

抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎 伴非呼吸道出血的临床分析

厦门大学附属第一医院 张俊 张恒远 孙雪娟 李弋南 陈幸 陈仕智 姚理京 邵思南 张燕林*, 厦门 361003

摘要 目的:探讨抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关血管炎 (AAV) 伴非呼吸道出血的临床特征、诊疗及预后。方法:回顾性整理我院近 5 年诊治的 47 例 AAV 患者的临床病历资料,分析其中合并非呼吸道出血者的诊治过程。结果:47 例 AAV 中合并非呼吸道出血 6 例 (12.7%), 中位年龄 58 岁。2 例发生 2 处出血, 共 8 处出血; 消化道出血 2 例 (4.2%), 脑出血 3 例 (6.4%), 肾出血 1 例, 腹膜后血肿 1 例, 肌肉血肿 1 例。6 例 AAV 临床表型为显微镜下多血管炎 (MPA) 4 例, 肉芽肿性多血管炎 (GPA) 2 例 (脑出血 2 例, 肾出血 1 例)。6 例中 5 例出血是 AAV 初诊活动期发生, 同时伴急性肾损伤; 胸部 CT 多提示双肺间质改变, 但无咯血。1 例肌肉血肿发生在血管炎复发期。4 例 MPO-ANCA 强阳性, 1 例 MPO-ANCA 中阳性, 1 例 PR3-ANCA 强阳性。5 例出血发作前已予激素治疗, 临床表现较急骤危重, 如头痛、腹痛、血便, 常伴血红蛋白快速下降, 3 例休克血压; 血小板计数及凝血指标均正常, 仅 1 例血钙偏低。6 例继续激素、环磷酰胺治疗, 3 例并用静脉免疫球蛋白、血浆置换和血液透析, 辅以输血、止血 (血管介入栓塞或手术)。6 例中 2 例死亡 (脑出血 1 例, 消化道出血 1 例), 4 例存活者使用激素、免疫抑制剂诱导缓解, 2 例并用血浆置换治疗好转、脱离血液透析。结论: AAV 合并非呼吸道出血的比例达 12.7%; 以脑出血和消化道出血为主, 与本病导致血管损害相关, 也是致命性的并发症。早期识别, 积极免疫抑制剂治疗联合血浆置换、静脉免疫球蛋白, 并止血处理 (血管介入栓塞或手术), 部分患者经救治可缓解。

关键词 抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎; 消化道出血; 脑出血; 临床分析

中图分类号 R593.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20180206

Analysis of clinical characteristics of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis with non-respiratory tract hemorrhage ZHANG Jun, ZHANG Heng-yuan, SUN Xue-juan, LI Yi-nan, CHEN Xin, CHEN Shi-zhi, YAO Li-jing, SHAO Si-nan, ZHANG Yan-lin*. The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China

Abstract Objective: To summarize the clinical features, diagnosis and prognosis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis (AAV) with non-respiratory tract hemorrhage. Methods: A total of 47 cases of AAV treated in our hospital in the recent 5 years were searched, and the diagnosis and treatment of those with non-respiratory bleeding were reviewed. Results: Six patients (12.7%) with non-respiratory hemorrhage were found in 47 patients with AAV. The median age was 58 years. Bleeding occurred in 2 sites in 2 cases and a total of 8 sites of bleeding were seen. There were 2 cases of gastrointestinal bleeding (4.2%), 3 cases of cerebral hemorrhage (6.4%), 1 case of renal hemorrhage, 1 case of retroperitoneal hematoma and 1 case of muscle hematoma. The clinical phenotypes of 6 cases of AAV included 4 cases of MPA and 2 cases of GPA (2 cases of intracerebral hemorrhage and 1 case of renal hemorrhage). In 6 cases, haemorrhage occurred in 5 cases during the initial active stage of AAV, accompanied by rapidly progressive glomerulonephritis. Thoracic CT showed interstitial lungs but no hemoptysis. Muscle hematoma occurred in one case during the recurrence of vasculitis. Four cases were strongly positive for MPO-ANCA, 1 was moderately positive for MPO-ANCA and 1 was strongly positive for PR3-ANCA. Five bleeding episodes have been treated with glucocorticoid, and the clinical manifestations were sudden and critical, such as headache, abdominal pain and bloody stools, often accompanied by rapid decline in hemoglobin. There were 3 cases of shock blood pressure. The counts of platelets and indexes of coagulation function were normal except one case of slightly low blood calcium level. Six patients were given methylprednisolone combined with cyclophosphamide treatment continuously, and 3 given intravenous gamma globulin infusion and plasma exchange, hemodialysis, combined with hemostatic treatment (selective transarterial embolization or surgery). After treatment, 2 patients died. Four survivors were administrated immunosuppressive therapy continuously to induce remission, and two patients who were subjected to plasma exchange were not given maintenance hemodialysis any more. Conclusions: The proportion of AAV with non-respiratory hemorrhage is up to 12.7%, mainly presenting with cerebral hemorrhage and gastrointestinal bleeding, which is related to the vascular damage caused by AAV and also a serious life-threatening complication. By immunosuppressive therapy combined with plasma exchange, intravenous gamma globulin infusion, hemostatic treatment (selective transarterial embolization or surgery), some AAV patients with non-respiratory hemorrhage could be rescued and achieve remission.

