

抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎肺损伤

何依婷*, 罗征秀#

重庆医科大学附属儿童医院呼吸科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年3月14日; 录用日期: 2025年4月7日; 发布日期: 2025年4月14日

摘要

ANCA相关性血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)是一种以小血管受累为主,同时也伴有中血管受累,以坏死性小血管炎为主要病理表现并伴随着全身多系统累及的异质性自身免疫性疾病。作为全身性疾病,肺的累及是AAV最常见的受累器官之一,同时,肺受累也是AAV预后不佳的重要指标。本综述将对ANCA相关性血管炎肺损伤的流行病学、机制、临床特点、治疗进行讨论。

关键词

ANCA相关性血管炎, 间质性肺疾病, 抗中性粒细胞胞浆抗体

Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis-Related Lung Injury

Yiting He*, Zhengxiu Luo#

Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Department of Respiratory Medicine in Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 14th, 2025; accepted: Apr. 7th, 2025; published: Apr. 14th, 2025

Abstract

ANCA-associated vasculitis (AAV) is a heterogeneous autoimmune disease with mostly small vessels

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 何依婷, 罗征秀. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎肺损伤[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1637-1648.
DOI: 10.12677/acm.2025.1541102

involvement, but also medium vessels, and the main pathological manifestation is necrotizing small vasculitis which is accompanied with systemic multi-system involvements. As a systemic disease, the lung is one of the target organs commonly involved in AAV, which predicts increased mortality. This review discusses the epidemiology, mechanism, clinical features, and treatment of lung injury in ANCA-associated vasculitis.

Keywords

ANCA-Associated Vasculitis, Interstitial Lung Diseases, Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies

Copyright © 2025 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. 介绍

抗中性粒细胞抗体(Anti-neutrophil cytoplasm antibody, ANCA)是对中性粒细胞以及单核细胞的细胞质(c-ANCA)和核周(p-ANCA)区域中的多种抗原具有反应性的物质[1]-[4]。其主要抗原分别是髓过氧化物酶(MPO)以及蛋白酶 3 (PR3), MPO 是 p-ANCA 的主要靶抗原, 而 PR3 是 GPA 患者 c-ANCA 的主要靶抗原。ANCA 相关性血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)是一种以小血管受累为主, 同时也伴有中血管受累, 以坏死性小血管炎为主要病理表现并伴随着全身多系统累及的异质性自身免疫性疾病。AAV 在临床上根据临床及病理特点可分为显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)、肉芽肿多发性血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA)、嗜酸性肉芽肿多发性血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)三种临床综合征[5]。其肺损伤通常会有五种主要表现, 分别是坏死性肉芽肿性炎(肺结节)、气管支气管炎、肺血管炎的表现、间质性肺炎以及哮喘[6]。

2. 流行病学

目前, AAV 的患病率约为 300/百万人, 年发病率为 13~20/百万人[7]。肺部受累在 MPA 患者中的占比约 30%~50%; 67%~85%的 GPA 患者也会出现肺损伤; 而 EGPA 患者约 60%会出现, 其中 95%都会出现哮喘[6]。AAV-ILD 发病率在不同临床类型以及人种中都有所差距[8]。据报道, 高达 45%的 MPA 患者, 而仅有 23%的 GPA 患者出现 ILD。抗 MPO 抗体是与 ILD 相关的主要 ANCA 亚型, 约占 46%~71%, 而抗 PR3 抗体见于 0%~29%的患者[8]。亚洲与欧洲患者相比, ILD 发病率更高, 可能与亚洲患者中 MPO 抗体阳性占比大相关[9] [10]。在一项纳入了 207 人的系统评价中发现 DAH 的发病率为 8%~36% [11]。DAH 在 MPA 患者中更常见, 发病率约为 25%~60% [12], 而 GPA 患者为 22%~30%, 在 EGPA 患者中更为罕见, 发病率仅为 3%~4% [13] [14]。AAV 患者 DAH 复发率为 10%~30% [15] [16]。在儿童患者中, 以女性患儿为主, 大多在青春期起病, 诊断的中位年龄约为 10.7~14 岁, 确诊中位时间通常为 2 个月[17]。AAV 儿童的发病率在不同地区的研究中有差异, 但相同的是近年来各地区发病率均有上升[18] [19]。国外研究发现, 儿童期的 AAV 患者以 GPA 多见[20], 但国内多个单中心研究均提示, 我国患儿以 MPA 为主[21]-[24]。

3. 病因学

目前 AAV 发生的确切原因仍不清楚, 但据现有的研究显示, 它也是受遗传学、环境因素以及先天性和获得性免疫系统反应的多因素影响[25] [26]。

3.1. 易感基因

关于 AAV 发病与基因关系的研究, 科学家们一开始着眼于潜在致病基因中单核苷酸多态性(SNPs)的研究, 分析了与覆盖约 90%人类基因组的全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS) [27]。Paul A. Lyons 博士等人研究显示, GPA 和 MPA 之间具有遗传区别, 其中, GPA 与 HLA-DP、SERPINA1、PRTN3 和 SEMA6A 相关联, 而 MPA 主要与 HLA-DQ 相关。这个结果也就证实了, GPA 和 MPA 是不同的两种自身免疫性综合征[28]。在 EGPA 中, MPO-ANCA 阳性和 ANCA 阴性亚群, 在出现嗜酸性粒细胞增多和哮喘表型的位点相似; 但两个亚群与 HLA-DQ、IL-5 和 GPA33 的相关性不同。两个 EGPA 亚群之间的遗传差异支持了该综合征基于 ANCA 的二分法。ANCA 阳性疾病通常表现为血管炎的特征, 而 MPO-ANCA 阳性与其密切相关, 而 ANCA 阴性疾病表现出较高的嗜酸性表现, 可能与黏膜屏障功能障碍有关[29]。

黏蛋白 5B (MUC5B)基因编码黏蛋白 5B 前体蛋白, 有助于气道黏液的产生, 于呼吸道清洁以及防御细菌中发挥作用[9] [30]。MUC5B 启动子基因多态性是特发性肺纤维化(IPF)最强的基因危险因素, 至少 50%IPF 的患者该基因阳性[31] [32]。同时, MUC5B 变异已被证明与类风湿性关节炎-ILD 和纤维化性超敏性肺炎相关[32]。在日本的一项研究中发现, 与健康对照组相比 MUC5B 启动子 rs35705950 突变在 AAV-ILD 患者中有增高。同时, 该突变也是 IPF 最强的易感突变基因[33]。

