

## ◁胸部影像学▷

## ANCA 相关性血管炎合并间质性肺病:临床表现、影像特征及预后分析

吴懿凯<sup>1</sup>,徐文杰<sup>1</sup>,王 健<sup>2</sup>,黄美春<sup>2</sup>,杨光钊<sup>2</sup>,敖炜群<sup>2</sup>,魏福全<sup>2</sup>,茅国群<sup>2</sup>

(1. 浙江中医药大学第二临床学院,浙江 杭州 310053;2. 浙江省立同德医院,浙江 杭州 310012)

**【摘要】**目的:分析 ANCA 相关性血管炎(AAV)合并间质性肺病(ILD)患者的临床表现、影像学特征及预后,并探讨相关危险因素。方法:回顾性分析 2012 年 7 月—2022 年 6 月就诊于浙江省立同德医院的 51 例 AAV 患者临床资料。根据 HRCT 表现分为 AAV 合并 ILD(AAV-ILD)组 15 例与 AAV 未合并 ILD(AAV-NILD)组 36 例,比较两组患者临床表现、实验室检查、肺功能、胸部 CT 表现及预后。采用多因素 Logistic 回归模型分析 AAV 合并 ILD 相关危险因素;运用 Kaplan-Meier 法进行生存分析;应用 Cox 比例风险回归模型探讨死亡危险因素。结果:两组相比,AAV-ILD 组肺部受累症状明显,中位发病年龄高,有统计学意义( $P<0.05$ )。AAV-ILD 组患者生存率明显低于 AAV-NILD 组(Log rank,  $\chi^2=4.331$ ,  $P=0.037$ );年龄 $>65$  岁为 AAV 合并 ILD 的独立危险因素;通过单因素分析显示吸烟( $HR=6.446$ ,  $95\%CI$  1.380~30.113,  $P=0.018$ )及肺部蜂窝影( $HR=6.302$ ,  $95\%CI$  1.174~33.817,  $P=0.032$ )是 AAV 合并 ILD 患者生存期缩短的危险因素( $P<0.05$ )。结论:AAV 患者早期临床症状如以肺部受累为主时警惕合并 ILD 可能,尤其是老年患者;吸烟及出现肺部蜂窝影是 AAV 合并 ILD 患者生存期缩短的危险因素。

**【关键词】** 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎;体层摄影术,X 线计算机**【中图分类号】** R543;R563;R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-1062(2024)01-0035-06

DOI:10.12117/jccmi.2024.01.008

## ANCA-associated vasculitis with interstitial lung disease: clinical manifestations, imaging features and prognostic analysis

WU Si-kai<sup>1</sup>, XU Wen-jie<sup>1</sup>, WANG Jian<sup>2</sup>, HUANG Mei-chun<sup>2</sup>, YANG Guang-zhao<sup>2</sup>, AO Wei-qun<sup>2</sup>, WEI Fu-quan<sup>2</sup>, MAO Guo-qun<sup>2</sup>

(1. The 2nd Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

2. Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, China)

**Abstract: Objective:** To analyze the clinical manifestations, imaging features and the prognosis of patients with ANCA-associated vasculitis(AAV) combined with interstitial lung disease(ILD), and to explore related risk factors. **Methods:** The clinical data of 51 AAV patients who were treated at Tongde Hospital of Zhejiang Province from July 2012 to June 2022 were retrospectively analyzed. According to the HRCT findings, the patients were divided into AAV combined with ILD (AAV-ILD) group and AAV without ILD (AAV-NILD) group, and the clinical manifestations, laboratory examinations, lung function, chest CT findings, and prognosis were compared between the two groups. Multiple Logistic regression models were used to analyze the risk factors associated with AAV combined with ILD. Kaplan-Meier method was used for survival analysis, and Cox proportional hazard regression model was used to explore the risk factors of death. **Results:** Among the 51 patients, there were 15 cases in the AAV-ILD group and 36 cases in the AAV-NILD group. Compared with the AAV-NILD group, the AAV-ILD group had more obvious pulmonary involvement symptoms and higher median onset age, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The survival rate of patients in the AAV-ILD group was significantly lower than that in the AAV-NILD group(Log rank,  $\chi^2=4.331$ ,  $P=0.037$ ). Age $>65$  years was an independent risk factor for AAV combined with ILD. Univariate survival analysis showed that smoking ( $HR=6.446$ ,  $95\%CI$  1.380~30.113,  $P=0.018$ ) and lung honeycomb shadows ( $HR=6.302$ ,  $95\%CI$  1.174~33.817,  $P=0.032$ ) were risk factors for shortened survival of AAV combined with ILD. **Conclusion:** Early clinical symptoms of AAV patients, such as lung involvement, should be cautious of the possibility of concomitant ILD, especially in elderly patients. Smoking and appearance of lung honeycomb shadows are risk factors for shortened survival in AAV combined with ILD patients.

