

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.030

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.030>

显微镜下多血管炎肺损害发病机制及治疗进展

朱轩池¹ 综述 刘秀梅² 审校

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院风湿免疫科, 太原 030001)

[摘要] 显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)是一种以累及小血管为主的系统性血管炎,可造成全身多个重要组织、脏器的损害。肺是其常见的受累器官,主要可表现为肺间质纤维化、弥漫性肺泡出血(diffuse alveolar hemorrhage, DAH)等。近年来随着对MPA肺损害发病机制认识的不断深入,对MPA肺受累的治疗也取得了新的进展。

[关键词] 显微镜下多血管炎; 肺间质纤维化; 弥漫性肺泡出血; 发病机制; 治疗方案

Research progress in pathogenesis and treatment of pulmonary injury in microscopic polyangiitis

ZHU Xuanchi¹, LIU Xiumei²

(1. The First Clinical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001; 2. Department of Rheumatology and Immunology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract Microscopic polyangiitis (MPA) is a kind of systemic vasculitis which mainly involves small blood vessels and can cause damage to multiple important issues and organs throughout the body. The lung is a common affected organ, which mainly manifests as pulmonary interstitial fibrosis, diffuse alveolar hemorrhage and so on. In recent years, with the in-depth understanding of the pathogenesis of pulmonary injury in MPA, new progress has been made in the treatment of lung involvement in MPA.

Keywords microscopic polyangiitis; pulmonary interstitial fibrosis; diffuse alveolar hemorrhage; pathogenesis; therapeutic schemes

显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)既往大多归属于结节性多动脉炎(polyarteritis nodosa, PAN)中,少部分则归属在韦格纳肉芽肿(Wegener's granulomatosis, WG)中。随着对疾病认识的不断深入,在1993年Chapel Hill会议^[1]上,正式地将MPA单独列为一种疾病,定义为主要累及小血管,无免疫复合物沉积的坏死性血

管炎。MPA区别于PAN之处在于,后者不包括小血管(如微动脉、微静脉、毛细血管)的血管炎。MPA是一种严重威胁生命的抗中性粒细胞胞质抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关性血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)。其他AAV还包括肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA)和嗜酸性肉芽肿性多血管

收稿日期 (Date of reception): 2020-03-05

通信作者 (Corresponding author): 刘秀梅, Email: fsklxm@163.com

炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)。与其他AAV相比,MPA主要有患者年龄大、复发率低、病死率高等特点^[2]。由于肺脏微血管、毛细血管丰富,使其成为MPA最常累及的器官之一。常见的肺部表现主要有肺间质纤维化、弥漫性肺泡出血(diffuse alveolar hemorrhage, DAH)等,同时它们也是MPA患者的主要死亡原因^[3-4],严重影响患者的预后。本文从流行病学、肺部及肺外表现、发病机制、影像学表现及治疗几个方面进行总结,重点阐述目前MPA肺脏受累的发病机制和治疗的研究进展。旨在加强临床医生对该病的认识,做到早诊断早治疗,以改善患者预后。

1 流行病学

MPA国外的发病率为每10万人1~3人,我国的发病率目前尚不清楚^[5]。本病男性多见,男女比约为2:1,好发于老年人,发病年龄为55~74岁^[6]。由于肺主要由血管系统和结缔组织构成,所以肺是MPA最易受累的靶器官之一,可出现DAH、肺间质纤维化等。北京协和医院的一项研究^[7]发现:在50例MPA患者中,肺部受累的患者占92%。最近日本的一项研究^[8]发现:144例MPA患者中,有134例(93%)发现肺部高分辨CT(high-resolution CT, HRCT)的异常,影像学诊断为间质性肺炎的患者占51%。国外文献^[9]报道称:与欧洲及北美国家相比较,MPA在亚洲国家最为常见,发病率最高。在一项欧洲和日本的对照研究^[10]中可以发现:日本MPA患者的肺部损害较欧洲对照组更为常见。由此可见,MPA肺受累人群在亚洲地区更为多见。

