

抗中性粒细胞胞浆抗体检测的临床应用专家共识



扫一扫下载指南原文

中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会

抗中性粒细胞胞浆抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) 是以中性粒细胞及单核细胞胞浆成分为靶抗原的自身抗体。1982 年 Davies 等^[1]在节段性坏死性肾小球肾炎的患者血清中发现了 ANCA, 1985 年 van der Woude 等^[2]发现在肉芽肿性多血管炎 (granulomatosis with polyangiitis, GPA) 患者中出现胞浆型 ANCA (cytoplasmic ANCA, cANCA), 1988 年 Falk 和 Jennette^[3]报道在系统性血管炎和原发性坏死性新月体型肾小球肾炎患者的血清中发现核周型 ANCA (perinuclear ANCA, pANCA)。随后, 研究者使用 ELISA 发现髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 是 pANCA 的主要靶抗原, 蛋白酶 3 (proteinase 3, PR3) 确认为 GPA 患者 cANCA 的主要靶抗原^[3-6]。ANCA 靶抗原除常见的 MPO 和 PR3 外, 还包括人白细胞弹性蛋白酶 (human leukocyte elastase, HLE)、乳铁蛋白 (lactoferrin, LF)、溶酶体 (lysozyme, LYS)、组织蛋白酶 G (cathepsin G, Cath G) 和杀菌/通透性增高蛋白 (bactericidal/permeability increasing protein, BPI) 等。ANCA 作为小血管炎的生物学标志物, 主要存在于 ANCA 相关血管炎 (ANCA-associated vasculitis, AAV) 患者中, 如显微镜下多血管炎 (microscopic polyangiitis, MPA)、GPA 及嗜酸性肉芽肿性多血管炎 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA), 也可存在于炎症性肠病、自身免疫性肝病等其他自身免疫病, 以及恶性疾病、感染性疾病及药物诱导性血管炎等。临床实验室检测 ANCA 及其特异性自身抗体, 对相关疾病的诊断、鉴别诊断、分型、病情监测及预后判断等具有重要的临床意义^[7-10]。

目前, 国内尚缺乏 ANCA 检测的临床应用共识供临床及实验室遵循。因此, 中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会于 2017 年 9 月组织了国内临床实验室、风湿免疫科、肾内科、健康体检及第三方检测实验室等多学科专家召开本共识的启动会。根据启动会提出的要求, 由 8 位专家依据国内外相关文献并结合国内实际情况及 ANCA 检测临床经验分别独立起草共识草案, 随后对草案进行讨论汇总形成共识初稿。共识初稿经召开专家讨论会由所有专家组成员逐条审议讨论, 达成一致意见后形成本共识。本共识的制定, 旨在提高我国临床实验室对 ANCA 检测的临床应用范围、临床意义解读等方面的认识水平, 规范我国 ANCA 检测方法、检测程序、荧光模型判读及结果报告, 最终为临床提供规范可靠的 ANCA 检测报告, 以及临床意义的正确理解和合理解释。

一、ANCA 检测的临床应用范围

ANCA 作为小血管炎的生物学标志物, 主要存在于 AAV, 如 MPA、GPA 及 EGPA。临床上通常对疑似 AAV 患者检测 ANCA。例如: 肾小球肾炎, 特别是快速进展的肾小球肾炎; 肺出血, 特别是肺-肾综合征; 有系统特征的皮肤型血管炎; 多个肺结节; 上呼吸道慢性破坏性疾病; 长期鼻窦炎或耳炎; 声门下气管狭窄; 多发性单神经炎或其他周围神经病变; 眶后肿块; 巩膜炎等^[11]。同时, ANCA 可存在于炎症性肠病、自身免疫性肝病等其他自身免疫病, 也可存在于淋巴瘤、药物诱导性血管炎及感染性疾病等^[12-17]。

建议 1 推荐对临床疑似 AAV 患者检测 ANCA。ANCA 检测也可用于非 AAV 的自身免疫病如炎症性肠病、自身免疫性肝病等其他自身免疫病, 及淋巴瘤、药物诱导性血管炎及感染性疾病等其他疾病患者。

二、ANCA 检测方法

ANCA 的检测方法包括间接免疫荧光法

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2018.09.005

基金项目: 国家自然科学基金 (81771780); “十三五” 国家重点研发计划精准医学项目 (2017YFC0907600); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2017-I2M-3-001)

