

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20257199

· 论 著 ·

## ANCA 相关血管炎患者潜伏结核分枝杆菌感染情况及激活的危险因素

谢杨眉<sup>1,2,4</sup>, 钟 永<sup>2</sup>, 陈金彪<sup>3</sup>, 张和平<sup>1</sup>

(1. 川北医学院附属医院肾内科, 四川 南充 637000; 2. 中南大学湘雅医院肾内科, 湖南 长沙 410008; 3. 中南大学湘雅医院病案信息科, 湖南 长沙 410008; 4. 川北医学院附属三台医院肾内科, 四川 绵阳 621000)

**[摘要]** 目的 评估抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关血管炎(AAV)患者潜伏结核分枝杆菌感染(LTBI)情况和接受糖皮质激素治疗后 LTBI 激活的风险。方法 回顾性分析 2018 年 5 月—2023 年 5 月就诊于中南大学湘雅医院 AAV 患者的临床资料,根据  $\gamma$ -干扰素释放试验(IGRA)检测结果将患者分为 LTBI 组和非 LTBI 组,根据 LTBI 组是否发生活动性结核病(ATB)将患者分为 ATB 组和非 ATB 组,比较两组患者一般情况和生化指标特征。运用 COX 回归模型分析 AAV 患者 LTBI 激活的危险因素。结果 共 302 例 AAV 患者纳入研究,年龄 64.0 (53.0, 71.0)岁,男性 169 例(55.96%),IGRA 阳性率为 24.17%(73 例)。LTBI 组患者肾功能不全比例高于非 LTBI 组(79.45% VS 60.70%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。LTBI 组年龄为 62.0(53.5, 72.0)岁,男性 44 例(60.27%),11 例(15.07%)发生 ATB,非 LTBI 组发生 4 例(1.75%)。LTBI 组患者中,ATB 组与非 ATB 组患者在日均糖皮质激素量、年龄、肾功能不全、中性粒细胞、血肌酐方面比较,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。COX 单因素回归分析显示,日均糖皮质激素量、日均糖皮质激素量  $> 11.75$  mg/d、年龄  $> 65$  岁,血肌酐  $\geq 150$   $\mu$ mol/L,各组差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。COX 多因素回归分析显示,日均糖皮质激素量  $> 11.75$  mg/d( $OR = 10.14$ , 95%CI: 1.30~79.01),年龄  $> 65$  岁( $OR = 0.08$ , 95%CI: 0.01~0.85)是 LTBI 激活的独立影响因素。结论 AAV 患者 LTBI 感染率高,日均激素量  $> 11.75$  mg/d 是 AAV 患者 LTBI 激活的独立危险因素,年龄  $> 65$  岁可能因接受较低剂量的免疫抑制治疗而获益,仍需扩大样本量进一步研究。

**[关键词]** 自身免疫性疾病; ANCA 相关血管炎; 潜伏结核; 结核; 危险因素; 激活

**[中图分类号]** R593.2 R181.3

### Status of latent tuberculosis infection with *Mycobacterium tuberculosis* and risk factors for its activation in patients with ANCA-associated vasculitis

XIE Yangmei<sup>1,2,4</sup>, ZHONG Yong<sup>2</sup>, CHEN Jinbiao<sup>3</sup>, ZHANG Heping<sup>1</sup> (1. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; 2. Department of Nephrology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 3. Department of Medical Records & Information, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 4. Department of Nephrology, Affiliated Santai Hospital of North Sichuan Medical College, Mianyang 621000, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the status of latent tuberculosis infection (LTBI) with *Mycobacterium tuberculosis* and the risk of LTBI activation after glucocorticoid therapy in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV). **Methods** Clinical data of AAV patients who visited Xiangya Hospital of Central South University from May 2018 to May 2023 were retrospectively analyzed. According to the results of interferon- $\gamma$  release assay (IGRA), they were divided into a LTBI group and a non-LTBI group. The LTBI group was

[收稿日期] 2024-11-19

[基金项目] 湖南省卫生健康委科研计划课题(A202303050036); 肾病医学发展科研基金(SMY20220301001)

[作者简介] 谢杨眉(1988-), 男(汉族), 四川省绵阳市人, 主治医师, 主要从事慢性肾脏病诊治的相关研究。

[通信作者] 张和平 E-mail: 867801115@qq.com; 钟永 E-mail: zhongyong121@csu.edu.cn

subdivided into an active TB group (ATB group) and a non-ATB group according to the presence of ATB. General conditions and biochemical indicator characteristics of the two groups were compared. The COX regression model was used to analyze the risk factors for LTBI activation in AAV patients. **Results** A total of 302 AAV patients were included in this study, with an age of 64.0 (53.0, 71.0) years old, 169 male cases (55.96%), and an IGRA positive rate of 24.17% ( $n = 73$ ). The proportion of patients with renal insufficiency in the LTBI group was higher than that in the non-LTBI group (79.45% vs 60.70%), with statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). In the LTBI group, the age of patients was 62.0 (53.5, 72.0) years old, 44 cases were male (60.27%), out of which 11 cases (15.07%) had ATB. In the non-LTBI group, 4 male cases (1.75%) had ATB. In the LTBI group, there were statistically significant differences between the ATB group and the non-ATB group in terms of daily average glucocorticoid levels, age, renal dysfunction, neutrophils, and blood creatinine (all  $P < 0.05$ ). COX univariate regression analysis showed that statistically significant differences existed among the groups in terms of daily average glucocorticoid levels, daily average glucocorticoid levels  $> 11.75$  mg/day, age, age  $> 65$  years old, and blood creatinine levels  $\geq 150$   $\mu\text{mol/L}$  (all  $P < 0.05$ ). COX multivariate regression analysis showed that daily average glucocorticoid levels  $> 11.75$  mg/day ( $OR = 0.14$ , 95%  $CI: 1.30 - 79.01$ ) and age  $> 65$  years ( $OR = 0.08$ , 95%  $CI: 0.01 - 0.85$ ) were independent influencing factors for LTBI activation. **Conclusion** AAV patients have a high rate of LTBI, and daily average glucocorticoid levels  $> 11.75$  mg/day is an independent risk factor for LTBI activation in AAV patients. Age  $> 65$  years may benefit from receiving lower doses of immunosuppressive therapy, but it is necessary to expand sample size for further study.

