

· 临床研究 ·

老年人抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎的临床表现

王悦 赵明辉 于净 辛岗 刘玉春 章友康 王海燕

【摘要】 目的 为了解老年人抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性小血管炎所引起的多器官损害的临床表现。方法 分析总结近 5 年来检出的 145 例 60 岁以上老年 ANCA 相关性小血管炎患者的临床病理资料。结果 145 例患者,男 74 例,女 71 例,平均年龄 68.2 岁。胞浆型 ANCA(c-ANCA)阳性 17 例,均识别蛋白酶 3(PR3);环核型 ANCA(p-ANCA)阳性 128 例,其中 120/128 例单独识别髓过氧化物酶(MPO),8/128 例同时识别 PR3 和 MPO。不足 1/2 的患者在 3 个月内确诊。确诊病例均呈多器官损害,其中肾脏受累占 93.8%,且 75% 出现肾功能不全;肺脏受累占 74.5%,半数以上表现为肺出血和(或)肺部阴影,此外还有不同程度的消化道、神经系统、肌肉关节、眼、耳器官或组织损害及发热、乏力、消瘦等非特异症状。实验室检查,90% 以上的患者有中度贫血、血沉增快和 C 反应蛋白升高。结论 老年人 ANCA 阳性小血管炎较为多见,临床表现为多器官损害,ANCA 检测有助于诊断。

【关键词】 抗体,抗中性粒细胞胞浆;血管炎;老年人

Clinical manifestations in elderly patients with ANCA-related vasculitis

WANG Yue, ZHAO Minghui, YU Jing, XIN Gang, LIU Yuchung,
ZHANG Youkang, WANG Haiyan

Institute of Nephrology, the First Hospital, Peking University, Beijing 100034, China

【Abstract】 Objective To analyze the multiple organ damage in elderly patients with antineutrophil cytoplasmic antibody(ANCA) related vasculitis. Methods Clinical and pathological data of 145 ANCA-positive vasculitis patients over 60 years old diagnosed in recent five years were analyzed. Results Of the 145 patients, 74 were male and 71 were female with an average age of 68.2 years old. Seventeen of the 145 patients were cytoplasmic ANCA (c-ANCA)-positive and all recognized the proteinase 3 (PR3). The other 128 were perinuclear ANCA (p-ANCA) positive and 120/128 recognized myeloperoxidase(MPO), 8/128 recognized both PR3 and MPO. Less than 50% of the patients were correctly diagnosed within 3 months. Clinically, 75.8% of the patients had fever and fatigue; 45.1% had body weight loss; 93.8% had kidney involvement and 75% of them had renal failure; 74.5% had lung involvement, over half of them had hemoptysis or lung infiltrates, some patients also had pulmonary fibrosis, nodules or cavities. Other clinical manifestations included arthralgia (46.9%), myalgia (38.6%), gastrointestinal symptoms (38.6%), eye involvement(27.6%), and ENT involvement (30.3%). In laboratory examinations, 94.4% of the patients had anemia; 62.4% had increased WBC count; 93.6% had increased ESR, and 55.1% had increased C-reactive protein(CRP). Conclusions ANCA related vasculitis was common in the elderly. Kidney was the most vulnerable organ to be affected and lung is the most important extrarenal organ to be involved. For elderly patients with multi-organ damage, an ANCA test should be performed in order to make an early diagnosis and start therapy in time.

【Key words】 Antineutrophil cytoplasmic antibody; Vasculitis; Aged

作者单位:100034 北京,北京大学第一医院肾内科

作者简介:王悦,男,医学博士,副主任医师

通讯作者:赵明辉,电话:010-66171122-2372;E-mail:mhzhao@mail.bjmu.edu.cn

抗中性粒细胞胞浆抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 相关性小血管炎主要包括韦格纳肉芽肿病 (Wegener granulomatosis, WG)、显微镜下型多血管炎 (microscopic polyangiitis, MPA) 及变应性肉芽肿性血管炎 (Churg-Strauss syndrome, CSS), 是一组多系统受累的自身免疫病。ANCA 是其特异性血清学诊断工具, 并可用于判断临床病情活动和复发^[1-3]。用酒精固定的中性粒细胞为底物行间接免疫荧光法 (indirect immunofluorescence, IIF) 检测 ANCA, 显示 2 种荧光形态: 一种为胞浆型 (c-ANCA), 其主要靶抗原为蛋白酶 3 (proteinase 3, PR3), PR3-ANCA 和 WG 密切相关; 另一种为环核型 (p-ANCA), 其主要靶抗原为髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO), MPO-ANCA 与 MPA 和 CSS 密切相关。