**Key words:** Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis; Tomography, X-Ray Computed

抗中性粒细胞胞浆抗体 (Antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 相关性血管炎 (ANCA-associated vasculitis, AAV) 是一类免疫介导的全身多系统小血管炎,可累及肾脏、肺脏、耳鼻喉、神经系统

等全身多系统<sup>[1]</sup>,危害大。最近的流行病学报告表明,AAV 的患病率为(46~184)/100 万人<sup>[2]</sup>,各系统受累的发生率不同。肺脏为最常见受累器官之一,甚至有些患者早期仅表现为肺部异常。在引入标准免疫

**【收稿日期】** 2023-06-06;**【修回日期】** 2023-07-22**【作者简介】** 吴懿凯(1998-),男,浙江杭州人,在读硕士研究生。E-mail:1066931233@qq.com**【通信作者】** 茅国群,浙江省立同德医院放射科,310012。E-mail:maoguoqun123@163.com**【基金项目】** 浙江省自然科学基金项目(LY17H290003)。

抑制治疗之前,AAV 患者 1 年死亡率约为 80%,及时规范使用激素和免疫抑制剂可将患者 5 年生存率提高至约 76%<sup>[3]</sup>。间质性肺疾病 (Interstitial lung disease,ILD) 是 AAV 肺脏损伤的常见表现形式之一,胸部高分辨率 CT(High resolution computed tomography,HRCT) 已成为临床评估间质性肺疾病的主要方法之一<sup>[4-5]</sup>。ILD 与 AAV 的不良预后有关<sup>[6]</sup>,因此,早诊断早治疗是改善患者预后的关键。但实际工作中 AAV 合并 ILD 患者的临床症状、实验室检查以及胸部 CT 表现与其他呼吸系统疾病存在较多相似之处,极易漏诊误诊。故本研究拟通过分析一组 AAV 合并 ILD 患者的临床和 CT 特点,并进一步探讨预后和相关危险因素,以期帮助临床提高认识。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象及诊断标准

回顾性分析 2012 年 7 月—2022 年 6 月就诊于浙江省立同德医院的 156 例 AAV 患者,排除临床和/或影像资料不全 58 例及先前外院已确诊 47 例,最终纳入 51 例本院住院治疗首次确诊 AAV 的患者。其中男 20 例,女 31 例,发病年龄 26~86 岁,平均(67±12)岁。根据 HRCT 表现分为 AAV 合并 ILD (AAV-ILD) 组 15 例与 AAV 未合并 ILD (AAV-NILD) 组 36 例。

所有患者诊断均根据 1990 年 ACR 诊断标准及 2012 年 Chapel Hill 血管炎共识会议分类标准<sup>[7-8]</sup>。所有患者住院期间均进行胸部 HRCT 检查。排除标准:排除其他因素继发性血管炎;其他继发 ILD 因素包括肿瘤性疾病及感染性疾病。ILD 诊断标准:结合患者临床表现、胸部 HRCT 特征及肺功能检测结果综合判断,且符合 2013 年 ATS/ERS 关于间质性肺病诊断标准及 2018 年中国结缔组织病相关间质性肺病诊断专家共识<sup>[9-10]</sup>。