通信作者: 曾小峰, 电子信箱: zengxfpumc@163.com

(indirect immunofluorescence assay, IIF)、ELISA 等^[18]。IIF 检测 ANCA 以乙醇和甲醛固定的人中性粒细胞为标准实验基质,为便于更好地进行荧光结果判读,建议同时结合 HEp-2 细胞等实验基质排除抗核抗体(anti nuclear antibody, ANA)的干扰。IIF 检测 ANCA 时,血清的稀释方法可根据不同的检测试剂而采用倍比稀释系统或 $\sqrt{10}$ 稀释系统,所用二抗应使用荧光素标记的抗人 IgG 抗体。

ANCA 特异性自身抗体的靶抗原包括 MPO、PR3、HLE、LF、LYS、Cath G 及 BPI 等。其中临床主要检测抗 MPO 抗体和抗 PR3 抗体,对 AAV 的分型、临床表现、治疗反应及预后判断具有重要的临床意义^[19],并且其量值改变可用于 AAV 患者病情监测。因此,建议对抗 MPO 抗体和抗 PR3 抗体进行定量检测。针对特异性自身抗体检测的各种免疫学方法,包括 ELISA、线性免疫印迹法(line immunoassay, LIA)、高通量流式免疫法(multiplex flow cytometric immunoassay, MFIA)、化学发光法(chemiluminescent immunoassays, CLIA)、荧光酶免疫法(fluorescent-enzyme immunoassays, FEIA)等^[20]。如 MFIA 具有高敏感性、高特异性、易自动化、高通量及随时待机检测,但检测成本较高。CLIA 具有高敏感性、高特异性、定量及自动化,但检测成本高、需要对每个自身抗体进行逐项检测。目前抗 MPO 抗体和抗 PR3 抗体有参考血清,且抗 MPO 抗体已有标准物质(ERM-DA 476/IFCC)^[21]。但由于抗 MPO 抗体和抗 PR3 抗体的不同厂家试剂针对的抗原表位、抗原固定方法及检测技术不同,对患者病情监测时建议选择同一厂家的定量检测试剂进行动态观察。

ANCA 检测结果的准确性与试剂、设备及实验操作等多种因素有关,因此临床实验室进行 ANCA 检测时应有完善可靠的室内质控和室间质评体系,确保实验检测结果的准确性。如 IIF-ANCA 的室内质控应包括 cANCA、pANCA 的阳性和弱阳性质控品,以及阴性质控品^[22]。此外,ANCA 检测技术自动化是今后的发展趋势,应用自动化技术有助于提高临床实验室 ANCA 检测的工作效率,保证检测流程的标准化及检测结果的一致性。

三、ANCA 检测程序

对临床疑似 AAV 患者,建议 IIF-ANCA 联合抗 MPO 抗体、抗 PR3 抗体检测,可提高对 AAV 的临床诊断性能^[11]。对于初诊的临床疑似 MPA、GPA 患者,可使用高敏感性和高特异性的抗 MPO 抗体、抗

建议 2 采用 IIF 检测 ANCA 时,推荐以乙醇和甲醛固定的人中性粒细胞为实验基质。

建议 3 采用 IIF 检测 ANCA 时,血清的稀释方法可根据不同的检测试剂而采用倍比稀释系统或 $\sqrt{10}$ 稀释系统,所用二抗应使用荧光素标记的抗人 IgG 抗体。

建议 4 实验室进行 ANCA 检测时应有完善可靠的室内质控和室间质评体系。IIF 检测 ANCA 的室内质控应包括 cANCA、pANCA 的阳性和弱阳性质控品,以及阴性质控品。

建议 5 抗 MPO 抗体和抗 PR3 抗体可采用多种免疫学方法检测,应注意不同检测方法临床应用的优缺点。

建议 6 推荐定量检测抗 MPO 抗体和抗 PR3 抗体,对患者病情监测时建议选择同一厂家的定量检测试剂进行动态观察。

PR3 抗体检测方法(如第二代 ELISA、第三代 ELISA、CLIA、FEIA 等)进行检测。若检测结果阴性,但临床仍高度怀疑小血管炎应使用其他免疫学方法和/或 IIF-ANCA 进行重复检测^[23]。而对于其他 ANCA 相关疾病患者,建议在 IIF-ANCA 检测结果阳性后,再进行针对各种靶抗原的 ANCA 特异性自身抗体的检测。

