

抗中性粒细胞胞浆抗体检测方法在诊断肉芽肿性多血管炎和显微镜下多血管炎中应用的专家共识



扫一扫下载全文

中国免疫学会临床免疫学分会

通信作者:栗占国,北京大学人民医院临床免疫中心/风湿免疫科,北京 100044,Email:

li99@bjmu.edu.cn;朱平,空军军医大学第一附属医院临床免疫科,西安 710032,Email:

zhuping@fmmu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.38.002

抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关性血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)是一组以血清中能够检测到 ANCA 为最突出特点的系统性小血管炎。1982 年 Davies 等^[1]在研究节段性坏死性肾小球肾炎患者血清中的自身抗体时意外地发现了该种新的 IgG 类抗体,其能与正常人中性粒细胞发生反应。1985 年 Van der Wonder 等^[2]在韦格纳肉芽肿(Wegener's granulomatosis, WG)患者血清中发现也存在这种相似的自身抗体,ANCA 才逐渐被广泛认可。1988 年 Falk 等^[3]发现 ANCA 阳性荧光染色模型分为两种,一种是围绕细胞核周围产生黄绿色荧光的核周型(perinuclear pattern, P-ANCA),另一种是细胞浆产生散在的颗粒性荧光的胞浆型(cytoplasmic pattern, C-ANCA),并发现髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)是 P-ANCA 的靶抗原,1990 年丝氨酸蛋白酶 3(proteinase 3, PR3)被确认为 C-ANCA 的一种靶抗原^[4]。此后,更多的 ANCA 靶抗原被逐渐发现,ANCA 也被发现与某些小血管炎的发病、临床表现、预后密切相关。2012 年 Chapel Hill 共识会议(Chapel Hill Consensus Conference, CHCC)提出新的血管炎分类^[5],将肉芽肿性多血管炎(encompasses granulomatosis with polyangiitis, GPA;既往称为 WG),显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA),嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA;既往称为 Churg-Strauss 综合征)等这一类小血管炎均归属为 AAV,进一步证明了 ANCA 在 AAV 发病机制以及诊治中的重要作用。

随着对 AAV 的研究深入,按 ANCA 的靶抗原不同对 AAV 进行分类的呼声也越来越高。因此,及时、准确地进行 ANCA 的检测更加重要。

ANCA 检测方法随着免疫学技术的提高而不断的改进。既往研究证明^[6],采用间接免疫荧光法(indirect immunofluorescence, IIF)进行 ANCA 检测的敏感度为 67%~78%,特异度为 93%。虽然 IIF 的特异度较高,但敏感度较低,不利于临床医生诊断,因此酶联免疫吸附测定法(ELISA)则被选择作为一种较好的确认试验,因为它可以同时检测 ANCA 滴度以及特异的靶抗原。1998 年 Hagen 等^[7]研究发现采用 IIF 联合 ELISA 检测 ANCA,可使其检测敏感度和特异度分别提高至 67%~82% 和 98%。1999 年首个 ANCA 国际检测共识颁布^[8],建议采用 IIF 进行初筛,再以 ELISA 确认的方法对疑似小血管炎的患者进行诊断。多年临床研究发现,依据该检测方法,ANCA 检测敏感度和特异度分别可达到 92% 和 99%,至今该方法仍是众多实验室采用的 ANCA 检测方法^[9-10]。随着免疫学检测方法的进步,这一联合检测方法因步骤繁琐、耗时、费用较高,是否仍需要继续使用 IIF 方法作为初筛逐渐受到质疑。近年,越来越多的小样本研究证实^[11-12],尤其是对诊断 GPA 和 MPA,建议摒弃 IIF 的检测方法,仅采用确认试验来进行 ANCA 的检测。在 2016 年欧洲一项大样本的多种方法检测 ANCA 准确性比较的研究基础上^[13],2017 年 11 月新修订版的 ANCA 检测方法共识正式颁布^[14],这是距离第一个 ANCA 检测国际共识颁布 18 年后又一个正式的国际共识。该共识指出,对于疑似 AAV 患者(GPA 或

