

2011 显微镜下多血管炎 诊断及治疗指南

中华医学会风湿病学分会

来源：中华风湿病学杂志 2011 年 4 月第 15 卷第 4 期

1. 概述

显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)是一种主要累及小血管的系统性坏死性血管炎。可侵犯肾脏、皮肤和肺等脏器的小动脉、微动脉、毛细血管和微小静脉。常表现为坏死性肾小球肾炎和肺毛细血管炎。因其主要累及包括静脉在内的小血管,故现多称为MPA。1990年的美国风湿病学会(ACR)血管炎的分类标准并未将MPA单独列出,因此既往MPA大多归属于结节性多动脉炎。极少数归属于韦格纳肉芽肿病(WG)。目前认为MPA为一独立的系统性坏死性血管炎,很少或无免疫复合物沉积,常见坏死性肾小球肾炎以及肺的毛细血管炎。1993年Chapel Hill会议将MPA定义为一种主要累及小血管(如毛细血管、微小静脉或微动脉)无免疫复合物沉积的坏死性血管炎。结节性多动脉炎(PAN)和MPA的区别在于。前者缺乏小血管的血管炎,包括微动脉、毛细血管和微小静脉。本病男性多见。男女比约2:1,多在50~

60 岁发病，国外发病率为(1~3)/10 万人，我国的发病率尚不清楚。

2. 临床表现

任何年龄均可患病，但以 40~50 岁最常见。发病率为(1~3)/10 万人，男性发病率略高于女性，男：女为 1~1.8：1，发病急缓不一。MPA 可呈急性起病，表现为快速进展性肾小球肾炎和肺出血，有些也可非常隐匿起病数年，以间断紫癜、轻度肾脏损害、间歇的咯血等为表现。典型病例多具有皮肤-肺-肾的临床表现。

2.1 全身症状：可有发热、乏力、厌食、关节痛和体质量减轻。

2.2 皮肤表现：可出现各种皮疹，以紫癜及可触及的充血性斑丘疹多见。还可有网状青斑、皮肤溃疡、皮肤坏死、坏疽以及肢端缺血、坏死性结节、荨麻疹，血管炎相关的荨麻疹常持续 24 h 以上。

2.3 肾脏损害：是本病最常见的临床表现，多

数患者出现蛋白尿、血尿、各种管型、水肿和肾性高血压等，部分患者出现。肾功能不全，可进行性恶化致肾功能衰竭。但是极少数患者可无肾脏病变。

2.4 肺部损害：有一半的患者有肺部损害发生肺泡壁毛细血管炎，12%~29%的患者有弥漫性肺泡出血。查体可见呼吸窘迫，肺部可闻及啰音。由于弥漫性的肺间质改变和炎症细胞的肺部浸润。约1/3的患者出现咳嗽、咯血、贫血，大量的肺出血导致呼吸困难，甚至死亡。部分患者可在弥漫性肺泡出血的基础上出现肺间质纤维化。

2.5 神经系统：部分患者有神经系统损害的症状，出现多发性单神经炎或多神经病，还可有中枢神经系统受累，常表现为癫痫发作。

2.6 消化系统：消化道也可被累及。表现为消化道出血、胰腺炎以及由肠道缺血引起的腹痛，严重者可出现穿孔等，这是由于胃肠道的小血管炎和血栓形成造成缺血所致。

2.7 心血管系统：部分患者还有胸痛和心力衰

竭症状，临床可见高血压、心肌梗死以及心包炎。

2.8 其他：部分患者也有耳鼻喉的表现。如鼻窦炎。此时较易与 WG 相混淆。少数患者还可有关节炎、关节痛和睾丸炎所致的睾丸痛。眼部症状包括眼部红肿和疼痛以及视力下降，眼科检查表现为视网膜出血、巩膜炎以及色素膜炎。

3. 实验室检查

3.1 常规检查：反映急性期炎症的指标如红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)升高，部分患者有贫血、白细胞和血小板增多。累及肾脏时出现蛋白尿、镜下血尿和红细胞管型，血清肌酐和尿素氮水平升高。

3.2 抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)：约 80% 的 MPA 患者 ANCA 阳性，是 MPA 的重要诊断依据，也是监测病情活动和预测复发的重要血清学指标，其滴度通常与血管炎的活动度有关。其中约 60% 抗原是髓过氧化物酶(MPO)-ANCA(核周型

