

• 论 著 •

特异性靶抗原的抗中性粒细胞胞质抗体的临床价值研究*

温 阳¹, 翟建昭¹, 胡 静¹, 黄卓春¹, 李贵星¹, 唐鸿鹄², 苏林冲³, 武永康^{1△}

(1. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041; 2. 四川大学华西医院风湿免疫科, 四川成都 610041; 3. 湖北民族大学附属民大医院风湿免疫科/风湿性疾病发生与干预湖北省重点实验室, 湖北恩施 445000)

摘 要:目的 研究不同特异性靶抗原的抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)阳性患者与疾病诊断的关系。方法 回顾性分析四川大学华西医院 2017 年 1 月至 2019 年 1 月 652 例 ELISA 检测不同靶抗原的 ANCA 结果为阳性患者的临床资料。结果 652 例 ANCA 阳性患者对应的单个靶抗原抗体阳性率分别为:抗髓过氧化物酶(MPO)抗体 52.91%(345/652), 抗蛋白酶 3(PR3)抗体 8.59%(56/652), 抗杀菌/通透性增加蛋白(BPI)抗体 4.14%(27/652), 抗弹性蛋白酶(EL)抗体 3.37%(22/652), 抗乳铁蛋白(LF)抗体 4.91%(32/652), 抗组织蛋白酶 G(Cat-G)抗体 0.77%(5/652)。抗 MPO 抗体对应的主要疾病为 ANCA 相关性血管炎 88.28%(211/239), ANCA 相关性肾炎 12.97%(31/239), 系统性红斑狼疮(SLE)6.69%(16/239)(因疾病统计有重叠, 故阳性率超过 100.00%); 抗 PR3 抗体对应的主要疾病为 ANCA 相关性血管炎 75.86%(22/29), 结缔组织病 13.79%(4/29), 周围神经炎 6.90%(2/29); 抗 BPI 抗体对应的主要疾病为 ANCA 相关性血管炎 66.67%(6/9); 抗 LF 抗体对应的主要疾病为 SLE 92.31%(24/26), 狼疮性肾炎 73.08%(19/26); 抗 EL 抗体对应的主要疾病为 ANCA 相关性血管炎 30.77%(4/13), SLE 30.77%(4/13), 肺间质纤维化 30.77%(4/13)。肺部和肾脏是 ANCA 各类靶抗原抗体阳性患者常累及的器官。结论 抗 Cat-G 抗体阳性率非常低, 临床开展应用价值有限; 抗 MPO 抗体、抗 PR3 抗体、抗 BPI 抗体、抗 EL 抗体和抗 LF 抗体主要与 ANCA 相关性血管炎和自身免疫性疾病(如 SLE、结缔组织病、狼疮性肾炎等)有关, 可为疾病诊断提供依据。

关键词: 抗中性粒细胞胞质抗体; 靶抗原抗体; 血管炎; 肾炎; 自身免疫性疾病; 周围神经炎

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.21.007 **中图法分类号:**R692.03

文章编号:1673-4130(2020)21-2590-05 **文献标识码:**A

The clinical value of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies against specific target antigens*

WEN Yang¹, ZHAI Jianzhao¹, HU Jing¹, HUANG Zhuochun¹, LI Guixing¹,
TANG Honghu², SU Linchong³, WU Yongkang^{1△}