在我国的一些研究中也发现了 Toll 样受体 2 (TLR-2 597T/C)基因的多态性易诱发我国北方汉族人群的 MPA, 同时该基因的多态性可能我国广西汉族人群中 AAV 患者蛋白尿的发生率、血红蛋白水平相关 [34] [35]。在薛超等人的研究中报道了转化生长因子 β -1 基因(TGF- β -1 509C/T)多态性虽然与广西汉族人群 AAV 肾损害的发病无关, 但它可能是 AAV 患者出现重度蛋白尿、中及重度系膜增生和肾小管间质损害程度的易感基因[36]。未来关注基因型 - 表型、基因型 - 预后和药物基因组学的研究可能会提高我们对 AAV 的理解, 并完善我们的患者管理方法。

3.2. 感染

一些学者提出 ANCA 是与靶抗原(如 PR3)的肽链互补的肽链(complementary PR3, cPR-3)所引发自身免疫反应的产物[37]。在 cPR-3 抗原诱发的基础上, 研究者发现, 金黄色葡萄球菌具有类似 cPR-3 的肽, 因此, 从理论上讲, 这种微生物的感染可能会引发或增强对 cPR3 的肽类似物的免疫反应, 这反过来会导致特异性抗体与 PR3 反应。既往的研究表明, PR3-ANCA GPA 患者中有 60%~70%鼻腔中慢性携带着金黄色葡萄球菌, 这种慢性携带状态与复发的风险增加有关, 尤其是存在具有很强免疫刺激能力的产 TSST-1 的金黄色葡萄球菌情况下[38]-[40]。

3.3. 药物

药物导致的 AAV 是属于药物导致血管炎(drug-induced vasculitis, DIV) [41]的一部分, 丙基硫氧嘧啶, 米诺环素, 别嘌醇等已经被明确可以导致 AAV [42], 疫苗的接种也可能导致 AAV 的产生, Muhammad Tariq Shakoore 等[43]报道一名既往肾功能正常的 78 岁女性中, 在接种辉瑞 COVID-19 疫苗后出现 ANCA 相关性血管炎。与原发性 AAV 的靶抗原大多为 MPO 或者 PR3 不同的是, 药物导致的 AAV 所针对的抗原也包括别的中性粒细胞颗粒蛋白, 例如天青素, 组织蛋白酶 G, 弹性蛋白酶或乳铁蛋白[44]。

3.4. 环境因素

AAV 累及肺部导致肺血管炎, 可能与外源性吸入物质有关, 虽然目前没有明确的证据。以前的流行病学研究表明, ANCA 血管炎与粉尘和重金属(即二氧化硅, 汞和铅)的高度暴露之间存在显著关联。GPA

患者还报告了吸入烟雾, 农药和碳氢化合物的强烈职业暴露[26]。在许多的报道中, 季节也是 AAV 发病的高危因素, 大多数的研究支持冬季是疾病的高发期, 但该结论仍有争议[7]。

4. 发病机制

AAV 患者自身抗体的产生源于机体免疫 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞对自身中性粒细胞胞浆中的 MPO、PR3 的免疫耐受消失, 其中 EGPA 比较明确, 主要是由 TH2 驱动的疾病[14]。而 ANCA 可以活化中性粒细胞, 被 ANCA 激活的中性粒细胞定位于脆弱的微血管床, 在那里它们诱导损伤并释放自身抗原, 供抗原提呈细胞呈递, 效应 T 细胞识别抗原, 从而介导进一步损伤[45]。同时, 在动物实验和临床观察中都发现了补体系统尤其是旁路途径也参与疾病的发生与发展, 其中 C5a 至关重要[46]。

4.1. 中性粒细胞胞外陷阱(NETs)

中性粒细胞胞外陷阱(NETs)已被证明在 AAV 的发病机理中起重要作用。NETs 是指活化的中性粒细胞释放的 DNA 组蛋白和其他蛋白质所组成的网状结构, 在 ANCA 相关性血管炎的发病、疾病活动、纤维化以及血栓形成中都有重要作用[9] [47]。其他免疫细胞的参与使中性粒细胞脱粒同时伴随着染色质的解聚, 最终导致血管损伤和缺血, 在肺中表现为肺泡毛细血管炎。这种效应是通过过量的细胞因子产生、活性氧(ROS)的释放、裂解酶以及 NETs 的形成, 从而引起组织不断损害的恶性循环[48] [49]。凋亡中性粒细胞的清除能力受损也可能导致自身抗原长时间暴露于循环抗原提呈细胞。在 NETs 形成过程中伴随着中性粒细胞的死亡, 这种新型的死亡方式被称为 NETosis [50]。NETs 可以在 NETosis 的过程中捕获和中和病原体, 但同时 NETs 相关的细胞毒性蛋白有破坏宿主细胞的能力[51], 还能激活血小板[52], 这也是 AAV 可以引起肺血栓形成的原因之一。携带白介素-17 (IL-17)的 NETs 已被证明可以触发人肺成纤维细胞的激活和分化为肌成纤维细胞[53]。

4.2. 抗 MPO 抗体

在体外试验中已显示, 抗 MPO 抗体在可引起中性粒细胞的氧化爆发, 激活 MPO 会和次氯酸(HOCl)的产生, 从而对内皮细胞造成损伤。这些由抗 MPO 抗体产生的活性氧(ROS), 在高水平的情况下具有细胞毒性, 而由于 ROS 的促增殖特性, 低水平的 ROS 可诱导成纤维细胞增殖[54]。在 MPO 与抗 MPO 抗体反应中产生的 HOCl, 会导致氧化应激(Oxidative stress), 触发成纤维细胞增殖和远端肺实质中的细胞外基质沉积[54] [55], 这可能是 MPO 引发肺纤维化的机制。而且在某些情况下, 抗 MPO 抗体可以通过激活丝裂原激活的蛋白激酶途径来促进成纤维细胞的增殖细胞损伤。此外, MPO 抗体的存在会触发自身免疫反应, 导致中性粒细胞的激活, 活化中性粒细胞会在局部释放蛋白水解酶以及 NETs, 均会导致肺组织的损伤[9]。

