

# 抗中性粒细胞胞质抗体相关性肾炎诊治进展

万程 张春\*

华中科技大学同济医学院附属协和医院肾内科,湖北武汉 430022

**摘要** 抗中性粒细胞胞质抗体 (ANCA) 相关性血管炎 (AAV) 常出现肾脏受累,称为 ANCA 相关性肾炎 (AAGN)。AAGN 对患者的生存和长期预后具有重要影响,早期诊断和及时适当的治疗至关重要。近年来,国内外大量临床试验的开展以及多部指南的发布为 AAGN 患者的临床管理决策提供了重要依据和宝贵指导意见。本文就此对 AAGN 的诊治进展进行简要概述。

**关键词** 抗中性粒细胞胞质抗体相关性肾炎; 诊断; 治疗

**中图分类号** R692.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230403

**Progress in diagnosis and treatment of ANCA-associated glomerulonephritis** WAN Cheng, ZHANG Chun\*. *Department of Nephrology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430022, China*

*Corresponding author: ZHANG Chun, Email: drzhangchun@hust.edu.cn*

**Abstract** Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) is often associated with renal involvement, called ANCA-associated glomerulonephritis (AAGN). AAGN has an important impact on patient survival and long-term prognosis. Thus early diagnosis and timely appropriate treatment are essential. In recent years, a large number of clinical trials and the publication of several clinical guidelines have provided important evidence and guidance for clinical management of AAGN patients. This paper briefly reviews the progress in the diagnosis and treatment of AAGN according to these recent guidelines and clinical trial findings.

**Key words** ANCA-associated glomerulonephritis; Diagnosis; Treatment

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) 是由 ANCA 介导的一类自身免疫性疾病,临床分型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) 等<sup>[1]</sup>。AAV 可导致多器官受累,肾脏常受累及,称为 ANCA 相关性肾炎 (ANCA-associated glomerulonephritis, AAGN)。AAGN 对患者的生存和长期预后具有重要影响,早期诊断和及时适当的治疗至关重要。

鉴于我国 AAGN 患者的 ANCA 类型、临床病理特征、治疗反应和预后与欧美国家存在较大差异,2021 年中华医学会肾脏病学分会专家基于我国的临床研究证据和国外相关指南制定了我国 AAGN 诊治指南<sup>[2]</sup>。美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 联合血管炎基金会 (Vasculitis Foundation, VF)、改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 以及欧

洲抗风湿病联盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 亦于近年相继制定或更新了 AAGN 相关诊疗指南<sup>[3-5]</sup>。

## 诊断

AAGN 临床以大量血尿伴肾功能急进性减退为特征,肾脏病理表现为寡免疫复合物的局灶节段坏死性新月体肾炎。AAGN 的诊断主要基于临床表现、ANCA 血清学以及肾活检组织学证据。需注意, AAGN 可无症状,应及时对疑诊患者进行尿液分析检查。

**ANCA 检测** ANCA 是 AAV 诊断的主要血清学标志物。临床怀疑 AAV 和 AAGN 时应采用间接免疫荧光 (indirect immunofluorescence, IIF) 和酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 进行 ANCA 检测。IIF 检测 ANCA 类型可分为胞质型 ANCA (cytoplasmic ANCA, cANCA) 和核周型 ANCA (perinuclear ANCA, pANCA)。ELISA 检测 ANCA 类型则主要分为 PR3-和 MPO-ANCA。2017 年国际 ANCA 检测共识提出针对特定可疑 GPA 和

\* 通信作者:张春, E-mail: drzhangchun@hust.edu.cn, 湖北省武汉市江汉区解放大道 1277 号

MPA 人群,首选高质量抗原特异性免疫学方法进行筛查,包括第二代 ELISA、第三代 ELISA、化学发光免疫分析法、荧光酶免疫法及多通道流式免疫分析法等<sup>[6]</sup>。

