

抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的诊治进展*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 邢瑞 涂巍*, 武汉 430030

关键词 抗中性粒细胞胞浆抗体; ANCA 相关性血管炎; 诊治

中图分类号 R593.2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210205

抗中性粒细胞胞浆抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 相关性血管炎 (ANCA-associated vasculitis, AAV) 是小血管炎的一种, 该病以血清中可检测到 ANCA 自身抗体为突出特点。ANCA 荧光染色模型主要有 2 种类型: 一种在间接免疫荧光检测中呈现细胞核周围染色的核周型 (perinuclear pattern, p-ANCA), 另一种是细胞浆的弥散的颗粒型染色的胞浆型 (cytoplasmic pattern, c-ANCA)。P-ANCA 的主要靶抗原为髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO), c-ANCA 的主要靶抗原是丝氨酸蛋白酶 3 (proteinase 3, PR3)。ANCA 与 AAV 的发病、临床表现及预后密切相关。

2012 年美国 Chapel Hill 共识会议 (Chapel Hill Consensus Conference, CHCC) 对 1994 年 Chapel Hill 会议 AAV 的命名和分类做了修改, 根据组织病理学特点将显微镜下多血管炎 (microscopic polyangiitis, MPA)、肉芽肿性多血管炎 (granulomatosis with polyangiitis, GPA; 既往称为 Wegener granulomatosis, WG)、嗜酸性肉芽肿性多血管炎 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA; 既往称为 Churg-Strauss 综合征) 这一类小血管炎归属为 AAV。AAV 的流行病学研究主要集中在欧洲、日本、美国等地区, 目前我国尚无明确的流行病学数据。GPA 在欧洲等西方国家和地区常见, 而在东亚国家和地区很少见。MPA 主要见于亚洲国家和地区 (如中国和日本)^[1,2]。AAV 的病因及发病机制尚未明确, 临床表现多样, 目前尚无统一的诊治指南。本文对 AAV 的临床表现、治疗策略等研究进展进行综述。

AAV 分类与临床表现

根据临床特点, 将 AAV 分为 GPA、MPA 和 EGPA。AAV 发病年龄多在 40 ~ 60 岁。患者一般表现有发热、体重减轻、乏力、纳差等症状, 其中以发

热最为常见。

GPA 患者常出现呼吸道受累, 上呼吸道受累时出现鼻和口腔溃疡、鼻出血、鼻息肉、副鼻窦炎、咽痛; 早期病变有时局限于上呼吸道某一部位, 常被误诊。70% ~ 80% 的患者肺受累, 可出现咳嗽、咯血、呼吸困难、喘鸣、胸痛、肺结节、浸润、空洞等。约 70% ~ 80% 的患者在病程中出现不同程度的肾脏病变, 出现血清肌酐升高、血尿、蛋白尿等。累及皮肤时可出现紫癜、溃疡、皮肤或皮下结节、局灶性坏死、红斑等。

MPA 患者呼吸道受累较 GPA 少见, 肾脏最常受累, 见于约 78% 的患者, 多为坏死性肾小球肾炎。常表现为镜下血尿和红细胞管型尿、蛋白尿, 不经治疗病情可急剧恶化, 出现肾功能不全。约 50% 的患者有神经系统受累, 多为外周神经受累, 表现为多发性单神经炎与周围神经炎, 中枢神经系统受累相对少见。

EGPA 患者常出现哮喘、过敏性鼻炎、发热和外周血嗜酸性粒细胞升高等表现, 肺浸润常见, 其特征为富含嗜酸性粒细胞的坏死性肉芽肿性血管炎, 组织中有嗜酸性粒细胞浸润和肉芽肿形成。在 3 种 AAV 中, EGPA 引起神经系统病变者最多, 以外周神经系统病变最常见。心脏也可受累, 常提示预后不良, 对 EGPA 的病死率有相当大的影响。3 种 AAV 临床特征总结见表 1^[3]。

AAV 患者可出现众多合并症, 最危及生命的是心脑血管并发症。C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 有两种天然异构体: 五聚体 CRP (pCRP) 和单体 CRP (mCRP)。AAV 患者血浆 mCRP 水平显著高于健康志愿者, 且 mCRP 水平与伯明翰血管炎活动评分 (Birmingham vasculitis activity score, BVAS)、估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 相关, ST 段抬高型心肌梗死患者血浆 mCRP 水平较高, CRP 水平较低^[4]。研究显示 1-磷酸鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 在 AAV 患者血浆的水平与循环 D-二聚体、血小板 (PLT) 和 BVAS 水平相关。因此, 血浆 S1P 或可作为预测 AAV 凝血相关并发症的生物标志物^[5]。

