血清肿瘤标志物、常规抗感染治疗及两种以上影像学检查)排除结核、肿瘤、感染等病变。

2.3 肾脏病理表现

16 例患者部分实验室检查及肾活检资料详见表 1。

2.4 治疗及转归

16 例患者在对症及维持内环境稳定等支持治疗基础上,均给予糖皮质激素治疗(甲强龙 500 mg × 3 d 和强的松起始剂量 1 mg/(kg·d)口服序贯治疗,即根据患者情况,按照初始足量、缓慢减量、小剂量维持的原则进行,同时保护胃粘膜、补钙等措施防治可能因长期服用激素所致副作用发生),根据病情总疗程为 1 ~ 2.5 年。除 1 例仅表现为关节痛、1 例仅表现为发热的患者外,对其余 14 例症状较重或(和)器官受损明显患者联合细胞毒或免疫抑制剂治疗。其中 11 例联合环磷酰胺 600 mg 静脉冲击治疗(每 2 周 1 次连续 4 次后每月 1 次,疗程为 6 月,在治疗过程中密切观察患者,若出现消化道反应、骨髓抑制等情况,及时作相应处理),其余 3 例联合霉酚酸酯口服 1.5 g/d 治疗,疗程为 6 月。在 16 例患者中 5 例经血液透析治疗,其中 2 例 Scr > 707 μmol/L,1 例为急性肾功能衰竭伴高钾血症,1 例 Scr 为 436 μmol/L 伴严重水肿,1 例 Scr 189 μmol/L 伴急性心力衰竭,3 例分别经 1、4、9 次透析后摆脱透析,2 例进展为终末期肾脏病长期维持透析。3 例患者在住院期间死亡,死亡原因分别为急性心肌梗死、严重肺部感染、上消化道大出血。所有患者每 2 d 复查血常规、大小便和生化肾功能,每 1 周复查 1 次 ANCA、ESR、CRP 和肝功,对肺部受累的患者每 2 周复查 1 次胸部 CT。住院时间为 14 ~ 63 d,平均(29 ± 13) d。随访至今的 8 例患者(随访时间为 3 月到 2 年),除 1 例复发,余 7 例患者 ANCA 转阴时间为 2 周至 28 周,ESR、CRP、补体 C_3 等各项指标逐渐恢复到正常水平。肺部受累的 3 例患者分别于治疗后 1、2、4 周复查胸部 CT 提示双肺病灶较前明显吸收好转。

3 讨 论

ANCA 相关性小血管炎是一类病理上表现为血管壁的炎症和纤维素样坏死的自身免疫性疾病,其病因及病理机制尚不十分明确,可能与环境、药物、吸毒、感染、基因等多种因素相关,在本资料中包括一对同卵双生姐妹,也说明这类疾病可能与基因遗传背景有关。

由于 ANCA 相关性小血管炎主要侵及小血管,故全身各组织器官均可受损,首发症状多以纳差乏力、消瘦、发热、头昏等一系列非特异性的症状为主。本资料中,缺乏临床表现和以严重器官功能衰竭为起病特点均可见,这可能归结于疾病起病隐匿,进展缓慢,最终导致器官严重受损。16 例患者肾脏受累为 100%,从无症状蛋白尿到肾衰竭不同程度肾损,与文献报道一致[2]。目前 ANCA 相关性小血管炎的诊断主要通过特异性血清学检测相关抗体及抗原成分以明确,并结合组织病理学分型。在病理上[3],韦格纳肉芽肿主要与 C-ANCA/PR_3 抗体密切相关,显微镜下多血管炎和局限于肾脏的坏死性新月体肾炎多与(P-ANCA)/(MPO)抗体相关。在本资料的 16 例患者虽未一一进行肾和肾外组织活检,通过临床表现和特异性抗体进行临床诊断,评估除肾脏外的其他器官受损情况。在 9 例进行肾脏病理学检查的患者,8 例为 P-ANCA 合并抗 MPO 抗体阳性,1 例 P-ANCA 阳性并抗 MPO 抗体和抗 PR_3 抗体阳性,9 例均为坏死性肾小球肾炎伴新月体肾炎改变,即表现为不同病理改变同时存在,对新月体形成表现为同一病理改变的不同阶段同时存在。

在治疗上,糖皮质激素、细胞毒药物、免疫抑制剂、血浆置换、大剂量免疫球蛋白、抗淋巴细胞抗体、抗感染治疗、特异性免疫吸附、透析和肾移植等都被认为是行之有效的方法。本资料中 16 例患者均经糖皮质激素治疗,对症状重、器官功能受损明显的患者联合环磷酰胺或霉酚酸酯治疗,对肾

