

抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎 继发间质性肺病的研究进展

席磊, 白祥梅, 杨柳, 王玲*

新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月3日; 录用日期: 2023年2月28日; 发布日期: 2023年3月6日

摘要

抗中性粒细胞胞质抗体(Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibody, ANCA)相关性血管炎(Anti-neutrophil cytoplasmic Antibodies Associated Vasculitis, AAV)是结缔组织疾病(Connective Tissue Disease, CTD)相关的间质性肺疾病(Interstitial Lung Disease, ILD)的一种, 因其发病机制尚且不能明确, 诊断较为困难, 复发率高等特点, 目前仍需要进一步研究, 本文将从近年来AAV-ILD的发病机制、血清标志物及治疗等方面的研究进展进行系统性论述。

关键词

抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎, 间质性肺疾病, 研究进展

Research Progress of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies Associated Vasculitis Secondary Interstitial Lung Disease

Lei Xi, Xiangmei Bai, Liu Yang, Ling Wang*

The Fourth Clinical College, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 3rd, 2023; accepted: Feb. 28th, 2023; published: Mar. 6th, 2023

Abstract

Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis is a kind of interstitial lung disease related to connective tissue diseases. Due to its unclear pathogenesis, difficult diagnosis and high

*通讯作者。

文章引用: 席磊, 白祥梅, 杨柳, 王玲. 抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎继发间质性肺病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3018-3024. DOI: 10.12677/acm.2023.133428

recurrence rate, further research is still needed. This paper will systematically discuss the pathogenesis, serum markers and treatment of AAV-ILD in recent years.

Keywords

Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies Associated Vasculitis, Interstitial Lung Disease, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

间质性肺疾病(Interstitial Lung Disease, ILD)是一组以弥漫性肺实质、肺泡炎症和间质纤维化为基本病理改变且累及支气管、细支气管、肺泡、肺泡-毛细血管、肺内结缔组织的肺部疾病的总称, 2002年美国胸科学会(ATS)和欧洲呼吸学会(ERS)将ILD主要分为四类, 其中结缔组织疾病(Connective Tissue Disease, CTD)相关的ILD是最为常见的一类, 在CTD-ILD中, 抗中性粒细胞胞质抗体(Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibody, ANCA)相关性血管炎(Antineutrophil cytoplasmic Antibodies associated Vasculitis, AAV)相关的ILD发病率呈现出逐年升高的趋势[1] [2] [3]。AAV主要表现包括显微镜下多血管炎(Microscopic Polyangiitis, MPA)、肉芽肿性多血管炎(Granulomatosis Polyangiitis, GPA)和嗜酸性肉芽肿性多血管炎(Eosinophilia Granulomatosis Polyangiitis, EGPA)等, 蛋白酶3 (antiprotease 3, PR3)和髓过氧化物酶(Myeloperoxidase, MPO)是ANCA主要的靶抗原[4]。流行病学揭示AAV-ILD在亚洲国家的发病率明显高于西方国家, 亚洲国家MPO-ILD比例较高, 而西方国家则以PR3-ILD为主[5] [6]。目前AAV-ILD的发病机制尚且不能明确, 传统药物治疗存在不良反应大, 复发率高等缺陷, 目前仍然需要进一步的研究。本文将从近年来AAV-ILD的发病机制、血清标志物及治疗等方面的研究进展进行系统性论述。

2. AAV-ILD的发病机制

和大多数全身免疫性疾病一样, AAV-ILD有着复杂的发病机制, 很多细胞及补体参与其中, 目前有以下几种假设:

