

标准与解读

DOI: 10.19538/j.nk2024090103

2024年版KDIGO《ANCA相关性血管炎管理临床实践指南》更新重点内容解读

徐莹, 韩飞

摘要: 2024年版KDIGO《ANCA相关性血管炎管理临床实践指南》最重要的更新内容与诱导治疗有关,即口服C5a受体拮抗剂avacopan可有效替代糖皮质激素治疗抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV),并有可能改善肾脏预后。对于AAV重叠抗肾小球基底膜(GBM)病的患者,需要血浆置换治疗。该版指南更新中未改变维持治疗方案,但是提及利妥昔单抗治疗的最佳持续时间为缓解诱导后的18个月至4年,可以根据固定时间表或CD19⁺B细胞和(或)ANCA的重新出现来计量。对于具有复发或难治性疾病的AAV患者或肾移植后的患者,该版指南的内容没有更新。

关键词: 抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎;改善全球肾脏病预后组织;临床实践指南;解读

中图分类号: R593 **文献标识码:** A

Interpretation of updated key content of 2024 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of ANCA-Associated Vasculitis XU Ying, HAN Fei. Kidney Disease Center, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

Corresponding author: HANFei, E-mail: hanf8876@zju.edu.cn

Abstract: The most significant updates in 2024 version of “KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of ANCA-Associated Vasculitis” are related to induction therapy. Avacopan, an oral C5a receptor antagonist, is an effective substitute for glucocorticoids in the treatment of ANCA-associated AAV, and may improve renal outcomes. For patients with AAV overlapped with anti-glomerular basement membrane (GBM) disease, plasma exchange therapy is required. Maintenance therapy is not changed in this guideline updates; for rituximab, the updated guidelines now mention that the optimal duration of treatment is 18 months to 4 years after induction of remission, and rituximab can be measured based on a fixed schedule or the reemergence of CD19⁺B cells and/or ANCA. There is no change in this guidelines concerning the content of AAV patients with relapsing or refractory disease or those after kidney transplantation.

Keywords: anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) - associated vasculitis; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO); clinical practice guideline; interpretation

改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)于2021年发布了《肾小球疾病管理指南》的重大修订版本^[1]。自该部指南发布以来,涉及抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV)的重要临床数据已经更新公布。其中最重要的进展是C5a受体抑制剂

avacopan于2021年底获得了美国食品和药物管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)的批准,以作为AAV标准治疗的附加治疗。这一发展直接关系到AAV治疗的第二个主要新方法,即减少系统性糖皮质激素暴露量。与此同时,这种新疗法显著增加了治疗成本,并且目前缺乏长期的安全性数据。基于以上背景,2024年版KDIGO《ANCA相关性血管炎管理临床实践指南》^[2](以下简称2024版指南)在与AAV诊断和预后评估相关的部分中未作出重大更改,最重要的更新内容与诱导治疗有关。因此,本文拟对其中涉及治疗部分的重要内容及更新要点进行解读,以期为国内AAV的治疗实践提供参考。

基金项目:浙江省重点研发计划项目(2020C03034);浙江省自然科学基金探索项目(LY20H050001)