Key words Anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis; Gastrointestinal bleeding; Cerebral hemorrhage; Clinical analysis

* 通信作者: 张燕林, E-mail: 13606032928@139.com

抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关血管炎(ANCA associated vasculitis, AAV)是临床表现复杂的急危重症。临床分三型,即肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA;既往称韦格纳肉芽肿 Wegener granulomatosis, WG)、显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)和嗜酸性粒细胞性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA;既往称 Churg-Strauss syndrome, CSS),血清检测常伴 ANCA 阳性^[1]。AAV 病理特征为小和中等口径血管坏死性炎症,伴寡免疫复合物在血管壁沉积。

AAV 发病可累及全身任何一个脏器;以上呼吸道、肺及肾最常受累。早期表现非特异性症状,如乏力、厌食、发热、肌痛等;后期以受累脏器损害为主要表现,如肾脏表现为急进性肾炎。因 AAV 血管损害进展,故可并发各种出血性疾病。临床上对鼻衄、咯血、致命性肺泡出血等呼吸道出血较熟悉和警惕,报道较多^[2]。本文总结和分析我院近 5 年收治的 AAV 患者,筛查伴非呼吸道出血者的发病率、临床特征、诊疗及预后,以期引起重视及早期防治。

资料与方法

一般资料 统计厦门大学附属第一医院肾内科 2012 年 1 月~2016 年 12 月收治的 AAV 患者 47 例(男 26、女 21)。年龄 18~80 岁,中位年龄 59 岁;其中≤40 岁 5 例(10.6%),41~50 岁 9 例(19.1%),51~60 岁 12 例(25.5%),61~70 岁 14 例(29.8%),71~80 岁 7 例(14.9%)。其中诊断 GPA 16 例,MPA 30 例,EGPA 1 例。

纳入标准 47 例 AAV 患者均符合 1990 年 ACR 分类诊断标准^[3]和 2012 年血管炎的教堂山共识会议(Chapel Hill Consensus Conference, CHCC)定义^[4]。年龄>16 周岁,随访时间超过 3 个月,诊断还需符合下述 3 个要求:(1)症状和体征特征性提示 AAV;(2)至少有以下一项:①血管炎病理(坏死性新月体性肾炎和/或肉芽肿);②血清学 ANCA 阳性(MPO-ANCA 或 PR3-ANCA),仅间接免疫荧光示 ANCA 阳性而酶联免疫吸附法阴性不能作为诊断依据;③血管影像学检查特征提示血管炎和/或肉芽肿,神经学检查示多发性单神经炎。AAV 可能同时伴 IgA 沉积或抗 GBM 抗体。④嗜酸性粒细胞增多(>10% 或 $>1.5 \times 10^9/L$)。(3)排除其他鉴别诊断:肿瘤;感染(亚急性细菌性心内膜炎、乙型病毒

