

7 Lottmann H, Baydala L, Eggert P, et al. Long-term desmopresin response in primary nocturnal enuresis: open-label, multi-national study[J]. Int J Clin Pract, 2009, 63(1): 35-45.

8 郑 仿, 李 峰, 伍松合, 等. 针灸与口服盐酸奥昔布宁缓释片对治疗经尿道前列腺电切术后运动急迫性尿失禁的疗效对比观察[J]. 中国临床新医学, 2009, 2(6): 590-593.

[收稿日期 2016-03-17][本文编辑 韦所苏]

课题研究 · 论著

免疫吸附联合免疫抑制剂治疗 ANCA 相关性血管炎的疗效观察

王浩宇, 刘园园, 彭小梅, 叶 琨, 曾 春, 贺红光, 熊礼佳, 唐 盛

基金项目: 广西科学研究与技术开发项目(编号:桂科攻 1598012-11)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院肾内科

作者简介: 王浩宇(1977-), 男, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 肾脏病诊治与血液净化。E-mail: hym_why@hotmail. com

通讯作者: 唐 盛(1971-), 男, 医学硕士, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 肾脏病诊治与血液净化。E-mail: tangsheng91121@163. com

【摘要】 目的 探讨免疫吸附(IA)联合激素和环磷酰胺治疗抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎的近期疗效。方法 选取 2014-01~2016-01 收治的 ANCA 相关性血管炎 4 例, 每例患者使用 HA280 进行免疫吸附联合糖皮质激素加环磷酰胺治疗, 观察治疗前后临床症状及 ANCA 水平的变化, 比较血管炎活动性(BVAs 评分)、尿蛋白定量、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血沉(ESR)、血肌酐(Scr)、白蛋白、免疫球蛋白的变化。结果 治疗后全部患者关节痛、咯血、呼吸困难症状消失。HA280 免疫吸附 3 次后, 1 例患者 ANCA 转阴, 2 例分别于治疗 4 个月、12 个月后 ANCA 转阴, 1 例患者随访至 3 个月时仍为阳性。所有患者免疫吸附治疗后 BVAs、hs-CRP、ESR 均较治疗前明显下降($P<0.05$)。随访期间 3 例患者尿蛋白、Scr 明显下降。IA 治疗过程中 1 例发生低血压 1 次, 1 例出现一过性血小板下降 1 次, 1 例随访 3 个月因股动脉瘤破裂出血死亡。结论 HA280 免疫吸附联合激素和环磷酰胺治疗可有效快速降低 ANCA 水平, 抑制血管炎活动性, 降低蛋白尿, 改善肾功能和临床症状。

【关键词】 免疫吸附; ANCA 相关性血管炎; 肾损害

【中图分类号】 R 55 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2016)11-0981-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.11.07

The clinical observation of the effect of immunoadsorbent combined with immunosuppressive therapy on ANCA associated vasculitis WANG Hao-yu, LIU Yuan-yuan, PENG Xiao-mei, et al. Department of Nephrology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

【Abstract】 **Objective** To observe the clinical effect of immunoadsorption(IA) combined with immunosuppressive therapy on ANCA associated vasculitis. **Methods** Four patients with ANCA-associated vasculitis were treated with HA280 immunoadsorbent combined with hormones and cyclophosphamide. The changes of the levels of ANCA, BVAS, other biochemical indexes and clinical symptoms were compared before and after the treatment. **Results** All of the patients' clinical symptoms were improved after the treatment for 3 times, and ANCA turned negative in 1 case after the IA treatment, and ANCA turned negative in 2 cases 4 and 12 months after the IA treatment. ANCA maintained positive in 1 case after a follow-up of 3 months. BVAs, hsCRP and ESR were markedly reduced after the IA treatment($P<0.05$). Urinary protein and serum creatinine declined in 3 cases during the follow-up. Hypotension occurred in 1 case, and transient platelets declined in 1 case. One patient died of aneurysm rupture bleeding after a follow-up of 3 months. **Conclusion** HA280 immunoadsorption combined with hormone and cyclophosphamide thera-

py can effectively reduce the level of ANCA, inhibit the activity of vasculitis, reduce proteinuria, and improve the renal function and clinical symptoms in the patients with ANCA associated vasculitis.

