·综 述·

抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎及其肾损害的药物治疗进展

鲍晓荣
（复旦大学附属金山医院肾内科，上海 201508）

摘要：抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）相关性血管炎（AAV）发病机制主要是由抗中性粒细胞抗体激活 ANCA 而导致的坏死性血管炎，常常累及肾脏。糖皮质激素联合免疫抑制剂是系统性血管炎最基本和常用的治疗方法。本文综述 AAV 及其肾损害的免疫抑制治疗和生物治疗药物的临床应用评价。

关键词：抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）；血管炎；肾损害
中图分类号：R593；R979.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2018)10-0666-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.10.004

Advances in drug therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis and renal damage

BAO Xiao-rong
(*Department of Nephrology, Jinshan Hospital of Fudan University, Shanghai 201508, China*)

Abstract: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody（ANCA） associated vasculitis（AAV） is a necrotizing vasculitis caused by the activation of ANCA through anti-neutrophil antibody, which often affects the kidney. In general, the glucocorticoid combined with immunosuppressive agents is the most basic and commonly used treatment for systemic vasculitis. This article reviews AAV and its renal damage, including the clinical evaluation of immunosuppressive therapy and biotherapy drugs.

Key words: anti-neutrophil cytoplasmic antibody（ANCA）; vasculitis; renal damage

系统性血管炎是一组由不同病因导致的，以血管炎症和坏死为特征的免疫疾病。根据 2012 年 6 月欧洲抗风湿病联盟（EULAR）的标准，系统性血管炎主要包括以下七个大类：大血管炎、中血管炎、小血管炎、变异性血管炎、单器官性血管炎、与系统性疾病相关的血管炎以及与可能病因相关的血管炎[1]。抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）是 B 细胞被异常激活所产生的一组自身抗体，以中性粒细胞胞质和单核细胞胞质成分为靶抗原，从而造成全身多系统损害。ANCA 相关性血管炎（AAV）是一类坏死性血管炎，年发病率约 10 ～ 20/100 万[2]。AAV 主要包括三类，即显微镜下多血管炎（GPA）、嗜酸性肉芽肿性多血管炎（EGPA）、显微镜下型多血管炎（MPA），多累及肾脏。AAV 如未经正规治疗，其预后极差，患者大多在两年内死亡。研究显示，AAV 2 年内的死亡率达 93%，主要死因是肾衰竭或呼吸衰竭[3]。

AAV 的临床表现多变且缺乏特异性，其表现为多系统受累，如关节炎、肺出血、肾炎等，且常伴有发热、乏力、消瘦、贫血等非特异性炎症表现。其中累及肾脏即为 ANCA 相关性肾小球肾炎，临床表现为急进性肾炎或慢性肾衰竭，肾脏病理表现为寡免疫复合物型新月体肾炎。肾脏病理损害的类型及其严重程度，对判断 AAV 的病情及预后具有重要价值。本文综述 AAV 及其肾损害的免疫抑制治疗和生物治疗，重点介绍几种治疗药物的临床应用评价。

收稿日期：2018-05-25；**修回日期：**2018-08-29
作者简介：鲍晓荣，主任医师，研究方向：肾脏疾病的临床诊治。

1 免疫抑制治疗

传统免疫抑制治疗的标准治疗方案主要是糖皮质激素联合环磷酰胺（CTX 疗法），这是目前循证医学证据最充分的 AAV 治疗方案，能有效提高疾病的缓解率及患者的存活率。改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）指南亦推荐 CTX 疗法为 AAV 的初始治疗，具体方案为可的松一日 1 mg/kg 口服，共 4 ～ 6 周，12 周内逐渐降低至 10 ～ 20 mg/d，环磷酰胺用法：静脉 15 mg/kg（最大剂量 1.2 g）每 2 周 1 次，或一日 2 mg/kg 口服（最大量 0.2 g/d）；危重患者可以首先糖皮质激素静脉冲击治疗后继续上述方案治疗，需根据患者肾功能、年龄调整。然而，由于环磷酰胺累积剂量较大时可能出现的不良反应，其临床应用受限。

麦考酚酸酯等多种新型免疫抑制剂也可用于治疗血管炎性病变。与传统的 CTX 疗法相比，麦考酚酸酯有更高的诱导缓解及改善肾功能的作用 [4]。甲氨蝶呤为叶酸代谢的拮抗剂，可抑制 DNA 和 RNA 的合成，同时还具有抗炎和免疫抑制的作用。NORAM 研究发现，甲氨蝶呤口服与环磷酰胺口服疗效相当，但甲氨蝶呤治疗组复发率较高，建议用于治疗轻症、存在环磷酰胺禁忌证及肾功能基本正常的 AAV 患者 [5]。

