

13 例嗜酸性肉芽肿性多血管炎临床特点观察

张歆刚, 张明月, 韩国敬

(中国人民解放军总医院第一医学中心呼吸与危重症医学科, 北京市 100853)

[关键词] 嗜酸性肉芽肿性多血管炎; 嗜酸性粒细胞; 抗中性粒细胞胞质抗体; 临床病理特征

[摘要] 目的 探讨嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA)的临床表现、病理及影像学特征,以提高临床诊治水平。

方法 回顾性分析 2006 年 1 月—2021 年 4 月于解放军总医院确诊的 13 例 EGPA 患者的临床资料,包括基本信息、临床表现、受累器官情况、血液学及影像学检查、病理检查和治疗、随访情况。结果 13 例 EGPA 患者中男 7 例,女 6 例;年龄 27~60 岁,中位年龄 37 岁。受累器官包括呼吸系统、神经系统、消化系统、心血管系统、泌尿系统、皮肤、耳鼻喉眼等。10 例白细胞升高,11 例嗜酸性粒细胞(Eos)升高。10 例 IgE 升高。6 例抗中性粒细胞胞质抗体阳性。10 例行病理检查,显示 Eos 浸润明显。所有患者均接受激素和免疫抑制剂治疗。随访 13 例,4 例复发,1 例死亡。结论 EGPA 主要临床特点为外周血 Eos 增多及病理组织 Eos 浸润,病变累及多个系统,以呼吸系统最常见。病理活检可协助诊断。激素及免疫抑制剂治疗 EGPA 有效。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Clinical characteristics of 13 cases of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

ZHANG Xingang, ZHANG Mingyue, HAN Guojing

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, First Medical Center, General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100853, China)

[KEY WORDS] eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; eosinophils; antineutrophil cytoplasmic autoantibody; clinicopathological characteristics

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the clinical manifestations, pathological and imaging features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) in order to improve the level of clinical diagnosis and treatment. **Methods**

The clinical data of 13 patients with EGPA diagnosed in General Hospital of Chinese People's Liberation Army from January 2006 to April 2021 were analyzed retrospectively, including basic information, clinical manifestations, conditions of involved organs, hematology and imaging examinations, pathological examinations and treatments, and follow-up happening.

Results Among the 13 patients with EGPA, 7 were males and 6 were females; aged from 27 to 60 years old, with a median age of 37 years. The involved organs include respiratory system, nervous system, digestive system, cardiovascular system, urinary system, skin, ear, nose, throat, eyes, and etc. Leukocytosis was found in 10 patients, and eosinophils (Eos) increasing was found in 11 patients. Elevated IgE was found in 10 patients. 6 cases were positive for antineutrophil cytoplasmic autoantibody. 10 cases of pathological examination showed obvious Eos infiltration. All patients were treated with hormone and immunosuppressant. 13 cases were followed up, 4 cases recurred and 1 case died. **Conclusions** The main clinical features of EGPA are increased Eos in peripheral blood and Eos infiltration in pathological tissues, involving multiple systems, especially the respiratory system. Pathological biopsy is helpful for diagnosis. Hormone and immunosuppressant are effective in the treatment of EGPA.

嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)是一类多系统受累,以富含嗜酸性粒细胞(eosinophils, Eos)的肉芽肿性

炎和坏死性血管炎为病理学特征,波及中小血管,与抗中性粒细胞胞质抗体(antineutrophil cytoplasmic autoantibody, ANCA)相关的自身免疫性疾病。1951

[收稿日期] 2021-05-19

[修回日期] 2021-05-29

[基金项目] 全军后勤科研计划重点课题(BWS14c051)

[作者简介] 张歆刚, 硕士, 副主任医师, 研究方向为呼吸系统感染及少见疑难病, E-mail 为 zhangxg301@126.com。通信作者 韩国敬, 硕士, 主治医师, 研究方向为气道慢性疾病、肺间质性疾病等, E-mail 为 openair123456@163.com。