[Key words] Immunoadsorption; ANCA associated vasculitis; Renal damage

抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)相关性血管炎是一组以血管的炎症与破坏为主要病理改变的全身系统性疾病,肾脏受累是本病的一大特征,部分患者出现肾功能不全,可进行性恶化致肾功能衰竭,治疗不及时者预后差。血清 ANCA 具有直接致病性,其水平升高提示病情活动或者复发^[1],因此降低血清 ANCA 水平对控制病情极为重要。血浆置换快速清除 ANCA 的效果得到公认^[2],但血资源稀缺限制了其使用,单纯免疫抑制治疗起效相对缓慢。免疫吸附(IA)作为近年发展起来的血液净化技术,提供了快速清除自身抗体的新方法。国内外关于免疫吸附在系统性红斑狼疮的疗效的报道较多,而对 ANCA 相关性血管炎的疗效报道较少。本文观察 HA280 免疫吸附联合免疫抑制剂治疗对 ANCA 相关性血管炎患者的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2014-01 ~ 2016-01 我院收治的 ANCA 相关性血管炎患者 4 例,男性 1 例,女性 3 例;年龄 23 ~ 63 (42.0 ± 18.5) 岁。其中关节痛 2 例,咯血、呼吸困难 2 例。4 例患者均有肾损害,表现为血尿、蛋白尿和(或)血肌酐(Scr)升高。纳入标准:(1)明确诊断为 ANCA 相关性血管炎伴有肾脏损害的患者;临床诊断符合 1994 年美国 Chapel Hill 会议关于系统性血管炎命名分类法及美国风湿病学会的分类标准^[3];(2)血清 ANCA 阳性;(3)排除有明确病因的继发性血管炎(如过敏性紫癜、狼疮性血管炎、类风湿性血管炎、肿瘤、冷球蛋白血症、感染等);(4)既往未予免疫抑制剂治疗。排除标准:(1)合并严重感染(如肺部、腹腔、神经系统等);(2)合并活动性结核、乙型肝炎、丙型肝炎;(3)伴有严重心脑血管疾病;(4)年龄 < 18 岁或 > 75 岁;(5)免疫缺陷或其他不适合使用免疫抑制剂的患者。本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗方法取得患者或家属知情同意。

1.2 治疗方法

1.2.1 免疫吸附治疗 采用珠海健帆生物科技股份有限公司 HA280 免疫吸附柱和德国 Fesenus 公司生产的 4008S 透析机。以深静脉留置导管作为血管通路,预冲好血浆分离器(山东威高, WG-F50-PP)与

预冲好的吸附柱有效连接后,建立有效的体外循环与抗凝,免疫吸附方法主要是血液以 150 ~ 160 ml/min 的速度通过血浆分离器分离出血浆,后者以 30 ml/min 流过免疫吸附柱,吸附后的血浆通过静脉管路输回体内。抗凝剂用肝素钠,首剂量 0.5 mg/kg,随后追加 8 ~ 10 mg/h,单次吸附时间为 2.5 h。免疫吸附前给予地塞米松 5 mg 预防过敏反应。每隔 24 h 1 次,连续进行 3 次免疫吸附治疗。

1.2.2 免疫抑制剂治疗 免疫吸附前或结束时给予甲基泼尼松龙(Pfizer Manufacturing Belgium NV, 药品注册证号 H20130303)静脉滴注(0.5 g/d × 3 d)。3 d 后口服强的松(国药集团容生制药有限公司, 国药准字 H41020636)0.5 ~ 1.0 mg/(kg · d),并予环磷酰胺(Baxter, 药品注册证号 H20110407)0.75 g/m² 每月冲击 1 次,分 2 次用药,稳定后改为 3 个月 1 次,出现感染患者减少剂量或暂停用药。