ANCA 相关性小血管炎是西方国家最常见的自身免疫性疾病之一。近 5 年北京大学第一医院肾内科共检出 ANCA 相关性小血管炎 286 例, 提示在我国并不少见, 其中 60 岁以上老年患者为 145 例 (50.7%)。ANCA 相关性小血管炎早期多表现为发热、乏力、消瘦和肌肉关节疼痛等非特异症状, 一旦肾脏或肺脏受累则进展迅速, 预后相对严重, 部分患者可发展为不可逆转的肾功能衰竭或大咯血而威胁生命; 相反, 早期诊断, 及时治疗则可使绝大多数患者病情得到控制, 甚至完全恢复。我国自 20 世纪 90 年代初开始进行 ANCA 的检测^[4], 对 ANCA 相关性小血管炎的认识相对较迟, 部分医务人员对该病尤其是其肾外多器官损害的表现认识不足, 故多数患者在肾脏受累后才能被诊断^[5]。本文总结了 145 例老年 ANCA 相关性小血管炎患者的临床及部分实验室或病理资料, 对其引起的多器官损害做了系统分析, 以利于对老年 ANCA 相关性小血管炎的多器官损害有更深入的认识, 从而能够早期诊断并及时治疗。

1 对象与方法

从 1996 年 10 月 ~ 2002 年 2 月检测并明确诊断的 60 岁以上 ANCA 相关性小血管炎患者 145 例。所有患者均行 ANCA 检测, IIF 以正常人外周静脉血分离的白细胞为底物, 由 2 名有经验的医师或技师在荧光显微镜下判断结果并区分 c-ANCA 和 p-ANCA; 抗原特异性 ELISA 以高度纯化的 PR3 和 MPO 为靶抗原^[6,7]。20 例患者有完整的肾活检资料, 组织标本行直接免疫荧光 (direct immunofluorescence, DIF)、光镜和电镜检查。临床诊断符合 1994 年美国 Chapel Hill 系统性血管炎命名分类法分

型^[8]。其他辅助检查包括肺部 X 线片或 CT、尿便常规、血沉、C 反应蛋白、血生化和抗核抗体等。

2 结果

2.1 一般情况 145 例老年 ANCA 患者, 其中男性 74 例, 女性 71 例, 平均年龄 68.2 岁。IIF 检测血清 ANCA 均为阳性, 其中 c-ANCA 阳性 17 例, 抗原特异性 ELISA 证实均识别 PR3; p-ANCA 阳性 128 例, 抗原特异性 ELISA 证实 120/128 例单独识别 MPO, 8/128 例同时识别 PR3 和 MPO (ANCA 构成见图 1)。

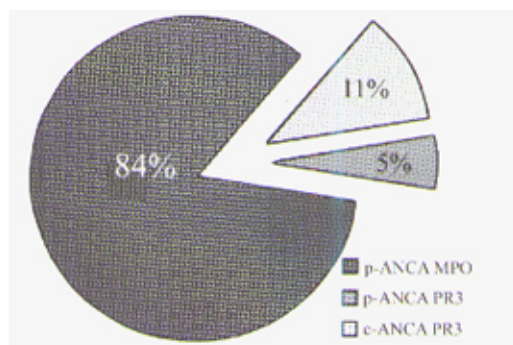


图 1 145 例患者血清 IIF-ANCA 和 ELISA 检测结果

2.2 确诊时间 145 例患者中, 从发病到确诊的平均时间为 69.2 天, 其中在 1 个月以内者确诊者仅 22 例 (15.2%), 3 个月以内者 68 例 (47.9%), 6 个月以内者 98 例 (67.6%), 1 年以上者达 27 例 (18.6%), 其中 1 例长达 3 年。

2.3 非特异症状 145 例患者中 110 例 (75.8%) 有发热、乏力; 74 例 (45.1%) 患者具有明确的体重下降; 68 例 (46.9%) 有多发性关节疼痛; 56 例 (38.6%) 有肌肉痛; 28 例 (19.3%) 有出血性皮肤病。

2.4 肾脏表现 145 例患者中 136 例 (93.8%) 肾脏受累, 其中 128 例 (94%) 有血尿, 绝大多数为镜下血尿; 122 例 (89.7%) 有蛋白尿, 其中 6 例表现为肾病综合征; 血肌酐升高者 102 例 (102/136, 75%) 且 42 例 (42/102, 41.4%) 表现为急性肾功能衰竭。20 例行肾活检患者中, 15 例有肾小球毛细血管节段性纤维素样坏死, 部分伴有血栓形成 (图 2), 11 例达到新月体性肾小球肾炎的诊断标准, 即 50% 以上的肾小球有大新月体形成 (图 3)。3 例肾活检在肾间质可见肉芽肿性小血管炎。

