

# 双重血浆置换联合免疫抑制剂治疗 ANCA 相关性血管炎肾损害疗效观察

郭鹏威<sup>1</sup>, 黄色丹<sup>2</sup>, 黄海庭<sup>1</sup>, 庞君<sup>1</sup>, 马静<sup>1</sup>, 何林嫖<sup>1</sup>, 尤燕舞<sup>1</sup>

1. 右江民族医学院附属医院肾内科, 广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院附属医院血液净化中心, 广西 百色 533000

**摘要:** **目的** 观察双重血浆置换(DFPP)联合免疫抑制剂治疗抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎肾损害的疗效。**方法** 选取 2016 年 5 月至 2019 年 4 月肾内科收治的 12 例确诊 ANCA 相关性血管炎(AASV)肾损害的患者,其中 MPO-ANCA 阳性组 7 例,另外 PR3-ANCA 阳性组 5 例,均接受 DFPP 治疗,同时联合使用甲泼尼龙及环磷酰胺进行冲击治疗,比较治疗前后病情活动指标和血清 ANCA 滴度、免疫球蛋白(Ig)G、血清白蛋白(ALB)、肌酐(Scr)水平的变化。**结果** pANCA 及 MPO-ANCA 阳性组患者随访末,伯明翰血管炎活动性评分(BVAS)及 MPO-ANCA 滴度、Scr 水平均比治疗前下降( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),24 h 尿蛋白定量(Upro)、尿沉渣红细胞计数(URBC)、ALB、IgG 水平与治疗前比较差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ );7 例中 1 例进入维持性透析,6 例部分缓解。cANCA 及 PR3-ANCA 阳性组患者随访末 BVAS 评分及 ANCA 滴度、Scr、URBC、ALB 及 IgG 水平均比治疗前下降( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );5 例中 1 例进入维持性透析,1 例完全缓解,3 例部分缓解,合计 4 例缓解。**结论** DFPP 联合免疫抑制剂治疗能有效降低 AASV 肾损害患者的 ANCA 滴度,改善肾功能。

**关键词:** 双重血浆置换; 免疫抑制剂; 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎; 肾损害

**中图分类号:** R 593.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)10-1340-04

## Double filtration plasmapheresis combined with immunosuppressant in the treatment of ANCA associated systemic vasculitis with renal involvement

GUO Peng-wei\*, HUANG Se-dan, HUANG Hai-ting, PANG Jun, MA Jing, HE Lin-lin, YOU Yan-wu

\*Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China

Corresponding author: YOU Yan-wu, E-mail: youyanwu@163.com

**Abstract: Objective** To observe the curative efficacy of double filtration plasmapheresis (DFPP) combined with immunosuppressant on the treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) associated systemic vasculitis (AASV) with renal damage. **Methods** Out of 12 patients diagnosed as AASV with renal damage treated from May 2016 to April 2019, there were 7 cases with positive MPO-ANCA group and 5 cases with positive PR3-ANCA group. All the patients were treated with DFPP combined with shock therapy of prednisolone and cyclophosphamide. The changes of disease activity index, ANCA titer, immunoglobulin G (Ig), serum albumin (ALB) and serum creatinine (Scr) were compared before and after treatment. **Results** In positive MPO-ANCA group, Birmingham vasculitis activity score (BVAS), MPO-ANCA titer and Scr level were significantly lower at the end of follow-up than those before treatment ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), and there were no significant differences in 24-hour urinary protein quantity (Upro), urinary sediment red blood cell count (URBC), ALB and IgG (all  $P > 0.05$ ). One patient underwent maintenance dialysis, and 6 patients achieved partial remission. In positive PR3-ANCA group, BVAS, ANCA titer and the levels of Scr, URBC, ALB and IgG were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), and there were 1 case of undergoing maintenance dialysis, 1 case of complete remission and 3 cases of partial remission. **Conclusion** DFPP combined with immunosuppressive therapy can effectively reduce ANCA titer and improve renal function in AASV patients with renal damage.

