

综 述

抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的治疗新进展*

胡浪涛 魏佳莉*

海南省人民医院肾病内科,海南海口 570311

关键词 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎; 治疗; 新进展

中图分类号 R593.2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjjwzzzz20230213

抗中性粒细胞胞浆抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 相关性血管炎是一种自身免疫性疾病,主要影响中小血管(即毛细血管、小静脉和小动脉)^[1]。ANCA 相关性血管炎包括肉芽肿性多血管炎 (granulomatosis with polyangiitis, GPA)、显微镜下多血管炎 (microscopic polyangiitis, MPA) 和嗜酸性肉芽肿性多血管炎 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)。

ANCA 在 ANCA 相关性血管炎 (antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis, AAV) 的发病机制中发挥重要作用,ANCA 是针对中性粒细胞初级颗粒和单核细胞溶酶体上表达的细胞质抗原的自身抗体。中性粒细胞的初级颗粒含有一系列抗菌蛋白,包括溶菌酶、髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、蛋白酶 3 (Proteinase 3, PR3)、弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G、酸性水解酶 (组织蛋白酶 B 和 D)^[2]。自身抗体可以针对任何这些蛋白质产生,但临床上最重要的抗体是针对 MPO 和 PR3^[3]。PR3-ANCA 主要与 GPA 的发病有关,而 MPO-ANCA 则通常与 MPA 相关。此外,PR3-ANCA 和 MPO-ANCA 双重血清阳性主要与继发性 AAV 有关^[4,5]。本文综述 AAV 的发病机制及新的治疗靶点。

ANCA 相关性血管炎的发病机制

中性粒细胞是 ANCA 相关血管炎发病机制中最重要的效应细胞。在正常的人体免疫系统中,中性粒细胞通过吞噬外部病原体、抗微生物剂脱粒和形成 NETs 当第一道防线。然而,在某些条件下,血液里中性粒细胞表面膜上靶抗原暴露 (例如 MPO 或 PR3),其会经历一个称为“启动”的过程^[6],其发生可能是由于治疗相关反应、感染和补体替代途径

的激活,例如感染、二氧化硅暴露或药物等伴随的“打击”可诱发此类反应^[7,8]。当树突状细胞检测到感染因子后,其释放的 TGF- β 和 IL-6 诱导幼稚 T 细胞分化为 T 辅助 17 (Th17) 细胞,而来自 Th17 的 IL-17 刺激巨噬细胞产生 TNF- α 和 IL-1 β ,它们被认为是主要的启动因子。此外,替代补体途径的激活导致 C5a 的产生^[9,10],它可以通过与中性粒细胞上的 C5a 受体结合来引发中性粒细胞的活化。

研究发现中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NETs) 由 ANCA 刺激的中性粒细胞释放,并包含各自的靶抗原 PR3 和 MPO,并且 NETs 在受影响器官系统中的沉积会导致 ANCA 相关血管炎患者的损伤。NETs 能够激活树突细胞,进而诱导自身免疫,从而产生 ANCA^[11]。

ANCA 生成的初始机制尚不清楚。金黄色葡萄球菌的慢性鼻腔定植与确诊 GPA 患者的复发有关,甲氧苄啶-磺胺甲恶唑治疗可降低风险。用 B 细胞激活因子和 IL-21 治疗 GPA 患者,会引起其外周血单个核细胞促进 ANCA 的产生,而含有 CpG 基序的寡脱氧核苷酸 (一种病原体相关的免疫刺激剂) 会进一步加剧这种情况^[12]。暴露的自身抗原与 ANCA 相互作用,导致粘附在内皮细胞上的中性粒细胞过度活化。之后引起异常的细胞因子产生以及活性氧和裂解酶的释放,从而导致血管内皮细胞损伤。受体相互作用蛋白激酶 1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1) 及其下游的 RIPK3 和混交激酶域蛋白 (mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL) 依赖性坏死性凋亡诱导 NETs 的释放,进而引起替代补体途径的激活^[13]。此外,暴露于由中性粒细胞过度激活引起的组蛋白和基质金属蛋白酶等 NETs 成分与血管内皮细胞损伤有关^[14,15]。PR3 也

* 基金项目:国家自然科学基金 (No:82160135)