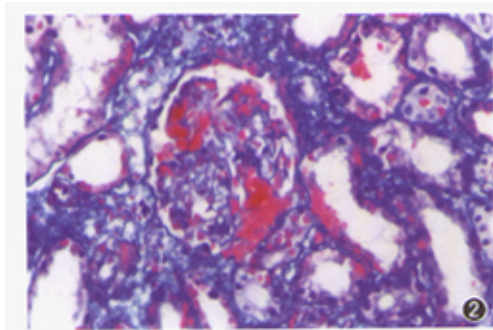


图 2 肾小球毛细血管节段性纤维素样坏死

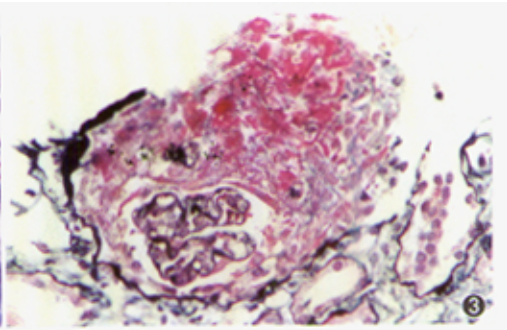


图 3 肾小球新月体形成

2.5 肺脏表现 145 例患者中, 108 例(74.5%)肺受累, 多表现为咳嗽、咯痰, 其中 89 例(89, 82.4%)有咯血或痰中带血, 胸部 X 线片 70.7% (53/75) 表现为肺部阴影, 可为一侧浸润阴影, 也可呈两侧弥漫团块状, 部分病例呈现为游走性阴影, 少数表现为肺间质纤维化、肺内多发结节、薄壁空洞。其中 1 例肺部阴影患者经肺活检证实为韦格纳肉芽肿病。

2.6 其他组织或器官表现 145 例患者中, 40 例(27.6%)眼受累, 表现为结膜炎、色素膜炎和虹膜睫状体炎等; 44 例(30.3%)耳受累, 表现为中耳炎、耳鸣和听力下降, 严重者可表现为神经性耳聋; 56 例(38.6%)胃肠道受累, 表现为腹胀、腹泻、腹痛, 少数患者可有粪便潜血阳性; 19 例(13.1%)患者有神经受累, 表现为末梢神经炎, 其中 1 例合并有格林-巴利综合征。本组患者临床表现见表 1。

表 1 145 例患者临床表现

症 状	例数	百分率(%)
发热、乏力	110	75.9
体重下降	74	50.1
肌肉痛	56	38.6
关节痛	68	46.9
出血性皮肤病	14	9.7
肾脏	136	93.8
肺	108	74.5
眼	40	27.6
耳	44	30.3
胃肠道	56	38.6
神经	19	13.1

2.7 实验室检查 资料完整的 125 例作统计: 118 例(94.4%)患者表现为贫血, 其中 23 例(19.5%)为轻

度贫血(Hb 90~120 g/L), 64 例(54.2%)为中度贫血(Hb 60~90 g/L), 31 例(26.2%)为重度贫血(Hb < 60 g/L); 117/125 例(93.6%)患者红细胞沉降率(ESR)增快, 其中 24 例(20.5%)为 30~59 mm/h, 56 例(47.9%)为 61~119 mm/h, 37 例(31.6%)为 > 120 mm/h; 78 例(62.4%)有白细胞升高; 25 例(20%)有血小板升高; 一半以上的患者(43/78, 55.1%)C 反应蛋白升高; 45/67 例(67.1%)免疫球蛋白 IgG 或 IgM 升高。实验室检查结果见表 2。

表 2 125 例患者实验室检查结果

临床表现	例数	百分率(%)
贫血(Hb, g/L)	118	94.4
90~120	23	19.5
60~90	64	54.2
<60	31	26.2
红细胞沉降率(mm/h)	117	93.6
30~59	24	20.5
60~119	56	47.9
>120	37	31.6
白细胞升高	78	62.4
血小板升高	25	20.0
C 反应蛋白升高	43/78	55.1

3 讨 论

原发性小血管炎是指以小血管壁炎症和(或)纤维素样坏死为病理基础的一组自身免疫性疾病^[9], 其中 MPA 和 WG 的临床表现有较大的重叠, 血清中均可以检测到 ANCA, 且两者在治疗和预后上并无明显差别, 故目前统称为 ANCA 相关性小血管炎。