**肾活检** 肾活检是诊断 AAGN 的金标准,同时是判断预后的重要方法。临床怀疑 AAGN 且无穿刺禁忌的患者,均建议行肾活检明确诊断并评估病变活动性和严重程度。AAGN 典型病理特点为免疫荧光和电镜检查无或仅有微量免疫复合物或电子致密物沉积,光镜下表现为局灶节段性肾小球毛细血管袢坏死和新月体形成。根据正常肾小球、细胞性新月体和硬化肾小球比例,AAGN 病理分型分为局灶型、新月体型、硬化型和混合型。AAGN 病理分型与患者肾脏预后相关,硬化型、新月体型和混合型患者进入终末期肾病(end stage renal diseases, ESRD)的风险高于局灶型<sup>[2]</sup>。需注意,对临床高度疑似或病情迅速恶化的患者,不应因肾活检延误治疗<sup>[2,4]</sup>。

## 治 疗

AAGN 的治疗分为 2 个阶段:诱导治疗阶段控制疾病活动,维持治疗阶段防止复发,并尽可能减少治疗相关不良反应。AAGN 患者个体差异大,应根据 ANCA 类型、疾病活动性、严重程度以及并发症制定个体化治疗方案。

**诱导治疗** 对肾功能严重受损或迅速恶化的 AAGN(肌酐  $> 353.6 \mu\text{mol/L}$ ,或新月体肾炎)患者的诱导治疗,推荐采用激素联合环磷酰胺(cyclophosphamide, CYC),或激素联合利妥昔单抗(rituximab, RTX)和 CYC 治疗<sup>[2,4]</sup>。既往发表的 2 项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)——RAVE 研究和 RITUXVAS 研究证实了 RTX 诱导缓解的疗效不劣于 CYC<sup>[7,8]</sup>。其中 RITUXVAS 研究纳入了肾功能严重受损(肌酐  $> 353.6 \mu\text{mol/L}$ )的 AAGN 患者,结果显示 RTX 联合静脉冲击 CYC(IV-CYC)方案与 IV-CYC 诱导/硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)维持方案的疗效无差异<sup>[7]</sup>。因此,推荐肾功能严重受损的活动性 AAGN 患者采用激素联合 CYC 或激素联合 RTX 和 CYC 治疗<sup>[2,4]</sup>。针对这类患者可否采用激素联合 RTX,尚缺乏 RCT 支持,但这一方案在临床中已多有尝试,并获得了良好疗效<sup>[9-11]</sup>。

对于不伴肾功能严重受损的 PR3-AAGN 患者首选激素联合 RTX 治疗<sup>[2-4]</sup>。在 RAVE 研究中,对于 PR3-AAV 患者 RTX 疗效明显优于 CYC/

AZA<sup>[12]</sup>。对于不伴肾功能严重受损的 MPO-AAGN 患者选择 CYC 或 RTX,国内外指南的倾向有所不同。鉴于国内 RTX 使用经验不足且费用高昂,我国指南推荐新发或复发的活动性 MPO-AAGN 患者采用激素联合 IV-CYC 治疗,RTX 仅作为 CYC 累积剂量大、有生育要求不接受 CYC 或不耐受 CYC 者的替代治疗<sup>[2]</sup>。国外指南则均推荐 RTX 优于 CYC,尤其是复发患者<sup>[3-5]</sup>。RTX 较 CYC 毒性更小,长期使用 CYC 可能引起感染、白细胞减少、卵巢功能衰竭、出血性膀胱炎和肿瘤等,重复疗程可能进一步增加不良反应的发生风险。