性肝炎、丙型病毒性肝炎、结核病);药物(如肼苯哒嗪、丙基硫氧嘧啶、别嘌醇);其他风湿病(系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征);其他血管炎(白塞病、高安大动脉炎、结节性多动脉炎、冷球蛋白血症、过敏性紫癜);血管炎样疾病(如抗磷脂综合征、胆固醇结晶栓塞、心房黏液瘤等)^[5]。

方法 从现有 47 例 AAV 患者中筛查合并出血性患者,排除肺泡出血等呼吸道出血并发症,回顾 AAV 合并非呼吸道出血者的诊治过程。

统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件,非正态分布数据以中位数表示,计数资料应用例数(a/b)或百分数(%)表示。

结果

47 例 AAV 患者,筛查出 6 例(12.7%)伴非呼吸道出血者(男 4、女 2),依次编号为例 1~6。年龄 31~73 岁,中位年龄 58 岁。6 例共 8 处出血,其中 2 例发生 2 处出血。消化道出血 2 例(4.2%),脑出血 3 例(6.4%),腹膜后大血肿 1 例(2.1%),肾出血 1 例(2.1%),腹壁肌肉血肿 1 例(2.1%)。出血者的临床表型为 MPA 4 例(4/30;13.3%)(消化道大出血 2 例,脑出血 1 例,腹膜后血肿 1 例,腹壁肌肉血肿 1 例),GPA 2 例(2/16;12.5%,脑出血 2 例,肾出血 1 例)。

出血事件发生前的表现和诊疗 6 例患者出血事件有 5 例(例 1~5)是 AAV 初诊疾病活动期发生,伯明翰血管炎评分(BVAS)20~27 分。既往例 1 高血压病史 10 余年,平素血压 148/92 mmHg。例 3 脑出血者 AAV 诊断前 1 年余行鼻窦炎手术,后下肢乏力疼痛,逐渐出现双足溃烂。下肢动脉 CTA 示腹主动脉-髂动脉及分支动脉硬化,双足背动脉显示欠清,诊断血栓闭塞性血管炎,双足坏疽,予截肢手术,术后拜阿司匹林抗血小板聚集治疗。当时血压正常,有血尿,血肌酐轻度升高 113 $\mu\text{mol/L}$,未重视。例 4 既往高血压病史 10 年、糖尿病 4 年,血压、血糖控制正常。例 5 既往 7 年前有肾小管酸中毒,平素服枸橼酸钾补钾;无高血压病史。5 例初诊患者,从出现 AAV 征象到出血事件发生的时间 1~17 个月,早期均有乏力、食欲下降非特异症状,部分伴低热、肌痛、腹胀、头痛、听力下降。临床以急进性肾炎(3 周~5 个月血肌酐进行性升高,2 例肾活检提示新月体肾炎)为特征,诊断 AAV 时 3 例血肌酐 551~732 $\mu\text{mol/L}$,予血液透析治疗。5 例均无明显咳嗽、咯血,但胸部 CT 异常(双肺间质改变、或肺气肿

等);血液检查示轻中度贫血,血小板计数正常或增高。血沉(75~100 mm/h)和 CRP 均显著升高。凝血相关指标基本正常,2 例纤维蛋白原和 D-二聚体升高;4 例血钙正常,仅例 4 血钙低 1.85 mmol/L。5 例中 3 例 pANCA + 伴 MPO-ANCA $\pm$,1 例 cANCA + 伴 PR3-ANCA $\pm$;1 例 MPO-ANCA 阳性 $\pm$ 。5 例初诊患者 4 例出血发作前已予激素治疗,或联合环磷酰胺、静脉免疫球蛋白等;仅例 3 脑出血者未予激素治疗。例 6 腹壁肌肉血肿的患者,既往支气管扩张咯血十余年,10 个月前尿检、肾功能正常,半年前再发咯血,伴血尿、蛋白尿,急进性肾炎(4 个月血肌酐从正常升至 380 μ mol/L),pANCA 阳性,MPO-ANCA 强阳性 $\pm$,抗 GBM 抗体弱阳性,肾活检示寡免疫新月体肾炎,予激素、环磷酰胺治疗进入缓解期。近 3d 突发高热、咯血,抗感染治疗无效,考虑 AAV 复发,予甲泼尼龙 500 mg 联合静脉免疫球蛋白 10 g/d 冲击 3 d,并血浆置换治疗,体温逐渐正常,见表 1。

