

· 临床研究 ·

老年嗜酸性肉芽肿性多血管炎患者临床特点及预后

张婷¹, 王芊霖^{2,3}, 彭敏¹, 饶可², 施举红^{1*}

(¹ 中国医学科学院北京协和医院呼吸与危重症医学科, 北京 100730; ² 中国医学科学院北京协和医学院, 北京 100730; ³ 中日友好医院呼吸与危重症医学科, 北京 100029)

【摘要】 目的 年龄是影响抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎预后的重要因素, 但针对老年嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA)患者的研究较为缺乏, 本研究旨在探索老年EGPA患者的临床特点及预后影响因素。**方法** 回顾性分析2000年1月至2015年12月于北京协和医院确诊的EGPA患者, 将患者分为老年组(年龄 ≥ 60 岁)及非老年组(年龄 < 60 岁)。依据不同数据类型, 分别采用独立样本 t 检验、Mann-Whitney U 检验、卡方检验对2组患者症状特征、实验室检查及全因死亡方面的差异进行比较。采用Cox回归分析筛选死亡预测因素, 采用Kaplan-Meier法估算累计生存率并绘制生存曲线。采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。**结果** 共纳入181例患者, 其中老年组45例, 非老年组136例。与非老年组患者比较, 老年组患者血清肌酐浓度更高[(91.3 $\pm$ 57.6)和(79.0 $\pm$ 75.6) $\mu\text{mol/L}$; $P=0.022$], 血红蛋白水平更低[(120.5 $\pm$ 20.1)和(134.7 $\pm$ 50.0) g/L; $P=0.007$], 血沉更高[(51.5 $\pm$ 37.0)和(35.5 $\pm$ 36.8) mm/h; $P=0.004$], 肾功能衰竭发生率更高(24.4%和5.1%; $P<0.001$), 血管炎活动度评分更高[(17.1 $\pm$ 6.7)和(14.2 $\pm$ 6.9)分; $P=0.016$], 五因子评分 ≥ 2 分者比例更高(40.0%和8.8%; $P<0.001$); 全因死亡率显著增高(24.4%和9.6%; $P=0.011$)。年龄 ≥ 60 岁、心肌病、中枢神经系统受累、消化道出血以及使用免疫抑制剂治疗为EGPA患者死亡的危险因素。对于年龄 ≥ 60 岁EGPA患者, 肺栓塞及激素冲击治疗与死亡相关。**结论** 年龄 ≥ 60 岁为EGPA患者死亡的独立危险因素。肺栓塞以及激素冲击疗法对老年EGPA患者预后带来的不利影响应引起临床医师的关注。

【关键词】 老年人; 嗜酸性肉芽肿性多血管炎; 预后; 肺栓塞

【中图分类号】 R593.2; R592

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.04.058

Clinical features and prognosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in the elderly

ZHANG Ting¹, WANG Qian-Lin^{2,3}, PENG Min¹, RAO Ke², SHI Ju-Hong^{1*}

(¹Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ²Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ³Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

【Abstract】 Objective Age is an important factor influencing the prognosis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. This study aimed to investigate the clinical features and prognostic factors influencing the treatment outcome of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) in the elderly. **Methods** Clinical data of all patients diagnosed with EGPA at Peking Union Medical College Hospital from January 2000 to December 2015 were collected and retrospectively analyzed. The patients were divided into the elderly group (≥ 60 years old at diagnosis) and the non-elderly group (< 60 years old at diagnosis). Clinical features, results of laboratory tests, and all-cause mortality were compared between the 2 groups by independent samples t test, Mann-Whitney U test, Chi-square test according to different types of data. Cox proportional hazards modeling was used to assess the prognostic factors for mortality, and Kaplan-Meier survival analysis to estimate cumulative survival rate and draw survival curve. SPSS statistics 25.0 was used for data analysis. **Results** A total of 181 patients were enrolled, including 45 elderly patients (elderly group) and 136 non-elderly patients (non-elderly group). The elderly group had significantly higher serum creatinine concentration [(91.3 $\pm$ 57.6) vs (79.0 $\pm$ 75.6) $\mu\text{mol/L}$; $P=0.022$], lower hemoglobin level [(120.5 $\pm$ 20.1) vs (134.7 $\pm$ 50.0) g/L; $P=0.007$], higher erythrocyte sedimentation rate [(51.5 $\pm$ 37.0) vs (35.5 $\pm$ 36.8) mm/h; $P=0.004$], higher incidence of renal failure (24.4% vs 5.1%; $P<0.001$), and higher score of Birmingham vasculitis activity [(17.1 $\pm$ 6.7) vs (14.2 $\pm$ 6.9) points; $P=0.016$] when compared with the non-elderly group. The proportion of the patients with five-factor score ≥ 2 was significantly greater (40.0% vs 8.8%; $P<0.001$) in