(1. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Department of Rheumatology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 3. Department of Rheumatology and Immunology, Minda Hospital Affiliated to Hubei Minzu University/ Hubei Key Laboratory of Occurrence and Intervention of Rheumatic Diseases, Enshi, Hubei 445000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between diagnosis of disease and patients with positive anti-neutrophil cytoplasmic antibodies against different target antigens. **Methods** The clinical data of 652 patients whose ANCA tests was positive by ELISA in West China Hospital January 2017 to January 2019 were retrospectively analyzed. **Results** The positive rate of antibody against single target antigen in 652 ANCA-positive patients was: anti-MPO 52.91%(345/652), anti-PR3 8.59%(56/652), anti-BPI 4.14%(27/652), anti-EL 3.37%(22/652), anti-LF 4.91%(32/652), anti cathepsin G (Cat-G) antibody 0.77%(5/652). The main diseases corresponding to anti-MPO antibodies were ANCA-associated vasculitis 88.28%(211/239), ANCA-associated nephritis 12.97%(31/239) and systemic lupus erythematosus (SLE) 6.69%(16/239), and the positive rate was over 100% due to overlapping disease. The main diseases corresponding to anti-PR3 were

* 基金项目: 四川省成都市科技局课题(2019-GH02-00006-HZ); 四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程项目(ZYJC18042)。

作者简介: 温阳, 女, 技师, 主要从事自身免疫检验研究。△ 通信作者, E-mail: vipwyk@163.com。

本文引用格式: 温阳, 翟建昭, 胡静, 等. 特异性靶抗原的抗中性粒细胞胞质抗体的临床价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(21):

ANCA-associated vasculitis 75.86%(22/29),connective tissue disease 13.79%(4/29) and peripheral neuritis 6.90%(2/29). Disease associated with anti-BPI was ANCA-associated vasculitis 66.67%(6/9). The diseases associated with anti-LF were SLE 92.31%(24/26),lupus nephritis 73.08%(19/26). Diseases associated with anti-EL were ANCA-associated vasculitis 30.77%(4/13),SLE 30.77%(4/13),and pulmonary interstitial fibrosis 30.77%(4/13). Lungs and kidneys were frequently damaged in ANCA-positive patients. **Conclusion** The positive rate of anti Cat-G antibody is very low,and its clinical application value is limited. Anti-MPO,anti-PR3,anti-BPI,anti-EL and anti-LF antibodies are all associated with ANCA-related vasculitis or autoimmune diseases (such as SLE,connective tissue disease,lupus nephritis,etc.),providing evidence for disease diagnosis.

Key words:anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; target antigen antibody; vasculitis; nephritis; autoimmune disease; peripheral neuritis

抗中性粒细胞胞质抗体 (ANCA) 是一组以中性粒细胞胞质成分为靶抗原的自身抗体^[1]。ANCA 推荐采用间接免疫荧光法检测,观察结果可显示出不同的荧光模型^[2],之后通常采用中性粒细胞中的蛋白纯化后作为靶抗原,通过免疫法检测特异性靶抗原结合的 ANCA^[3]。ANCA 对应的靶抗原较多,主要包括髓过氧化物酶(MPO)、蛋白酶 3(PR3)、乳铁蛋白(LF)、杀菌/通透性增加蛋白(BPI)及弹性蛋白酶(EL)等^[4-6]。对于上述具体的靶抗原抗体的临床价值研究不多,为了研究特异性靶抗原 ANCA 与临床疾病的关系,本课题组回顾性分析近 2 年四川大学华西医院不同特异性靶抗原的 ANCA 阳性患者与疾病种类的相关性,为指导临床疾病的诊断和治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集四川大学华西医院 2017 年 1 月至 2019 年 1 月 ELISA 检测不同靶抗原 ANCA 结果为阳性的患者 652 例(无重复病例)作为研究对象,男女比例为 0.64 : 1.00,平均年龄(55.50±17.52)岁。男性患者发病年龄 1~94 岁,平均(59.30±16.59)岁;女性患者发病年龄 13~91 岁,平均(53.00±17.69)岁。收集患者最终诊断进行分析。

1.2 仪器与试剂 ANCA 相关靶抗原[MPO、PR3、EL、LF、BPI、组织蛋白酶 G(Cat-G)]抗体检测采用 ELISA,试剂盒购自德国 Euroimmun 公司,仪器型号为:EUROIMMUN Analyzer 1。本实验室该检测项目已通过美国病理协会认可,检测项目使用德国 Euroimmun 公司质控品,每天做阴阳性质控,质控结果均在控,以保证检测结果的准确性及可靠性。