本研究为回顾性研究,符合医学伦理学研究标准,并经浙江省立同德医院伦理委员会审核批准(浙同德伦审 2023 研第 050 号-JY)。

### 1.2 仪器与方法

胸部 HRCT 成像及评估:使用第二代双源 CT (Somatom Definition Flash Siemens) 成像,患者取仰卧位,扫面范围肺尖至肺底。扫描层厚 5 mm,层间距 1 mm,重建后得到图像层厚 1.5 mm,层间距 1.2 mm。评估肺窗图像窗宽 1 500 HU,窗位-700 HU;纵隔窗图像窗宽 400 HU,窗位 40 HU。

临床资料收集:收集所有患者的人口统计学资料及临床特征,随访截止至 2022 年 10 月 30 日,记录随访结果。①基本资料:性别、发病年龄、身高、体

质量、就诊时间、病程、首诊受累器官情况、吸烟史及基础疾病史;②临床辅助检查结果:ANCA 相关抗体、血常规、CRP、白蛋白浓度、血肌酐、血沉、凝血功能、肺功能、胸部 HRCT 等;③治疗方案:分为正规治疗(糖皮质激素和/或免疫抑制剂治疗)与非正规治疗(仅对症治疗或单次治疗);④生存情况:结合患者住院病历资料、门诊复查记录,通过电话随访方式来确定患者是否死亡或失访、死亡时间及末次随访时间情况。

器官受累情况判定:收集患者首次确诊住院病历中的临床症状、实验室检查结果、胸部 CT 表现以评估患者的器官受累情况。评估标准参照文献<sup>[6,11]</sup>,肺脏受累:出现咳嗽、咳痰、咯血及呼吸困难症状及有肺部 CT 影像学依据;肾脏受累:出现镜下血尿、肉眼血尿、蛋白尿(24 h 尿蛋白>0.5 g)、全身及颜面部水肿及血肌酐升高或肾脏病理证实肾小球肾炎;耳鼻受累:出现听力下降、耳鸣、鼻塞症状,且经影像学证实的鼻窦炎、中耳炎;胃肠道受累:出现腹痛、腹胀、便血症状;神经受累包括:出现肢体麻木、偏瘫、头疼、晕厥症状;全身受累:出现发热、乏力、食欲减退及体质量下降症状。评定各脏器受累需满足出现以上症状一项及一项以上。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计软件和 GraphPad Prism9.3 版生物医学绘图软件处理数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用两独立样本的 *t* 检验,非正态分布的计量资料以中位数 *M* (P25, P75) 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料采用例数(百分比)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或确切概率法。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。Log-rank 法用于检验各组 K-M 曲线的差异。采用 Logistic 回归模型进行 AAV 患者组间相关危险因素分析。在单变量分析中,使用  $P < 0.15$  的变量,纳入多因素 Cox 比例风险回归模型探讨 AAV 合并 ILD 患者死亡相关风险因素,计算风险比 (HR) 和 95%CI。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

AAV-ILD 组 15 例,发病年龄中位数为 72 (66,79) 岁;AAV-NILD 组 36 例,发病年龄中位数为 65 (58,71) 岁,两组发病年龄有统计学差异 ( $Z = 2.102, P = 0.036$ )。抗髓过氧化物酶抗体相关的 ANCA 48 例,抗蛋白酶 3 抗体相关的 ANCA 3 例。

### 2.2 临床症状、实验室及肺功能检查

51 例 AAV 患者中,临床症状结果见表 1。15 例

表 1 51 例 AAV 患者器官受累情况

	肾脏	肺脏	胃肠道	神经	耳鼻	全身 症状	男性	女性	确诊 AAV 年龄 (P25,P75)	吸烟	甲状腺 疾病	三高基础 疾病
AAV-ILD 组	7	10	1	4	1	6	6	9	72(66,79)	4	11	11
AAV-NILD 组	25	11	6	7	9	14	14	22	65(58,71)	6	13	22
统计值	2.350	5.700	0.249	0.039	1.244	0.005	0.005		2.102	0.001	5.888	0.693
P	0.125	0.017	0.618	0.843	0.265	0.941	0.941		0.036	1.000	0.015	0.405