出血发作的特征、诊治及转归 如前所述,6 例 AAV 患者中 5 例已予激素治疗,部分临床表现有所改善。出血发作时表现均较急骤危重,往往 1~2d 出现新发受累血管部位症状或体征,如消化道出血表现为突发持续血便,脑出血突发头痛或意识丧失,腹膜后大血肿或肾出血或腹壁肌肉血肿,突发明显

腹痛,查体可扪及包块。常 1~4 d 内合并血红蛋白快速下降,下降程度(12~62)g/L,伴头晕乏力,心率增快,3 例伴休克血压。诊疗上 5 例予激素、环磷酰胺诱导缓解治疗,仅例 4 予激素,辅以输血、止血等处理。例 1 胃肠镜胶囊内镜未发现溃疡及出血源,后 DSA 造影见回盲部区域肠系膜上动脉右侧回结肠动脉远端出血,栓塞治疗后出血停止。例 2 腹部绞痛血便,考虑急性出血性坏死性肠炎,行右半结肠切除术;当时血肌酐 176 μ mol/L。2 个月后血肌酐升至 400 μ mol/L,MPO-ANCA 强阳性,未规律免疫抑制治疗,1 个月后进行维持血液透析(血肌酐 838 μ mol/L)。血液透析 5 年,腹痛、腹胀、血便、黑便 1 月余,胃肠镜示十二指肠球部溃疡;小肠末端及横结肠多发溃疡。予激素联合环磷酰胺治疗,症状略好转,住院 3 周突发心跳呼吸骤停死亡。例 3 予血液透析及血浆置换,血肿吸收,肾功能改善,停止血液透析。例 4 住院第 9 天先出现腹膜后大血肿,卧床输血、止血后血压 138/76 mmHg,血红蛋白由 43 g/L 升至 73 g/L。住院第 14 天突发昏迷,颅脑 CT 左侧基底节区及左颞枕叶脑出血破入脑室系统伴大脑镰下疝形成;放弃治疗死亡。例 5 住院第 6 天无肝素血液透析,头痛持续,第 9 天突发右季肋部显著疼痛,伴头晕、乏力、血压下降(117/82 mmHg 降

表 1 6 例伴非呼吸道出血的 AAV 患者出血发作前的表现及诊疗

病例	性别	年龄 (岁)	既往病史	疾病 状态	BAVS 评分	ANCA 类型	肾活检	诊断	治疗
例 1	男	60	高血压病史 10 余年	初诊活 动期	25	pANCA 阳性+, MPO-ANCA 强阳性 $\pm$	新月体肾炎	MPA	激素+环磷 酰胺+IVIG
例 2	女	31	无特殊	初诊活 动期	24	pANCA 阳性+, MPO-ANCA 强阳性 $\pm$	系膜增生性 肾炎伴新月 体形成	MPA	激素
例 3	男	59	1 年前鼻窦炎手术,4 月前血栓闭塞性血管 炎,双足坏疽,截肢。 血压正常,血肌酐 113 μ mol/L	初诊活 动期	24	cANCA 阳性+, PR3-ANCA 强阳性 $\pm$	无	GPA	抗血小板聚 集治疗
例 4	男	73	高血压病 10 年糖尿 病 4 年,血压血糖控 制正常	初诊活 动期	27	pANCA 阳性+, MPO-ANCA 强阳性 $\pm$	无	MPA	激素+IVIG +血液透析
例 5	男	57	7 年前肾小管酸中 毒,平素服枸橼酸钾 补钾;无高血压病史	初诊活 动期	20	MPO-ANCA 中阳性 $\pm$	无	GPA	激素+无肝 素血液透析 +IVIG
例 6	女	39	支气管扩张咯血十 余年	复发活 动期	17	pANCA 阳性+,MPO- ANCA 强阳性 $\pm$	新月体肾 炎	MPA	激素+环 磷酰胺+ 血浆置换