1.3 方法 收集 652 例 ANCA 阳性患者的疾病信息及不同靶抗原抗体在 652 例 ANCA 阳性患者中的占比,筛选出单独靶抗原抗体阳性的患者,并将其分为自身免疫性疾病、非自身免疫性疾病及临床症状三大类,统计主要疾病的占比及并发症发病情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,若样本量小于 40,采用 Fisher 确切概率

法计算 P 值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ANCA 阳性对应的单个靶抗原抗体的单独阳性率情况 652 例 ANCA 阳性患者对应的靶抗原抗体单独阳性率(即仅该靶抗原抗体阳性,其他靶抗原抗体均为阴性)分别为:抗 MPO 抗体为 52.91%(345/652),抗 PR3 抗体为 8.59%(56/652),抗 BPI 抗体为 4.14%(27/652),抗 EL 抗体为 3.37%(22/652),抗 LF 抗体为 4.91%(32/652),抗 Cat-G 抗体为 0.77%(5/652)。由于抗 Cat-G 抗体阳性率低,容易引起偏差,故不做进一步分析。

2.2 抗 MPO 自身免疫性疾病与自身免疫性疾病并发症百分率比较 在 345 例单独抗 MPO 抗体阳性病例中,自身免疫性疾病 239 例,占 69.28%(239/345),非自身免疫性疾病 89 例,占 25.80%(89/345),前者明显高于后者,差异有统计学意义($\chi^2=130.75, P<0.05$)。仅有临床症状未确诊的患者占 4.93%(17/345)。在自身免疫性疾病中,ANCA 相关性血管炎占 88.28%(211/239),ANCA 相关性肾炎占 12.97%(31/239),系统性红斑狼疮(SLE)占 6.69%(16/239)(由于疾病有重叠,所占比例之和大于 100.00%),ANCA 相关性血管炎占比明显高于 ANCA 相关性肾炎,差异有统计学意义($\chi^2=271.17, P<0.05$)。自身免疫性疾病所引起的并发症以肾功能不全占 53.14%(127/239),肺部感染占 48.54%(116/239),肾性贫血占 28.45%(68/239),肾性骨病和肺间质纤维化占比较少,见表 1。

表 1 抗 MPO 自身免疫性疾病与自身免疫性疾病并发症百分率比较

疾病名称	阳性数(n)	阴性数(n)	阳性率(%)
ANCA 相关性血管炎	211	28	88.28
ANCA 相关性肾炎	31	208	12.97
SLE	16	223	6.69
肾功能不全	127	112	53.14
肺部感染	116	123	48.54
肾性贫血	68	171	28.45

2.3 抗 PR3 自身免疫性疾病与自身免疫性疾病并发症百分率比较 在 56 例单独抗 PR3 抗体阳性病例中,自身免疫性疾病 29 例,占 51.79%(29/56),非自身免疫性疾病 21 例,占 37.50%(21/56),二者之间差异无统计学意义($\chi^2=2.312, P=0.128$)。仅有临床症状未确诊患者占 10.71%(6/56)。在自身免疫性疾病中以 ANCA 相关性血管炎[75.86%(22/29)]和结缔组织病[13.79%(4/29)]为主,周围神经炎占 6.90%(2/29),ANCA 相关性血管炎比结缔组织病等更具有诊断价值,差异有统计学意义($\chi^2=20.147, P<0.05$)。自身免疫性疾病所引起的并发症中,肺部感染和肾功能不全分别占 34.48%(10/29)和 10.34%(3/29),差异无统计学意义($\chi^2=3.569, P=0.056$),少部分患者表现为肾性贫血和风湿性心脏病,见表 2。