MPA),使用高质量的抗原特异性免疫学方法检测 MPO-ANCA、PR3-ANCA 可作为其筛查实验,在诊断性能上可代替甚至优于 IIF。这一共识提示,IIF 方法不再适合作为初筛实验,并且当 GPA 或 MPA 诊断把握度高时,IIF 联合抗原特异性检测方法,并不能提高单独采用抗原特异方法检测的诊断效能。

鉴于中国 AAV 在流行病学特点、遗传相关基因类型、临床表现和预后与国际情况不同,以及国内各医院 ANCA 检测方法和试剂种类多样的现状,至今缺乏适合我国国情的 ANCA 检测方法供临床和实验室遵循。因此,中国免疫学会临床免疫学分会于 2017 年 2 月组织国内 20 个三级甲等医院进行了比较多种方法检测 ANCA 准确性的多中心研究,于 2018 年 6 月收集、汇总研究结果,分析数据。

共识的拟定、评价、传播和执行的各个过程,均按照 EULAR SOPs 标准来执行。共识形成后根据牛津询证医学 2011 版证据等级评估办法,依据临床试验证据,对共识进行证据等级评估(level of evidence, LOE)^[15]。并以问卷发放的形式,将共识初稿发放至工作组专家,每条建议按照:0分(完全不同意)到 10分(完全同意),请专家对其打分,并计算专家组评分(level of agreement, LOA)。共识最终版本于 2019 年 7 月 13 日在中国免疫学会临床免疫学分会第七届全体委员会上讨论通过。

本共识的制定,旨在提高我国实验室 ANCA 的检测水平,规范我国 ANCA 的检测方法,从而为临床提供准确的 ANCA 检测结果。

一、ANCA 定义及分类

ANCA 是一组以中性粒细胞和单核细胞胞浆成分为靶抗原的抗体的总称,该组抗体与临床多种小血管炎密切相关,其主要为 IgG 或 IgA 型。这组抗体采用 IIF 染色后,可按照其在荧光显微镜下的形态特征分为 P-ANCA、C-ANCA 以及不典型 ANCA (atypical ANCA, A-ANCA)。目前发现的 C-ANCA 主要靶抗原为 PR3,占 C-ANCA 靶抗原的 80%~90%,其余靶抗原还包括增加通透性杀菌蛋白(bactericidal/permeability-increasing protein, BPI)、弹性蛋白酶(elastase)、组织蛋白酶 G(cathepsin G)、天青杀素(azurocidin)等。P-ANCA 的主要靶抗原是髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO),它是中性粒细胞嗜天青颗粒中的另一主要成分,其他靶抗原还包括溶酶体(lysozyme)、乳铁蛋白(lactoferrin, LF)、天青杀素(azurocidin)、组织蛋白酶等。狭义的 P-ANCA 特指靶抗原为 MPO,荧光染色在乙醇固

定的中性粒细胞上表现为核周染色,分叶核间浓染,在甲醛固定的中性粒细胞上表现为胞浆颗粒样染色,其主要见于 AAV 患者,而广义的 P-ANCA 还包括了 A-ANCA。A-ANCA 是一种特殊类型的 P-ANCA,特指靶抗原为非 MPO、非 PR3 的 ANCA。A-ANCA 荧光染色在乙醇固定的中性粒细胞上表现为核周线性,而在甲醛固定的中性粒细胞上染色为阴性,主要见于自身免疫性肝病、炎症肠病等非系统性血管炎疾病。C-ANCA 主要包括 IgG 和 IgA 型,P-ANCA 主要为 IgG 型。研究表明^[16-17],PR3-ANCA 和 MPO-ANCA 与 AAV 发病密切相关。PR3-ANCA 或 MPO-ANCA 与中性粒细胞中相对应的抗原结合,诱导中性粒细胞发生呼吸爆发和脱颗粒,释放活性氧自由基和各种蛋白酶等损伤血管内皮细胞。此外,活化的中性粒细胞也产生中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs),参与内皮细胞损伤,从而造成血管炎的发生。因此,PR3-ANCA 或 MPO-ANCA 也是目前临床 ANCA 检测的主要抗体^[18]。