**Key words:** Double filtration plasmapheresis; Immunosuppressant; Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies associated systemic vasculitis; Renal damage

**Fund program:** the Second Batch of Key Laboratory Open Projects in Guangxi (kfk20160055)

双重血浆置换(DFPP)是一种选择性血浆分离方法,是先将全血引入血浆分离器后分离出血浆,后将分离出的血浆引入血浆成分分离器中进行滤过,将血浆中分子量较大的致病物质(如致病性抗体、免疫复合物等)过滤出来并清除出体外,而分子量较小的血浆成分(主要为白蛋白及小分子蛋白)可被再次返回患者体内<sup>[1]</sup>。目前该方法可用于治疗一些自身免疫性疾病,疗效确切<sup>[2]</sup>。抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)是一种以抗中性粒细胞和单核细胞胞浆成分为靶细胞的自身抗体,目前已经成为部分原发性小血管炎的特异性血清学指标,临床上多种原发性小血管炎与 ANCA 相关,统称为 ANCA 相关性血管炎(AASV),这种疾病几乎可以累及任何系统,其中肾损害最为常见,发病率较高<sup>[3-4]</sup>,称为 AASV 肾损害。普通血浆置换治疗这种疾病有一定的疗效,但需要大量血浆,有一定的血源性感染的风险。DFPP 目前是一种较新的治疗方式,无需使用大量血浆。本研究使用 DFPP 联合免疫抑制剂治疗 12 例 AASV 肾损害患者,观察治疗效果。现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析右江民族医学院附属医院肾内科 2016 年 5 月至 2019 年 4 月住院诊断为 AASV 肾损害的 12 例患者,其中男性 5 例,女性 7 例,年龄(54.67 ± 11.24)岁。所有治疗方法取得患者或家属知情同意,并经医院伦理委员会批准。

1.2 入选标准 (1)参照 2012 年美国 CHCC(Chapel Hill Consensus Conference)系统性血管炎命名分类法、分型及 1999 年美国风湿病学血管炎诊断标准<sup>[5-6]</sup>; (2)血清胞浆型 ANCA(cANCA)联合抗蛋白酶 3 抗体(PR3-ANCA)或核周型 ANCA(pANCA)联合抗髓过氧化物酶抗体(MPO-ANCA)阳性; (3)肾穿刺活检明确肾活检病理示寡免疫复合物新月体肾炎或伴祥坏死、间质血管炎; (4)出现肾功能损害,血肌酐(Scr)大于 133 μmol/L,合并有血尿及蛋白尿、且肾脏大小正常。将患者根据不同 ANCA 阳性结果分为两组,其中 pANCA 及 MPO-ANCA 阳性组 7 例,另外 cANCA 及 PR3-ANCA 阳性组 5 例。

1.3 排除标准 (1)其他继发性自身免疫疾病(如系统性红斑狼疮); (2)免疫缺陷疾病、活动性结核、严重真菌感染、慢性病毒性肝炎病毒复制活跃、严重细菌感染; (3)某些药物相关性血管炎; (4)合并糖尿病、严重高血压无法控制者、严重骨质疏松、严重心脑

系统疾病、恶性肿瘤等; (5)其他有使用激素及免疫抑制剂禁忌证者; (6)生命征不平稳的。

1.4 DFPP 方法 4 例患者使用右侧股静脉留置双腔单针管(益心达 12.5F 19 cm), 8 例使用右颈内静脉留置双腔单针管(益心达 11.5F 13 cm)作为血管通路。给予低分子肝素钙抗凝 60 ~ 80 U/kg, 使用 2 台德国 Fesenus 公司生产的 4008S 透析机进行连接管路,一级滤器采用血浆分离器 OP-08W(Plasmaflo™),二级滤器采用血浆成分分离器 EC-30W(Cascade™)(均为日本旭化成公司产品),血液首先流经血浆分离器(流量 120 ~ 150 ml/min),再进入血浆成分分离器(流量 30 ~ 40 ml/min)滤过,滤出的血浆回输至体内。被截留的血浆成分滞留在血浆成分分离器中不断再循环(流量 60 ml/min),当血浆成分分离器前压力升高超过 160 mm Hg 时,血浆分离停止,使用生理盐水冲洗血浆成分分离器,进一步滤过滞留的血浆成分。每次处理血浆量为 1.5 ~ 2 倍血浆容量,每次治疗后均补充新鲜冰冻血浆 400 ml。每例患者隔天治疗 1 次,约 2 ~ 3 次/周<sup>[7]</sup>。

