

抗中性粒细胞胞质抗体相关性小血管炎发病机制研究进展

陈凌舟 彭卫华

抗中性粒细胞胞质抗体(antineutrophil cytoplasmic autoantibody, ANCA)相关性小血管炎(ANCA associated small vessel vasculitis, AASV)是以中性粒细胞、单核细胞胞质成分为靶抗原的一组自身免疫性系统性疾病,主要包括肉芽肿性多血管炎、显微镜下多血管炎和嗜酸性肉芽肿性多血管炎。肾脏是 AASV 最易受累的器官之一,病理表现为寡免疫节段坏死性新月体性肾小球肾炎(pauci-immune necrotizing crescentic glomerulonephritis, PI-NCGN)。其病因与发病机制目前尚未完全明确。研究认为,遗传因素可能是 AASV 发病的基础^[1],而环境因素如感染、药物以及吸入有害化学物质等是其重要诱因^[2-3]。本文就近年来髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)致病性分子表位、抗人溶酶体相关膜蛋白 2(human lysosomal-associated membrane protein 2, hLAMP-2)抗体、ANCA 的产生机制、中性粒细胞胞外补网(neutrophil extracellular traps, NETs)、补体旁路途径在 AASV 发病机制中的作用及相关研究进展做一综述。

一、MPO 致病性分子表位与 AASV

1982 年 ANCA 首次在节段坏死性肾小球肾炎患者血清中被发现^[4]。随后相继在肉芽肿性多血管炎、显微镜下多血管炎、寡免疫节段坏死性新月体性肾小球肾炎、嗜酸性肉芽肿性多血管炎患者血清中检测到 ANCA^[5-7]。根据间接免疫荧光法(IIF)可将 ANCA 染色模型分为胞质型 ANCA(cytoplasmic, C-ANCA)、核周型 ANCA(perinuclear, P-ANCA)以及介于二者之间的非典型 ANCA(X-ANCA)。C-ANCA 的主要靶抗原为蛋白酶 3(Proteinase 3, PR3),常与肉芽肿性多血管炎相关;P-ANCA 的主要靶抗原为 MPO,常与显微镜下多血管或嗜酸性肉芽肿性多血管炎相关。此外,目前已被检测到的中性粒细胞靶抗原还包括人白细胞弹性蛋白酶、天青杀素、防御素、乳铁蛋白、人溶酶体相关膜蛋白 2 等,但目前公认的最具有临床意义的靶抗原仍是 PR3 与 MPO。欧洲小血管研究中心指出 IIF 法联合抗原特异性酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测 ANCA 对诊断肉芽肿性多血管炎、显微镜下多血管炎和节段坏死性新月体性肾小球肾炎的特异性均

可达到 99% 而敏感度分别达 73%、67% 和 82%^[8]。胡伟新等^[9]研究发现血清 ANCA 水平与血管炎的活动性相关,复发的病例均伴随血清 ANCA 水平的升高,血清 ANCA 持续阴性或滴度无升高者无一例复发。国外一项回顾性研究发现 ANCA 滴度升高者复发率高达 75%^[10]。目前普遍认为 ANCA 在 AASV 的发病机制中起核心作用,并且是诊断血管炎、判断疾病活动性的一项重要指标。

然而,随着 ANCA 检测的普及,越来越多的文献报道在某些非原发性血管炎疾病中也可出现 ANCA,如系统性红斑狼疮、炎症性肠病、IgA 肾病等^[11-14]。而临床处于血管炎缓解期的患者血清 ANCA 也常保持较高的水平。此外,尚有 1/3 临床确诊为 AASV 的患者血清 ANCA 检测为阴性^[15]。由 Roth 等^[16]开展的一项研究通过质谱分析法确定了 MPO 上 25 个分子表位,发现活动性血管炎患者的抗 MPO 抗体只与其中一个 MPO⁴⁴⁷⁻⁴⁵⁹ 表位结合,由此说明只有这部分抗体是具有致病性的。研究同时指出血浆铜蓝蛋白片段可能干扰 ANCA 的检测而出现假阴性结果。这或许提示了并非所有的 ANCA 均具有致病性,通过检测能与 MPO⁴⁴⁷⁻⁴⁵⁹ 表位结合的特异的抗 MPO 抗体较检测血清总 ANCA 水平可能更能反映血管炎的活动程度。