表 2 抗 PR3 自身免疫性疾病与自身免疫性疾病并发症百分率比较			
疾病名称	阳性数(n)	阴性数(n)	阳性率(%)
ANCA 相关性血管炎	22	7	75.86
结缔组织病	4	25	13.79
周围神经炎	2	27	6.90
肺部感染	10	19	34.48
肾功能不全	3	26	10.34

2.4 抗 BPI 自身免疫性疾病与自身免疫性疾病并发症百分率比较 在 27 例单独抗 BPI 抗体阳性病例中,自身免疫性疾病 9 例,占 33.33%(9/27),非自身免疫性疾病 15 例,占 55.56%(15/27),二者之间差异无统计学意义($P=0.17$),仅有临床症状未确诊患者占 11.11%(3/27)。在自身免疫性疾病中,ANCA 相关性血管炎占 66.67%(6/9),而其他疾病(皮肤炎和自身免疫性肝炎)只有 3 例。抗 BPI 抗体在诊断 ANCA 相关性血管炎中相对于其他自身免疫性疾病并不具有明显优势,差异无统计学意义($P=0.153$)。自身免疫性疾病所引起的并发症中,主要为肺部感染和肺间质纤维化等,见表 3。

表 3 抗 BPI 自身免疫性疾病与自身免疫性疾病并发症百分率比较			
疾病名称	阳性数(n)	阴性数(n)	阳性率(%)
ANCA 相关性血管炎	6	3	66.67
皮肤炎	2	7	22.22
自身免疫性肝炎	1	8	11.11
肺部感染	7	2	77.78
肺间质纤维化	3	6	33.33

2.5 抗 LF 自身免疫性疾病与自身免疫性疾病并发症百分率比较 在 32 例单独抗 LF 抗体阳性患者中,

以自身免疫性疾病为主,高达 81.25%(26/32),非自身免疫性疾病占 12.50%(4/32),前者明显高于后者,差异有统计学意义($P<0.05$)。仅有临床症状而未确诊患者占 6.25%(2/32)。自身免疫性疾病患者中,SLE 占 92.31%(24/26),狼疮性肾炎占 73.08%(19/26),显示出较强的相关性。抗 LF 抗体对诊断 SLE 及狼疮性肾炎具有重要提示价值。自身免疫性疾病引起的并发症中,以肺部感染[26.92%(7/26)]、肾功能不全[7.69%(2/26)]和肾性贫血[7.69%(2/26)]为主,肺部感染相对于肾功能不全等其他疾病不具明显优势,差异无统计学意义($\chi^2=3.359, P=0.067$),见表 4。

表 4 抗 LF 自身免疫性疾病与自身免疫性疾病并发症百分率比较			
疾病名称	阳性数(n)	阴性数(n)	阳性率(%)
SLE	24	2	92.31
狼疮性肾炎	19	7	73.08
肺部感染	7	19	26.92
肾功能不全	2	24	7.69
肾性贫血	2	24	7.69

2.6 抗 EL 自身免疫性疾病与自身免疫性疾病并发症百分率比较 在 22 例单独抗 EL 抗体阳性患者中,自身免疫性疾病 13 例,占 59.09%(13/22),非自身免疫性疾病 9 例,占 40.91%(9/22),二者之间差异无统计学意义($P=0.228$)。自身免疫性疾病患者中所对应的疾病特异度不高,ANCA 相关性血管炎、SLE、肺间质纤维化等均占 30.77%(4/13)。自身免疫性疾病引起的并发症中以肾功能不全为主,抗 EL 抗体疾病预示价值较差,差异无统计学意义($P=1.00$),见表 5。

表 5 抗 EL 自身免疫性疾病与自身免疫性疾病并发症百分率比较			
疾病名称	阳性数(n)	阴性数(n)	阳性率(%)
ANCA 相关性血管炎	4	9	30.77
SLE	4	9	30.77
肺间质纤维化	4	9	30.77
肾功能不全	3	10	23.08