年由病理学家 Churg 和 Strauss 首先报道,既往称为 Churg-Strauss 综合征(Churg-Strauss syndrome, CSS), 2012 年 Chapel Hill 专家共识会议(CHCC)更名为 EGPA^[1]。EGPA 可表现为变态反应性鼻炎、哮喘和外周血 Eos 增多,以呼吸系统受累最为常见,约为 60%~70%。疾病初期血管炎表现不明显,且需与其他疾病进行充分鉴别,常导致临床误诊或延误治疗。现将解放军总医院确诊的 13 例 EGPA 患者的临床资料进行分析,探讨 EGPA 的临床特点、诊断及治疗方法,以提高临床医师对该病的认识。

1 资料和方法

1.1 病例及诊断标准

回顾性分析 2006 年 1 月—2021 年 4 月于解放军总医院住院并确诊为 EGPA 的 13 例患者临床资料,包括临床表现、影像学、实验室检查、活检病理、预后及随访等。13 例均符合 1990 年美国风湿病协会制定的 CSS 诊断标准。

1990 年美国风湿病协会制定的 CSS 6 条诊断标准:(1)哮喘;(2)外周血嗜酸粒细胞增多($>10\%$ 白细胞总数);(3)多发周围单神经病变;(4)副鼻窦炎病变;(5)肺内游走性浸润影;(6)组织活检证实有血管外嗜酸粒细胞浸润。符合上述 4 条或以上者可诊断为 CSS,其灵敏度和特异度分别为 84% 和 99.7%。

1.2 资料收集

收集、分析 13 例 EGPA 患者的临床资料,包括一般情况:年龄、性别、诊断延迟时间、过敏史等;临床表现:咳嗽、咳痰、呼吸困难,以及其他系统受累表现;实验室检查:Eos、IgE、ANCA;辅助检查及其他:心电图、超声心动图、肌电图、影像学检查肺部高分辨 CT、病理及治疗随访等。

1.3 治疗方法

1 例仅用激素治疗,12 例采用激素加免疫抑制剂治疗,其中 7 例为环磷酰胺,2 例为硫唑嘌呤,2 例为羟氯奎,1 例为来氟米特。6 例在激素加环磷酰胺基础上,加用丙种球蛋白。激素冲击治疗后改为口服,并逐渐减至维持剂量。13 例经治疗后均达到临床缓解。

2 结果

2.1 一般资料

13 例患者中男 7 例,女 6 例;年龄 27~60 岁,

中位年龄 37 岁;发病至确诊时间 2 天至 45 个月,中位时间 2 个月。

2.2 临床表现

(1)呼吸系统:13 例患者中,8 例有呼吸系统症状,包括:咳嗽、咳痰、胸闷、呼吸困难等;9 例有哮喘病史,1 例疑似哮喘;4 例有过敏性鼻炎病史;5 例患者有明确的过敏原;3 例患者直系亲属中有过敏性疾病史。(2)神经系统:①周围神经:6 例有多发性单神经炎,1 例为单神经炎,感觉神经受损明显,且为非对称性发病,表现为麻木、疼痛感;5 例出现关节肿胀;1 例出现肌肉萎缩,站立困难;②中枢神经:2 例头颅核磁发现缺血灶,1 例在发病前有连续出现 2 次脑梗死病史,1 例出现脱髓鞘改变。(3)消化系统:1 例以肠梗阻为首发症状,并出现腹痛、腹泻、便血;1 例确诊前诊断 Eos 胃肠炎。(4)心血管系统:1 例重度二尖瓣返流;1 例左心脏增大,左心室高电压,舒张功能下降;1 例心包积液;1 例心肌酶升高。(5)泌尿系统:3 例肾功能受损(肌酐升高),其中 2 例肾脏超声示双肾增大。(6)皮肤:5 例患者出现皮肤受损,表现为紫癜、皮疹、水泡、出血点、脱屑,以四肢皮损多见,其中 2 例为首发症状。(7)耳鼻喉系统:4 例患者有鼻窦炎病史;9 例影像学检查发现鼻窦炎,4 例为多组副鼻窦炎;1 例耳膜穿孔,2 例听力下降。(8)眼:2 例患者眼部充血,其中 1 例以双眼红肿、复视、眼球凸出为首发症状。(9)其他系统:发热 10 例;体质质量下降 4 例;贫血 7 例,其中 2 例为中度贫血,余为轻度贫血;淋巴结肿大(颈部、腋窝、腹股沟、纵隔)4 例。