1.5 免疫抑制剂治疗方法 所有患者在 DFPP 治疗后同时给予甲基泼尼松龙 0.5 g 静脉滴注,每天 1 次连续 3 d,后改为醋酸泼尼松 1.0 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>。足量口服醋酸泼尼松 3 个月后,根据结果减量,每 2 周减 1 片,减至 10 mg 维持 6 个月到 1 年,并予环磷酰胺 0.75 g/m<sup>2</sup>(约 0.6 ~ 0.8 g/次),1 次/月,累积量 6 ~ 8 g 后,改 3 个月 1 次,如有出血性膀胱炎、肝功能异常、细菌或病毒感染、白细胞或血小板减少等则暂停用药。

1.6 观察指标 所有患者治疗前后采用伯明翰血管炎活动性评分(BVAS,包括 BVAS1 及 BVAS2)<sup>[8]</sup>评估 AASV 的活动性。检测指标包括 Scr、血清白蛋白(ALB)、免疫球蛋白(Ig)G、尿沉渣红细胞计数(URBC)、24 h 尿蛋白定量(Upro)。用间接免疫荧光检测治疗前后 pANCA、cANCA 变化,ELISA 法检测治疗前后 MPO-ANCA、PR3-ANCA 的变化。

1.7 疗效判定 完全缓解:指血管炎的临床活动指标完全消失,URBC < 10<sup>5</sup>/ml,肾功能(Scr)好转或稳定,肾外无血管炎活动的临床表现和实验室依据,BVAS ≤ 4。部分缓解:指没有达到完全缓解,但临床活动指标明显好转。复发:缓解后再次出现血管炎活动的征象<sup>[9]</sup>。

1.8 统计学方法 数据采用 SPSS 19.0 软件处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,治疗前后差值均符合正态分

布,其比较采用配对  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般情况 pANCA 及 MPO-ANCA 阳性组 AASV 患者为 7 例,全部有肺部改变:5 例肺部 CT 示胸膜炎伴胸腔积液,1 例肺部 CT 示肺部结节,1 例虽无尿尿但出现肺部纤维化表现;7 例中 2 例出现咯血,经治疗后咯血症状消失。1 例最终进入终末期肾脏病后行维持透析;1 例随访末出现严重肺结核,暂停使用激素及免疫抑制治疗。cANCA 及 PR3-ANCA 阳性组 AASV 患者为 5 例,1 例以关节痛为主要症状,经治疗后关节痛症状消失;1 例患者出现少尿 ( $< 400$  ml/d),DFPP 结束后行血液透析。

2.2 pANCA 及 MPO-ANCA 阳性组 DFPP 治疗前后临床指标变化及疗效 该组患者随访末 BVAS 评分、

MPO-ANCA 滴度、Scr 均比治疗前下降 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),Upro、URBC、ALB、IgG 与治疗前比较差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 1 及表 2。7 例中 1 例进入维持性透析,6 例部分缓解。

2.3 cANCA 及 PR3-ANCA 阳性组 DFPP 治疗前后临床指标变化及疗效 该组患者随访末 BVAS 评分及 ANCA 滴度、Scr、URBC 及 IgG 水平均比治疗前下降 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),ALB 水平升高 ( $P < 0.05$ )。见表 3 及表 4。5 例中 1 例进入维持性透析,1 例完全缓解,3 例部分缓解,合计缓解 4 例。

