

• 临床病例 •

以消化道出血为主要症状的中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎 1 例报告及文献复习

田飞¹ 张朝辉¹ 张凌云² 刘敏¹ 刘静兰¹ 瞿星光¹ 桂升敏³ 徐小云¹

¹三峡大学第一临床医学院(宜昌市中心人民医院)急诊与危重症医学科,三峡大学麻醉与危重症研究所,湖北宜昌 443003; ²三峡大学第一临床医学院(宜昌市中心人民医院)呼吸与危重症医学科,湖北宜昌 443003; ³三峡大学第二临床医学院(宜昌市第一人民医院)重症医学科,湖北宜昌 443002

通信作者:张朝辉, Email: 1540780238@qq.com

【摘要】 抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎(AAV)具有极其广泛的症状,临床医生很难做出快速而正确的诊断。2021年11月11日宜昌市中心人民医院急诊与危重症医学科收治1例36岁男性AAV患者,以胃肠道症状(腹痛、黑便)为主要体征收入急诊重症监护病房(EICU),初步诊断为AAV合并消化道出血(GIH)。经过多次胃镜及肠镜检查均未找到出血点;腹部发射型CT(ECT)提示回肠、升结肠及横结肠弥漫性出血。全院多学科会诊考虑为AAV致消化道小血管病变引起的弥漫性出血,遂采用甲泼尼龙1000 mg/d冲击治疗+环磷酰胺(CTX)0.2 g/d免疫抑制治疗,患者症状迅速缓解并转出EICU。经过17 d住院治疗,患者最终因消化道大出血死亡。结合病例诊疗过程并对相关文献进行系统回顾发现,只有少数AAV患者以胃肠道症状为首发症状,并发GIH的患者更为罕见,此类患者预后较差。本例患者因治疗消化道出血而推迟了使用诱导缓解+免疫抑制剂,这可能是AAV继发GIH危及生命的主要原因。胃肠道出血是血管炎的一种罕见致命性并发症,及时有效的诱导缓解治疗是生存的关键,患者是否应该接受维持治疗、维持治疗的时间及寻找疾病诊断和治疗反应的标志物是进一步研究的方向和挑战。

【关键词】 抗中性粒细胞胞质抗体; 消化道出血; 抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎

基金项目: 湖北省自然科学基金(2019CFB313)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220207-00110

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with gastrointestinal bleeding as the main symptom: a case report and literature review

Tian Fei¹, Zhang Zhaohui¹, Zhang Lingyun², Liu Min¹, Liu Jinglan¹, Qu Xingguang¹, Gui Shengmin³, Xu Xiaoyun¹

¹Department of Emergency and Critical Care Medicine, the First College of Clinical Medical Science, Three Gorges University, Yichang Central People's Hospital, Institute of Anesthesia and Critical Care Medicine, Yichang 443003, Hubei, China; ²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First College of Clinical Medical Science, Three Gorges University, Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003, Hubei, China; ³Department of Critical Care, Second Clinical Medical College of Three Gorges University, Yichang First People's Hospital, Yichang 443002, Hubei, China
Corresponding author: Zhang Zhaohui, Email: 1540780238@qq.com