[**Key words**] autoimmune disease; ANCA-associated vasculitis; latent tuberculosis; tuberculosis; risk factor; activation

抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)是由 ANCA 介导的以小血管壁炎症和纤维素样坏死为特征的自身免疫性疾病,临床类型包括显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)、肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA)和嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)<sup>[1]</sup>。AAV 作为一种罕见疾病,其患病率为(46~184)/百万,世界各地的发病率及类型存在差异,欧洲国家以 GPA 多见,我国住院患者中 AAV 患者占比为 0.25%,MPA 占比为 80%~90%<sup>[2]</sup>。随着诊疗水平的提高,AAV 患病率有上升趋势。研究<sup>[3]</sup>显示,感染是 AAV 患者常见并发症及重要的死亡原因之一。既往研究主要集中在 AAV 人群常见细菌感染<sup>[4]</sup>,AAV 人群中结核感染相关报道少见。潜伏结核分枝杆菌感染(latent tuberculosis infection, LTBI)是指人体对结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)抗原刺激的持续免疫应答状态而无活动性结核证据。据估算全球约四分之一的人口感染 MTB<sup>[5]</sup>。我国是结核高负担国家,估算 LTBI 人数超 2 亿<sup>[6]</sup>。研究<sup>[7]</sup>表明,LTBI 人群有 5%~15%在其一生中发展为活动性结核病(active tuberculosis, ATB),免疫功能受损

者其激活风险会更高。目前认为控制 ATB 和管理 LTBI 对实现终止结核病流行的战略目标同等重要。世界卫生组织(WHO)建议筛查和治疗有免疫抑制风险的 LTBI 患者。研究<sup>[8]</sup>显示,糖皮质激素治疗会增加 LTBI 激活风险。AAV 患者需要接受大剂量、高强度的免疫抑制治疗,主要包括糖皮质激素联合环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)或利妥昔单抗(rituximab, RTX)等方案<sup>[9]</sup>。目前,AAV 合并 MTB 感染主要是 AAV 人群中结核病发病率及危险因素的相关研究<sup>[10-13]</sup>,尚未见单独评估 AAV 人群 LTBI 感染情况及进展为 ATB 危险因素的研究。本研究评估 AAV 人群 LTBI 情况及结核病激活的危险因素。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 5 月—2023 年 5 月在中南大学湘雅医院肾内科及风湿免疫科住院确诊为原发性 AAV 并接受糖皮质激素治疗至少 4 周患者的临床资料。共 421 例患者符合 2012 Chapel Hill 血管炎共识<sup>[14]</sup>诊断标准。每 3 个月至少有一次门诊/住院诊疗资料或电话随访资料。本研究已经中南大学湘雅医院伦理委员会同意,且获得所有研究对象的知情同意(伦理批准号 202108374)。纳

入标准:(1)所有确诊为原发性 AAV 患者。(2)免疫抑制治疗超过 4 周。(3)已行  $\gamma$ -干扰素释放试验(IGRA)检测者。排除标准:(1)IGRA 检测结果为不确定者。(2)已明确诊断 ATB 者。根据 IGRA 检测结果将患者分为 LTBI 组和非 LTBI 组,根据 LTBI 组是否发生 ATB 将患者分为 ATB 组和非 ATB 组。见图 1。