注:确诊 AAV 年龄统计值为 Z 值,其余项为  $\chi^2$  值。

AAV-ILD 患者症状主要为肺脏受累症状 10 例(咳嗽、咳痰、咯血及呼吸困难),肾脏受累症状 7 例(镜下血尿、肉眼血尿、蛋白尿及水肿及血肌酐升高)及全身受累症状 6 例(发热、乏力、食欲减退及体质量下降),每个病例各脏器受累出现以上症状的比率不一。其中 AAV-ILD 组咳嗽、咳痰、咯血及呼吸困难等肺脏受累症状的发生率及伴有甲状腺疾病发生率均高于 AAV-NILD 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组在吸烟史及其他基础疾病史、性别、其他器官早期受累的比例等差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

51 例患者血常规指标:白细胞计数升高 21 例,中性粒细胞计数升高 23 例,淋巴细胞计数低下 20 例,贫血 42 例,C-反应蛋白升高 38 例。凝血功能指标:D-二聚体升高 42 例,纤维蛋白原升高 31 例。生化指标:白蛋白降低 37 例,肌酐升高 32 例,血沉升高 46 例。以上所有实验室指标在 AAV-ILD 组与 AAV-NILD 组中差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。此外,本研究中抗蛋白酶 3 抗体相关的 ANCA 阳性病例仅有 3 例,均出现于 AAV-NILD 组。

肺功能主要表现为弥散功能障碍 10 例及限制性通气功能障碍 4 例。

### 2.3 肺部 HRCT 表现

51 例 AAV 患者均行肺部 CT 检查。AAV-NILD 组肺部 CT 主要表现为两肺磨玻璃影 12 例,下肺为主支气管扩张 11 例及肺气肿 12 例。AAV-ILD 组肺部 CT 表现多样,见双肺基底部分及胸膜下多发网格影 10 例及蜂窝影 7 例(图 1,2),双下肺多发磨玻璃影 8 例及小叶间隔增厚 7 例(图 3),双上肺为主肺气肿 8 例;部分还见支气管扩张、结节影、肺实变影(图 3)、胸膜增厚及胸腔积液等。两组患者网格影、蜂窝影及小叶间隔增厚出现比例具有明显统计学差异( $P<0.001$ )。

### 2.4 AAV 合并 ILD 相关危险因素

纳入年龄、性别、白细胞计数、C-反应蛋白浓度、血肌酐水平及肺部受累症状(咳嗽、咳痰、咯血及呼吸困难)等多参数构建多因素 Logistic 回归方程分析相关危险因素,结果发现:年龄 $>65$ 岁将增加 AAV 患者发生 ILD 的风险,具有统计学意义( $OR=4.990,95\%CI 1.008\sim 24.705,P=0.049$ );余临床因素及实验室参数均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

### 2.5 生存分析

以 AAV 确诊时间为随访起点,随访截至 2022 年 10 月 30 日,终止事件为患者死亡。51 例患者中,50 例(98.0%)完成随访,其中 AAV-ILD 组 15 例,



图 1 男,56 岁,AAV 合并 ILD,反复咳嗽半年,加重伴发热气促 3 天,胸部 CT 示双肺下叶胸膜区多发蜂窝影,ANCA(+). 图 2 女,67 岁,AAV 合并 ILD,血肌酐升高 2 年伴咳嗽 1 月,胸部 CT 示双肺透亮度增高伴两下肺散在网格影,ANCA(+). 图 3 男,86 岁,AAV 合并 ILD,发热伴咳嗽咳痰 6 天,胸部 CT 示双肺广泛片状、斑片状密度增高影,局部小叶间隔增厚,部分实变影,ANCA(+).

**Figure 1.** Male, 56 years old, AAV combined with ILD, with recurrent cough for six months, worsening with heat and shortness of breath for three days. Chest CT shows multiple honeycomb shadows in the pleural area of the lower lobes of both lungs, ANCA(+). **Figure 2.** Female, 67 years old, AAV combined with ILD, with elevated blood creatinine for 2 years and cough for 1 month. Chest CT shows increased lung transparency with scattered grid shadows in both lower lungs, ANCA(+). **Figure 3.** Male, 86 years old, AAV combined with ILD, with fever accompanied by cough and phlegm for 6 days. Chest CT shows extensive patchy and patchy high-density shadows in both lungs, with local thickening of interlobular septa and partial consolidation, ANCA(+).