作者单位:浙江大学医学院附属第一医院肾脏病中心,浙江杭州310003

通信作者:韩飞,电子邮箱:hanf8876@zju.edu.cn

1 定义

AAV中疾病活动、缓解、复发和难治性疾病的定义如下。

1.1 AAV的疾病活动性 表现为任何器官系统活动性疾病的体征或症状。

1.2 AAV缓解 定义为无血管炎和肾小球肾炎表现(伯明翰血管炎活动评分BVAS=0)。

1.3 AAV复发 定义为在部分或完全缓解后出现疾病活动性增加。血尿和蛋白尿的复发或增加可能表明肾脏复发。复发可分为严重复发和轻微复发,严重复发定义为危及生命或器官。主要复发表现包括弥漫性肺泡出血、声门下狭窄、肾小球肾炎或威胁视力的血管炎。

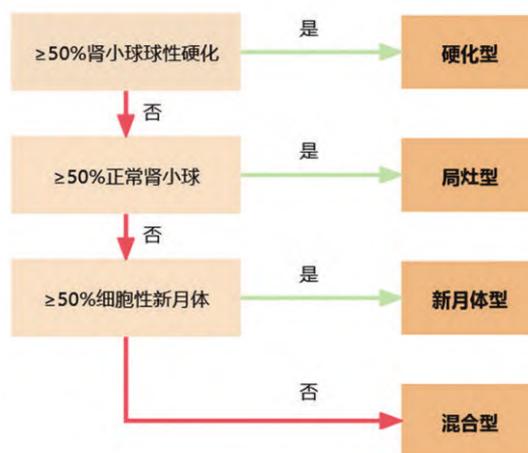
1.4 难治性疾病 定义为接受与初始免疫抑制治疗强度相同的治疗,持续存在或出现肾脏和(或)系统性血管炎表现。

2 预后

2.1 总体生存率 影响缓解与生存相关的重要因素是年龄、肾功能和(或)诊断时肾脏受累情况。如果未行免疫抑制治疗,AAV的预后较差。因此,免疫抑制治疗对于改善活动性系统性AAV患者的生存率至关重要。

2.2 肾脏预后 尽管肾脏组织学检查可预测肾衰竭的长期风险,但晚期肾损伤患者经过治疗也可以有肾脏恢复,因此不应基于不利的组织学发现而停止诱导治疗。基于肾脏组织学的预后评分主要包括Berdn病理学分型^[3](图1)和Brix评分^[4]; Berden等^[3]组织病理学分类的验证研究中,>50%的局灶性肾小球与良好预后相关,而>50%的硬化性肾小球与不良预后相关。此外,在Brix等^[4]制定的肾脏风险评分中,较高比例的正常肾小球(>25%)与较好预后有关。然而,关于新月体类型(>50%细胞新月体)和混合型的结果存在差异。虽然Berdn病理学分型和Brix评分是目前ANCA相关肾炎领域的两大知名预后风险分类方法,但两种方法均基于欧美人群建模。笔者中心研究在中国MPO-AAV人群中比较两种预后风险分类方法的特点,发现Brix评分在肾脏预后预测区分度和决策度上优于Berdn病理学分型,两种评分的拟合度无明显差异^[5];此外,通过对285例MPO-AAV患者的回顾性分析发现,纳入血

压、血清肌酐、尿蛋白定量、肾小球硬化比例及肾间质纤维化程度的列线图模型可以有效预测肾脏预后^[6]。



肾小球病变的活检应按以下顺序进行评分:全球硬化肾小球、正常肾小球和有细胞新月体的肾小球。不属于基于主要肾小球表型的类别的活检将包括在混合型中

图1 ANCA相关肾小球肾炎的组织病理学分类^[1]

3 治疗

AAV的治疗通常分为“诱导治疗”和“维持治疗”两个阶段,复发患者应重新接受治疗^[7]。

3.1 诱导治疗 方案选择2024版指南仍然建议糖皮质激素联合利妥昔单抗或环磷酰胺作为新发AAV的初始治疗(1B),此项推荐的临床证据主要来源于文献^[8],但未纳入严重肾脏疾病患者。通过对利妥昔单抗组的事后分析发现,在使用利妥昔单抗治疗6个月时,PR3-ANCA亚组的缓解率更高,更多的复发患者在使用利妥昔单抗治疗6个月和12个月时获得缓解,但在MPO-AAV患者中未观察到治疗药物与缓解之间的相关性。对于肾小球滤过率(GFR)明显降低或迅速下降[血清肌酐(SCr)>40 mg/L(>354 μmol/L)]的严重肾脏疾病患者,支持利妥昔单抗和糖皮质激素的数据有限,在这种情况下,环磷酰胺仍是诱导缓解的首选药物,环磷酰胺和糖皮质激素以及利妥昔单抗和环磷酰胺的联合应用均可考虑。RITUXVAS研究^[9]纳入了严重肾脏疾病患者,结果显示每周1次、共4次利妥昔单抗和2次静脉注射环磷酰胺、糖皮质激素相结合,可能是静脉注射环磷酰胺3~6个月的替代疗法,利妥昔单抗联合2剂环磷酰胺冲击和糖皮质激素在诱导缓解和不良事件方面与环磷酰胺相当。