* 通信作者:魏佳莉, E-mail: wjl525@163.com, 海南省海口市秀英区秀华路 19 号

已被证明可以在体外增强血管损伤。NETs成分本身包括PR3和MPO,循环中这些酶的慢性升高导致它们被树突细胞识别,随后被T细胞和浆细胞识别为新抗原。淋巴细胞不断产生PR3-ANCA和MPO-ANCA,导致中性粒细胞过度活化、炎症活动和血管炎的恶性循环。因此,中性粒细胞、ANCA升高、血浆和T细胞耐受性的破坏以及NET的过度产生和持续存在共同促成了PR3和MPO-ANCA,ANCA与PR3和MPO的结合触发中性粒细胞活化、脱颗粒、NETs病,进一步释放MPO和PR3以释放ANCA。脱颗粒和NETs导致内皮损伤和补体激活。从而引起ANCA相关性血管炎的发生。AAV的发病机制如图1^[16]所示。

ANCA相关性血管炎生物治疗进展

抗CD20单克隆抗体 AAV中B细胞的激活与ANCA的致病性密切相关^[16]。B细胞还充当T淋巴细胞的抗原呈递细胞,它们产生促炎细胞因子,可以促进T细胞和中性粒细胞的过度激活,从而加重病情。表明B细胞耗竭可能是AAV潜在治疗手段。利妥昔单抗是一种抗CD20IgG1嵌合小鼠/人单克隆抗体,2011年被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于AAV的治疗。两项关于利妥昔单抗随机对照研究表明,在诱导AAV缓解方面,利妥昔单抗与环磷酰胺具有同样的疗效。此外,与环磷酰胺组相比,利妥昔单抗组中恶性肿瘤的风险并未增加^[17,18]。并且疾病复发后,利妥昔单抗组在缓解病情方面疗效更好。最近,在利

妥昔单抗血管炎维持研究(RITAZAREM)试验的诱导期中,90%的试验参与者在4个月内达到缓解,而只有6名患者(3.2%)没有达到疾病控制^[19]。

利妥昔单抗目前已经成为诱导治疗的主要药物,而且在维持阶段也显示出优于其他药物。在系统性ANCA相关性血管炎(MAINRITSAN)试验中使用利妥昔单抗维持缓解的试验中发现,与硫唑嘌呤相比,维持缓解期间疾病的复发率显著减少,并且严重不良事件发生率未增加^[20]。也有试验报道了类似的结果,利妥昔单抗在疾病诱导缓解阶段疗效优于硫唑嘌呤^[21]。关于患者应该接受维持治疗多长时间尚存争议,最近发表的MAINRITSAN3试验在完成18个月维持治疗方案后招募了患者,发现延长使用利妥昔单抗治疗至26个月显著降低了复发率,且没有增加严重不良事件的发生率^[22]。虽然疗效数据令人欣慰,但需要考虑利妥昔单抗的副作用,包括严重的感染并发症(如肺囊虫病、乙型肝炎再激活),以及低丙种免疫球蛋白血症和迟发性中性粒细胞减少症^[23]。

抗IL-5单克隆抗体 IL-5由Th2细胞产生,可诱导人嗜酸性粒细胞的分化和成熟。通过中和IL-5, mepolizumab抑制IL-5信号通路,可能是EGPA患者的治疗选择。EGPA的标志之一是嗜酸性炎症,IL-5是一种激活嗜酸性粒细胞的主要细胞因子,据推测与EGPA的发病机制有关。IL-5由Th2细胞产生并诱导人嗜酸性粒细胞的分化和成熟,还抑制嗜酸性粒细胞凋亡。美泊珠单抗(Mepolizumab)是一种人源化抗IL-5单克隆抗体,在治疗难治性和复发