建议 7 建议临床疑似 AAV 患者,采用 IIF-ANCA 联合抗 MPO 抗体、抗 PR3 抗体检测。而对于初诊的临床疑似 MPA、GPA 患者,可使用高敏感性和高特异性的抗 MPO 抗体、抗 PR3 抗体检测方法进行检测。若检测结果阴性,但临床仍高度怀疑小血管炎,应使用其他免疫学方法和/或 IIF-ANCA 进行重复检测。

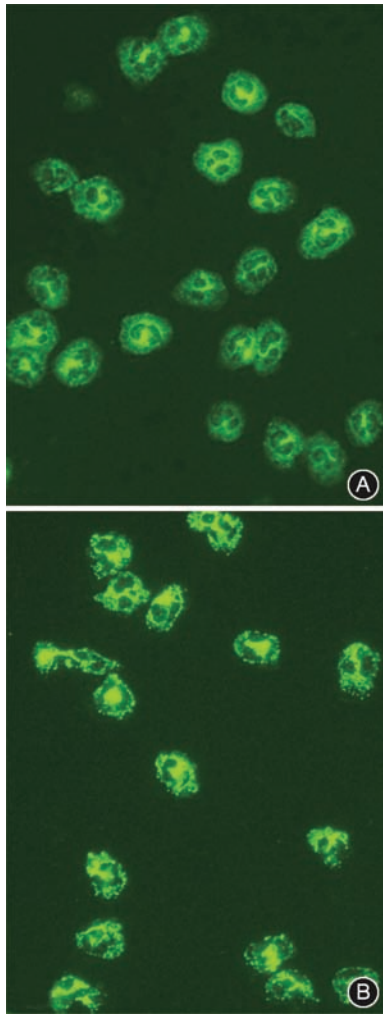
建议 8 对于其他 ANCA 相关疾病患者,建议在 IIF-ANCA 检测结果阳性后,再进行针对各种靶抗原的 ANCA 特异性自身抗体的检测。

四、IIF-ANCA 荧光模型鉴定要点

IIF-ANCA 根据在乙醇和甲醛固定的人中性粒细胞上呈现的荧光染色形态不同,分为 cANCA、pANCA 及不典型 ANCA(不典型 cANCA 和不典型 pANCA)。为确保具有重要临床意义的荧光模型被准确识别以及根据荧光模型判读难易程度不同,建议将 ANCA 荧光模型分为必报荧光模型(包括: cANCA、pANCA)和选报荧光模型(不典型 ANCA: 不典型 cANCA 和不典型 pANCA)。具体鉴别要点如下。

(一) cANCA 阳性

乙醇固定的人中性粒细胞胞浆呈现弥散的粗细不一的颗粒荧光,胞浆荧光清晰勾勒出细胞及细胞核的形态,分叶核间荧光呈现重染(图 1A);甲醛固定的中性粒细胞呈现上述一致的荧光染色(图 1B)。cANCA 阳性时通常甲醛固定的中性粒细胞基质上的荧光强度强于乙醇固定的中性粒细胞荧光强度,因此部分患者经治疗后,可能表现为甲醛固定的中性粒细胞荧光染色阳性,乙醇固定的中性粒细胞荧光染色阴性。当 ANA 阳性时,应注意排除 ANA 胞浆型荧光的干扰。



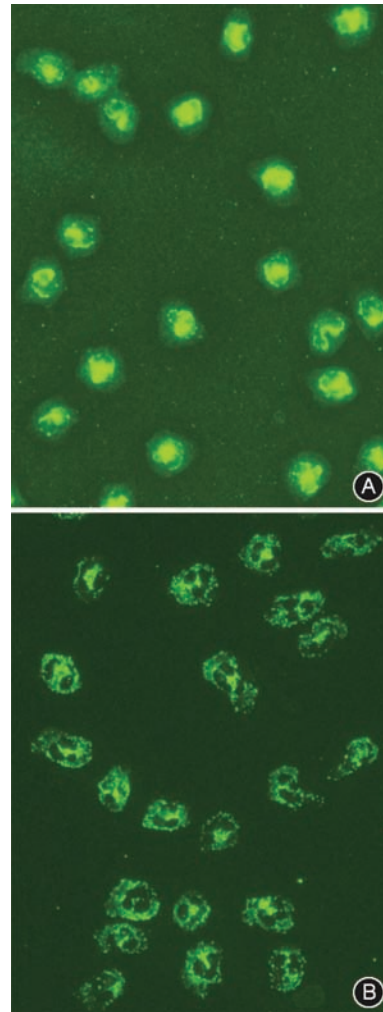
注:A 图示乙醇固定的人中性粒细胞, B 图示甲醛固定的人中性粒细胞

图 1 胞浆型抗中性粒细胞胞浆抗体阳性的荧光模型(间接免疫荧光染色×200)

