

33例嗜酸性肉芽肿性多血管炎患者的临床特征分析

詹明琅¹ 姜林娣² 刘云^{2Δ}

¹复旦大学附属中山医院厦门医院风湿免疫科 厦门 361015; ²复旦大学附属中山医院风湿免疫科 上海 200032

【摘要】 目的 描述并总结嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)的临床特征,提高对该病的认识。方法 收集2017年1月至2022年8月在复旦大学附属中山医院诊治的33例EGPA患者,诊断参照1990年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)关于EGPA的分类标准,回顾性分析患者的临床表现、实验室检查和治疗转归等。结果 33例EGPA患者中男性22例(66.7%),女性11例(33.3%),确诊时平均年龄(47.42±15.83)岁。首诊科室以风湿免疫科(23例,69.7%)为主,其次是呼吸内科(6例,18.2%)。临床表现以皮肤受累最多见(皮疹、溃疡、坏疽和梗死,23例,69.7%),其次为哮喘(17例,51.5%)、浸润性肺炎(14例,42.4%)、周围神经病变(9例,27.3%)、血栓形成(9例,27.3%)。所有患者的嗜酸性粒细胞绝对值平均数为(3.43±3.52)×10⁹/L,有8例(24.2%)患者抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)阳性。和ANCA阴性患者相比,ANCA阳性患者伯明翰血管炎活动度评分(Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS)和嗜酸性粒细胞计数显著升高,肾脏受累更常见($P<0.05$)。32例(97%)患者接受糖皮质激素治疗,11例(33.3%)患者使用过生物制剂或托法替尼治疗,6例接受托法替尼治疗的患者中有5例获得了疾病缓解。结论 EGPA临床表现多样,ANCA阳性患者疾病活动性更高,应建立多学科的EGPA诊疗体系。

【关键词】 嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA); 抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA); 托法替尼

【中图分类号】 R593.2 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2025.01.010

Clinical characteristics of 33 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

ZHAN Ming-lang¹, JIANG Lin-di², LIU Yun^{2Δ}

¹Department of Rheumatology, Zhongshan Hospital (Xiamen Branch), Fudan University, Xiamen 361015, Fujian Province, China; ²Department of Rheumatology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

【Abstract】 **Objective** To provide a comprehensive description and summary of the clinical characteristics of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) in order to enhance understanding of this disease. **Methods** A total of 33 EGPA patients treated in Zhongshan Hospital, Fudan University, between Jan 2017 and Aug 2022 were included in this retrospective analysis. The diagnosis was based on the 1990 American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for EGPA. Clinical manifestations, laboratory examinations, and treatment outcomes of the patients were analyzed. **Results** Among the 33 EGPA patients, there were 22 males (66.7%) and 11 females (33.3%), with an average age of diagnosis being (47.42±15.83) years old. The most common initial department visited by patients was the rheumatology department (23 cases, 69.7%), followed by the respiratory medicine department (6 cases, 18.2%). Skin involvement manifested as rash, ulcers, necrosis or gangrene was observed in most cases (23 cases, 69.7%), followed by asthma (17 cases, 51.5%), infiltrative pneumonia (14 cases,

国家自然科学基金(82271834)

^ΔCorresponding author E-mail: liuyun2008294@126.com

网络首发时间:2024-11-18 13:27:04 网络首发地址:https://link.cnki.net/urlid/31.1885.R.20241115.1022.004

42.4%), peripheral neuropathy (9 cases, 27.3%), thrombosis formation (9 cases, 27.3%). The mean absolute value of eosinophils in all patients was measured as $(3.43 \pm 3.52) \times 10^9/L$, with eight patients (24.2%) testing positive for antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA). Compared with ANCA-negative patients, ANCA-positive individuals exhibited significantly higher Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) and eosinophil count, as well as a higher incidence rate of renal involvement ($P < 0.05$). Glucocorticoid therapy was administered in thirty-two patients (97%), while biologics or tofacitinib were given to eleven patients (33.3%), among them six received tofacitinib treatment, of which five achieved disease remission. **Conclusion** EGPA exhibits a wide range of clinical manifestations, and ANCA-positive patients tend to exhibit higher disease activity levels. A multidisciplinary diagnosis and treatment system for EGPA should be established.

【Key words】 eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA); antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA); tofacitinib

* This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82271834).

嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)是一种以嗜酸性粒细胞增多并伴有组织嗜酸性粒细胞浸润为特征的中小型血管炎,属于抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎(antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis, AAV)^[1]。国外研究^[2]估计全球年发病率约为1.22/100万人,患病率约为15.27/100万人。临床主要表现为哮喘、变应性鼻炎和嗜酸性粒细胞增多,还可累及肾脏、神经系统、皮肤等多个器官系统。EGPA属于罕见病,临床表现多样,诊断困难,需要对其临床特征做进一步研究。本研究回顾性分析33例EGPA患者的临床特征,以期对临床医师深入了解该病提供依据。

资料和方法

一般资料 收集2017年1月至2022年8月在复旦大学附属中山医院诊治的33例EGPA患者。诊断标准参照1990年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)关于EGPA的分类标准:(1)哮喘;(2)外周血嗜酸性粒细胞 $>10\%$;(3)单发或多发神经病变;(4)肺非固定性浸润影;(5)鼻窦病变;(6)活检示血管外嗜酸性粒细胞浸润。符合4条或以上可确诊^[3]。

方法 回顾分析EGPA患者的人口学特征、临床表现、实验室检查、辅助检查和病理学结果,肾脏受累定义为:肾功能不全(血清肌酐 $>124 \mu\text{mol/L}$)和(或)尿检异常(24 h尿蛋白 $>0.3 \text{ g}/24 \text{ h}$ 或尿蛋白

$>+$ 或血尿 $>+$)^[4]。实验室检查包括血常规、尿常规、24 h尿蛋白定量、炎症指标、肾功能、心肌标志物和抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)等。辅助检查包括胸部CT、头颅及鼻窦MRI、心脏超声和肌电图等。采用第3版伯明翰血管炎活动度评分(Birmingham vasculitis activity score-version 3, BVAS-V3)评估疾病活动度^[5]。

统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用Mann-whitney U 检验。计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般情况 33例EGPA患者中男性22例(66.7%),女性11例(33.3%),男女比例为2:1;确诊时平均年龄 (47.42 ± 15.83) 岁。

发病时首诊科室 首诊科室以风湿免疫科为主,共23例(69.7%),其次是呼吸内科6例(18.2%)、消化内科2例(6.1%)、感染科1例(3%)、神经内科1例(3%)。

临床表现 患者发病时临床表现主要包括皮肤受累(皮疹、溃疡、紫癜、坏疽和梗死)23例(69.7%)、哮喘17例(51.5%)、浸润性肺炎14例(42.4%)、周围神经病变9例(27.3%)、血栓形成9例(27.3%),下肢深静脉血栓5例,下肢动脉血栓5例,肺动脉栓塞2例,门静脉血栓1例、肾脏受累

8例(24.2%,蛋白尿8例、血尿2例、血肌酐升高2例)等(表1),与EGPA常见临床表现基本相似。

实验室检查 33例患者的嗜酸性粒细胞计数平均值为 $(3.43 \pm 3.52) \times 10^9/L$ [(0.03~11.43) $\times 10^9/L$],血沉(30.06 \pm 25.20)mm/h,高敏C反应蛋白(35.82 \pm 53.70)mg/L,血肌酐(73.58 \pm 34.27) μ mol/L(肌酐 > 124 μ mol/L者2例),24h尿蛋白(0.45 \pm 0.71)g/24h(24h尿蛋白 > 0.3g/24h者8例),血尿2例(表1)。33例患者的嗜酸性粒细胞、炎症指标均高于正常值,肾脏受累表现为肌酐升高、24h尿蛋白升高和血尿。

33例患者中有8例(24.2%)患者ANCA阳性,其中6例为核周型ANCA(p-ANCA)和髓过氧化物酶型ANCA(MPO-ANCA)阳性,1例为胞质型ANCA(c-ANCA)和蛋白酶3型ANCA(PR3-ANCA)阳性,1例为胞质型ANCA(c-ANCA)和髓过氧化物酶型ANCA(MPO-ANCA)阳性。ANCA阳性组与ANCA阴性组相比,嗜酸性粒细胞及白细胞计数显著升高,肾脏受累更常见($P < 0.05$)。详见表2。

疾病活动度评估 所有患者初诊时BVAS评分的均值为(14.09 \pm 5.76)分。ANCA阳性组与ANCA阴性组相比,BVAS评分显著升高(18.25 \pm 6.30 vs. 12.76 \pm 5.01, $P < 0.05$,表2)。