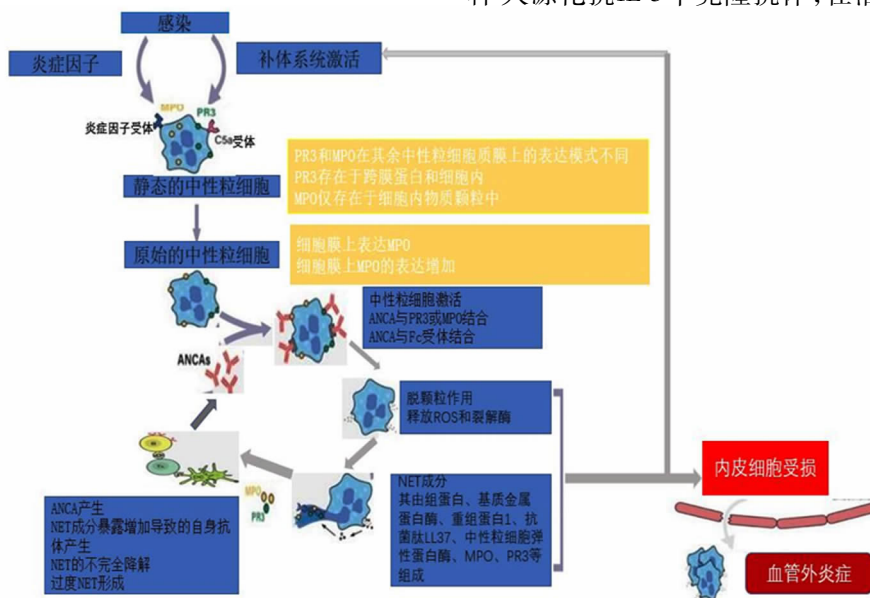


图1^[16] 炎症触发中性粒细胞上髓过氧化物酶(MPO)和蛋白酶3(PR3)的表达增加

性 EGPA 方面具有疗效^[24]。在 EGPA 患者中,与安慰剂相比,美泊利珠单抗组患者缓解周数和缓解比例明显增加,进而减少了糖皮质激素的使用。在 2015 年,FDA 批准美泊利珠单抗可用于治疗 EGPA。

B 细胞激活因子抑制剂 B 细胞激活因子抑制剂(B-cell activating factor inhibitor,BAFF)仅参与体内免疫球蛋白类别转换和随后的抗体产生,而且在体外还具有促进 B 细胞增殖和存活的作用。BAFF 可与高亲和力 BAFFR 结合,促进 NF- κ B 途径(经典和非经典途径)和 MAPK 信号通路的激活,与 B 细胞活化相关。B 细胞充当 T 淋巴细胞的 APC,它们产生促炎细胞因子,可用于 T 细胞过度活跃和中性粒细胞启动。靶向 B 细胞的免疫疗法减少这些效应细胞在免疫复合物沉积部位的募集,从而减少炎症和组织损伤。

贝利尤单抗(Belumumab)是一种针对 BAFF 的淋巴细胞刺激因子(B-lymphocyte-stimulating factor,B-Lys)的人单克隆 IgG1 抗体,目前正在评估其治疗 AAV 的可行性^[25]。B 淋巴细胞刺激因子是一种促进 B 细胞存活、成熟和分化的细胞因子,已观察到其在 AAV 患者的血清中升高,尤其是 GPA 患者^[26]。Belimumab 已被用作狼疮的治疗方法^[27]。BREVAS 临床试验是一项 III 期多中心、多国、随机和双盲研究,评估贝利尤单抗联合硫唑嘌呤维持治

疗 GPA 和 MPA 患者缓解的有效性和安全性^[28]。该试验表明,在硫唑嘌呤联合低剂量糖皮质激素的方案中加入贝利尤单抗可诱导疾病缓解但并不能降低复发的风险。然而,使用利妥昔单抗诱导缓解后接受贝利尤单抗治疗的患者未出现血管炎复发。BREVAS 试验有局限性,包括样本量(安慰剂组 52 例,贝利尤单抗组 54 例)。目前还需要继续研究使用贝利尤单抗作为单一疗法维持 AAV 缓解的情况,以确定这种生物制剂的潜在治疗益处。目前,正在对 PR3 ANCA 阳性 AAV 患者进行贝利尤单抗和利妥昔单抗联合治疗的研究,主要终点是比较单独使用利妥昔单抗治疗使 PR3 ANCA 转阴性的时间。

阿巴西普 阿巴西普(CTLA4-Ig)是一种可溶性融合蛋白,由 CTLA4 的细胞外结构域和 IgG 的 CH2-CH3 结构域组成,经修饰后不与 Fc 受体结合,而与 CD28 竞争性结合 CD80 和 CD86,从而抑制 T 细胞激活的信号通路。由于 T 细胞活化与 GPA 疾病发病机制相关,一项开放式标签试验,即阿巴西普在治疗非严重复发性 GPA 患者中的安全性和有效性,结果阿巴西普治疗使大多数患者(80%)获得缓解,并且总体耐受性良好^[29]。15 例患者中有 11 例(73%)能够停用泼尼松。然而,该试验有局限性,包括样本量小($n=20$)和非对照设计,并且由于该研究排除了重症患者,因此无法推广至所有 GPA 患