## 3 讨论

AASV 是一种以血管壁炎症和纤维素样坏死为病理特征累及多器官系统的自身免疫性疾病,其中累及小血管的称为小血管炎,在这个定义中包括有多血管炎的肉芽肿病 (GPA; 以前被称为 Wegener 格纳

表 1 pANCA 及 MPO-ANCA 阳性组患者 DFPP 治疗前后临床指标变化

病例	年龄 (岁)	性别	DFPP 次数	随访 (月)	BVAS 评分	pANCA	MPO-ANCA (RU/ml)	Upro (g/24h)	URBC ( $\times 10^4$ /ml)	Scr ( $\mu$ mol/L)	ALB (g/L)	IgG (g/L)
1	26	男	8	8	18/12/12	+/+/+	263/11.2/55	5.91/4.36/4.11	236.3/1.9/4.0	260/232/363	32.5/27.3/40.7	8.78/3.69/5.24
2	65	女	3	3	27/12/12	+/+/+	134.8/78.8/106	1.0/0.82/0.51	40.9/8.8/8.3	564/414/339	29.9/34.9/38.5	12.99/7.83/6.86
3	52	男	6	4	18/12/8	+/+/+	370/157.2/86.4	1.28/0.93/0.24	30.8/50.2/20.6	325/214/223	36.6/28.2/25.1	15.74/11.3/9.23
4	58	女	3	1	19/14/14	+/+/+	56.8/35.2/30.4	0.58/0.48/0.36	0/0/0	147/163/146	36.9/33.1/34.2	34.72/18.2/12.6
5	69	女	5	1	17/12/12	+/+/+	159.2/66.8/62.4	1.87/1.56/1.68	145.1/121.1/96.2	320/211/193	31.5/30.6/24.8	18.27/15.2/13.2
6	50	女	6	1	15/8/8	+/+/+	212/362.4/196.8	3.65/2.95/3.24	9.03/8.61/0.2	711/283/145	26.9/25.2/26.8	15.7/16.9/18.7
7	64	女	4	4	18/8/8	+/+/+	164/28.8/25.3	0.35/0.25/0.31	16.69/18.36/5.58	1413/293/223	37.2/30.4/45.2	7.58/4.99/6.97

注:数据表示:治疗前/治疗后/随访末。

表 2 pANCA 及 MPO-ANCA 阳性组患者 DFPP 治疗前及随访末临床指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	例数	BVAS 评分	MPO-ANCA (RU/ml)	Upro (g/24h)	URBC ( $\times 10^4$ /ml)	Scr ( $\mu$ mol/L)	ALB (g/L)	IgG (g/L)
DFPP 前	7	18.86 $\pm$ 3.8	194.26 $\pm$ 100.42	2.09 $\pm$ 2.01	68.40 $\pm$ 88.62	534.29 $\pm$ 431.89	33.07 $\pm$ 3.98	16.25 $\pm$ 9.01
随访末	7	10.57 $\pm$ 2.5	80.33 $\pm$ 58.80	1.49 $\pm$ 1.59	20.70 $\pm$ 33.91	233.57 $\pm$ 86.34	33.61 $\pm$ 8.22	10.40 $\pm$ 4.72
$t$ 值		6.025	2.937	2.553	1.514	1.786	0.179	1.954
$P$ 值		0.001	0.026	0.043	0.181	0.124	0.864	0.098