2.1. ANCA在AAV-ILD发病中的作用

ANCA通过诱导中性粒细胞使其活化, 活化后的中性粒细胞释放出毒性颗粒蛋白, 使小血管发生坏死性炎症。首先一些促炎性反应因子如肿瘤坏死因子(TNF)、细菌脂多糖、IL-1 β 、高迁移率族蛋白1(HMGB-1)、补体C5a等途径预激活中性粒细胞, 使中性粒细胞内的ANCA相关自身抗原(MPO、PR3)在细胞膜表面表达[7]。这些预激活的中性粒细胞将在ANCA的作用下进一步完全活化, ANCA与抗原结合, 与此同时ANCA上的Fab段与MPO、PR3结合, FC段与中性粒细胞上的Fc γ R结合, 使中性粒细胞完全活化, 实现信号传导。这种超活化的中性粒细胞导致异常细胞因子、活性氧自由基和溶壁酶等释放, 引起呼吸爆发和脱颗粒, 导致血管内皮细胞的损伤。另一方面, 活化的中性粒细胞会引起中性粒细胞形成胞外诱捕网(Neutrophil Extracellular Traps, NETs), 活化的中心粒细胞将NETs释放到血液当中, 直接进入内皮或间质中, NETs通过活化肺成纤维细胞, 使其分化为肌成纤维细胞, 也有研究提出NETs可能参与了所有可能导致肺纤维化的阶段[8] [9]。在此假说之后, 发现补体可能也在其中起到了一些重要

作用,目前随着对补体、趋化因子等的研究,补体在发病中的地位也随之提升,补体与 ANCA、中性粒细胞之间产生了一系列的作用,在微生物及外源性刺激物作用下,补体 C3 被激活,在一些其他因子的作用下形成 C3 转换酶 C3bBb,充分激活的 C3 导致 C5 的激活, C5 在与膜攻击复合物等因子结合形成 C5 转换酶, C5a 与中性粒细胞表面的 C5a 受体(C5aR)结合,从而激活中性粒细胞,而激活的中性粒细胞通过正反馈进一步促使补体系统激活[10] [11]。一些研究还发现 ANCA 可能在呼吸道局部产生,在 AAV-ILD 患者的诱导痰及肺泡灌洗液(Bronchoalveolar Lavage Fluid, BALF)中检测到 ANCA,提示气道中的 ANCA 可能和循环血中的 ANCA 一样,能够导致 NETs 的产生,从而导致肺纤维化(Lung Fibrosis, LF) [12]。但目前这方面的研究较少,到底使循环血中的 ANCA 渗出,还是呼吸道局部产生 ANCA,还需要更多的研究来论证。

2.2. 反复肺泡出血导致 ILD

AAV 造成肺泡毛细血管炎从而损伤毛细血管,导致肺泡内反复出血,游离的血红蛋白通过氧化还原反应过渡到高氧化状态,损伤肺泡上皮细胞,反复的肺泡上皮细胞损伤和肺泡的自我修复过程中,导致了 ILD,特别是 LF。在肺泡出血的患者的诱导痰和肺泡灌洗液(BALF)中,常常能够检测到含铁血黄素的肺泡巨噬细胞,尤其是一些 AAV 患者出现肺泡出血和亚临床肺泡出血,与此同时还发现抗中性粒细胞胞浆抗体滴度升高。大部分 ANCA 阳性的患者肺活检发现有急性或慢性肺泡出血[13]。有研究表明,对 AAV-ILD 患者长期随访中发现既往肺部 HRCT 表现为肺泡出血的实变区与随后出现的蜂窝肺区域相吻合,其中 GPA (25%~60%)、EGPA (28%),相比 MPA (4%~29%)中更常见,其发生是预后不良的一个因素,死亡率高达 10%~25% [14]。尽管如此,有一部分患者并没有明显弥漫性肺泡出血的证据,这是因为一些亚临床出血被我们忽视了?还是另有其他机制在疾病过程中发挥了作用?

2.3. MPO 与抗 MPO 抗体结合产生次氯酸导致 ILD

MPO-ANCA 与其抗体结合可以使中性粒细胞激活,激活的中性粒细胞产生一系列氧化物质,其中一种为次氯酸,次氯酸一方面可以诱导成纤维细胞增殖,另一方面在局部释放大量水解酶,导致肺组织损害,这可能是 MPA 中出现 ILD 的原因之一。另外,PR3-ANCA 和 MPO-ANCA 能够直接激活 T 细胞和 B 细胞,直接损伤血管内皮细胞,激活肺成纤维细胞,导致 ILD 的发生[10] [15]。MPO 也可以诱发自身免疫反应,在局部释放弹力蛋白酶,而中性粒细胞也含有弹力蛋白酶,这种弹力蛋白酶能够诱导 LF,这种机制在动物实验中已经被证实[16]。