2 MPA的肺部表现

2.1 肺间质纤维化

肺间质纤维化的发生与AAV密切相关,但到目前为止,发现MPA是最常发生肺间质纤维化的AAV,多抗呈髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)-ANCA(核周型-ANCA)阳性,而抗蛋白酶-3(proteinase-3, PR3)-ANCA(胞质型-ANCA)阳性病例和GPA却很少发生肺间质纤维化^[11]。据统计,大约有36%的MPA患者合并有肺间质纤维化^[4,12]。最近的一项单中心回顾性研究^[13]发现:118例GPA患者中无肺间质纤维化患者,而138例MPA患者中,肺间质纤维化患者有22例。肺间质纤维化往往表现为干咳、胸闷,在双肺中下部可闻及

Velcro啰音。在肺间质纤维化早期,MPA伴肺纤维化患者往往会在剧烈活动时出现呼吸困难。而当肺纤维化进展至后期,会出现进行性的呼吸困难。

在以往报道中,肺纤维化患者出现抗MPO抗体阳性,在随后的随访过程中,能够发展为MPA的患者占22%~40%^[14-16]。日本一项关于特发性肺间质纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)的大型回顾性研究^[17]显示:在随访期间,每1 000人当中,每年有13.1例患者会出现MPO抗体阳性,这其中有6名患者在随后会发展为MPA。因此,为了避免漏诊及误诊,对于临床诊断为肺间质纤维化患者,应常规检测ANCA,特别是MPO-ANCA,即使检测结果为阴性,仍然需要在今后动态随访观察。

2.2 弥漫性肺泡出血

DAH是MPA重要的肺部表现,预后较差,若患者出现严重呼吸衰竭需借助机械辅助通气时,病死率可高达55%^[3,11]。DAH的临床表现无特异性,主要表现为不同程度的呼吸困难、咳嗽、痰中带血、胸痛及咯血等。多数患者伴有血红蛋白水平的下降、炎性指标水平的升高。有约25%的DAH患者没有咯血的表现,可能存在隐匿性的肺泡出血,仅表现为气短、血红蛋白水平的下降^[18]。因此,当MPA患者怀疑有DAH时,须通过影像学表现和支气管镜结合支气管肺泡灌洗技术来明确诊断,尽早进行治疗^[19]。

3 MPA的肺外表现

MPA是一种系统性小血管炎,可以累及全身多个系统的组织和器官。肾脏也是MPA最常受累的脏器之一。据统计90%以上的MPA都有肾脏受累,病理组织学多数表现为快速进展性肾小球肾炎(rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN)^[20]。临床上主要表现为血尿、蛋白尿和肾功能恶化。而与肾脏受累有关的高血压和下肢水肿在这些患者中并不常见。另外,有一些合并有肾脏受损的MPA患者肾功能进展缓慢,尿检轻度异常或全身其他症状不明显,他们容易被误诊为慢性IgA肾病,因此需要检测ANCA来确诊。

除了最常受累的肺、肾外,MPA还可以累及皮肤、胃肠道和心血管系统。一部分MPA患者会出现皮肤的受累,可出现各种皮疹,主要以紫癜样皮损为主。Eriksson等^[21]在纳入216例的GPA/MPA队列中发现,有6.5%的患者伴有胃肠道症状,其中腹痛和消化道出血是最常见的,伴有胃

肠道疾病并不会影响MPA患者的生存率。心血管事件发生一直以来被认为是影响MPA患者远期预后的重要原因。最近, 一项研究^[22]显示: 伯明翰血管炎活动评分(Birmingham vasculitis activity score, BVAS)越高的AAV患者, 在随访中发生心血管事件的风险就越高。当累及到心血管系统, 患者常表现为高血压、心脏瓣膜病、心律失常等。部分患者会出现心肌梗死、心力衰竭。此外, 在MPA发病过程中, 还会出现一些全身症状, 如发热、乏力、关节疼痛、肌痛、体重下降等。

