

· 综 述 ·

嗜酸细胞肉芽肿性血管炎抗中性粒细胞胞浆抗体阳性与阴性患者临床特征

王文月¹, 喻昌利^{1*}, 施举红², 李 琳¹, 郭 霞¹, 韩晓庆¹

(¹ 华北理工大学附属医院呼吸内科, 唐山 063000; ² 中国医学科学院北京协和医院呼吸内科, 北京 100730)

【摘 要】 嗜酸细胞肉芽肿性血管炎(EGPA)是以外周血和受累脏器组织中嗜酸性粒细胞增高并伴有坏死性肉芽肿为特征的系统性血管炎,依据血清抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)检测结果可分为 ANCA 阳性及 ANCA 阴性表型,ANCA 阳性患者更易出现神经系统、肾脏、皮肤紫癜和肺泡出血;心脏和肺受累在 ANCA 阴性患者中更常见。本文就 ANCA 阳性与阴性患者的临床表现及受累脏器特征进行文献复习,并综述如下。

【关键词】 嗜酸细胞肉芽肿性血管炎;抗中性粒细胞胞浆抗体;临床特征

【中图分类号】 R562 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.05.090

Clinical features of antineutrophil cytoplasmic antibodies positive and negative eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

WANG Wen-Yue¹, YU Chang-Li^{1*}, SHI Ju-Hong², LI Lin¹, GUO Xia¹, HAN Xiao-Qing¹

(¹ Department of Respiratory Diseases, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China; ² Department of Respiratory Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a rare systemic vasculitis characterized by eosinophil-rich and necrotizing granulomatous inflammation in the peripheral blood and involved organs. According to whether antineutrophil cytoplasmic auto-antibodies (ANCA) can be detected in the serum of the patients or not, EGPA is assigned into ANCA-positive or -negative phenotypes. The ANCA-positive patients are prone to purpura, glomerulonephritis, peripheral neuropathy, and alveolar hemorrhage. Myocardial and lung involvement are more common in those with ANCA-negative. In this article, we reviewed the literatures concerning the differences in the clinical manifestations and involved organs between the ANCA-positive and -negative EGPA, and summarized their clinical characteristics.

【Key words】 eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; antineutrophil cytoplasmic auto-antibodies; clinical features

This work was supported by the Supporting Program of the "Twelfth Five-year Plan" for Science & Technology Research of China (2011BA11B17).

Corresponding author: YU Chang-Li, E-mail: 873179300@qq.com

嗜酸细胞肉芽肿性血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)是一种主要累及全身中小动静脉的系统性血管性炎症,以哮喘、外周血和受累脏器组织中嗜酸性粒细胞增多、嗜酸性粒细胞性坏死性血管炎伴有坏死性肉芽肿为特征^[1]。1951年,该病首次由 Churg 和 Strauss 描述,并将其命名为 Churg-Strauss 综合征(Churg-Strauss syndrome, CSS)^[2]。自 1991 年抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)被检

出,EGPA 被归为 ANCA 相关性小血管炎^[3]。2012 年教堂山会议按照其临床病理特征将 CSS 重新命名为 EGPA^[1]。

EGPA 具有难治性哮喘及血和组织中嗜酸细胞增多的独特特点,ANCA 阳性率仅 40% 左右,日本的一项全国性研究示 ANCA 阳性率为 50%^[4],法国的一项研究显示 ANCA 阳性率为 30%^[5],我国的病例报告显示 ANCA 阳性率为 32%^[6]。研究者一直试图将 EGPA 患者进行分类,起初根据疾病阶段和进

收稿日期:2016-11-23;修回日期:2016-12-09

基金项目:国家“十二五”科技支撑计划课题(2011BA11B17)

通信作者:喻昌利, E-mail: 873179300@qq.com

程分类:1980年,Lanham等^[7]将EGPA分为初始阶段、嗜酸细胞组织浸润阶段和系统性血管炎阶段3个连续过程。目前根据血清ANCA的状态进行分类。研究表明ANCA阳性患者有更常见的神经系统受累、肾小球肾炎、紫癜和肺泡出血;心脏和肺受累在ANCA阴性患者中更常见^[8]。本文就ANCA阳性与阴性患者的临床表现及受累脏器特征进行文献复习,并综述如下。