1.3 观察指标 观察和检测 IA 治疗前和 IA 联合免疫抑制剂治疗期间以下指标的变化,随访 4 ~ 12 个月。

1.3.1 症状与体征 免疫吸附治疗过程中患者的不适症状或体征。

1.3.2 临床指标 超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、血沉(ESR)、Scr、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLO)、IgG、ANCA、24 h 尿蛋白定量、血管炎活动性评分。相关指标使用全自动生化仪(76001SE + 1D)和全自动化学发光免疫分析仪(ADViA centaaur)测定。血管炎活动性病变采用伯明翰血管炎活动评分系统(Birmingham vasculitis activity score, BVAS)^[4],包括 BVAS1(由血管炎活动导致的新出现的症状或原有症状加重)和 BVAS2(由血管炎活动导致持续存在的症状)。

2 结果

2.1 临床症状改善情况 治疗前,2 例患者存在关节痛,治疗 4 周后关节痛消失;2 例患者存在咯血,治疗 2 周后咯血、呼吸困难消失。

2.2 血常规、hs-CRP、ESR、血管炎活动度(BVAs)评分 3 次 IA 治疗后 hs-CRP、ESR、BVAs 评分均较治疗前下降。见表 1。

2.3 相关指标变化情况 尿蛋白定量、Scr、ALB、GLO、IgG 经 IA 联合激素及环磷酰胺治疗后,患者尿蛋白定量、Scr、ALB、IgG 均较治疗前下降,ALB 均较治疗前升高。见表 1。

表 1 4 例 ANCA 相关性血管炎免疫吸附治疗前后各指标变化情况

病例号	随访时间	hs-CRP (mg/L)	ESR (mm/h)	BVAs 评分 (分)	尿蛋白定量 (mg/24 h)	Ser (μmol/L)	ALB (g/L)	GLD (g/L)	IgG (g/L)
病例 1	治疗前	21.26	36	18	1120	675	21.3	41.9	17.5
	治疗 1 周	12.13	13	6	1050	404	22.9	33.9	14.3
	治疗 16 周	10.02	13	2	576	227	27.1	31.8	12.2
病例 2	治疗前	22.36	42	20	1016	503	25.7	24.1	12.9
	治疗 1 周	9.15	5	8	884	459	27.8	23.4	11.2
	治疗 24 周	6.02	12	3	140	280	30.5	21.4	9.4
病例 3	治疗前	28.22	38	13	578	56	35.5	52.3	36.3
	治疗 1 周	11.65	11	7	336	48	42.0	33.0	23.5
	治疗 48 周	7.18	8	0	155	52	26.8	30.5	13.1
病例 4	治疗前	36.00	37	14	未测定 *	521	17.1	46.5	35.5
	治疗 1 周	15.16	20	4	未测定 *	353	19.1	47.1	28.0
	治疗 16 周	12.19	17	3	未测定 *	361	22.9	36.9	25.6

注：* 病例 4 因患者始终无尿未进行尿蛋白测定

2.4 ANCA 的变化情况 DNA280 免疫吸附 3 次后,1 例患者 ANCA、MPO 转阴,2 例分别于随访 4 个月、12 个月时 ANCA 转阴,1 例患者因随访至 3 个月时出现股动脉瘤破裂死亡,ANCA 仍为阳性。

2.5 不良反应 1 例患者在免疫吸附过程中出现 1 次低血压,予暂停免疫吸附并予静滴 50% 葡萄糖溶液后血压升至正常,1 例患者在 1 次免疫吸附中出现一过性血小板降低,未予特殊处理,次日复查血小板升至正常,1 例患者随访至 3 个月时因股动脉瘤破裂出血死亡。