【Abstract】 Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (AAV) has a wide range of symptoms, and it is difficult for clinicians to make a quick and correct diagnosis. On November 11, 2021, a 36-year-old male patient with AAV was admitted to the emergency and critical care department of Yichang Central People's Hospital. He was admitted to the emergency intensive care unit (EICU) with gastrointestinal symptoms (abdominal pain, black stool) as the main physical signs, and was initially diagnosed as AAV with gastrointestinal hemorrhage (GIH). No bleeding point was found after repeated gastroscopy and colonoscopy. Abdominal emission CT (ECT) showed diffuse hemorrhage in the ileum, ascending colon and transverse colon. Multi-disciplinary consultation in the whole hospital considered the diffuse hemorrhage caused by small vascular lesions in the digestive tract caused by AAV. Pulse therapy with methylprednisolone 1000 mg/d and immunosuppressive therapy with cyclophosphamide (CTX) 0.2 g/d were administered. The patient's symptoms quickly relieved and transferred out of the EICU. After 17 days of treatment, the patient finally died of massive gastrointestinal bleeding. A systematic review of relevant literatures combined with the case diagnosis and treatment process found that only a minority of AAV patients present with gastrointestinal symptoms as their first symptoms, and patients with GIH were very rare. Such patients had a poor prognosis. This patient delayed the use of induced remission and immunosuppressive agents due to the treatment of gastrointestinal bleeding, which may be the main cause of life-threatening GIH secondary to AAV. Gastrointestinal bleeding is a rare and fatal complication of vasculitis. Timely and effective induction and remission treatment is the key to survival. Whether patients should receive maintenance therapy, the duration of maintenance therapy, and the search for markers of disease diagnosis and treatment response are directions and challenges for further research.

【Key words】 Anti-neutrophil cytoplasmic antibody; Gastrointestinal haemorrhage; Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis

Fund program: Natural Science Foundation of Hubei Province (2019CFB313)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220207-00110

系统性血管炎通常在患者病情严重且进展迅速时才能被发现,属于自身免疫性疾病,临床表现因受累血管大小、部位及病理特点而异^[1]。抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎(anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis, AAV)是抗中性粒细胞胞质抗体(anti-neutrophilic cytoplasmic antibody, ANCA)通常为阳性的坏死性血管炎^[2],根据临床和病理特征可分为显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)、肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA)和嗜酸肉芽肿性血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)^[3]。AAV通常以累及肾、肺、上呼吸道及皮肤多见,而累及消化系统并发生消化道出血(gastrointestinal hemorrhage, GIH)者极为罕见,且预后较差^[4]。宜昌市中心人民医院急诊与危重症医学科收治1例AAV合并GIH患者,经医院医学伦理委员会伦理审查(审批号:2021-087-01),现结合文献复习,探讨其临床特征、早期诊断与治疗。

1 病例资料

患者男性,36岁,2021年11月11日因“无诱因解黑便2次,伴头晕乏力”于宜昌市中心人民医院急诊科就诊。急查血常规:白细胞计数 $5.44 \times 10^9/L$,红细胞计数 $2.23 \times 10^{12}/L$,血红蛋白68 g/L,血小板计数 $237 \times 10^9/L$ 。患者既往有2型糖尿病史15年,AAV 8个月,口服甲泼尼龙48 mg/d。收入消化科,入院诊断:上消化道出血、AAV、ANCA相关性肾炎、2型糖尿病、低蛋白血症、皮肤溃疡。

11月14日患者解大量呈暗红色的稀水样便,共7次,总量约600 mL,遂转入急诊重症监护病房(emergency intensive care unit, EICU);当日21:13经气管插管接呼吸机辅助通气,辅助/控制通气模式;22:50局麻下行腹腔动脉造影+动脉栓塞治疗,术中提示右侧直肠下动脉出血,给予栓塞治疗。11月15日00:17床旁胃镜检查提示多发溃疡,无明显出血,血肌酐进行性升高,尿量偏少,行床旁连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT);11:00指诊肛内无实质性肿块,肛门镜下见肛内3、7、11点内痔,内痔未见