2.4. ILD 可能诱发 ANCA 阳性及 AAV 的发生

越来越多明确诊断为 ILD 的患者,在随诊中逐渐检测出 ANCA 阳性,进而出现 AAV。Wurmann, P 等[17]就发现一些 ILD 患者在诊断后的 0.5~14 年间才监测到 ANCA 阳性。众多研究者们发现以上的一些假说不足以解释这一现象的出现,因此,有学者提出,ILD 的出现导致肺组织出现慢性炎症,可能使中性粒细胞破坏,导致血清中 ANCA 的释放,使机体产生相对应的抗体,继而造成全身多系统的损害[18]。这一假说提出的背景现象在临床上很常见,但具体机制仍需要深入研究,从临床角度来说,ILD 的临床表现和体征是非特异性的,对于 ILD 的患者我们需要从多种不同病因的疾病中去判定,有一些病因比 AAV 更常见,导致了我们对 AAV 的忽视,这提示我们应该对 ILD 患者进行长期随访以排除 AAV-ILD。

3. AAV-ILD 的生物标志物

3.1. CC 趋化因子配体 2 (CCL2)

CCL2 是多种细胞产生的单核细胞趋化剂,包括单核/巨噬细胞、成纤维细胞和上皮细胞。在 IPF 中,

CCL2 通路促进肺部炎症形成, 血管及肌成纤维细胞生成, 从而导致肺纤维化。Shogo M 等[19]通过对 MPA-ILD 患者和单纯 MPA 患者的比较, 发现初始 CCL2 水平在 MPA-ILD 患者中显著高于没有 ILD 的 MPA 患者, 其特异性达到 65%, 敏感性为 88%, 且初始 CCL2 水平与总纤维化评分呈正相关, 这表明初始血清 CCL2 水平与 MPA 患者的 ILD 进展相关, 血清 CCL2 水平可以作为 MPA-ILD 进展的预测生物标志物。但经过 1 年免疫抑制剂治疗后, CCL2 与总纤维化评分之间没有显著相关性, 但在治疗后 CCL2 水平明显高于治疗前, 这需要进一步阐述免疫抑制剂治疗对于 CCL2 的影响。

3.2. 白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)

IL-6 是一种具有多种生物学活性的细胞因子, 能够调节多种细胞功能, 随着人们深入的研究, 发现 IL-6 具有一些生物学特性。Jae Ha L 等[20]对 83 名 ILD 的随访中发现高水平的 IL-6 是 ILD 急性加重和不良预后的独立危险因素, 当把血清 IL-6 作为预测不良事件指标时, 其特异性可达到 80.6%。Krajewska W. J 等[21]发现 IL-6 在 AAV 患者中明显增高, 并与 AAV 的临床表现和实验室检查结果呈正相关, 当 AAV 出现肺部、皮肤、肌肉等受累时, IL-6 呈现出最高水平。Berti, A 等[22]发现高水平的 IL-6 与 PR3-ANCA 阳性及临床症状呈正相关, 完全缓解阶段高水平的 IL-6 是后续严重复发的一个预测因子。IL-6 有望成为 AAV-ILD 的诊断、预测指标, 目前 IL-6 在 AAV-ILD 发病中的具体机制还不十分明确, 仍需要大量研究论证。

3.3. 涎液化糖链抗原-6 (Krebs Von Den Lungen-6, KL-6)

KL-6 主要在 II 型肺泡上皮细胞受损及再生时由 II 型肺泡上皮细胞产生, 在其细胞表面及支气管上皮细胞的外表面表达。近年来, 多项研究发现 KL-6 可能与 ILD、肺部炎症、肿瘤等疾病相关, 谭立明等[23]研究发现血清 KL-6、C 反应蛋白(CRP)、D-二聚体(DD)在 AAV-ILD 患者中高表达, KL-6 在 AAV-ILD 的诊断方面具有较高的价值, 将三者联合检测可显著提高 AAV-ILD 的诊断可靠性。同时相关研究发现 AAV-ILD 患者肺部病变的加重与改善同时伴随着 KL-6 的变化, 因此 KL-6 也可以作为 AAV-ILD 治疗的监测指标, 但 KL-6 在其他 ILD 患者也出现相关表达, KL-6 不能作为 AAV-ILD 与其他类型 ILD 的鉴别指标。