2.3 实验室检查及辅助检查结果

(1)血液指标及尿液检查:所有患者均行血常规检查,白细胞计数波动范围($3.5\sim 23.5$) $\times 10^9/L$,其中有 10 例患者白细胞升高;血 Eos 波动在 0.03%~25%,11 例升高;血总 IgE 波动在 35~239 IU/L,10 例患者升高;血沉波动在 0.01~50 mm/h,6 例有升高;血肌酐升高 3 例。6 例 ANCA 阳性,其中 3 例核周型 ANCA(pANCA)阳性,3 例胞质型 ANCA(cANCA)阳性,7 例阴性;ANCA 阳性中有 2 例颗粒释放蛋白酶 3(PR3)阳性而髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)阴性,余未进行 MPO 及 PR3 检验。尿液检查异常 7 例,包括镜下红细胞、白细胞,以及蛋白尿。(2)胸部影像学检查:4 例间质性改变;2 例双肺弥漫性磨玻璃影,其中 1 例伴空洞;2 例胸膜增厚,2 例胸腔积液;2 例纵隔淋巴结肿大;2 例局限性支气管扩张;3 例影像学未见异常。(3)肌电图:8 例行肌电图检查,6 例为多发性神经

炎,1 例为单发性神经炎,其中 1 例为累及腓总神经;1 例未见特征性改变。(4)心电图及心脏超声:13 例均行心电图检查,1 例发现异常 Q 波,1 例 R 波递增不良,2 例不正常 T 波;5 例行心脏超声,1 例重度二尖瓣返流,2 例左心脏增大,舒张功能下降,1 例心包积液,1 例未见异常。(5)支气管镜:3 例行支气管镜检查,其中 1 例见奶酪样物质并行肺泡灌洗,盥洗结果 Eos 仅 0.3%;1 例气道炎性改变;1 例见陈旧性血迹。(6)病理检查:10 例行病理检查,2 例行多部位活检;1 例行肝脏活检、肾脏活检(新月体形成,考虑继发改变);1 例行骨髓、食管、肠活检,支气管镜活检;1 例腰穿,5 例骨穿;2 例鼻窦活检。结果显示所有患者病理均见 Eos 浸润,1 例气管镜病理见肉芽肿,均未见血管炎。

2.4 随访结果

随访 13 例,4 例复发,复发主要表现为哮喘症状,其中 1 例出现肾功能损害。发病时伴有周围神经损害的患者,均遗留有不同程度的末梢神经症状。1 例患者因中枢神经病变引发呼吸困难而死亡。

3 讨论

3.1 流行病学及发病机制

嗜酸性肉芽肿性多血管炎又称变应性肉芽肿性多血管炎,主要累及中小血管。在欧洲每年新发病例 0.5 ~ 6.8/100 万人,患病率为 10.7 ~ 13/100 万人,发病无性别及种族差异^[2]。中国尚缺乏 EGPA 的流行病学调查资料。

EGPA 的病因及发病机制尚不清楚,可能是遗传与环境的复杂相互作用所致的炎症反应,Eos、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞起着主要作用。(1)遗传学方面,EGPA 属人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)相关性疾病,已明确的相关抗原有 HLA-DRB1 * 04 和 * 07 以及 HLA-DRB4^[3]。单核苷酸多态性编码白细胞介素 10(interleukin-10, IL-10),进而激活辅助型 T 细胞 2(T helper 2 cell, Th2)通路和提高 IgG4 水平^[4]。(2)外因方面,过敏原、感染、疫苗接种可诱发本病,药物中用于治疗哮喘的白三烯受体拮抗剂及重组抗 IgE 单克隆抗体奥马珠单抗也被认为可诱发病^[5],原因是由于控制哮喘症状时,减少激素使用剂量或延迟激素应用,导致患者发病^[6]。(3)自身免疫机制方面,EGPA 亦被认为是 Th2 通路介导的疾病,有证据表明 Eos 产生 IL-25 诱导 T 细胞产生细胞因子刺激 Th2 细胞,