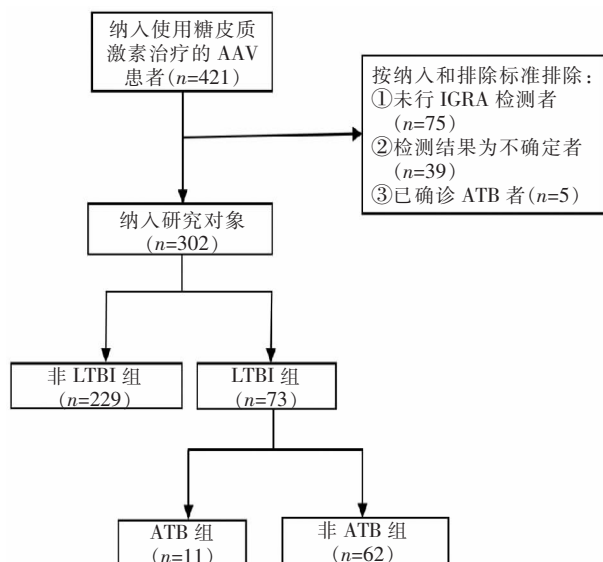


图 1 研究对象筛查流程图

Figure 1 Flow chart for research subjects screening

1.2 诊断标准 ATB 的诊断标准为符合 2017 年发布的中华人民共和国卫生行业标准《结核病分类》WS 196—2017 诊断标准<sup>[15]</sup>:具有结核病相关的临床症状和体征,结核分枝杆菌病原学、病理学、影像学等检查有 ATB 的证据。①结核分枝杆菌病原学证据,如患者痰、体液(血、胸腔积液、腹腔积液、脑脊液、关节腔积液)、脓液、灌洗液、尿等抗酸染色涂片阳性或结核分枝杆菌培养阳性或结核分枝杆菌核酸检测阳性。②病理检查显示典型干酪样坏死或结核肉芽肿。③若病原学检测为阴性者,有典型的临床症状,如午后低热、盗汗、咳嗽、体重减轻,影像学检查提示疑似结核病灶,抗结核治疗有效。以上标准需同时具备或至少一项。LTBI 定义为:IGRA 阳性且无 ATB 证据<sup>[16]</sup>。

1.3 资料采集 本研究通过查阅电子病历系统,收集所有患者入院时的人口统计学和人体测量学等基本信息,包括发病年龄、性别、既往病史(结核病、糖尿病、慢性肺部疾病)、身体质量指数(BMI)、伯明翰

血管炎活动评分(BVAS)、日均糖皮质激素量[LTBI 患者激活的时间为(18.80 ± 15.50)个月,取 18 个月整,将 18 个月所累积的糖皮质激素总量除以日数]、入院后首次实验室检查资料(血常规、肝功能、肾功能、C 反应蛋白、血沉、免疫全套、ANCA、IGRA、T 细胞亚群)、影像学资料(胸部 CT 等)、治疗方案及 ATB 的发生情况。慢性肺部疾病包括慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、慢性间质性肺炎,肾功能不全定义为肌酐  $\geq 150 \mu\text{mol/L}$ <sup>[17]</sup>。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 27.0 统计软件进行数据处理,符合正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差表示,两样本比较采用  $t$  检验;不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。以受试者操作特征(ROC)分析单个连续变量日均糖皮质激素量对 LTBI 激活诊断的截断值,所有统计均为双侧。将单因素 COX 回归分析中  $P < 0.1$  的影响因素纳入多因素 COX 模型进行逐步回归分析,逐步删除最不显著的因素,直至模型效果最优。 $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 按照纳入和排除标准,最终共纳入 302 例 AAV 患者,年龄 64.0(53.0, 71.0)岁,男性 169 例(55.96%)。LTBI 组 73 例(24.17%),年龄 62.0(53.5, 72.0)岁,男性 44 例(60.27%);非 LTBI 组 229 例(75.83%),年龄 64.0(52.0, 71.0)岁,男性 125 例(54.59%)。LTBI 组有 11 例(15.07%)被诊断为 ATB,平均激活时间为(18.80 ± 15.50)个月,其中 10 例被诊断为肺结核,1 例诊断为脊柱结核。非 LTBI 组中发生了 ATB 4 例(1.75%),4 例均为肺结核,ATB 发生的平均时间为(7.50 ± 3.11)个月。

2.2 LTBI 组与非 LTBI 组临床资料比较 LTBI 组与非 LTBI 组在性别、年龄、结核病史、BVAS、AAV 分类、既往病史(糖尿病、慢性肺部疾病)各组比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。LTBI 组中肾功能不全的比例高于非 LTBI 组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.58, P = 0.003$ )。见表 1。

**表 1** LTBI 组与非 LTBI 组患者基线临床资料比较

**Table 1** Comparison of baseline clinical data between patients in the LTBI group and the non-LTBI group

| 变量           | 非 LTBI 组 (n = 229) | LTBI 组 (n = 73) | Z/ $\chi^2$ | P     |
|--------------|--------------------|-----------------|-------------|-------|
| 男性[例(%)]     | 125(54.59)         | 44(60.27)       | 0.73        | 0.394 |
| 年龄(岁)        | 64.0(52.0,71.0)    | 62.0(53.5,72.0) | 0.39        | 0.697 |
| 结核病史[例(%)]   | 25(10.92)          | 3(4.11)         | 2.96        | 0.085 |
| BVAS(分)      | 12.0(12.0,19.0)    | 15.0(11.0,18.0) | 1.32        | 0.187 |
| AAV 分类[例(%)] |                    |                 | 0.01        | 0.940 |
| MPA          | 200(87.34)         | 64(87.67)       |             |       |
| GPA          | 29(12.66)          | 9(12.33)        |             |       |
| 糖尿病[例(%)]    | 32(13.97)          | 13(17.81)       | 0.64        | 0.423 |
| 慢性肺部疾病[例(%)] | 66(28.82)          | 21(28.77)       | <0.01       | 0.993 |
| 肾功能不全[例(%)]  | 139(60.70)         | 58(79.45)       | 8.58        | 0.003 |

2.3 ATB 组和非 ATB 组患者基线资料比较 根据 LTBI 组患者是否发生 ATB,分为 ATB 组和非 ATB 组。ATB 组平均年龄为(53.82 ± 7.44)岁,男性 8 例(72.73%);非 ATB 组平均年龄为(63.90 ± 10.60)岁,男性 36 例(58.06%)。单变量分析显示,两组患者在日均糖皮质激素量、年龄、肾功能不全、中性粒细胞计数、血肌酐各组比较,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。两组患者在性别、结核病史、免