表 2 多因素 Logistic 回归模型分析 51 例 AAV 患者合并 ILD 相关危险因素

	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
诊断时年龄>65 岁	4.471	1.076~18.576	0.039	4.990	1.008~24.705	0.049
性别	1.048	0.306~3.589	0.941			
吸烟史	1.250	0.268~5.826	0.776			
甲状腺疾病	4.865	1.285~18.418	0.020	3.468	0.812~14.815	0.093
三高基础疾病史	1.750	0.465~6.591	0.408			
血红蛋白降低	0.994	0.963~1.025	0.681			
白蛋白降低	1.080	0.944~1.235	0.261			
C-反应蛋白升高	1.006	0.995~1.017	0.283			
白细胞计数升高	1.047	0.937~1.171	0.415			
血肌酐升高	1.000	0.998~1.002	0.704			
肾脏受累	0.385	0.112~1.327	0.131			
肺部受累	4.545	1.256~16.456	0.021	4.607	1.078~19.692	0.039
神经受累	1.506	0.367~6.177	0.569			
耳鼻受累	0.214	0.025~1.866	0.163			
全身受累	1.048	0.306~3.589	0.941			

AAV-NILD 组 35 例，总的死亡病例为 16 例 (32.0%)，中位随访时间为 37(10,56)月。AAV-ILD 组 15 例中 8 例死亡(53.3%)，其 1、3、5 年累积生存率分别为 66.7%、53.3%、46.7%；AAV-NILD 组 35 例中 8 例死亡(22.9%)，其 1、3、5 年累积生存率分别为 88.6%、82.9%、80.0%。两组患者的 Kaplan-Meier 曲线分析显示，AAV-ILD 组患者生存率明显低于 AAV-NILD 组，差异有统计学意义 (Log rank,  $\chi^2=4.331, P=0.037$ )。见图 4。

经多因素生存分析发现：男性(HR=4.951, 95% CI 1.277~19.199, P=0.021)，神经系统受累 (HR=

8.454, 95%CI 1.932~36.980, P=0.021)，发病年龄>65 岁(HR=1.091, 95%CI 1.008~1.180, P=0.030)及白细胞计数升高 (HR=1.143, 95% CI 1.011~1.292, P=0.033)是 AAV 患者生存期缩短的独立危险因素，其他变量无统计学意义 (P>0.05)。在此基础上，进一步对 AAV 合并 ILD 组进行单因素生存分析，结果发现：吸烟(HR=6.446, 95%CI 1.380~30.113, P=0.018)及肺部蜂窝影(HR=6.302, 95%CI 1.174~33.817, P=0.032)是 AAV 合并 ILD 患者生存期缩短的危险因素。将单因素分析中 P<0.15 的变量纳入多因素分析，结果显示多因素 Cox 分析均无统计学意义，见表 3。

表 3 15 例 AAV 合并 ILD 患者基线数据的单因素和多因素生存分析

	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
诊断时年龄>65 岁	0.646	0.125~3.355	0.604			
性别	4.777	0.918~24.863	0.063	1.281	0.091~18.059	0.854
吸烟史	6.446	1.380~30.113	0.018	2.557	0.248~26.390	0.430
三高基础疾病史	0.959	0.183~5.022	0.961			
化验相关指标						
白蛋白降低	3.196	0.603~16.948	0.172			
C-反应蛋白升高	1.599	0.357~7.157	0.539			
白细胞计数升高	1.593	0.356~7.139	0.543			
血肌酐升高	0.943	0.182~4.871	0.944			
血沉升高	0.480	0.106~2.169	0.340			
脏器累及						
肾脏受累	1.702	0.379~7.641	0.488			
肺部受累	0.348	0.078~1.558	0.167			
神经受累	2.159	0.416~11.207	0.360			
影像学表现						
磨玻璃影	1.304	0.290~5.857	0.729			
蜂窝影	6.302	1.174~33.817	0.032	2.918	0.269~31.675	0.379
网格影	3.766	0.450~31.507	0.221			
小叶间隔增厚	1.310	0.292~5.883	0.725			
肺气肿	1.279	0.285~5.741	0.749			