1 ANCA与EGPA患者各脏器受累特征情况分析

1.1 ANCA与EGPA患者神经系统受累

1.1.1 ANCA与中枢神经系统受累 EGPA常累及周围神经,很少累及中枢神经系统,约6%~10%的患者中枢神经系统受累,其中脑梗死、脑出血、蛛网膜下腔出血病变最常见,尽管中枢神经系统受累少见,但却是此病的第二大死亡原因。有研究表明,男性、ANCA阳性、5因子评分(five-factor score,FFS)≥1者更易发生中枢神经系统受累事件^[9]。

1.1.2 ANCA与外周神经系统受累 约70%患者周围神经受累,大部分为多发性单一神经炎和混合性感觉运动神经病变。腕下垂或足下垂为典型的多发性单一神经炎表现,周围神经受累可通过肌电图测得,腓肠神经活检是记录周围神经系统是否参与系统性血管炎的金标准。澳大利亚的一项病例报告也表明ANCA阳性患者有更常见的神经系统受累^[10],该文作者认为,ANCA与神经血管的纤维索性坏死显著相关,ANCA阳性患者的神经病变是由于坏死性血管炎和神经纤维组织局部缺血所致。若嗜酸细胞在神经外膜浸润,可能不引起神经受损^[11]。在其他研究中,神经、皮肤等病理组织活检发现,血管炎和毛细血管炎在ANCA阳性病例中更常见,推测ANCA在EGPA的发病机制中有重要作用,可能是血管炎表现的重要标志物^[12]。

1.2 ANCA与EGPA患者呼吸系统受累

1.2.1 ANCA与肺泡出血 EGPA患者中肺泡出血少见,发生率约6%,但为严重的并发症。其机制为免疫复合物沉积导致血管壁炎症,使血管壁完整性遭到破坏,红细胞进入肺泡导致肺泡出血^[13]。ANCA阳性患者更易出现此并发症^[14],但在一项2例EGPA患者的病例报告中,ANCA阳性和阴性患者均出现了肺泡出血,因此本文认为,肺泡出血与ANCA的状态可能没有相关性^[15]。

1.2.2 ANCA与支气管哮喘 哮喘是EGPA的一个特征性表现,80%~100%的患者有哮喘病史,哮

喘经常发生在疾病的初始阶段。哮喘与血液中的嗜酸细胞水平有很大关系,血管炎症状出现时哮喘可能会有所缓解。研究表明,ANCA阴性较阳性患者有更严重的哮喘,哮喘病史发生率在ANCA阴性和阳性患者中没有差异^[16]。

1.2.3 ANCA与肺部阴影 37%~77%的患者有肺部受累。肺部受累可能处于血管炎进程阶段和不同程度的嗜酸细胞浸润阶段。40%患者在血管炎阶段之前出现短暂的嗜酸细胞肺部浸润、哮喘和血清嗜酸细胞增高,这些表现也可发生在前驱阶段和血管炎阶段,在这两个阶段中,肺组织有大量嗜酸细胞浸润,在疾病的终末阶段,坏死性血管炎和肉芽肿更常见^[17]。胸部CT常见表现有磨玻璃影、实变、支气管扩张、支气管管壁增厚等。澳大利亚的一项病例研究表明ANCA阴性患者有更常见的肺部浸润影^[10],日本的一项病例研究报道^[18]存在肺部阴影患者的支气管肺泡灌洗液可见显著增高的嗜酸细胞。

1.2.4 ANCA与胸腔积液 嗜酸细胞浸润与胸腔积液产生有关,积液多为渗出性,包含大量的嗜酸细胞^[13]。胸腔积液尽管较常见,但很少引起以胸腔积液为主要症状的临床表现。其常出现在其他血管炎症状之前,胸膜下血管外嗜酸细胞浸润可引起胸腔积液的发生发展^[19]。