【建议 1】 ANCA 是一组以中性粒细胞和单核细胞胞浆成分为靶抗原的抗体的总称。目前临床与血管炎相关的 ANCA 特异性靶抗原检测主要是 PR3-ANCA 和 MPO-ANCA,非血管炎相关的 ANCA 靶抗原包括多种,以非 PR3、非 MPO 为主。LOE=4 级,LOA=(9.38±0.94)分。

二、ANCA 检测的临床应用范围和意义

AAV 是一组多脏器损害的自身免疫性疾病,其基本病理改变为坏死性小血管炎,可表现为发热、关节痛、紫癜、神经病变、耳鼻喉受累等;但部分患者也可隐匿起病,或表现为急性起病,短时间出现急进性肾小球肾炎和肺出血,导致肾衰竭和呼吸衰竭,以致死亡;尽管部分患者经积极治疗后进入缓解期,但仍有患者需要长期的透析治疗甚至进行肾移植,给家庭和社会带来巨大负担。

流行病学数据表明^[19],AAV 患病率估计为 46~184/100 万。其中欧洲 GPA 每年发病率为 2.1~14.4/100 万,MPA 为 2.4~10.1/100 万;GPA 的 5 年生存率为 74%~91%,MPA 仅为 45%~76%。我国目前尚缺乏 AAV 的大样本流行病学数据,小样本的临床研究提示^[16,20],MPA 约占 AAV 的 80%,GPA 约占 AAV 的 20%,而 EGPA 相对少见。既往研究发现^[21],GPA 患者人群中 C-ANCA (靶抗原为 PR3)约占 75%~80%,P-ANCA (靶抗原为 MPO)占 10%~15%;MPA 患者人群中 C-ANCA (靶抗原为 PR3)约

占 25%~35%, P-ANCA (靶抗原为 MPO) 占 50%~60%; EGPA 人群中以 P-ANCA (靶抗原为 MPO) 为主, 占 30%~40%。因此, ANCA 是目前对小血管炎, 尤其是对 GPA 和 MPA 诊断具有重要意义的血清学标志物。

近年研究认为以特异性的抗体 PR3-ANCA 和 MPO-ANCA 将 AAV 重新分类更有意义。在流行病学、发病年龄、基因背景、累及器官及其病理改变、预后、治疗反应等方面可因 ANCA 特异性抗体的不同而不同, 该分类能够提供给临床更及时有用的信息。因此, 准确的 ANCA 检测对于诊断、治疗、预后判断非常重要^[18]。尽管 ANCA 的类型和滴度与 AAV 疾病活动度的关系仍存在争议, 也缺乏足够的数据证明, 但 PR3-AAV 的复发率要高于 MPO-AAV, 高滴度的 ANCA 患者疾病复发率高。

然而除 AAV 外, 在一些感染性疾病 (如感染性心内膜炎、HIV 感染), 肿瘤 (如淋巴瘤、高球蛋白血症等), 药物 (如胍苯哒嗪、可卡因、米诺环素、丙硫氧嘧啶等) 以及炎症肠病和其他自身免疫性疾病 (类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征、硬皮病、自身免疫性肝病等), 均可出现 P-ANCA 阳性或 C-ANCA 阳性, 但其主要靶抗原并非 MPO 和 PR3^[22]。

【建议 2】 有以下临床表现的患者建议进行 ANCA 检查: 有系统特征的皮肤型血管炎; 长期鼻窦炎或耳炎; 声门下气管狭窄; 眶后肿块; 巩膜炎、视网膜血管炎、非肉芽肿性葡萄膜炎、视神经炎等; 上呼吸道慢性破坏性疾病; 多个肺结节; 肺出血, 特别是肺-肾综合征; 肾小球肾炎, 特别是快速进展的肾小球肾炎; 多发性单神经炎或其他周围神经病变; 但检测 ANCA 的情况并不仅限于这些症状。LOE=4 级, LOA=(9.15±1.09) 分。