进而产生 IL-4、IL-5、IL-13。患者血中 IL-17 的升高提示 Th-17 参与发病,而具保护作用的 CD4⁺调节 T 细胞与疾病活动性呈负相关^[7]。40% 的 EGPA 患者 ANCA 阳性,ANCA 是针对中性粒细胞 MPO 的抗体^[8]。相当数量的病人出现 IgG4 水平升高,且与疾病的活动呈正相关,这也是 Th2 激活的结果^[9]。Eos 趋化因子(eotaxin-3, CCL26)在活动期 EGPA 患者血中明显升高,且与 Eos 计数和 IgE 水平升高相关^[10-11]。近来有研究证实 EGPA 患者的 T 细胞在病原刺激后产生大量干扰素 γ ,强化了 Th1 的免疫反应。

3.2 临床特征

文献报道,在 ANCA 相关血管炎中,与显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)和肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA)相比,EGPA 发病年龄相对较轻,为 38 ~ 54 岁^[12]。本组 EGPA 病例发病年龄是 27 ~ 60 岁,中位年龄 37 岁,与文献报道略有出入,可能与本研究纳入病例数少有关。EGPA 累及全身多个系统,患者临床表现与脏器受累的多少及严重程度有关。呼吸系统最常受累,95% 患者有哮喘;本组中 69.2% 的患者有哮喘病史,4 例有过敏性鼻炎病史,5 例有明确的过敏原,3 例直系亲属中有过敏性疾病史。耳鼻喉亦常受累,如过敏性鼻炎、鼻息肉、鼻衄、感觉神经性听力丧失;本组中 2 例患者出现听力下降,其中 1 例合并耳膜穿孔。皮肤常见的表现有皮下结节、紫癜,是血管炎阶段的标志,皮肤病理活检见白细胞碎屑性血管炎;本研究中 38.5% 患者出现皮肤受损,表现为紫癜、皮疹、水泡、出血点、脱屑,以四肢皮损多见。约 25% 的 EGPA 患者肾脏受累,新月体肾小球肾炎为最典型表现^[13];本组中患者仅有轻度肾功能受损或出现镜下血尿。神经系统受累约占 66% ~ 75%^[14],主要为周围多发单神经病变,特别是下肢胫腓神经,感觉神经和/或运动神经受累,常为单侧、非对称性,病变部位出现感觉异常或疼痛,易出现在血管炎阶段。胃肠道受累时会出现腹痛、腹泻和肠道出血。30% ~ 40% 患者出现弥漫淋巴结病变,尤其颈部和腋窝淋巴结。

EGPA 典型病程会相继出现 3 个阶段:(1)前驱期或过敏性阶段,最常发生在 20 ~ 30 岁,以哮喘、过敏性鼻炎、鼻窦炎为特点;(2)Eos 浸润期,主要的病理改变是外周血 Eos 增多和器官 Eos 浸润,此阶段肺、心脏和胃肠道系统易受累;(3)血管炎期,将经历坏死性血管炎(比如紫癜、周围神经病变)、血管及周围肉芽肿,和全身症状(比如发热、乏力和体质

量下降)。

EGPA 实验室检查, Eos 常在 5000 ~ 9000 个/ μL (至少 >1500 个/ μL 或比例 $>10\%$); 40% ~ 60% 患者 ANCA 阳性。

ANCA 阳性血管炎表型, 特征表现是中小血管炎 (比如周围神经病变、紫癜和肾小球肾炎); ANCA 阴性 Eos 表型, Eos 浸润、损伤靶器官 (肺和心脏)^[7]。

