

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.20.008

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220629.1736.006.html\(2022-06-30\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220629.1736.006.html(2022-06-30))

30 例以发热症状首诊的 ANCA 相关性血管炎临床诊治分析^{*}

赵然然,李云霄,谭春婷,林芳,王军,徐波[△]
(首都医科大学附属北京友谊医院呼吸内科,北京 100050)

[摘要] **目的** 总结以发热为首发症状的抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV)的临床特征,以提高早期诊断能力,减少漏诊及误诊。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2021 年 12 月该院收治的以发热症状首诊的 30 例 AAV 患者临床资料,总结患者的主要症状、实验室检验结果、肺部 CT 特征、首诊科室、治疗及转归。**结果** 30 例 AAV 患者中,髓过氧化物酶(MPO)-ANCA 阳性 22 例(73.3%),丝氨酸蛋白酶 3(PR3)-ANCA 阳性 8 例(26.7%),MPO-ANCA 阳性患者平均年龄明显高于 PR3-ANCA 阳性患者($P=0.006$)。首诊科室以感染科(33.3%)为主,其次为风湿科(30.0%)和呼吸科(16.7%)。共 26 例患者发生误诊,误诊率为 86.7%。90.0%的患者出现肺部影像学异常,66.7%的患者合并尿潜血阳性,40.0%的患者合并血清肌酐升高。所有患者均给予抑制免疫治疗后,除 2 例患者病情加重,28 例患者均取得较好的治疗效果,病情稳定出院。**结论** 发热症状首诊的 AAV 临床表现缺乏特异性,易误诊,对于发热合并多脏器功能受损且抗感染效果不佳者,需及时行血清 ANCA 或病理组织学检查,以早诊断、早治疗,减少误诊、漏诊发生,改善患者预后。

[关键词] 发热;抗中性粒细胞胞浆抗体;血管炎;肺受累

[中图法分类号] R593.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)20-3465-05

Analysis of clinical diagnosis and treatment in 30 cases of ANCA-associated vasculitis with fever as primary symptom^{*}

ZHAO Ranran, LI Yunxiao, TAN Chunting, LIN Fang, WANG Jun, XU Bo[△]
(Department of Respiratory Medicine, Affiliated Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

[Abstract] **Objective** To summarize the clinical characteristics of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) associated vasculitis (AAV) with fever as the initial symptom in order to increase early diagnostic ability and reduce the missed diagnosis and misdiagnosis. **Methods** The clinical data of 30 AAV patients with fever as the initial symptom in this hospital from January 2016 to December 2021 were retrospectively analyzed. The main symptoms, laboratory tests results, lung CT imaging characteristics, first visiting department, treatment and outcomes were summarized. **Results** Among 30 cases of AAV, 22 cases (73.3%) were positive for myeloperoxidase (MPO)-ANCA, and 8 cases (26.7%) were positive for PR3-ANCA. The average age in the patients with MPO-ANCA positive was greater than that in the patients with PR3-ANCA positive ($P=0.006$). The first visited departments were dominated by the infection department (33.3%), followed by the rheumatism department (30.0%) and respiratory department (16.7%). A total of 26 cases were misdiagnosed, with a misdiagnosis rate of 86.7%. Among all the patients, 90.0% of them appeared the pulmonary imaging abnormality, 66.7% of them complicated with urine occult blood positive, and 40.0% of them complicated with serum creatinine increase. All patients were given immunosuppressive agents. Except for 2 patients with aggravated disease, the other 28 patients achieved good effect, and were discharged from hospital in a stable condition. **Conclusion** The clinical manifestations of AAV with fever as the initial symptom are lack of specificity and easy to be misdiagnosed. For the patients with fever complicated with multiple organ dysfunction and poor anti-infection effect, ANCA or histopathological examination should be conducted in time to conduct early diagnosis and early treatment, so as to reduce the occurrence of misdiagnosis and missed diagnosis and improve the prognosis of the disease.