4 MPA 肺部受累的发病机制

4.1 肺间质纤维化

关于MPA患者肺间质纤维化发病的具体机制仍不清楚。目前认为, 在MPA疾病活动期, 肺毛细血管炎引起反复发作的肺泡出血可能是MPA肺间质纤维化的发病原因^[23]。具体发生机制是血红蛋白通过氧化还原作用转变为更高的氧化状态, 即无细胞血红蛋白, 从而造成肺上皮损伤, 久而久之发展为肺纤维化^[24]。然而, 在大多数情况下, 肺间质纤维化的发生早于MPA的诊断^[11,25]。最近几项回顾性研究^[26-28]发现: 在诊断MPA之前就有32%~56%的患者已经发生了肺间质纤维化。MPA发生肺间质纤维化另一个可能的发病机制与MPO抗体有关。研究^[29]表明: MPO抗体可以激活MPO产生次氯酸(hypochlorous acid, HClO), 生成的HClO会诱导晚期氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products, AOPP)的形成, 从而加重内皮细胞损伤, 触发成纤维细胞增殖, 最终导致肺间质纤维化。系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)合并肺间质纤维化患者的血清中能够检测到高水平的AOPP, 而高水平的AOPP对成纤维细胞增殖起到了重要的作用^[30]。此外, MPO抗体也可以诱导自身免疫反应, 通过局部释放弹力蛋白酶(elastase)和促进中性粒细胞的激活造成肺组织的损伤。其中, 弹力蛋白酶在动物实验研究^[31-32]中被证实可以促进小鼠模型肺纤维化的形成。而活化的中性粒细胞可以在一种独特的细胞死亡形式下释放中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)来进一步促进肺纤维化的发生^[33-34]。

4.2 弥漫性肺泡出血

目前认为MPA发生DAH主要机制与MPA疾病活动时免疫介导的肺毛细血管炎有关。毛细血

管炎的发生使得肺内皮细胞和上皮细胞及肺小血管的受损, 从而造成肺泡毛细血管基底膜广泛破坏, 血液成分渗出, 红细胞进入肺泡腔^[35]。最近, Kida等^[36]研究发现: 肺毛细血管炎的发生与MPA患者先前存在的慢性气道炎症和感染也有关。基于既往的气道炎症, 通过产生MPO抗体和杀菌/通透性增高蛋白(bactericidal/permeability-increasing protein, BPI)-ANCA抗体(BPI-ANCA抗体)导致肺毛细血管炎的发生。DAH的发生除了与MPA疾病活动和既往存在的慢性气道炎症有关外, 还有可能与MPA患者长期使用激素及免疫抑制剂有关。最近日本的一篇文献^[37]报道称: MPA患者在长期的药物治疗中容易合并感染, 其中念珠菌、流感病毒等感染可以引起弥漫性肺泡损伤; 而巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等感染可以导致病毒相关性血管炎的发生。

5 MPA 肺部受累影像学表现

MPA引起的肺受累, 往往以肺间质性改变为主。一项纳入144例MPA肺受累患者的病例研究^[8]发现间质性肺炎占比51%。Sada等^[38]的研究发现: 间质性肺炎在MPA肺受累患者中占比47.4%。由于间质性改变的早期往往缺乏特异性的症状及体征, 当出现典型的肺部临床表现时, 多数患者可能已经发展成为肺间质纤维化或严重的DAH, 且治疗效果不佳, 预后较差。因此, 早期发现肺部病变, 对于MPA患者来说是至关重要的。

HRCT是评估MPA肺受累最常用的检查手段, 可以用于观察肺部病灶的微细结构, 对肺部的早期病变做到早发现。磨玻璃影是MPA肺部受累最常见的CT表现, 其他较为常见的肺CT表现还包括有网格状影、小叶间隔增厚、蜂窝状改变及牵拉性支气管扩张等^[8]。DAH的CT表现常常无特异性, 早期常表现为散在的斑片影, 进展期可呈磨玻璃样影或实变影^[35]。临床上常需与其他肺部疾病如肺部感染、急性肺水肿、肺栓塞等相鉴别。肺间质纤维化是MPA合并有间质性肺炎进展期的常见临床表现, 早期可表现为磨玻璃样影或实变影。当发展为蜂窝样或网格状改变时, 往往提示预后不佳。

6 MPA 肺受累的治疗

对于诊断为MPA的患者, 诱导缓解通常给予糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗, 免疫抑制剂以环磷

酰胺(cyclophosphamide, CTX)为主。诱导缓解主要是为了控制疾病炎症,以期获得完全缓解。硫唑嘌呤是缓解维持治疗方案的常用免疫抑制剂,维持治疗的目的是防止疾病复发和脏器慢性损害。

对于MPA肺受累的治疗,主要是参考2011年中华医学会发布的关于MPA的诊治指南^[5]和国外AAV治疗的推荐意见。2016年欧洲风湿病联盟(The European League Against Rheumatism, EULAR)更新了对AAV(包括MPA肺受累)的治疗推荐意见^[39](表1)。目前MPA患者肺部受累治疗的推荐是以大剂量糖皮质激素联合利妥昔单抗(rituximab, RTX)或CTX为主。

