

病例1 Cogan综合征

- 女，8岁
- 低热、消瘦、面色苍黄、耳聋、角膜白斑、皮疹、心脏舒张期杂音
- 检验
正细胞正色素性贫血（中度）
尿正常
ESR、CRP ↑
C3、C4 ↑
IgG、IgA、IgM ↑↑
P-ANCA（—）
C-ANCA（—）
抗心磷脂抗体IgM(±)、IgG(—)

- 耳 神经性耳聋（重度）
- 眼 非梅毒性角膜基质炎
- 胸主动脉MRI
胸部主动脉增强MRA显示
胸降主动脉近段管腔局限性
狭窄、管壁欠完整、受累段
长约5 cm。
考虑为大动脉炎所致

xiao jia qi
28051
F 7Y
20:46
05-AUG-2003
IMAGE 1077
SER 1-30

S.Y.S.U.M.#1
MAGNETOM VISION plus
H-SP VB33G
+ : F A L

AR

Post CM

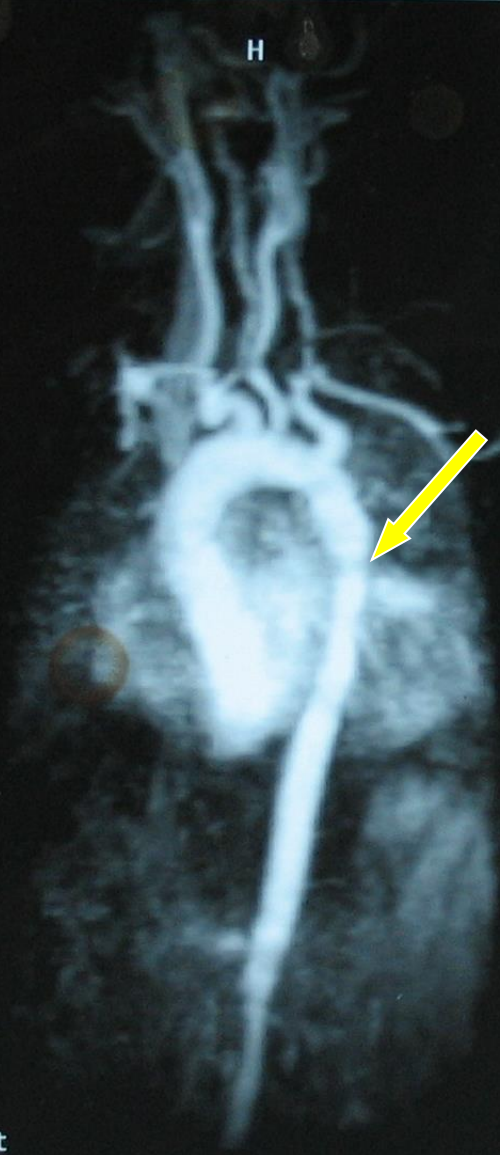
fl3ditn 30
* D

TR 3.2
TE 1.2/1
TA 9.00 s
AC 1

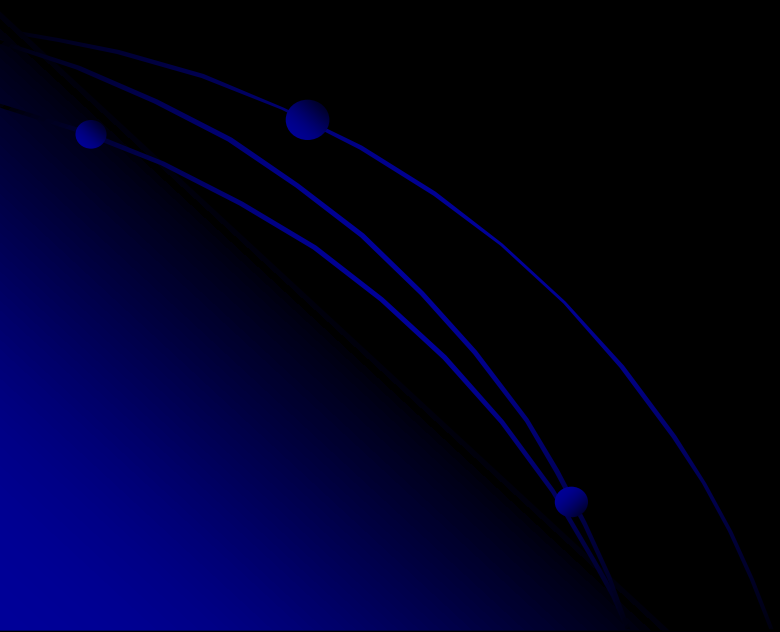
1st

SP -7.4
SL 193.0
FoV 285*380
135 *160
Sag>Cor -30

W 900
C 496



病例2 白塞氏病

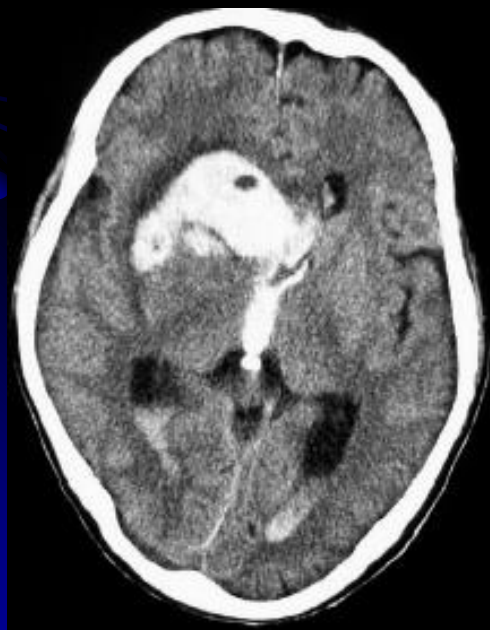
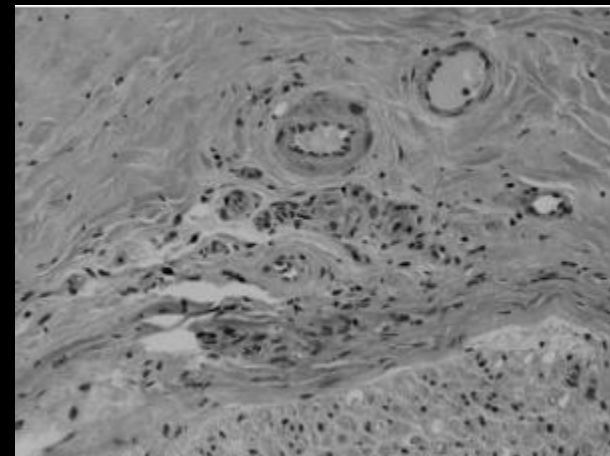
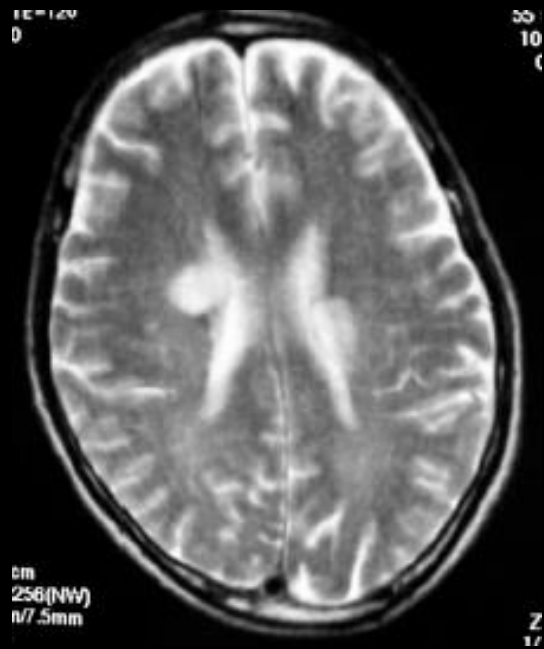