尽管系列病例报道证实 AAV 中联合使用环磷酰胺和利妥昔单抗可能会降低糖皮质激素的累积剂量, 仍然没有研究将利妥昔单抗和环磷酰胺联合治疗与常规治疗进行比较。笔者中心一项回顾性真实世界队列研究分析 76 例新发累及肾脏的 AAV 患者, 分别接受糖皮质激素联合环磷酰胺和利妥昔单抗(联合治疗)或糖皮质激素联合环磷酰胺治疗。结果发现, 联合治疗组患者 6 个月缓解率更高, 激素使用剂量更少, 其中基线估算肾小球滤过率($eGFR$) >15 mL/(min \cdot 1.73m 2)的 AAV 患者进展至肾功能衰竭的比例明显下降。

2024 版指南最重要的更新是 avacopan 可用于替代糖皮质激素。糖皮质激素毒性风险增加的患者可能从 avacopan 中获益最多, 其中基线肾小球滤过率较低的患者获益更大。avacopan 治疗 AVV 患者的 3 期临床试验(ADVOCATE)显示^[10], 口服 C5a 受体拮抗剂 avacopan 每天 2 次, 每次 30 mg 可有效替代糖皮质激素治疗 AAV, 并有可能改善肾脏预后。需要注意的是, 该试验排除了有更严重内脏器官表现的患者, 如 $eGFR < 15$ mL/(min \cdot 1.73m 2) 和肺泡出血需要机械通气的患者。avacopan 治疗组 72.3% 的患者第 26 周病情缓解, 泼尼松龙治疗组 70.1% 的患者第 26 周病情缓解, 达到非劣效性。在 ADVOCATE 试验的事后分析中, 与泼尼松龙相比, avacopan 能更早地减少微量白蛋白尿并改善肾功能, 尤其是在 $eGFR < 20$ mL/(min \cdot 1.73m 2) 的患者中。

诱导治疗的疗程, 对于需要依赖透析且没有任何肾外表现的患者, 3 个月后可停止免疫抑制治疗。

3.2 关于血浆置换 对于 $SCr > 34$ mg/L(>300 μ mol/L) 的患者、需要透析或 SCr 快速升高的患者以及伴有低氧血症的弥漫性肺泡出血患者, 应考虑进行血浆置换。甲基强的松龙与血浆置换治疗肾血管炎(MEPEX)试验结果显示^[11], 接受血浆置换治疗的重症肾病患者 [$SCr > 57$ mg/L(>500 μ mol/L)] 的肾脏预后得到改善。但是, PEXIVAS 试验^[12]未能证明血浆置换可延迟 $GFR < 50$ mL/(min \cdot 1.73 m 2) 或肺泡出血的 AAV 患者在中位随访 2.9 年后发生肾衰竭或死亡的时间。