(二) pANCA 阳性

乙醇固定的中性粒细胞呈现典型的核周胞浆带状荧光染色增强,荧光阳性染色主要集中在分叶核

周围,形成环状或不规则的块状,带状荧光向细胞核内浸润或不浸润(图 2A);甲醛固定的中性粒细胞胞浆呈现弥散、粗细不一的颗粒状荧光,胞浆中的荧光可清晰勾勒出细胞及细胞核的形态,分叶核间荧光呈现重染(图 2B)。pANCA 阳性时通常乙醇固定的中性粒细胞荧光强度强于甲醛固定的中性粒细胞荧光强度,因此部分患者经治疗后,可能表现为乙醇固定的中性粒细胞荧光染色阳性,甲醛固定的中性粒细胞荧光染色阴性。当 ANA 阳性时,应注意排除 ANA 细胞核荧光的干扰。



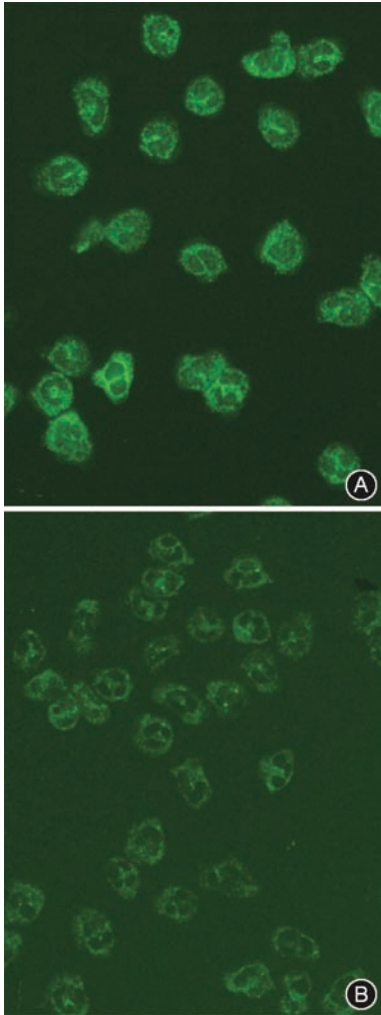
注:A 图示乙醇固定的人中性粒细胞, B 图示甲醛固定的人中性粒细胞

图 2 核周型抗中性粒细胞胞浆抗体阳性的荧光模型(间接免疫荧光染色×200)

(三)不典型 cANCA 阳性

在乙醇固定的中性粒细胞上呈现胞浆中均匀弥散分布的细颗粒状荧光,在核叶间无增强的荧光染色(图 3A);甲醛固定的中性粒细胞呈现上述一致的

荧光染色或阴性(图 3B)。当 ANA 阳性时,判断不典型 cANCA 时需注意排除 ANA 胞浆型荧光的干扰。

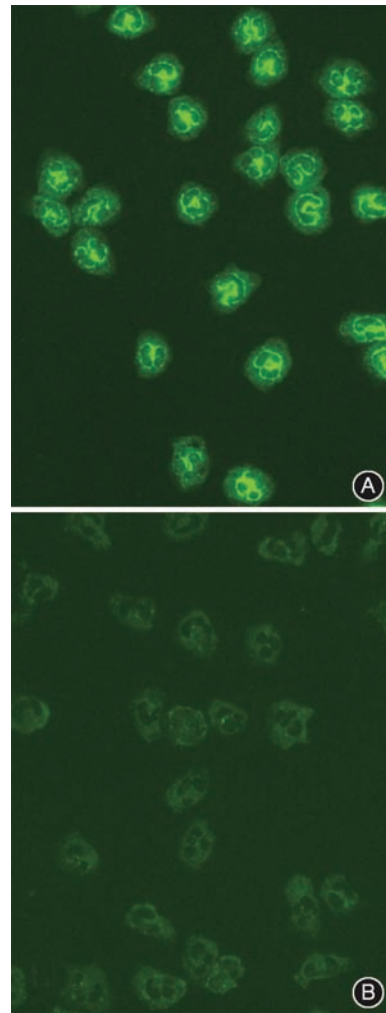


注:A 图示乙醇固定的人中性粒细胞, B 图示甲醛固定的人中性粒细胞

图 3 不典型胞浆型抗中性粒细胞胞浆抗体阳性的荧光模型(间接免疫荧光染色×200)