【建议 3】 结合建议 2, MPO-ANCA、PR3-ANCA 检测结果阳性, 有助于诊断 AAV, 但不能仅凭此结果进行确诊, 需结合临床与相关实验室检查结果综合判断。LOE=2 级, LOA=(9.52±1.08) 分。

【建议 4】 诊断时应详细询问患者的用药史 (如胍苯哒嗪、可卡因、米诺环素、丙硫氧嘧啶等) 和既往史 (如感染、肿瘤、炎症肠病等)。LOE=3 级, LOA=(9.35±0.89) 分。

【建议 5】 ANCA 水平可能对临床判断病情有一定程度的帮助。尽管有证据显示血清中 ANCA 滴度升高可提示病情活动度以及复发率高, 但仍需寻找确切证据证明血清中 ANCA 的滴度是否可用

于判断病情和预后; 目前尚不能单单依据 ANCA 是否阳性及滴度作为治疗的依据。LOE=2 级, LOA=(8.90±0.93) 分。

三、ANCA 的检测方法

自 ANCA 被证实对于 AAV 的诊治至关重要以来, ANCA 的检测方法也在不断的发展之中。1999 年国际第一部 ANCA 检测方法共识颁布, 该共识建议对于疑似 AAV 患者血清, 首先采用 IIF 方法筛查, 再采用 ELISA 方法进行确认。该共识的颁布, 规范了 ANCA 检测方法, 为提高 AAV 的诊断做出了重要贡献^[8]。近年, 随着 ANCA 检测方法的进步, 陆续出现第二代、第三代 ELISA 方法, 化学发光免疫分析法 (chemiluminescence analysis, CLIA), 多通道流式免疫分析法, 免疫印迹法等抗原特异性免疫学检测方法, 摒弃 IIF 法而直接采用新的抗原特异性免疫学方法检测 PR3-ANCA 和 MPO-ANCA 的呼声越来越高。因此, 2016 年欧洲血管炎研究组 (European Vasculitis Study Group, EUVAS) 开展了 IIF 和抗原特异性免疫学方法检测 ANCA 的多中心研究^[13]。该研究结果提示, 与 IIF 相比, 直接采用抗原特异性的免疫学方法检测 PR3-ANCA 和 MPO-ANCA 对诊断 AAV (主要为 GPA 和 MPA) 有着更高的诊断性能, 单独进行特异性抗体检测方法不劣于 IIF 联合 ELISA 方法。2017 年第二部国际 ANCA 检测共识在此基础上形成^[14]。该共识有着严格的前提条件, 即针对特定人群 GPA 和 MPA 患者, 不适用于炎症性肠病、自身免疫性肝病、药物引起的自身免疫性疾病及感染性疾病。在 2017 国际共识中, 高质量的抗原特异性免疫学方法主要包括第二、三代 ELISA, CLIA, 荧光酶免疫法 (fluorometric enzyme immunoassay, FEIA) 及多通道流式免疫分析法等。

目前, 有很多国内实验室仍然使用第一代 ELISA 检测 MPO-ANCA、PR3-ANCA, 仍有较多实验室采用定性或半定量的免疫印迹法, 所以不能简单照搬国外研究结论。为此, 2017 年 2 月我们在国内开展了多种方法检测 ANCA 的多中心研究^[23]。

该研究纳入全国 20 个中心诊断明确的 452 份血清样本, 其中 MPA 患者血清样本 153 份, GPA 患者血清样本 56 份, 两者合称为 AAV 组; 对照组血清样本 243 份, 包括类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征、系统性硬化症等。采用目前国内各医院常用的 12 种方法进行检测, 其中包括 8 种定量抗原特异性免疫学方法 (ELISA 方法 5 种, CLIA 方法

2种,多重微珠流式免疫荧光发光法1种),2种免疫印迹法和2种IIF法。研究发现,所有方法的准确度波动于84.6%~96.7%,相同方法不同厂家之间结果差异不明显。其中,8种定量抗原特异性免疫学检测方法对于GPA和MPA患者血清检测的敏感度明显优于IIF及免疫印迹法;免疫印迹法检测的特异性、阳性似然比均高于间接免疫荧光法。免疫印迹法检测的阳性似然比最高,化学发光法阴性似然比最低。