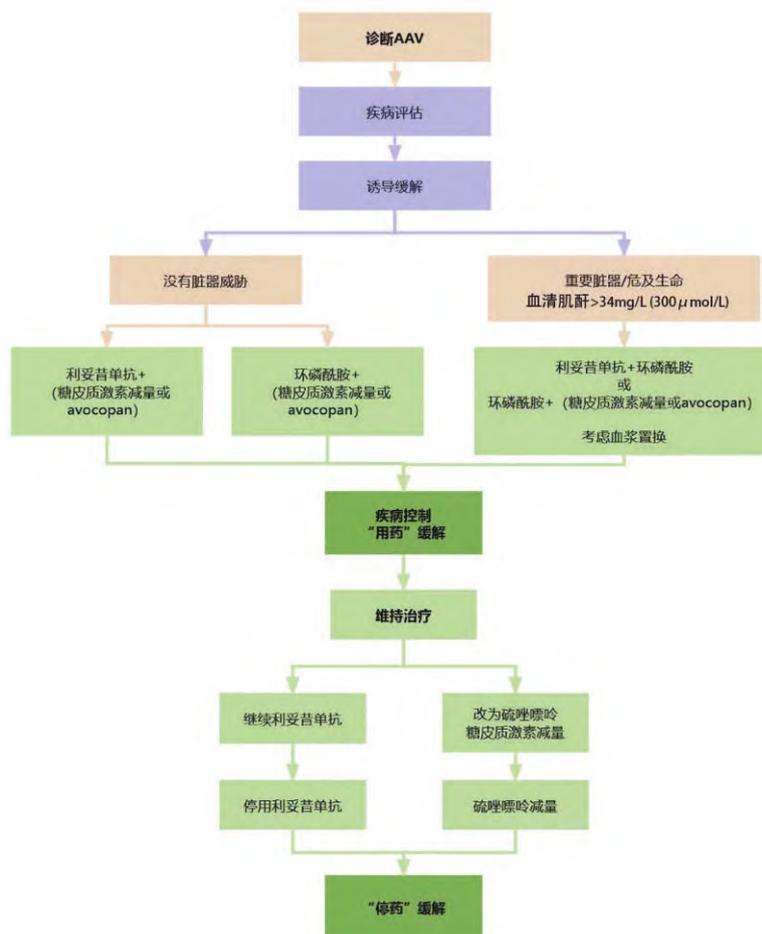
此外, 一项荟萃分析证实血浆置换可降低 12 个月后发生肾衰竭的风险, 但同时增加严重感染的风险^[13]。在 $SCr < 57$ mg/L (500 μ mol/L) 和 SCr 水平 ≥ 57 mg/L (500 μ mol/L) 或基线透析的亚组之间, 12 个

月时发生肾衰竭的相对风险降低是可比的。 SCr 在 34 mg/L (300 μ mol/L) 至 57 mg/L (500 μ mol/L) 之间的患者 12 个月内发生肾功能衰竭的绝对风险降低为 4.6% (95% CI 1.2% ~ 6.8%), SCr 在 57 mg/L (500 μ mol/L) 以上的患者 12 个月内发生肾功能衰竭的绝对风险降低为 6%。因此, 对于 SCr 在 34 mg/L (300 μ mol/L) 以上的患者, 或早期死亡率较高的肺泡出血和低氧血症患者, 应考虑进行血浆置换。

2024 版指南明确提出, 对于 AAV 重叠抗 GBM 病的患者, 需要血浆置换治疗。AAV 具体治疗策略流程图详见图 2。

3.3 激素减量方案 糖皮质激素是引起不良事件的主要因素。静脉注射甲基强的松龙(剂量为 1 ~ 3 g)广泛用于更严重的情况, 但尚未在 RCT 中进行试验。起始口服 1.0 mg/(kg \cdot d) 泼尼松龙或泼尼松已用于大多数 RCT, 也没有直接的 RCT 证据支持。糖皮质激素的减量速度因研究而异, 一些研究的目标是在第 5 个月前停药, 而另一些研究则在 6 个月后再继续 5 ~ 10 mg/d。