疫抑制剂(CTX、RTX)、复方磺胺甲噁唑(SMZ)、AAV 分类、既往病史(糖尿病、慢性肺部疾病)、BVAS、BMI、白细胞、红细胞、血红蛋白、淋巴细胞计数、清蛋白、球蛋白、血肌酐、C 反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)、C3、C4、免疫球蛋白(Ig)A、IgG、IgM、CD3<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> / CD8<sup>+</sup>、B 细胞、NK 细胞方面各组比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 2。

**表 2** ATB 组与非 ATB 组患者的基线临床资料比较

**Table 2** Comparison of baseline clinical data between patients in the ATB group and the non-ATB group

| 变量                     | ATB(n = 11)        | 非 ATB(n = 62)    | $\chi^2/Z/t$ | P     |
|------------------------|--------------------|------------------|--------------|-------|
| 男性[例(%)]               | 8(72.73)           | 36(58.06)        | -            | 0.509 |
| 年龄(岁)                  | 53.82 ± 7.44       | 63.90 ± 10.60    | -3.02        | 0.004 |
| 结核病史[例(%)]             | 1(9.09)            | 3(4.84)          | -            | 0.487 |
| CTX[例(%)]              | 10(90.91)          | 46(74.19)        | -            | 0.439 |
| RTX[例(%)]              | 2(18.18)           | 5(8.06)          | -            | 0.283 |
| 日均糖皮质激素量(mg/d)         | 12.40(11.80,24.90) | 9.95(9.15,12.30) | 2.28         | 0.010 |
| SMZ[例(%)]              | 2(18.18)           | 15(24.19)        | -            | 1.000 |
| AAV 分类[例(%)]           |                    |                  | -            | 0.129 |
| MPA                    | 8(72.73)           | 56(90.32)        |              |       |
| GPA                    | 3(27.27)           | 6(9.68)          |              |       |
| 糖尿病[例(%)]              | 2(18.18)           | 11(17.74)        | -            | 1.000 |
| 慢性肺部疾病[例(%)]           | 3(27.27)           | 18(29.03)        | -            | 1.000 |
| 肾功能不全[例(%)]            | 8(72.73)           | 60(96.77)        | -            | 0.022 |
| BVAS(分)                | 12.0(11.0,18.0)    | 16.0(12.0,20.0)  | -1.28        | 0.199 |
| BMI                    | 21.56 ± 2.80       | 21.07 ± 3.14     | 0.48         | 0.630 |
| 白细胞( $\times 10^9/L$ ) | 9.30(7.00,13.80)   | 7.50(6.00,10.28) | 1.88         | 0.060 |

续表 2 (Table 2, Continued)

| 变量                                    | ATB( <i>n</i> = 11)     | 非 ATB( <i>n</i> = 62)   | $\chi^2/Z/t$ | <i>P</i> |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|----------|
| 红细胞( $\times 10^{12}/L$ )             | 3.38 ± 0.71             | 3.04 ± 0.69             | 1.51         | 0.135    |
| 血红蛋白(g/L)                             | 97.64 ± 20.17           | 88.32 ± 19.35           | 1.46         | 0.148    |
| 中性粒细胞( $\times 10^9/L$ )              | 7.80(5.30,12.80)        | 5.65(4.25,7.70)         | 1.97         | 0.048    |
| 淋巴细胞( $\times 10^9/L$ )               | 1.10(0.90,1.50)         | 1.25(0.70,1.60)         | -0.06        | 0.951    |
| 清蛋白(g/L)                              | 34.00 ± 5.05            | 32.60 ± 5.08            | 0.84         | 0.403    |
| 球蛋白(g/L)                              | 29.74 ± 4.16            | 30.96 ± 6.13            | -0.64        | 0.526    |
| 肌酐( $\mu\text{mol}/L$ )               | 238.90(69.00,385.00)    | 364.95(167.50,596.13)   | -2.08        | 0.037    |
| CRP(mg/L)                             | 45.30(9.46,126.00)      | 16.65(3.47,74.71)       | 1.66         | 0.097    |
| ESR(mm/h)                             | 71.00(48.00,110.00)     | 88.00(45.00,120.00)     | -0.53        | 0.596    |
| C3(mg/L)                              | 872.00(719.00,1110.00)  | 822.00(681.25,991.75)   | 1.24         | 0.214    |
| C4(mg/L)                              | 275.00(239.00,347.00)   | 265.00(196.00,334.00)   | 0.96         | 0.335    |
| IgA(mg/L)                             | 2594.18 ± 744.34        | 2584.53 ± 1169.05       | 0.03         | 0.979    |
| IgG(mg/L)                             | 111.90(10.30,14.40)     | 13.45(11.00,16.03)      | -1.11        | 0.267    |
| IgM(mg/L)                             | 1060.00(609.00,1500.00) | 1010.00(697.00,1370.00) | -0.02        | 0.982    |
| CD3 <sup>+</sup> T 细胞(个)              | 744.00(630.00,910.00)   | 812.50(600.25,1108.00)  | -0.40        | 0.688    |
| CD4 <sup>+</sup> T 细胞(个)              | 382.00(251.00,590.00)   | 428.00(316.75,637.00)   | 0.92         | 0.355    |
| CD8 <sup>+</sup> T 细胞(个)              | 311.00(281.00,488.00)   | 335.00(224.25,443.25)   | 0.38         | 0.706    |
| CD4 <sup>+</sup> T/CD8 <sup>+</sup> T | 1.36(0.63,1.98)         | 1.43(0.92,1.81)         | -0.62        | 0.532    |
| B 细胞(个)                               | 123.00(50.00,326.00)    | 174.00(109.00,307.75)   | -1.35        | 0.177    |
| NK 细胞(个)                              | 103.00(64.00,159.00)    | 122.50(80.50,226.00)    | -1.16        | 0.244    |