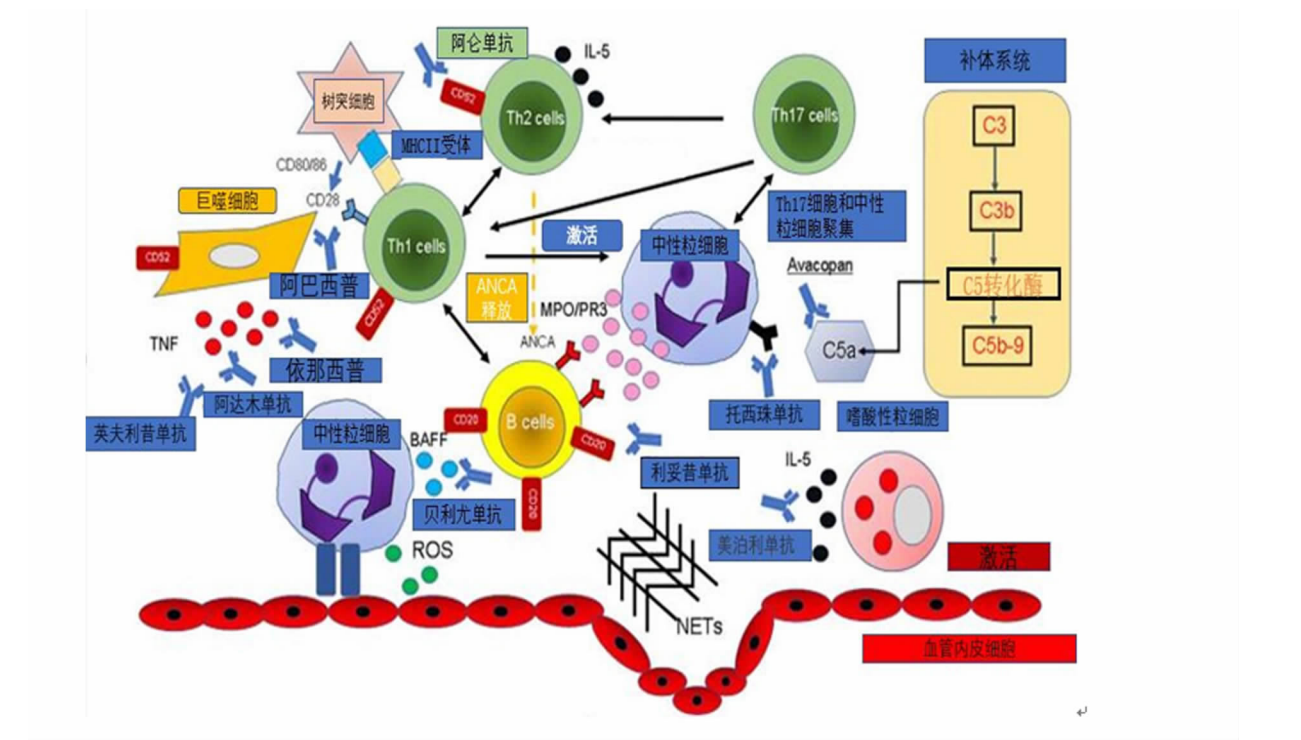


图 2^[3] AAV 的发病机制和生物制剂结合的抑制位点

者。

TNF- α 抑制剂 (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 作为 TNF- α 抑制剂的依那西普、阿达木单抗和英夫利昔单抗已被用于治疗 AAV, 因为它们阻断了细胞因子信号通路。通过含有 CTLA4, 阿巴西普通过 APC 或 B 细胞表面的 CD80) 或 CD86 与其配体阻断 T 细胞表面的 CD28 结合, 从而抑制 T 细胞活化。AAV 的发病与 TNF- α 相关, 因此近二十年进行了关于其几项临床试验。在两项独立研究中各纳入 16 例患者, 研究 I 调查了患者在接受环磷酰胺和泼尼松后辅以英夫利昔单抗的疗效, 研究 II 则评估在疾病活动期患者使用免疫抑制治疗的同时加用英夫利昔单抗的疗效。在 2 个研究组中, 14 例患者获得缓解, 而 3 例患者被视为治疗失败, 1 例患者死亡。并且 2 组都可以实现预期的目标即显著减少类固醇剂量。在 2 个研究组中, 约 21% 的患者中观察到严重感染, 该比率与利妥昔单抗治疗的患者中发现严重感染并发症的频率相当^[30]。另一项单中心研究发现加用 TNF- α 抑制剂 3 个月联合静脉环磷酰胺可以减少泼尼松疗程^[31]。此外, 在 14 例患者中 11 例 (78.5%) 获得缓解, 并且认为添加 TNF- α 抑制剂对缓解率没有显著影响, 但似乎是安全的^[32]。2 项试验均表明 TNF- α 抑制剂对诱导疾病缓解疗效不显著。韦格纳肉芽肿 TNF- α 抑制剂依那西普试验将 180 例 GPA 缓解的患者随机分配至依那西普或安慰剂组 (均联合标准治疗)。随访期间, 依那西普组 89 例患者中有 62 例持续缓解, 对照组 85 例患者中有 64 例持续缓解 (69.7% vs 75.3%)。2 个治疗组的复发率相当, 认为 TNF- α 抑制剂对维持缓解的影响有限。因此, 在治疗 AAV 似乎没什么作用^[33]。