(四)不典型 pANCA 阳性

乙醇固定的中性粒细胞呈现核周胞浆的平滑丝带状荧光,无带状荧光向细胞核内浸润,荧光阳性均匀分布于核周,无不规则的块状(需排除 ANA 核膜型干扰)(图 4A);甲醛固定中性粒细胞呈阴性(需排除 ANA 核膜型干扰;需排除部分患者经治疗后,可能表现为乙醇固定的中性粒细胞荧光染色阳性,但甲醛固定的中性粒细胞荧光染色阴性的 pANCA),或者在甲醛固定的中性粒细胞上呈现胞浆中淡染、均匀弥散分布的细颗粒状荧光,在核叶间无增强的荧光染色(图 4B)。



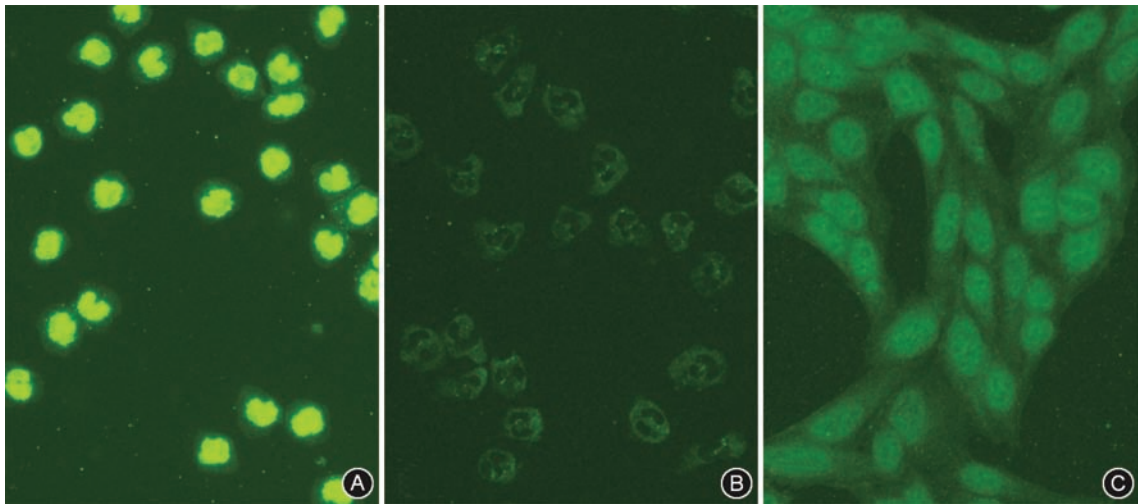
注:A 图示乙醇固定的人中性粒细胞, B 图示甲醛固定的人中性粒细胞

图 4 不典型核周型抗中性粒细胞胞浆抗体阳性的荧光模型(间接免疫荧光染色×200)

(五)ANA 干扰

1. 粒细胞特异性抗核抗体(granulocyte specific anti nuclear antibody, GS-ANA)阳性:乙醇固定的中性粒细胞核呈现均匀或颗粒样荧光(图 5A);甲醛固定的中性粒细胞呈现阴性(图 5B)。以 HEp-2 细胞为基质检测的 ANA 荧光染色阴性(图 5C)。

2. ANA 细胞核型阳性:乙醇固定的中性粒细胞核呈现均质(图 6A)或颗粒样(图 6B)荧光表现(ANA 核膜型阳性则会呈现核周平滑丝带状荧光);甲醛固定的中性粒细胞呈现阴性(图 6C);以 HEp-2 细胞为基质检测的 ANA 荧光染色呈现均质型或颗粒型荧光染色(ANA 核膜型阳性则会呈现核周荧光)。由于 ANCA 和 ANA 检测的最佳起始稀释度不同,因此乙醇固定的中性粒细胞与 HEp-2 细胞可



注:A 图示乙醇固定的人中性粒细胞,B 图示甲醛固定的人中性粒细胞,C 图示 HEp-2 细胞

图 5 粒细胞特异性抗核抗体阳性的荧光模型(间接免疫荧光染色 ×200)