4.3. 粘蛋白 5B (MUC5B)

粘蛋白 5B 导致 IPF、RA-ILD 的机制是相同的[32]。MUC5B 启动子区域的 rs35705950 中等位基因 (T)与粘蛋白 5B 的过度表达有关[9]。虽然 MUC5B 失调导致肺纤维化发展的确切机制目前尚不清楚, 但 MUC5B 过表达可能导致粘液纤毛功能障碍、颗粒保留和远端肺修复机制的破坏, 导致慢性纤维增生和再生过程, 导致蜂窝囊肿的形成[30] [56]。

4.4. 反复肺泡出血

反复发生的肺泡出血可能会导致肺部纤维化, 这也是 AAV 相关性 ILD 产生的可能机制。游离的血红蛋白可以通过血红蛋白的氧化为氧化态, 从而诱导肺泡上皮损伤[57]。然而, 这一理论与临床大多数的

肺纤维化是在血管炎发展之前发生的情况相矛盾。出现这种矛盾的原因可能有两个方面。首先, 疾病的发展存在个体差异, 部分患者在早期阶段, 免疫系统的异常激活可能在血管炎症状明显之前就已经引发了肺纤维化。其次, 目前关于肺泡出血与肺纤维化因果关系的研究大多依赖于回顾性分析, 样本选择和观察时间点的局限性可能导致结论出现偏差。目前有人提出, 肺纤维化本身可以在慢性炎症过程中由于中性粒细胞的破坏而诱导 MPO-ANCA 的产生导致, 这可能解释了部分患者 ILD 发作后才有 ANCA 的出现[8]。

4.5. 补体旁路途径(Complement Alternative Pathway, cAP)

既往对于补体的关注相对不足, 但 AAV 患者在临床常规检查中发现血浆中缺乏补体(如 C3 和 C4), 间接表明了 AAV 发病过程中存在补体消耗, 从而大多数临床医生得出结论, 补体系统对 AAV 病理生理学至关重要[58]。ANCA 导致的 NETosis 以及激活的中性粒细胞均可以激活补体旁路途径[59] [60]。C_{5a} 作为连接炎症反应和凝血系统的补体, 在 AAV 发病机制中至关重要[46]。过敏性毒素 C_{5a} 不仅激活中性粒细胞, 还激活血管内皮细胞, 促进其收缩, 增加血管通透性[61]-[63]。ANCA 诱导的中性粒细胞的激活导致 C_{5a} 的产生, 反过来, C_{5a} 增强了中性粒细胞的招募, 进一步启动和放大炎症反应[46] [64]。

5. 临床特征

5.1. 临床表现

AAV 累及肺部可出现弥漫性肺泡出血(DAH)、坏死性肉芽肿性炎(肺结节)、气管支气管炎、间质性肺疾病(ILD)、哮喘五种表现。其中坏死性肉芽肿性炎(肺结节)、气管支气管炎是 GPA 的临床特征性表现; DAH 是源于肺部的小血管炎, 在 MPA 患者中更常发生, 发病率约为 25%~60%; ILD 一组以肺泡单位的炎症和间质纤维化为基本病变的肺部疾病的总称, 又称为弥漫性实质性肺疾病, 也是在 MPA 尤其是抗 MPO 抗体阳性的 MPA 患者中多见; 而哮喘是 EGPA 的特征性表现[6] [65] [66]。

进行性呼吸困难和干咳是 AAV 相关的间质性肺损害的主要临床表现[67] [68], 也可以出现肺炎、肺泡出血和咯血, 部分患者也可以没有任何呼吸系统的临床表现, 而仅有影像学的异常; 有部分 AAV 患者可以仅表现为特发性间质性肺炎[69]。在一项研究中有 15 例(27%)以 ILD 起病的患者会进展为进行性肺纤维化[70]。PR3-ANCA 阳性的血管炎的主要累及上呼吸道, 与 MPO-ANCA 相比, 它影响下呼吸道和肾脏的频率较低[71]。一些研究发现, 与非 MPA-ILD 的患者相比, MPA-ILD 患者的全身受累程度较轻, 即血沉率较低, 血红蛋白水平较高, 弥漫性肺泡出血、周围神经和肾脏受累的频率较低[72] [73]。

5.2. 实验室检查

疾病活动时, 通常会出现正细胞正色素贫血(炎性)、白细胞的增多、炎症指标升高(CRP、ESR、PLT)、D 二聚体的升高以及血小板增多, 而降钙素原在不合并感染时通常是正常的[74] [75]。血清 II 型肺泡细胞表面抗原(KL-6)的检测在 AAV 中也是有意义的。许多研究表明, 与不合并 ILD 的 AAV 患者相比 AAV-ILD 患者 KL-6 升高具有临床意义[76] [77], 同时, 升高的血清 KL-6 滴度, 也可以反应 AAV 患者 ILD 的活动情况, 高水平的 KL-6 可预示疾病结局不良[78] [79]。CCL2 是由各种细胞产生的单核细胞趋化剂, 研究发现 MPA 合并 ILD 患者的血清 CCL2 水平显著高于未合并 ILD 的 MPA 患者, 血清 CCL2 水平高的 MPA 患者可能并发 ILD [80]。以 ILD 起病的患者, 血清中更高的肺表面活性蛋白-D (SP-D)与进展为 PPF 可能相关[70]。检测患者血清 ANCA 抗体的种类及滴度也十分重要, 高滴度的抗体可能预示着患者可能出现预后不良表现[67]。

通过纤维支气管镜获取肺泡灌洗液检查会发现淋巴细胞性或嗜酸性肺炎, 在肺泡出血的病例中,

肺泡灌洗液检查是金标准。EGPA 作为主要由 TH2 驱动的疾病, 因此对活动性 EGPA 患者支气管肺泡灌洗(BAL)和外周血的 TH2 细胞的分析显示, 与非活性 EGPA 相比, 嗜酸性粒细胞特异性介质, 即白细胞介素-5 (IL-5)的表达会增加[14]。