2010年以后,RTX被批准用于MPA的诱导缓解治疗。RTX是一种针对B细胞表面CD20分子受体的单克隆抗体,介导补体依赖及抗体依赖的细胞毒效应,促使B细胞凋亡,抑制抗体的生成,可用于难治性或复发性的MPA患者^[40]。2019年美国风湿病联盟大会上提出了系统性血管炎最新的指南草案,基于过去十年间的大量临床研究,会议首次提出了对于MPA诱导缓解治疗,RTX效果要优于CTX,目前该指南正在制订中。除了可用于

诱导缓解治疗,RTX在缓解维持治疗方面同样具有明显优势。最近, Terrier等^[41]进行了一项前瞻性研究,比较RTX与硫唑嘌呤在AAV(主要是MPA)维持缓解治疗的长期疗效,共纳入病例115人,随机1:1分成RTX组(1 000 mg/6个月,为期18个月)与硫唑嘌呤组[2 mg/(kg·d), 12个月; 1.5 mg/(kg·d), 6个月; 1 mg/(kg·d), 4个月。总共22个月]。结果显示在随访的第60个月时,RTX组和硫唑嘌呤组的无复发生存率分别为71.9%(95%CI 61.2%~84.6%)和49.4%[(95%CI 38.0%~64.3%, $P=0.003$)]。总生存率分别为100%和93%(95%CI 86.7%~99.9%, $P=0.045$)。2020年2月,英国专家小组制订了AAV的治疗指南^[42],强调了RTX在AAV缓解维持期治疗的重要作用,特别是对于那些复发性和难治性的AAV患者。

由于MPA患者在使用药物治疗的过程中容易合并有肺部感染,而且肺部影像学表现往往不典型。因此在诊疗过程中,也要考虑到原发病合并肺部感染的可能,合理使用抗生素、激素和免疫抑制剂的剂量,避免因忽视肺部感染而导致的病情加重。

表1 2016年EULAR更新的AAV治疗推荐意见简表

Table 1 Summary of AAV treatment recommendations updated by EULAR in 2016

治疗	2016版EULAR/ERA-EDTA关于AAV治疗推荐	证据等级(针对MPA)	推荐等级(针对MPA)
诱导缓解治疗	1. 新发危及器官、生命的AAV推荐治疗: 糖皮质激素联合CTX或RTX	1	A
	2. 复发危及器官、生命的AAV推荐治疗: 糖皮质激素联合CTX或RTX	1	A
	3. 无器官受累的AAV推荐治疗: 糖皮质激素联合MTX或MMF	1B	MTX为B, MMF为C
	4. 难治性AAV治疗推荐治疗: 目前使用CTX可换用RTX; 目前使用RTX可换用CTX	3	C
缓解维持治疗	1. 维持治疗推荐治疗: 小剂量糖皮质激素联合AZA或RTX或MTX或MMF	1B	A
	2. 维持治疗时间: 诱导治疗缓解后至少要进行24个月的维持期治疗	4	D

ERA-EDTA, 欧洲肾病协会; MTX, 甲氨蝶呤; MMF, 吗替麦考酚酯; AZA, 硫唑嘌呤。

ERA-EDTA, European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association; MTX, methotrexate; MMF, mycophenolate mofetil; AZA, azathioprine.

6.1 肺纤维化的治疗

当MPA合并间质性肺疾病时,对于非特异性间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)的患者而言,使用免疫抑制剂治疗可以改善肺功能,控制疾病进展,防止发展为不可逆转的纤维化。然而,对于寻常型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)的患者而言,目前尚无有力证据证明该类型患者可以从免疫抑制治疗中获益^[11]。一项大型的双盲、安慰剂、随机对照试验^[43]结果表明:与安慰剂组相比,泼尼松联合硫唑嘌呤的治疗能够增加IPF患者的住院率和病死率。最近,Maillet等^[44]的一项回顾性研究发现:UIP类型的AAV患者较短的生存期与其诱导缓解期使用免疫抑制剂有关,这表明使用免疫抑制剂并不能改善这部分患者的预后。