病例3 黄吉儿 CNS血管炎？

- 女，7y，病程2个月
- 反复呕吐2个月，左眼视矇5天
- 病程中发热（中度）12d、
皮疹（风团样，红斑）、消瘦、
高血压（140/120mmHg）
- 肝大
- 神经征 左膝腱反射减弱，双侧巴氏征+
- 眼底 视盘周围部分血管见白鞘，
A狭窄、反光强，A:V=1:2
- 检验 血象、尿、ESR、CRP正常
IgG 高限，C3、C4轻度下降
ANA+(3.9)、抗SSA+、抗DNP+(1:16)
CSF正常
- P-ANCA（+）、C-ANCA（+）
抗心磷脂抗体IgM(±)、IgG(-)
- 病理 皮肤（非特异性炎症）
- 头颅MRI 左侧丘脑、延脑及颈段
脊髓多发病灶，双侧视神经边界欠
清（T1W1低信号，T2W1、T2W1
压水高信号）
意见：脱髓鞘性脑脊髓炎
- 神经科会诊意见：
脱髓鞘性脑脊髓炎与CNS血管炎
鉴别

CNS血管炎

- **CSF** 无菌性脑膜炎表现，中度脑脊液(淋巴)细胞增多，糖 正常，蛋白↑
- **MRI** 多发性、双侧病变，皮质、白质和/或脑(脊)膜
白质病变易误认为脱髓鞘病变
灰质受累要排除多发性硬化；
灰质受累还可为大（小）血管梗塞
- **MRA** 对于诊断CNS血管炎的意义 ？
血管炎病变（节段性狭窄、阻塞、微动脉瘤和血管串珠状），
该病变也存在于非血管炎病变（动脉粥样硬化、血管痉挛、感染等）
- **血管造影** 根据临床实验室检查来解释结果，可协助血管炎诊断，
提示活检部位
- **活检** 诊断CNS血管炎的金标准

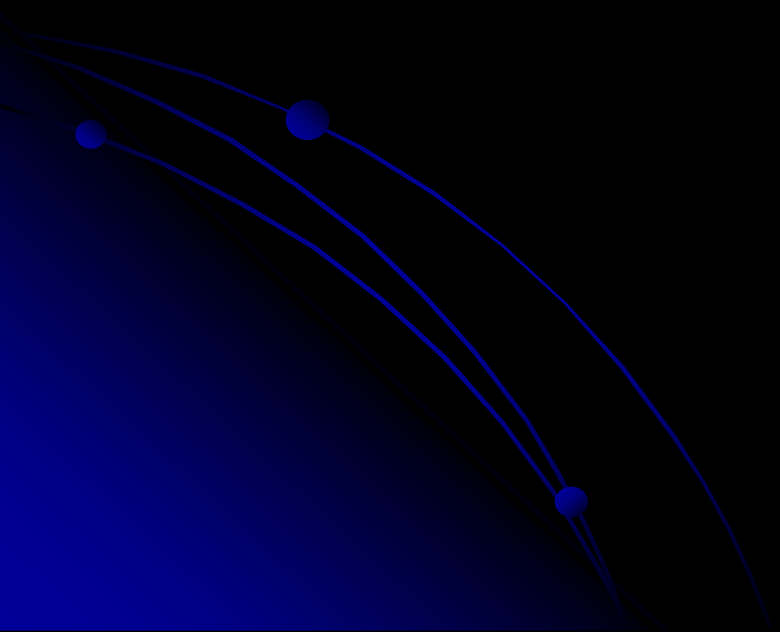


- 56岁CNS血管炎（显微镜性多动脉炎）
- 头痛、结膜充血、发热、四肢麻木，进行性；早期头、脊髓MRI正常
- 2个月后语言困难、右偏瘫。
WBC↑、CRP ↑、BUN 32.9 mg/dl
CT、MRI 双侧脑室旁梗塞
脑血管造影 无异常发现
C3↓、P-ANCA ↑
腓神经活检 血管炎（内皮细胞肥大，围血管炎症）
- 3个月时颅内大出血死亡

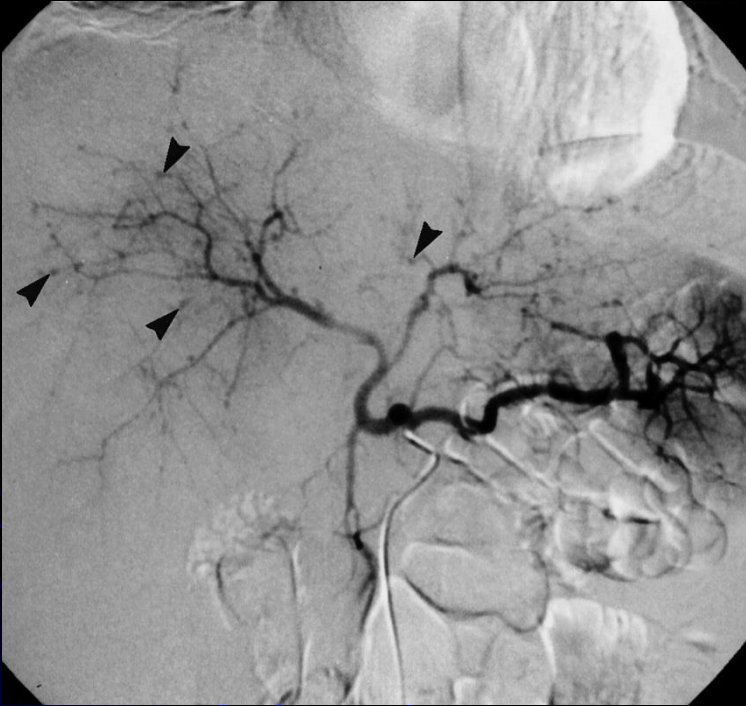
病例4 炎症性肠病/消化道血管炎？

- 男，4月，病程3个多月
- 大便带血
- 生长缓慢
- 发热4次
- 血小板减少 $30 \times 10^9/L$
- 血象、尿常规正常
- ESR、CRP正常
- IgG ， C3、C4
- P-ANCA (+)、C-ANCA (+)
抗心磷脂酯抗体IgM(±)、IgG(-)
- 肠镜 弥散性粘膜糜烂、出血灶（炎症性肠病）