注:IVIG:静脉免疫球蛋白

至 89/62mmHg), 血红蛋白 67g/L(4 d 前 129g/L, 2 d 前 87g/L), 血小板计数、血钙水平、凝血指标均正常。CT 示右肾大量血肿, 部分破入腹腔; 右侧额顶部蛛网膜下腔出血(3 周前头颅 MRI 右基底节区少许脱髓鞘灶)。肾动脉造影示双肾弥漫出血, 右肾为著。甲泼尼龙 500 mg 加静脉免疫球蛋白 10g/d 冲击 3 d, 血浆置换及无肝素连续肾脏替代治疗, 对症输血、止血、环磷酰胺等处理, 血肿逐渐吸收, 后续肾功能改善, 停止血液透析。例 6 继续血浆置换、激素、免疫抑制剂治疗, 输血止血, 血肿逐渐吸收, 见表 2。

讨 论

AAV 伴呼吸道出血因其发生率较高(MPA 弥漫肺泡出血发生率 40.9%, WG 弥漫肺泡出血发生率 2.5%), 已被广泛认识和重视^[6]。1990 年美国风湿病学会(ACR)的 WG 分类诊断标准即有一项是鼻或口腔炎症(鼻炎可表现为血性鼻涕或鼻出血)^[3], 2012 年 Chapel Hill 血管炎定义也指出 MPA

和 GPA 常发生肺毛细血管炎伴出血^[4]。严重弥漫肺泡出血发生率约 6.4%, 是 AAV 早期死亡的常见病因^[7], 这些均提示 AAV 诊疗过程中需密切关注呼吸道出血并发症。但近年我们在 AAV 诊治中发现部分患者伴消化道出血、脑出血、肾出血、肌肉血肿等, 且病情进展凶险, 我们将之统称为 AAV 伴非呼吸道出血并发症, 以与常关注的呼吸道出血并发症对应。本文中 AAV 并发非呼吸道出血的发生率是 12.7% (6/47), 其中消化道出血 4.2% (2/47), 脑出血 6.4% (3/47); 且有病例先后或同时出现 2 处出血事件。

AAV 引起胃肠道症状并不少见, 如厌食、腹胀、消化不良等; 但胃肠道血管损害导致消化道出血报道较少。较早学者综述 7 例肠道严重损害的 WG 患者临床病理特征^[8]。平均 43 岁, 均在疾病活动的最初 2 年内发生, 6 例之前已予免疫抑制剂治疗。临床有腹痛、腹胀、血便, 肠穿孔 4 例, 肠坏死 3 例, 6 例手术治疗。病理示肠血管炎或缺血性、炎症性溃疡; 此损害考虑是血管炎自身表现, 而与免疫抑制剂