3.4. 肺表面活性蛋白 D (Clinical Significance of Serum Surfactant Protein D, SP-D)

SP-D 是 II 型肺泡上皮细胞及 Clara 细胞分泌的具有降低肺泡表面张力、防止肺泡塌陷的复杂的亲水性脂蛋白, 大量研究表明, SP-D 在 ILD 患者肺泡遭到破坏时大量存在于 BALF 液及血液中, 这可能是由于 SP-D 通透性增加有关, 正常情况下, SP-D 在血液中处于一个相对平衡的状态, 在 ILD 患者肺泡上皮细胞-毛细血管内皮细胞遭到破坏时, SP-D 大量渗透到血液中, 因此, 可在血清中发现 SP-D 水平升高, 进而评价肺损伤程度, ILD 程度越重, SP-D 表达越高。Elhai M 等[24]进行了一项 Meta 分析, 发现 SP-D 在特发性肺间质纤维化(Idiopathic Lung Fibrosis, IPF)及 CTD-ILD 患者中明显升高, SP-D 对于其诊断具有一定意义, 但 SP-D 在肺部肿瘤、肺部感染等疾病中也可出现高表达, 因此, SP-D 仅可作为肺泡损伤的一般标志物, 而不是特定疾病的标志物。目前对于具体 CTD-ILD 疾病中 SP-D 的表达尚缺少大规模研究, AAV-ILD 作为 CTD-ILD 的一种, 以肺毛细血管作为主要损伤部位, 进而对肺组织进行侵犯, 必然造成 SP-D 的表达升高, 这需要更多的临床研究证实。

4. AAV-ILD 的治疗

对于 AAV-ILD 的治疗目前仍然支持诱导缓解(3~6 个月)和维持治疗(18 个月以上)两个阶段, 最近的一些研究主要集中在寻找最有效、最安全的治疗方案上。

在诱导缓解阶段的治疗包括糖皮质激素联合环磷酰胺(CYC)或利妥昔单抗(RTX), 糖皮质激素联合 CYC 作为传统治疗方案, 对于 90% 的 AAV 患者都有效, 但会受到毒性作用的限制, 感染、恶性肿瘤、出血性膀胱炎是 CYC 主要的不良反应。对于活动期的 AAV, 目前的指南建议首先使用大剂量糖皮质激素, 然后逐渐减量, 但对于糖皮质激素减量方案及治疗持续时间还没有统一共识, 但在最近进行的一项对于严重 AAV (肾小球滤过率(GFR) < 50 mL/min 或肺出血)患者关于糖皮质激素使用情况的研究中发现, 低剂量的糖皮质激素和标准剂量的糖皮质激素治疗的疗效没有显著性差异, 但使用低剂量糖皮质激素治疗后的 1 年, 患者出现严重感染的概率显著低于标准剂量糖皮质激素组, 这项研究的最终结论尚未发表, 这可能会在很大程度上改变我们在 AAV 中使用糖皮质激素的情况[25]。另一方面, 环磷酰胺的不良安全性促使研究者们开始研究毒性较小的药物, 如甲氨蝶呤(MTX)和吗替麦考酚酯(MMF), MTX 可用于诱导非严重 AAV 的缓解, MMF 不仅可以应用于维持治疗阶段, 也可以用于诱导缓解阶段, 其效果与 CYC 相差无几, 且不良反应更小, 因而 MMF 被认为是诱导缓解阶段一个优质的选择[26]。