血浆置换和糖皮质激素治疗 AVV (PEXIVAS) 试验^[12]表明, 对于 $GFR < 50$ mL/(min \cdot 1.73m 2) 的患者, 更快速的减少与“标准”糖皮质激素减量方案一样有效, 但比“标准”糖皮质激素减量方案更安全。在 PEXIVAS 研究中, 所有患者在第 1 周口服 1 mg/(kg \cdot d) 的泼尼松或泼尼松龙, 然后快速或缓慢减量。这使得前 6 个月口服糖皮质激素暴露量的差异约为 50%。低剂量方案的疗效不差, 且更安全, 因此首选低剂量方案。然而, PEXIVAS 试验中的所有患者均接受初始剂量的静脉注射甲基强的松龙 1 ~ 3 g; 最佳剂量尚未确定。值得注意的一点是, PEXIVAS 研究中的大多数患者使用环磷酰胺治疗。小剂量糖皮质激素血管炎诱导研究(LoVAS)^[14]比较了缓解时减少剂量和高剂量糖皮质激素联合利妥昔单抗的疗效。重度肾小球肾炎($eGFR < 15$ mL/(min \cdot 1.73m 2) 和肺泡出血(吸氧 >2 L/min)患者被排除在 AAV 诱导之外。患者随机接受小剂量泼尼松龙[0.5 mg/(kg \cdot d)] 或大剂量泼尼松龙[(1 mg/(kg \cdot d))] 加 4 剂每周 375 mg/m 2 的利妥昔单抗治疗。小剂量糖皮质激素[0.5 mg/(kg \cdot d)] 对缓解无不良影响, 且发生的感染较轻。由于纳入人群是日本血统, 以 MPO-AVV 为主, 该方案在其他人群中的更广泛适用性仍有待确定。在 RAVE 试验中, 利妥昔单抗组的糖皮质激素



ANCA:抗中性粒细胞胞浆抗体;AAV:ANCA相关性血管炎

图2 AAV的治疗方案^[1]

暴露量较低,观察研究支持利妥昔单抗使用时早期减停糖皮质激素。

综上所述,口服糖皮质激素快速减量优于缓慢减量,因为这两种方法在诱导持续缓解方面可能很少或没有差异。环磷酰胺诱导后,口服泼尼松龙应在6个月内减至5 mg/d。利妥昔单抗诱导后,泼尼松龙可在6个月内停用。具体的减量方案见表1。

3.4 维持治疗 2024版指南建议在诱导缓解后使用利妥昔单抗或硫唑嘌呤和小剂量糖皮质激素进行维持治疗。

在利妥昔单抗出现之前,硫唑嘌呤一直是维持AAV缓解的标准免疫抑制剂,维持最短持续时间的证据不足,维持时间越长,复发率越低,但不良事件越多。与硫唑嘌呤相比,吗替麦考酚酯(MMF)维持治疗在预防复发方面的效果较差,也没有更好的感染预防效果。相比之下,甲氨蝶呤和硫唑嘌呤在预防复发方面同样有效,具有相似的毒性和长期结果。

表1 AAV的泼尼松龙减量方案^[12](mg/d)

治疗时间(周)	<50 kg	50 ~ 75 kg	>75 kg
1	50.0	60.0	75.0
2	25.0	30.0	40.0
3~4	20.0	25.0	30.0
5~6	15.0	20.0	25.0
7~8	12.5	15.0	20.0
9~10	10.0	12.5	15.0
11~12	7.5	10.0	12.5
13~14	6.0	7.5	10.0
15~16	5.0	5.0	7.5
17~18	5.0	5.0	7.5
19~20	5.0	5.0	5.0
21~22	5.0	5.0	5.0
23~52	5.0	5.0	5.0
>52	研究人员的实践经验		

3.4.1 硫唑嘌呤维持治疗与利妥昔单抗维持治疗效果比较 在新发AAV患者中,经环磷酰胺诱导治疗后,与硫唑嘌呤相比,利妥昔单抗维持治疗可降低主要(而非次要)复发率(在系统性ANCA相关性血管炎中使用利妥昔单抗维持缓解

(MAINRITSAN)^[15]。在利妥昔单抗诱导复发 AAV 后,与硫唑嘌呤相比,利妥昔单抗维持治疗降低了主要和次要疾病复发率(利妥昔单抗与硫唑嘌呤作为维持 AAV 缓解的治疗 RITAZAREM)^[16]。硫唑嘌呤和利妥昔单抗之间的感染率没有差异。