表 2 6 例伴非呼吸道出血的 AAV 患者出血发作的表现、诊治及转归

病例	AAV 症状至出血发作的时间	出血部位	出血时其他系统表现	出血时表现	诊治	转归
例 1	5 月	消化道	急进性肾炎, 双肺间质性肺炎伴弥漫细支气管炎	突发反复血便黑便, HGB 下降了 19g/L, BP 83/59mmHg	胃肠镜胶囊内镜未见异常, DSA 造影回盲部肠系膜上动脉右侧回结肠动脉远端出血, 栓塞+输血+激素+环磷酰胺	未再出血, 缓解 1 年余, 目前 Scr 155μmol/L
例 2	6 月	消化道	急进性肾炎	腹绞痛血便黑便, HGB 下降了 20g/L	行右半结肠切除术, 未规律免疫抑制治疗, 3 月后维持血液透析。血液透析 5 年, 胃肠镜十二指肠球部溃疡, 小肠末端及横结肠多发溃疡; 制酸+输血, 激素+环磷酰胺	症状一度好转, 突发变症死亡
例 3	17 月	脑出血(左侧基底节区)	急进性肾炎, 血压正常升至 161/94mmHg	头痛右侧肢体无力伴言语含糊, HGB 下降了 12g/L	头颅 MRI 左侧基底节区脑出血。血透+血浆置换+激素+环磷酰胺	血肿吸收, 肾功能改善摆脱血透, 激素环磷酰胺维持治疗 1 年, 目前 Scr 257μmol/L
例 4	2 月	腹膜后大血肿, 5 天后脑出血(左侧基底节区及左颞枕叶)	急进性肾炎, 双肺间质纤维化	头晕乏力, HGB 下降了 27g/L, BP 87/46mmHg; 右侧腹扣及包块; 5d 后突发昏迷	彩超腹膜后巨大血肿; 激素+血透+输血, HGB 升至 73g/L, 血压稳定; 昏迷后颅脑 CT 左侧基底节区及左颞枕叶脑出血	脑出血后放弃治疗死亡
例 5	1 月	肾出血、脑出血(蛛网膜下腔)	头痛、听力下降、急进性肾炎; 双肺间质性改变, 肺气肿	头痛右季肋部疼痛, HGB 下降了 62g/L, BP 89/62mmHg, 右腹压痛明显	CT 右肾大量血肿, 右侧额顶部蛛网膜下腔出血; 肾动脉造影双肾弥漫出血, 右肾为著。激素+血浆置换+CRRT+环磷酰胺+输血	血肿吸收, 未再出血; 肾功能改善摆脱血透, 激素+环磷酰胺维持治疗 1 年, 近期 Scr 261μmol/L
例 6	半月	腹壁肌肉血肿	高热乏力	突发腹痛, 左腹壁可扣及包块, HGB 下降了 14g/L	超声及 CT 左下腹壁低回声团块(血肿可能); 激素+血浆置换+输血+环磷酰胺	血肿吸收, 体温正常, 缓解出院

无关。这与我们报道的例 2 类似。例 1 诊治过程与报道的 1 例 ANCA 阴性的 MPA 患者反复消化道大出血极其相似^[9]。62 岁男性,下肢紫癜和急进性肾炎,显著血尿、蛋白尿,肾脏病理示寡免疫新月体肾炎。予甲泼尼龙 1 g 冲击 3 d,患者仍进入维持血液透析。约 1 周后突发血便,12 h 内 HGB 由 121 g/L 降至 67 g/L,内镜示十二指肠溃疡,但未见出血源;反复黑便、血便,3 周后血管造影示肠系膜上动脉的髂分支活动性出血,介入处理未再出血。他们认为小肠中等口径血管损害导致的消化道大出血,是 AAV 一个罕见的严重并发症^[9]。国内另 2 例救治成功的 AAV 合并消化道大出血病例,也提示激素、细胞毒药物、血浆置换控制血管炎活动,选择性肠道动脉栓塞或内镜或手术是一个安全有效的救治手段^[10~12]。AAV 的消化性溃疡表现不特异,使用质子泵抑制剂无效,予激素、免疫抑制剂治疗反而好转^[13]。文献报道,与不伴中等口径血管受累的 MPA 相比,伴中等口径血管受累的 MPA 更容易有消化道出血等胃肠道表现^[14]。上述病例与过敏性紫癜、狼疮肾炎的鉴别要点在于 ANCA 阳性而其他自身抗体阴性,肾脏或肠病理示寡免疫沉积坏死性血管炎。早期认识和处理 AAV 胃肠道中小血管损害可能避免病情进展恶化和后续的介入或手术治疗。