* 基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金 (No: 81901651)

* 通信作者: 涂巍, E-mail: hotapple2000@163.com

表1 3种AAV的临床特征比较

特征	GPA	MPA	EGPA
好发年龄	45~65岁	55~75岁	38~54岁
男女比	1:1	1:1	1:1
2012年CHCC定义	坏死性肉芽肿性炎症,通常累及上呼吸道和下呼吸道;坏死性血管炎主要累及中小血管(如毛细血管、小静脉、小动脉、动脉和静脉);坏死性肾小球肾炎很常见	坏死性血管炎,很少或无免疫沉积,影响小血管(毛细血管、小静脉和小动脉);可出现中小动脉的坏死性动脉炎;坏死性肾小球肾炎很常见;肺毛细血管炎常发生;无肉芽肿性炎症	富含嗜酸性粒细胞的坏死性肉芽肿性炎症,常累及呼吸道;坏死性血管炎主要累及中小血管;与哮喘和嗜酸性粒细胞增多有关;肾小球肾炎时ANCA+更常见
ANCA阳性率	PR3-ANCA+:65%~75% MPO-ANCA+:20%~30% ANCA-:5%	PR3-ANCA+:20%~30% MPO-ANCA+:55%~65% ANCA-:5%~10%	PR3-ANCA+:<5% MPO-ANCA+:30%~40% ANCA-:55%~65%
主要细胞	中性粒细胞	中性粒细胞	嗜酸性粒细胞
复发	高于MPA	低于GPA	经常复发

诊断与鉴别诊断

目前 AAV 仍无明确的诊断标准,临床常用 1990 年美国风湿病学会 (ACR) 分类标准,满足下列 4 条中的 2 条或以上可诊断为 GPA:①鼻或口腔炎症,发生痛性或无痛性口腔溃疡或鼻部脓性或血性分泌物;②胸片异常改变,肺部结节、混合性浸润或肺部空洞;③尿沉渣异常,镜下血尿,伴或不伴红细胞管型;④肉芽肿性炎症,活检组织病理学提示小动脉壁或血管周围有肉芽肿性炎症。满足下列 6 条中的 4 条或条以上可诊断为 EGPA:①哮喘;②白细胞分类嗜酸性粒细胞 > 10%;③过敏症病史;④非固定的肺部浸润;⑤副鼻窦异常(炎);⑥组织病理有嗜酸性粒细胞性血管炎,血管外的肉芽肿。至今尚无明确的 MPA 分类标准,2017 年 ACR 与欧洲风湿病联盟 (EULAR) 联合制定了 MPA 分类标准草案 (2016 年 ACR 年会上发布),前提是患者明确诊断为 AAV,使用这一标准将 MPA 与 GPA、EGPA 区分开。迄今为止尚未建立广泛认可的 AAV 疾病诊断标准,仍需探索新的方法来完善该疾病的诊断。

疾病活动度评估 BVAS 是评估疾病活动的常用的有效工具。BVAS 由十个系统组成,用于临床研究,以评估疾病活动、缓解、治疗反应和复发^[6]。只记录在前 4 周内新出现或恶化的项目。各系统评分皆有最高限,BVAS 评分总分 63 分,15 分以上为活动。EULAR 对疾病活动状态(包括缓解、应答、难治性疾病和复发)提出了一致的定义,这有助于临床试验和研究^[7]。

鉴别诊断 AAV 首先需与其他血管炎、感染、肿瘤以及其他系统性结缔组织病相鉴别。其他系统性血管炎如结节性多动脉炎、巨细胞动脉炎、大动脉

炎等疾病,一般肾脏和肺受累少见,且 ANCA 多为阴性。感染性疾病包括细菌、分支杆菌、真菌、梅毒等可以模拟 AAV 的临床表现,尤其是细菌性心内膜炎是最常见的模拟 AAV 的感染性疾病,仔细的体格检查、血培养阳性可帮助诊断。一些恶性肿瘤,如肺部恶性肿瘤、淋巴瘤以及嗜酸性粒细胞性白血病可引起一些与 AAV 相似的临床表现,肺部病变的病理学检查、骨髓检查可进行鉴别。其他结缔组织病包括系统性红斑狼疮、抗磷脂综合征可引起血管栓塞和皮肤改变,与 AAV 的一些临床表现相似,也需要进行仔细鉴别。