表 1 16 例 ANCA 相关性小血管炎患者部分实验室检查

病例	ANCA 抗体（阳性）	肺影像学改变	血肌酐 (μ mol/L)	尿素氮 (mmol/L)	尿红细胞 (/HP)	尿蛋白 (g/24 h)	管型尿	肾小球率过滤 [ml/(min·1.73m²)]	肾活检
1	P-ANCA、MPO	无	123	8.46	0.8	1.5	无	68.4	肾小球局灶节段性坏死并纤维新月体形成、广泛小管受累
2	P-ANCA、MPO	有	189	9.8	++	7.47	无	10.8	未做
3	P-ANCA、MPO	无	89	14.2	+	4.8	无	14.3	肾小球局灶节段性坏死并纤维新月体形成、广泛小管受累
4	C-ANCA、PR_3	有	152.3	10.4	+	0.53	无	68.4	未做
5	P-ANCA、MPO	无	264	11.08	++	1.35	无	82.1	未做
6	P-ANCA、MPO	无	319.6	28.6	+++	3.1	无	10.6	未做
7	P-ANCA、MPO	无	943	22.8	++	5.6	无	7.6	肾小球局灶节段性坏死并细胞新月体形成
8	C-ANCA、PR_3	无	256	12.3	+	1.8	无	23.6	未做
9	P-ANCA、MPO	无	123	7.6	+	0.68	无	89.6	肾小球局灶节段性坏死并细胞新月体形成
10	P-ANCA、MPO	无	84.3	6.5	++++	0.65	红细胞管型	93	肾小球局灶节段性坏死并细胞新月体形成，少量免疫球蛋白 IgG 和补体 C_3 沉积
11	P-ANCA、MPO	无	189.7	11.7	+	0.23	无	74.6	肾小球局灶节段性坏死并纤维新月体形成
12	P-ANCA、MPO	无	264.2	8.5	++	1.48	无	82.4	肾小球局灶节段性坏死并细胞新月体形成
13	C-ANCA、PR_3	无	746.2	18.9	++	2.8	无	14.8	未做
14	P-ANCA、MPO、PR_3	有	286	35.9	+++	1.98	无	8.5	肾小球局灶节段性坏死并细胞纤维性新月体，伴节段性毛细血管袢坏死、球性硬化
15	P-ANCA、MPO	无	320	35.4	+	1.56	无	54.6	肾小球局灶节段性坏死并细胞新月体形
16	P-ANCA、MPO	无	64.8	16.4	+	0.57	无	42.1	未做

功能受损严重的患者辅助血液透析，病情均得到不同程度缓解。

分析其中死亡的 3 例患者，均为老年患者，其中 2 例存在肺部影像学改变，而 Scr<400 μ mol/L，说明常规评价肾脏损害程度的指标与预后无直接相关，本资料与 Hoganson DD[4] 等的研究相符。Drooger Jc 等[5]对 54 例 ANCA 阳性患者进行为期 52 周的随访观察发现，ANCA/PR3 阳性患者生存率明显低于 ANCA/MPO 阳性的患者，而本资料中死亡的 3 例均为 ANCA/MPO 阳性，这可能与病例数少有关。本资料显示，死亡与高龄、病程较长、并发症、合并症、大剂量的免疫抑制剂使用有关，呼吸系统受累可能增加死亡风险[6]。复发的 1 例患者为同卵双生之一，在体检时诊断，初诊时缺乏临床表现，而多次实验室检查均提示大量血尿、红细胞管型，肾活检提示肾小球节段性坏死伴细胞新月体形成，免疫荧光提示少量免疫球蛋白 IgG 和补体 C_3 沉积，无其他器官和系统损害，经正规治疗，在 ANCA 转阴后 13 月无明显诱因复发。由于病例数少，血尿、红细胞管型尿、免疫复合物沉积是否可以作为警示复发的指标，但还需大量临床研究予以证实。

ANCA 相关性小血管炎是一类临床表现复杂，各器官均可受累，肾脏是最常见的受损器官，在发病初期即有泌尿系检查异常，因此尿常规和肾功能检查可作为早期诊断的重要依据，但其预后与肾功能受损程度无直接相关性。在治疗上糖皮质激素、细胞毒药物能有效控制病情，但在使用时应严格评估病情，权衡利弊，尤其是对老年患者，防止消化道出血和严重感染等并发症。大量血尿、红细胞管型尿、免疫复合物沉积可能与疾病复发相关，但由于病例数少，仍需进一步研究。

参 考 文 献

[1] Jennette J C, Falk R J, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides, proposal of an international consensus conference[J]. Arthritis Rheum, 1994, 37(2): 187-192.