3 讨 论

ANCA 是一组以中性粒细胞胞质成分为特异抗原的自身抗体,可激活人中性粒细胞并导致脱颗粒反应,使中性粒细胞释放大量有害的蛋白水解酶和氧自由基,从而导致小血管壁损害,导致血管炎发生。因此,ANCA 是一种敏感且特异的系统性血管炎标志物^[7]。本研究通过检测 ANCA 相对应的特异靶抗原抗体来诊断疾病和判断预后^[8]。临床实践中通过

ELISA 检测相应的靶抗原抗体水平。本研究将抗 MPO 抗体、抗 PR3 抗体、抗 BPI 抗体、抗 EL 抗体、抗 LF 抗体等纳入研究并进行讨论。

在 ANCA 相关靶抗原抗体中,对抗 MPO 抗体和抗 PR3 抗体的研究相对较多^[9]。抗 MPO 抗体和抗 PR3 抗体在靶抗原抗体中占比较多,这与前期大量研究相一致。有研究证实,MPO 活性是评价中性粒细胞在组织中浸润程度的可靠指标,但其特异性比较差,在很多疾病中都可检出,如:心血管疾病、炎症性疾病、神经退行性病变、肾脏疾病和免疫介导性疾病等^[10]。在抗 MPO 抗体阳性患者的疾病构成比例中,以自身免疫性疾病为主,占 69.28%。有研究表明,抗 MPO 抗体是 ANCA 相关性血管炎的重要标志物^[11]。在抗 MPO 抗体阳性患者中,以 ANCA 相关性血管炎为主,占 88.28%。由于抗 MPO 抗体特异性差,在很多疾病中均有表达。本研究中当抗 MPO 抗体单独阳性时,ANCA 相关性肾炎阳性率为 12.97%,SLE 阳性率均为 6.69%。抗 MPO 抗体阳性主要预示 ANCA 相关性血管炎,且抗 MPO 抗体对诊断 ANCA 中相关性血管炎的预示价值明显高于 ANCA 相关性肾炎等,差异有统计学意义($P<0.05$)。本研究还发现,当抗 MPO 抗体单独靶抗原抗体阳性时,在自身免疫性疾病引起的并发症中,肾功能不全阳性率为 53.14%,肺部感染阳性率为 48.54%,并出现肾性贫血和肾性骨病等相关并发症,这与文献^[12-14]报道的结论一致。

PR3 是只存在于中性粒细胞嗜天青颗粒中的中性丝蛋白酶。有研究表明,抗 PR3 抗体的特异性较强^[15]。本研究中抗 PR3 抗体阳性患者以 ANCA 相关性血管炎为主。MARTIN 等^[16]研究小组通过一系列研究证实了其致病机制,也与本研究结果相互印证。抗 PR3 抗体对 ANCA 相关性血管炎的预示价值高于结缔组织病等其他疾病,差异有统计学意义($P<0.05$)。本研究结果显示,当抗 PR3 抗体阳性时,肺部疾病和肾脏疾病的阳性率也较高。以上结果提示,当抗 PR3 抗体阳性时,应关注 ANCA 相关性血管炎及肺和肾的损伤,尽早治疗和预防。

抗 BPI 抗体是 ANCA 特异性靶抗原抗体。有研究表明,抗 BPI 抗体存在于囊性纤维化、炎症性肠病、血管炎和原发性硬化性胆管炎中,其与炎症性疾病活动增加和器官损害密切相关^[17]。自身免疫性疾病以 ANCA 相关性血管炎为主,阳性率为 66.67%,但该抗体在诊断 ANCA 相关性血管炎中相对于其他自身免疫性疾病并不具有明显优势,差异无统计学意义($P>0.05$)。抗 BPI 抗体阳性患者并发症常以累及肺部为主。一直以来,抗 BPI 抗体的致病机制尚不清楚,直到最近 TAKEDA 等^[18]研究发现,抗 BPI 抗体