激素是诱导治疗的重要组成部分,目前国外指南均推荐激素快速减量优于标准减量方式<sup>[3-5]</sup>,我国指南也提出应争取尽早减少激素剂量<sup>[2]</sup>。PEXIVAS 研究比较了激素标准减量和快速减量方案联合免疫抑制剂的疗效,长期随访结果显示激素快速减量方案终点事件发生率与激素标准减量方案无显著差异,第 1 年严重感染的发生率更低<sup>[13]</sup>。KDIGO 指南和 EULAR 指南依据 PEXIVAS 研究推荐激素起始剂量为泼尼松龙  $50 \sim 75 \text{ mg/d}$ ,第 2 周剂量减半,之后继续逐步减量,并在第 4~5 个月时达到泼尼松龙  $5 \text{ mg/d}$  的剂量<sup>[4,5]</sup>。我国指南推荐口服激素方案为每日  $1 \text{ mg/kg}$  泼尼松,最大剂量  $60 \text{ mg/d}$ ,4 周后逐渐减量<sup>[2]</sup>。此外,KDIGO 指南建议对于严重活动性 AAV 患者,包括但不限于肾脏受累,估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)  $< 50 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  和/或弥漫肺泡出血者,可考虑第 1~3 天静脉冲击  $1 \sim 3 \text{ g}$  甲泼尼龙<sup>[5]</sup>。最佳静脉冲击剂量尚无定论,可参考我国指南推荐的甲泼尼龙  $500 \text{ mg/d}$ ,连续 3 d,之后每日口服泼尼松  $0.6 \sim 0.8 \text{ mg/kg}$ ,2~4 周后逐步较快减量,在 3 个月后减至  $7.5 \sim 10 \text{ mg/d}$ <sup>[2]</sup>。鉴于目前缺少可靠证据支持,ACR/VF 指南和 EULAR 指南对于激素静脉冲击未予推荐<sup>[3,5]</sup>。

CYC 的给药途径包括静脉冲击和持续口服 2 种方式。鉴于 IV-CYC 相比口服 CYC 疗效无显著差异,同时累积剂量小,白细胞减少和感染的风险更低<sup>[14,15]</sup>,中国指南推荐采用 IV-CYC,剂量为  $0.75 \text{ g/m}^2$ ,口服剂量为  $1.5 \sim 2.0 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,最大剂量  $200 \text{ mg}$ <sup>[2]</sup>。高龄、肾功能受损患者应减量<sup>[2,4]</sup>。激素联合 CYC 治疗一般持续 3~6 个月,达到缓解后,需尽早更换为毒性较低的维持治疗药物。延长 CYC 治疗并不能降低复发率或改善预后。若 6 个月仍未缓解,则需更改治疗方案。

我国尚缺乏可靠的 RTX 治疗 AAGN 的研究数据。目前国际上的用药方案包括每周  $375 \text{ mg/m}^2 \times 4$  周<sup>[7,8]</sup>,或每两周  $750 \text{ mg/m}^2$  (最大剂量  $1\,000 \text{ mg}$ )  $\times 2$  次<sup>[16]</sup>,或每周  $375 \text{ mg/m}^2 \times 4$  周,后续每月  $375 \text{ mg/m}^2 \times 2$  月<sup>[17]</sup>。

对不伴肾功能严重受损的 MPO-AAGN 患者,还可采用激素联合霉酚酸酯 (mycophenolatemofetil, MMF)<sup>[2,5]</sup>。MYCYC 研究证实对于 PR3-和 MPO-AAV 患者,激素联合 MMF 治疗的缓解率和严重不良反应发生率均与激素联合 CYC 治疗相当,但采用激素联合 MMF 方案的 PR3-ANCA 患者复发风险增加<sup>[18]</sup>。我国的小型 RCT 研究也发现对轻-中度肾功能损伤的 AAGN 患者 (多数为 MPO-AAGN),激素联合 MMF 诱导方案的疗效与 CYC 相当,并能显著降低 MPO-AAGN 患者进入 ESRD 的风险<sup>[19~21]</sup>。

对于病情较轻、肾功能正常的患者,可以采用甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 联合激素作为替代方案<sup>[2,5]</sup>。EUVAS-NORAM 研究发现在不伴严重肾损伤 (血肌酐  $< 150 \mu\text{mol/L}$ ) 的早期 AAV 患者中,MTX 治疗 6 个月的缓解率与 CYC 相当,但复发率更高<sup>[22,23]</sup>。