5.3. 病理学检查

肺组织活检在 MPA 中主要表现为肺毛细血管炎, GPA 和 EGPA 表现为肉芽肿性炎[81]。AAV 肺毛细血管炎, 主要为中性粒细胞炎症和毛细血管壁纤维蛋白样坏死, 可导致红细胞外渗, 随后的气体交换损伤[82]。AAV 肉芽肿活检可发现中性粒细胞性微脓肿、纤维蛋白样坏死、栅栏组织细胞和巨噬细胞形成肉芽肿性炎[83]。

5.4. 影像学表现

Peining Zhou 等[84]以 204 位成年 AAV 患者为研究对象进行 CT 检查发现大部分患者(159/204)主要表现为 UIP, 在 MPA 患者中 UIP 更常见, GPA 患者更多表现为 NSIP 和 OP, 而 EGPA 患者更多的则是未分类肺炎表现。日本的一项人群队列研究中, 150 例未经治疗的 MPA 患者 97%的患者在 HRCT 上显示了至少 1 种肺部异常, 其中包括 66%的肺间质受累。磨玻璃样改变是最常见, 网状结构、小叶间隔增厚和蜂窝状改变也常被发现。气道的改变表现为细支气管炎、支气管壁增厚或支气管扩张[85]。在 GPA 的 HRCT 表现中更多发现的是肺部的结节, 也有病例报道多在边缘区发现类似肺梗死的不规则楔形实变, 也有阶段性支气管壁增厚、支气管扩张以及磨玻璃样改变[86]。

5.5. 肺功能检查

作为评估肺受累情况及程度的重要手段, 肺功能检查是 AAV 患者重要的检查项目之一。一项纳入 22 名韦格纳肉芽肿病患者的研究[87]发现, 超过 50%气道受累患者的 FEV1%和最大呼气流速有减少。大多合并 ILD 的 AAV 患者表现为限制性肺通气障碍及扩散功能障碍。一项 41 名患者的肺功能测试[88]观察到, 24%的患者有肺部症状, 并且相同百分比的患者表现出 DLCO 下降, 且 FEV1%减少至仅 10% [89]。合并哮喘的 AAV 患者肺功能同常规的哮喘患者, 表现为可逆性的气道阻塞, 同时 DLCO 不变或者增加[6]。

6. 治疗

在 2021 年美国风湿病/血管炎学会(ACR)和 2022 年欧洲抗风湿联盟(EULAR)提出的针对 ANCA 相关性血管炎的治疗中都将治疗分为了诱导缓解期和维持期两部分。目前针对 AAV 的治疗主要包括: 糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂、静脉输注丙种球蛋白以及血浆置换等。目前利妥昔单抗(RTX)在该病治疗中的地位提高并超过环磷酰胺(CTX)。同时基于 EGPA 发病机制的不同, EULAR 2022 年年会上提出针对 C5a 受体以及抗 IL-5 的治疗方案。由于使用了激素和免疫抑制剂, 为了防止机会性感染, 预防性使用磺胺类抗生素也是必要的[90]。

奥马珠单抗(omalizumab)是一种 IgE 单抗可以抑制 IgE 驱动的嗜酸性粒细胞脱颗粒, 并可能导致嗜酸性粒细胞凋亡[14], 两个小样本量回顾性分析发现, 使用奥马珠单抗可以减少 EGPA 合并哮喘患者激素的使用量[91] [92], 但由于激素使用量的减少和疾病复发高度相关等因素, 目前暂未推荐奥马珠单抗的使用。

针对出现 DAH 的患者, CTX 及 RTX 的疗效差异仍具有争议。在 John H [93]等人的随机双盲试验中发现, 两者在诱导缓解期对肺泡出血患者的疗效未见差异, 然而在一项更大型的研究[94]中发现 RTX 的疗效更优。最新的研究表明作为重症 AAV 患者辅助治疗手段的血浆置换, 在 DAH 患者治疗中疗效未见

明显差异[94]。

对于 AAV-ILD 的患者, 有研究表明在 PR3-ANCA 阳性的复发性疾病患者及维持期治疗中, 利妥昔单抗更优于环磷酰胺[95]。如果出现了纤维化的表现同时不伴有严重的疾病活动, 可以选择同特发性肺纤维化一样的治疗。尼达尼布可以导致成纤维细胞增殖和活化的信号通路中断; 哌非尼酮可以通过影响成纤维细胞增殖和纤维化相关蛋白和细胞因子来抗纤维化[96] [97]。

7. 总结

ANCA 相关性血管炎常累及肺部, 而肺部受累也与死亡率的增加相关, 目前肺部受累的临床表现研究比较完善, 但缺乏对 AAV 出现肺损伤的高危因素的探索。同时目前关于儿童 ANCA 相关性血管炎的研究也较少, 对儿童期发病的患者的生命全程研究更是甚少。未来可增加探究幼年起病与成年起病患者纳入前瞻的研究, 关注临床特征、治疗及预后的差异。在临床特征方面, 可以比较儿童与成人患者呼吸道症状的发生率和严重程度, 例如咯血和呼吸困难, 以及肺部影像学表现, 如肺部浸润影和空洞形成在不同年龄段的频率和特点。在治疗方面, 可以探讨儿童与成人在免疫抑制剂和糖皮质激素使用剂量、治疗周期上的最佳方案差异, 特别是儿童由于生长发育的特点, 药物副作用的发生情况需要特别关注。在预后方面, 可以追踪不同起病年龄患者的复发率、生存率以及肺功能的长期变化, 分析影响预后的关键因素, 从而为临床精准治疗提供依据。