1.3 ANCA与EGPA患者肾脏受累

约25%的患者肾脏受累。一项101例患者的病例报告表明^[16],ANCA阳性患者更易发生肾脏受累,其中ANCA阳性患者比例为37.2%(16/26例),多表现为肾小球肾炎;ANCA阴性患者比例为16.1%(9/26例)。存在年龄≥65岁、ANCA阳性、肾功能损害、活检病理示血管炎、FFS≥1这5个因素的患者预后较差,因此,老年人若出现急性肾功能损害,应及时完善ANCA检查,鉴别血管炎^[20]。有报道称,蛋白尿水平>1g/24h为预测疾病严重程度及死亡的重要因素^[21]。

1.4 ANCA与EGPA患者心脏受累

心脏受累包括心包炎、限制性或扩张性心肌病、心肌炎、心律失常等。EGPA患者约50%死于心脏受累;心脏受累更易发生于ANCA阴性患者^[22]。心脏受累也是FFS的指标,预示预后不良。尽管ANCA阴性患者的疾病复发率较低,但因为有更多见的心脏受累,所以预后更严重,根据多元因素分析,心脏受累是最严重的预测死亡的独立因素^[22]。

1.5 ANCA与EGPA患者消化系统受累

约30%患者出现消化系统受累,机制可能为嗜

酸细胞肠壁浸润和肠系膜血管炎。嗜酸细胞浸润可以和血管炎同时发生,嗜酸细胞在肠壁各层浸润可导致腹痛、腹泻等表现,中小型血管炎可使肠道局部缺血,导致黏膜溃疡和肠穿孔^[17]。ANCA 阴性患者消化系统受累更常见^[10],病例研究显示消化系统受累、心脏受累和合并感染为大部分患者的死亡原因^[16]。

1.6 ANCA 和 EGPA 患者皮肤受累

约 60% 患者出现皮肤受累,为小血管炎受累的血管炎表现,ANCA 阳性患者多见,最常见的症状为下肢紫癜、皮下结节等;皮肤是最常见的活检部位,可以辅助临床医师做出疾病鉴别诊断^[17]。

1.7 ANCA 与 EGPA 患者耳鼻喉受累

在疾病最初阶段,上呼吸道症状存在于 47% ~ 93% 的患者,包括鼻息肉、过敏性鼻炎、慢性鼻炎等,其他耳鼻喉表现包括中耳炎、耳道溢液、听力下降和耳聋等^[17]。耳鼻喉受累在 ANCA 阳性患者中更多见^[23],Bottero 等^[24]的研究认为鼻炎和哮喘在 EGPA 患者缺乏过敏症状。结合研究中 EGPA 患者耳鼻喉症状不常见的事实,我们认为,耳鼻喉症状在亚洲患者中是由血管炎引起,而并非是过敏的原因。Comarmond 的研究^[25]也表明 ANCA 阳性患者有更显著的耳鼻喉受累症状。

2 ANCA 与预后

年龄 ≥ 65 岁、ANCA 阳性、心脏受累者预后更严重。Comarmond 的研究表明^[25],ANCA 阳性和 ANCA 阴性患者的预后不同,ANCA 阳性患者更易复发,且因为有肾脏和神经系统受累,因此有更严重的预后,这种说法与意大利的一项研究结果相似^[26]。尽管 ANCA 阳性者与阴性者治疗方案相似,但在波兰的一项中研究显示,ANCA 阳性患者需要更大剂量的激素才能缓解疾病,其亦没有更易复发的趋势^[27]。

ANCA 在 EGPA 发病机制中的作用目前还不明确,因为只有一小部分患者 ANCA 阳性,因此是否应根据 ANCA 的状态将疾病分为两种类型、或者 ANCA 只是一种标志物,目前还不明确^[28]。ANCA 阳性和阴性患者可能有基因的差异,ANCA 阴性患者中存在一个特定的编码 IL-10 的单倍体基因,此基因可以提高 Th-2 细胞应答,Th-2 的细胞因子(如 IL-4,IL-13)作用于嗜酸细胞、上皮细胞和平滑肌细胞等,可导致黏液分泌过多、气道高反应性和嗜酸细胞激活,产生哮喘症状,血中嗜酸性粒细胞增多,因此,此基因被认为与 ANCA 阴性表型有关^[29]。