出血,肠腔内见暗红色血迹;20:30血红蛋白从74 g/L降至42 g/L,解黑红色血且可见血凝块,急诊胃镜检查未见出血,胸部CT显示双肺少许感染或渗出(图1A)。组织全院多学科会诊,讨论结果考虑GIH与AAV有关,为消化道小血管病变引起的弥漫性出血,采用激素冲击治疗(甲泼尼龙1000 mg/d)联合环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)0.2 g免疫抑制治疗。11月18日气管插管拔管成功,转肾内科继续治疗。在肾内科患者仍有间断血便,患者及家属拒绝手术治疗,甲泼尼龙减量至40 mg/d,给予多次输血、CRRT、止血药及对症治疗。11月22日行腹部发射型CT(emission CT, ECT)检查,静脉注射焦磷酸盐(pyrophosphate, PYP)15 min后注射高锝(^{99m}Tc),腹部动态相可见右侧中上腹及下腹部显像剂呈片状浓聚,肝脏、脾脏、胃及腹部大血管均可见生理性显影;90 min静态相仍见右侧中上腹及下腹部多处片状浓聚灶,提示回肠、升结肠及横结肠多处出血(图1B)。11月27日04:50患者呼之不应,可见肛周大量鲜红色血便,经抢救无效死亡。救治过程中患者相关检查及输血治疗情况见表1。

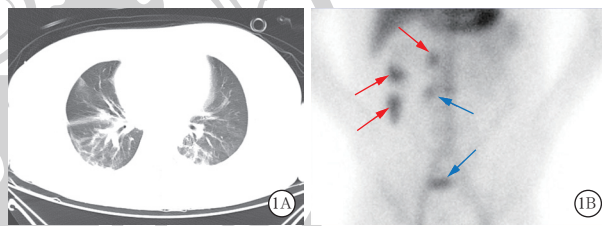


图1 1例36岁男性抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎合并消化道出血患者诊疗过程中影像学检查结果 2021年11月15日胸部CT显示双下肺少许感染或渗出(A);11月22日腹部发射型CT(ECT)显示回肠、升结肠及横结肠多处出血(B;红色箭头所示为右侧中上腹片状浓聚灶,定位于升结肠及横结肠;蓝色箭头所示为腹部其他片状浓聚灶,定位于回肠)

2 文献复习

用计算机检索美国国立医学图书馆数据库(PubMed)、中国知网数据库、万方数据库发布的关于AAV导致GIH的临床研究,检索时限为建库至2021年12月,检索语言为

表1 1例36岁男性AAV合并GIH患者救治过程中实验室检查结果及输血治疗情况

时间	PCT ($\mu\text{g}/L$)	SCr ($\mu\text{mol}/L$)	CRP (mg/L)	WBC ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)	NEUT%	输血		
								红细胞(U)	血浆(mL)	冷沉淀(U)
11月12日		288	82.05	2.60	65	82	0.69	3.5		
11月13日			94.56	4.37	91	170	0.73	2.0	400	
11月14日		295		6.34	81	149	0.74	2.0		
11月15日		299	115.46	9.80	74	130	0.75	4.0	400	
11月16日		427	179.80	6.44	65	127	0.83	4.0	400	
11月17日		217	213.25	4.46	74	90	0.96			
11月18日	19.78	126	145.94	2.81	73	85	0.92			
11月19日	10.43	258		2.77	50	95	0.87			
11月21日		459		3.62	55	116	0.82	4.0	400	5
11月22日		437		4.49	56	130	0.80	2.0	400	
11月23日		465		6.09	36	108	0.89	4.0	400	5
11月24日	14.65	440		2.80	36	48	0.86			
11月25日	16.13	518		4.69	54	64	0.82	4.0	300	5

注: AAV为抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎, GIH为消化道出血, PCT为降钙素原, SCr为血肌酐, CRP为C-反应蛋白, WBC为白细胞计数, Hb为血红蛋白, PLT为血小板计数, NEUT%为中性粒细胞比例; 正常参考值范围: PCT为0~0.05 $\mu\text{g}/L$, SCr为57~97 $\mu\text{mol}/L$, CRP为0~10.00 mg/L , WBC为 $3.50 \sim 9.90 \times 10^9/L$, Hb为130~175 g/L , PLT为 $125 \sim 350 \times 10^9/L$, NEUT%为0.40~0.75; 空白代表无此项