-ANCA)阳性,肺受累者常有此抗体,另有约40%的患者为抗蛋白酶-3(PR3)-ANCA(胞质型-ANCA)阳性。约40%的患者可查到抗心磷脂抗体(ACL),少部分患者抗核抗体、类风湿因子(RF)阳性。

3.3 影像学改变:胸部X线检查在早期可发现无特征性肺部浸润影或小泡状浸润影、双侧不规则的结节片状阴影,肺空洞少见,可见继发于肺泡毛细血管炎和肺出血的弥漫性肺实质浸润影。中晚期可出现肺间质纤维化。

3.4 活组织检查病理:病变累及肾脏、皮肤、肺和胃肠道,病理特征为小血管的节段性纤维素样坏死,无坏死性肉芽肿性炎,在小动脉、微动脉、毛细血管和静脉壁上,有多核白细胞和单核细胞的浸润,可有血栓形成。在毛细血管后微静脉可见白细胞破碎性血管炎。肾脏病理特征为肾小球毛细血管丛节段性纤维素样坏死、血栓形成和新月体形成,坏死节段内和周围偶见大量嗜中性粒细胞浸润。免疫学检查无或仅有稀疏的免疫球蛋白沉积。极少有

免疫复合物沉积，这具有重要的诊断意义。肺组织活检示肺毛细血管炎、纤维化，无或极少免疫复合物沉积。肌肉和腓肠神经活检可见小到中等动脉的坏死性血管炎。

4. 诊断

本病诊断尚无统一标准，如出现系统性损害并有肺部受累、肾脏受累及出现可触及的紫癜应考虑 MPA 的诊断，尤其是还有 MPO-ANCA 阳性者。肾活检及皮肤或其他内脏活检有利于 MPA 的诊断。部分患者需除外感染性心内膜炎。确定诊断之前，需与 PAN 和 WG 相鉴别。

以下情况有助于 MPA 的诊断：

- ①中老年，以男性多见；
- ②具有上述起病的前驱症状；
- ③肾脏损害表现：蛋白尿、血尿或(及)急进性肾功能不全等；
- ④伴有肺部或肺肾综合征的临床表现；

⑤伴有胃肠道、心脏、眼、耳、关节等全身各器官受累表现；

⑥ANCA 阳性；

⑦肾、肺活检有助于诊断。

5. 鉴别诊断

5.1 PAN: 本病主要累及中型和(或)小型动脉, 无毛细血管、小静脉及微动脉累及, 是一种坏死性血管炎, 极少有肉芽肿; 肾损害为肾血管炎、肾梗死和微动脉瘤, 无急进性肾炎, 无肺出血。周围神经疾患多见(50%~80%), 约 20%~30%有皮肤损害, 表现为痛性红斑性皮下结节, 沿动脉成群出现。ANCA 较少阳性(<20%), 血管造影见微血管瘤、血管狭窄, 中小动脉壁活检有炎性细胞浸润。

5.2 变应性肉芽肿性血管炎(Churg-Strass syndrome): 本病是累及小、中型血管的系统性血管炎, 有血管外肉芽肿形成及高嗜酸细胞血症, 患者常表现为变应性鼻炎、鼻息肉及哮喘, 可侵犯肺

及肾脏，出现相应症状，可有 ANCA 阳性，但以核周型-ANCA 阳性为多。

5.3 WG: 本病为坏死性肉芽肿性血管炎，病变累及小动脉、静脉及毛细血管，偶可累及大动脉，临床表现为上、下呼吸道的坏死性肉芽肿、全身坏死性血管炎和肾小球肾炎，严重者发生肺出血-肾炎综合征，胞质型-ANCA 阳性(活动期阳性率达 88%-96%)。

5.4 肺出血-肾炎综合征(Goodpasture's syndrome): 以肺出血和急进性肾炎为特征，抗肾小球基底膜抗体阳性，肾病理可见基底膜有明显免疫复合物沉积。