the elderly group than the non-elderly group, so was all-cause mortality (24.4% vs 9.6%; $P=0.011$). Age ≥ 60 years, cardiomyopathy, central nervous system involvement, gastrointestinal bleeding and immunosuppressive therapy were risk factors for mortality in the EGPA patients. Pulmonary embolism and methylprednisolone pulse therapy were associated with death for those ≥ 60 years old.

Conclusion Age ≥ 60 years is an independent risk factor for death in EGPA patients. Clinicians should concern the adverse effects of pulmonary embolism and methylprednisolone pulse therapy in elderly EGPA patients.

【Key words】 aged; eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; prognosis; pulmonary embolism

Corresponding author: SHI Ju-Hong, E-mail: shjh@pumc.cn

嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA), 原称 Churg-Strauss 综合征, 是一种主要累及中、小血管的系统性血管炎, 临床主要特点为哮喘及高嗜酸细胞血症, 肺、肾及外周神经是其常见受累脏器。约 30%~40% 的 EGPA 患者血清中可检测到抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA), 其靶抗原主要为髓过氧化物酶。EGPA 与肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA)、显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)同属于 ANCA 相关性血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV), 但 EGPA 在遗传学、发病机制、临床表现等方面与 GPA 和 MPA 存在较大差异。

ANCA 相关性血管炎多见于中老年患者, 且近 20~30 年来高峰发病年龄呈现进一步升高趋势^[1]。针对 GPA 和 MPA 的研究显示, 年龄是影响 AAV 患者预后的重要因素。相比年轻患者, 老年患者在随访期间的血管炎损伤指数更高, 严重感染等治疗相关并发症发生率更高^[2]。与 GPA、MPA 相比, EGPA 的发病年龄相对较轻(EGPA: 38~54 岁; GPA: 45~65 岁; MPA: 55~75 岁^[3]), 但年龄对于 EGPA 患者的预后仍然有重要影响。用于 EGPA 预后评估的 2009 版五因子评分(five factor score, FFS)^[4]中, 年龄 >65 岁、心功能不全、严重消化系统受累、肾功能不全及缺乏耳鼻喉受累, 均为预后不良的预测因素。

目前, 国内有关 EGPA 患者预后的研究较少, 而针对老年 EGPA 患者临床及预后的研究更为缺乏, 本研究针对老年 EGPA 患者的临床特征和预后进行分析, 以了解老年 EGPA 患者在临床表现、器官受累、治疗及预后等方面与非老年 EGPA 患者的差异, 并探讨影响老年 EGPA 患者预后的危险因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究回顾性分析 2000 年 1 月至 2015 年 12 月就诊于北京协和医院并确诊为 EGPA 的门诊及

住院患者, 随访至 2019 年 12 月。收集其人口学、基线临床资料及随访信息。纳入标准参考美国风湿病学会提出的 EGPA 分类标准^[5]。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 将所有入选患者按年龄分为 2 组: 老年组(年龄 ≥ 60 岁)和非老年组(年龄 <60 岁), 比较 2 组患者临床症状、器官受累、实验室指标、疾病活动度、治疗方法及转归。

1.2.2 各器官受累界定 (1) 肺受累: 经 CT 扫描明确的肺实变、磨玻璃影、结节、小叶间隔增厚、胸腔积液以及肺泡出血(经肺泡灌洗液证实或存在与肺泡出血相匹配的临床及影像学); (2) 耳鼻喉受累: 经 CT 扫描、听力检查明确或由耳鼻喉专科医师诊断, 包括鼻炎、鼻窦炎、鼻息肉、中耳炎及听力下降; (3) 消化系统受累: 包括消化道出血、消化道穿孔、肠梗阻、胰腺炎以及病理证实的消化道嗜酸性粒细胞浸润; (4) 肾脏受累: 包括蛋白尿(24 h 尿蛋白 >1 g)、镜下血尿、肾功能不全、肌酐($>150 \mu\text{mol/L}$)或经病理证实; (5) 心脏受累: 临床表现符合且经心脏相关检查证实的心肌病变、心律失常、心包炎、心功能不全, 经冠状动脉造影或 CT 血管造影证实的冠状动脉病变; (6) 中枢神经系统受累: 包括缺血性脑血管病、颅内出血、脊髓病变、颅神经麻痹、突发意识或认知功能障碍^[4,6-8]。