病例5 药物 (PTU)诱导的血管炎



病例6 肝血管炎 结节性多动脉炎 肝脏、肠系膜上动脉

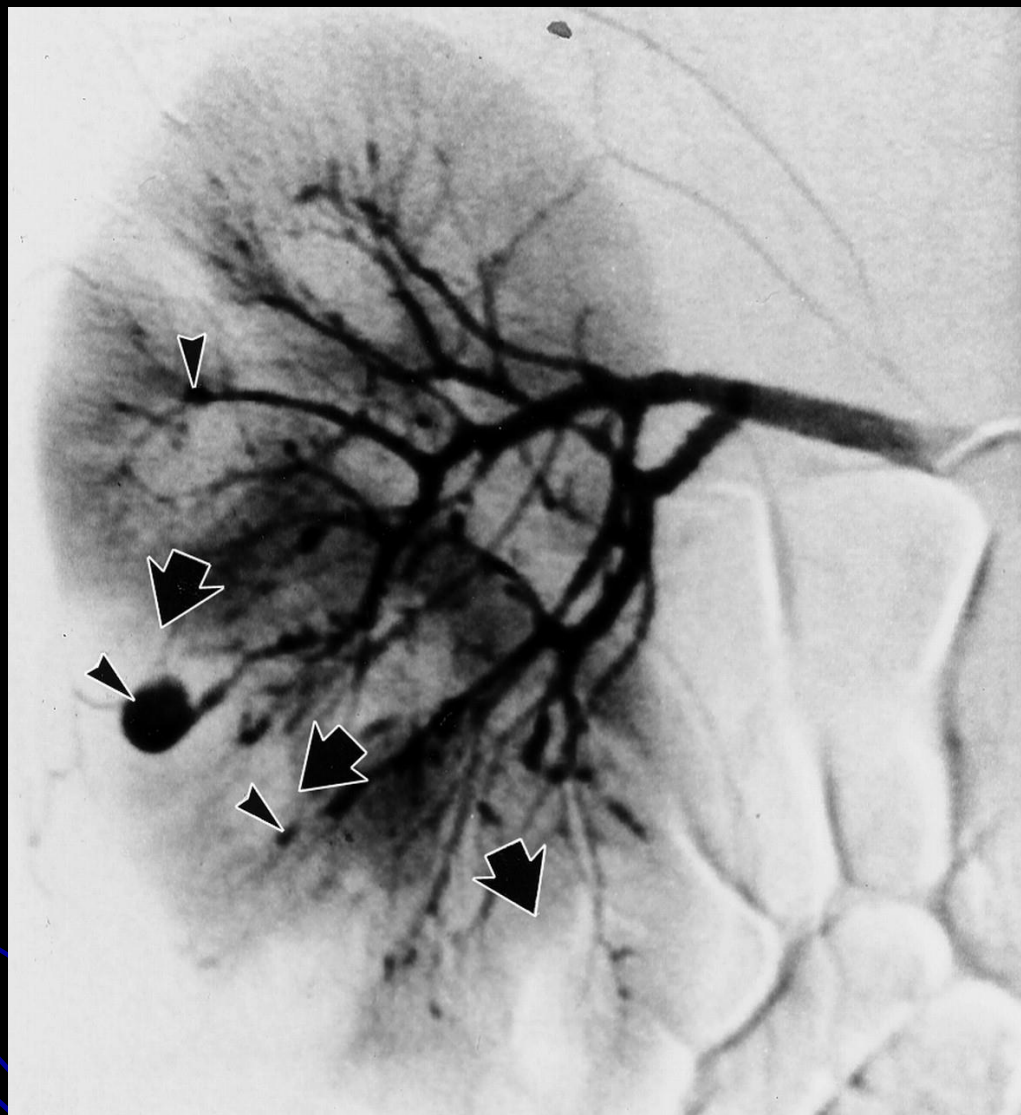


肝动脉造影
肝动脉分支多个微血管瘤



动脉造影
肠系膜上动脉多个微血管瘤

42岁，男，发热、血尿、右腹痛



右肾动脉造影 右肾动脉分支多个微血管瘤（箭头头）
另肾实质病变（源于肾及肾周血肿一箭头）

儿童血管炎

Childhood vasculitis
vasculitides



概 况

- 多样性疾病
- 特征 原发于血管壁的炎症性改变
 - ✓ 多数病例为Self-sustaining
 - ✓ 侵犯各种类型、各种大小的血管
 - ✓ 引起多种临床表现，临床表现决定于被侵犯的组织

血管炎的分类

- 根据发病原因

- *原发

- *继发

- 结缔组织疾病 ---

- 白细胞破碎性血管炎

- 风湿性血管炎

- 系统性红斑狼疮

- 根据侵犯的血管类型

- 大血管、中血管、小血管

Small-Vessel-Vasculitis

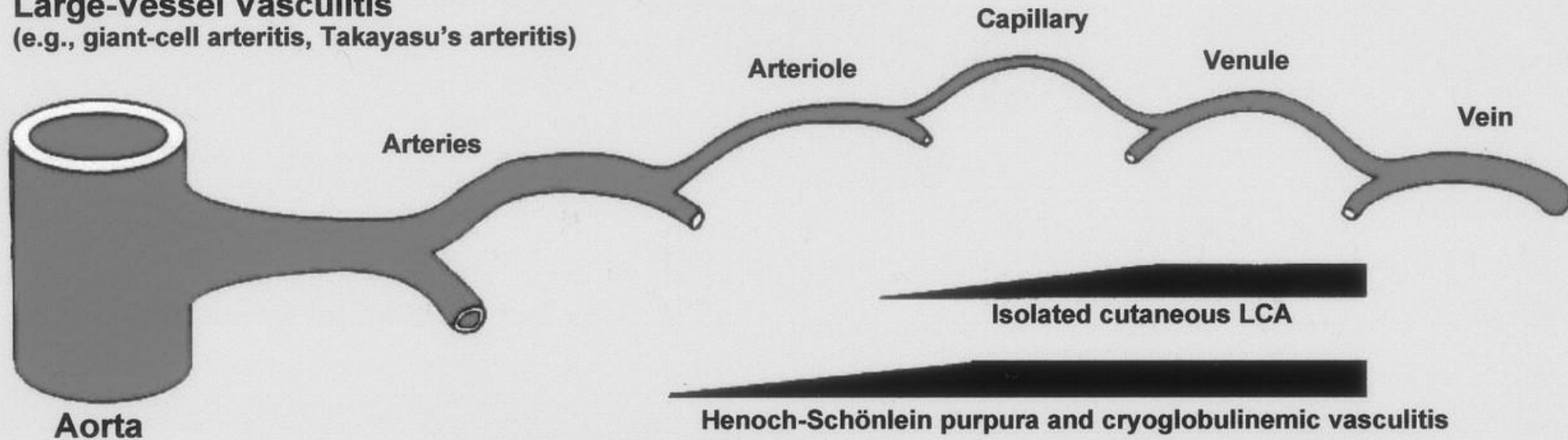
(e.g., microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis)