注：- 表示采用 Fisher 确切概率法。

2.4 糖皮质激素剂量与 LTBI 激活的关系 对 LTBI 组患者日均糖皮质激素量作 ROC 曲线,发现日均糖皮质激素量最佳截断值为 11.75 mg/d,此时灵敏度 82.00%,特异度 69.00%,约登指数 0.51,曲线下面积 0.74。见图 2。

2.5 LTBI 激活的独立危险因素 将 ATB 组与非 ATB 组作单因素 COX 回归分析发现,两组在日均糖皮质激素量、日均糖皮质激素量 > 11.75 mg/d、年龄(连续变量)、年龄 > 65 岁、肌酐  $\geq 150 \mu\text{mol}/L$  方面比较,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。将  $P < 0.1$  的因素及糖尿病、慢性肺部疾病、BVAS 纳入多因素 COX 回归分析,结果显示日均糖皮质激素量 > 11.75 mg/d( $OR = 10.14, 95\%CI: 1.30 \sim 79.01, P = 0.027$ )是 LTBI 激活的独立危险因素。年龄 > 65 岁( $OR = 0.08, 95\%CI: 0.01 \sim 0.85, P = 0.036$ )是 LTBI 激活的保护因素。见表 3。

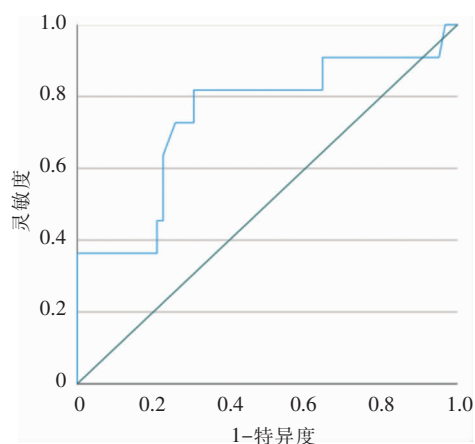


图 2 AAV 患者 LTBI 激活的日均糖皮质激素量 ROC 曲线  
Figure 2 ROC curve of daily average glucocorticoid dose for LTBI activation in AAV patients

表 3 潜伏结核激活的危险因素 COX 回归分析( $n=73$ )Table 3 COX regression analysis on risk factors for LTBI activation ( $n=73$ )

| 影响因素                                  | 单因素分析   |                  |        | 多因素分析   |                   |       |
|---------------------------------------|---------|------------------|--------|---------|-------------------|-------|
|                                       | $\beta$ | OR(95%CI)        | P      | $\beta$ | OR(95%CI)         | P     |
| 性别(男/女)                               | 0.61    | 1.83(0.49~6.91)  | 0.372  |         |                   |       |
| 年龄                                    | -0.08   | 0.92(0.87~0.98)  | 0.008  |         |                   |       |
| 年龄>65岁                                | -2.23   | 0.11(0.01~0.85)  | 0.034  | -2.51   | 0.08(0.01~0.85)   | 0.036 |
| 结核病史                                  | 0.57    | 1.78(0.23~13.92) | 0.584  |         |                   |       |
| CTX                                   | 1.10    | 3.01(0.38~23.52) | 0.294  |         |                   |       |
| RTX                                   | 0.93    | 2.52(0.54~11.82) | 0.240  |         |                   |       |
| 日均糖皮质激素量                              | 0.21    | 1.24(1.12~1.37)  | <0.001 |         |                   |       |
| 日均糖皮质激素量>11.75 mg/d                   | 1.97    | 7.19(1.55~33.44) | 0.012  | 2.32    | 10.14(1.30~79.01) | 0.027 |
| SMZ                                   | -0.10   | 0.91(0.20~4.21)  | 0.900  |         |                   |       |
| AAV 分类(MPA/GPA)                       | -1.12   | 0.33(0.09~1.24)  | 0.100  |         |                   |       |
| 糖尿病                                   | -0.00   | 1.00(0.22~4.63)  | 0.999  | 0.02    | 1.02(0.17~6.08)   | 0.983 |
| 慢性肺部疾病                                | 0.18    | 1.20(0.31~4.64)  | 0.797  | 1.46    | 4.32(0.79~23.75)  | 0.092 |
| BVAS                                  | -0.08   | 0.92(0.82~1.04)  | 0.185  | -0.09   | 0.91(0.80~1.04)   | 0.153 |
| BMI                                   | 0.04    | 1.04(0.86~1.26)  | 0.697  |         |                   |       |
| 白细胞                                   | 0.10    | 1.10(0.97~1.25)  | 0.137  |         |                   |       |
| 红细胞                                   | 0.50    | 1.65(0.78~3.53)  | 0.193  |         |                   |       |
| 血小板                                   | 0.01    | 1.01(1.00~1.01)  | 0.076  | -0.00   | 1.00(1.00~1.01)   | 0.396 |
| 血红蛋白                                  | 0.02    | 1.02(0.99~1.05)  | 0.193  |         |                   |       |
| 中性粒细胞                                 | 0.10    | 1.10(0.97~1.26)  | 0.127  |         |                   |       |
| 淋巴细胞                                  | -0.04   | 0.96(0.38~2.44)  | 0.938  |         |                   |       |
| 清蛋白                                   | 0.06    | 1.06(0.94~1.19)  | 0.346  |         |                   |       |
| 球蛋白                                   | -0.04   | 0.96(0.86~1.06)  | 0.433  |         |                   |       |
| 血肌酐                                   | -0.00   | 1.00(0.99~1.00)  | 0.108  |         |                   |       |
| 血肌酐 $\geq 150 \mu\text{mol/L}$        | -1.85   | 0.16(0.04~0.60)  | 0.007  | -1.25   | 0.28(0.04~1.85)   | 0.188 |
| CRP                                   | 0.01    | 1.01(1.00~1.02)  | 0.160  |         |                   |       |
| ESR                                   | -0.00   | 1.00(0.98~1.01)  | 0.735  |         |                   |       |
| C3                                    | 0.00    | 1.00(1.00~1.00)  | 0.070  | 0       | 1.00(1.00~1.00)   | 0.516 |
| C4                                    | 0.00    | 1.00(1.00~1.01)  | 0.486  |         |                   |       |
| IgA                                   | 0.00    | 1.00(1.00~1.00)  | 0.920  |         |                   |       |
| IgG                                   | -0.07   | 0.93(0.81~1.07)  | 0.296  |         |                   |       |
| IgM                                   | 0.00    | 1.00(1.00~1.00)  | 0.939  |         |                   |       |
| CD3 <sup>+</sup> T 细胞                 | 0.00    | 1.00(1.00~1.00)  | 0.917  |         |                   |       |
| CD4 <sup>+</sup> T 细胞                 | 0.00    | 1.00(1.00~1.00)  | 0.992  |         |                   |       |
| CD8 <sup>+</sup> T 细胞                 | 0.00    | 1.00(1.00~1.00)  | 0.886  |         |                   |       |
| CD4 <sup>+</sup> T/CD8 <sup>+</sup> T | -0.12   | 0.88(0.37~2.11)  | 0.782  |         |                   |       |
| B 细胞                                  | -0.00   | 1.00(1.00~1.00)  | 0.461  |         |                   |       |
| NK 细胞                                 | -0.00   | 1.00(1.00~1.00)  | 0.302  |         |                   |       |