进一步进行ROC曲线分析显示,8种定量抗原特异性免疫学方法的ROC曲线均接近,曲线下面积(AUC)均在0.95以上,有较高的准确性。其中,化学发光法的AUC值最大,免疫印迹法和IIF法的AUC值也均在0.8以上。

这些结果提示,使用高质量的抗原特异性免疫学方法检测MPO-ANCA、PR3-ANCA可作为AAV(主要为GPA和MPA)的筛查实验。如果检查结果为阴性,但临床仍高度怀疑GPA和MPA时,则可使用IIF或另一种抗原特异性免疫学方法做确认实验,或于高水平实验室进行复检,并积极进行组织活检,加强随访。

血清学反应阴性的ANCA相关血管炎不在共识讨论范围内。考虑ANCA检测方法的敏感性、在疾病的不同病程中的检测、血浆铜蓝蛋白等可能因素的影响(铜蓝蛋白掩蔽抗原表位进而影响ELISA检测MPO-ANCA),ANCA血清学检测为阴性时不能排除AAV,应以临床病理诊断为准。

【建议6】 目前我国可采用的方法包括ELISA、CLIA和多重微珠流式免疫荧光发光法等抗原特异性免疫学方法,其定量检测MPO-ANCA、PR3-ANCA可作为针对高度怀疑GPA和MPA的ANCA筛查方法。LOE=1级,LOA=(8.98±1.35)分。

【建议7】 如MPO-ANCA、PR3-ANCA检测结果均为阴性或弱阳性,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再次检测,或者推荐到水平更高的实验室进行检测,并积极进行病理诊断,加强随访。LOE=1级,LOA=(9.00±1.15)分。

【建议8】 MPO-ANCA和PR3-ANCA筛查检测结果阴性,如确实能除外其他因素(如铜蓝蛋白等)导致的检测结果假阴性,则诊断AAV的可能性较低,但不能完全排除AAV的诊断。LOE=2级,LOA=(9.54±1.34)分。

近年免疫学技术的进步,为临床快速、有效、准

确地检测ANCA提供了技术支持。本共识简化了既往繁琐的检测过程,有助于提高诊断效率,节省患者费用,使患者得到早期治疗,从而改善预后。然而,该共识对临床实际的指导作用,仍需在今后的临床工作中进一步评估验证。

执笔者: 郑朝晖(空军军医大学第一附属医院临床免疫科);郑艳(空军军医大学第一附属医院临床免疫科);张文娟(空军军医大学第一附属医院临床免疫科);张葵(空军军医大学第一附属医院临床免疫科)

共识制定专家组成员(按姓氏汉语拼音排序): 毕黎琦(吉林大学中日联谊医院风湿免疫科);陈进伟(中南大学湘雅二医院风湿免疫科);郭建萍(北京大学人民医院风湿免疫科);胡绍先(华中科技大学附属同济医院风湿免疫科);贾汝琳(北京大学人民医院风湿免疫科);贾国(北京大学人民医院风湿免疫科);冷南(空军军医大学第一附属医院临床免疫科);李芹(云南省第一人民医院风湿免疫科);李向培(安徽省立医院风湿免疫科);林进(浙江大学医学院附属第一医院风湿免疫科);刘彦虹(哈尔滨医科大学第二附属医院检验科);陆瑜(上海交通大学附属仁济医院风湿免疫科);李小峰(山西医科大学第二附属医院风湿免疫科);栗占国(北京大学人民医院风湿免疫科);李志军(蚌埠医学院附属第一医院风湿免疫科);孙尔维(南方医科大学第三附属医院风湿免疫科);石柱秀(厦门大学附属第一医院风湿免疫科);沈南(上海交通大学附属仁济医院风湿免疫科);孙世仁(空军军医大学第一附属医院肾脏内科);陶怡(广州医科大学附属第二医院风湿免疫科);王国春(中日友好医院风湿免疫科);王兰兰(四川大学华西医院实验医学科);武丽君(新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科);吴振彪(空军军医大学第一附属医院临床免疫科);于峰(北京大学第一医院肾内科);张缪佳(江苏省人民医院风湿免疫科);张晓(广东省人民医院风湿免疫科);张岩(空军军医大学第二附属医院风湿免疫科);郑文洁(中国协和医科大学北京协和医院风湿免疫科);朱平(空军军医大学第一附属医院临床免疫科);左小霞(中南大学湘雅医院风湿免疫科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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. DOI: 10.1136/bmj.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. DOI:

- 10.1016/s0140-6736(85)91147-x.
- [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] Jenne DE, Tschopp J, Ludemann J, et al. Wegener's autoantigen decoded[J]. *Nature*, 1990, 346(6284): 520. DOI: 10.1038/346520a0.
- [5] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides[J]. *Arthritis Rheum*, 2013,65(1): 1-11. DOI: 10.1002/art.37715.
- [6] Stone JH, Talor M, Stebbing J, et al. Test characteristics of immunofluorescence and ELISA tests in 856 consecutive patients with possible ANCA-associated conditions[J]. *Arthritis Care Res*, 2000,13(6):424-434.
- [7] 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.
- [8] 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. DOI: 10.1093/ajcp/111.4.507.
- [9] Feng Z, Liu P, Li Z, et al. Clinical relevance of anti-PR3 capture ELISA in diagnosing Wegener's granulomatosis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2008,22(1):73-76. DOI: 10.1002/jcla.20204.
- [10] Stone JH, Talor M, Stebbing J, et al. Test characteristics of immunofluorescence and ELISA tests in 856 consecutive patients with possible ANCA-associated conditions[J]. *Arthritis Care Res*, 2000,13(6):424-434.
- [11] Kameda T, Izumikawa M, Nakashima S, et al. The incidence and characteristics of aav patients with ANCA positivity analyzed by iif ANCA in the absent of ANCA determined by elisa[J]. *Rheumatology (United Kingdom)*, 2017,56:i123. DOI: 10.1093/rheumatology/kex136.
- [12] Katsumata Y, Sada KE, Kameda T, et al. Comparison of various ANCA detection methods in predominantly MPO ANCA-associated vasculitis cohort[J]. *Arthritis and Rheumatology*, 2018,70:3034-3055. DOI: 10.1002/art.40700.
- [13] Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): 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.
- [14] Bossuyt X, Cohen TJ, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017,13(11):683-692. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.140.
- [15] OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 levels of evidence[EB/OL]. <http://www.cebm.net/index.aspx?0=5653>.
- [16] Li ZY, Ma TT, Chen M, et al. The prevalence and management of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in China[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2016, 1(4): 216-223. DOI: 10.1159/000441912.
- [17] Radice A, Bianchi L, Sinico RA. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: Methodological aspects and clinical significance in systemic vasculitis[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2013,12(4):487-495. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.08.008.
- [18] Cornec D, Cornec-Le GE, Fervenza FC, et al. ANCA-associated vasculitis -clinical utility of using ANCA specificity to classify patients[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016,12(10):570-579. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.123.
- [19] Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(9): 1583-1594. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209133.
- [20] Chen M, Yu F, Zhang Y, et al. Characteristics of Chinese patients with Wegener's granulomatosis with anti-myeloperoxidase autoantibodies[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(5):2225-2229. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00679.x.
- [21] Suwanchote S, Rachayon M, Rodsaward P, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and their clinical significance[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(4): 875-884. DOI: 10.1007/s10067-018-4062-x.
- [22] Weiner M, Segelmark M. The clinical presentation and therapy of diseases related to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)[J]. *Autoimmun Rev*, 2016,15(10):978-982. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.07.016.
- [23] Zhang W, Zheng Z, Jia R, et al. Evaluation of 12 different assays for detecting ANCA in Chinese patients with GPA and MPA: a multicenter study in China[EB/OL]. *Clin Rheumatol*, 2019. (2019-08-14) [2019-08-22]. DOI: 10.1007/s10067-019-04736-6.

(收稿日期:2019-07-24)

(本文编辑:张媛)