AAV 并发脑出血是少见和致命的,有零散病例报道^[15~19]。1 例 44 岁 MPA 女性患者,咯血及急进性肾炎,病理示寡免疫新月体肾炎,MPO-ANCA 强阳性。肾穿后第 2 天意识丧失,影像示后下小脑动脉远端动脉瘤破裂所致的蛛网膜下腔出血,脑血管介入处理后继续免疫抑制治疗,患者神经及肺、肾损害均改善。该报道考虑 MPA 损害中等口径脑动脉而引起脑出血^[16]。2 例 WG 患者激素、环磷酰胺治疗,呼吸和全身症状改善,突发大量脑出血,1 例紧急开颅手术清除血肿,仍很快死亡,1 例救治成功;提示可能需利妥昔单抗等新药来治疗 AAV 复发和致命性脏器累及^[17,18]。1 例 GPA 患者还发现伴无症状性丘脑出血,仅继续激素、环磷酰胺治疗,未再出血^[19]。本文 3 例脑出血 AAV 患者结局不一,与脑血管损害部位程度和出血量有关。例 3 及例 5 血浆置换后肾功能改善,摆脱血液透析,也未遗留神经系统后遗症;提示血浆置换联合免疫抑制治疗可能改善预后。对 AAV 伴脑出血者,除高血压并发,需考虑血管炎症活动致脑血管破损出血,继续免疫抑制剂治疗和/或手术介入干预可能是主要措施。

AAV 伴非创伤性腹膜后血肿或肾出血或腹壁肌肉血肿报道极少。文献报道 1 例 AAV 自发腹膜后大出血死亡的病例;一般来说 ANCA 阴性累及中等口径血管的结节性多动脉炎较 AAV 更易有腹膜后大出血;若 AAV 伴腹膜后大出血可能提示 AAV 损害肾或肾周中等口径血管^[20]。例 4 腹膜后血肿,右侧股动脉、股静脉及下腔静脉介入造影未见明确造影剂外溢;提示可能损害更小口径血管或其他部位血管。例 5 无凝血异常突发双肾弥漫出血,右肾大量血肿,血浆置换、甲泼尼龙冲击后好转。例 6 突发腹壁肌肉血肿是在甲泼尼龙冲击、血浆置换且高热已控制的病程中,该症状出现提示 AAV 各脏器损害缓解可能不一致。文献报道 1 例 67 岁女性 GPA,先后出现致命性肺泡出血、腹壁肌肉血肿(腹部 CT 广泛不规则低密度团块,HGB 89 g/L 降至 42 g/L),消化道大出血,予血浆置换、甲泼尼龙冲击、环磷酰胺及输血支持,病情逐渐缓解改善^[2]。

AAV 合并出血并发症的发病机制,一般认为是因血管壁炎症或血栓形成、血管闭塞导致血管通透性增加而发生出血^[2]。AAV 伴非呼吸道出血并发症概念的提出,对更好的理解 AAV 有如下的提示:①强调 AAV 是一个多系统损害的疾病;在其病程中,即便给予激素、免疫抑制剂治疗,也可能发生除肺、肾之外的胃肠道、脑等非呼吸道的致命性出血并发症。预防可能需要早期更积极的免疫抑制治疗阻止血管损害,而一旦发生早期识别及继续强化免疫抑制治疗,联合介入或手术处理,部分患者经救治可缓解。②AAV 不仅仅只累及小血管引起小血管炎,它可损害中等口径血管使出血并发症更易发生。北京大学第一医院报道 MPA 有 23% 伴肾中等口径血管累及;与仅有小血管受累的 MPA 相比,前者肾损害进展更快,但对甲泼尼龙冲击、环磷酰胺治疗完全缓解率更高^[21]。Kirkland 等^[14]报道高达 43.8% 的 MPA 有活检证实的肠或肾的中等动脉累及的证据。这也可能是目前不再称 ANCA 相关小血管炎的原因。

总之,AAV 伴非呼吸道出血并发症的比例并不低,可达 12.7%;以消化道出血和脑出血为主。提示在 AAV 诊疗过程中应密切监测上呼吸道肺肾之外的各系统表现,一旦发生应排查出血并发症,除继续强化免疫抑制治疗,联合血浆置换及积极止血处理(介入栓塞或手术),部分患者可获得救治缓解。

参考文献

- 1 Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. Position paper; revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granuloma-