### 3 讨论

ANCA 相关血管炎是一组以小血管壁炎症和纤维素坏死为特征并累及全身多个系统的自身免疫性疾病。中国 AAV 主要以 MPA 为主,90% 累及肾,表现为寡免疫节段坏死性新月体肾炎;50% 累及肺,主要表现为肺间质纤维化<sup>[2,9]</sup>。T 细胞和 B 细胞在 AAV 发病机制中均发挥重要作用<sup>[18]</sup>。人体控制 MTB 感染的途径主要依赖细胞免疫,AAV 患者的免疫耐受受损和 T 淋巴细胞异常反应,加之需要长期使用糖皮质激素及免疫抑制剂降低了淋巴细胞、单核巨噬细胞的功能,导致 AAV 患者感染 MTB 的风险大大增加。一项多中心前瞻性研究评估中国农村人群 IGRA 阳性率为 13.5%~19.8%<sup>[19]</sup>。我国研究报告风湿性疾病患者中 LTBI 患病率为 18.1%~27.27%<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,在 AAV 人群中 IGRA 阳性率为 24.17%,高于普通健康人群。一项荟萃分析<sup>[21]</sup>显示,慢性肾脏病(CKD)患者 LTBI 患病率为 30.2%,远高于普通人群。本研究发现,与非 LTBI 组比较,LTBI 组中 AAV 患者肾功能不全的比例更高。研究<sup>[21]</sup>表明,CKD 患者(包含透析前、透析中、肾移植后)各阶段罹患 LTBI 的风险明显增加,尤其是血液透析患者高达 34.8%。究其原因除了与 CKD 患者自身免疫力下降有关,还可能与频繁在医疗机构中长时间停留导致人际传播感染 MTB 的风险增加有关。本研究中肾功能不全的 AAV 患者需行血液透析或血浆置换的比例更高,住院时间更长,出现 MTB 感染的风险增加。

一项多中心横断面研究结果显示,风湿性疾病标准化的 ATB 患病率为 0.882%,其中系统性红斑狼疮的患病率为 1.386%,其他系统性血管炎(包含巨细胞性动脉炎、结节性多动脉炎、AAV)为 0.962%<sup>[12]</sup>。另有研究<sup>[11]</sup>显示,系统性坏死性血管炎患者在随访期内发生结核病的比率为 1.9%,是一般人群的 6 倍。本研究 LTBI 组有 11 例(15.07%)激活,非 LTBI 组仅 4 例(1.75%)发生 ATB,LTBI 组激活人数占总 ATB 的比例为 73.33%,与美国研究<sup>[22]</sup>报道的 80% ATB 由 LTBI 激活结果一致。本研究 AAV 人群 ATB 的总发生率约 4.97%(15/302),需要注意的是,因有 75 例未行 IGRA 检测及 39 例 IGRA 检测结果不确定而被排除在外,从而可能高估 ATB 的发病率。即使将排除外的样本量纳入发病率计算,AAV 人群 ATB 的发病率仍远高于