病理学检查 24例患者进行了病理学检查,其中14例见嗜酸性粒细胞浸润(9例为皮肤组织,3例为肺组织,1例为胃肠道组织,1例为胆囊组织);2例见肉芽肿形成(1例为肺组织,1例为胆囊组织);10例表现为血管炎(8例为皮肤组织,1例为胆囊组织,1例为肺组织)。2例典型EGPA患者病理镜下改变见图1。

治疗及转归 33例患者中有32例(97%)接受糖皮质激素治疗[泼尼松初始平均用量为(88.25 \pm 119.71)mg/d],其中29例患者随访至今泼尼松平均累计用量为(5 762.59 \pm 3 385.76)mg;14例(42.4%)患者接受环磷酰胺治疗,其中12例患者随访至今平均累计用量为(3.65 \pm 2.19)g;6例(18.2%)患者接受托法替尼治疗;5例(15.2%)患者接受利妥昔单抗治疗;4例(12.1%)患者接受吗替麦考酚酯治疗;3例(9.1%)患者接受硫唑嘌呤治疗;3例(9.1%)患者接受甲氨蝶呤治疗。33例患者中有29例随访至今(平均随访时间30月,范围6~71个月),27例(93.1%)

表1 33例EGPA患者的临床特征

Tab 1 Clinical characteristics of 33 EGPA patients

($\bar{x} \pm s, n=33$)

Characteristic	Value
Age (y)	47.42 \pm 15.83
Male/Female	22/11
Test result	
Eosinophil ($\times 10^9/L$)	3.43 \pm 3.52
Leukocyte ($\times 10^9/L$)	12.31 \pm 6.43
Neutrophil ($\times 10^9/L$)	6.82 \pm 4.66
Lymphocyte ($\times 10^9/L$)	1.78 \pm 0.76
CRP (mg/L)	35.82 \pm 53.70
ESR (mm/h)	30.06 \pm 25.20
24-hour proteinuria (g/24h)	0.45 \pm 0.71
Serum creatinine (μ mol/L)	73.58 \pm 34.27
CTnT (ng/mL)	0.03 \pm 0.04
Clinical feature	
Skin involvement	23
Asthma	17
Pulmonary infiltrates	14
Peripheral nervous system involvement	9
Thrombosis	9
Renal involvement	8
Proteiuuria	8
Increased creatinine	2
Blood urine	2
Arthralgia/Arthritis	8
ANCA positivity patients	8
Nasal or sinus involvement	7
Coronary heart disease	4
Ocular involvement	1
BVAS	14.09 \pm 5.76
Trement	
GC	32
Intravenous cyclophosphamide	14
Tofacitinib	6
Rituximab	5
Mycophenolate mofetil	4
Azathioprine	3
Methotrexate	3
Follow-up Remission	27 (27/29)

CRP: C-reactive protein; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; CTnT: Cardiac troponin T; ANCA: Antineutrophil cytoplasmic antibody; BVAS: Birmingham vasculitis activity score-version 3; GC: Glucocorticoid.

表2 ANCA阳性与ANCA阴性EGPA患者临床特征比较

Tab 2 Comparison of clinical features between ANCA-positive and ANCA-negative EGPA patients ($\bar{x} \pm s$ or n)

Characteristic	ANCA+	ANCA-	P
Case (n)	8	25	
Age (y)	50.00 ± 12.98	46.60 ± 16.79	0.556
Male	3	19	0.082
Test result			
Eosinophils ($\times 10^9/L$)	6.03 ± 4.15	2.60 ± 2.92	0.026
Leukocyte ($\times 10^9/L$)	17.57 ± 8.44	10.63 ± 4.72	0.029
Neutrophil ($\times 10^9/L$)	9.75 ± 7.57	5.88 ± 2.92	0.068
Lymphocyte ($\times 10^9/L$)	1.46 ± 0.47	1.88 ± 0.82	0.192
CRP (mg/L)	73.81 ± 84.11	23.15 ± 32.62	0.078
ESR (mm/h)	34.57 ± 22.85	28.75 ± 26.15	0.265
24-hour proteinuria (g/24 h)	1.13 ± 1.15	0.20 ± 0.12	0.020
Serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	79.88 ± 55.10	71.56 ± 25.75	0.737
CTnT (ng/mL)	0.04 ± 0.06	0.03 ± 0.04	0.312
Clinical feature			
Skin involvement	6	17	1
Asthma	5	12	0.688
Pulmonary infiltrates	4	10	0.695
Peripheral nervous system involvement	3	6	0.651
Thrombosis	1	8	0.394
Renal involvement	5	3	0.010
Proteinuria	5	3	0.010
Increased creatinine	1	1	0.432
Blood urine	1	1	0.432
Arthralgia/Arthritis	4	4	0.074
Nasal or sinus involvement	3	4	0.320
Coronary heart disease	1	3	1
Ocular involvement	1	0	0.242
BVAS	18.25 ± 6.30	12.76 ± 5.01	0.027