注：因只有 6 例 AAV 合并 ILD 患者于本院行肺功能检查，并未纳入多因素 Cox 回归模型中。

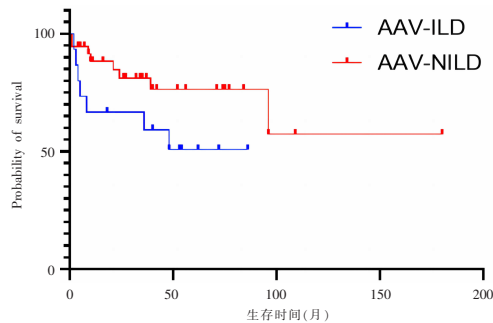


图 4 15 例 AAV-ILD 组患者和 35 例 AAV-NILD 组患者总生存率的 Kaplan-Meier 生存曲线图。

Figure 4. Kaplan-Meier survival curve of the overall survival rate of 15 cases of AAV-ILD group and 35 cases of AAV-NILD group.

### 3 讨论

#### 3.1 AAV 与合并 ILD 患者临床特征及相关危险因素

AAV 为全身多系统受累的疾病,临床表现复杂多样,本研究结果提示诊断时年龄 $>65$ 岁、肺部受累及合并甲状腺疾病为 AAV 合并 ILD 相关危险因素。本组 51 例 AAV 患者受累器官主要为肾脏、肺部、全身,其次是神经、耳鼻症状,与既往文献报道基本相符<sup>[11,12]</sup>。本研究中,与 AAV-NILD 组相比,AAV-ILD 组患者肺脏、肾脏及神经受累发生率较高,其中肺脏受累具有统计学差异,即首发症状为咳嗽、咯血及呼吸困难等症状的比例明显高于 AAV-NILD 组。文献认为抗髓过氧化物酶抗体相关的 ANCA 抗体的影响可能是 AAV 合并 ILD 患者容易肺部受累的原因。MPO 诱导中性粒细胞释放蛋白酶及产生氧自由基,一方面直接损伤肺脏,另一方面促使中性粒细胞及嗜酸性粒细胞细胞外陷,进一步促使成纤维细胞增殖,引起肺纤维化<sup>[13]</sup>。本组 AAV-ILD 组患者抗髓过氧化物酶抗体相关的 ANCA 均为阳性,也符合以上理论。

本研究中 AAV-ILD 组患者年龄明显高于 AAV-NILD 组,诊断时年龄 $>65$ 岁为 AAV 合并 ILD 的独立危险因素,这与李静等<sup>[1]</sup>的研究结果一致。本组 AAV-ILD 组合并甲状腺疾病发生率明显高于 AAV-NILD 组,但目前对 AAV-ILD 与甲状腺疾病之间的相关性研究甚少,考虑到样本量小且临床甲状腺疾病的高发生率,两者之间的相关性尚需进一步探究。另外,本组患者确诊时伴有多项实验室指标升高,其中血沉升高,D-二聚体升高,贫血,CRP 升高、纤维蛋白原升高,白细胞及中性粒细胞计数升高,但以上指标在是否合并 ILD 两组间均无统计意义。文献指出炎症指标升高均可反应疾病炎症活动,但多缺乏特异性<sup>[14]</sup>。

既往文献报道,AAV 合并 ILD 的胸部 CT 表现

主要为磨玻璃影、小叶间隔增厚、网格影、多发结节影及支气管扩张等<sup>[1]</sup>。本研究也同样发现网格影、蜂窝影及小叶间隔增厚是 AAV 合并 ILD 相对特异的肺部 CT 表现,且病变多位于双肺基底部及胸膜下。这同样提示我们对于出现网格影、蜂窝影、小叶间隔增厚为主的 AAV 患者时要警惕合并 ILD 可能。