治疗

在开始治疗前,需要对 AAV 患者进行疾病评估,尤其是评估患者感染的风险,包括慢性病毒感染、免疫缺陷。AAV 的治疗分为诱导缓解与维持缓解 2 个阶段。

1. 诱导缓解

糖皮质激素 (Glucocorticoid, GC) 是 AAV 诱导缓解治疗的基础,GC 与胞浆 GC 受体结合,减少促炎蛋白表达,抗炎作用强大且起效快。GC 的最佳剂量、途径和持续时间仍不确定。病情严重者,泼尼松起始剂量为 1 mg/(kg·d)。对于更严重的器官受累患者,可静脉注射甲基泼尼松龙,通常 1 000 mg/d,连续 3 d。

环磷酰胺 (Cyclophosphamide, CTX) 是诱导缓解常用药物,口服与静脉注射均可,但是低累积量与复发相关^[8,9]。CYCLOPS 研究将 149 例 ANCA 阳性的 GPA 或 MPA 的患者随机分为每日或间断用药组,结果显示在治疗 18 个月时,缓解率在每日和间断用药组之间没有差异^[9]。在一项对 CYCLOPS 的回顾

性随访研究中,与脉冲组相比,每日组的复发风险降低 50% 且与 ANCA 类型无关^[10]。

近年来,利妥昔单抗(Rituximab, RTX)也用于 AAV 诱导缓解的治疗,应用 RTX 治疗的 AAV 患者的 B 细胞活化因子(B cell activating factor, BAFF)水平明显增高,表明 BAFF 在 B 细胞恢复和抗体产生中的重要性。RAVE 研究随机纳入 197 例新诊断或复发的 ANCA 阳性重症 GPA 或 MPA 患者接受 5.5 个月的 GC 减量治疗,加上 RTX(每周 375 mg/m² 剂量)或 CTX 治疗 3~6 个月。结果表明,RTX 在诱导缓解方面效果非劣于 CTX^[10]。与之相似的 RITUXVAS 研究,44 例严重 AAV 患者 RTX 加两次 CTX 静脉滴注或 CTX 静脉 3~6 个月,然后用硫唑嘌呤治疗。2 组在治疗后均获得相似的持续缓解率^[11]。

其他诱导缓解药物包括霉酚酸酯、甲氨蝶呤等。MYCYC 研究在 MPO-ANCA 阳性患者中发现霉酚酸酯和 CTX 在 6 个月和 18 个月时有类似的效果^[12]。NORAM 推荐甲氨蝶呤用于没有器官损害的患者,但长期预后(如复发和损伤累积)比 CTX 差^[13]。表 2 总结了近年来诱导缓解治疗的经典临床试验^[14]。

血浆置换在临床上也常用作诱导缓解治疗,但需联合药物治疗。2020 年新英格兰杂志的一篇研究显示,在重症 AAV 患者中,血浆置换并不能降低死亡或终末期肾疾病的发生率^[15]。

2. 维持缓解期

在疾病维持缓解阶段,可考虑减停药物。小剂量 GC 联合细胞毒药物是维持期 AAV 的基本方案。硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、霉酚酸酯联合 GC 应用于维持缓解治疗中。

在 MAINRITSAN 和 RITAZAREM 间歇治疗试验

中,RTX 优于硫唑嘌呤^[16],与 RTX 连续治疗 2 年相比,突然停用 RTX 导致复发率明显升高^[17]。在随后的 MAINRITSAN2 研究探讨 RTX 用法,定制组患者在 CD19 + B 细胞或 ANCA 复阳或 ANCA 滴度显著上升时输注 500 mg RTX,直到 18 个月。固定组在随机分组后第 0 天和第 14 天输注 500 mg RTX,而后第 6、12 和 18 个月输注 RTX。2 组复发率比较无明显差异,但定制组输注 RTX 更少^[18]。