Medium-Sized-Vessel Vasculitis

(e.g., polyarteritis nodosa, Kawasaki's disease)

Large-Vessel Vasculitis

(e.g., giant-cell arteritis, Takayasu's arteritis)



Microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome

Chapel Hill国际会议血管炎分类（1994）

- 大血管性血管炎
 - 巨细胞（颞）动脉炎
 - 多发性大动脉炎
- 中血管性血管炎
 - 结节性多动脉炎（PAN）
 - 川崎病
- 小血管性血管炎
 - 韦格纳肉芽肿
 - 变应性肉芽肿
 - 显微镜性多动脉炎
 - 过敏性紫癜
 - 原发性冷球蛋白血症性血管炎
 - 皮肤白细胞破碎性血管炎

2005年维也纳国际会议提出的儿童血管炎分类

I 大血管炎	Takayasn（高安氏）动脉炎	
II 中等大小血管炎	儿童期结节性多动脉炎	
	皮肤多动脉炎	
	川崎病	
III 小血管炎	A 肉芽肿性	Wegener's 肉芽肿（WG）
		Churg-strauss综合征
	B 非肉芽肿性	显微镜性多血管炎
		过敏性紫癜
		孤立的皮肤白细胞碎裂性血管炎
IV 其他血管炎		低补体血症荨麻疹血管炎
	白塞氏病	
	继发于感染、肿瘤、药物的血管炎，包括过敏性血管炎	
	孤立的中枢神经系统血管炎	
	Cogan's综合征	
	未分类血管炎	

非感染性小血管炎

- 多数侵犯小动脉、小静脉和毛细血管
- 导致不同类型的疾病
 - ✓ 免疫复合物性血管炎
 - *过敏性紫癜
 - *药物诱发的免疫复合物性血管炎
 - *冷球蛋白血症性或类肿瘤性血管炎
 - ✓ 抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）相关性坏死性血管炎

ANCA相关性血管炎 1

- 寡免疫型

组织损伤，同时无免疫复合物或补体沉积证据

- 血清高滴度ANCA常存在于下列多系统性炎症性疾病患者

- ✓ 韦格纳肉芽肿（WG）

- ✓ 变应性肉芽肿血管炎综合征（CSS）

- ✓ 显微镜性多动脉炎（MPA）

- ✓ 上述疾病的局灶型（寡免疫型坏死性新月体肾炎/

ANCA相关性局灶坏死性新月体肾炎）

ANCA相关性血管炎 2

- 类型 小血管性血管炎
- 发病率 20/1,000,000
- 发病年龄 任何年龄，常见年龄较大人群（55-70y）
- 性别 男= 女
- 临床表现 多样性、非特异性
- 治疗 challenging
- 早期诊断 重要 ——

减少血管炎所致的永久性瘢痕的形成

减少降低肺出血和肾衰竭的发生

ANCA相关性血管炎 3

- 病因学 不明
- 发病机理 有意义的进展
- ✓ 自身免疫性疾病
- ✓ ANCA 以中性粒细胞颗粒和单核细胞溶酶体成分为靶抗原的IgG自身抗体
- ✓ 靶抗原 数种
 - ANCA (PR3) 对蛋白酶3
 - ANCA (MPO) 对髓过氧化物酶
 - 其他ANCA

临床相关

临床意义?

ANCA相关性血管炎 发病机理₁

- ANCA 激活已被细胞因子预激的、细胞表面表达PR3和MPO的中性粒细胞核单核细胞
- 中性粒细胞反应 发生呼吸性爆发、脱颗粒、分泌促炎症因子
- 内皮细胞 对于局部炎症的过程很重要---维持抗凝和抗炎症的环境
- T细胞和单核细胞的募集

ANCA相关性血管炎 发病机理₂ 诱发因素

- 环境和遗传因子

α 1-抗胰蛋白酶（**PR3**的主要抑制因子）与Wegener's 肉芽肿病的关系
携带PiZ基因(α 1-AT缺乏的主要基因)者，病情更重、预后更差！

- 中性粒细胞表面表达**PR3** 与遗传有关

- 一些药物的使用

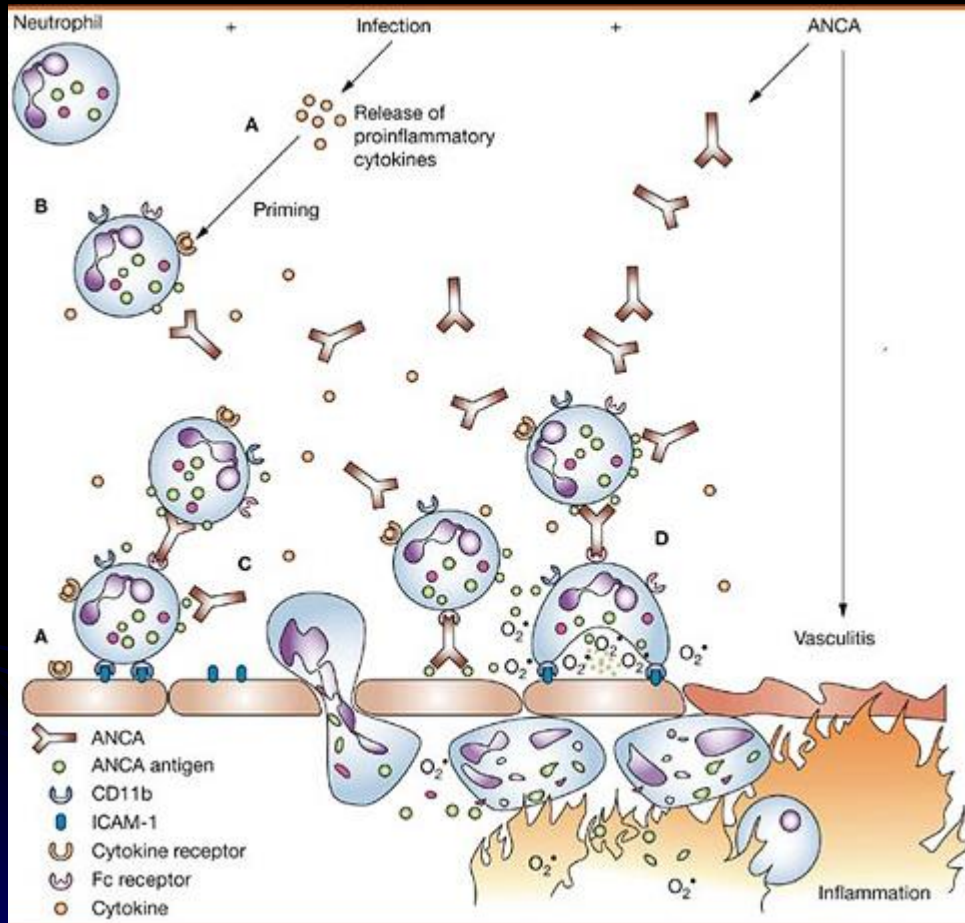
Propylthiouracil (丙基硫氧嘧啶)、Minocycline (米诺环素)