1.2.3 疾病活动度评估 采用伯明翰血管炎活动度评分(Birmingham vasculitis activity score, BVAS)^[9]。

1.2.4 疾病预后评估 采用 2009 版 FFS 进行评估。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。计量资料符合正态分布用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 采用 t 检验; 不符合正态分布用中位数和四分位数间距 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示, 采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料用例数(百分率)表示, 采用 χ^2 检验。采用 Cox 回归对所有纳入的 EGPA 患者以及老年组 EGPA 患者分别进行死亡预测因素的分析, 采用 Kaplan-Meier 法估算累计生存率并绘制生存曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组患者人口学资料、临床症状、实验室检查指标的比较

共纳入 EGPA 患者 181 例,其中男性 110 例,女性 71 例,中位年龄 45(31,59)岁。老年组 EGPA 患者 45 例(24.9%),非老年组 136 例(75.1%)。

与非老年组相比,老年组患者血红蛋白(hemoglobin, HGB)水平较低,血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)和血清肌酐(serum creatinine, SCr)水平较高,差异有统计学意义($P<0.05$;表 1)。

2.2 2组患者器官受累、疾病活动度、治疗及转归的比较

哮喘、肺部浸润影为 EGPA 最常见的呼吸系统受累型式,肺泡出血少见,上述表现发生率 2 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。呼吸系统外器官受累中肾功能衰竭发生率 2 组间差异有统计学意义,以老年组更为常见($P<0.001$;表 2)。

与非老年组相比,老年组患者 BVAS 评分更高,FFS ≥ 2 分者比例更高,2 组间差异有统计学意义

($P<0.001$;表 2)。

所有患者均接受了激素治疗,其中激素冲击治疗 2 组间比例相近。70%以上患者接受了免疫抑制剂治疗,2 组患者免疫抑制剂的总使用率无显著差异。患者随访至 2019 年 12 月,随访期(57.0 $\pm$ 42.6)个月。随访期内,老年 EGPA 患者中有 11 例死亡,全因死亡率为 24.4%,明显高于非老年组($P=0.011$;表 2)。

2.3 预后分析

先对 181 例 EGPA 患者进行单因素 Cox 回归分析,将结果显示为患者死亡的危险因素(表 3)再纳入到多因素 Cox 回归分析,结果显示,年龄 ≥ 60 岁、心肌病、中枢神经系统受累、消化道出血以及使用免疫抑制剂治疗为患者死亡的危险因素(表 4)。

对老年组 45 例 EGPA 患者进行单因素 Cox 回归分析,结果显示,肺栓塞(pulmonary embolism, PE)、中枢神经系统受累、激素冲击治疗与死亡风险相关。多因素 Cox 回归分析结果显示,PE 及激素冲击治疗是老年 EGPA 患者死亡的独立危险因素(表 5)。

表 1 老年组与非老年组 EGPA 患者人口学、临床症状、实验室检查指标的比较

Table 1 Comparison of demographic, clinical and laboratory features between elderly group and non-elderly group