参考文献

- [1] Sundqvist, M., Gibson, K.M., Bowers, S.M., Niemietz, I. and Brown, K.L. (2020) Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA): Antigen Interactions and Downstream Effects. *Journal of Leukocyte Biology*, **108**, 617-626. <https://doi.org/10.1002/jlb.3vmr0220-438rr>
- [2] Charles, L.A., Caldas, M.L.R., Falk, R.J., Terrell, R.S. and Jennette, J.C. (1991) Antibodies against Granule Proteins Activate Neutrophils in Vitro. *Journal of Leukocyte Biology*, **50**, 539-546. <https://doi.org/10.1002/jlb.50.6.539>
- [3] Niles, J., McCluskey, R., Ahmad, M. and Arnaout, M. (1989) Wegener's Granulomatosis Autoantigen Is a novel Neutrophil Serine Proteinase [See Comments]. *Blood*, **74**, 1888-1893. <https://doi.org/10.1182/blood.v74.6.1888.1888>
- [4] Falk, R.J. and Jennette, J.C. (1988) Anti-neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies with Specificity for Myeloperoxidase in Patients with Systemic Vasculitis and Idiopathic Necrotizing and Crescentic Glomerulonephritis. *New England Journal of Medicine*, **318**, 1651-1657. <https://doi.org/10.1056/nejm198806233182504>
- [5] 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>
- [6] Sacoto, G., Boukhilal, S., Specks, U., Flores-Suárez, L.F. and Cornec, D. (2020) Lung Involvement in Anca-Associated Vasculitis. *La Presse Médicale*, **49**, Article ID: 104039. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2020.104039>
- [7] Zhao, W., Wang, Z., Shi, R., Zhu, Y., Zhang, S., Wang, R., et al. (2022) Environmental Factors Influencing the Risk of Anca-Associated Vasculitis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 991256. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.991256>
- [8] Sebastiani, M., Manfredi, A., Vacchi, C., et al. (2020) Epidemiology and Management of Interstitial Lung Disease in AN-CA-Associated Vasculitis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **124**, 221-231.
- [9] Kadura, S. and Raghu, G. (2021) Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Interstitial Lung Disease: A Review. *European Respiratory Review*, **30**, Article ID: 210123. <https://doi.org/10.1183/16000617.0123-2021>
- [10] Furuta, S., Chaudhry, A.N., Hamano, Y., Fujimoto, S., Nagafuchi, H., Makino, H., et al. (2014) Comparison of Phenotype and Outcome in Microscopic Polyangiitis between Europe and Japan. *The Journal of Rheumatology*, **41**, 325-333. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130602>
- [11] West, S., Arulkumaran, N., Ind, P.W. and Pusey, C.D. (2013) Diffuse Alveolar Haemorrhage in Anca-Associated Vasculitis. *Internal Medicine*, **52**, 5-13. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.8863>
- [12] Karras, A. (2018) Microscopic Polyangiitis: New Insights into Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **39**, 459-464. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673387>
- [13] Unizony, S., Villarreal, M., Miloslavsky, E.M., Lu, N., Merkel, P.A., Spiera, R., et al. (2016) Clinical Outcomes of Treatment of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (Anca)-Associated Vasculitis Based on ANCA Type. *Annals of the*

- Rheumatic Diseases*, **75**, 1166-1169. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208073>
- [14] White, J. and Dubey, S. (2023) Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Review. *Autoimmunity Reviews*, **22**, Article ID: 103219. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103219>
 - [15] Lin, Y., Zheng, W., Tian, X., Zhang, X., Zhang, F. and Dong, Y. (2009) Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Complicated with Diffuse Alveolar Hemorrhage. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, **15**, 341-344. <https://doi.org/10.1097/rhu.0b013e3181b59581>
 - [16] Martínez-Martínez, M.U., Oostdam, D.A.H. and Abud-Mendoza, C. (2017) Diffuse Alveolar Hemorrhage in Autoimmune Diseases. *Current Rheumatology Reports*, **19**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0651-y>
 - [17] Jariwala, M. and Laxer, R.M. (2020) Childhood GPA, EGPA, and MPA. *Clinical Immunology*, **211**, Article ID: 108325. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.108325>
 - [18] Sacri, A., Chambaraud, T., Ranchin, B., Florkin, B., See, H., Decramer, S., *et al.* (2015) Clinical Characteristics and Outcomes of Childhood-Onset Anca-Associated Vasculitis: A French Nationwide Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **30**, i104-i112. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv011>
 - [19] Grisaru, S., Yuen, G.W.H., Miettinen, P.M. and Hamiwka, L.A. (2009) Incidence of Wegener's Granulomatosis in Children. *The Journal of Rheumatology*, **37**, 440-442. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090688>
 - [20] Bernardi, S., Seugé, L. and Boyer, O. (2022) Anca-Associated Vasculitis in Children. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **38**, 66-69. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac265>
 - [21] 丁桂霞, 赵非, 吴红梅, 等. 儿童抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎两例分析[C]//浙江省医学会儿科学分会, 江苏省医学会儿科学分会, 上海市医学会儿科学分会. 第十三届江浙沪儿科学术会议暨 2016 年浙江省医学会儿科学学术年会论文汇编. 南京: 南京医科大学附属南京儿童医院, 2016: 970.
 - [22] 邹丽霞, 卢美萍, 徐益萍, 等. 肺脏受累的儿童抗中性粒细胞胞浆抗体相关小血管炎 8 例临床回顾分析[C]//浙江省医学会儿科学分会. 2018 年浙江省医学会儿科学分会学术年会论文汇编. 杭州: 浙江大学医学院附属儿童医院, 2018: 176-177.
 - [23] 邹丽霞, 卢美萍, 徐益萍, 等. 儿童抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎 10 例病例系列报告[J]. 中国循证儿科杂志, 2020, 15(4): 297-301.
 - [24] 刘京祺, 李永珍, 帅兰军, 等. 儿童抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎临床特征分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2024, 26(8): 823-828.
 - [25] Nakazawa, D., Masuda, S., Tomaru, U. and Ishizu, A. (2018) Pathogenesis and Therapeutic Interventions for Anca-Associated Vasculitis. *Nature Reviews Rheumatology*, **15**, 91-101. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0145-y>
 - [26] Alba, M., Jennette, J. and Falk, R. (2018) Pathogenesis of Anca-Associated Pulmonary Vasculitis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **39**, 413-424. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673386>
 - [27] Alberici, F., Martorana, D., Bonatti, F., *et al.* (2014) Genetics of ANCA-Associated Vasculitides: HLA and beyond. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **32**, S90-S97.
 - [28] Haubitz, M., Dhaygude, A. and Woywodt, A. (2009) Mechanisms and Markers of Vascular Damage in Anca-Associated Vasculitis. *Autoimmunity*, **42**, 605-614. <https://doi.org/10.1080/08916930903002503>
 - [29] Trivioli, G., Marquez, A., Martorana, D., Tesi, M., Kronbichler, A., Lyons, P.A., *et al.* (2022) Genetics of Anca-Associated Vasculitis: Role in Pathogenesis, Classification and Management. *Nature Reviews Rheumatology*, **18**, 559-574. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00819-y>
 - [30] Biondini, D., Cocconcelli, E., Bernardinello, N., Lorenzoni, G., Rigobello, C., Lococo, S., *et al.* (2021) Prognostic Role of MUC5B Rs35705950 Genotype in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) on Antifibrotic Treatment. *Respiratory Research*, **22**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01694-z>
 - [31] Salvati, L., Palterer, B. and Parronchi, P. (2020) Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *The New England Journal of Medicine*, **383**, 958-968.
 - [32] Juge, P.A., Lee, J.S., Ebstein, E., *et al.* (2018) MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 2209-2219.
 - [33] Namba, N., Kawasaki, A., Sada, K., Hirano, F., Kobayashi, S., Yamada, H., *et al.* (2019) Association of MUC5B Promoter Polymorphism with Interstitial Lung Disease in Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **78**, 1144-1146. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214263>
 - [34] 韦素珍. 广西汉族人群 Toll 样受体 2(TLR2)基因多态性与 ANCA 相关性小血管炎相关研究[D]: [硕士学位论文文]. 南宁: 广西医科大学, 2016.
 - [35] Wu, Z., Xu, J., Sun, F., Chen, H., Wu, Q., Zheng, W., *et al.* (2014) Single Nucleotide Polymorphisms in the Toll-Like Receptor 2 (TLR2) Gene Are Associated with Microscopic Polyangiitis in the Northern Han Chinese Population. *Modern*