表 2 通过检索数据库获得 10 例 AAV 合并 GIH 患者病例报告的文献资料

例序	性别	年龄(岁)	临床表现	首次诊断	AAV 类型	出血部位	其他受累器官	相关检查结果	激素	免疫抑制剂	治疗时间(d)	预后
例 1 ^[2]	男性	18	便血、呕血、腹痛、腹泻	炎症性肠病	GPA	十二指肠	肾、肺、鼻	CT 示肺磨玻璃影;鼻中隔溃疡;胃镜下行血管栓塞术	甲泼尼龙 500 mg/d, 3 d 后减量(剂量不详)	CTX 0.5 g/d	34	好转
例 2 ^[5]	男性	61	呕血、便血、腹泻	急性肾衰竭	未分型	胃	十二指肠、肾、皮肤	胃镜示阳性;带状疱疹	甲泼尼龙 500 mg/d, 5 d 后 40 mg/d	CTX 0.6 g/d	71	死亡
例 3 ^[6]	女性	57	脓血便、腹痛、腹泻	结肠炎、结肠息肉	未分型	回肠	皮肤	全腹增强 CT、肠系膜动脉 CTA 未见异常;内镜示横结肠腺瘤,直肠慢性炎症	泼尼松 30 mg/d	无	7	好转
例 4 ^[7]	男性	79	呕吐、腹痛、黑便、咯血	慢性肾衰竭	未分型	直肠	肺、肾	CT 示双肺纹理增多,右中下肺大量模糊斑片状影;胃镜示十二指肠轻度急性炎症;肠镜示直肠黏膜多发糜烂,出血点较多	甲泼尼龙 500 mg/d	CTX 0.6 g/d	11	好转
例 5 ^[8]	女性	27	便血、恶心、呕吐、腹痛	ANCA 相关性肾炎、GIH	GPA	小肠、空回肠	肾、心	胃镜示胃糜烂出血,行血管栓塞术	甲泼尼龙 40 mg/d, 稳定后泼尼松 20 mg/d	无	50	好转
例 6 ^[9]	女性	21	便血、恶心、腹痛、头晕	GIH	MPA	空肠	肺、肾	CT 示肺部结节、磨玻璃影,且双肾萎缩;肠镜示结肠有新鲜血液	甲泼尼龙 500 mg/d+泼尼松 40 mg/d	不详	不详	不详
例 7 ^[10]	女性	70	血便、咳嗽	GPA	GPA	肺、消化道部位不清	肺、左腿、皮肤	CT 示双肺弥漫性浸润性中度胸腔积液;彩超示左腿深静脉血栓形成;白细胞增生性血管炎;内镜示慢性糜烂性胃炎,结肠息肉	甲泼尼龙 500 mg/d, 5 d 后减量至 160 mg/d	MMF (剂量不详)	不详	好转
例 8 ^[11]	男性	20	腹痛、呕吐、黑便	GIH	GPA	胃窦和幽门	颈部、耳、鼻、皮肤、心、肺	颈部、耳、鼻有脓性分泌物;右前臂黄斑丘疹;彩超示心包积液;CT 示双侧胸腔积液,肺泡混浊;内镜示幽门坏死浸润性病变	甲泼尼龙 1000 mg/d	CTX (剂量不详)	60	痊愈
例 9 ^[12]	男性	47	腹痛、发热、呼吸困难	双侧胸腔积液	未分型	回肠	肺	CT 示双侧胸腔积液,且腹腔内有游离空气、脾脏梗死、横结肠肠系膜肉芽肿、回肠穿孔;行剖腹探查	不详	不详	不详	死亡
例 10 ^[13]	男性	74	腹痛、吐血、黑便、肺出血	胆道或泌尿道感染、慢性肾炎	MPA	回肠	肾、肺	CT 示双肺肺泡弥漫性浸润;内镜示食道、胃、十二指肠无异常	甲泼尼龙 1000 mg/d, 3 d 后泼尼松 60 mg/d	CTX 0.1 g/d	87	死亡