CRP: C-reactive protein; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; CTnT: Cardiac troponin T; ANCA: Antineutrophil cytoplasmic antibody; BVAS: Birmingham vasculitis activity score-version 3.

缓解, 2例(6.9%)未缓解, 1例(3.4%)在治疗过程中出现感染, 1例(3.4%)复发, 无死亡病例。治疗后的嗜酸性粒细胞计数平均值(0.38 ± 0.43) $\times 10^9/L$ [(0~1.75) $\times 10^9/L$], 血沉(13.32 ± 14.43) mm/h, 高敏C反应蛋白(2.15 ± 2.38) mg/L, 血肌酐(79.82 ± 23.83) $\mu\text{mol/L}$, 24 h尿蛋白(0.26 ± 0.28) g/24 h。8例ANCA阳性患者中有5例随访时进行ANCA检测, 4例ANCA转阴。

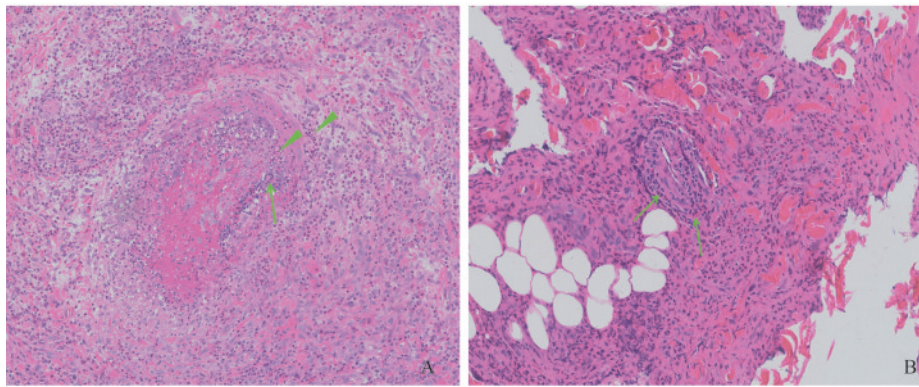
讨 论

EGPA的诊疗是跨越多学科的过程, 本研究显示EGPA患者首诊科室以风湿免疫科为主, 共23例(69.7%), 其次是呼吸科、消化科、感染科等。国内另一项研究^[6]中EGPA患者首诊科室以呼吸科(53.8%)为主, 可能与EGPA常以哮喘起病相关。提示风湿免疫科在与其他学科合作诊疗时, 可以加强与呼吸科合作。2022年欧洲ANCA相关性血管炎管理建议也提到诊断、评估以及治疗血管炎和并发症, 通常需要多学科合作完成^[7]。

EGPA最常见的临床表现包括周围神经病变、鼻窦受累和肺部受累等。2/3的EGPA患者在疾病早期或活动期会出现皮肤病变, 表现为紫癜、结节或溃疡^[8]。本研究发现69.7%的患者有皮肤受累, EGPA的皮肤受累可能和嗜酸性粒细胞及其衍生物激活凝血级联反应导致的皮肤血管炎相关^[9]。EGPA皮肤受累的病理表现包括真皮小静脉和中小型肌动脉坏死性血管炎; 血管及周围可见嗜酸性粒细胞浸润; 血管肉芽肿形成^[10]。本研究有14例患者进行了皮肤活检, 其中8例可见真皮坏死性血管炎改变伴嗜酸性粒细胞浸润。皮肤活检作为EGPA诊断手段之一, 具有方便取材的优点, 但应选择新发、症状最明显的红斑或紫癜而非溃疡性皮损活检, 活检的最佳时机是在出现病变48 h内, 超过48 h的病变活检可能会显示富含淋巴细胞浸润而不是中性粒细胞浸润, 得到阴性结果^[11]。本研究有4例皮肤活检见大量淋巴细胞浸润伴有少量嗜酸性粒细胞浸润, 可能由于皮肤活检延迟导致假阴性结果。