- Rheumatology*, **25**, 224-229. <https://doi.org/10.3109/14397595.2014.950034>
- [36] 项新. 广西汉族人群 TGFβ1 基因-509C/T 多态性与 ANCA 相关性系统性小血管炎肾损害相关关系的研究[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西医科大学, 2007.
- [37] Pendergraft, W.F., Preston, G.A., Shah, R.R., Tropsha, A., Carter, C.W., Jennette, J.C., *et al.* (2003) Autoimmunity Is Triggered by CPR-3(105-201), a Protein Complementary to Human Autoantigen Proteinase-3. *Nature Medicine*, **10**, 72-79. <https://doi.org/10.1038/nm968>
- [38] Tadema, H., Heeringa, P. and Kallenberg, C.G. (2011) Bacterial Infections in Wegener's Granulomatosis: Mechanisms Potentially Involved in Autoimmune Pathogenesis. *Current Opinion in Rheumatology*, **23**, 366-371. <https://doi.org/10.1097/bor.0b013e328346c332>
- [39] Stegeman, C.A., Tervaert, J.W.C., Sluiter, W.J., Manson, W.L., de Jong, P.E. and Kallenberg, C.G.M. (1994) Association of Chronic Nasal Carriage of *staphylococcus Aureus* and Higher Relapse Rates in Wegener Granulomatosis. *Annals of Internal Medicine*, **120**, 12-17. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-1-199401010-00003>
- [40] Popa, E.R., Stegeman, C.A., Abdulahad, W.H., van der Meer, B., Arends, J., Manson, W.M., *et al.* (2007) Staphylococcal Toxic-Shock-Syndrome-Toxin-1 as a Risk Factor for Disease Relapse in Wegener's Granulomatosis. *Rheumatology*, **46**, 1029-1033. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem022>
- [41] Fathallah, N., Ouni, B., Mokni, S., Baccouche, K., Atig, A., Ghariani, N., *et al.* (2019) Vascularites médicamenteuses: À propos d'une série de 13 cas. *Therapies*, **74**, 347-354. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.07.005>
- [42] Weng, C. and Liu, Z. (2019) Drug-induced Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Chinese Medical Journal*, **132**, 2848-2855. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000539>
- [43] Shakoor, M.T., Birkenbach, M.P. and Lynch, M. (2021) Anca-Associated Vasculitis Following Pfizer-Biontech COVID-19 Vaccine. *American Journal of Kidney Diseases*, **78**, 611-613. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.06.016>
- [44] Yu, F., Chen, M., Gao, Y., Wang, S., Zou, W., Zhao, M., *et al.* (2007) Clinical and Pathological Features of Renal Involvement in Propylthiouracil-Associated Anca-Positive Vasculitis. *American Journal of Kidney Diseases*, **49**, 607-614. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.01.021>
- [45] Kitching, A.R., Anders, H., Basu, N., Brouwer, E., Gordon, J., Jayne, D.R., *et al.* (2020) Anca-Associated Vasculitis. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, Article No. 71. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0204-y>
- [46] Chen, M., Jayne, D.R.W. and Zhao, M. (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>
- [47] Misra, D.P., Thomas, K.N., Gasparyan, A.Y. and Zimba, O. (2021) Mechanisms of Thrombosis in Anca-Associated Vasculitis. *Clinical Rheumatology*, **40**, 4807-4815. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05790-9>
- [48] Falk, R.J., Terrell, R.S., Charles, L.A. and Jennette, J.C. (1990) Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies Induce Neutrophils to Degranulate and Produce Oxygen Radicals *in Vitro*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **87**, 4115-4119. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.11.4115>
- [49] Kessenbrock, K., Krumbholz, M., Schönermarck, U., Back, W., Gross, W.L., Werb, Z., *et al.* (2009) Netting Neutrophils in Autoimmune Small-Vessel Vasculitis. *Nature Medicine*, **15**, 623-625. <https://doi.org/10.1038/nm.1959>
- [50] Thiam, H.R., Wong, S.L., Wagner, D.D. and Waterman, C.M. (2020) Cellular Mechanisms of Netosis. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, **36**, 191-218. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-020520-111016>
- [51] Clark, S.R., Ma, A.C., Tavener, S.A., McDonald, B., Goodarzi, Z., Kelly, M.M., *et al.* (2007) Platelet TLR4 Activates Neutrophil Extracellular Traps to Ensnare Bacteria in Septic Blood. *Nature Medicine*, **13**, 463-469. <https://doi.org/10.1038/nm1565>
- [52] Fuchs, T.A., Brill, A., Duerschmied, D., Schatzberg, D., Monestier, M., Myers, D.D., *et al.* (2010) Extracellular DNA Traps Promote Thrombosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 15880-15885. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005743107>
- [53] Frangou, E., Vassilopoulos, D., Boletis, J. and Boumpas, D.T. (2019) An Emerging Role of Neutrophils and Netosis in Chronic Inflammation and Fibrosis in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Anca-Associated Vasculitides (AAV): Implications for the Pathogenesis and Treatment. *Autoimmunity Reviews*, **18**, 751-760. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.06.011>
- [54] Guilpain, P., Chéreau, C., Goulvestre, C., Servettaz, A., Montani, D., Tamas, N., *et al.* (2010) The Oxidation Induced by Antimyeloperoxidase Antibodies Triggers Fibrosis in Microscopic Polyangiitis. *European Respiratory Journal*, **37**, 1503-1513. <https://doi.org/10.1183/09031936.00148409>
- [55] Negreros, M. and Flores-Suárez, 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>
- [56] Nakano, Y., Yang, I.V., Walts, A.D., Watson, A.M., Helling, B.A., Fletcher, A.A., *et al.* (2016) *MUC5B* Promoter