3 讨论

3.1 ANCA 相关性血管炎是一种累及多器官系统的以血管壁炎症坏死为特征的自身免疫性疾病,临床表现多样,肺脏和肾脏为最常受累器官。肾脏受累者病情通常较重,可快速进展至终末期肾脏病^[5]。孙越等^[6]报道 ANCA 相关性血管炎肾脏受累者肾功能衰竭的发生率为 33%,肺脏受累者可出现大咯血窒息死亡,病情凶险。我国未经治疗的 ANCA 相关性血管炎患者 2 年内病死率高达 90%^[7],早期及时合理治疗与患者预后息息相关。ANCA 是 ANCA 相关性血管炎的致病因子,是诊断、判断病情活动与复发的特异性指标,敏感度为 81%~85%,特异度达 98%^[8]。此外,ESR、C 反应蛋白也是反映病情活动的指标。抗核抗体(ANA)可判断疾病的活动性及预后,观察治疗反应,指导临床治疗^[9]。由于 ANCA 的致病性,快速清除 ANCA 对控制病情至关重要。传统免疫抑制治疗为激素联合环磷酰胺,起效

需要一定时间,在危急重症患者的治疗上具有局限性,同时具有感染、骨髓移植、出血性膀胱炎等风险,且有 10% 的患者经单纯免疫抑制治疗不能缓解。王丽等^[10]报道,单纯接受免疫抑制治疗的 ANCA 相关性血管炎肾损害患者中,42% 进展为终末期肾脏病,确诊后 1 年生存率为 66%,5 年生存率为 42%。

3.2 血浆置换可快速有效清除 ANCA,疗效肯定。但随着血资源日渐稀缺,难以满足该技术对大量血浆的需求。免疫吸附通过抗原、抗体结合的方法吸附血清中的 IgG 抗体,迅速清除致病性自身抗体,技术易于掌握,设备和材料要求较为简单,无血浆成分丢失,不需要置换液,避免了通过血制品传染疾病的风险。既往已有大量报道采用免疫吸附治疗系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的报道,均可短期快速降低自身抗体水平,取得良好的治疗效果^[11]。梅洁卉等^[12]报道,葡萄球菌蛋白 A 免疫吸附联合激素冲击及口服霉酚酸酯治疗能快速、有效降低血清 ANCA 水平,抑制血管炎活动性,改善肾功能。

3.3 本研究所采用的免疫吸附器为珠海健帆的 HA280,与梅洁卉等^[12]的研究所用的不同。研究表明,经过多次连续免疫吸附联合激素加环磷酰胺治疗可迅速控制病情,所有患者经治疗后血清白蛋白均升高,短期内患者关节痛、咯血等临床症状消失,经过 3 次 IA 治疗后 1 例患者致病抗体 ANCA 转阴,CRP、ESR 均下降,血管炎活动度明显下降。2 例患者出现 3 次 IA 后 ANCA 虽未转阴,但 CRP、ESR、免疫球蛋白、IgG 均下降,血管炎活动度减轻,免疫

球蛋白及 IgG 下降提示自身抗体在一定程度上被清除,免疫吸附仍然使病情得到控制,在后续的免疫抑制治疗期间 ANCA 分别转阴。1 例患者虽随访至 3 个月时致病抗体 ANCA 仍为阳性,但咯血、关节痛症状消失,Scr 下降,肾功能好转,血管炎活动度明显下降,病情有所好转。1 例患者治疗前肾功能正常,随访 1 年后肾功能一直稳定,无 Scr 上升。2 例患者治疗前出现急性肾衰,需要进行血液透析治疗,随访 1 年后 Scr 均明显下降并脱离透析,Scr 分别从 555 $\mu\text{mol/L}$ 、675 $\mu\text{mol/L}$ 降至 280 $\mu\text{mol/L}$ 、227 $\mu\text{mol/L}$,与梅洁卉等^[12]的报道是一致的。可见,免疫吸附可快速清除 ANCA,通过快速降低致病因子 ANCA 的水平,迅速控制病情,避免了肾功能的急剧恶化,同时联合激素、环磷酰胺经典免疫抑制治疗,可巩固疗效,防止免疫吸附后血清抗体快速下降引起反馈性合成增加。我们观察到的免疫吸附治疗的不良反应主要为低血压及一过性血小板减少,停止免疫吸附后均可自行恢复正常,免疫吸附治疗 ANCA 相关性血管炎是安全的。