此外,Avacopan--一种新型的补体 C5a 受体抑制剂联合 RTX 或 CYC 可考虑用于诱导 GPA 或 MPA 缓解,有利于减少激素暴露<sup>[5]</sup>。ADVOCATE 试验结果显示,相较激素方案,Avacopan 方案主要终点发生率相似,但对于基线有活动性肾小球肾炎的患者肾功能恢复更好<sup>[24]</sup>。

国内外指南对于血浆置换在 AAGN 患者中的应用并未达成完全一致。中国指南建议对快速进展性肾小球肾炎 (血肌酐  $> 495 \mu\text{mol/L}$ ,或新月体肾炎)或伴弥漫肺泡出血的 AAGN,或 ANCA、抗肾小球基底膜 (glomerular basement membrane, GBM) 抗体双阳性的患者,应考虑联合血浆置换<sup>[2]</sup>。KDIGO 指南与中国指南大体一致,对于血肌酐  $> 500 \mu\text{mol/L}$  需要透析或血肌酐快速升高以及存在弥漫肺泡出血导致低氧血症的患者,建议考虑血浆置换;ANCA、抗 GBM 抗体双阳性的患者,建议采取血浆置换<sup>[4]</sup>。ACR/VF 指南认为血浆置换不应在所有活动性肾小球肾炎患者中开展,但可以考虑用于进展至 ESRD 风险较高的患者<sup>[3]</sup>。EULAR 指南则指出对于因活动性肾小球肾炎导致血肌酐  $> 300 \mu\text{mol/L}$  的患者可采用血浆置换,但不推荐常规用于治疗肺泡出血<sup>[5]</sup>。

维持治疗 推荐使用低剂量激素联合免疫抑制

剂进行维持治疗,但免疫抑制剂的选择国内外指南意见不同。中国指南建议对 MPO-AAGN 采用 AZA 或 MMF 维持,对 PR3-AAGN 采用 RTX 维持<sup>[2]</sup>。KDIGO 指南推荐使用 RTX 或 AZA 和小剂量激素维持治疗<sup>[4]</sup>。EULAR 指南和 ACR/VF 指南推荐首选 RTX 维持治疗,次选 AZA 或 MTX<sup>[3,5]</sup>,最后选择 MMF 或来氟米特 (leflunomide, LEF)<sup>[3]</sup>。

过去 AZA 一直被用作 AAV 维持治疗,具有良好疗效。但近年来随着越来越多的临床研究支持在 PR3-AAV 患者的维持治疗中 RTX 优于 AZA<sup>[25,26]</sup>,国内外指南均作出了相应更新。由于欧美地区大多数患者为 PR3-AAV,因此 ACR/VF 指南和 EULAR 指南均将 RTX 作为维持治疗的首选方案<sup>[3,5]</sup>。考虑到中国患者绝大多数为 MPO-AAV,RTX 在 MPO-AAV 维持治疗中的作用仍需要进一步验证,中国指南仅推荐 PR3-AAGN 或 GPA 患者首选 RTX 维持<sup>[2]</sup>。推荐维持方案为完全缓解后第 0 天、第 14 天和第 6、12、18 个月分别给予 RTX  $500 \text{ mg}$ ;或诱导缓解后第 0 天和第 4、8、12 个月分别给予 RTX  $1\,000 \text{ mg}$ <sup>[2~5]</sup>。

国外研究中 MMF 维持治疗的复发率较高<sup>[23,27]</sup>,因此国外指南建议 MMF 仅作为 AAV 维持治疗的二线用药<sup>[3,5]</sup>。我国的一项小型观察性研究发现激素联合 MMF 方案诱导和维持治疗对于轻、中度肾脏损伤的 MPA 患者可获得较高的缓解率和良好的长期肾脏生存<sup>[28]</sup>。因此,我国指南建议对 AZA 过敏或不能耐受 AZA 的 AAGN 患者采用 MMF 维持治疗<sup>[2]</sup>。我们仍需要大样本量的前瞻性 RCT 来证实 MMF 在这一人群中的疗效。