[Key words] fever; antineutrophil cytoplasmic antibody; vasculitis; lung involvement

^{*} **基金项目:**国家自然科学基金青年项目(82000043);北京市优秀人才培养资助青年骨干个人项目(2018000021469G203);北京市临床重点专科建设项目(2020-2022)。 **作者简介:**赵然然(1982—),主治医师,硕士,主要从事慢性气道疾病及运动风险评估研究。 [△] **通信作者,** E-mail: xubo_ally@126.com。

抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic auto anti-bodies, ANCA)相关性血管炎(anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, AAV)是一种累及全身多器官系统的自身免疫性疾病^[1],属于少见疾病。临床上由于受累脏器的不同,患者可表现出不同症状,肺和肾脏是最常累及的靶器官,除以上两个脏器累及后出现的相关症状外,据统计一半以上的 AAV 患者出现发热症状^[2]。由于缺乏特异性的临床症状和影像学特征,容易造成 AAV 早期误诊、漏诊。本文主要通过对首诊表现为发热的 AAV 患者临床表现、影像学特征及治疗预后情况进行总结,以提高对该病的认识和诊治水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集本院 2016 年 1 月至 2021 年 12 月以发热为首发症状并最终确诊为 AAV 的初诊患者共 30 例,男 15 例,女 15 例,性别比为 1:1;年龄 39~84 岁,平均(63±11)岁,>65 岁者 15 例(50.0%)。所有入选患者诊断均符合 2012 年美国 Chapel Hill 会议制订的 AAV 的诊断标准^[3]。

1.2 方法

以“ANCA 相关性”和“血管炎”为关键词在本院住院病例管理系统中进行检索,检索时间为 2016 年 1 月至 2021 年 12 月,通过病历阅读排除既往诊断或未合并发热症状的病例。收集所有 30 例患者的住院病历资料,包括起病症状体征、首次就诊科室、实验室检查结果、肺部 CT 结果、治疗及转归等。

1.3 统计学处理

应用 SPSS25.0 软件对所有数据进行统计分析。符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料以中位数及其四分位数间距 [*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)] 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料用例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者的一般资料

入选患者中,73.3%(22 例)的患者髓过氧化物酶(MPO)-ANCA 阳性(男性患者 13 例,占该类患者的 59.1%),平均年龄(66±8)岁;26.7%(8 例)的患者丝氨酸蛋白酶 3(PR3)-ANCA 阳性(男性患者 2 例,占该类患者的 25.0%),平均年龄(55±12)岁。MPO-ANCA 阳性患者年龄明显高于 PR3-ANCA 阳性患者(*P* = 0.006),两组间性别构成比无明显差异(*P* > 0.05)。所有患者从发病到确诊的中位时间为 38(26, 60)d,其中 MPO-ANCA 阳性患者为 42(26, 61)d, PR3-ANCA 阳性患者为 30(22, 60)d,两组间无明显差异(*P* > 0.05)。

2.2 临床表现

2.2.1 首诊科室及误诊情况

首次就诊科室以感染科占比最高,为 33.3%(10/30),其次为风湿科 30.0%(9/30)和呼吸科 16.7%(5/30),肾内科及眼科各 2 例(6.7%),神经科及结核科各 1 例(3.3%),见图 1。病程初期共误诊 26 例,误诊率为 86.7%,其中误诊为呼吸道感染 19 例(63.3%),起病初期口服或静脉给予抗生素治疗;误诊为眼科疾病 3 例,骨关节炎 2 例,肺结核 1 例,胃肠炎 1 例。

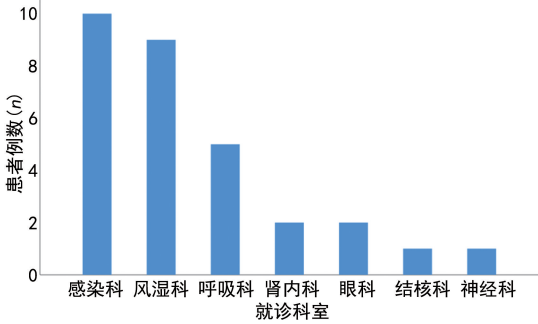


图 1 首诊科室分布柱状图

2.2.2 临床症状

30 例(100.0%)患者均表现为发热,所有患者平均最高体温为(38.7±0.7)℃,两组间平均最高体温无明显差异(*P* > 0.05);其次表现为非特异性全身症状、咳嗽/咳痰症状,均为 18 例(60.0%);肌肉/关节疼痛 12 例(40.0%),泌尿系统症状 8 例(26.7%),胸闷/憋气及视力下降各 4 例(13.3%),耳痛/耳鸣、结膜充血、消化系统症状(包括恶心、呕吐、腹泻)及皮疹者各 3 例(10.0%)。