Item	Total ($n=181$)	Elderly group ($n=45$)	Non-elderly group ($n=136$)	P value
Age [years, $M(Q_1, Q_3)$]	45(31,60)	67(64,71)	38(28,48)	<0.001
Male[$n(\%)$]	110(60.8)	29(64.4)	81(59.6)	0.561
Systemic symptoms[$n(\%)$]				
Fever	93(51.4)	21(46.7)	72(52.9)	0.465
Weight loss	95(52.5)	28(62.2)	67(49.3)	0.131
Arthralgia	60(33.1)	17(37.8)	43(31.6)	0.447
Myalgia	48(26.5)	10(22.2)	38(27.9)	0.451
Fatigue	40(22.1)	14(31.1)	26(19.1)	0.093
Respiratory symptoms[$n(\%)$]				
Cough	134(74.0)	30(66.7)	104(76.5)	0.194
Dyspnea	128(70.7)	27(60.0)	101(74.3)	0.068
Chest pain	28(15.5)	6(13.3)	22(16.2)	0.648
Hemoptysis	31(17.1)	4(8.9)	27(19.9)	0.091
Laboratory index				
WBC ($\times 10^9/L$, $\bar{x}\pm s$)	13.9 $\pm$ 8.3	14.7 $\pm$ 9.2	13.7 $\pm$ 8.0	0.914
EOS ($\times 10^9/L$, $\bar{x}\pm s$)	4.4 $\pm$ 6.2	4.6 $\pm$ 6.3	4.4 $\pm$ 6.2	0.627
HGB (g/L, $\bar{x}\pm s$)	131.2 $\pm$ 44.9	120.5 $\pm$ 20.1	134.7 $\pm$ 50.0	0.007
SCr ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x}\pm s$)	82.1 $\pm$ 71.6	91.3 $\pm$ 57.6	79.0 $\pm$ 75.6	0.022
ESR (mm/h, $\bar{x}\pm s$)	39.5 $\pm$ 37.4	51.5 $\pm$ 37.0	35.5 $\pm$ 36.8	0.004
ANCA-positive [$n(\%)$]	38(21.0)	14(31.1)	24(17.6)	0.055

EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; WBC: white blood cell; EOS: eosinophil; HGB: hemoglobin; SCr: serum creatinine; ESR: erythrocyte sedimentation rate; ANCA: anti-neutrophil cytoplasmic antibody.

表2 老年组与非老年组器官受累、疾病活动度、治疗及生存的比较

Table 2 Comparison of organ-specific involvement, disease activity, treatment and all-cause mortality between elderly group and non-elderly group

Item	Total(<i>n</i> = 181)	Elderly group(<i>n</i> = 45)	Non-elderly group(<i>n</i> = 136)	<i>P</i> value
Respiratory involvement[<i>n</i> (%)]	171(94. 5)	42(93. 3)	129(94. 9)	0. 699
Asthma	147(81. 2)	33(73. 3)	114(83. 8)	0. 118
Pulmonary infiltration	146(80. 7)	36(80. 0)	110(80. 9)	0. 897
DAH	8(4. 4)	1(2. 2)	7(5. 1)	0. 408
ENT involvement[<i>n</i> (%)]	126(69. 6)	28(62. 2)	98(72. 1)	0. 214
Renal involvement[<i>n</i> (%)]	40(22. 1)	10(22. 2)	30(22. 1)	0. 982
Microscopic hematuria	28(15. 5)	9(20. 0)	19(14. 0)	0. 332
Proteinuria	32(17. 7)	7(15. 6)	25(18. 4)	0. 667
Renal failure	18(9. 9)	11(24. 4)	7(5. 1)	<0. 001
Peripheral neuropathy[<i>n</i> (%)]	75(41. 4)	23(51. 1)	52(38. 2)	0. 129
CNS involvement[<i>n</i> (%)]	16(8. 8)	5(11. 1)	11(8. 1)	0. 536
Cutaneous involvement[<i>n</i> (%)]	86(47. 5)	21(46. 7)	65(47. 8)	0. 896
Cardiac involvement[<i>n</i> (%)]	25(13. 8)	6(13. 3)	19(14. 0)	0. 914
Coronary arteritis	5(2. 8)	2(4. 4)	3(2. 2)	0. 427
Cardiomyopathy	19(10. 5)	4(8. 9)	15(11. 0)	0. 685
Cardiac insufficiency	12(6. 6)	4(8. 9)	8(5. 9)	0. 482
Gastrointestinal involvement[<i>n</i> (%)]	56(30. 9)	12(26. 7)	44(32. 4)	0. 474
Venous thromboembolism[<i>n</i> (%)]	12(6. 6)	4(8. 9)	8(5. 9)	0. 482
DVT	9(5. 0)	2(4. 4)	7(5. 1)	0. 851
PE	11(6. 1)	4(8. 9)	7(5. 1)	0. 362
BVAS (points, $\bar{x}\pm s$)	14. 9±6. 9	17. 1±6. 7	14. 2±6. 9	0. 016
FFS[points, <i>n</i> (%)]				
0	37(20. 4)	3(6. 7)	34(25. 0)	0. 008
1	114(63. 0)	24(53. 3)	90(66. 2)	0. 122
≥2	30(16. 6)	18(40. 0)	12(8. 8)	<0. 001
Treatment[<i>n</i> (%)]				
Methylprednisolone pulse therapy	28(15. 5)	7(15. 6)	21(15. 4)	0. 985
Immunosuppressants	141(77. 9)	34(75. 6)	107(78. 7)	0. 662
CTX	129(71. 3)	28(62. 2)	101(74. 3)	0. 122
Duration from onset to diagnosis[months, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	21(5, 60)	12(2, 125)	22(7, 48)	0. 727
Follow-up duration(months, $\bar{x}\pm s$)	57. 0±42. 6	44. 5±34. 8	61. 1±44. 3	0. 023
All-cause mortality[<i>n</i> (%)]	24(13. 3)	11(24. 4)	13(9. 6)	0. 011