可影响血管网状结构的形成,并可能作为致病性自身抗体参与系统性血管炎的发生和发展。但抗 BPI 抗体是一种不常见的 ANCA,目前有研究表明 BPI-ANCA 与肺部疾病具有相关性,但其中的致病机制还需要进一步深入研究^[18]。

LF 是中性粒细胞次级颗粒中水平最丰富的铁结合蛋白,在发生急性炎症性疾病时,循环中的 EL 水平升高。前期有研究发现,抗 LF 抗体与 SLE 的发生和发展有明显相关性^[19]。本研究中抗 LF 抗体在诊断 SLE 及狼疮性肾炎时具有重要提示价值,阳性率分别为 92.31%、73.08%。此外,抗 LF 抗体与肺部感染和肾功能不全的相关性也值得关注。

目前抗 EL 抗体的研究较少,本研究中抗 EL 抗体阳性时,所对应的疾病特异性较差,在自身免疫性疾病中,主要与 ANCA 相关性血管炎、SLE、肺间质纤维化等相关。自身免疫性疾病所引起的并发症中,主要与肺部疾病和肾脏疾病相关,如肺部感染、肺间质纤维化、肾功能不全等。

4 结 论

总之,ANCA 相关靶抗原抗体主要与 ANCA 相关性血管炎有关,引起的症状主要与肺部感染和肾损伤有关,但不同的抗体所对应的疾病不一样,对于临床疾病的诊断有提示价值。

参考文献

- [1] SUPAPORN S, MUANPETCH R, PONGSAWAT R, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and their clinical significance[J]. Clin Rheumatol, 2018, 37(4): 875-884.
- [2] CSERNOK E, MOOSIG F. Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(8): 494-501.
- [3] 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.
- [4] ARNAUD M, MAGALI P, LOÏC G. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides; is it time to split up the group[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(8): 1273-1279.
- [5] CSERNOK E, MAHRHOLD J, HELLMICH B. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA): recent methodological advances-lead to new consensus recommendations for ANCA detection[J]. J Immunol Methods, 2018, 456(5): 1-6.
- [6] HONG Y, SHI P, LIU X, et al. Distinction between MPO-ANCA and PR3-ANCA-associated glomerulonephritis in Chinese patients: a retrospective single-center study[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(6): 1665-1673.
- [7] DIVI C, EMILIE C G, FERNANDO C F, et al. ANCA-associated vasculitis-clinical utility of using ANCA specifici-

ty to classify patients[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12 (10):570-579.

[8] ELENA C, JULIANE M, BERNHARD H. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA): recent methodological advances-lead to new consensus recommendations for ANCA detection[J]. *J Immunol Methods*, 2018, 456:1-6.

[9] DEEPAK A R, KEVIN W, JOSEPH F M, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA) and proteinase 3-ANCA without Immunofluorescent ANCA found by routine clinical testing[J]. *J Rheumatol*, 2015, 42 (5):847-852.

[10] LAZAREVIC P T, LESKOVAC A, VASIC V. Myeloperoxidase inhibitors as potential drugs [J]. *Curr Drug Metab*, 2015, 16(3):168-190.

[11] JONES B E, YANG J, MUTHIGI A, et al. Gene-specific DNA methylation changes predict remission in patients with ANCA-associated vasculitis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(4):1175-1187.

[12] STRZEPA A, PRITCHARD K A, DITTEL B N. Myeloperoxidase: a new player in autoimmunity[J]. *Cell Immunol*, 2017, 317:1-8.

[13] BULANOV N M, MAKAROV E A, SHCHEGOLEVA E M, et al. Relationship between serologic profile (ANCA type) and clinical features of renal involvement in ANCA-associated vasculitides. [J]. *Ter Arkh*, 2018, 90(6):15-21.

[14] AMEUR S B, NIAUDET P, BAUDOUIN V, et al. Lung manifestations in MPO-ANCA associated vasculitides in children[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49(3):285-290.