2.3 辅助检查

2.3.1 临床资料及实验室检测结果

两组患者的 C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)及超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平均明显高于正常参考值上限(CRP 8 mg/L, ESR 15 mm/h, hs-CRP 10 mg/L);血红蛋白(Hb)及血清清蛋白(ALB)水平低于正常参考值下限(Hb 130 g/L, ALB 40 g/L);尿潜血阳性共 20 例(66.7%),尿蛋白阳性共 10 例(33.3%);12 例(40.0%)患者血清肌酐水平升高;免疫球蛋白中以免疫球蛋白 G(IgG)升高为主,免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)、补体 C3 及 C4 均未见明显异常。除血清肌酐水平, MPO-ANCA 阳性与 PR3-ANCA 阳性患者其余各项实验室指标比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1。

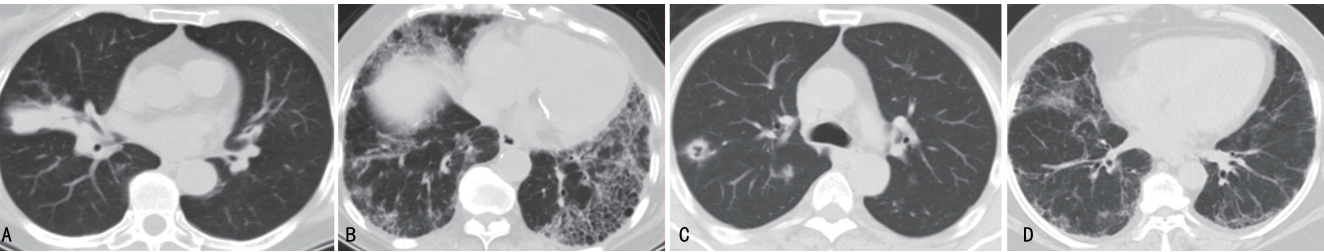
2.3.2 胸部 CT 影像

30 例患者中,90.0%(27 例)合并肺受累,其中以肺部磨玻璃影为主要表现,共 15 例(50.0%),磨玻璃影以双下肺为主;其次为肺结节影 13 例(43.3%),索条影 12 例(40.0%),网格影 8 例(26.7%),斑片状实变影 7 例(23.3%),胸膜下线/小叶间隔增厚 6 例(20.0%),支气管壁增厚及纵隔淋巴结增大各 5 例(16.7%),蜂窝状影及肺气肿各 3 例(10.0%),局部支气管

扩张及胸膜增厚各 2 例(6.7%),空洞及胸腔积液各 1 例(3.3%),部分患者合并多项肺部病灶,见图 2。

表 1 患者临床资料及实验室检测结果

项目	所有患者 (n=30)	MPO-ANCA 阳性患者 (n=22)	PR3-ANCA 阳性患者 (n=8)	P
年龄($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)	63±10	66±8	55±12	0.006
男性患者[n(%)]	15(50.0)	13(59.1)	2(25.0)	0.215
确诊时间[M(P ₂₅ ,P ₇₅),d]	38(26,60)	42(26,61)	30(22,60)	0.589
最高体温($\bar{x}\pm s, ^\circ\text{C}$)	38.7±0.7	38.5±0.7	39.0±0.8	0.218
WBC($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)	9.39±3.06	9.89±2.30	8.02±4.47	0.141
中性粒细胞计数($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)	7.25±2.93	7.64±2.24	6.15±4.32	0.222
淋巴细胞计数($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)	1.35±0.47	1.39±0.52	1.26±0.32	0.500
PLT($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)	329.3±101.6	318.1±83.2	313.4±154.0	0.323
贫血[n(%)]	25(83.3)	19(86.4)	6(75.0)	0.460
Hb($\bar{x}\pm s, \text{g/L}$)	101.0±16.6	100.9±17.0	101.3±16.5	0.961
中性粒细胞/淋巴细胞比值($\bar{x}\pm s$)	6.26±3.86	6.54±3.57	5.50±4.77	0.523
血小板/淋巴细胞比值($\bar{x}\pm s$)	270.4±114.9	254.7±96.8	313.4±154.0	0.222
CRP($\bar{x}\pm s, \text{mmol/L}$)	82.6±57.9	82.2±54.2	83.8±71.2	0.949
ESR($\bar{x}\pm s, \text{mm/h}$)	79.3±30.2	77.7±29.5	83.8±33.5	0.637
hs-CRP($\bar{x}\pm s, \text{mg/L}$)	27.6±12.0	28.7±12.5	24.9±10.8	0.454
D 二聚体($\bar{x}\pm s, \text{mg/L}$)	2.82±2.07	2.67±1.69	3.28±3.10	0.504
血清清蛋白($\bar{x}\pm s, \text{g/L}$)	28.1±4.6	27.5±4.7	29.7±4.4	0.259
尿潜血阳性[n(%)]	20(66.7)	14(63.6)	6(75.0)	0.550
尿蛋白阳性[n(%)]	10(33.3)	7(31.8)	3(37.5)	0.770
肌酐升高[n(%)]	12(40.0)	9(40.9)	3(37.5)	0.866
肌酐($\bar{x}\pm s, \mu\text{mol/L}$)	118.0±79.6	132.2±86.0	79.1±40.9	0.032
IgG($\bar{x}\pm s, \text{mg/dL}$)	1 675.2±457.4	1 706.3±522.6	1 597.5±236.7	0.579
IgA($\bar{x}\pm s, \text{mg/dL}$)	304.6±214.3	325.9±148.4	251.4±71.6	0.416
IgM($\bar{x}\pm s, \text{mg/dL}$)	94.6±49.9	92.3±54.9	100.3±37.0	0.709
补体 C3($\bar{x}\pm s, \text{mg/dL}$)	118.0±28.5	112.2±19.5	132.4±42.1	0.091
补体 C4($\bar{x}\pm s, \text{mg/dL}$)	24.5±10.6	25.2±10.9	22.5±10.2	0.549