有研究报道,在 EGPA 血管炎表型患者中人类

白细胞抗原 - DRB4 (HLA-DRB4) 基因出现的频率更高,HLA-DRB4 阳性患者有更常见的血管炎表现,如紫癜、肺泡出血、多发性单神经炎等^[30]。另有一项研究表明,血管炎表型与髓过氧化物酶抗体、中性粒细胞和 B 淋巴细胞有关,ANCA 阴性 EGPA 患者可能与嗜酸细胞某些未知的功能缺陷或嗜酸细胞激活有关,嗜酸细胞脱颗粒释放的嗜酸细胞阳离子蛋白损伤心内膜心肌组织,导致了嗜酸细胞性心肌炎^[31]。

对 EGPA 患者进行分类一直具有很大的临床意义,可有助于阐明和了解不同表型潜在的发病机制,从而产生新的治疗方案。

【参考文献】

- [1] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, *et al.* 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides[J]. *Arthr Rheumatol*, 2013, 65(1): 1-11. DOI: 10.1002/art.37715.
- [2] Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa[J]. *Am J Path*, 1951, 27(2): 277-301.
- [3] Tervaert JW, Limburg PC, Elema JD, *et al.* Detection of autoantibodies against myeloid lysosomal enzymes: a useful adjunct to classification of patients with biopsy-proven necrotizing arteritis[J]. *Am J Med*, 1991, 91(1): 59-66. DOI: 10.1016/0002-9343(91)90074-8.
- [4] Sada K E, Amano K, Uehara R, *et al.* A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan[J]. *Mod Rheumatol*, 2013, 24(4): 640-644.
- [5] Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, *et al.* A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients[J]. *Ann Rheumat Dis*, 2013, 72(6): 1011-1017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201531>.
- [6] 李国安,蔡柏蓓. 变应性肉芽肿性血管炎 25 例临床分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(1): 45-49. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.01.015.
- [7] Li GA, Cai BQ. Clinical analysis of 25 cases of allergic granulomatous vasculitis [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2012, 35(1): 45-49.
- [8] Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, *et al.* Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome[J]. *Medicine*, 1984, 63(2): 65-81.
- [9] Sinico RA, Toma LD, Maggiore U, *et al.* Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome [J]. *Arthr Rheumatol*, 2005, 52(9): 2926-2935. DOI: 10.1002/art.21250.
- [10] Murthy SB, Khalaf N, Shah S, *et al.* Churg-Strauss syndrome: an uncommon cause of intracerebral hemorrhage [J]. *Arch Neurol*, 2013, 70(12): 1580-1581. DOI: 10.1001/2013.jamaneurol.414.