注: AAV 为抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关性血管炎, GIH 为消化道出血, GPA 为肉芽肿性多血管炎, MPA 为显微镜下多血管炎, CTA 为 CT 血管造影, CTX 为环磷酰胺, MMF 为霉酚酸酯

中文和英文。中文检索策略: (“抗中性粒细胞胞浆抗体” OR “ANCA” OR “ANCA 相关性血管炎”) AND “消化道出血”。英文检索策略: (“anti neutrophil cytoplasmic antibodies” OR “ANCA-associated vasculitis” OR “ANCA” OR “ANCA” OR “AAV”) AND (“gastrointestinal hemorrhage” OR “hemorrhage, gastrointestinal” OR “gastrointestinal hemorrhages” OR “gastrointestinal bleeding”)。采用主题词与自由词相结合的检索方式,共检索文献 43 篇,排除综述、会议、资料不全等文献,最终得到病例报告 10 篇^[2, 5-13](表 2)。将本例患者诊疗情况结合 10 篇文献报道综合分析后发现, AAV 合并 GIH 患者的临床症状以便血、呕血、恶心、腹痛、腹泻为主;临床分型以 GPA 多见,其次是 MPA;出血部位通常在肠道,以空肠和回肠多见,有 1 例患者未能找到出血部位;其他受累器官主要是肺、肾与皮肤。救治过程中通常需要借助胃镜、肠镜、CT、CT 血管造影及手术探查来辅助诊断和治疗;常用治疗手段为抗炎、抗感染、激素冲击、免疫抑制剂、呼吸支持、

血液净化及对症支持治疗,预后较差。

3 讨论

AAV 是主要临床表现为小血管壁炎症和坏死的自身免疫性疾病,主要损害肾脏和肺脏^[14]。AAV 合并 GIH 极为罕见,目前国内外发表的文献大多是病例系列和病例报告。AAV 临床症状不典型,临床上容易被忽视。本例患者已确诊 AAV 8 个月,口服甲泼尼龙 48 mg/d,以黑便为首发症状,从急诊到消化内科,再到 EICU,都是以治疗 GIH 为主,直至多次胃镜、肠镜无法找到出血点,且病情持续恶化,才考虑 AAV 导致的消化道血管病变,从而调整治疗方案。法国血管炎研究小组和欧洲血管炎协会的聚类分析显示, 673 例 AAV 患者中有 7% 发生了胃肠道疾病^[15]。瑞典学者在一个研究中心观察到 216 例 AAV 患者中只有 6% 存在胃肠道受累^[4]。通过文献复习发现, AAV 患者最常见的胃肠道症状是腹痛,而 GIH 和胃肠道穿孔的患者较少。因此,临床医生需警惕反复 GIH,提高对血管炎致消化道病变的识别能力。

治疗 AAV 的关键是快速、持久缓解病情及减少并发症,目前尚无 AAV 治疗中糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 给药剂量、减量等方案的指南和共识。欧洲血管炎研究组和血管炎临床研究联盟提供的 AAV 治疗策略分为诱导缓解、维持治疗及复发治疗 3 个阶段。目前 AAV 的主要治疗药物为 GC 联合免疫抑制剂和生物制剂^[16]。有研究者建议在 AAV 诱导缓解中给予甲泼尼龙 1000 mg 连续冲击治疗 3 d, 然后每天 1 mg/kg (60~80 mg/d) 口服^[17]。Walsh 等^[18]研究显示,与标准治疗方案相比,联合血浆置换能显著改善 AAV 患者的预后,且 GC 快速减量并不影响疗效。Kallenberg^[19]研究显示,口服激素均以 1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 开始,1 个月后减量至 30~40 mg/d,3 个月后减至 10~20 mg/d。本例患者在诊断为 AAV 导致的 GIH 后,立即采用甲泼尼龙 1000 mg/d 冲击治疗联合 CTX 0.2 g/d 免疫抑制治疗,症状得到迅速控制。通过文献复习发现,早期诱导缓解中均采用了甲泼尼龙 500 mg/d 或 1000 mg/d 的冲击疗法。因此,当选择应用激素治疗方案时,临床医生须考虑是否应用 GC 静脉冲击治疗及 GC 如何减量,尽可能提升治疗效果的同时,减少不良反应的发生。