脱氧精胍菌素能阻断 B 细胞分裂、抑制体液免疫、抑制细胞毒性 T 细胞增殖，主要用于难治性血管炎，但其治疗方式较繁琐且易引起白细胞减少等不良反应。硫唑嘌呤可替代环磷酰胺用于 AAV 缓解期治疗。欧洲血管炎研究组（FVSG）的一项研究显示，155 例 AAV 缓解期患者随机接受环磷酰胺 1.5 mg/（kg·d）口服或硫唑嘌呤 2 mg/（kg·d）口服治疗，两组患者随访 18 个月时的复发率差异无统计学意义，但对于抗蛋白酶 3- ANCA 阳性患者，硫唑嘌呤维持治疗后复发率仍高于环磷酰胺 [6]。

来氟米特也可用于 AAV 的治疗。Metzler 等 [7] 研究发现，来氟米特可成功治疗 AAV 患者，该研究比较来氟米特（30 mg/d）与甲氨蝶呤（20 mg/ 周）治疗后两组患者的复发情况，结果显示，来氟米特组复发率低于甲氨蝶呤组。同时，英国风湿病学会也推荐来氟米特 20 ～ 30 mg/d 可以替代硫唑嘌呤或甲氨蝶呤，适用于前二者疗效不佳或不能耐受的患者 [8]。

2 生物治疗

2.1 利妥昔单抗

利妥昔单抗是抗 CD20 单克隆抗体，与 B 细胞上的 CD20 抗原特异性结合后引起 B 细胞溶解而起作用。利妥昔单抗作用机制包括抗体依赖细胞介导的细胞毒作用、补体依赖的细胞毒作用及诱导细胞凋亡 [9]。1997 年美国食品药品管理局（FDA）批准利妥昔单抗用于淋巴瘤治疗，也可用于 AAV 的诱导缓解治疗。Roccatello 等 [10] 报道，4 例难治性 AAV 接受利妥昔单抗治疗后患者肾功能好转，ANCA 滴度及伯明翰系统性血管炎活动评分（BVAS）均明显下降，而且不良反应轻微。Smith 等 [11] 一项前瞻性研究中，11 例 AAV 患者接受利妥昔单抗与环磷酰胺联合治疗方案，结果显示，缓解率达 91%，但停药后 60% 患者复发，再次选择利妥昔单抗治疗仍可快速、有效缓解症状。RITUXVAS 研究中，44 例合并肾损害的患者分为利妥昔单抗组（33 例）和环磷酰胺组（11 例），初步结果显示，两组治疗 6 个月的缓解率和不良反应差异无统计学意义 [12]。Jones 等 [13] 使用利妥昔单抗治疗难治性 AAV 患者，结果显示，完全缓解率为 75%，部分缓解率为 23%，仅 1 例无应答。由此提示，针对严重 AAV 的治疗，利妥昔单抗与环磷酰胺疗效相当，且针对复发病例的治疗，再次使用利妥昔单抗优于环磷酰胺。KDIGO 指南推荐，糖皮质激素联合利妥昔单抗可作为非重症 AAV 或有环磷酰胺使用禁忌患者的治疗方案 [14]。2001 年，美国 FDA 已批准利妥昔单抗与糖皮质激素联合用于韦格纳肉芽肿（WG）及 MPA 患者的治疗。一项多中心随机对照研究显示，用于诱导缓解严重 AAV 时，利妥昔单抗（375 mg/m^2，1 次 / 周，连用 4 周）的疗效不亚于环磷酰胺（每日服用），且前者用于复发治疗更有优势 [15]。2013 年该研究组后续对利妥昔单抗单次疗程和应用环磷酰胺与硫唑嘌呤先后服用的治疗方案进行疗效比较，结果显示，治疗 18 个月时，利妥昔单抗治疗组 39% 的患者仍维持完全缓解，环磷酰胺与硫唑嘌呤先后服用治疗组 33% 的患者维持

完全缓解，两组总体不良事件、严重不良事件或非疾病相关性不良事件的发生例数或发生率差异均无统计学意义，提示，利妥昔单抗为难治性和复发性AAV的有效治疗方法[16]。