[15] HILHORST M, VAN PAASSEN P, TERVAERT J W, et al. Proteinase 3-ANCA vasculitis versus myeloperoxidase-ANCA vasculitis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26 (10):2314-2327.

[16] MARTIN K R, WITKO-SARSAT V. Proteinase 3: the odd one out that became an autoantigen[J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 102(3):689-698.

[17] SCHULTZ H, WEISS J, CARROLL S F, et al. The endotoxin-binding bactericidal/permeability-increasing protein (BPI): a target antigen of autoantibodies[J]. *J Leukoc Biol*, 2001, 69(4):505-512.

[18] TAKEDA S, WATANABE-KUSUNOKI K, NAKAZAWA D, et al. The pathogenicity of BPI-ANCA in a patient with systemic vasculitis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10 (6):1334-1339.

[19] CHEN H A, CHIU C C, HUANG C Y, et al. Lactoferrin increases antioxidant activities and ameliorates hepatic fibrosis in lupus-prone mice fed with a high-cholesterol diet [J]. *J Med Food*, 2016, 19(7):670-677.

(收稿日期:2020-02-26 修回日期:2020-07-02)

(上接第 2589 页)

参考文献

[1] ZHANG L, WANG F, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379(9818):815-822.

[2] ENE-IORDACHE B, PERICO N, BIKBOV B, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study[J]. *Lancet Glob Health*, 2016, 4(5):e307-e319.

[3] 袁腾飞, 李艳, 彭锐. 人附睾蛋白 4 对慢性肾脏病的诊断价值[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(5):599-600.

[4] 王芳, 马登艳, 刁永书. 慢性肾脏病患者肾衰竭风险评估防范的研究进展[J]. *中国血液净化*, 2018, 17(11):766-768.

[5] 张宇, 孔令博, 苗青, 等. 脑梗死患者肾小球滤过率预估、胱抑素 C 水平与脑微出血的相关性分析[J]. *实用医院临床杂志*, 2019, 16(6):44-47.

[6] 赵颖丹, 顾波. 促红细胞生长素抵抗的发病机制研究新进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2012, 13(10):924-925.

[7] 汪杨, 魏日胞. 慢性肾脏病肾性贫血的基础与临床研究现状及进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2019, 20(5):452-455.

[8] 王莉君, 袁伟杰. 关于肾性贫血治疗相关指南与共识回顾[J]. *中国血液净化*, 2018, 17(1):1-5.

[9] 郑小金, 刘春雅, 姜毅. 慢性肾脏病患者红细胞、血小板参

数变化的临床意义[J]. *中国乡村医药*, 2012, 19(9):52-53.

[10] MADORE F. Uremia-related metabolic cardiac risk factors in chronic kidney disease[J]. *Semin Dial*, 2003, 16 (2):148-156.

[11] URRECHAGA E, BORQUE L, ESCANERO J F. Erythrocyte and reticulocyte indices in the assessment of erythropoiesis activity and iron availability[J]. *Int J Lab Hematol*, 2013, 35(2):144-149.

[12] PANJETA M, TAHIROVIC I, SOFIC E, et al. Interpretation of erythropoietin and haemoglobin levels in patients with various stages of chronic kidney disease[J]. *J Med Biochem*, 2017, 36(2):145-152.

[13] 林霞, 冯江超. 铁调素与肾性贫血相关影响因素的研究进展[J]. *中国血液净化*, 2018, 17(5):308-312.

[14] 余雯枫, 余毅. 肾性贫血的诊治进展[J]. *世界临床药物*, 2018, 39(3):211-216.

[15] 陈和平, 郑京, 刘亚芳. CKD3~5 期患者血清铁调素与铁代谢及肾性贫血相关性的研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18(11):978-980.

[16] 王伊娜, 左力. 从指南更新看红细胞生成素的合理使用[J]. *中国血液净化*, 2015, 14(3):130-133.

(收稿日期:2020-02-15 修回日期:2020-06-29)