EGPA与血栓形成和血管闭塞相关^[12]。本研究有9例(27.3%)患者合并动静脉血栓形成。研究表明嗜酸性粒细胞释放组织因子以及其他阳离子蛋白, 前者启动凝血途径, 后者抑制抗凝物活性并激活血小板, 从而导致凝血酶生成过多和血栓形成。此外, ANCA还会促进血栓黏附到内皮细胞内膜^[12]。我们研究中有1例血栓形成患者ANCA阳性, 未发现血栓形成在ANCA阳性及ANCA阴性组中存在区别。

研究^[13-14]发现ANCA阳性的EGPA以血管炎症状表现为主, 例如肾小球肾炎、紫癜和多发性单神经炎等, 而ANCA阴性的EGPA以嗜酸性粒细胞浸



A: Gallbladder histopathology showed a large number of inflammatory cells, mainly eosinophils, infiltrated in and around the blood vessel wall (arrow heads), and granuloma formation was observed. Perivascular tissue cells were arranged in a palisades, and multinuclear giant cells (arrow) were observed, accompanied by vascular destruction (HE, $\times 200$). **B:** Skin histopathology showing extensive eosinophilic infiltration around small vessels in the dermis (arrow) (HE, $\times 200$).

图1 EGPA胆囊受累(A)和EGPA皮肤受累(B)的病理表现

Fig 1 Pathological findings of gallbladder involvement (A) and skin involvement (B) in EGPA patients

润损害表现为主,例如肺浸润和心肌病。既往研究^[6,15-16]表明,ANCA阳性的患者更易出现肾脏受累、哮喘和关节炎,而BVAS评分较ANCA阴性患者更高。本研究也显示ANCA阳性与ANCA阴性患者相比BVAS评分明显升高、嗜酸性粒细胞和白细胞计数更高,提示ANCA阳性患者有更高的疾病活动度。此外,本研究中ANCA阳性组更易出现肾脏受累,且24 h尿蛋白定量更高,但肌酐平均值在两组患者间无差异,可能与样本量小相关。EGPA患者主要是MPO-ANCA阳性,PR3-ANCA阳性较少,本研究有6例(75%)患者为MPO-ANCA阳性。PR3-ANCA阳性虽较少,但有其独特的临床表现,如较少出现活动性哮喘和周围神经病变,更常出现皮肤受累、肺结节和嗜酸性粒细胞数较低等^[17-18]。与已有报道相似,本研究2例PR3-ANCA阳性患者均无哮喘病史、周围神经受累,都有肺部浸润,1例有右肺结节样改变。

EGPA的常规治疗依赖抗炎类药物,包括激素、免疫制剂及生物制剂等^[19]。激素是治疗EGPA的基础药物,既往研究显示激素使用率可达到100%,而本研究中97%的患者接受糖皮质激素治疗。1例患者未接受糖皮质激素治疗,该患者因手指坏疽、皮下结节3年入院,有过敏性鼻炎、反复皮疹,既往有14年HBV感染史(未曾抗病毒治疗),皮下结节活检见血管壁坏死及嗜酸性粒细胞浸润,免疫组化染色示血管壁上HBsAg阳性,考虑诊断为HBV相关EGPA,因为患者病毒复制活跃,暂缓激素治疗,予恩替卡韦抗病毒治疗后症状好转,嗜酸性粒细胞

及HBV-DNA明显下降^[20]。该病例说明在治疗过程中应严格把握激素使用适应证,对于继发性EGPA,原发病的治疗可能更为重要。哮喘持续存在,糖皮质激素抵抗、复发和难治的EGPA患者往往需要联合使用生物制剂治疗^[21]。国外研究使用的生物制剂主要是美泊利单抗和利妥昔单抗,但国内美泊利单抗上市时间较短,有待进一步普及和研究疗效。本研究有5例(重型,为多发血栓形成3例,复发1例,难治1例)患者使用过生物制剂利妥昔单抗治疗,除1例患者失访和1例患者未规律治疗外,其余3例患者均获得疾病缓解,提示利妥昔单抗在EGPA治疗中有一定效果。EGPA治疗中仍存在诸多挑战,如部分患者难以诱导缓解,或缓解后复发(尤其是在激素减量过程中),为此我中心也进行了一些治疗上的探索。T细胞及其细胞因子通过激活JAK信号通路在ANCA相关性血管炎中发挥重要作用^[22]。托法替尼是一种靶向JAK的小分子抑制剂,我中心前期研究表明,托法替尼对单一器官受累AAV患者的耐受性良好,并能减少糖皮质激素的用量。本研究有6例患者接受托法替尼治疗,3例在初诊时使用了托法替尼,其中2例症状获得缓解,1例病情进展;1例在初治(使用激素和环磷酰胺)无法控制皮疹时使用了托法替尼,皮疹得到改善;2例在维持治疗时加用托法替尼,激素减至最低剂量时,病情仍保持稳定。6例患者中有5例(83.3%)病情得到控制,提示托法替尼可能是一种潜在在治疗EGPA的药物,可能有助于激素减量过程中预防疾病复发,但是该结果将来需在更多样本中进行验证。