利妥昔单抗对传统诱导方案耐药的AAV患者也有较好的疗效。研究发现，新诊断的AAV患者，利妥昔单抗疗效与环磷酰胺相当，尤其适用于存在环磷酰胺禁忌证的患者；难治性及复发期，特别是传统治疗失败时，利妥昔单抗有效；AAV亚组：头颈部GPA采用传统治疗无效时可选择使用；儿童AAV及EGPA患者选择利妥昔单抗治疗有效[17]。

FVSG对利妥昔单抗用于诱导和维持AAV缓解提出以下建议： 利妥昔单抗和传统诱导方案有同样疗效，可作为GPA和MPA诱导治疗的一线用药；30岁以上育龄期女性优先选择利妥昔单抗，治疗期间应注意避孕；利妥昔单抗不适用于有肉芽肿性病变患者的一线治疗；对于接受足量环磷酰胺治疗后复发的GPA或MPA，推荐应用利妥昔单抗，而口服环磷酰胺可作为三线治疗；对于静脉应用环磷酰胺治疗失败或不能耐受以及出现过环磷酰胺药物相关不良反应的患者建议使用利妥昔单抗；利妥昔单抗除可与糖皮质激素联用外，不可与其他免疫抑制剂联用；利妥昔单抗可用于维持治疗；疾病活动程度低或非全身性疾病且可使用环磷酰胺之外的其他细胞毒性药物的患者，不建议使用利妥昔单抗；复发GPA或MPA，建议选择利妥昔单抗治疗；高危人群（年龄＞65岁、接受大剂量糖皮质激素和传统免疫抑制剂治疗者）不建议首选利妥昔单抗；利妥昔单抗治疗可并发卡氏肺孢虫肺炎，推荐所有接受利妥昔单抗治疗的患者接受复方新诺明预防性治疗；对于合并HBV感染，病毒滴度在2 000 copies/ml以上者，建议用药前先予替诺福韦或恩替卡韦治疗。对于抗-HBc阳性/HBsAg阴性的患者及不伴病毒复制患者，均不需要抗病毒治疗，但需每1～3月监测肝功能和病毒滴度。目前尚未证实利妥昔单抗会加重HCV感染；接受利妥昔单抗治疗的患者，禁止接种活疫苗[18]。

2.2 英夫利昔单抗（inflixinab）

ANCA通过激活中性粒细胞导致内皮细胞和血管损伤，而肿瘤坏死因子（TNF）-α通过活化中性粒细胞和内皮细胞加重这种损伤。英夫利昔单抗是TNF-α的人鼠嵌合单克隆抗体（含25%的鼠蛋白及75%的人蛋白），可结合具有生物活性的可溶性和膜结合型。但因其导致恶性实体肿瘤发生概率较大，使用受限。Josselin等[19]研究显示，32例血管炎患者分为2组，英夫利昔单抗＋糖皮质激素组缓解率为88%，复发率20%，BVAS从12.3下降至0.3，优于常规治疗组（环磷酰胺），但21%的患者发生严重感染。但另一项研究显示，在标准方案（糖皮质激素＋环磷酰胺）中加入英夫利昔单抗并无更多获益[20]。研究认为，英夫利昔单抗可用于治疗难治性AAV，但感染发生率高，对于肉芽肿性多血管炎治疗效果未明确，不推荐使用[21-22]。目前，英夫利昔单抗治疗AAV尚未见大样本的随机对照研究报道，因此，有关英夫利昔单抗的疗效及安全性仍需多中心、大样本的研究来验证。

2.3 阿仑单抗（alemtuzumab）

阿仑单抗是一种特异性人类CD52抗体，靶向于T细胞及B细胞上的CD52蛋白，通过阻断T细胞活化和依赖T细胞的B细胞功能而达到治疗目的。Walsh等[23]长期随访71例接受阿仑单抗治疗的难治性和复发性AAV患者，结果显示，60例（85%）获得缓解，但43例复发，不良反应较常见，28例发生感染，3例发生恶性肿瘤，8例发生甲状腺疾病。阿仑单抗作为AAV治疗方案的疗效和安全性仍待进一步研究，目前该生物制剂尚未被推荐作为治疗AAV药物。