Penicillamine(青霉胺)、Retinoids (类视黄醇)

Leukotriene modifiers (白细胞三烯调节物)

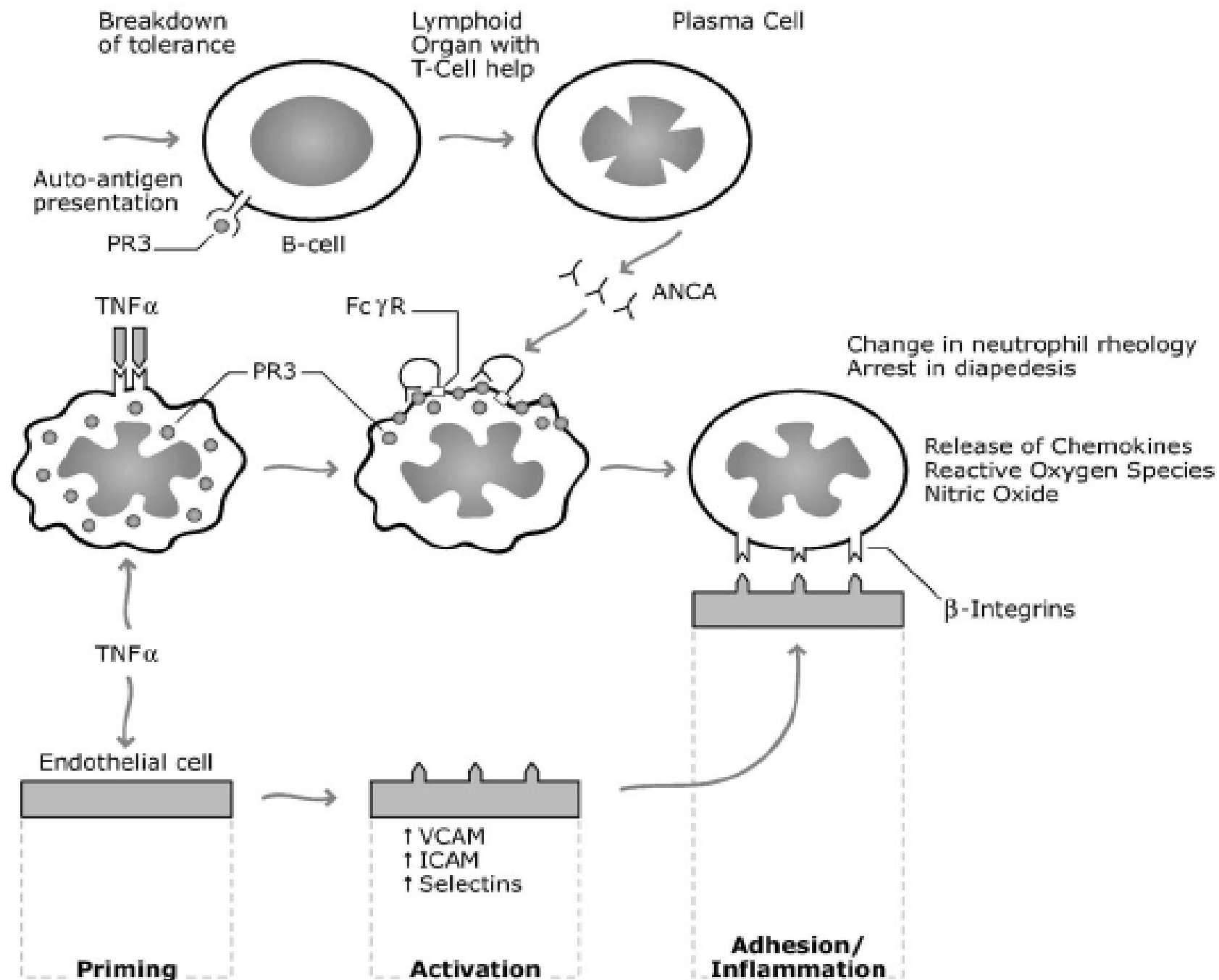
- 感染源 启动，鼻携带金黄色葡萄球菌与 Wegener's 肉芽肿病的复发有关