EGPA是一种累及多器官系统的疾病,常累及鼻窦、肺部及周围神经等,诊疗需要多学科合作。ANCA阳性和ANCA阴性患者可能具有不同临床表现。EGPA的治疗以激素为基础,必要时联合生物制剂治疗,托法替尼给EGPA患者的治疗带来新的希望。

作者贡献声明 詹明琅 数据收集,统计分析,论文撰写。姜林娣 经费获取,研究设计和论文指导。刘云 研究设计,论文指导和修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] VEGA VILLANUEVA KL, ESPINOZA LR. Eosinophilic vasculitis[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(1):5.
- [2] JAKES RW, KWON N, NORDSTROM B, *et al.* Burden of illness associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic literature review and meta-analysis[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(12):4829-4836.
- [3] NOTH I, STREK ME, LEFF AR. Churg-Strauss syndrome[J]. *Lancet*, 2003, 361(9357):587-594.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 陈乐峰,莫颖倩,李谦华,等.嗜酸性肉芽肿性多血管炎52例临床分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2021, 25(5):301-306.
- [7] HELLMICH B, SANCHEZ-ALAMO B, SCHIRMER JH, *et al.* EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update [J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(1):30-47.
- [8] FURUTA S, IWAMOTO T, NAKAJIMA H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [J]. *Allergol Int*, 2019, 68(4):430-436.
- [9] MARZANO AV, VEZZOLI P, BERTI E. Skin involvement in cutaneous and systemic vasculitis [J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(4):467-476.
- [10] CHEN KR, CARLSON JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis [J]. *Am J Clinical Dermatol*, 2008, 9(2):71-92.
- [11] TABB ES, DUNCAN LM, NAZARIAN RM. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: Cutaneous clinical and histopathologic differential diagnosis [J]. *J Cutan Pathol*, 2021, 48(11):1379-1386.
- [12] 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.
- [13] TRIVIOLI G, TERRIER B, VAGLIO A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59 (Suppl 3):iii84-iii94.
- [14] ARNOLD S, MAHRHOLD J, KERSTEIN-STAEHLE A, *et al.* Spectrum of ANCA-specificities in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. A retrospective multicentre study [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2023, 41(4):936-942.
- [15] DUREL CA, BERTHILLER J, CABONI S, *et al.* Long-term follow up of a multicenter cohort of 101 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): EGPA Cohort Follow-up [J]. *Arthritis Care Res*, 2016, 68(3):374-387.
- [16] COTTIN V, BEL E, BOTTERO P, DALHOFF K, *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.
- [17] PAPO M, SINICO RA, TEIXEIRA V, *et al.* Significance of PR3-ANCA positivity in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(9):4355-4360.
- [18] YOO J, KIM HJ, AHN SS, *et al.* Clinical and prognostic features of Korean patients with MPO-ANCA, PR3-ANCA and ANCA-negative vasculitis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, 103(1):111-118.
- [19] RAFFRAY L, GUILLEVIN L. Treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a review [J]. *Drugs*, 2018, 78(8):809-821.
- [20] LIU Y, DAI X, DONG Z, *et al.* Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis is associated with hepatitis B virus infection [J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(8):2593-2595.
- [21] BETTIOL A, URBAN ML, DAGNA L, *et al.* Mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a European multicenter observational study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(2):295-306.
- [22] ABDULAHAD WH, LAMPRECHT P, KALLENBERG CG, *et al.* T-helper cells as new players in ANCA-associated vasculitides [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(4):236.

(收稿日期:2024-02-24; 编辑:王蔚)