DAH; diffuse alveolar hemorrhage; ENT; ear, nose and throat; CNS; central nervous system; DVT; deep venous thrombosis; PE; pulmonary embolism; BVAS; Birmingham vasculitis activity score; FFS; five factor score; CTX; cyclophosphamide.

表3 单因素 Cox 回归分析预测 EGPA 患者死亡的因素

Table 3 Univariable Cox regression analysis of predictors for death of EGPA patients

Item	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> value
≥60 years old	2. 851	1. 273–6. 386	0. 011
≥65 years old	3. 556	1. 574–8. 036	0. 002
SCr >150 μmol/L	4. 334	1. 847–10. 171	0. 001
Cardiomyopathy	3. 110	1. 153–8. 389	0. 025
Cardiac insufficiency	3. 546	1. 208–10. 408	0. 021
Gastrointestinal bleeding	4. 410	1. 290–15. 072	0. 018
CNS involvement	3. 518	1. 395–8. 874	0. 008
Allergic rhinitis	0. 308	0. 092–1. 035	0. 057
ANCA	2. 386	1. 043–5. 459	0. 039
Anemia	2. 410	1. 075–5. 363	0. 033
Immunosuppressants	4. 144	0. 972–17. 670	0. 055
FFS≥2 points	5. 237	2. 339–11. 726	<0. 001

EGPA; eosinophilic granulomatosis with polyangitis; SCr; serum creatinine; CNS; central nervous system; ANCA; anti-neutrophil cytoplasmic antibody; FFS; five-factor score.

表 4 多因素 Cox 回归分析预测 EGPA 患者死亡的因素

Table 4 Multivariable Cox regression analysis of predictors for death of EGPA patients

Item	HR	95%CI	P value	Item	HR	95%CI	P value
Age ≥60 years old	3.343	1.433–7.801	0.005	Age ≥65 years old	3.815	1.630–8.930	0.002
Cardiomyopathy	2.792	1.003–7.775	0.049	Cardiomyopathy	2.649	0.940–7.465	0.065
CNS involvement	2.835	1.071–7.506	0.036	CNS involvement	2.828	1.061–7.534	0.038
Gastrointestinal bleeding	8.072	1.975–32.990	0.004	Gastrointestinal bleeding	7.547	1.882–30.259	0.004
Immunosuppressants	4.920	1.076–22.492	0.040	Immunosuppressants	4.887	1.065–22.433	0.041

EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; CNS: central nervous system.

表 5 老年 EGPA 患者死亡预测因素 Cox 回归分析

Table 5 Cox regression analysis of predictors for death of elderly EGPA patients

Item	HR	95%CI	P value
Univariable Cox regression			
PE	14.250	2.225–91.252	0.005
Methylprednisolone pulse therapy	7.051	1.525–32.613	0.012
CNS involvement	4.916	1.281–18.864	0.020
Immunosuppressants	36.232	0.165–7 973.773	0.192
Multivariable Cox regression			
PE	11.662	1.415–96.127	0.022
Methylprednisolone pulse therapy	5.870	1.116–30.885	0.037

EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; PE: pulmonary embolism; CNS: central nervous system.