- Variant Rs35705950 Affects MUC5B Expression in the Distal Airways in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **193**, 464-466. <https://doi.org/10.1164/rccm.201509-1872le>
- [57] Chintagari, N.R., Jana, S. and Alayash, A.I. (2016) Oxidized Ferric and Ferryl Forms of Hemoglobin Trigger Mitochondrial Dysfunction and Injury in Alveolar Type I Cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **55**, 288-298. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0197oc>
- [58] Kettritz, R. (2014) With Complements from ANCA Mice. *Journal of the American Society of Nephrology*, **25**, 207-209. <https://doi.org/10.1681/asn.2013101043>
- [59] Lange, C., Csernok, E., Moosig, F., et al. (2017) Immune Stimulatory Effects of Neutrophil Extracellular Traps in Granulomatosis with Polyangiitis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **103**, 33-39.
- [60] Schreiber, A., Xiao, H., Jennette, J.C., Schneider, W., Luft, F.C. and Kettritz, R. (2009) C5a Receptor Mediates Neutrophil Activation and Anca-Induced Glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*, **20**, 289-298. <https://doi.org/10.1681/asn.2008050497>
- [61] Foreman, K.E., Vaporciyan, A.A., Bonish, B.K., Jones, M.L., Johnson, K.J., Glovsky, M.M., et al. (1994) C5a-Induced Expression of P-Selectin in Endothelial Cells. *Journal of Clinical Investigation*, **94**, 1147-1155. <https://doi.org/10.1172/jci117430>
- [62] Schraufstatter, I.U., Trieu, K., Sikora, L., Sriramaraio, P. and DiScipio, R. (2002) Complement C3a and C5a Induce Different Signal Transduction Cascades in Endothelial Cells. *The Journal of Immunology*, **169**, 2102-2110. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.4.2102>
- [63] Brilland, B., Garnier, A., Chevaller, A., Jeannin, P., Subra, J. and Augusto, J. (2020) Complement Alternative Pathway in Anca-Associated Vasculitis: Two Decades from Bench to Bedside. *Autoimmunity Reviews*, **19**, Article ID: 102424. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102424>
- [64] Moiseev, S., Lee, J.M., Zykova, A., Bulanov, N., Novikov, P., Gitel, E., et al. (2020) The Alternative Complement Pathway in Anca-Associated Vasculitis: Further Evidence and a Meta-analysis. *Clinical and Experimental Immunology*, **202**, 394-402. <https://doi.org/10.1111/cei.13498>
- [65] Griese, M. (2018) Chronic Interstitial Lung Disease in Children. *European Respiratory Review*, **27**, Article ID: 170100. <https://doi.org/10.1183/16000617.0100-2017>
- [66] Podolanczuk, A.J., Wong, A.W., Saito, S., Lasky, J.A., Ryerson, C.J. and Eickelberg, O. (2021) Update in Interstitial Lung Disease 2020. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **203**, 1343-1352. <https://doi.org/10.1164/rccm.202103-0559up>
- [67] Nozu, T., Kondo, M., Suzuki, K., Tamaoki, J. and Nagai, A. (2008) A Comparison of the Clinical Features of Anca-Positive and Anca-Negative Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. *Respiration*, **77**, 407-415. <https://doi.org/10.1159/000183754>
- [68] Hosoda, C., Baba, T., Hagiwara, E., Ito, H., Matsuo, N., Kitamura, H., et al. (2016) Clinical Features of Usual Interstitial Pneumonia with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody in Comparison with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respirology*, **21**, 920-926. <https://doi.org/10.1111/resp.12763>
- [69] Yamaguchi, K., Yamaguchi, A., Ito, M., Wakamatsu, I., Itai, M., Muto, S., et al. (2022) Clinical Differences among Patients with Myeloperoxidase-antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Positive Interstitial Lung Disease. *Clinical Rheumatology*, **42**, 479-488. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06388-5>
- [70] Sakamoto, S., Suzuki, A., Homma, S., Usui, Y., Shimizu, H., Sekiya, M., et al. (2023) Outcomes and Prognosis of Progressive Pulmonary Fibrosis in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Positive Interstitial Lung Disease. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 17616. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45027-0>
- [71] Kronbichler, A., Lee, K.H., Denicolò, S., et al. (2020) Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 7319.
- [72] Fernandez Casares, M., Gonzalez, A., Fielli, M., Caputo, F., Bottinelli, Y. and Zamboni, M. (2014) Microscopic Polyangiitis Associated with Pulmonary Fibrosis. *Clinical Rheumatology*, **34**, 1273-1277. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2676-1>
- [73] Flores-Suárez, L.F., Ruiz, N., Rivera, L.M.S. and Pensado, L. (2015) Reduced Survival in Microscopic Polyangiitis Patients with Pulmonary Fibrosis in a Respiratory Referral Centre. *Clinical Rheumatology*, **34**, 1653-1654. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-2967-1>
- [74] Kronbichler, A., Bajema, I.M., Bruchfeld, A., Mastroianni Kirsztajn, G. and Stone, J.H. (2024) Diagnosis and Management of Anca-Associated Vasculitis. *The Lancet*, **403**, 683-698. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01736-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01736-1)
- [75] Scurt, F.G., Bose, K., Hammoud, B., Brandt, S., Bernhardt, A., Gross, C., et al. (2022) Old Known and Possible New Biomarkers of Anca-Associated Vasculitis. *Journal of Autoimmunity*, **133**, Article ID: 102953. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102953>