硫唑嘌呤、霉酚酸酯也常用于维持缓解治疗,IMPROVE 研究纳入 42 个中心的 156 例新诊断的 AAV 患者,随机分为硫唑嘌呤 2 mg/(kg·d)或霉酚酸酯(2 000 mg/d),用 CTX 和泼尼松龙诱导缓解。随访 39 个月,发现霉酚酸酯组复发率更高^[19]。但另一项多中心、双盲、随机对照研究纳入 105 例处于缓解期的 AAV 患者,给予硫唑嘌呤 2 mg/(kg·d)、小剂量泼尼松(≤10 mg/d)联合贝利木单抗(Belimumab)10 mg/kg 治疗,结果显示贝利木单抗联合硫唑嘌呤和糖皮质激素维持 AAV 的缓解并不能降低复发风险^[20]。

来氟米特可作为各种血管炎的有效治疗选择,尤其是难治性或复发性 AAV 或大血管炎^[21]。表 3 总结了近年来维持缓解治疗的经典临床试验^[14]。

3. 其他治疗

以 B 细胞为靶点的治疗,甲氨蝶呤联合 BAFF 拮抗剂贝利木单抗治疗有很好的效果^[22]。硼替佐米(Bortezomib)是蛋白酶体的抑制剂,硼替佐米治疗可改善难治性 AAV 患者的疾病活动^[23]。针对 T 细胞的治疗,阿巴西普(Abatacept)是一种可溶性融合蛋白,由人 IgG1 的 Fc 区与细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)的胞外区连接而成。一项临

表 2 AAV 诱导缓解主要临床试验

名称	研究类型	研究对象	治疗分组	主要结果
CYCLOPS (2009)	随机对照非盲	149 例新诊断的肾脏受累 AAV	静脉 CTX + GCs 口服 CTX + GCs	CTX 静脉与口服用药无明显差异
RAVE (2010)	多中心,随机双盲对照试验	197 例新诊断或复发的 AAV ANCA +	RTX + GCs CTX + GCs	RTX 非劣于 CTX, RTX 对复发 AAV 效果更好
RITUXVAS (2010)	随机对照	44 例新诊断严重 AAV	RTX + 2 次 CTX CTX + AZA	RTX 组与 CTX 组持续缓解率无差异
MYCYC (2019)	随机对照非劣性试验	140 例新诊断的 AAV, eGFR > 15 mL/(min · 1.73 m ²)	静脉 CTX MMF(2~3g/d)	MMF 非劣于 CTX, 但 MMF 复发率更高
NORAM (2005)	前瞻随机对照非盲	100 例新诊断的早期轻症 AAV	MTX(20~25mg) 口服 CTX	MTX 非劣于 CTX, 但 MTX 复发率更高

注:CTX:环磷酰胺;GCs:糖皮质激素;RTX:利妥昔单抗;MMF:霉酚酸酯;MTX:甲氨蝶呤

表3 AAV维持缓解主要临床试验

名称	研究类型	研究对象	治疗分组	主要结果
MAINRITSANI (2014)	随机对照 非盲	115例新诊断的CTX治疗缓解期GPA或MPA	RTX 500 mg/6m AZA	28个月时AZA复发更高
RITAZAREM (2019)	多中心,随机对照 开放标签	160例复发AAV, ANCA+	RTX 1 g/4 m AZA	RTX防止复发更优
MAINRITSAN2 (2018)	多中心,随机对照 开放标签	162例新诊断或复发AAV	固定RTX 定制RTX(CD19+B 或ANCA复阳)	2组复发率比较无差异
IMPROVE (2010)	随机对照, 开放标签	156例新诊断缓解期AAV, ANCA+	MMF(2 g/d) AZA[2 mg/(kg·d)]	MMF组比AZA组复发更常见
BREVAS (2019)	多中心双盲, 安慰剂对照	105例缓解期AAV ANCA+	AZA+GCs 贝利木单抗	贝利木单抗不能降低复发

注:CTX:环磷酰胺;GCs:糖皮质激素;RTX:利妥昔单抗;AZA:硫唑嘌呤;MMF:霉酚酸酯

床研究表明,在复发性GPA患者中,Abatacept治疗具有良好的耐受性,并且疾病缓解率高^[24]。

针对细胞因子的治疗,托珠单抗(Tocilizumab)是一种人源化的抗IL-6受体抗体,在1例MPA患者中获得了完全和持续的缓解,该患者对标准免疫治疗无反应^[25]。以其他细胞因子(如IL-5)为靶点的治疗也陆续应用于临床,一项临床研究表明,约50%的EGPA患者用抗IL-5抗体美泊利珠单抗(mepolizumab)治疗后很快进入缓解期^[26]。