2.4 Kaplan-Meier 生存曲线

采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,老年组与非老年组的生存函数差异有统计学意义 ($\text{Log-rank} = 7.094, P = 0.008$; 图 1)。1 年生存率:老年组为 90.2%,非老年组为 97.1%;5 年生存率:老年组为 75.1%,非老年组为 94.6%;10 年生存率:老年组为 55.1%,非老年组为 83.5%。根据是否为老年组及是否发生 PE,将患者分为 4 组,4 组患者生存函数差异有统计学意义 ($\text{Log-rank} = 26.01, P < 0.001$);老年组中发生 PE 者与未发生 PE 者的生存函数差异有统计学意义 ($\text{Log-rank} = 13.14, P < 0.001$);非老年组中发生 PE 者与未发生 PE 者的生存函数差异无统计学意义 ($P = 0.890$;图 2)。

3 讨论

近 20 年来,对老年 EGPA 的关注越来越多^[10,11],但针对老年 EGPA 患者的流行病学调查还很缺乏。Uchiyama 等^[11]回顾了 2003 年至 2010 年已报道的 123 例 EGPA 患者,年龄 15~85 岁,其中 47.2% 的患者年龄 ≥60 岁。本研究中,年龄 ≥60 岁的患者占 24.9%,比例低于 Uchiyama 等的报道,可能与地域差异相关,也可能与两个研究纳入方法不同有关。

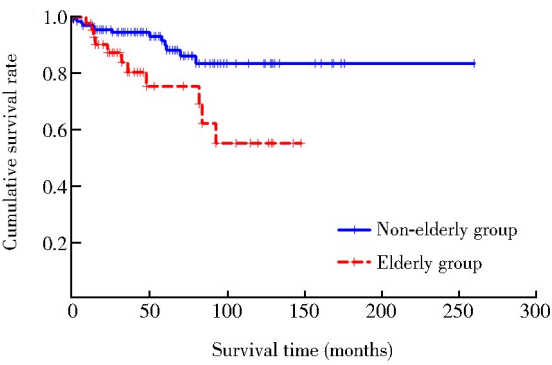


图 1 老年组与非老年组生存曲线比较

Figure 1 Comparison of survival curves between elderly group and non-elderly group

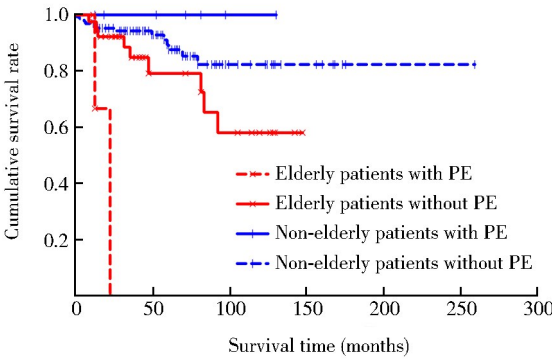


图 2 老年及非老年患者有无肺栓塞生存曲线比较

Figure 2 Comparison of survival curves among elderly group and non-elderly group with or without pulmonary embolism
PE: pulmonary embolism.

多项研究显示,年龄是影响 EGPA 患者预后的独立危险因素^[8,12]。本研究也显示,老年组 EGPA 患者在随访期内的全因死亡率显著高于非老年组,5 年及 10 年生存率低于非老年组,年龄 ≥60 岁是 EGPA 患者死亡的独立危险因素。Samson 等^[13]的研究中,年龄 ≥65 岁是 EGPA 患者死亡的唯一危险因素。在国际公认的用于预后评估的 2009 版 FFS 评分系统中,也将年龄 >65 岁作为预后不佳的因素之一。本研究中,Cox 回归分析显示,年龄 ≥65 岁患

者在随访期内的死亡风险是年龄 <65 岁患者的3.815倍,年龄 ≥ 60 岁患者在随访期内的死亡风险是年龄 <60 岁患者的3.343倍。可见,年龄 ≥ 60 岁已经可以作为预后不良的预测指标之一。

肾脏受累见于25%~30%的EGPA患者^[14,15]。Durel等^[16]进行的多中心回顾性研究显示,63例病理证实肾脏受累的EGPA患者的中位年龄为60岁,较EGPA总体人群的发病年龄38~54岁更大。本研究发现,老年组EGPA患者较非老年组更多出现肾功能不全,并证实了SCr $>150\mu\text{mol/L}$ 与EGPA患者不良预后相关。

本研究的第1个发现为相比非老年组,老年组EGPA患者BVAS评分更高,提示老年组患者疾病活动度较非老年组更高。Flossmann等^[17]针对GPA和MPA的预后研究显示,BVAS评分高是患者死亡的危险因素之一。但BVAS评分用于预测EGPA患者预后的效果目前尚不明确。本研究结果中BVAS评分并非影响EGPA患者预后的独立危险因素,这一结果还需要更大样本量的队列研究去证实。