- [76] Conticini, E., d'Alessandro, M., Bergantini, L., Castillo, D., Cameli, P., Frediani, B., *et al.* (2022) KL-6 in Anca-Associated Vasculitis Patients with and without ILD: A Machine Learning Approach. *Biology*, **11**, Article 94. <https://doi.org/10.3390/biology11010094>
- [77] 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, 37(8): 983-987.
- [78] Iwata, Y., Wada, T., Furuichi, K., Kitagawa, K., Kokubo, S., Kobayashi, M., *et al.* (2001) Serum Levels of KL-6 Reflect Disease Activity of Interstitial Pneumonia Associated with Anca-Related Vasculitis. *Internal Medicine*, **40**, 1093-1097. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.40.1093>
- [79] 刘玉鹏, 宣依依, 赵震, 等. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎合并肺间质病变患者血清 KL-6 水平分析[J]. 河南医学研究, 2019, 28(7): 1165-1168.
- [80] 谢家琪. ANCA 相关血管炎合并间质性肺疾病发病率、临床特征及预后分析[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- [81] Salvador, F. (2020) ANCA Associated Vasculitis. *European Journal of Internal Medicine*, **74**, 18-28. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.01.011>
- [82] Park, J.A. (2021) Treatment of Diffuse Alveolar Hemorrhage: Controlling Inflammation and Obtaining Rapid and Effective Hemostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 793. <https://doi.org/10.3390/ijms22020793>
- [83] Colby, T.V. and Specks, U. (1993) Wegener's granulomatosis in the 1990s—A Pulmonary Pathologist's Perspective. *Monographs Pathology*, **36**, 195-218.
- [84] Zhou, P., Li, Z., Gao, L., Zhao, B., Que, C., Li, H., *et al.* (2023) Patterns of Interstitial Lung Disease and Prognosis in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Respiration*, **102**, 257-273. <https://doi.org/10.1159/000529085>
- [85] Yamagata, M., Ikeda, K., Tsushima, K., Iesato, K., Abe, M., Ito, T., *et al.* (2016) Prevalence and Responsiveness to Treatment of Lung Abnormalities on Chest Computed Tomography in Patients with Microscopic Polyangiitis: A Multi-center, Longitudinal, Retrospective Study of One Hundred Fifty Consecutive Hospital-Based Japanese Patients. *Arthritis & Rheumatology*, **68**, 713-723. <https://doi.org/10.1002/art.39475>
- [86] Seo, J.B., Im, J.G., Chung, J.W., Song, J.W., Goo, J.M., Park, J.H., *et al.* (2000) Pulmonary Vasculitis: The Spectrum of Radiological Findings. *The British Journal of Radiology*, **73**, 1224-1231. <https://doi.org/10.1259/bjr.73.875.11144805>
- [87] Rosenberg, D.M., Weinberger, S.E., Fulmer, J.D., *et al.* (1980) Functional Correlates of Lung Involvement in Wegener's Granulomatosis. Use of Pulmonary Function Tests in Staging and Follow-Up. *The American Journal of Medicine*, **69**, 387-394.
- [88] Koldingsnes, W., Jacobsen, E.A., Sildnes, T., Hjalmarsen, A. and Nossent, H.C. (2005) Pulmonary Function and High-resolution CT Findings Five Years after Disease Onset in Patients with Wegener's Granulomatosis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **34**, 220-228. <https://doi.org/10.1080/03009740410011271>
- [89] Polychronopoulos, V.S., Prakash, U.B.S., Golbin, J.M., Edell, E.S. and Specks, U. (2007) Airway Involvement in Wegener's Granulomatosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, **33**, 755-775. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2007.09.004>
- [90] Hellmich, B. and Jayne, D. (2024) Response To: Correspondence on 'EULAR Recommendations for the Management of Anca-Associated Vasculitis: 2022 Update' by Hellmich *et al.* *Annals of the Rheumatic Diseases*, **83**, e21. <https://doi.org/10.1136/ard-2024-225606>
- [91] Jachiet, M., Samson, M., Cottin, V., Kahn, J., Le Guenno, G., Bonniaud, P., *et al.* (2016) Anti-IgE Monoclonal Antibody (Omalizumab) in Refractory and Relapsing Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss): Data on Seventeen Patients. *Arthritis & Rheumatology*, **68**, 2274-2282. <https://doi.org/10.1002/art.39663>
- [92] Celebi Sozener, Z., Gorgulu, B., Mungan, D., Sin, B.A., Misirligil, Z., Aydin, O., *et al.* (2018) Omalizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA): Single-Center Experience in 18 Cases. *World Allergy Organization Journal*, **11**, 39. <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0217-0>
- [93] Stone, J.H., Merkel, P.A., Spiera, R., Seo, P., Langford, C.A., Hoffman, G.S., *et al.* (2010) Rituximab versus Cyclophosphamide for Anca-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*, **363**, 221-232. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0909905>
- [94] Cartin-Ceba, R., Diaz-Caballero, L., Al-Qadi, M.O., Tryfon, S., Fervenza, F.C., Ytterberg, S.R., *et al.* (2016) Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Predictors of Respiratory Failure and Clinical Outcomes. *Arthritis & Rheumatology*, **68**, 1467-1476. <https://doi.org/10.1002/art.39562>
- [95] Kallenberg, C.G. (2015) Pathogenesis and Treatment of ANCA-Associated Vasculitides. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **33**, S11-S14.

- [96] Morisset, J. and Lee, J.S. (2019) New Trajectories in the Treatment of Interstitial Lung Disease: Treat the Disease or Treat the Underlying Pattern? *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **25**, 442-449.
<https://doi.org/10.1097/mcp.0000000000000600>
- [97] Flaherty, K.R., Wells, A.U., Cottin, V., Devaraj, A., Walsh, S.L.F., Inoue, Y., *et al.* (2019) Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *New England Journal of Medicine*, **381**, 1718-1727.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa1908681>