RTX 是一种人/鼠嵌合抗 CD20 的单克隆抗体, 目前已经被推荐作为一线药物, 尤其是复发性、难治性 AAV 及 CYC 毒性积累和禁忌症的患者中, 有着更好的安全性和优越性。2011 年 4 月美国食品和药品管理局(FDA)批准 RTX 联合糖皮质激素作为 CYC 的替代疗法, 在此后的 10 年间, RTX 在诱导缓解病情方面越来越受到临床医师的欢迎[25]。最近的一项研究通过比较 RTX、MMF、CYC 的有效性及其安全性, 证实 RTX、MMF 较 CYC 有更好的诱导缓解率, 但 CYC 表现出更低的复发率, RTX 的严重不良反应率最低, 可能是目前最安全的药物[27]。RTX 目前被提升到前所未有的高度, 美国风湿病学会及血管炎基金会 2021 年最新指南推荐 RTX 作为 AAV 治疗的首选药物, 不仅仅是诱导缓解阶段, 尤其是活动期、严重的 MPA、GPA 患者。还有一些学者提出 RTX 联合低剂量 CYC、低剂量糖皮质激素进行诱导缓解, 证实联合治疗可以减少感染风险及死亡率。血浆置换(PE)在有严重肾功能衰竭或其他治疗无效时被推荐使用[28]。

其他一些新型药物如 C5a 受体拮抗剂 Tavneos 是针对补体途径的治疗, Tavneos 联合低剂量糖皮质激素诱导治疗是有效的, 可以极大限度的减少糖皮质激素的使用, 目前 Tavneos 正在进行三期临床试验, 结果有待公布。其他药物如 T 细胞靶向药物阿仑单抗、阿巴西普, 白细胞介素-6 (IL-6)受体抑制剂托珠单抗, 这些药物正逐渐应用于临床, 其有效性及安全性有待进一步研究。

一旦病情得到缓解, 应立即进入维持治疗阶段, 如果不进行维持治疗, 80%~90% 的患者可能会复发[29]。传统的维持治疗药物是 MTX 或者硫唑嘌呤(AZA), 同时糖皮质激素开始逐渐减量。RTX 用于维持治疗和 AZA 相比, 复发率显著降低, 现在推荐 RTX 作为维持治疗药物代替 MTX 和 AZA, 但对于 RTX 的剂量还没有统一的定论。来氟米特(LEF)被证实是在维持病情缓解方面是有效的, 且复发率较低, 但目前证据有限, LEF 主要作为维持治疗阶段的替代药物。对于 AZA 不耐受的患者, 可以使用 MMF 进行维持治疗, 但复发率相对较高。当再复发时首先考虑使用 RTX 联合低剂量糖皮质激素, Rona M S 等[30]研究发现复发后使用 RTX 联合低剂量糖皮质激素是一个有效且安全的治疗方案。

对于 AAV 出现 ILD, 非特异性间质性肺炎(Nonspecific Interstitial Pneumonia, NSIP)的患者而言, 使用糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗, 遵循上述治疗原则, 而寻常型间质性肺炎(Usual Interstitial Pneumonia, UIP)的患者, 糖皮质激素和免疫抑制剂是不能获益的, 需要使用抗纤维化药物。吡菲尼酮(PFD)和尼达尼布是目前主要的抗纤维化药物, PFD 是全球第一个被批准使用的药物, 它可以作用于 LF 发展的多种途径, 减少生长因子的生成, 减少成纤维细胞的增殖, 能够有效的延缓 LF 的进展速度[31] [32]。尼达尼布具有抗纤维化及抗炎作用, 可以抑制血管内皮生长因子、血小板源生长因子受体、成纤维细胞生长因子受体, 从而延缓 LF 的进展[33]。新英格兰杂志最近的文章建议特发性肺间质纤维化(IPF)患者使用 PFD 或尼达尼布, PFD 可以延缓进行性、未分类的肺纤维化的进展, 但应该找到肺功能改善程度与副作用之

间的平衡关系, 尼达尼布已证实可使不论何种疾病继发的肺纤维化患者 FVC 下降减少一半, 尤其是系统性硬化症(SSc)-ILD 及其他进展型慢性肺纤维化, 而关于治疗时机与免疫抑制剂使用的先后顺序仍存在诸多问题[34]。

5. 结语

目前 AAV-ILD 的发病机制尚不十分明确, 但通过不断地探索其发病机制, 我们可以从中发现一些特异性生物标志物, 这可以为我们早期诊断, 早期干预提供线索, 进一步通过发病机制的明确, 相对应的治疗药物陆续应用于临床, 对于 AAV-ILD 的治疗多了一些选择, 目前主要的治疗仍是糖皮质激素联合免疫抑制剂, RTX 经过一系列临床观察, 目前已成为一线药物, 这对 AAV-ILD 患者提高生存率尤为重要, 未来将会有更多的药物应用于临床。