呈现荧光强度差异,但不能以此作为判断是否存在 ANCA 的依据。

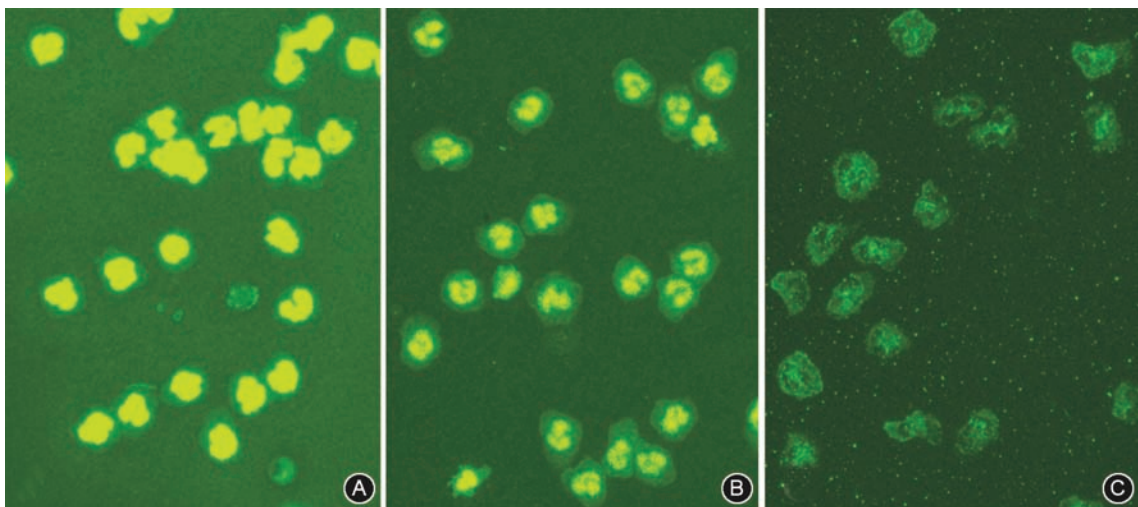
(六) ANA 胞浆型阳性

乙醇及甲醛固定的中性粒细胞胞浆呈现均一的细颗粒荧光(图 7A、B),以 HEp-2 细胞为基质检测的 ANA 呈现胞浆型荧光染色(图 7C)。

建议 9 IIF-ANCA 荧光模型分为 cANCA、pANCA 及不典型 ANCA (不典型 cANCA 和不典型 pANCA)。推荐 cANCA 和 pANCA 为必报荧光模型,不典型 ANCA (不典型 cANCA 和不典型 pANCA)为选报荧光模型。

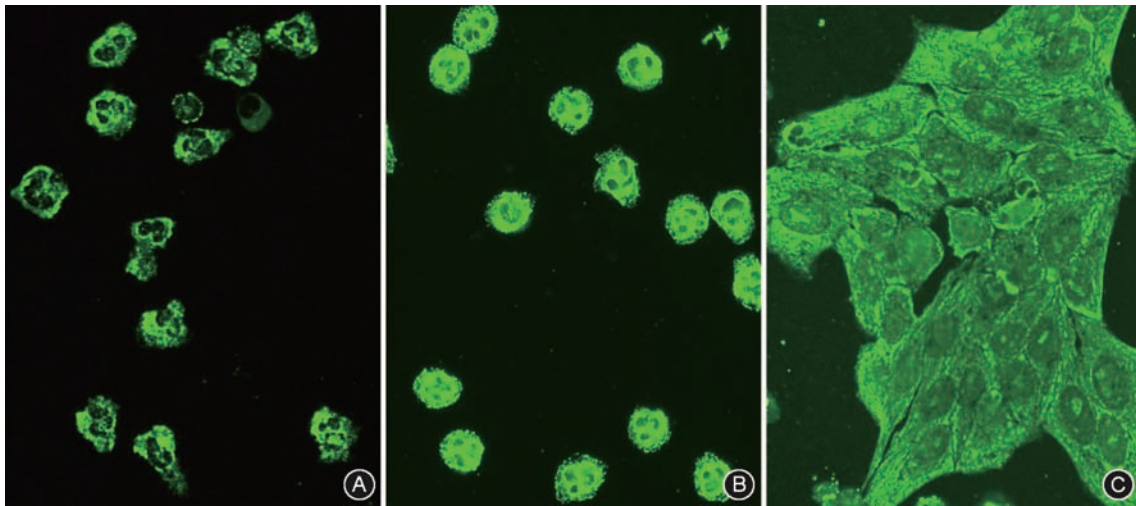
IIF-ANCA 检测结果判读及报告的技术主管应具有专业技术培训(如专业学会组织的培训、进修学习等)及考核合格记录(如考核认证的合格证及岗位培训证等);其他从事此项工作的技术人员应有定期培训的考核记录,且应定期进行人员间结果判读比对。IIF-ANCA 检测报告内容,应包括检测方法、定性结果(阳性/阴性)、荧光模型、滴度、参考区间及必要的临床建议。ANCA 特异性自身抗体(如抗 MPO 抗体、抗 PR3 抗体)的检测报告内容,应包括检测方法、结果(若为定量检测方法应包含定量数值和单位)、参考区间及必要的临床建议。