抗肺纤维化药物吡非尼酮是全球第一个被批准用于治疗IPF的药物,具有抗炎和抗纤维化的作用,能够延缓肺间质纤维化的进展并降低IPF患者的病死率^[45]。在法国,目前正在进行一项使用吡非尼酮治疗AAV相关肺间质纤维化的开放研究(NCT03385668)。尼达尼布(nintedanib)是有效的细胞内酪氨酸激酶抑制剂,是血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子受体及血小板源性生长因子的特异性抑制剂,能够有效地延缓肺间质纤维化进展,减慢肺功能下降速度^[46]。抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)作为谷胱甘肽的前体物质,被广泛认为是一种保护分子,可以抑制活性氧的产生,有助于维持机体氧化-抗氧化平衡,阻止肺纤维化的发展,被广泛用于IPF,疗效得到证实^[47],目前在MPA肺纤维化患者中作为辅助治疗手段。

在以往的研究中,这些抗肺纤维化药物治疗IPF的疗效已得到了许多药物临床试验的肯定。然而,国内外目前对这类药物治疗MPA合并肺纤维化的研究相对较少,因此无法评价其对于MPA肺纤维化的具体疗效及安全性。这些药物在未来可能会被尝试用于治疗MPA肺纤维化。

6.2 弥漫性肺泡出血的治疗

当MPA患者合并有DAH时,轻症的DAH往往有较好的预后,而严重的DAH通常致死率较高。文献^[11]称:DAH是MPA患者主要的致死原因,因为它病情进展快,可能会继发肺部感染,严重者短时间内可迅速发展为呼吸衰竭而危及生命,因此应尽早明确诊断并积极治疗。目前以大剂量甚至冲击剂量的糖皮质激素联合免疫抑制

剂诱导缓解治疗为主。对于严重的DAH,则应考虑血浆置换(plasma exchanges, PLEX)。PLEX可以从血浆中迅速清除致病抗体,同时也可以清除诱导肺泡毛细血管屏障通透性增加的促炎介质^[48]。多篇文献^[3,49-50]结果均提示PLEX对改善严重的DAH患者临床症状及提高生存率方面有益。2016年EULAR关于AAV的治疗推荐^[39]中也强调PLEX可用于严重的DAH患者。重组活化因子VII(rFVIIa)是一种用来治疗有因子VIII或因子IX抑制物的血友病患者的有效止血药物^[51],目前在治疗DAH病例中,均有对其良好临床反应的报道。Pathak等^[52]的研究显示:在23例不同病因的DAH患者(其中包括9例为AAV)中,有22例需要重症监护,其中包括有18例需要机械通气。这22例患者每2h给予35~120 μg/kg的rFVIIa直到止血或治疗无效。其中,96%的DAH患者通过rFVIIa得到缓解。因此,在严重的DAH病例中,rFVIIa可能起作用。但由于可能会引起血栓并发症,因此该治疗目前尚存争议。对于危重的DAH患者来说,当引起严重的呼吸困难时,通常需要有创机械通气治疗。若机械通气效果不佳时,可以尝试选择使用体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)技术^[53]。Delvino等^[54]报道2例AAV引起的DAH所致严重呼吸衰竭患者,在使用ECMO后均存活至拔管。Kelly等^[55]报道了1例MPA所引起的严重DAH,在应用ECMO治疗后被成功救治。

7 结语

MPA是一种多系统受累、临床表现非特异、死亡风险较高的疾病。肺是其最为常见的受累器官之一,主要表现为肺间质纤维化和DAH。对诊断为肺间质纤维化的患者要进行追踪,排除MPA。治疗目前仍以激素联合免疫抑制剂为主。及早发现并积极治疗对于提高患者生存率至关重要。随着对MPA肺部受累发病机制及治疗不断地深入研究,相信在未来能够发现更多行之有效的治疗策略。

参考文献

1. 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.
2. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies

- of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force[J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(7): 1004-1010.
3. Abe Y, Yamaji K, Endo Y, et al. Plasma exchange therapy to reduce mortality in Japanese patients with diffuse alveolar hemorrhage and microscopic polyangiitis[J]. *Ther Apher Dial*, 2020, 24(2): 208-214.
 4. Schirmer JH, Wright MN, Vonthein R, et al. Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(1): 71-79.
 5. 中华医学会风湿病学分会. 显微镜下多血管炎诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15(4): 259-261.
Chinese Rheumatology Association. Guidelines for diagnosis and treatment of microscopic polyangiitis[J]. *Chinese Journal of Rheumatology*, 2011, 15(4): 259-261.
 6. 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.
 7. 靳建军, 施举红, 陆慰莹, 等. 显微镜下多血管炎肺部病变的临床特点[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(5): 339-343.
JIN Jianjun, SHI Juhong, LU Weixuan, et al. Clinical features of pulmonary involvement in patients with microscopic polyangiitis[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2011, 34(5): 339-343.
 8. Suzuki A, Sakamoto S, Kurosaki A, et al. Chest high-resolution CT findings of microscopic polyangiitis: a Japanese first nationwide prospective cohort study[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2019: 1-11.
 9. Katsuyama T, Sada KE, Makino H. Current concept and epidemiology of systemic vasculitides[J]. *Allergol Int*, 2014, 63(4): 505-513.
 10. Furuta S, Chaudhry A N, Hamano Y, et al. Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(2): 325-333.
 11. Thompson GE, Specks U. Update on the management of respiratory manifestations of the antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitides[J]. *Clin Chest Med*, 2019, 40(3): 573-582.
 12. 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.
 13. Schirmer JH, Wright MN, Herrmann K, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) is a clinically distinct subset of ANCA-associated vasculitis: a retrospective analysis of 315 patients from a German vasculitis referral center[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(12): 2953-2963.
 14. Hosoda C, Baba T, Hagiwara E, et al. Clinical features of usual interstitial pneumonia with anti-neutrophil cytoplasmic antibody in comparison with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respirology*, 2016, 21(5): 920-926.
 15. Hozumi H, Oyama Y, Yasui H, et al. Clinical significance of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody in idiopathic interstitial pneumonias[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0199659.
 16. Ando M, Miyazaki E, Ishii T, et al. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangiitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Med*, 2013, 107(4): 608-615.
 17. Kagiya N, Takayanagi N, Kanauchi T, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive conversion and microscopic polyangiitis development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *BMJ Open Respir Res*, 2015, 2(1): e000058.
 18. Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Al-Qadi MO, et al. Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Predictors of Respiratory Failure and Clinical Outcomes[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(6): 1467-1476.
 19. 李菲, 谢江, 商鸣宇, 等. 显微镜下多血管炎合并肺部疾病患者的临床特点分析[J]. *中国医药*, 2019, 14(4): 545-549.
LI Fei, XIE Jiang, SHANG Mingyu, et al. Clinical features of microscopic polyangiitis with pulmonary involvement[J]. *China Medicine*, 2019, 14(4): 545-549.
 20. Karras A. Microscopic polyangiitis: new insights into pathogenesis, clinical features and therapy[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2018, 39(4): 459-464.
 21. Eriksson P, Segelmark M, Hallbook O. Frequency, diagnosis, treatment, and outcome of gastrointestinal disease in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis[J]. *J Rheumatol*, 2018, 45(4): 529-537.
 22. Bai YH, Li ZY, Chang DY, et al. The BVAS is an independent predictor of cardiovascular events and cardiovascular disease-related mortality in patients with ANCA-associated vasculitis: A study of 504 cases in a single Chinese center[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2018, 47(4): 524-529.
 23. Borie R, Crestani B. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated lung fibrosis[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2018, 39(4): 465-470.
 24. Chintagari NR, Jana S, Alayash AI. Oxidized ferric and ferryl forms of hemoglobin trigger mitochondrial dysfunction and injury in alveolar type I cells[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 55(2): 288-298.
 25. Zhao W, Dai H, Liu Y, et al. Clinical features and prognosis of microscopic polyangiitis with usual interstitial pneumonia compared with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Clin Respir J*, 2019, 13(7): 460-466.
 26. 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.