对于 AAV,需要像其他自身免疫性疾病一样进行免疫抑制治疗,在诱导缓解的标准治疗模式中联合使用 CTX 2 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 和 GC,随后口服 CTX 维持治疗至完全缓解约 1 年,随后每隔 3 个月逐渐减量^[1,20]。然而,本例患者在口服 CTX 维持治疗 8 个月后复发。有研究显示,AAV 患者在维持治疗期间的复发率为 15%,暂停治疗复发率会增高到 20%~40%^[21]。有研究显示,利妥昔单抗联合 GC 诱导缓解无维持治疗与口服 CTX 联合 GC 诱导缓解+硫唑嘌呤维持治疗在 6 个月、12 个月、18 个月复发率方面差异均无统计学意义^[4,22]。AAV 治疗过程中免疫抑制剂与 GIH 的关系尚不清楚,很难区分 GIH 是由潜在血管炎引起的,还是由免疫抑制剂引起的^[23]。虽然免疫抑制疗法尚未被证实是病因,但可能会加剧已经受累的区域,导致出血^[24-25]。有研究报告显示,61.5% 的 GIH 区域被组织病理学检测到血管炎,血管炎本身可能导致缺血后溃疡及穿孔,而大多数 GIH 在短期治疗后显示出免疫抑制剂的作用,这些结果提示血管炎在患者 GIH 的发生中发挥着比类固醇更重要的作用^[24,26]。

综上所述,在回顾的文献中发现,只有少数 AAV 患者以 GIH 为首发症状,建议将 GIH 视为 AAV 一种罕见但危及生命的并发症。目前尚无 AAV 的规范治疗方法和指南。虽然 GC 联合 CTX 或利妥昔单抗被推荐用于诱导缓解,但还有更多的临床问题亟待解决,如是否应该因为低复发风险而采取维持治疗、维持治疗的时间、疾病诊断和治疗反应的标志物等。此外,本例患者只是病例报告,存在一定的局限性,AAV 的病理机制及个体化治疗仍需开展大样本研究进一步探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 刘霞,胡伟新.抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的临床研究进展[J].医学研究生学报,2016,29(3):323-326. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2016.03.022.

[2] Ledó N, Pethő ÁG. Gastrointestinal symptoms as first remarkable signs of ANCA-associated granulomatosis with polyangiitis: a case report and reviews [J]. BMC Gastroenterol, 2021, 21 (1): 158. DOI:

10.1186/s12876-021-01730-8.

[3] 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.

[4] Eriksson P, Segelmark M, Hallböök O. Frequency, diagnosis, treatment, and outcome of gastrointestinal disease in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis [J]. J Rheumatol, 2018, 45 (4): 529-537. DOI: 10.3899/jrheum.170249.

[5] 徐萍,李亚男.上消化道大出血为首发表现的中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎[J].临床荟萃,2010,25(22):2001-2003.

[6] 席月,刘东屏.以脓血便为首发症状的抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎一例报道并文献复习[J].中国全科医学,2018,21(6):748-752. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.273.

[7] 赵学伟,周伟,程圣英,等.以消化道表现为首发症状的 ANCA 相关性小血管炎一例报告[J].中国全科医学,2005,8(9):778. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2005.09.034.

[8] 刘学永,李静华,吴艳丽,等.抗中性粒细胞胞浆抗体相关小血管炎肾损伤并发消化道大出血病例报告并文献复习[J].内科急危重症杂志,2015,21(1):29-31,71. DOI: 10.11768/nkjwzzz20150111.