五、ANCA 检测结果报告



注:A 图示乙醇固定的人中性粒细胞(核均质型),B 图示乙醇固定的人中性粒细胞(核斑点型),C 图示甲醛固定的人中性粒细胞

图 6 抗核抗体细胞核型阳性的荧光模型(间接免疫荧光染色 ×200)



注:A 图示乙醇固定的人中性粒细胞,B 图示甲醛固定的人中性粒细胞,C 图示 HEp-2 细胞

图 7 抗核抗体胞浆型阳性的荧光模型(间接免疫荧光染色×200)

建议 10 IIF-ANCA 检测结果判读及报告人员应有培训、考核记录及定期进行结果判读比对。

建议 11 IIF-ANCA 检测报告内容,应包括检测方法、定性结果(阳性/阴性)、荧光模型、滴度、参考区间及必要的临床建议。

建议 12 ANCA 特异性自身抗体(如抗 MPO 抗体、抗 PR3 抗体)的检测报告内容,应包括检测方法、结果(若为定量检测方法应包含定量数值和单位)、参考区间及必要的临床建议。

六、ANCA 检测结果的临床解读

cANCA 阳性,抗 PR3 抗体或(和)抗 MPO 抗体阳性,可以见于活动性 ANCA 相关血管炎患者中。

cANCA 阳性,抗 PR3 抗体和抗 MPO 抗体阴性,可以见于经治疗后的 ANCA 相关血管炎患者中。

pANCA 阳性,抗 MPO 抗体和(或)抗 PR3 抗体阳性,可以见于活动性 ANCA 相关血管炎患者中。

pANCA 阳性,抗 MPO 抗体和抗 PR3 抗体阴性,可以见于经治疗后的 ANCA 相关血管炎患者中。

cANCA 阴性/抗 PR3 抗体阳性或 pANCA 阴性/抗 MPO 抗体阳性,可出现在部分 ANCA 相关血管炎患者中。

不典型 cANCA 或不典型 pANCA 阳性,可出现在炎症性肠病、其他自身免疫病及感染等患者中。

七、结语

ANCA 检测的实验室影响因素较多,临床应用情况复杂。ANCA 检测的临床应用共识有助于提高我国临床实验室对 ANCA 检测的临床应用范围、临床意义解读水平,有助于规范我国 ANCA 检测方

法、检测程序、荧光模型判读及结果报告,最终为临床提供规范可靠的 ANCA 检测结果,及正确理解和合理解释其临床意义。

执笔:胡朝军(北京协和医院风湿免疫科)、周仁芳(温州医科大学附属温岭医院检验科)、张蜀澜(北京协和医院风湿免疫科)

专家组成员(按姓氏汉语拼音排列):戴冽(中山大学附属第二医院风湿免疫科);樊春梅(第四军医大学西京医院风湿免疫科);韩晓芳(内蒙古自治区医院检验科);何敏(广东省中医院检验科);侯铁英(广东省人民医院检验科);黄清水(南昌大学第一附属医院检验科);胡朝军(北京协和医院风湿免疫科);胡尧(复旦大学附属华山医院检验科);金卫东(浙江省人民医院检验科);孔晓丹(大连医科大学附属第二医院风湿免疫科);刘坚(航天中心医院肾内风湿科);刘升云(郑州大学第一附属医院风湿免疫科);李云春(复旦大学附属金山医院检验科);李玉中(大连医科大学附属第二医院检验科);罗静(山西医科大学第二医院风湿免疫科);秦晓松(中国医科大学附属盛京医院检验科);袁宇容(南方医科大学南方医院检验科);田新平(北京协和医院风湿免疫科);王春霞(广州金域医学检验中心);王春燕(郑州大学第一附属医院肾内科);王健(广西医科大学第一附属医院检验科);武丽君(新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科);武永康(四川大学华西医院实验医学科);吴振彪(第四军医大学西京医院风湿免疫科);徐健(昆明医学院第一附属医院风湿免疫科);杨再兴(浙江省台州市第一人民医院检验科);虞伟(南京军区南京总医院检验科);曾黎峰(江西省人民医院检验科);曾小峰(北京协和医院风湿免疫科);张道强(山东省威海市文登中心医院中心实验室);张蜀澜(北京协和医院风湿免疫科);张晓(广东省人民医院风湿免疫科);张晓军(江苏省人民医院风湿免疫科);赵静(内蒙古医科大学附属医院风湿免疫科);赵伟