- 硅的暴露 可导致肉芽肿的形成， \uparrow ANCA相关性血管炎的风险



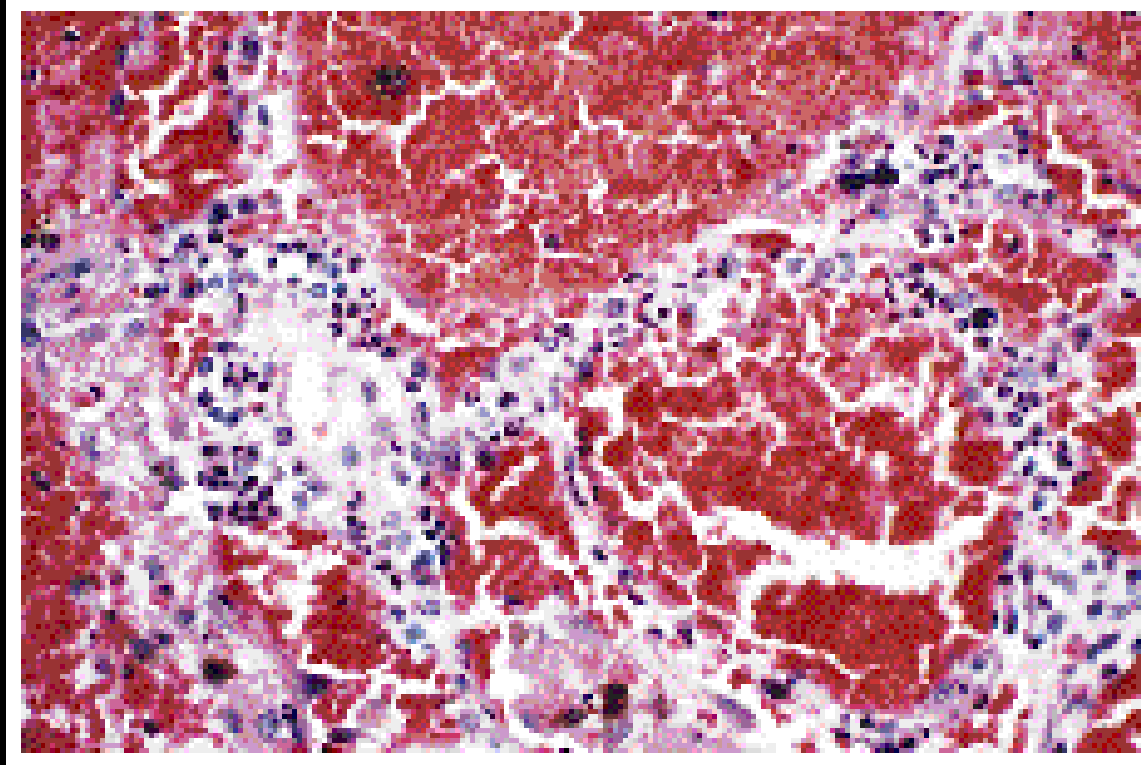
ANCA相关性小血管炎发病机制中 中性粒细胞反应

- 局部或全身感染导致促炎症反应细胞因子和化学增活素（如TNF- α ）的释放，使内皮上粘附分子（如选择蛋白、细胞间粘附分子和血管细胞粘附分子1）的表达上调。
- 中性粒细胞的启动使中性粒细胞粘附分子（CD11b）的表达上调，并导致ANCA抗原从溶酶体中转位至细胞膜。
- ANCA的抗原结合部分与细胞膜上的ANCA抗原结合以及抗体的Fc部位与Fc受体相互作用，激活性中性粒细胞，使中性粒细胞迁移和粘附在血管壁。
- ANCA-介导的中性粒细胞的激活也促使反应性氧自由基的释放，并可能导致中性粒细胞脱颗粒。蛋白水解性酶的释放导致血管炎的发生。（2005）



ANCA相关性小血管炎的病理

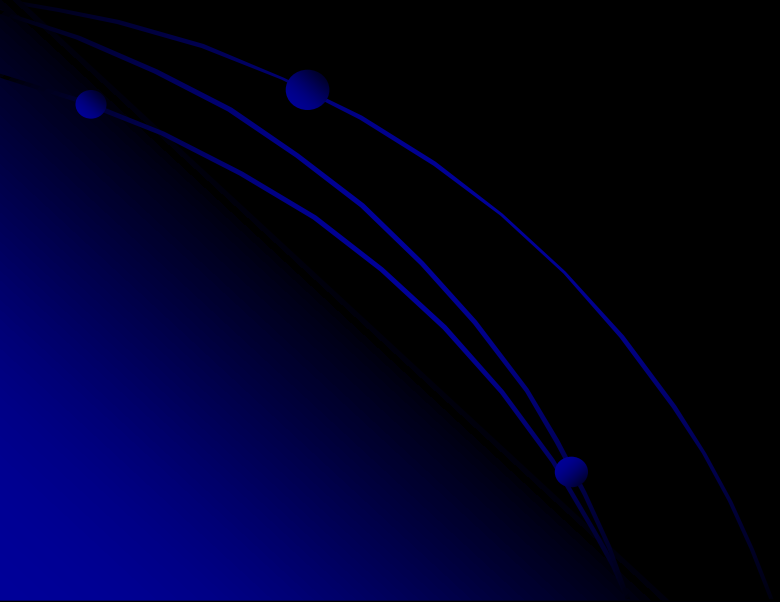
- 毛细血管、小动脉和小静脉的炎症和坏死
- 也可侵犯较大血管
- 肾脏
 - *最初侵犯肾小球，导致局灶性节段性坏死性肾小球肾炎伴随新月体形成，不伴免疫球蛋白沉积（寡免疫性肾小球肾炎）
 - *也可有间质炎症
- 肺 毛细血管，常伴肺出血
- 肉芽肿性病变 见于 Wegener's 肉芽肿病和Churg-Sttass综合征
 - ✓ 肺 受累血管周围大、边界不清的炎症细胞聚集—空洞性结节
 - ✓ 上呼吸道 表现为溃疡
 - ✓ 肾脏肉芽肿 可为整个坏死的肾小球



- 严重咯血的ANCA相关性小血管炎患者，肺出血性肺泡毛细血管炎.
- 肺泡隔中有许多白细胞，肺泡腔中广泛出血. (HE染色，×400)

临床特点1

- 韦格氏肉芽肿病和显微镜性多血管炎
临床很难鉴别
- 非特异性全身症状——
不适、流感样症状、体重减轻.....



● 韦格氏肉芽肿病

- ✓ 局限型
仅累及上呼吸道
- ✓ 全身型
 - * 累及上呼吸道
 - * 肺部表现
 - * 肾脏表现 肾小球肾炎
 - * ANCA种类 PR3

● 显微镜性多血管炎

- ✓ 肾脏表现
- ✓ 肺表现
- ✓ ANCA种类 MPO

临床特点 2 WG and MPA的特异性器官损害

- 肺 45~70% WG(85%), MPA(30%)
- 肾 WG(13%)
- 其他器官
- ✓ 眼 结膜炎、巩膜炎或葡萄膜炎
眼球突出 --- 肉芽肿炎症
视神经血管炎 } 罕见，但并发症严重
视网膜动脉栓塞 } 失明 (8%)
- 肌痛和关节痛 常见
- 非侵蚀性关节炎 28%
- 皮肤病变 50% 紫癜、溃疡和皮下结节
- 心脏 心包炎、冠状动脉炎
- 神经系统 单神经炎、周围神经病变、CNS
- 胃肠道 出血性溃疡、肠穿孔