#### 3.2 AAV 合并 ILD 患者的预后

本组 51 例 AAV 患者随访到 50 例,其中死亡 16 例,整个队列的 1、3、5 年生存率分别为 82.0%、76.0%、72%。Shi 等<sup>[3]</sup>研究报道治疗期间采用糖皮质激素联合环磷酰胺将患者的 5 年生存率提高至 76%,与本组 5 年生存率接近,但 Shi 等并未报道 1 年、3 年生存率。多项研究认为 AAV 合并 ILD 预后不良,且与肺纤维化相关。一篇综述<sup>[6]</sup>报道,AAV 合并 ILD 患者预后相较于未合并 ILD 患者差,5 年生存率为 29%~60%。本文 AAV-ILD 组患者五年生存率为 46.7%,位于以上研究中等水平。本文至随访截止时间,AAV-ILD 组死亡率(53.3%)明显高于 AAV-NILD 组(22.9%),也印证了 ILD 与 AAV 患者不良预后密切相关。Tzeleois 等<sup>[15]</sup>认为 ILD 中的肺纤维化可能诱导血清 ANCA 阳性和 AAV 的发生,通过肺纤维化时肺组织的慢性炎症、中性粒细胞破坏,加剧血清中 ANCA 产生,从而刺激机体产生相应抗体,出现系统性多器官损伤,影响患者预后。

#### 3.3 影响 AAV 合并 ILD 患者死亡的危险因素

目前国内外多项研究报道指出:高龄、男性、血清肌酐水平升高、eGFR 水平降低、白细胞计数升高及诱导缓解期单用糖皮质激素等为影响 AAV 患者死亡的独立危险因素<sup>[2,16-19]</sup>。本研究经过多因素生存分析,结果发现诊断时年龄 $>65$ 岁、男性、白细胞计数升高及神经受累是 AAV 患者生存期缩短的独立危险因素,前三者与以上研究相仿。另外,国外有学者报道中枢神经损害是导致 AAV 患者死亡的原因之一,但周围神经损伤与疾病生存率及预后并无明确相关性<sup>[20]</sup>。本组神经受累患者中,中枢受累 4 例,死亡 2 例;周围神经受累 7 例,死亡 4 例。本研究结果提示早期周围神经受累也可能增加疾病的死亡率,与以上文献报道不一致,待后续大样本研究进一步确认。

目前国内关于 AAV 合并 ILD 患者的死亡危险因素的研究较少。本组通过单因素分析发现吸烟及肺部蜂窝影是 AAV 合并 ILD 患者生存期缩短的危险因素,但并非独立预测因素。Maillet 等<sup>[21]</sup>对 62 例 AAV 合并 ILD 患者通过生存分析显示 AAV 合并 ILD 中寻常型间质性肺炎患者具有更低生存率,并认为仅有寻常型间质性肺炎与预后不良相关。肺内

蜂窝影是寻常型间质性肺炎的典型特征表现,有研究认为基线肺部蜂窝影的出现与 AAV 患者后期感染的高风险相关,从而增加患者死亡风险<sup>[22]</sup>。另外吸烟是众多疾病的死亡相关危险因素,相较于无吸烟者,吸烟患者更容易合并多种基础疾病,可能是主要原因之一。然而吸烟与蜂窝影在最终多因素分析结果中无意义。也有文献报道高龄及高肌酐水平为 AAV 合并 ILD 患者死亡危险因素<sup>[23]</sup>。各项研究存在较大差异可能与病例数量、病例来源有关,待后续进一步前瞻性研究证实。

本研究的局限性:①所能收集的本院首次确诊且临床资料完整的样本量偏少。②是回顾性研究,无法排除选择偏倚的影响。③诊断 AAV 合并 ILD 的肺部 CT 是以第一次入院诊断时的 CT 为标准,但无法确定 ILD 与 AAV 之间的发生顺序。

综上所述,AAV 合并 ILD 以老年患者多见;如 AAV 患者早期出现肺部受累症状(咳嗽、咳痰、咯血及呼吸困难为主)时要警惕合并 ILD 可能。由于 AAV 合并 ILD 患者总体预后较差,即使 ANCA 阴性也需动态追踪随访,在出现不可逆的纤维化之前干预治疗,以提高患者生存质量及生存率。吸烟及出现肺内蜂窝影是 AAV 合并 ILD 患者生存期缩短的危险因素,往往提示患者出现预后不良发生率较高,应当酌情考虑改进治疗方案或降低危险因素以期改善预后。