Flossmann等^[17]的研究中,低HGB水平是ANCA相关性血管炎(GPA、MPA)患者不良预后的预测因素之一,可能是全身炎症反应强度的标志物。本研究中,老年组EGPA患者的HGB水平更低,而ESR更高,提示贫血也可能是EGPA患者全身炎症反应的表现。这一结果在国际及国内已发表的文献中尚未见报道。

本研究第2个发现为静脉血栓事件是影响高龄EGPA患者预后的不利因素。血栓栓塞事件曾被认为是EGPA的罕见表现,但近年来,有关EGPA合并静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)的报道越来越多。Ames等^[18]总结了1977年至2009年文献报道中VTE的发生率,2000年之前为3.1%~12.5%,2000年之后为5.8%~30.0%。本研究中,VTE发生率为6.6%,相比国际上的报道,处于较低水平。高龄是普通人群发生VTE的危险因素之一。Allenbach等^[19]针对包含EGPA患者在内的1130例AAV患者的研究显示,高龄也是AAV患者发生VTE的危险因素。本研究中,年龄 ≥ 60 岁患者的VTE发生率为10.0%,略高于年龄 <60 岁患者的6.0%,但差异未达到统计学意义,可能与样本量较小有关。值得注意的是,针对老年EGPA患者死亡预测因素的Cox回归分析发现,PE是年龄 ≥ 60 岁EGPA患者死亡的独立危险因素,这在已发表的文献中尚未见报道。老年EGPA患者的PE值得引

起临床关注,在发生PE之前早期发现深静脉血栓并及时治疗可能有助于改善PE相关不良预后,预防性抗栓治疗是否可使老年EGPA患者受益,目前尚无循证医学证据,需要进一步的临床研究来证实。

激素及免疫抑制剂治疗使AAV患者的生存率大幅提高,但也导致了感染等不良反应,高龄及肾功能不全是发生药物不良反应的危险因素^[20]。EGPA治疗指南推荐FFS ≥ 1 分的患者使用激素联合免疫抑制剂进行诱导缓解治疗,危及生命情况下,给予甲强龙冲击治疗^[21]。但是否所有老年患者均应使用激素、免疫抑制剂联合治疗,目前并没有高质量循证医学证据。本研究结果显示,使用免疫抑制剂与EGPA患者不良预后相关,对于老年EGPA患者,激素冲击治疗是死亡的独立危险因素。由于免疫抑制剂及激素冲击治疗均用于病情危重的患者,最终的死亡是因免疫抑制的不良反应所致,还是因为病情过于危重所致,目前尚无厘清。有研究显示,环磷酰胺等免疫抑制剂引起的感染等不良反应会抵消其对AAV的诱导缓解作用^[22]。对于高龄EGPA患者是否应该使用以及如何使用免疫抑制剂值得进一步研究和探讨。老年EGPA患者的治疗需要寻找新的安全而有效的药物。目前已有研究者尝试使用利妥昔单抗替代环磷酰胺,以治疗传统免疫抑制治疗无效的老年EGPA,一项小型回顾性研究结果提示,利妥昔单抗是一种安全有效的备选方案^[23]。此外,抗免疫球蛋白E单抗(奥马珠单抗)^[24,25]、白介素-5拮抗剂(美泊利单抗)^[26]等生物制剂也开始尝试用于难治性EGPA患者,但是否适合于老年EGPA患者的治疗,还有待于进一步的随机对照研究来评判。

本研究的不足之处在于其回顾性研究的特点。此外,由于近年来治疗方法的发展,EGPA患者生存率明显提高,短期死亡患者数量较少,对患者生存预后分析提出了挑战。尽管如此,本研究已是近年来研究老年EGPA患者中样本量相对较大的,且对患者进行了长期随访,结论具有一定可参考性。

本研究显示,老年EGPA患者更易出现肾功能不全,全因死亡率更高。年龄 ≥ 60 岁、心肌病、中枢神经系统受累、消化道出血及使用免疫抑制剂是EGPA患者死亡的独立危险因素。对于老年EGPA患者,PE对预后带来的不利影响应引起临床医师的关注,激素冲击及免疫抑制治疗是否对老年EGPA患者有益有待于进一步探讨。