补体,特别是C5a受体,是急性AAV的有效治疗靶点。C5a受体拮抗剂Avacopan阻断C5a介导的中性粒细胞的活化和血管内皮细胞浸润。临床研究表明AAV患者使用Avacopan治疗有效,可减少GC初始用药剂量^[27]。表4总结了近年AAV新的治疗靶点^[28]。

表4 AAV治疗新靶点

作用靶点	时间	机制	药物
B细胞或浆细胞	2015	BAFF拮抗剂	Blisibimod
	2016	蛋白酶体抑制剂	硼替佐米
T细胞	2014	CD80或	阿巴西普
		CD86拮抗剂	
细胞因子	2017	抗IL-6受体抗体	托珠单抗
	2015	抗IL-5抗体	美泊利珠单抗
补体系统	2007	C5a受体拮抗剂	Avacopan

4. 复发与预后

AAV患者未进行治疗的第一年病死率可达80%,其主要死因是感染。与普通人群相比,AAV患者的病死率增加2.7倍^[29]。AAV非常容易复发,在病情稳定后至少需要维持治疗2年以上。复发后需要重新诊断评估病情,尤其应注意感染引起的症状,其治疗与初始治疗一样,但是需要优先考虑应用RTX治疗。ANCA的滴度可以预测肾脏受累患者的

复发,而与PR3或MPO-ANCA血清型无关^[30]。McClure等^[31]的研究表明在接受RTX治疗的患者中,长期维持PR3-ANCA阴性的患者复发率明显下降。

一般认为,早期复发与高记忆B细胞相关,在缓解期高水平的浆母细胞提示复发可能性大^[32]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)是多种环境下的炎症标志物。2020年葡萄牙的一项回顾性研究,纳入45例AAV患者,诱导缓解采用CTX或RTX方案,其中20例患者出现严重感染,研究者发现NLR与感染呈正相关;该研究认为NLR是免疫抑制治疗3个月内严重感染的独立预测因子,与前3个月内的严重感染及一年病死率相关,可用于鉴别AAV患者的感染风险和预后^[33]。但该研究为回顾性,且样本量小,尚需更大样本量的前瞻性研究来进一步明确这一结论。另有报道称GPA和MPA中尿单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein, MCP-1)水平升高^[34],与激素相比,Avacopan治疗后尿中MCP-1明显降低^[26]。这提示尿MCP-1可作为监测疾病对治疗反应的生物标志物。

展 望

综上所述,AAV临床表现复杂,诊断困难,治疗个体差异大,易复发。近年来随着人们对AAV发病机制认识更加深入,AAV诊治水平也明显提高。治疗上除采取激素联合免疫抑制剂治疗,目前有多种靶向药物相继应用于临床试验,未来的研究需要根据特异性疾病分层,来探索更为特异有效的诊疗手段。

参 考 文 献

- 1 Watts RA, Scott DG, Jayne DR, et al. Renal vasculitis in Japan and the UK--are there differences in epidemiology and clinical phenotype