ANCA 相关性小血管炎并无国际公认的诊断标

准。对临床疑及的病例行组织活检发现典型的小血管炎病变,如肾小球毛细血管襻节段性纤维素样坏死,和(或)免疫学检测 ANCA 阳性,则可确诊。近年的研究发现,联合 IIF 和抗原特异 ELISA 法可大大提高诊断的特异性,如 c-ANCA 和 PR3-ANCA 同时阳性或 p-ANCA 和 MPO-ANCA 同时阳性,则诊断 ANCA 相关性小血管炎的特异性为 99%^[7~9]。

ANCA 相关性小血管炎可见于各个年龄组,从 2 岁到 90 岁不等。本组结果发现,60 岁以上老年患者占全部检出 ANCA 相关性小血管炎病例的 50% 以上,提示我国和西方国家一样,均多发于老年人^[10]。但与国外报道不同的是,本研究对象中男女比例基本相同,而非男性较多;p-ANCA/MPO-ANCA 检出率远远高于 c-ANCA/PR3-ANCA,而非各占一半,这些是否为国人 ANCA 相关性小血管炎的流行特点,还有待于进一步证实。

值得注意的是,本研究显示老年人 ANCA 相关性小血管炎在我国并不少见,但由于认识不足,多数患者未能得到及时诊治。这一方面是由于在本病的早期,患者主要表现为发热、乏力、消瘦、肌肉和关节痛等非特异症状,以及该病临床表现的多样性和复杂性,不易明确诊断。另一方面也说明我国对该病的认识还很不足。本组临床资料发现,老年人 ANCA 相关性小血管炎所引起的肾功能衰竭往往被误诊为慢性肾衰,大多数肺脏受累被误诊为肺部感染,少数严重病例甚至被误诊为肺结核、肺癌或肺部转移癌。最易被忽视的是眼、耳、鼻和消化道的症状,特别是眼耳受累,多为 ANCA 相关性小血管炎的早期临床表现,往往不与系统性疾病联系起来。

因此,对于不明原因的发热、乏力、明显的近期消瘦、腓肠肌疼痛、急性肾功能衰竭、肺肾综合征,经积极治疗不能控制的肺部感染/炎症、中重度贫血、红眼病、近期听力下降等患者,应考虑到 ANCA 相关性小血管炎的可能性,及早进行 ANCA 检测和包括肾活检等相关检查,以利于患者得到早期诊断、及时治疗,并改善预后^[10~12]。

参考文献

- 1 Short AK, Zhao MH, Lockwood CM. Autoantibodies: their usefulness in distinguishing different forms of vasculitis. *International Yearbook of Nephrology Dialysis Transplantation. Nephrol Dialy Transplant*, 1995, 10: 61.
- 2 Zhao MH, Lockwood CM. ANCA defines clinical disease manifestations of vasculitis. *Sarcoidosis Vasculitis Diffuse Lung Dis*, 1996, 13: 221.
- 3 Savage J, Davies D, Falk R J, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: a review of the clinical and laboratory features. *Kidney Int*, 2000, 57: 846-862.
- 4 赵明辉, 王海燕, 章友康. 五例原发性小血管炎引起肾损害的临床病理分析. *中华内科杂志*, 1993, 32: 40.
- 5 周福德, 章友康, 赵明辉, 等. 原发性小血管炎与急进性肾炎. *中华内科杂志*, 1997, 36: 603.
- 6 张少凌, 黎磊石, 胡伟新. 微型结节性多动脉炎患者血清抗髓过氧化物酶抗体的检测意义. *中华肾脏病杂志*, 1995, 11: 197-199.
- 7 赵明辉, 章友康, 王海燕. 加强抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 检测方法的规范化及合理应用. *中华内科杂志*, 1998, 37: 1.
- 8 Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum*, 1994, 37: 187-192.
- 9 Hoffman GS. Classification of the systemic vasculitides: antineutrophil cytoplasmic antibodies, consensus and controversy. *Clin Exp Rheumatol*, 1998, 16: 111-158.
- 10 Parry R, Sherwin S, Fletcher V, et al. ANCA associated vasculitis: diagnosis and treatment in the elderly. *Postgrad Med J*, 1996, 72: 423-426.
- 11 章友康, 赵明辉. 原发性小血管炎的治疗. *中华肾脏病杂志*, 1998, 14: 58.
- 12 姜筠, 赵明辉, 章友康, 刘玉春, 王海燕. 原发性小血管炎肺脏受累. *中华肾脏病杂志*, 1999, 15: 291-294.

(收稿日期: 2002-03-29)

(本文编辑 周宇红)