- toxic with polyangiitis and microscopic polyangiitis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2017, 13(11):683-692.
- 2 Cao Y, Tian Z, Li W, et al. Hemorrhagic complications associated with PR3-ANCA crescentic glomerulonephritis [J]. Ren Fail, 2015, 37(5):745-750.
- 3 Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener granulomatosis [J]. Arthritis Rheum, 1990, 33(8):1101-1107.
- 4 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.
- 5 Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies[J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66(2):222-227.
- 6 林毅, 郑文洁, 张烜, 等. ANCA 相关性小血管炎合并弥漫性肺泡 12 例分析[J]. 北京医学, 2008, 30(9):524-526.
- 7 Hruskova Z, Casian AL, Konopasek P, et al. Long-term outcome of severe alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study[J]. Scand J Rheumatol, 2013, 42(3):211-214.
- 8 Storesund B, Gran JT, Koldingsnes W. Severe intestinal involvement in Wegener granulomatosis: report of two cases and review of the literature[J]. Br J Rheumatol, 1998, 37(4):387-390.
- 9 Harada T, Uzu T, Namba T, et al. ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis complicated with recurrent massive gastrointestinal hemorrhage[J]. Clin Exp Nephrol, 2005, 9(2):174-178.
- 10 刘学永, 李静华, 吴艳丽, 等. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关小血管炎肾损伤并发消化道大出血病例报告并文献复习[J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(1):29-31.
- 11 Li L, Li X, Fu P, et al. Recurrent gastrointestinal bleeding with ANCA associated glomerulonephritis successfully treated by transarterial embolization[J]. Pak J Med Sci, 2013, 29(6):1465-1467.
- 12 陈虹霖, 刘伟, 胡兵. 内镜在非静脉曲张消化道出血中的应用[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(1):1-3.
- 13 Tavakkoli H, Zobeiri M, Salesi M, et al. Upper gastrointestinal bleeding as the first manifestation of Wegener granulomatosis [J]. Middle East J Dig Dis, 2016, 8(3):235-239.
- 14 Kirkland GS, Savage J, Wilson D, et al. Classical polyarteritis nodosa and microscopic polyarteritis with medium vessel involvement--a comparison of the clinical and laboratory features [J]. Clin Nephrol, 1997, 47(3):176-180.
- 15 傅淑霞, 裴华颖, 杨林, 等. ANCA 相关血管炎脑出血临床分析[J]. 脑与神经疾病杂志, 2008, 16(2):129-131.
- 16 Kimura H, Akutsu N, Shiomi R, et al. Subarachnoid hemorrhage caused by ruptured intracranial fusiform aneurysm associated with microscopic polyangiitis[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2012, 52(7):495-498.
- 17 Ceri M, Ortabozkoyun L, Unverdi S, et al. Massive intracerebral hemorrhage associated with Wegener granulomatosis [J]. Rheumatol Int, 2012, 32(6):1813-1814.
- 18 Memet B, Rudinskaya A, Krebs T. Wegener granulomatosis with massive intracerebral hemorrhage: remission of disease in response to rituximab[J]. J Clin Rheumatol, 2005, 11(6):314-318.
- 19 Takaoka H, Hashimoto A, Nogi S, et al. Case of granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis) manifested with asymptomatic intracerebral hemorrhage[J]. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi, 2013, 36(1):58-61.
- 20 Vo H, Showkat A, Chikkalingaiah KM, et al. Spontaneous massive bilateral peri-renal hemorrhage as a complication of ANCA-negative granulomatous vasculitis[J]. Clin Nephrol, 2015, 83(4):249-252.
- 21 Zhao MH, Sun QZ, Wang HY. Clinical and pathological characterization of patients with microscopic polyangiitis with medium artery involvement[J]. Ren Fail, 2003, 25(6):989-995.

(2017-12-04 收稿 2018-02-26 修回)

《内科急危重症杂志》编辑部重要通知

尊敬的作者和读者:

感谢您们一直以来对本刊的支持和厚爱!

本刊编辑部从 2014 年 6 月起, 已开始使用新的投稿采编系统平台, 此系统已正式运行, 但为避免遗漏稿件资料和相关信息, 本编辑部将同时使用采编系统和邮箱与作者进行收发稿和联系。

因此, 在此期间, 请广大读者和作者朋友均使用以下 2 种方式与本刊联系:

网址: <http://nkjwzzzz.chmed.net>

邮箱: nkjwzzzz@163.com

非常感谢您对本编辑部的支持!

本刊编辑部