3.4.2 利妥昔维持治疗(固定给药 vs. 监测给药) 作为一种维持药物,利妥昔单抗可以按固定的时间给药,或者在 CD19⁺B 细胞和(或)ANCA 重新出现时给药。尽管这两种方案同样能很好地预防复发,但基于 B 细胞再现的给药需要较少的利妥昔单抗输注。未报告不良事件的差异(MAINRITSAN2)^[17]。

3.4.3 利妥昔单抗维持治疗时间(18 个月 vs. 更久) 在 MAINRITSAN3^[18]中,维持治疗 18 个月,患者被随机分为两组,1 年 2 次服用利妥昔单抗或安慰剂。与安慰剂相比,利妥昔单抗维持治疗可减少复发次数(*RR* 0.16, 95%*CI* 0.04 ~ 0.66),但由于研究规模较小,感染和其他结果的证据不准确。

与安慰剂相比,在维持治疗中添加复方磺胺甲噁唑(TMP-SMX)(160/800 mg)在 1 年或 2 年的缓解率方面可能会产生很少差异或无差异。

3.5 复发治疗 复发患者(危及生命或器官)应重新接受治疗,且最好使用利妥昔单抗。复发免疫抑制缓解反应率类似于最初的表现,严重的复发应重新引入诱导治疗。在决定是否再次使用环磷酰胺时,应考虑已给予环磷酰胺的累积剂量。累积剂量超过 36 g 与恶性肿瘤的发生相关。在 RAVE 试验的事后分析中,与环磷酰胺相比,利妥昔单抗治疗的复发患者的缓解率更高,尤其是 PR3-AAV 患者。因此,利妥昔单抗是复发 AAV 的首选药物。RITAZAREM 试验研究利妥昔单抗诱导 187 例复发性 GPA/MPA 患者的疗效。在 4 个月时,缓解率高于 90%。对于非严重复发的患者,应增加免疫抑制,同时避免使用环磷酰胺。除 MMF 与糖皮质激素联合用于复发患者诱导治疗的随机对照试验外,没有强有力的证据支持其他方案。然而,如果使用 MMF 治疗非严重复发,则未来复发率增加,糖皮质激素暴露也相应增加。因此,在目前的 2024 版指南中,利妥昔单抗是首选。

4 特殊情况

4.1 难治性疾病 难治性疾病可通过增加糖皮质激素来治疗,如果之前使用过环磷酰胺诱导,可加

用利妥昔单抗,也可考虑进行血浆置换。难治性疾病的原因包括药物不耐受、依从性差、合并其他疾病、继发性血管炎(如恶性肿瘤、药物或感染)和真正的治疗失败。肾功能衰竭的进展可以反映慢性损害,但并不一定意味着活动性疾病;肾活检可以用来评估肾脏的疾病活动度。有队列研究证实利妥昔单抗在难治性 AAV 中的作用^[19]。弥漫性肺泡出血伴低氧血症具有较高的早期死亡风险,除使用糖皮质激素外,还可考虑使用环磷酰胺或利妥昔单抗,并进行血浆置换。在缺乏低氧血症的情况下,弥漫性肺泡出血预后良好,并随着肺外疾病的控制而缓解。重症监护病房的患者,如接受辅助通气的患者,感染和死亡的风险特别高。应避免白细胞减少,尽量减少使用糖皮质激素。血浆置换和大剂量静脉注射免疫球蛋白在这种情况下可以考虑。

4.2 移植 AAV 患者需等待至临床症状完全缓解≥6 个月后再考虑接受肾移植。ANCA 持续存在不应推迟移植。AAV 可在肾移植后复发。AAV 疾病复发的频率已在几项回顾性研究中评估,约为 0.02 ~ 0.03/患者年。此复发率不受移植前缓解时间或 ANCA 状态的影响。