我国普通人群。

研究<sup>[13,23]</sup>显示,长期使用糖皮质激素与结缔组织病患者发生 ATB 显著相关。糖皮质激素抑制单核细胞趋化性、巨噬细胞中吞噬体的成熟,干扰巨噬细胞对 MTB 的杀灭。Long 等<sup>[13]</sup>研究结果显示,糖皮质激素日均量 >15 mg 是风湿性疾病患者 LTBI 激活的独立危险因素。一项病例对照研究显示,系统性红斑狼疮患者在过去 1 年内服用相当于 5 mg/d 泼尼松的糖皮质激素与结核病独立相关<sup>[23]</sup>。本研究显示,AAV 人群在过去 18 个月内日均糖皮质激素量超过 11.75 mg/d 时,LTBI 激活的风险明显升高。AAV 患者在诱导缓解治疗阶段使用的糖皮质激素日均剂量明显超过此标准,故对于 AAV 患者合并 LTBI 在使用糖皮质激素治疗期间,更需密切监测 LTBI 的动态变化,预防性抗结核的治疗策略可能需要更加积极。

2006—2020 年中国肺结核报告发病率的年龄-时期-队列分析显示,随着年龄的增长,结核病的发病率随之升高,70~74 岁是 20~24 岁的 2~3 倍<sup>[24]</sup>。研究<sup>[11]</sup>显示,在系统性坏死性血管炎患者中,年轻患者结核病的发病率更高。本研究显示在 LTBI 感染的 AAV 人群中,激活组的平均年龄低于未激活组。5 因子评分(FFS)提示年龄 >65 岁是 AAV 患者不良预后的危险因素<sup>[17]</sup>。根据年龄将 LTBI 患者分为高龄组(>65 岁)和成年组(<65 岁),COX 单因素及多因素回归分析发现,高龄组发生 LTBI 激活的风险较成人组低。分析原因可能有两点:①年龄 >65 岁是 AAV 患者死亡的独立危险因素<sup>[17]</sup>,高龄组患者在随访期内发生死亡风险更大,提前退出研究的比例更高,可低估 ATB 发病率。②根据 AAV 2024 版改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南推荐,AAV 患者免疫抑制治疗会根据年龄调整用量<sup>[9]</sup>,推测高龄组患者因接受更小剂量的日均糖皮质激素量及更低强度的免疫抑制剂治疗而获益。这提醒对各个年龄段的患者进行密切监测 LTBI 感染的进展是有必要的。

研究<sup>[25]</sup>提示,CKD 是 ATB 的危险因素。本研究单因素 COX 回归分析发现,血肌酐  $\geq 150 \mu\text{mol/L}$  ( $P=0.007$ )是 LTBI 激活的保护因素。分析原因可能是 AAV 可导致急性肾损伤,若诊治不及时可短时间进展为终末期肾病,根据 KDIGO 指南推荐,AAV 患者在诱导缓解期经过积极免疫抑制治疗 3 个月后仍不能脱离透析且无肾脏外疾病活动的证据时,需停止免疫抑制治疗<sup>[9]</sup>。肾功能不全组

患者进入维持性透析的比例更多,故提前终止免疫抑制治疗的比例更高,从而使其激活的风险降低。但经过多因素 COX 回归分析发现肾功能不全并不是 LTBI 激活的独立危险因素,未来需要更大样本量去进一步研究其是否是 LTBI 激活的保护因素。

为消除结核病,除治疗 ATB 之外,还应该转向预防 LTBI 激活。《中国结核病预防控制工作技术规范(2020 年版)》<sup>[16]</sup> 要求对需长期使用糖皮质激素或其他免疫抑制剂等其他特殊人群的 LTBI 者开展结核病预防性治疗。AAV 人群作为高危人群,同样也需要加强 LTBI 的筛查,有激活高风险的 LTBI 患者可考虑积极预防性抗结核治疗。

本研究有一定的局限性。本研究属于回顾性研究,未能监测免疫指标及 T 细胞亚群的动态变化,未能发现这两种因素是否能对 LTBI 激活产生影响。目前 LTBI 诊断没有金标准,研究纳入的样本中有较大一部分患者因为 IGRA 检测结果为不确定而被排除,导致 LTBI 的发病率及激活比例不够准确。AAV 作为罕见疾病,虽然纳入分析的样本数量较多,但对于计算 LTBI 者 ATB 发病率仍显得不够,统计分析的结果可靠性有所下降。未来还需要更大样本数据来严格评估中国 AAV 患者 LTBI 激活的危险因素。

综上所述,AAV 人群 LTBI 的发病率高于普通人群,患者在接受较高日均糖皮质激素量治疗期间发生 LTBI 活化的风险增加,年龄 >65 岁或血肌酐  $\geq 150 \mu\text{mol/L}$  的患者可能因接受较低强度的免疫抑制治疗而获益,对于高风险患者可考虑积极的预防性抗结核治疗。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献:谢杨眉收集资料、撰写论文,钟永论文设计、修改、经费支持,陈金彪统计分析,张和平论文设计、指导和修改。

## [参考文献]

[1] Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides[J]. Clin Exp Nephrol, 2013, 17(5): 603–606.

[2] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 抗中性粒细胞胞质抗体相关肾炎诊断和治疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(7): 603–620. Chinese Society of Nephrology. Chinese guidelines for the dia-

gnosis and treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis[J]. Chinese Journal of Nephrology, 2021, 37(7): 603–620.

[3] Wallace ZS, Fu XQ, Harkness T, et al. All-cause and cause-specific mortality in ANCA-associated vasculitis: overall and according to ANCA type[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(9): 2308–2315.