5.5 狼疮肾炎: 具有典型系统性红斑狼疮表现，加上蛋白尿即可诊断，肾活检见大量各种免疫复合物沉着，可与 MPA 鉴别。

6. 治疗方案及原则

治疗可分 3 个阶段：诱导期、维持缓解期和治

疗复发。

6.1 诱导期和维持缓解期的治疗

6.1.1 糖皮质激素：泼尼松(龙) $1\text{ mg kg}^{-1}\text{ d}^{-1}$ ，晨顿服或分次服用，一般服用4~8周后减量，等病情缓解后以维持量治疗，维持量有个体差异。建议小剂量泼尼松(龙)($10\sim 20\text{ mg/d}$)维持2年或更长。对于重症患者和肾功能进行性恶化的患者，可采用甲泼尼龙冲击治疗，每次 $0.5\sim 1.0\text{ g}$ 静脉滴注，每日或隔日1次，3次为1个疗程，1周后视病情需要可重复。激素治疗期间注意防治不良反应。不宜单用泼尼松治疗，因缓解率下降，复发率升高。

6.1.2 环磷酰胺：可采用口服，剂量一般 $2.3\text{ mg kg}^{-1}\text{ d}^{-1}$ ，持续12周。亦可采用环磷酰胺静脉冲击疗法，剂量 $0.5\sim 1\text{ g/m}^2$ 体表面积，每月1次，连续6个月，严重者用药间隔可缩短为2~3周，以后每3个月1次，至病情稳定1~2年(或更长时间)可停药观察。口服不良反应高于冲击治疗。用药期间需监测血常规和肝功能、肾功能。

6.1.3 硫唑嘌呤：由于环磷酰胺长期使用不良反应多，诱导治疗一旦达到缓解(通常4~6个月后)也可以改用硫唑嘌呤， $1\sim 2\text{ mg kg}^{-1}\text{ d}^{-1}$ 口服，维持至少1年。应注意不良反应。

6.1.4 霉酚酸酯： $1.0\sim 1.5\text{g/d}$ ，用于维持缓解期和治疗复发的MPA，有一定疗效，但资料较少，且停药可能引起复发。

6.1.5 甲氨蝶呤：有报告甲氨蝶呤 $5\sim 25\text{ mg}$ ，每周1次，口服或静脉注射治疗有效，应注意不良反应。

6.1.6 丙种球蛋白：采用大剂量静脉丙种球蛋白(IVIG) $0.4\text{g kg}^{-1}\text{ d}^{-1}$ ， $3\sim 5\text{ d}$ 为1个疗程，部分患者有效。在合并感染、体弱、病重等原因导致无法使用糖皮质激素和细胞毒药物时可单用或合用。

6.1.7 血浆置换：对于就诊时即已需透析的患者可能有益。由于目前资料尚不充分，应用血浆置换主要根据临床经验，需要谨慎权衡血浆置换可能带来的风险(如深静脉置管相关并发症、感染等)与

其潜在获益之间利弊。当同时出现抗肾小球基底膜抗体、存在严重肺泡出血者或病程急性期存在严重肾脏病变时可考虑血浆置换。

6.1.8 生物制剂：针对肿瘤坏死因子(TNF)- α 、CD20 等的单克隆抗体，主要应用于难治性患者或经常规治疗多次复发患者，部分患者取得较好疗效，但最终疗效还需要更多的临床资料证实。

6.2 暴发性 MPA 治疗

此时可出现肺-肾功能衰竭，常有肺泡大量出血和肾功能急骤恶化，可予以甲泼尼龙和环磷酰胺联合冲击治疗，以及支持对症治疗的同时采用血浆置换疗法。每次置换血浆 2~4L，每天 1 次，连续数日后依情况改为隔日或数日 1 次。该疗法对部分患者有效，不良反应有出血、感染等。血浆置换对肌酐、尿素氮等小分子毒素清除效果差，如患者血肌酐明显升高宜联合血液透析治疗。

6.3 透析和肾移植

少数进入终末期肾功能衰竭者，需要依赖维持

性透析或进行肾移植,肾移植后仍有很少数患者会复发,复发后仍可用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗。

6.4 其他

对有肾损害的患者应严格将血压控制在正常范围内。推荐使用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂。

7. 预后

经治疗 90% 的 MPA 患者能得到改善,75% 的患者能完全缓解,约 30% 的患者在 1~2 年后复发。本病治疗后的 2、5 年生存率大约为 75%、74%。与 PAN 相似,本病的主要死亡原因是不能控制的病情活动、肾功能衰竭和继发感染以及肺脏受累。疾病过程中应密切监测 ESR 水平。MPA 中 ANCA 的滴度与病情活动相关性较差。