MTX 和 AZA 在维持缓解方面疗效相当、不良反应发生率相似<sup>[29,30]</sup>,被推荐用于经 MTX 诱导治疗或不耐受 AZA 和 MMF 并且  $\text{eGFR} > 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  的 AAGN 患者的维持治疗<sup>[2,4]</sup>。

在轻度肾损伤的 GPA 患者中,LEF 维持缓解的疗效优于 MTX,但不良反应发生率高<sup>[31]</sup>。因此,LEF 仅推荐作为肾功能正常而不能耐受 AZA、RTX、MMF 或 MTX 的 AAGN 患者的二线选择。

AAGN 维持治疗的时长尚有争议。中国指南建议维持治疗至少 24 个月<sup>[2]</sup>。EULAR 指南建议持续 24~48 个月<sup>[5]</sup>。KDIGO 指南建议根据维持治疗药物和复发风险持续 18~48 个月<sup>[4]</sup>。对于复发患者或复发风险增加的患者,应考虑延长治疗时间,但需根据患者偏好并权衡持续免疫抑制的利弊<sup>[2~5]</sup>。

KDIGO 指南还提出,对于肾衰竭且没有肾外表现的 MPO-AAGN 患者,由于其复发率很低,出于对

免疫抑制剂造成感染风险增加的考量,在诱导治疗临床达到完全缓解后,可严密监测而不予以维持治疗,但这一观点专家组未能达成共识。

预防感染 接受大剂量激素或者激素联合免疫抑制剂诱导治疗的患者需要注意预防肺孢子菌肺炎(pneumocystis pneumonia,PCP),可使用复方磺胺甲噁唑。不建议预防性抗真菌或抗病毒治疗<sup>[2]</sup>。

## 总 结

近年来,随着国内外多个 AAV/AAGN 临床实践指南的发布,AAV/AAGN 的诊治已逐渐规范化,但仍有许多问题未能达成共识。如何在提高缓解率的同时降低复发率和药物的不良反应,仍有待进一步研究探索。鉴于中国 AAV/AAGN 从临床病理到治疗反应及预后等方面均与欧美国家存在差异,我们需要更多的来自中国患者的临床研究数据,以制定适宜中国患者的实践指南。

## 参 考 文 献

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum*,2013,65(1):1-11.
- 中华医学会肾脏病学分会专家组. 抗中性粒细胞胞质抗体相关肾炎诊断和治疗中国指南[J]. *中华肾脏病杂志*,2021,37(7):603-620.
- Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. *Arthritis Rheumatol*,2021,73(8):1366-1383.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. *Kidney Int*,2021,100(4S):S1-S276.
- Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis; 2022 update published online ahead of print,2023 Mar 16[J]. *Ann Rheum Dis*,2023,ard-2022-223764.
- Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. Position paper: revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis[J]. *Nat Rev Rheumatol*,2017,13(11):683-692.
- 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.
- 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.
- Shah S, Hruskova Z, Segelmark M, et al. Treatment of severe renal disease in ANCA positive and negative small vessel vasculitis with ritux-