A:实变影伴支气管充气像;B:小叶间隔增厚、网格影、蜂窝影及牵拉性支气管扩张;C:空洞、磨玻璃影、结节影及胸膜牵拉;D:胸膜下线、小叶间隔增厚、磨玻璃影及索条影。

图 2 肺部 CT 影像

2.4 治疗及转归

患者药物治疗方案中均应用糖皮质激素,6 例(20.0%)患者予以甲强龙 500 mg/d 冲击治疗,其中 MPO-ANCA 阳性患者 5 例,PR3-ANCA 阳性患者 1 例;24 例(80.0%)患者予以常规治疗剂量(0.5~1.0

mg/kg)的激素治疗;联用环磷酰胺(CTX)治疗者 11 例(36.7%);联合应用丙种球蛋白者 2 例(6.7%),均为 MPO-ANCA 阳性的病重患者,其中 1 例患者插管,治疗后均存活;联合雷公藤多苷及氨甲蝶呤(MTX)治疗者各 1 例(3.3%),见表 2。治疗后,患者

体温改善最为明显,用药 2 d 内可降至正常水平。除有 2 例患者(合并严重脏器功能不全并予以激素冲击治疗)出现病情加重外,28 例患者均取得了较好的治疗效果,病情稳定后出院。

表 2 30 例患者的药物治疗方案[n(%)]

治疗用药	所有患者 (n=30)	MPO-ANCA 阳性患者(n=22)	PR3-ANCA 阳性患者(n=8)
糖皮质激素	30(100.0)	22(100.0)	8(100.0)
冲击治疗	6(20.0)	5(22.7)	1(12.5)
常规治疗	24(80.0)	17(77.3)	7(87.5)
CTX	11(36.7)	8(36.4)	3(37.5)
丙种球蛋白	2(6.7)	2(9.1)	0
雷公藤多苷	1(3.3)	1(4.5)	0
MTX	1(3.3)	0	1(12.5)

冲击治疗:500 mg/d;常规治疗:0.5~1.0 mg/kg。

3 讨 论

AAV 是以小血管发生炎症和纤维素样坏死为病理特征的系统性自身免疫性疾病^[4],包括肉芽肿性血管炎(GPA)、显微镜下多血管炎(MPA)、嗜酸肉芽肿性血管炎(EGPA)。感染、药物、肿瘤及结缔组织疾病等均可诱发 AAV。近期有研究发现,吸烟与 AAV 的发生有关,尤其可造成 MPO-ANCA 升高^[5]。AAV 的发病率在过去 40 年显著增加,目前已不属于罕见疾病。2017 年,美国明尼苏达州的调查结果表明,AAV 年发病率为 3.3/10 万人,总患病率达 42.1/10 万人^[6]。挪威一家医院的研究结果显示,AAV 的 5 年综合发病率高达 4.39/万人^[7]。我国 2015 年 AAV 患病率为 27/10 万人^[8]。在美国和北欧地区的 AAV 患病人群中 GPA 发生率较高,而中国和日本以 MPA 更为常见^[6,9]。因此,不除外种族和地域等因素对 AAV 发病也可能造成一定程度的影响。