- [10] Whyte AF, Smith WB, Sinkar SN, *et al.* Clinical and laboratory characteristics of 19 patients with Churg-Strauss syndrome from a single South Australian centre[J]. *J Intern Med*, 2013, 43(7): 784-790. DOI: 10.1111/imj.12173.
- [11] Oka N, Kawasaki T, Matsui M, *et al.* Two subtypes of Churg-Strauss syndrome with neuropathy: the roles of eosinophils and ANCA[J]. *Mod Rheumatol*, 2011, 21(3): 290-295. DOI: 10.1007/s10165-010-0400-9.
- [12] Ramentolsintas M, Martínezvalle F, Solanslaqué R. Churg-Strauss syndrome: an evolving paradigm [J]. *Autoimm Rev*, 2012, 12(2): 235-240. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.009>.
- [13] Alberts WM. Pulmonary manifestations of the Churg-Strauss syndrome and related idiopathic small vessel vasculitis syndromes[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2007, 13(5): 445-450. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3281eb8ed8b.
- [14] Homma S, Suzuki A, Sato K. Pulmonary involvement in ANCA-associated vasculitis from the view of the pulmonologist[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(5): 667-671. DOI: 10.1007/s10157-012-0710-7.
- [15] Jagadeesh LY, Sangle SR, Verma H, *et al.* Alveolar haemorrhage in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss) [J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(8): 1177-1179. DOI: 10.1007/s10067-013-2484-z.
- [16] Durel C A, Berthiller J, Caboni S, *et al.* Long-term follow-up of a multicenter cohort of 101 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) [J]. *Arthr Care Res*, 2016, 68(3): 374-387. DOI: 10.1002/acr.22686.
- [17] Baldini C, Talarico R, Della RA, *et al.* Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2010, 36(3): 527-543. DOI: 10.1016/j.rdc.2010.05.003.
- [18] Shimoi T, Shojima K, Murota A, *et al.* Clinical and pathological features of Churg-Strauss syndrome among a Japanese population: a case series of 18 patients [J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2012, 30(1): 61-70.
- [19] Tanizawa K, Kaji Y, Tanaka E, *et al.* Massive eosinophilic pleural effusion preceding vasculitic symptoms in Churg-Strauss syndrome [J]. *Intern Med*, 2010, 49(9): 841-845. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.2839.
- [20] 王艳妮, 张丙芳, 黄晨, 等. 高龄老年抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎性肾衰竭患者1例报道[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2016, 15(8): 626-627. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.08.148.
Wang YN, Zhang BF, Huang C, *et al.* Diagnosis and treatment of ANCA associated vasculitis renal failure in the elderly: one case report [J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2016, 15(8): 626-627. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.08.148.
- [21] Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, *et al.* Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients [J]. *Medicine*, 1999, 78(1): 26-37.
- [22] Groh M, Masciocco G, Kirchner E, *et al.* Heart transplantation in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) [J]. *J Heart Lung Transpl*, 2014, 33(8): 842-850. DOI: 10.1016/j.healun.2014.02.023.
- [23] Vinit J, Muller G, Bielefeld P, *et al.* Churg-Strauss syndrome: retrospective study in Burgundian population in France in past 10 years [J]. *Rheumatol Int*, 2011, 31(5): 587-593. DOI: 10.1007/s00296-009-1275-y.
- [24] Bottero P, Bonini M, Vecchio F, *et al.* The common allergens in the Churg-Strauss syndrome [J]. *Allergy*, 2007, 62(11): 1288-1294. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01486.x.
- [25] Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, *et al.* Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term follow-up of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort [J]. *Arthr Rheumatol*, 2013, 65(1): 270-281. DOI: 10.1002/art.37721.
- [26] Baldini C, Della RA, Grossi S, *et al.* Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 38 patients from a single Italian centre [J]. *Reumatismo*, 2011, 61(2): 118-124. DOI: 10.4081/reumatismo.2009.118.
- [27] Sokolowska BM, Szczeklik WK, Włodarczyk AA, *et al.* ANCA-positive and ANCA-negative phenotypes of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): outcome and long-term follow-up of 50 patients from a single Polish center [J]. *Clin Experim Rheum*, 2014, 32(suppl 82): 41-47.
- [28] Kallenberg CG. Churg-Strauss syndrome: just one disease entity [J]? *Arthr Rheum*, 2005, 52(9): 2589-2593. DOI: 10.1002/art.21253.
- [29] Wiczorek S, Hellmich B, Arming L, *et al.* Functionally relevant variations of the interleukin-10 gene associated with antineutrophil cytoplasmic antibody-negative Churg-Strauss syndrome, but not with Wegener's granulomatosis [J]. *Arthr Rheum*, 2008, 58(6): 1839-1848. DOI: 10.1002/art.23496.
- [30] Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, *et al.* HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome [J]. *Arthr Rheum*, 2007, 56(9): 3159-3166. DOI: 10.1002/art.22834.
- [31] Chaigne B, Terrier B, Thieblemont N, *et al.* Dividing the Janus vasculitis? Pathophysiology of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [J]. *Autoimm Rev*, 2015, 15(2): 139-145. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.10.006.

(编辑: 赵瑞臻)