参考文献

- [1] American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias (2002) This Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) Was Adopted by the ATS Board of Directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **165**, 277-304.
- [2] Liu, G.Y., Ventura, I.B., Achar-Zadeh, N., *et al.* (2019) Prevalence and Clinical Significance of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in North American Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*, **156**, 715-723. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.05.014>
- [3] Maillot, T., Goletto, T., Beltramo, G., *et al.* (2020) Usual Interstitial Pneumonia in ANCA-Associated Vasculitis: A Poor Prognostic Factor. *Journal of Autoimmunity*, **106**, Article ID: 102338. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102338>
- [4] Kim, S.M., Choi, S.Y., Kim, S.Y., *et al.* (2019) Clinical Characteristics of Patients with Vasculitis Positive for Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody Targeting both Proteinase 3 and Myeloperoxidase: A Retrospective Study. *Rheumatology International*, **39**, 1919-1926. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04447-w>
- [5] Sada, K.E., Yamamura, M., Harigai, M., *et al.* (2014) Classification and Characteristics of Japanese Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis in a Nationwide, Prospective, Inception Cohort Study. *Arthritis Research & Therapy*, **16**, R101. <https://doi.org/10.1186/ar4550>
- [6] 张俊, 李弋南, 孙雪娟, 等. 中国东南部地区某市抗中性粒细胞胞质抗体相关血管炎流行病学的回顾性调查[J]. 中国医药指南, 2020, 18(16): 1-5.
- [7] Chen, M. and Kallenberg, C.G. (2010) ANCA-Associated Vasculitides—Advances in Pathogenesis and Treatment. *Nature Reviews Rheumatology*, **6**, 653-664. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.158>
- [8] Chrysanthopoulou, A., Mitroulis, I., Apostolidou, E., *et al.* (2014) Neutrophil Extracellular Traps Promote Differentiation and Function of Fibroblasts. *The Journal of Pathology*, **233**, 294-307. <https://doi.org/10.1002/path.4359>
- [9] Negreros, M. and Flores-Suarez, L.F. (2021) A Proposed Role of Neutrophil Extracellular Traps and Their Interplay with Fibroblasts in ANCA-Associated Vasculitis Lung Fibrosis. *Autoimmunity Reviews*, **20**, Article ID: 102781. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102781>
- [10] Chen, M., Jayne, D. and Zhao, M.H. (2017) Complement in ANCA-Associated Vasculitis: Mechanisms and Implications for Management. *Nature Reviews Nephrology*, **13**, 359-367. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.37>
- [11] Lubbers, R., van Essen, M.F., van Kooten, C., *et al.* (2017) Production of Complement Components by Cells of the Immune System. *Clinical and Experimental Immunology*, **188**, 183-194. <https://doi.org/10.1111/cei.12952>
- [12] Mukherjee, M., Thomas, S.R., Radford, K., *et al.* (2019) Sputum Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in Serum Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Negative Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **199**, 158-170. <https://doi.org/10.1164/rccm.201804-0809OC>
- [13] Borie, R. and Crestani, B. (2018) Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Lung Fibrosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **39**, 465-470. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1669914>
- [14] Sacoto, G., Boukhlal, S., Specks, U., *et al.* (2020) Lung Involvement in ANCA-Associated Vasculitis. *La Presse Médicale*, **49**, Article ID: 104039. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2020.104039>
- [15] Doring, Y., Soehnlein, O. and Weber, C. (2017) Neutrophil Extracellular Traps in Atherosclerosis and Atherothrombosis. *Circulation Research*, **120**, 736-743. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309692>