#### [参考文献]

- [1]李静,范倩,吴秀华,等. 抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎合并间质性肺病患者临床分析 [J]. 中华风湿病学杂志,2019,23(9):605-611.
- [2]Liao QQ, Ren YF, Zhu KW, et al. Long-Term Prognostic Factors in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A 15-Year Multicenter Retrospective Study [J]. Front Immunol, 2022, 13: 913667.
- [3]Shi L. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: prevalence, treatment, and outcomes [J]. Rheumatol Int, 2017, 37(11): 1779-1788.
- [4]杨丽萍. X 线、CT 对胶原性疾病致弥漫性肺间质病变的诊断及意义(附 13 例分析)[J]. 中国临床医学影像杂志,2005,16(2):75-77.
- [5]黄向红,韦丽思,黄小莉. 间质性肺病患者肺超声评分与肺功能相关性的初步探讨[J]. 中国临床医学影像杂志,2017,28(3):184-187.
- [6]Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG, et al. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis[J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(7): 722-729.
- [7]Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(1): 1-11.
- [8]Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods [J]. Arthritis Rheum, 1990, 33(8): 1068-1073.
- [9]Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(6): 733-748.
- [10]中国医师协会风湿免疫科医师分会风湿病相关肺血管/间质病专家组, 国家风湿病数据中心. 2018 中国结缔组织病相关间质性肺病诊断和治疗专家共识[J]. 中华内科杂志,2018,57(8):558-565.
- [11]虞有超,俞海瑾,侯小霞,等. 原发性抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的临床表现及肺部 CT 特征 [J]. 中华全科医师杂志, 2016,15(7):534-538.
- [12]Arulkumaran N, Periselneris N, Gaskin G, et al. Interstitial lung disease and ANCA-associated vasculitis: a retrospective observational cohort study [J]. Rheumatology (Oxford), 2011, 50(11): 2035-2043.
- [13]Guilpain P, Chéreau C, Goulvestre C, et al. The oxidation induced by antimyeloperoxidase antibodies triggers fibrosis in microscopic polyangiitis[J]. Eur Respir J, 2011, 37(6): 1503-1513.
- [14]Huang H, Wang YX, Jiang CG, et al. A retrospective study of microscopic polyangiitis patients presenting with pulmonary fibrosis in China[J]. BMC Pulm Med, 2014, 14: 8.
- [15]Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A, et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis [J]. Eur Respir J, 2010, 36(1): 116-121.
- [16]宗秋,余慕清,彭莉,等. 肺脏受累的抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎患者 90 例临床特征及预后影响因素分析[J]. 临床内科杂志,2020,37(6):414-418.
- [17]Sánchez Alamo B, Moi L, Bajema I, et al. Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2023, 38(7): 1655-1665.
- [18]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.
- [19]Córdova-Sánchez BM, Mejía-Vilet JM, Morales-Buenrostro LE, et al. Clinical presentation and outcome prediction of clinical, serological, and histopathological classification schemes in ANCA-associated vasculitis with renal involvement [J]. Clin Rheumatol, 2016, 35(7): 1805-1816.
- [20]Bourgarit A, Toumelin PL, Pagnoux C, et al. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients [J]. Medicine (Baltimore), 2005, 84(5): 323-330.
- [21]Maillet T, Goletto T, Beltramo G, et al. Usual interstitial pneumonia in ANCA-associated vasculitis: A poor prognostic factor [J]. J Autoimmun, 2020, 106: 102338.
- [22]Yoo J, Jung SM, Song JJ, et al. Birmingham vasculitis activity and chest manifestation at diagnosis can predict hospitalised infection in ANCA-associated vasculitis [J]. Clin Rheumatol, 2018, 37(8): 2133-2141.
- [23]Yamagata K, Usui J, Saito C, et al. ANCA-associated systemic vasculitis in Japan: clinical features and prognostic changes[J]. Clin Exp Nephrol, 2012, 16(4): 580-588.