表 3 cANCA 及 PR3-ANCA 阳性组患者 DFPP 治疗前后临床指标变化

病例	年龄 (岁)	性别	DFPP 次数	随访 (月)	BVAS 评分	cANCA	PR3-ANCA (RU/ml)	Upro (g/24h)	URBC ( $\times 10^4$ /ml)	Scr ( $\mu$ mol/L)	ALB (g/L)	IgG (g/L)
1	54	男	9	5	13/8/8	+/+/-	344.4/42/34	1.57/1.0/0.15	93.1/5.2/0	442/175/125	32.5/27.4/36.7	11.31/5.26/4.46
2	55	男	6	5	16/4/4	+/+/+	139.6/138/67.6	2.91/1.33/1.23	30.5/9.3/6.5	191/111/103	19.1/27.7/36.5	12.75/6.24/7.84
3	55	女	3	2	19/8/8	+/+/+	186.4/42.4/32.8	0.95/0.85/0.78	91.9/15.9/13.6	310/343/227	24.8/26.6/32.5	14.45/10.23/9.4
4	46	男	3	1	13/12/12	+/+/+	127/90.4/100	4.21/3.25/2.33	50.6/23.4/30.4	641/339/515	35.4/29.5/34.2	17.65/15.4/16.7
5	62	女	7	6	20/8/0	+/+/+	167.2/62.4/63.2	0.95/0.86/0.76	75.4/43.9/3.4	403/119/97	32.4/23.2/42.7	17/9.24/9.75

注:数据表示:治疗前/治疗后/随访末。

表 4 cANCA 及 PR3-ANCA 阳性组 DFPP 治疗前及随访末临床指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	例数	BVAS 评分	PR3-ANCA (RU/ml)	Upro (g/24h)	URBC ( $\times 10^4$ /ml)	Scr ( $\mu$ mol/L)	ALB (g/L)	IgG (g/L)
DFPP 前	5	16.20 $\pm$ 3.27	192.92 $\pm$ 87.80	2.12 $\pm$ 1.42	68.30 $\pm$ 27.22	397.40 $\pm$ 167.03	28.84 $\pm$ 6.71	14.63 $\pm$ 2.71
随访末	5	6.40 $\pm$ 4.56	59.52 $\pm$ 27.76	1.05 $\pm$ 0.81	10.78 $\pm$ 12.06	213.40 $\pm$ 176.56	36.52 $\pm$ 3.87	9.63 $\pm$ 4.47
$t$ 值		3.019	2.732	2.888	3.868	3.498	2.477	4.483
$P$ 值		0.039	0.052	0.045	0.018	0.025	0.068	0.011

肉芽肿病),显微镜下的多血管炎(MPA)和多血管炎的嗜酸性肉芽肿病(EGP;以前被称为 CSS)<sup>[10]</sup>。

ANCA 是原发性小血管炎诊断、检测病情活动和预测复发的重要指标,特异性和敏感性较好。cANCA 的主要靶细胞抗原是 PR3, pANCA 的主要靶抗原是 MPO。cANCA/抗 PR3 抗体与 GPA 相关, pANCA/抗 MPO 抗体与 MPA 相关<sup>[3]</sup>。有研究已经证实,如 cANCA 合并抗 PR3 抗体阳性或 pANCA 联合抗 MPO 抗体阳性,则诊断 AASV 的特异性为 99%<sup>[11]</sup>。ANCA 属于致病性抗体,可直接损伤肺及肾脏毛细血管,血浆置换可有效降低体内 ANCA 含量,从而可控制 AASV 的活动,进而使肾脏功能恢复。有研究表明,传统的血浆置换联合免疫抑制剂治疗 40 例 AASV 总缓解约 82.5%<sup>[12]</sup>,传统的血浆置换虽然疗效确切,但使用大量血浆,增加了血源性感染的风险。

DFPP 目前是较为新颖的一种治疗方法,是在传统血浆分离的基础上,通过第二个孔径较小的滤器,选择性清除血浆中大分子物质,如 IgG、各种抗体、免疫复合物等,并将滤出的白蛋白、小分子物质重新输回患者体内。不仅高效清除大分子物质,更适用于血浆缺乏的时候<sup>[7]</sup>。该治疗可有效去除致病因子,已广泛地应用于自身免疫、肾脏、血液、神经系统、消化系统疾病等许多领域,取得了明显的疗效,改善了一些疾病的预后<sup>[13-17]</sup>。有研究也显示 DFPP 治疗能有效清除 AASV 患者血清 ANCA,改善肾功能<sup>[1]</sup>。