[2] 张亚莉，郝大鹏，黄惠梅，等. ANCA 相关性原发性小血管炎[J]. 临床医学，2004，24(9)：52-53.

[3] Hagen E C, Daha M R, Hemans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic sysemtic vascutitis: EC/BCR project for ANCA assays standardization [J]. Kidney Int, 1998, 53(3): 743-753.

[4] Hoganson D D, From A M, Michet C J. ANCA vasculitis in the elderly [J]. J clin Rheumatol, 2008, 14(2): 78-81.

[5] Drooger J C, Dees A, Swaak A J, et al. ANCA-positive patients: The influence of PR3 and MPO antibodies on survival rate and the association with clinical and laboratory characteristics[J]. Open Rheumatol J, 2009, 4(3): 14-17.

[6] Thickett D R, Richter A G, Nathani N, et al. Pulmonary manifestations of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis [J]. Rheumatology, 2006, 45(7): 261-268.

（责任编辑：关蕴良）

（上接第 1432 页）

[7] Vincenzo D, Lucio B, Alfredo B, et al. Second2line chemotherapy with weekly paclitaxel and gemcitabine in patients with small-cell lung cancer pretreated with platinum and etoposide: a single institution phase Ⅱ trial [J]. Cancer Chemother Pharmocal, 2006, 58: 203-209.

[8] Yamamoto N, Tsurutani J, Yoshimura N, et al. Phase Ⅱ study of weekly paclitaxel for relap sed and refractory small cell lung cancer [J]. Anticancer Res, 2006, 26 (1B): 777-781.

[9] Langer C J. Irinotecan in advanced lung cancer: focus on North American trials[J]. Oncology, 2004, 18 (7): 17-28.

[10] Treat J, Huang C H, Lane S R, et al. Topotecan in the treatment of relapsed small cell lung cancer patients with poor performance status [J]. Oncologist, 2004, 9 (2): 173-181.

[11] Masters G A, Declerck L, Blanke A, et al. Phase Ⅱ strial of gemcitabine in refractory or relapsed small-cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Trial 1597[J]. J Clin Oncol, 2006, 21(8): 1550-1555.

[12] Ettinger D S. New drugs for chemotherapy-naive patients with etensive - disease small cell lung cancer[J]. Semin Oncol, 2008, 28: 27-29.

[13] Cheng S, EvansW K, Stys-Norman D, et al. Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence -based Care. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline[J]. J Thorac Oncol, 2007, 2 (4): 348 -354.

[14] 徐 瑛，周彩存，罗 洁，等. 足叶乙甙联合铂类一线化疗后复发的小细胞肺癌二线化疗的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志，2008，13(1)：11-14.

（责任编辑：冉明会）

（上接第 1434 页）

行切开，分叶不易过长，一般不超过 3 cm，对血运影响不大，缝合时不宜过紧；在作 3 个分叶时，要精确设计，切取皮瓣时，应尽可能多保留进入皮瓣的皮支血管，防止损伤，才能给皮瓣提供足够血运。⑤由于部分血管变异，在切取皮瓣时可遇到没有供给皮瓣的皮支血管或皮支血管过于细小，不能应用，此时不要轻易放弃。笔者曾遇 1 例这样的病例，但笔者仔细检查蒂部发现深筋膜蒂内有一粗大皮支血管逆行向上进入皮瓣，用血管夹夹闭近侧骨间背血管，放松止血带，皮瓣供血良好。⑥切取皮瓣时最好在 1 个止血带时间进行，尽量避免放松后 2 次再打，否则术后会加重皮瓣肿胀，加重皮瓣下的积血，严重时可危及皮瓣血运。

参 考 文 献

[1] Zancolli E A, Angrigiani C. Posterior interosseous island forearm flap [J]. J Hand Surg(Br), 1988, 13(2): 130-135.

[2] 路来金，王首夫，付中国，等. 前臂骨间背侧动脉逆行岛状皮瓣在手外科的应用[J]. 中华显微外科杂志，1988，11(2)：74-75.

[3] 李俊明，郑水长，张云飞，等. 同指背侧皮神经营养血管皮瓣修复指端缺损[J]. 中华手外科杂志，2008，24(2)：104-106.

[4] 李东柱，周祥吉，范启申. 前臂骨间背侧皮瓣的临床应用[J]. 中华手外科杂志，2006，22(5)：303-304.

[5] 陈祥军，刘 宁，李 丹，等. 前臂骨间背侧逆行岛状皮瓣的临床应用[J]. 中国修复重建外科杂志，2006，20(8)：858-859.

（责任编辑：冉明会）