【参考文献】

- [1] Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59 (Suppl 3): iii42–iii50. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa089.
- [2] Berti A, Felicetti M, Monti S, *et al.* Disease and treatment-related morbidity in young and elderly patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(6): 1441–1448. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.02.008.
- [3] Kitching AR, Anders HJ, Basu N, *et al.* ANCA-associated vasculitis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 71. DOI: 10.1038/s41572-020-0204-y.
- [4] Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, *et al.* The five-factor score revisited; assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2011, 90(1): 19–27. DOI: 10.1097/MD.0b013e318205a4c6.
- [5] Masi AT, Hunder GG, Lie JT, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis) [J]. *Arthritis Rheum*, 1990, 33(8): 1094–1100. DOI: 10.1002/art.1780330806.
- [6] Durel CA, Berthiller J, Caboni S, *et al.* Long-term followup of a multicenter cohort of 101 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016, 68(3): 374–387. DOI: 10.1002/acr.22686.
- [7] Cottin V, Bel E, Bottero P, *et al.* Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): a study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(1): 1–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.09.018.
- [8] Tsurikawa N, Oshikata C, Kinoshita A, *et al.* Longterm prognosis of 121 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Japan [J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(8): 1206–1215. DOI: 10.3899/jrheum.161436.
- [9] Mukhtyar C, Lee R, Brown D, *et al.* Modification and validation of the Birmingham vasculitis activity score (version 3) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(12): 1827–1832. DOI: 10.1136/ard.2008.101279.
- [10] Mouthon L, Le Toumelin P, Andre MH, *et al.* Polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: characteristics and outcome in 38 patients over 65 years [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2002, 81(1): 27–40. DOI: 10.1097/00005792-200201000-00002.
- [11] Uchiyama M, Mitsuhashi Y, Yamazaki M, *et al.* Elderly cases of Churg-Strauss syndrome: case report and review of Japanese cases [J]. *J Dermatol*, 2012, 39(1): 76–79. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2011.01316.x.
- [12] Jardel S, Puechal X, Le Quellec A, *et al.* Mortality in systemic necrotizing vasculitides: a retrospective analysis of the French Vasculitis Study Group registry [J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(7): 653–659. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.01.022.
- [13] Samson M, Puechal X, Devilliers H, *et al.* Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials [J]. *J Autoimmun*, 2013, 43: 60–69. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.03.003.
- [14] Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, *et al.* Renal involvement in Churg-Strauss syndrome [J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(5): 770–779. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.01.026.
- [15] Kronbichler A, Shin JI, Lee KH, *et al.* Clinical associations of renal involvement in ANCA-associated vasculitis [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(4): 102495. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102495.
- [16] Durel CA, Sinico RA, Teixeira V, *et al.* Renal involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): a multi-centric retrospective study of 63 biopsy-proven cases [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 60(1): 359–365. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa416.
- [17] Flossmann O, Berden A, de Groot K, *et al.* Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(3): 488–494. DOI: 10.1136/ard.2010.137778.
- [18] Ames PR, Margaglione M, Mackie S, *et al.* Eosinophilia and thrombophilia in Churg Strauss syndrome: a clinical and pathogenetic overview [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2010, 16(6): 628–636. DOI: 10.1177/1076029609348647.
- [19] Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, *et al.* High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1 130 patients [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(4): 564–567. DOI: 10.1136/ard.2008.099051.
- [20] Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, *et al.* Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(6): 1036–1043. DOI: 10.1136/ard.2009.109389.
- [21] Groh M, Pagnoux C, Baldini C, *et al.* Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management [J]. *Eur J Intern Med*, 2015, 26(7): 545–553. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.04.022.
- [22] Bombardieri AS, Appel GB, Radhakrishnan J, *et al.* ANCA-associated glomerulonephritis in the very elderly [J]. *Kidney Int*, 2011, 79(7): 757–764. DOI: 10.1038/ki.2010.489.
- [23] Thiel J, Troilo A, Salzer U, *et al.* Rituximab as induction therapy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis refractory to conventional immunosuppressive treatment: a 36-month follow-up analysis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(6): 1556–1563. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.07.027.
- [24] Jachiet M, Samson M, Cottin V, *et al.* Anti-IgE monoclonal antibody (Omalizumab) in refractory and relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): data on seventeen patients [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(9): 2274–2282. DOI: 10.1002/art.39663.
- [25] Basta F, Mazzuca C, Nucera E, *et al.* Omalizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: friend or foe? A systematic literature review [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38 Suppl 124(2): 214–220.
- [26] Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, *et al.* Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(20): 1921–1932. DOI: 10.1056/NEJMoa1702079.