AAV 以肺和肾脏受累最为常见,同时还可以影响耳鼻咽喉、眼、神经、心血管、胃肠道、皮肤等多器官,临床表现缺乏特异性,因此常容易被漏诊。2005 年陈旻等^[2]在一项关于 426 例 AAV 患者临床表现的研究中发现,56.8%的患者病程中可出现发热症状。而存在肺受累的 AAV 患者,70%以上合并发热^[10]。患者的首诊科室及治疗方案与发热及其他伴随症状密切相关。当 AAV 患者合并咳嗽、咳痰等呼吸道症状及肺部影像改变时,常被误诊为肺部感染而进行抗感染治疗。本研究中,33.3%的患者以不明原因发热收治于感染科,16.7%的患者因肺部感染入住呼吸科,19 例患者在起病初期曾接受抗感染治疗。其中 1 例患者最长经过 6 个月才得到确诊,分析原因可能是由于合并呼吸道症状及肺部影像学改变给予抗感染治疗,后期患者血清 ANCA 检查阴性因而延误了诊断。可见,抗体阴性并不能作为排除 AAV 的标准,当诊断和

治疗陷入困境时,应及时复查或进一步行病理检查明确诊断。5 例因发热及肺部感染于呼吸科住院的患者,入院筛查时都合并贫血,2 例合并尿潜血,2 例合并肌酐升高。其中 1 例 66 岁男性患者既往无特殊病史,入院合并低蛋白血症、贫血、尿潜血阳性及肌酐升高,抗感染 3 d 后及时完善 ANCA 检查,并在住院 7 d 时确诊,给予激素治疗后体温恢复正常,临床症状得到明显改善。

ANCA 是诊断 AAV 的血清标志物,按其间接免疫荧光类型可分为胞浆型(cytoplasmic ANCA, c-ANCA)和核周型(perinuclear ANCA, p-ANCA),靶抗原分别主要为 PR3 和 MPO^[11]。临床中仍然以 MPO-ANCA 阳性 AAV 更为常见^[12-13]。本组 AAV 患者均出现发热症状,MPO-ANCA 阳性比例更高,约为 73.3%,且以男性患者为主。AAV 以中老年患者发病率更高,对比后发现 MPO-ANCA 阳性患者平均年龄为(66±8)岁,高于 PR3-ANCA 阳性患者(55±12)岁。在一项关于比较 MPO-ANCA 和 PR3-ANCA 相关性肾小球肾炎的免疫细胞浸润的组织学亚型研究中发现,病变肾内的免疫细胞浸润亚型差异与不同的肾小球和小管间质病变相关,提示 ANCA 亚型中存在不同的免疫细胞浸润造成的肾损伤^[14]。而 MPO-ANCA 阳性可导致更严重的肾功能减退,与患者所发生的全身炎症反应的标识物无关^[14]。本组研究中,MPO-ANCA 阳性组患者血清肌酐水平明显高于 PR3-ANCA 阳性组,也证实了这一结论。MPO-ANCA 阳性患者,更应关注其肾功能的恶化。然而 AAV 相关的肺组织病理活检不普及,目前尚缺乏 AAV 肺病理与不同 ANCA 亚型之间的相关性研究。

AAV 患者肾功能受损及病变累及肺可影响患者的总体生存率^[15]。本研究发现,90.0%的患者存在肺受累,66.7%的患者尿潜血阳性,40.0%的患者出现血清肌酐升高。伍婷等^[16]报道的 269 例 AAV 患者中有肾损伤者占 90.7%,肺受累者占 60.6%。与本研究结果有所差异,考虑与入组标准不同有关,发热首诊的患者中,以肺受累更为常见,而肾功能异常者表现往往以蛋白尿、血尿或下肢水肿为主,在疾病过程中可不出现发热症状。本组以发热为首诊表现的患者中,肾功能受损者占比达 40.0%。本研究中,年龄大于 65 岁的老年患者 15 例(50.0%),既往研究报道确诊时年龄>65 岁是 AAV 死亡的独立危险因素之一^[17]。除此之外低 PLT、低球蛋白血症、低 IgG 及血清肌酐升高是 AAV 患者 1 年肾生存率的危险因素,且血清肌酐升高是 AAV 患者全因死亡的独立危险因素^[16]。

氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描联合计算机断层扫描(FDG-PET/CT)有望成为排除 AAV 患者合并癌症或感染的有效手段^[18]。此外,对神经系统受累 AAV 患者的诊断,PET-CT 联合头颅增强磁共振

成像可早期发现弥漫性或局灶性的椎管内高代谢病灶,早期诊断肥厚性硬脑膜炎^[19]。

基于 AAV 的疾病特征,免疫抑制剂是诱导和维持缓解的主要治疗药物,通常在应用糖皮质激素治疗的基础上联合应用 CTX 或 MTX。除局限性或早期系统性 AAV 可采用单独糖皮质激素治疗外,对于病情危重及靶器官受累严重者,推荐应用甲泼尼龙冲击治疗(500~1 000 mg/d,共 3 d),其后可续贯口服泼尼松 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,病情稳定后 2 个月左右逐渐减量至 20 mg/d,同时可联合 CTX 或利妥昔单抗(RTX)^[20]。而 RTX 联合糖皮质激素治疗对于复发性 AAV 患者再诱导缓解仍然有很高的疗效,亦无增加不良反应的风险^[21]。本组患者中,24 例应用常规剂量激素,6 例应用了甲强龙 500 mg/d 静脉冲击治疗,部分联合 CTX 或 MTX 治疗。除有 2 例患者(合并严重脏器功能不全并予以激素冲击治疗)出现病情加重外,28 例患者均取得了较好的治疗效果,病情稳定后出院。目前关于 AAV 维持缓解治疗的用药剂量及方案仍然存在争议,并在不断的探索中,而基于不同 ANCA 血清型的特异性治疗也受到越来越多的重视。MPO-ANCA 阳性较 PR3-ANCA 阳性患者有更差的肾脏预后,但后者有更高的复发风险及更多的肾外器官表现,RTX 在 PR3-ANCA 阳性患者和复发性患者治疗中显示出优于 CTX 的效果^[22]。

综上所述,临床工作中以发热症状首诊的 AAV 临床表现常缺乏特异性,当发热合并多脏器功能受损且抗感染疗效不佳时,需及时完善血清 ANCA 或病理组织学检查,以早诊断、早治疗,减少误诊、漏诊发生,改善患者预后。

参考文献

- [1] SUNDERKÖTTER C, LAMPRECHT P, MAHR A, et al. Nomenclature of cutaneous vasculitides: German translation of the dermatologic addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2018, 16(12): 1425-1432.
- [2] 陈旻,于峰,张颖,等. 426 例抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎患者多系统临床表现和肾脏病理分析[J]. 中华内科杂志, 2005, 44(11): 828-831.
- [3] JENNETTE J C, FALK R J, BACON P A, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(1): 1-11.
- [4] GEETHA D, JEFFERSON J A. ANCA-associated vasculitis: core curriculum 2020[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 75(1): 124-137.
- [5] MCDERMOTT G, FU X, STONE J H, et al. Association of cigarette smoking with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. JAMA Intern Med, 2020, 180(6): 870-876.
- [6] BERTI A, CORNEC D, CROWSON C S, et al. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis in Olmsted County, Minnesota: a twenty-year US population-based study [J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(12): 2338-2350.
- [7] HAUGEBERG G, BIE R, BENDVOLD A, et al. Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study[J]. Clin Rheumatol, 1998, 17(5): 364-368.
- [8] LI J, CUI Z, LONG J Y, et al. The frequency of ANCA-associated vasculitis in a national database of hospitalized patients in China[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 226-235.
- [9] WATTS R A, HATEMI G, BURNS J C, et al. Global epidemiology of vasculitis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2022, 18(1): 22-34.
- [10] 王宁,张国俊,鲍洪杰. 肺部受累的 ANCA 相关性血管炎患者临床特征分析[J]. 河南医学研究, 2020, 29(17): 3086-3090.
- [11] 蔡柏蔷,李龙芸. 协和呼吸病学(下册) [M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2011: 1555-1557.
- [12] IKEDA S, ARITA M, MISAKI K, et al. Comparative investigation of respiratory tract involvement in granulomatosis with polyangiitis between PR3-ANCA positive and MPO-ANCA positive cases: a retrospective cohort study[J]. BMC Pulm Med, 2015, 15: 78.
- [13] HONG Y, SHI P, LIU X, et al. Distinction between MPO-ANCA and PR3-ANCA-associated glomerulonephritis in Chinese patients: a retrospective single-center study[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(6): 1665-1673.
- [14] HAKROUSH S, TAMPE D, STRÖBEL P, et al. Comparative histological subtyping of immune cell infiltrates in MPO-ANCA and PR3-ANCA glomerulonephritis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 737708.
- [15] LAI Q Y, MA T T, LI Z Y, et al. Predictors for mortality in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: a study of 398 Chinese patients[J]. J Rheumatology, 2014, 41(9): 1849-1855.
- [16] 伍婷,钟永,周亚欧,等. 269 例(下转第 3476 页)