补体 C5a/C5a 受体抑制剂 替代补体途径的激活在 AAV 的发病机制中至关重要^[29]。Avacopan (以前称为 CCX168) 是一种新型的、可口服的、高度选择性的人 C5a 受体抑制剂^[34]。Avacopan 以皮摩尔亲和力结合 C5 和 C5aR, 并抑制 C5 转化酶的酶促激活。据报道 Avacopan 在小鼠模型中呈剂量依赖性地减少新月体的形成, 其是 AAV 患者肾脏受累的关键标志物。此外, 接受 Avacopan 治疗的小鼠的血尿、蛋白尿和尿白细胞显著减少^[35]。有 2 项针对 Avacopan 的 II 期试验 CLEAR 和 CLASSIC 表明在 Avacopan 治疗的患者中, 尿白蛋白/肌酐和 MCP-1/肌酐比值降低^[36]。另一项关于 Avacopan 3 期试验招募到了 331 例患者, 166 例被分配接受 Avacopan 治疗, 165 例接受泼尼松处理。该研究表明接受

Avacopan 治疗在第 26 周的缓解方面不劣于也不优于泼尼松减量处理, 但在第 52 周的持续缓解方面优于泼尼松减量治疗^[37]。以上研究表明 Avacopan 对 AAV 具有治疗作用。其可能会被批准用于诱导 AAV 缓解。

总 结

生物制剂在诱导和维持严重 ANCA 相关血管炎的临床缓解方面发挥重要作用。在过去十年中对疾病过程的深入了解确定了治疗这种致命疾病新目标和策略。利妥昔单抗适用于诱导缓解和治疗重度复发性 GPA/MPA。Mepolizumab 已显示出治疗重度难治性和复发性 EGPA 的疗效。Belimumab 和 Avacopan 正在进行临床试验, 以测试其在 AAV 中的有效性和安全性。尽管目前不推荐使用抗 TNF- α 生物制剂作为 AAV 的缓解诱导疗法, 但病例报告和非随机、开放标签试验提供的数据证明在某些复发和难治性病例中使用这些生物制剂是合理的。然而, 人们对生物制剂引起恶性肿瘤的发病率仍然感到担忧。阿巴西普具有良好的耐受性, 高比例的患者已达到疾病缓解并且能够停用泼尼松。另外, 需要进一步的研究来确定这些生物制剂的安全性和有效性。目前, 在不影响疗效的情况下减少与治疗相关的毒性的策略是未来研究的重要目标。总之, 在使用这些药物治疗诱导和维持 AAV 疾病缓解之前, 应考虑生物制剂在 AAV 管理中的潜在益处、不良反应和风险。