[4] Odler B, Riedl R, Gauckler P, et al. Risk factors for serious infections in ANCA-associated vasculitis[J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82(5): 681–687.

[5] Houben RMGJ, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling [J]. PLoS Med, 2016, 13(10): e1002152.

[6] WHO. Global tuberculosis report 2021[EB/OL]. (2021–10–14)[2022–01–31]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>.

[7] Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, et al. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. N Engl J Med, 2015, 372(22): 2127–2135.

[8] Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, et al. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis[J]. Arthritis Rheum, 2006, 55(1): 19–26.

[9] 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(3S): S71–S116.

[10] Chan SH, Li MF, Ou SH, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and the risk of developing incidental tuberculosis: a population-based cohort study[J]. Medicina (Kaunas), 2023, 59(11): 1920.

[11] Ahn SS, Han M, Yoo J, et al. Incidence of tuberculosis in systemic necrotizing vasculitides: a population-based study from an intermediate-burden country [J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 550004.

[12] Liu XQ, Zhang LF, Zhang FC, et al. Prevalence and risk factors of active tuberculosis in patients with rheumatic diseases: a multi-center, cross-sectional study in China[J]. Emerg Microbes Infect, 2021, 10(1): 2303–2312.

[13] Long W, Cai F, Wang XY, et al. High risk of activation of latent tuberculosis infection in rheumatic disease patients[J]. Infect Dis (Lond), 2020, 52(2): 80–86.

[14] 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.

[15] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 结核病分类: WS 196—2017[S]. 北京: 中国标准出版社, 2017. National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Classification of tuberculosis: WS 196–2017[S]. Beijing: Standards Press of China, 2017.

[16] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发中国结核病预防控制工作技术规范(2020



年版)的通知: 国卫办疾控函〔2020〕279 号〔EB/OL〕. (2020-04-02)〔2024-11-01〕. [http://www.cqbn.gov.cn/bmjz/bm/wsijkw/zwgk\\_88897/gkml/jczwgk/ylws/fwzn/jkfw/202112/W020211201409396304290.pdf](http://www.cqbn.gov.cn/bmjz/bm/wsijkw/zwgk_88897/gkml/jczwgk/ylws/fwzn/jkfw/202112/W020211201409396304290.pdf).

General Office of the National Health Commission of the People's Republic of China. Notice from the Office of the National Health Commission on the issuance of the Technical specifications for tuberculosis prevention and control in China (2020 Edition). National Disease Control Office Correspondence〔2020〕No. 279〔EB/OL〕. (2020-04-02)〔2024-11-01〕. [http://www.cqbn.gov.cn/bmjz/bm/wsijkw/zwgk\\_88897/gkml/jczwgk/ylws/fwzn/jkfw/202112/W020211201409396304290.pdf](http://www.cqbn.gov.cn/bmjz/bm/wsijkw/zwgk_88897/gkml/jczwgk/ylws/fwzn/jkfw/202112/W020211201409396304290.pdf).

- [17] 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.
- [18] Kronbichler A, Lee KH, Denicolò S, et al. Immunopathogenesis of ANCA-associated vasculitis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7319.
- [19] Gao L, Li XW, Liu JM, et al. Incidence of active tuberculosis in individuals with latent tuberculosis infection in rural China: follow-up results of a population-based, multicentre, prospective cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(10): 1053-1061.
- [20] 陈秋奇, 韩婷婷, 王庆文, 等. 风湿性疾病合并结核分枝杆菌潜伏感染的诊治进展[J]. *中国防痨杂志*, 2022, 44(9): 960-965.
- Chen QQ, Han TT, Wang QW, et al. Recent advances in treatment of latent tuberculosis infection complicated with rheumatic diseases[J]. *Chinese Journal of Antituberculosis*, 2022, 44(9): 960-965.
- [21] Alemu A, Bitew ZW, Diriba G, et al. The prevalence of latent

tuberculosis infection in patients with chronic kidney disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Heliyon*, 2023, 9(6): e17181.

- [22] Shea KM, Kammerer JS, Winston CA, et al. Estimated rate of reactivation of latent tuberculosis infection in the United States, overall and by population subgroup[J]. *Am J Epidemiol*, 2014, 179(2): 216-225.
- [23] González-Naranjo LA, Coral-Enríquez JA, Restrepo-Escobar M, et al. Factors associated with active tuberculosis in Colombian patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(1): 181-191.
- [24] Dong Z, Wang QQ, Yu SC, et al. Age-period-cohort analysis of pulmonary tuberculosis reported incidence, China, 2006-2020[J]. *Infect Dis Poverty*, 2022, 11(1): 85.
- [25] Al-Efraij K, Mota L, Lunny C, et al. Risk of active tuberculosis in chronic kidney disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(12): 1493-1499.

(本文编辑:左双燕)

**本文引用格式:** 谢杨眉, 钟永, 陈金彪, 等. ANCA 相关血管炎患者潜伏结核分枝杆菌感染情况及激活的危险因素[J]. *中国感染控制杂志*, 2025, 24(4): 469-477. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20257199.

**Cite this article as:** XIE Yangmei, ZHONG Yong, CHEN Jinbiao, et al. Status of latent tuberculosis infection with *Mycobacterium tuberculosis* and risk factors for its activation in patients with ANCA-associated vasculitis[J]. *Chin J Infect Control*, 2025, 24(4): 469-477. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20257199.