- 京大学学报(医学版),2011,43(2):242-249.
- [20] EVERED L A, SILBERT B S. Postoperative cognitive dysfunction and noncardiac surgery [J]. *Anesth Analg*, 2018, 127(2):496-505.
- [21] ZHU S H, JI M H, GAO D P, et al. Association between perioperative blood transfusion and early postoperative cognitive dysfunction in aged patients following total hip replacement surgery[J]. *Ups J Med Sci*, 2014, 119(3):262-267.
- [22] WU J, YIN Y, JIN M, et al. The risk factors for postoperative delirium in adult patients after hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2021, 36(1):3-14.
- [23] RUNDSHAGEN I. Postoperative cognitive dysfunction[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2014, 111(8):119-125.
- [24] FEINKOHL I, WINTERER G, SPIES C D, et al. Cognitive reserve and the risk of postoperative cognitive dysfunction [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2017, 114(7):110-117.
- [25] FEINKOHL I, WINTERER G, PISCHON T. Diabetes is associated with risk of postoperative cognitive dysfunction: a meta-analysis[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33(5):e2884.
- [26] 邓娟,周华东,李敬城,等. 吸烟与老年人认知功能障碍(英文)[J]. *中国临床康复*, 2005(4):228-230.
- [27] 郭昌军,洪荣华. 老年脊柱手术患者血清炎症细胞因子水平与术后认知功能障碍的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(8):1876-1879.
- [28] 马兢,王菲菲,彭勉. 帕瑞昔布对肝部分切除术老年大鼠海马炎症反应的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(3):286-289.
- [29] CHENG O, LI Z, HAN Y, et al. Baicalin improved the spatial learning ability of global ischemia/reperfusion rats by reducing hippocampal apoptosis [J]. *Brain Res*, 2012, 1470:111-118.
- [30] LIU X L, YU Y, ZHU S M. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis of observational studies [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4):e0195659.
- [31] CHEN L, ZHANG S, TIAN W, et al. Cerebral spinal fluid cholinergic biomarkers predict postoperative cognitive dysfunction in aged patients: a prospective, observational, single center study[J]. *J Clin Anesth*, 2020, 62:109743.
- [32] KARAMI A, DARREH-SHORI T, SCHULTZBERG M, et al. CSF and plasma cholinergic markers in patients with cognitive impairment [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:704583.

(收稿日期:2022-01-26 修回日期:2022-05-22)

(上接第 3469 页)

- 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎患者的临床病理特征及预后[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2020, 45(8):916-922.
- [17] WÓJCIK K, WAWRZYCKA-ADAMCZYK K, WŁUDARCZYK A, et al. Clinical characteristics of Polish patients with ANCA-associated vasculitides-retrospective analysis of POLVAS registry[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(9):2553-2563.
- [18] FRARY E C, HESS S, GERKE O, et al. ¹⁸F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography combined with computed tomography can reliably rule-out infection and cancer in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis suspected of disease relapse [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(30):e7613.
- [19] WU M, REN J, LUO Y. Hypertrophic spinal pachymeningitis caused by ANCA-associated vasculitis revealed by ¹⁸F-FDG PET/CT: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(3):e24388.
- [20] Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352:351-361.
- [21] SMITH R M, JONES R B, 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] 张爱萍,孔慧娟,张英为. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎的治疗进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(22):2786-2790.

(收稿日期:2022-02-09 修回日期:2022-06-16)