本研究样本量较少,缺乏随机对照观察。我们需扩大样本量并进一步延长观察周期来探讨 HA280 免疫吸附联合免疫抑制剂治疗在 ANCA 相关性血管炎的长期疗效及不良反应。

参考文献

- 1 Schneider KM. Plasmapheresis and immunoadsorption: different techniques and their current role in medical therapy[J]. *Kidney Int Suppl*, 1998, 64: S61 – S65.
- 2 Jindal KK. Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations[J]. *Kidney Int Suppl*, 1999, 70: S33 – S40.

- 3 Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference[J]. *Arthritis Rheum*, 1994, 37(2): 187 – 192.
- 4 Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis[J]. *QJ M*, 1994, 87(11): 671 – 678.
- 5 Furuta S, Jayne DR. Antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: recent developments[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(2): 244 – 249.
- 6 孙越,方秋红,马迎民,等.原发性抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎伴弥漫性间质性肺疾病临床特点分析[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(21): 168 – 187.
- 7 Chen M, Gao Y, Guo XH, et al. Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8(8): 476 – 483.
- 8 Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis[J]. *Kidney Int*, 1998, 53(3): 743 – 753.
- 9 李炎梅,谭毅.抗核抗体的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2013, 6(8): 814 – 817.
- 10 王丽,张改华,赵宇,等.合并肾损害的抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎患者的临床特点、治疗及预后研究[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(11): 3802 – 3808.
- 11 宁军.免疫吸附联合小剂量环磷酰胺和糖皮质激素治疗重症系统性红斑狼疮的临床疗效观察[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(15): 1754 – 1756.
- 12 梅洁卉,胡伟新,季大玺,等.免疫吸附治疗 ANCA 相关血管炎的初步观察[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2007, 16(4): 316 – 321.

[收稿日期 2016-05-08][本文编辑 蓝斯琪]

《中国临床新医学》杂志征集广告启事

《中国临床新医学》杂志是经国家新闻出版广电总局批准出版、由国家卫生和计划生育委员会主管、由中国医师协会和广西壮族自治区人民医院共同主办的国家级医学学术性科技期刊(国内统一连续出版物号为 CN45—1365/R,国际标准刊号为 ISSN1674—3806,邮发代号为 48—173,月刊,国内外公开发行)。办刊宗旨:报道国内外医学科学的最新研究成果,传播医学科学的最新理论和信息,交流医学科学的最新经验,介绍医学科学的最新技术。主要读者对象为广大的医疗卫生业务技术人员和医院管理工作。

本刊征集承接各种、各类宣传广告,包括医疗机构介绍,医药卫生产品、药品、医疗器械、医疗耗材、保健食(药)品及保健酒(茶)类等。热情欢迎广大医疗机构、厂家、商家、销售代表和代理商来人、来电、来函联系商谈广告业务;欢迎有关公司(个人)承包代理广告业务;欢迎广大医务人员协助推介联系广告业务。本刊将按照广告费用情况,实行多种、多方式的优惠、提成、酬劳、佣金、奖励等制度。

本刊地址:广西南宁市桃源路 6 号广西壮族自治区人民医院内,邮编:530021,联系电话:0771-2186013, E-mail: zg-lcxyxzz@163.com。

广告刊发需刊登广告方提供以下相关材料:医疗机构需要提供加盖单位公章的营业执照复印件、广告审批文件复印件;医药卫生产品、药品、医疗器械、医疗耗材、保健食(药)品、保健酒(茶)类等,需提供加盖公司公章的“广告委托书、生产许可证、产品合格证、销售许可证、广告审批文件”等相关证明材料的复印件。

· 本刊编辑部 ·