- [16] Gehrig, S., Duerr, J., Weitnauer, M., *et al.* (2014) Lack of Neutrophil Elastase Reduces Inflammation, Mucus Hypersecretion, and Emphysema, but Not Mucus Obstruction, in Mice with Cystic Fibrosis-Like Lung Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **189**, 1082-1092. <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-1932OC>
- [17] Koenig, C.L. and von Hennigs, I. (2021) Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Vasculitis: Pathophysiology, Diagnosis, and the Evolving Treatment Landscape. *The American Journal of Managed Care*, **27**, S267-S276. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2021.88746>
- [18] 孙忻, 高粹, 黄警, 等. 肺间质病患者血清抗中性粒细胞胞质抗体阳性的临床意义及研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019(7): 526-529.
- [19] Shogo, M., Takuya, K., Hiroko, K., *et al.* (2021) CCL2 Produced by CD68+/CD163+ Macrophages as a Promising Clinical Biomarker of Microscopic Polyangiitis-Interstitial Lung Disease. *Rheumatology (Oxford, England)*, **60**, 4643-4653. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab064>
- [20] Mosakowska, M., Kania, D.B., Szamotulska, K., *et al.* (2021) Assessment of the Correlation of Commonly Used Laboratory Tests with Clinical Activity, Renal Involvement and Treatment of Systemic Small-Vessel Vasculitis with the Presence of ANCA Antibodies. *BMC Nephrology*, **22**, 290. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02495-8>
- [21] Bao, Y., Zhang, W., Shi, D., *et al.* (2021) Correlation between Serum Tumor Marker Levels and Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease. *International Journal of General Medicine*, **14**, 2553-2560. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S310917>
- [22] Xu, F. (2016) Association of Serum Tumor Markers with Interstitial Lung Disease in Patients with or without Connective Tissue Disease: A Cross-Sectional Study.
- [23] 谭立明, 卢晓霞, 张倩, 等. 血清 KL-6、DD 及 CRP 在 ANCA 相关性血管炎合并间质性肺病检测中的临床价值[J]. 中国免疫学杂志, 2021(8): 983-987.
- [24] Elhai, M., Avouac, J. and Allanore, Y. (2020) Circulating Lung Biomarkers in Idiopathic Lung Fibrosis and Interstitial Lung Diseases Associated with Connective Tissue Diseases: Where Do We Stand? *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **50**, 480-491. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.01.006>
- [25] Geetha, D. and Jefferson, J.A. (2020) ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *American Journal of Kidney Diseases*, **75**, 124-137. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.04.031>
- [26] Lourdudoss, C. and Vollenhoven, R. (2014) Mycophenolate Mofetil in the Treatment of SLE and Systemic Vasculitis: Experience at a Single University Center. *Lupus*, **23**, 299-304. <https://doi.org/10.1177/0961203313519158>
- [27] Young, H.L. and Gwan, G.S. (2021) Comparative Efficacy and Safety of Rituximab, Mycophenolate, and Cyclophosphamide in Active Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **59**, 645-653. <https://doi.org/10.5414/CP204024>
- [28] Sharon, A.C., Carol, A.L., Mehrdad, M., *et al.* (2021) 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care & Research*, **73**, 1366-1383.
- [29] Wallace, Z.S. and Miloslavsky, E.M. (2020) Management of ANCA Associated Vasculitis. *BMJ*, **368**, m421. <https://doi.org/10.1136/bmj.m421>
- [30] Rona, M.S., Rachel, B.J., Ulrich, S., *et al.* (2020) Rituximab as Therapy to Induce Remission after Relapse in ANCA-Associated Vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 1243-1249.
- [31] Nathan, S.D., Albera, C., Bradford, W.Z., *et al.* (2017) Effect of Pirfenidone on Mortality: Pooled Analyses and Meta-Analyses of Clinical Trials in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The Lancet Respiratory Medicine*, **5**, 33-41. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30326-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30326-5)
- [32] Shah, P.V., Balani, P., Lopez, A.R., *et al.* (2021) A Review of Pirfenidone as an Anti-Fibrotic in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Its Probable Role in Other Diseases. *Cureus*, **13**, e12482. <https://doi.org/10.7759/cureus.12482>
- [33] Song, J.W., Ogura, T., Inoue, Y., *et al.* (2020) Long-Term Treatment with Nintedanib in Asian Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Results from INPULSIS(R)-ON. *Respirology*, **25**, 410-416. <https://doi.org/10.1111/resp.13647>
- [34] Wijsenbeek, M. and Cottin, V. (2020) Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *The New England Journal of Medicine*, **383**, 958-968. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2005230>