(解放军总医院风湿免疫科);周仁芳(温州医科大学附属温州医院检验科)

参 考 文 献

- [1] Davies DJ, Moran JE, Niall JF, et al. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? [J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982, 285(6342): 606.
- [2] van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis[J]. *Lancet*, 1985, 1(8426): 425-429.
- [3] Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis[J]. *N Engl J Med*, 1988, 318(25): 1651-1657. DOI: 10.1056/NEJM198806233182504.
- [4] Goldschmeding R, van der Schoot CE, ten Bokkel Huinink D, et al. Wegener's granulomatosis autoantibodies identify a novel diisopropylfluorophosphate-binding protein in the lysosomes of normal human neutrophils[J]. *J Clin Invest*, 1989, 84(5): 1577-1587. DOI: 10.1172/JCI114335.
- [5] Niles JL, McCluskey RT, Ahmad MF, et al. Wegener's granulomatosis autoantigen is a novel neutrophil serine proteinase [J]. *Blood*, 1989, 74(6): 1888-1893.
- [6] Jenne DE, Tschopp J, Lüdemann J, et al. Wegener's autoantigen decoded[J]. *Nature*, 1990, 346(6284): 520. DOI: 10.1038/346520a0.
- [7] Schulte-Pelkum J, Radice A, Norman GL, et al. Novel clinical and diagnostic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies [J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 185416. DOI: 10.1155/2014/185416.
- [8] Bosch X, Guilbert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies[J]. *Lancet*, 2006, 368(9533): 404-418. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69114-9.
- [9] Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization[J]. *Kidney Int*, 1998, 53(3): 743-753. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1998.00807.x.
- [10] Yates M, Watts R, Bajema I, et al. Validation of the EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis by disease content experts[J]. *RMD Open*, 2017, 3(1): e000449. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000449.
- [11] Savige J, Gillis D, Benson E, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) [J]. *Am J Clin Pathol*, 1999, 111(4): 507-513.
- [12] Vassilopoulos D, Niles JL, Villa-Forte A, et al. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with various pulmonary diseases or multiorgan dysfunction [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 49(2): 151-155. DOI: 10.1002/art.10997.
- [13] Joshi U, Subedi R, Gajurel BP. Hepatitis B virus induced cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody-mediated vasculitis causing subarachnoid hemorrhage, acute transverse myelitis, and nephropathy: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2017, 11(1): 91. DOI: 10.1186/s13256-017-1255-x.
- [14] Chen M, Gao Y, Guo XH, et al. Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8(8): 476-483. DOI: 10.1038/nrneph.2012.108.
- [15] Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis[J]. *J Autoimmun*, 2013, 46: 17-24. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.08.001.
- [16] Smith ML. Pathology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated pulmonary and renal disease [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2017, 141(2): 223-231. DOI: 10.5858/arpa.2016-0098-RA.
- [17] Rahmattulla C, Berden AE, Wakker SC, et al. Incidence of Malignancies in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Diagnosed Between 1991 and 2013 [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(12): 3270-3278. DOI: 10.1002/art.39317.
- [18] Csernok E, Moosig F. Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(8): 494-501. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.78.
- [19] 田新平, 曾小峰. 深入的机制研究是通向抗中性粒细胞胞质抗体相关血管炎精准治疗的必经之路[J]. *中华风湿病学杂志*, 2016, 20(1): 1-3. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2016.01.001.
- [20] Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(4): 647-653. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209507.
- [21] Monogioudi E, Hutu DP, Martos G, et al. Development of a certified reference material for myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (MPO-ANCA) [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 467: 48-50. DOI: 10.1016/j.cca.2016.05.031.
- [22] Savige J, Dimech W, Fritzier M, et al. Addendum to the International Consensus Statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Quality control guidelines, comments, and recommendations for testing in other autoimmune diseases[J]. *Am J Clin Pathol*, 2003, 120(3): 312-318. DOI: 10.1309/WAEP-ADW0-K4LP-UHFN.
- [23] Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(11): 683-692. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.140.

(收稿日期:2018-02-06)

(本文编辑:武昱)