3.3 鉴别诊断

EGPA 主要是与 Eos 增多和血管炎相鉴别, 并排除寄生虫感染、药物所致的血管炎。(1) 高嗜酸性粒细胞综合征 (hypereosinophilic syndrome, HES): 表现为不明原因的持续 Eos 升高和器官受累, 肺和心脏亦可受累, 但通常没有哮喘和血管炎并发症 (如紫癜、肾小球肾炎), ANCA 是阴性。(2) 变应性支气管肺曲霉病 (allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA): 表现为哮喘发作、肺部模糊影, 与本病近似, 支气管肺泡灌洗液找到曲霉菌和血清烟曲霉特异性 IgE 的升高, 有助于 ABPA 的诊断。(3) 急性嗜酸性粒细胞性肺炎: 急性起病, 常伴有发热和呼吸困难, 气管镜灌洗液富含 Eos, 但不伴有外周血 Eos 增多和其他器官受累。慢性嗜酸性粒细胞性肺炎: 可以有哮喘发作、外周血 Eos 增多、全身症状, 但没有肺外器官受累的表现, ANCA 阴性有助于与本病鉴别。(4) 其他 ANCA 相关血管炎 (ANCA-associated vasculitides, AAV), 特别是 GPA, 在 GPA 是 cANCA、PR3 特异性, 肺部空洞性结节, 常伴有鼻痂、鼻和鼻窦侵蚀。MPA 是 pANCA、MPO 特异性, 但它很少伴有外周血 Eos 增多、结节和 Eos 肺浸润^[15]。(5) 最后还必须与 IgG4 相关性疾病 (IgG4-related disease, IgG4-RD) 鉴别, IgG4-RD 可以有过敏表现、血 Eos 增多、肺浸润、鼻窦炎、难治性哮喘等^[16], 但是组织活检示纤维化性脉管炎而没有血管炎和肉芽肿^[17]。

3.4 治疗与结局

五因素积分法 (five factor score, FFS) 是评价 EGPA 不良预后的方法^[18], 胃肠道受累、中枢神经系统受累、心脏受累、蛋白尿 $>1 \text{ g}/24 \text{ h}$ 和肌酐清除率 $>141 \mu\text{mol}/\text{L}$, 每项记 1 分。使用该积分法指导临床治疗: FFS ≥ 1 推荐糖皮质激素 [泼尼松 $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 1 个月后逐渐减量] 联合环磷酰胺 [$2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 推荐总量不超过 $10 \sim 15 \text{ g}$]^[19]。传统的缓解和维持治疗的药物有硫唑嘌呤、甲氨蝶呤。伯明翰血管炎活动性评分 (Birmingham vasculitis activity score, BVAS) 可以用来指导临床什么时候停用环磷酰胺,

什么时候开始硫唑嘌呤、甲氨蝶呤的维持治疗^[20]。抗 B 细胞的利妥昔单抗是有希望的缓解 EGPA 的药物^[21]。针对 IL-5 的美泊利单抗在难治、激素依赖的 EGPA 病例的应用中效果较好, 但停药后易复发^[22-24]。血浆置换可作为 EGPA 急性进展性肾小球肾炎、周围神经病变、肺泡出血的辅助治疗。

EGPA 的结局较好, 5 年和 10 年的存活率分别是 88.9% 和 78.6%, 最主要的死亡原因是心脏事件。张婷等^[25]通过分析 181 例老年 EGPA 的特点, 提出年龄 >65 岁是预测 EGPA 患者死亡的独立危险因素, 同时肺栓塞是年龄 ≥ 60 岁 EGPA 患者死亡的独立危险因素。ANCA 阳性和皮肤征象是 EGPA 复发的独立预测因子。

相当一部分 EGPA 患者隐藏在哮喘患者中, 要注意有无其他脏器受累的表现, 完善鼻窦 CT、支气管肺泡灌洗液、尿液检查、心电图、血 ANCA、免疫球蛋白及亚型检查等。总之, 提高对本病的认识, 早期发现, 合理治疗、随访, 防止或延缓血管炎阶段的出现, 可以明显改善预后。

[参考文献]