本研究结果表明,两组患者总缓解 10 例(10/12),与国内研究结果相当,但使用血浆较少,治疗后 BVAS 评分及 ANCA 滴度、Scr 水平均比治疗前明显下降。说明随访期内该种治疗方法对短期内血管炎活动有一定的效果。cANCA 及 PR3-ANCA 阳性组中血清 ALB 下降,考虑为 DFPP 也可丢失部分大分子物质,故治疗结束后需要补充白蛋白或少量血浆,两组患者治疗后尿蛋白的量变化不明显,故还需长期使用激素及免疫抑制剂治疗,并进行远期观察。关于 DFPP 治疗的次数以及 ANCA 下降值及相关预后的关系,国内外目前尚无明确结论。

综上所述,DFPP 治疗能改善 AASV 患者的临床症状,减低 ANCA 滴度,明显改善肾功能,但由于本研究纳入例数较少,为非对照研究,对远期肾功能改善还需要进行大量样本的对照研究及长期随访。

## 参考文献

- [1] 陈樱花,龚德华,刘正钊,等. 双重血浆置换治疗抗中性粒细胞质抗体相关血管炎严重肾损害的临床疗效[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2012,21(1):8-13.
- [2] 苟慎菊,邱红渝,张凌. 双重滤过血浆置换在免疫性肾脏疾病中的应用——抗肾小球基底膜病一例[J]. 华西医学,2018,33(7):913-916.
- [3] 王海燕. 原发性小血管炎[M]//王海燕. 肾脏病学,3版. 北京:人民卫生出版社,2009:1343-1362.
- [4] 张文,薛凌宇,蔡娇,等. ANCA 相关血管炎发病机制的研究进展[J]. 中国临床研究,2017,30(4):552-556.
- [5] Gelfand SG. American College of Rheumatology criteria for the diagnosis of vasculitis[J]. Ann Intern Med,1999,130(10):861.
- [6] Bielsa I. Update of systemic vasculitides nomenclature. international chapel hill consensus conference,2012[J]. Actas Dermosifiliogr,2015,106(8):605-608.
- [7] 章海涛,周敏林,代敏,等. 双重血浆置换联合免疫抑制剂治疗重症狼疮性肾炎的疗效[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2019,28(1):13-18.
- [8] 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.
- [9] 梅洁卉,胡伟新,季大玺,等. 免疫吸附治疗 ANCA 相关血管炎的初步观察[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2007,16(4):316.
- [10] Plumb LA, Oni L, Marks SD, et al. Paediatric anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis; an update on renal management[J]. Pediatr Nephrol,2017,33(1):25-39.
- [11] Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization[J]. Kidney Int,1998,53(3):743-753.
- [12] 刘延. 血浆置换治疗 ANCA 相关小血管炎肾损害 40 例疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2015,16(4):339-340.
- [13] 韩琦,沙鹏,王云甫. 双膜法血浆滤过结合糖皮质激素治疗重症肌无力:状况缓解与免疫抗体的变化[J]. 中国组织工程研究,2015,19(8):1228-1232.
- [14] 徐萍,卢伟伟,赵建勇,等. 双重滤过血浆置换治疗类风湿关节炎 35 例效果观察[J]. 解放军医药杂志,2017,29(5):53-56.
- [15] 唐小球. 双重血浆置换治疗狼疮性肾炎伴血栓性微血管病的临床疗效[J]. 临床和实验医学杂志,2016,15(14):1423-1425.
- [16] 郑凌,王好,崔俊. 双重血浆滤过治疗脂蛋白肾病的护理[J]. 实用临床医药杂志,2013,17(6):34-36,41.
- [17] 李雯,王书鹏,刘继喜,等. 双膜血浆置换治疗高脂血症性急性胰腺炎的效果观察[J]. 中日友好医院学报,2019,33(3):172-174.

收稿日期:2020-02-12 修回日期:2020-03-30 编辑:王娜娜