- imab[J]. *Am J Nephrol*,2015,41(4-5):296-301.
- Geetha D, Hruskova Z, Segelmark M, et al. Rituximab for treatment of severe renal disease in ANCA associated vasculitis[J]. *J Nephrol*,2016,29(2):195-201.
- Casal Moura M, Irazabal MV, Eirin A, et al. Efficacy of rituximab and plasma exchange in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with severe renal disease[J]. *J Am Soc Nephrol*,2020,31(11):2688-2704.
- Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type[J]. *Ann Rheum Dis*,2016,75(6):1166-1169.
- 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.
- de Groot K, Adu D, Savage CO. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2001,16(10):2018-2027.
- 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 Intern Med*,2009,150(10):670-680.
- Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center[J]. *Arthritis Rheum*,2012,64(11):3770-3778.
- Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, et al. The "4 plus 2" rituximab protocol makes maintenance treatment unneeded in patients with refractory ANCA-associated vasculitis: a 10 years observation study[J]. *Oncotarget*,2017,8(32):52072-52077.
- Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al. Mycophenolatemofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial[J]. *Ann Rheum Dis*,2019,78(3):399-405.
- Hu W, Liu C, Xie H, et al. Mycophenolatemofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2008,23(4):1307-1312.
- Han F, Liu G, Zhang X, et al. Effects of mycophenolatemofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis[J]. *Am J Nephrol*,2011,33(2):185-192.
- Chen Y, Bao H, Liu Z, et al. Risk factors for renal survival in Chinese patients with myeloperoxidase-ANCA-associated GN[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2017,12(3):417-425.
- 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.
- Walters GD, Willis NS, Cooper TE, et al. Interventions for renal vasculitis in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2020,1(1):CD003232.
- Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the treatment

- of ANCA-associated vasculitis[J]. *N Engl J Med*,2021 ,384(21) : e81.
- 25 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.
- 26 Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides [J]. *Ann Rheum Dis*,2018,77(8) :1150-1156.
- 27 Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolatemofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*,2010,304(21) :2381-2388.
- 28 Chen Y, Gao E, Yang L, et al. Long-term outcome of mycophenolatemofetil treatment for patients with microscopic polyangiitis: an observational study in Chinese patients [J]. *RheumatolInt*,2016,36(7) : 967-974.
- 29 Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis [J]. *N Engl J Med*, 2008,359(26) : 2790-2803.
- 30 Puéchal X, Pagnoux C, Perrodeau É, et al. Long-term outcomes among participants in the WEGENT trial of remission-maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) or microscopic polyangiitis [J]. *Arthritis Rheumatol*,2016,68(3) : 690-701.
- 31 Metzler C, Miehle N, Manger K, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis [J]. *Rheumatology (Oxford)*,2007,46(7) : 1087-1091.

(2023-06-25 收稿)

---

## 欢迎订阅 2024 年《内科急危重症杂志》

《内科急危重症杂志》于1995年由国家科委批准,中华人民共和国教育部主管,华中科技大学同济医学院主办,同济医院承办。1997年被清华全文数据库收录,2001年被中国科技信息研究所万方数据库收录,2002年被列入国家科技部中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊。历年公布的被引用总次数呈逐年上升态势,表明本刊在学术交流中的重要作用。

《内科急危重症杂志》是我国第一个以内科各专科及神经内科、传染科、皮肤科、ICU等临床急危重症为主要内容的杂志。以广大临床医师及医学院校师生和有关科研人员为主要读者对象。其宗旨和任务是刊载大内科范围急危重症医学领域的临床诊治经验总结,以及紧密结合临床的基础研究,国内外重症监护(ICU)新进展等。设有:专家论坛、临床研究、基础研究、诊疗经验、临床病例讨论、个案等栏目。特色是每期邀请国内著名专家就某一专题谈国内外最新诊断治疗指南与临床经验。本刊编辑部从2014年6月起,开始使用新的投稿采编系统平台。作者、读者可通过网站首页进行投稿和稿件审理状态查询。

《内科急危重症杂志》为双月刊,大16开,96页。国际刊号:ISSN1007-1042,国内统一刊号:CN42-1394/R。每册12元,全年6期72元,热忱欢迎广大医务工作者订阅和积极投稿。

订阅方式:全国各地邮局,邮发代号38-223。漏订可直接与编辑部联系。

编辑部地址:武汉市解放大道1095号同济医院《内科急危重症杂志》编辑部

邮政编码:430030 电话:027-69378378

E-mail: nkjwzzz@163.com 网址: http://nkjwzzz.chmed.net