参 考 文 献

- 1 Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, et al. Effect of reduced-dose vs high-dose glucocorticoids added to rituximab on remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomized clinical Trial [J]. JAMA, 2021, 325 (1): 2178-2187.
- 2 Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, et al. Factors determining the clinical utility of serial measurements of antineutrophil cytoplasmic antibodies targeting proteinase 3 [J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68 (7): 1700-1710.
- 3 Nozaki Y. New Insights into novel therapeutic targets in ANCA-associated vasculitis [J]. Front Immunol, 2021, 12: 631055.
- 4 Lötscher F, Krusche M, Ruffer N, et al. Cocaine-induced ANCA-associated renal disease: a case-based review [J]. Rheumatol Int, 2019, 39 (11): 2005-2014.
- 5 Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, et al. Author Correction: Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15 (2): 123.
- 6 Huugen D, Xiao H, Van EA, et al. Aggravation of anti-myeloperoxidase antibody-induced glomerulonephritis by bacterial lipopolysaccharide: role of tumor necrosis factor- α [J]. Am J Pathol, 2005, 167 (1): 47-58.

- 7 Kronbichler A, Kerschbaum J, Mayer G. The influence and role of microbial factors in autoimmune kidney diseases: a systematic review [J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 858027.
- 8 邢瑞. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的诊治进展[J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(2): 107-111.
- 9 Moiseev S, Lee JM, Zykova A, et al. The alternative complement pathway in ANCA-associated vasculitis: further evidence and a meta-analysis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2020, 202(3): 394-402.
- 10 朱文博. 补体旁路途径在抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎中的作用及研究进展[J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(2): 94-97.
- 11 Lee KH, Kronbichler A, Park DD, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) in autoimmune diseases: A comprehensive review [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(11): 1160-1173.
- 12 Lepse N, Land J, Rutgers A, et al. Toll-like receptor 9 activation enhances B cell activating factor and interleukin-21 induced anti-proteinase 3 autoantibody production in vitro [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(1): 162-172.
- 13 Schreiber A, Rousselle A, Becker JU, et al. Necroptosis controls NET generation and mediates complement activation, endothelial damage, and autoimmune vasculitis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(45): E9618-E9625.
- 14 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.
- 15 Cleary SJ, Kwaan N, Tian JJ, et al. Complement activation on endothelium initiates antibody-mediated acute lung injury [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(11): 5909-5923.
- 16 Kronbichler A, Lee KH, Denicolò S, et al. Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7319.
- 17 Wallace ZS, Miloslavsky EM. Management of ANCA associated vasculitis [J]. *BMJ*, 2020, 368: 421-421.
- 18 Van DE, Rizzo R, Kronbichler A, et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 1064-1069.
- 19 Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(9): 1243-1249.
- 20 Guillemin 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.
- 21 Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(9): 1243-1249.
- 22 Charles P, Perrodeau É, Samson M, et al. Long-term rituximab use to maintain remission of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(3): 179-187.
- 23 Kronbichler A, Windpessl M, Pieringer H, et al. Rituximab for immunologic renal disease: What the nephrologist needs to know [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(6): 633-643.
- 24 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.
- 25 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 Devel Ther*, 2015, 9: 333-347.
- 26 Nagai M, Hirayama K, Ebihara I, et al. Serum levels of BAFF and APRIL in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis: association with disease activity [J]. *Nephron Clin Pract*, 2011, 118(4): 339-345.
- 27 Cheng H, Zhang XY, Yang HD, et al. Efficacy and safety of belimumab/low-dose cyclophosphamide therapy in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 911730.
- 28 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.
- 29 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.
- 30 Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(10): 1440-1447.
- 31 Laurino S, Chaudhry A, Booth A, et al. Prospective study of TNF-alpha blockade with adalimumab in ANCA-associated systemic vasculitis with renal involvement [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(10): 3307-3314.
- 32 Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(4): 351-361.
- 33 Quintana LF, Kronbichler A, Blasco M, et al. ANCA associated vasculitis: The journey to complement-targeted therapies [J]. *Mol Immunol*, 2019, 112: 394-398.
- 34 Antovic A, Mobarrez F, Manojlovic M, et al. Microparticles expressing myeloperoxidase and complement C3a and C5a as markers of renal involvement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *J Rheumatol*, 2020, 47(5): 714-721.
- 35 Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25: 225-231.
- 36 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.
- 37 Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(7): 599-609.

(2021-08-05 收稿 2022-08-15 修回)