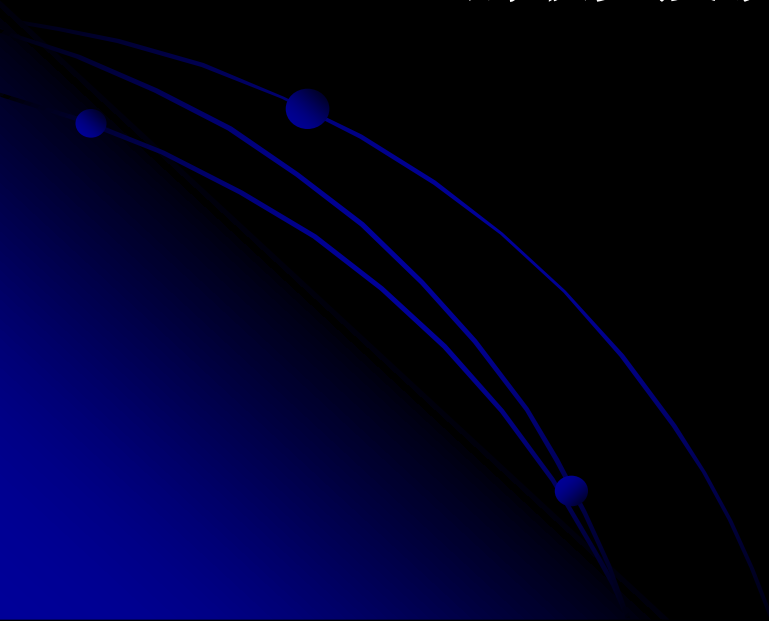
ANCA相关性血管炎 实验室检查1

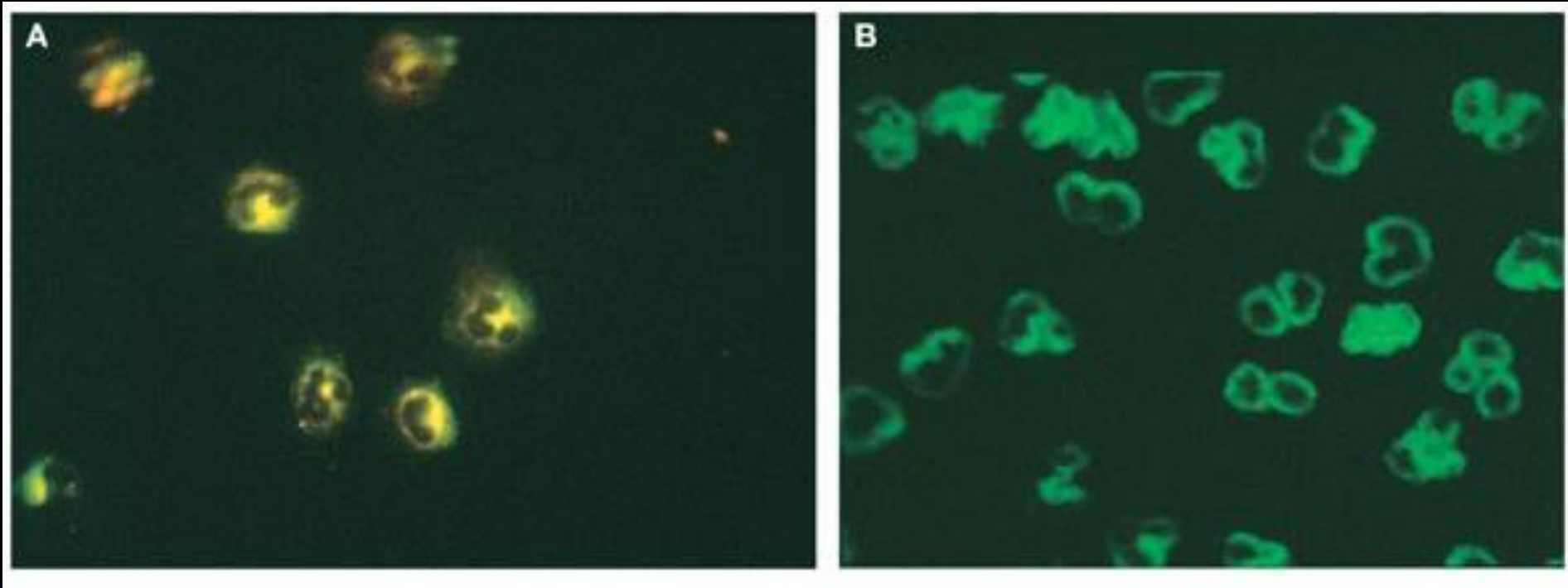
- **常规实验室检查** 非特异性
白细胞增多、血小板增多、正细胞正色素性贫血
炎症标志（**ESR**、**CRP**）升高
CSS患者血嗜酸性粒细胞增多（ $>1.5 \times 10^9/L$ ）、IgE升高
- **尿液分析** 肾脏受累的灵敏性标志 — **RBC**和管型

ANCA相关性血管炎 实验室检查2

- **ANCA** 诊断的有用的指标
高灵敏度(>95%)、高特异性 (98%)

方法：免疫荧光法 (IRF)
酶联免疫吸附法 (ELISA)





- A 韦格氏肉芽肿患者血清标本，乙醇固定的中性粒细胞的细胞浆成分，间接免疫荧光染色（ANCA—PR3）。特征性荧光形态：胞浆内呈粗大颗粒状、不均匀分布（胞浆型c-ANCA）
- B 核周荧光形态（ANCA—MPO）：荧光沿细胞核周围呈线条状分布（环核型p-ANCA）

Table 1 Disease associations of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies against proteinase 3 and myeloperoxidase.

ANCA-associated vasculitides	Sensitivity (%)	
	PR3-ANCA	MPO-ANCA
Wegener's granulomatosis	70–80	10
Microscopic polyangiitis	30	60
Idiopathic crescentic glomerulonephritis	30	64
Churg–Strauss syndrome	<5	40

Table 1 Prevalence of ANCA Positivity in Rheumatic Diseases

	C-ANCA (% positive)	P-ANCA (% positive)
Wegener's granulomatosis	85	10
Microscopic polyangiitis (MPA)	15-45	45-80
Renal-limited MPA	25	65
Churg-Strauss granulomatosis	10	60
Polyarteritis nodosa	5	15

表 2 297 例血清 ANCA 阳性检出率与临床疾病的关系

临床疾病诊断	ANCA 阳性例数	靶抗原		阳性检 出率(%)	阳性百 分比(%)
		PR3	MPO		
川崎病	15	8	7	5.05	57.69
过敏性紫癜	4	3	1	1.35	15.39
红斑性狼疮	3	2	1	1.01	11.54
肾病综合征	2	1	1	0.67	7.69
原发性小血管炎	1		1	0.34	3.85
Wegener's 肉芽肿	1		1	0.34	3.85
总计	26	14	12	8.75	100

许洪平 何威逊 田国力 (上海交通大学附属儿童医院 上海 200040)

抗中性粒细胞胞浆抗体特异性靶抗原的检测在儿科临床中的应用

辅助检查 胸X线检查

- 肺出血——弥漫性肺阴影



辅助检查 组织活检

- 目的 确定诊断
- ✓ 肾脏活检 对诊断最有帮助的部位
- ✓ **WG患者** 鼻咽或经气管进行组织活检—非特异性炎症
- ✓ 肺活检 开放性操作，
要求特殊染色以及病原体培养，
以排除可产生肉芽肿、血管炎和坏死性病变的感染