2.4 抗胸腺细胞球蛋白（ATG）

AAV患者T细胞处于激活状态，T细胞表面高表达的化学因子受体使T细胞易于被趋化而迁移至炎症处，ATG可抑制T淋巴细胞因而被用于AAV治疗。Schmitt等[24]报道15例难治性GPA接受ATG诱导治疗，结果显示，13例获得缓解，其中有2例因肺出血和感染死亡，提示，ATG对患者有一定帮助，但仍需在严密的观察下使用。

2.5 美泊利单抗（mepolizumab）

美泊利单抗是一种抗IL-5的高亲和性、人源化

IgG-1 单克隆抗体，可阻断 IL-5 与嗜酸性粒细胞上的受体结合，目前主要用于治疗嗜酸性肉芽肿性多血管炎（EGPA）。EGPA 是以坏死性血管炎、哮喘、外周血嗜酸性粒细胞增多、血管外肉芽肿和多器官组织嗜酸性粒细胞浸润为特征的一种 AAV，其发病机制可能主要与嗜酸性粒细胞组织浸润、脱颗粒有关。IL-5 可介导增强嗜酸性粒细胞的释放、存活、成熟与激活。EGPA 患者体内 IL-5 升高，且其水平与疾病活动度相关。Kim 等 [25] 报道的标签开放性研究治疗 7 例 EGPA，随访 4 个月，结果所有患者对此药均具有良好耐受性，接受治疗患者中性粒细胞降低，并可辅助减少糖皮质激素剂量，但停药后很快复发。

2.6 依那西普

依那西普是 TNF-α 拮抗剂。Stone 等 [26] 使用依那西普联合常规方案治疗病情持续活动或急性复发的 GPA 半年，结果显示，依那西普对改善患者的 BVAS 有效。另一项持续 27 个月的 180 例随机对照研究评价了依那西普的疗效，其中可评估的有效病例共 174 例。这些患者均为 WG 患者，评判标准为维持 BVAS ＝ 0 持续至少 6 个月，患者随机分为依那西普组与安慰剂组，均接受标准治疗（糖皮质激素＋环磷酰胺 / 甲氨蝶呤），缓解后，依那西普组每周 2 次注射 25 mg 依那西普，安慰剂组注射安慰剂代替。研究中 126 例患者能维持缓解，但只有 86 例（49.4%）患者在研究结束时仍维持缓解。缓解率、疾病低水平活动期及其他一些测量指标，依那西普组和安慰剂组相比并无明显不同；此外，依那西普组 56.2% 患者和安慰剂中 57.1% 患者出现至少 1 项严重或者威胁生命的严重事件，甚至死亡；依那西普组患者有 6 例发生了实体肿瘤，而安慰剂组却无病例发生实体肿瘤，提示，依那西普用于 WG 的维持缓解治疗并无显著效果 [27]。由此可见，依那西普仅对很少一部分患者维持缓解有效，但却伴随着治疗相关并发症的高发病率，由此提示，依那西普不适合作为 WG 缓解治疗药物，对于其他类型血管炎目前尚缺乏依那西普疗效相关研究报道。

2.7 阿达木单抗（adalimumab）和阿巴西普

阿达木单抗是抗肿瘤坏死因子药物，只含有人多肽序列的重组全人源性免疫球蛋白单克隆抗体，以高度的亲和力和特异性可与 TNF-α 结合，但不与 TNF-β 结合，从而阻断 TNF-α 的致炎作用。Laurino 等 [28] 对 14 例急性发作 AAV 患者给予阿达木单抗联合使用环磷酰胺及泼尼松龙治疗。11 例（78.5%）患者在 14 周内缓解，BVAS 从 11.9 降至 2.0。12 周时，GFR 从 17.1 ml/(min·1.73 m^2) 上升至 30.1 ml/(min·1.73 m^2)，提示使用阿达木单抗可减少糖皮质激素的用量，降低其不良反应。有关阿达木单抗是否提高了疾病缓解速度、加快肾功能恢复及其安全性等，有待更大样本研究进一步证实。

阿巴西普是由细胞毒 T 细胞相关抗原 4 的胞外区和免疫球蛋白的恒定区构成的融合蛋白，能与 B 细胞表面的 B7 分子结合，从而阻断 B7/CD28 传递的 T 细胞活化的第二信号。目前尚未见阿巴西普治疗 GPA 的临床研究报道，相关临床研究正在进行。

3 结语

近年来，各国学者都在不断探索 AAV 的治疗。由于人们对 AAV 发病机制的深入研究，许多针对发病机制中关键靶点的治疗方法正在大规模地研究及临床试验。对于复发及难治性患者，生物制剂疗效显著，耐受性良好。随着对本病发病机制研究的不断深入，从病因学上寻找更为特异的治疗手段，使其治疗更加有效、安全将是今后研究的方向。

参考文献：

[1] 肖会, 徐建华. 系统性血管炎钙素与分类[J]. 临床内科杂志, 2014, 31(10): 653-655.