- [J]? *Nephrol Dial Transplant*,2008,23(12):3928-3931.
- 2 Liu LJ,Chen M,Yu F, et al. Evaluation of a new algorithm in classification of systemic vasculitis [J]. *Rheumatology*,2008,47(5):708-712.
 - 3 Kitching AR, Anders HJ, Neil B, et al. ANCA-associated vasculitis [J]. *Nat Rev Dis Primers*,2020,6(1):72.
 - 4 Wu KL,Liang QH,Huang BT, et al. The plasma level of mCRP is linked to cardiovascular disease in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. *Arthritis Res Ther*,2020,22(1):228.
 - 5 Wu KL,Liang QH,Ding N, et al. Sphingosine-1-phosphate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; coagulation-related clinical indicators and complications [J]. *Biosci Rep*,2020,40(10):BSR20200157.
 - 6 Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) [J]. *Ann Rheum Dis*,2009,68(12):1827-1832.
 - 7 Hellmich B,Flossmann O,Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis [J]. *Ann Rheum Dis*,2007,66(5):605-617.
 - 8 Harper L,Morgan MD,Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis; long-term follow-up [J]. *Ann Rheum Dis*,2012,71(6):955-960.
 - 9 De Groot K,Harper L,Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial [J]. *Ann Rheum Dis*,2009,150(10):670-680.
 - 10 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.
 - 11 Jones RB,Hiemstra TF,Ballarín J, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis; a randomised, non-inferiority trial [J]. *Ann Rheum Dis*,2019,78(3):399-405.
 - 12 Jones RB,Tervaert JW,Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis [J]. *N Engl J Med*,2010,363(3):211-220.
 - 13 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.
 - 14 Wallace ZS,Miloslavsky EM. Management of ANCA associated vasculitis [J]. *BMJ*,2020,368:m421.
 - 15 Walsh M,Merkel PA,Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis [J]. *N Engl J Med*,2020,382(7):622-631.
 - 16 Guillevin L,Pagnoux C,Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis [J]. *N Engl J Med*,2014,371(19):1771-1780.
 - 17 Tieu J,Smith R,Basu N, et al. Rituximab for maintenance of remission in ANCA-associated vasculitis: expert consensus guidelines [J]. *Rheumatology*,2020,59(4):e24-e32.
 - 18 Charles P,Terrier B,Perrodeau É, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2) [J]. *Ann Rheum Dis*,2018,77(8):1143-1149.
 - 19 Hiemstra TF,Walsh M,Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*,2010,304(21):2381-2388.
 - 20 Jayne D,Blockmans D,Luqmani R, et al. Efficacy and Safety of Belimumab and Azathioprine for Maintenance of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Controlled Study [J]. *Arthritis Rheumatol*,2019,71(6):952-963.
 - 21 Mustapha N,Barra L,Carette S, et al. Efficacy of leflunomide in the treatment of vasculitis [J]. *Clin Exp Rheumatol*,2020 [Online ahead of print].
 - 22 Lenert A,Lenert P. Current and emerging treatment options for ANCA-associated vasculitis: potential role of belimumab and other BAFF/APRIL targeting agents [J]. *Drug Des Dev Ther*,2015,9:333-347.
 - 23 Novikov P,Moiseev S,Bulanov N, et al. Bortezomib in refractory ANCA-associated vasculitis: a new option? [J]. *Ann Rheum Dis*,2016,75(1):e9.
 - 24 Langford CA,Monach PA,Specks U, et al. An open-label trial of abatacept (CTLA4-IG) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) [J]. *Ann Rheum Dis*,2014,73(7):1376-1379.
 - 25 Berti A,Cavalli G,Campochario C, et al. Interleukin-6 in ANCA-associated vasculitis: Rationale for successful treatment with tocilizumab [J]. *Semin Arthritis Rheu*,2015,45(1):48-54.
 - 26 Wechsler ME,Akuthota P,Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis [J]. *N Engl J Med*,2017,376(20):1921-1932.
 - 27 Jayne DRW,Bruchfeld AN,Harper L, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis [J]. *J Am Soc Nephrol*,2017,28(9):2756-2767.
 - 28 Nakazawa D,Masuda S,Tomar U, et al. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis [J]. *Nat Rev Rheumatol*,2019,15(2):91-101.
 - 29 Tan JA,Dehghan N,Chen W, et al. Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies [J]. *Ann Rheum Dis*,2017,76:1566-1574.
 - 30 Kemna MJ,Damoiseaux J,Austen J, et al. ANCA as a predictor of relapse: useful in patients with renal involvement but not in patients with nonrenal disease [J]. *J Am Soc Nephrol*,2015,26(3):537-542.
 - 31 McClure ME,Wason J,Gopaluni S, et al. Evaluation of PR3-ANCA Status After Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis [J]. *J Clin Rheumatol*,2019,25(5):217-223.
 - 32 Borstel AV,Land J,Abdulahad WH, et al. CD27(+) CD38(hi) B Cell Frequency During Remission Predicts Relapsing Disease in Granulomatosis With Polyangiitis Patients [J]. *Front Immunol*,2019,10:2221.
 - 33 Fonseca JA,Gameiro J,Duarte I, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of vasculitis activity, severe infection and mortality in ANCA-associated vasculitis: A retrospective study [J]. *Nefrologia*,2020,S0211-6995(20):30164-30168.
 - 34 Kronbichler A,Kerschbaum J,Grundlinger G, et al. Evaluation and validation of biomarkers in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis [J]. *Nephrol Dial Transplant*,2016,31(6):930-936.