肺一肾综合征的鉴别诊断

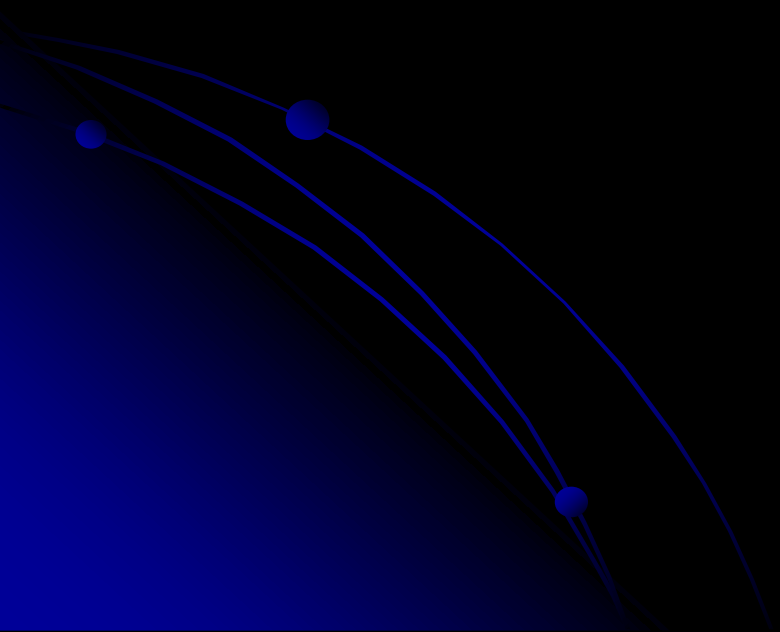
Disease	Vasculitis	Granulomata	ANCA status
WG	+	+	PR3-ANCA
MPA	+	—	MPO-ANCA
CSS	+	+	MPO-ANCA(50%)
Goodpasture's disease	+	—	偶+(10~38%)
SLE	+	—	偶+
Henoch-Schonlein purpura	+	—	—
Behcet's disease	+	—	—
Infection	偶+(SBE)	—	—

治疗 1

- 早期诊断和治疗（在永久性瘢痕形成之前）
- 不治疗者 2年内死亡率 80%
- 治疗
 - ✓ 根据疾病阶段和严重程度，考虑疾病损害以及治疗相关性毒性反应采取相应的治疗方法
 - ✓ 机会感染
 - 常见，应预防性使用抗真菌药物和卡氏肺囊虫药物
- 疗程 目前认为最少2年

治 疗 2

European Vasculitis Study Group
(EUVAS)



治疗 诱导治疗

- 缓解后持续3个月
- 药物
- ◆ 泼尼松龙

*1 mg/kg (<80mg)

*快速减量--

2周后减 50% (0.5 mg/kg)

第8周减至 0.25 mg/kg

- ◆ 环磷酰胺

*每日口服途径 2 mg/kg/d po, (<200mg) × 3 mths

*CTX冲击 10次, 15 mg/kg.次, iv × 6 mths

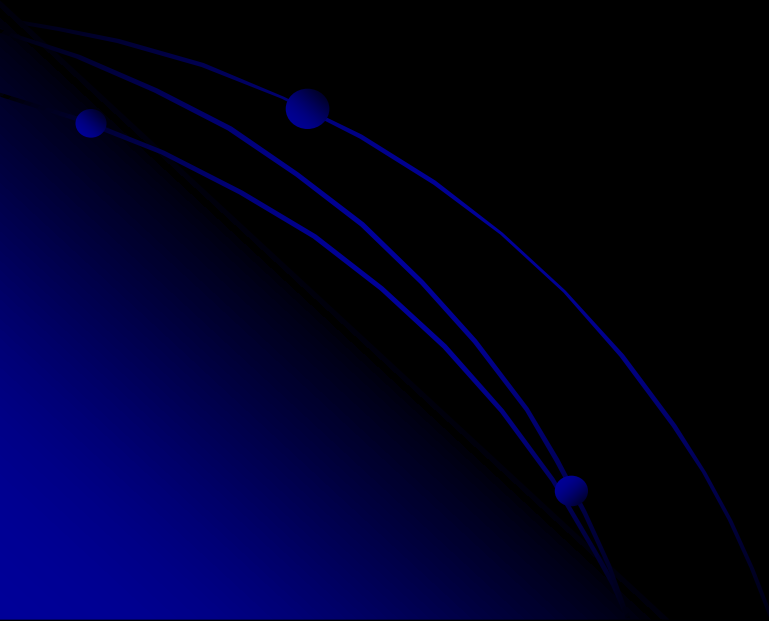
(效果与口服相似, 不良反应较轻, 但复发的机会可能高于口服法)

! MTX 代替CTX进行诱导治疗, 复发率增加

紧急时辅助疗法

血Cr >500 $\mu\text{mol/L}$ 和/或肺出血 ——

血浆置换有效



治疗 维持治疗

- 泼尼松龙 5-10 mg/d
- 硫唑嘌呤 1.5 mg/kg/d (<200mg)

可用麦考酚酯替代 1g bid

! 硫唑嘌呤在维持疾病缓解方面与CTX效果相仿，且不良反应较少

- 甲氨喋呤 20-25 mg/wk (血Cr >170umol/L禁用)
- 同时使用复方新诺明

复发时治疗

复发的诊断---

- ✓ 症状重现
- ✓ 炎性标志(CRP, ESR)升高
- ✓ ANCA阳转，或滴度升高（ANCA持续阳性这复发风险高）
- ✓ 血尿和/或尿中管型重现
- ✓ 血Cr升高

- 严重复发--- 重新开始诱导治疗
- 较轻的复发--- 增加糖皮质激素用量

治疗进展 频复发和耐药者

- 标准的诱导治疗 10%患者不缓解
- 常复发需要不断使用CTX者 临床治疗困难
- 治疗新进展中确定有效者
- ✓ **CD20 B cell depleting antibody**
rituximab 利妥昔单抗、美罗华(CD20人鼠嵌合性单克隆抗体)
- ✓ **T cell depleting polyclonal antibody**
antithymocyte globulin 抗胸腺细胞球蛋白
- ✓ 免疫抑制剂 **Deoxyspergualin** 脱氧精胍菌素
(成功应用于肾移植后抗排斥治疗)
- ✓ 其他新型免疫抑制剂 在器官移植中疗效乐观

预后

- 存活率 5年, 70-80%
- 早期死亡 机会性感染
- 预后不良的因素---
- ✓ 年龄大
- ✓ 肺出血
- ✓ 严重肾脏疾病

谢谢!