[9] Murakawa M, Arai S, Kawagoe M, et al. A ruptured jejunal arterial aneurysm in a young woman undergoing chronic hemodialysis due to myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. Intern Med, 2021, 60 (18): 2939-2945. DOI: 10.2169/10.11768/nkjwzzz20150111.

[10] Ning S, Zhang XH, Xu C, et al. Methylprednisolone and plasmapheresis are effective for life-threatening diffuse alveolar hemorrhage and gastrointestinal hemorrhage in granulomatosis with polyangiitis: a case report and literature review [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97 (17): e0592. DOI: 10.1097/MD.00000000000010592.

[11] Tavakkoli H, Zobeiri M, Salehi M, et al. Upper gastrointestinal bleeding as the first manifestation of Wegener's granulomatosis [J]. Middle East J Dig Dis, 2016, 8 (3): 235-239. DOI: 10.15171/mejdd.2016.27.

[12] Akbulut S. Multiple ileal perforations in a patient with Wegener's granulomatosis: a case report and literature review [J]. J Gastrointest Surg, 2012, 16 (4): 857-862. DOI: 10.1007/s11605-011-1735-z.

[13] Ueda S, Matsumoto M, Ahn T, et al. Microscopic polyangiitis complicated with massive intestinal bleeding [J]. J Gastroenterol, 2001, 36 (4): 264-270. DOI: 10.1007/s005350170114.

[14] Schreiber A, Kettritz R. The neutrophil in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis [J]. J Leukoc Biol, 2013, 94 (4): 623-631. DOI: 10.1189/jlb.1012525.

[15] Mahr A, Katsahian S, Varet H, et al. Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a cluster analysis [J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72 (6): 1003-1010. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201750.

[16] Yates M, Watts R. ANCA-associated vasculitis [J]. Clin Med (Lond), 2017, 17 (1): 60-64. DOI: 10.7861/clinmedicine.17-1-60.

[17] Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis [J]. N Engl J Med, 2013, 369 (5): 417-427. DOI: 10.1056/NEJMoa1213277.

[18] Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2013, 14: 73. DOI: 10.1186/1745-6215-14-73.

[19] Kallenberg CG. Churg-Strauss syndrome: just one disease entity? [J]. Arthritis Rheum, 2005, 52 (9): 2589-2593. DOI: 10.1002/art.21253.

[20] 张冉冉,朱传会.幽门螺杆菌感染与自身免疫性肝病的相关性研究[J].现代消化及介入诊疗,2019,24(8):842-846. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.08.006.

[21] Muroski T, Sato T, Nagatani K, et al. Risk factors correlated with immunosuppressant discontinuation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis patients [J]. Int J Rheum Dis, 2020, 23 (11): 1587-1593. DOI: 10.1111/1756-185X.13980.

[22] Besada E, Nossent JC. Should *Pneumocystis jirovecii* prophylaxis be recommended with rituximab treatment in ANCA-associated vasculitis? [J]. Clin Rheumatol, 2013, 32 (11): 1677-1681. DOI: 10.1007/s10067-013-2293-4.

[23] Shi L. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: prevalence, treatment, and outcomes [J]. Rheumatol Int, 2017, 37 (11): 1779-1788. DOI: 10.1007/s00296-017-3818-y.

[24] Geetha D, Jefferson JA. ANCA-associated vasculitis: core curriculum 2020 [J]. Am J Kidney Dis, 2020, 75 (1): 124-137. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031.

[25] 郭震,李欣,徐凌峰,等.体外膜肺氧合抢救弥漫性肺出血导致呼吸衰竭 1 例报告[J].中国危重病急救医学,2008,20(10):596. DOI: 10.3321/j.issn:1003-0603.2008.10.019.

[26] Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, et al. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15 (2): 91-101. DOI: 10.1038/s41584-018-0145-y.