- [1] JENNETTE J C, FALK R J, BACON P A, et al. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65 (1): 1-11.
- [2] 林燕凤, 张英秀, 付朝丽, 等. 2018 年嗜酸性肉芽肿性多血管炎诊治规范专家共识解读 [J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39(5): 437-439.
- [3] ALBERICI F, MARTORANA D, BONATTI F, et al. Genetics of ANCA-associated vasculitides; HLA and beyond [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2014, 32 (3 Suppl 82): S90-S97.
- [4] SHARMA S K, CHATTOPADHYAY A, DHIR V, et al. Nodal eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) [J]. *J Clin Rheumatol*, 2020, 26(7): e259-e260.
- [5] BIBBY S, HEALY B, STEELE R, et al. Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database [J]. *Thorax*, 2010, 65(2): 132-138.
- [6] GOMEZ-PUERTA J A, GEDMINTAS L, COSTENBADER K H. The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: systematic review and Meta-analysis [J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12 (12): 1129-1135.
- [7] VAGLIO A, MOOSIG F, ZWERINA J. Churg-Strauss syndrome: update on pathophysiology and treatment [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2012, 24(1): 24-30.

- [8] ENNETTE J C, XIAO H, FALK R, et al. Experimental models of vasculitis and glomerulonephritis induced by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies[J]. *Contrib Nephrol*, 2011, 169: 211-220.
- [9] VAGLIO A, STREHL J D, MANGER B, et al. IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(3): 390-393.
- [10] ZWERINA J, BACH C, MARTORANA D, et al. Eotaxin-3 in Churg-Strauss syndrome: a clinical and immunogenetic study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50(10): 1823-1827.
- [11] POLZER K, KARONITSCH T, NEUMANN T, et al. Eotaxin-3 is involved in Churg-Strauss syndrome: a serum marker closely correlating with disease activity[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(6): 804-808.
- [12] KITCHING A R, ANDERS H J, BASU N, et al. ANCA-associated vasculitis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 71.
- [13] 魏兆楠, 陈永熙. 实验性血管炎动物模型研究进展[J]. *内科理论与实践*, 2021, 16(1): 53-59.
- [14] 刘冬舟, 谭艳红, 肖学吕, 等. 变应性肉芽肿性血管炎 69 例荟萃分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2008, 7(7): 59-60.
- [15] SACOTO G, BOUKHLAL S, SPECKS U, et al. Lung involvement in ANCA-associated vasculitis [J]. *Presse Med*, 2020, 49(3): 104039.
- [16] WU Z, ZHANG S, LI P, et al. Elevated serum IgG4 was found in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis[J]. *J Clin Rheumatol*, 2020, DOI: 10.1097/RHU.0000000000001606.
- [17] VAGLIO A, ZWERINA J. IgG4-related disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(17): 1643-1647.
- [18] GUILLEVIN L, PAGNOUX C, SEROR R, et al. The five-factor score revisited; assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2011, 90(1): 19-27.
- [19] VERGLES M, MATKOVIĆ Z, LALIĆ K, et al. Mepolizumab as a glucocorticoid-sparing agent in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): is a lower dose sufficient? [J]. *J Asthma*, 2020, 1-5. DOI: 10.1080/02770903.2020.1827417.
- [20] MUKHTYAR C, LEE R, BROWN D, et al. Modification and validation of the Birmingham vasculitis activity score (version 3) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(12): 1827-1832.
- [21] PEPPER R J, FABRE M A, PAVESIO C, et al. Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome and is associated with diminished T-cell interleukin-5 production [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(7): 1104-1105.
- [22] KAHN J E, GRANDPEIX-GUYODO C, MARROUN I, et al. Sustained response to mepolizumab in refractory Churg-Strauss syndrome[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(1): 267-270.
- [23] MOOSIG F, GROSS W L, HERRMANN K, et al. Targeting interleukin 5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(5): 341-343.
- [24] KIM S, MARIGOWDA G, OREN E, et al. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(6): 1336-1343.
- [25] 张婷, 王芊霖, 彭敏, 等. 老年嗜酸性肉芽肿性多血管炎患者临床特点及预后[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2021, 20(4): 278-284.
- (此文编辑 曾学清)