[2] Watts RA, Mooney J, Skinner J, *et al*. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis[J]. Rheumatology (Oxford), 2012, 51(5): 926-931.

[3] 刘霞, 胡伟新. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的临床研究进展[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(3): 323-326.

[4] Hu W, Liu C, Xie H, *et al*. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement [J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(4): 1307-1312.

[5] De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, *et al*. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction

of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(8): 2461-2469.

[6] Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, *et al*. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies[J]. N Engl J Med, 2003, 349(1): 36-44.

[7] Metzler C, Fink C, Lamprecht P, *et al*. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's grunulomatosis [J]. Rhenmatology(Oxford), 2004, 43(3): 315-320.

[8] Lapraik C, Watts R, Bacon P, *et al.* BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasctditis[J]. Rhenmatology(Oxford), 2007, 46(10): 1615-1616.

[9] 王霞, 胡伟新. 利妥昔单抗在抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎治疗中的应用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2015, 24(3): 275-279.

[10] Roccatello D, Baldovino S, Alpa M, *et al.* Effects of anti-CD20 monoclonal antibody as a rescue treatment for ANCA associated idiopathic systemic vasculitis with or without overt renaL involvement [J]. Clin Exp Rheumato1, 2008, 26(Supp1 49): 67-71.

[11] Smith K, Jones R, Burns S, *et al.* Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: remission, relapse, and retreatment[J]. Arthritis Rhedm, 2006, 54 (9): 2970-2982.

[12] Jones RB, Tervacrt JW, Hauser T, *et al*. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vaseulitis[J]. N Engl J Med, 2010, 363(3): 211-220.

[13] Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, *et al.* A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(7): 2156-2168.

[14] 曾玲玲, 胡章学. 相关性小血管炎诱导缓解治疗进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(1): 85-86.

[15] Stone JH, Merkel PA, Spiera R, *et al*. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis[J]. N Engl J Med, 2010, 363(3): 221-232.

[16] Specks U, Merkel PA, Seo P, *et al.* Efficacy of remission-induction regimens for ANCA- regimens for ANCA-associated vasculitis[J]. N Engl J Med, 2013, 369(5): 417-427.

[17] Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, *et al.* Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitie[J]. Rheumatology(Oxford), 2012, 51(4): 634-643.

[18] Charles P, Bienvenu B, Bonnotte B, *et al*. Rituximab: recommendations of the French vasculitis study group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides [J]. Presse Med, 2013, 42(10): 1317-1330.

[19] Josselin L, Mahr A, Cohen P, *et al*. Infliximab efficacy and safety against refractory systemic becrotising vasculitides: long-term follow-up of 15 patients[J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(9): 1343-1346.

[20] Morgan MD, Drayson MT, Savage CO, *et al*. Addition of inflixinab to standard therapy for ANCA-associated vasculitis[J]. Nephron Clin Pract, 2011, 117(2): c89-c97.

[21] Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, *et al*. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases[J]. Medicine (Baltimore), 2008, 87(6): 345-364.

[22] Chen TJ, Yang YF, Huang PH, *et al.* Permanent renal loss following tumor necrosis factor-α antagonists for arthritis[J]. Rheumatol Int, 2010, 30(8): 1077-1079.

[23] Walsh M, Chaudhry A, Jayne D. Long-term follow-up of relapsing/refractory anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab(CAMPATH-IH) [J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(9): 322-327.

[24] Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, *et al.* Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin(ATG): an open study in 15 patients[J]. Kidney Int, 2004, 65(4): 1440-1448.

[25] Kim S, Marigowda G, Oren E, *et al.* Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(6): 1336-1343.

[26] Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, *et al*. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety[J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(5): 1149-1154.

[27] Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial(WGET) research group. Ertanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosi [J]. N Engl J Med, 2005, 352(4): 351-361.

[28] Laurino S, Chaudhry A, Booth A, *et al.* Prospective study of TNFalpha blockade with adalimumab in ANCA-associated systemic vasculitis with renal involvement[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(10): 3307-3314.

(责任编辑：雷 玲)