5 结语

利妥昔单抗或利妥昔单抗与环磷酰胺联合使用可能与较低的糖皮质激素需求相关,这在糖皮质激素毒性风险较高的患者中尤其可取^[20]。在 2024 版指南中,最重要的更新与诱导治疗有关,肯定了 C5a 受体抑制剂 avacopan 的可用性。补体靶向疗法可能是减少糖皮质激素暴露的另一种策略。avacopan 是糖皮质激素与利妥昔单抗或环磷酰胺联合诱导缓解的替代品,也为“减少糖皮质激素剂量”的用法提供了很好的证据,未来需要进一步研究明确最能从 avacopan 治疗中获益的患者人群。2024 版指南更新中未改变维持治疗的策略,仍然建议在缓解诱导后使用利妥昔单抗或氮芥和低剂量糖皮质激素进行维持治疗,但对于利妥昔单抗,2024 版指南提及治疗的最佳持续时间为缓解诱导后的 18 个月至 4 年。作为维持药物,利妥昔单抗可以根据固定时间表或 CD19⁺B 细胞和(或)ANCA 的重新出现来计量,但基于 B 细胞计数的剂量导致输液较少,从而降低了成本。2024 版指南建议未来需要更多结果研究阐明利妥昔单抗在严重 AAV 中的作用,以

及在不同种族人群中进行研究^[21]。未来的研究领域还包括阐明新的发病机制,例如嗜酸性粒细胞在AAV的发生发展中的作用逐渐得到学界的广泛重视^[22],以及精准鉴定生物标志物,以更好地指导治疗。未来如果这些试验成功,将在短期内导致KDIGO AAV指南的再次更新。

参考文献

- [1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases [J]. *Kidney Int*, 2021, 100(suppl4): S1 - S276.
- [2] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) - Associated Vasculitis [J]. *Kidney Int*, 2024, 105 (suppl 3): S71 - S116.
- [3] Berden AE, Wester Trejo MAC, Bajema IM. Investigations in systemic vasculitis--the role of renal pathology [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2018, 32(1): 83 - 93.
- [4] Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis [J]. *Kidney Int*, 2018, 94(6): 1177 - 1188.
- [5] Kong W, Ni A, Wang M, et al. The predictive value of Berden's classification versus renal risk score for renal survival of Chinese patients with myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2023, 41(4): 893-901.
- [6] Anqi Ni, Liangliang Chen, Lan Lan, et al. Validation of the Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Renal Risk Score and Modification of the Score in a Chinese Cohort With a Majority of Myeloperoxidase-Positive Patients [J]. *J Rheumatol*, 2023, 50: 662-670.
- [7] Casal Moura M, Gauckler P, Anders HJ, et al. Management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with glomerulonephritis as proposed by the ACR 2021, EULAR 2022 and KDIGO 2021 guidelines/recommendations [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(11): 2637-2651.
- [8] Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(6): 1166 - 1169.
- [9] Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(3): 211 - 220.
- [10] Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(7): 599 - 609.
- [11] Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(7): 2180 - 2188.
- [12] Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(7):622-631.
- [13] Walsh M, Collister D, Zeng L, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2022, 376: e064604.
- [14] Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, et al. Effect of reduced-dose vs high-dose glucocorticoids added to rituximab on remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021, 325(21): 2178 - 2187.
- [15] Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(19): 1771-1780.
- [16] Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(7): 937-944.
- [17] Charles P, Terrier B, Perrodeau E, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(8): 1143 - 1149.
- [18] Delestre F, Charles P, Karras A, et al. Rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitides: pooled analysis and long-term outcome of 277 patients included in the MAINRITSAN trials [J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(2): 233-241.
- [19] Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM, et al. A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *Rheumatology*, 2019, 58(2): 260-268.
- [20] 苏凯杰,王松,唐子勇,等.小剂量利妥昔单抗治疗Ⅲ型新月体肾炎1例报告[J].中国实用内科杂志,2021,41(3):257-260.
- [21] Floege J, Jayne DRW, Sanders JF, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of ANCA-Associated Vasculitis [J]. *Kidney Int*, 2024;105(3): 447 - 449.
- [22] 张筱娴,文俊杰,欧昌星,等.嗜酸性粒细胞增多与抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎[J].中国实用内科杂志,2021,41(12):1012-1017.

2024-06-10收稿 2024-07-20修回