27. Fernandez Casares M, Gonzalez A, Fielli M, et al. Microscopic polyangiitis associated with pulmonary fibrosis[J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(7): 1273-1277.
28. Flores-Suárez LF, Ruiz N, Saldarriaga RL, et al. Reduced survival in microscopic polyangiitis patients with pulmonary fibrosis in a respiratory referral centre[J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(9): 1653-1654.
29. Guilpain P, Chereau 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.
30. Servettaz A, Guilpain P, Goulvestre C, et al. Radical oxygen species production induced by advanced oxidation protein products predicts clinical evolution and response to treatment in systemic sclerosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(9): 1202-1209.
31. Foucher P, Heeringa P, Petersen AH, et al. Antimyeloperoxidase-associated lung disease. An experimental model[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(3): 987-994.
32. Gehrig S, Duerr J, Weitnauer M, et al. Lack of neutrophil elastase reduces inflammation, mucus hypersecretion, and emphysema, but not mucus obstruction, in mice with cystic fibrosis-like lung disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(9): 1082-1092.
33. Frangou E, Vassilopoulos D, Boletis J, et al. An emerging role of neutrophils and NETosis in chronic inflammation and fibrosis in systemic lupus erythematosus (SLE) and ANCA-associated vasculitides (AAV): Implications for the pathogenesis and treatment[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(8): 751-760.
34. Yoshida M, Yamada M, Sudo Y, et al. Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody affinity is associated with the formation of neutrophil extracellular traps in the kidney and vasculitis activity in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated microscopic polyangiitis[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2016, 21(7): 624-629.
35. Nasser M, Cottin V. Alveolar hemorrhage in vasculitis (primary and secondary)[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2018, 39(4): 482-493.
36. Kida T, Tanaka T, Yokota I, et al. Association between preexisting lung involvements and the risk of diffuse alveolar hemorrhage in patients with microscopic polyangiitis: A multi-center retrospective cohort study[J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30(2): 338-344.
37. Kuroda N, Yorita K, Sakamoto K, et al. Various patterns of acute alveolar haemorrhage in patients with microscopic polyangiitis: a clinicopathological study of four cases[J]. *Pol J Pathol*, 2018, 69(4): 384-387.
38. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, et al. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(2): R101.
39. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(9): 1583-1594.
40. Puéchal X. Targeted immunotherapy strategies in ANCA-associated vasculitis[J]. *Joint Bone Spine*, 2019, 86(3): 321-326.
41. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau E, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(8): 1150-1156.
42. Tieu J, Smith R, Basu N, et al. Rituximab for maintenance of remission in ANCA-associated vasculitis: expert consensus guidelines-Executive summary[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(4): 727-731.
43. Raghu G, Anstrom KJ, King TJ, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(21): 1968-1977.
44. 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.
45. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(1): 33-41.
46. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(1): 60-68.
47. Varone F, Gibiino G, Gasbarrini A, et al. Evaluation of the lung microbiome as a therapeutic target in the management of idiopathic pulmonary fibrosis: role of antioxidant/antibiotic combination therapy[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(14): 6379-6386.
48. Moussi-Frances J, Sallee M, Jourde-Chiche N. Apheresis to treat systemic vasculitis[J]. *Joint Bone Spine*, 2018, 85(2): 177-183.
49. Geri G, Terrier B, Heshmati F, et al. Effect of plasma exchange in acute respiratory failure due to Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 328.
50. Nishimura K, Waki D, Kadoba K, et al. Efficacy of plasma exchange in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. *Ther Apher Dial*, 2019, 23(3): 248-252.
51. Levy-Mendelovich S, Livnat T, Barg AA, et al. Allergy and inhibitors in hemophilia - a rare complication with potential novel solutions[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2020, 80: 102370.
52. Pathak V, Kuhn J, Gabriel D, et al. Use of activated factor VII in patients with diffuse alveolar hemorrhage: a 10 years institutional experience[J]. *Lung*, 2015, 193(3): 375-379.
53. Aretha D, Fligou F, Kiekkas P, et al. Extracorporeal life support: the next step in moderate to severe ARDS-a review and meta-analysis of the literature[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 1035730.
54. Delvino P, Monti S, Balduzzi S, et al. The role of extra-corporeal membrane

oxygenation (ECMO) in the treatment of diffuse alveolar haemorrhage secondary to ANCA-associated vasculitis: report of two cases and review of the literature[J]. *Rheumatol Int*, 2019, 39(2): 367-375.

55. Kelly D, Makkuni D, Ail D. Rare cause of respiratory failure in a

young woman: isolated diffuse alveolar haemorrhage requiring extracorporeal membrane oxygenation[J]. *BMJ Case Rep*, 2017, 2017: bcr2017219235.

本文引用: 朱轩池, 刘秀梅. 显微镜下多血管炎肺损害发病机制及治疗进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(5): 1170-1177. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.030

Cite this article as: ZHU Xuanchi, LIU Xiumei. Research progress in pathogenesis and treatment of pulmonary injury in microscopic polyangiitis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(5): 1170-1177. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.030