二、ANCA 新亚型——抗 hLAMP-2 抗体

抗 hLAMP-2 抗体作为 ANCA 的新亚型最早由 Kain 等^[17]在 1995 年提出,其通过免疫印迹法检测到中性粒细胞胞膜及肾小球内皮细胞膜上能与坏死性新月体性肾小球肾炎患者 ANCA 阳性血清相结合的两个蛋白片段,并证实该蛋白成分即溶酶体相关膜蛋白 2(LAMP-2)。LAMP-2 是一种高度糖基化的跨膜蛋白,其存在于溶酶体膜表面,不同于 MPO 及 PR3 的是, LAMP-2 可穿梭于溶酶体膜与细胞膜之间,当细胞受到刺激时,可由溶酶体释放并转移到细胞膜表面与血清抗 LAMP-2 抗体结合。LAMP-2 在细胞黏附、维持细胞稳态、细胞自噬、抗原呈递等方面均具有重要作用。Kain 等^[18]发现 84 例寡免疫节段坏死性肾小球肾炎(pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis, FNGN)患者血清中有 78 例(93%)存在 hLAMP-2 抗体,而通过免疫抑制治疗后处于缓解期的患者血清抗体阳性率则明显下降。此外,重组 FimH 免疫大鼠产生的抗 FimH 抗体可与人的 LAMP-2 交叉反应, LAMP-2 的 P41-49 表位与革兰阴性菌 I 型菌毛顶端的黏附素 FimH 具有 100% 同源性^[19],由此说明“感染-免疫”机制可能在 AASV 的发病中起重要作用。随后欧洲的一项

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2017.03.012

基金项目:福建省自然科学基金(No. 2014J01430)

作者单位:350025 福州 福州总医院肾脏科(陈凌舟,彭卫华);350122

福州 福建中医药大学(陈凌舟);第二军医大学、厦门大学、福建医科大学、福建中医药大学、福总临床医学院(彭卫华)

通信作者:彭卫华, Email: pwhua7011@aliyun.com

研究进一步确证了抗 LAMP-2 抗体在 ANCA 相关性小血管炎患者中的高阳性率(阳性率为 80% ~ 90%)^[19],与 Kain 等^[18] 早先研究结果相一致。另外,经过免疫抑制治疗后抗 LAMP-2 抗体迅速转阴,处于疾病缓解期患者血清中检测不到抗 LAMP-2 抗体,当疾病复发时又再度出现,预示其可作为反映血管炎活动性的良好标志物。

Peschel 等^[20] 用 ELISA 法检测 11 例 ANCA 阴性的 FNGN 患者血清抗 LAMP-2 抗体,其中 8 例呈阳性反应。与 ANCA 阳性患者不同的是,ANCA 阴性患者体内的这些抗体结合的是肾小球上分子质量为 110 000 的 LAMP-2,而非内皮细胞上高度糖基化的分子质量为 190 000 的 LAMP-2。此为解释 ANCA 阴性的 FNGN 的发病机制提供了一种新的可能,即抗 LAMP-2 抗体可直接结合肾小球上的 LAMP-2,而不一定要通过血液循环结合内皮细胞的途径致病。

抗 LAMP-2 抗体在 AASV 患者中高表达的观点亦不乏争议。Roth 等^[21] 通过 ELISA 法检测 329 例 ANCA 相关性肾小球肾炎患者血清中仅 21% 出现抗 LAMP-2 抗体,而对照组 104 例革兰阴性菌尿路感染患者血清中亦可检测到 16% 的阳性率;ANCA 阳性血清中被检测到的抗 LAMP-2 抗体滴度也较抗 MPO 抗体和抗 PR3 抗体滴度低得多。故认为抗 LAMP-2 抗体只在小部分 AASV 患者中低表达,且与疾病的活动性无关。推测 LAMP-2 高度糖基化的特点限制了抗 LAMP-2 抗体检测试验的可重复性,且抗 LAMP-2 抗体检测只在机体免疫力低下及疾病活动期时较为敏感,而 Roth 等^[21] 的入选病例包含了缓解期的 AASV 患者,因此抗 LAMP-2 抗体检测阳性率低;此外,试剂盒抗原的不同也是造成二者实验结果不一致的原因之一^[22]。新近在皮肤结节性多动脉炎患者和过敏性紫癜患者血清中也发现抗 LAMP-2 抗体的高表达^[23],提示抗 LAMP-2 抗体对 ANCA 相关性小血管炎的诊断可能并非完全特异。因此,抗 LAMP-2 抗体与 AASV 之间的关系究竟如何,其在 AASV 的发病中扮演怎样的角色,还有待进一步深入研究。

三、ANCA 的产生机制

关于 ANCA 的产生机制有诸多假说,其中感染与病原体分子模拟机制是近年来讨论最多的假说之一。如上所述,LAMP-2 与细菌黏附素 FimH 高度同源性基础上的直接分子模拟可诱发抗 LAMP-2 抗体产生。此外,cPR3 是由编码 PR3 的 DNA 互补链所编码的蛋白,其与某些金黄色葡萄球菌蛋白片段具有同源性,机体针对金黄色葡萄球菌免疫应答所产生的抗体可与 cPR3 交叉反应。抗 cPR3 抗体通过“独特型-抗独特型”机制产生的抗独特型抗体可同时与 PR3 产生免疫反应,最终导致肉芽肿性多血管炎^[24]。但目前尚无直接证据证明抗 PR3 抗体与细菌蛋白间存在交叉反应,在抗 PR3 抗体阳性的血管炎患者中也未发现抗 cPR3 抗体的高表达^[25]。因此,该分子模拟机制还有待进一步验证。

病原体相关分子模式识别可能是产生 ANCA 的另一机制。Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)是连接非特异性免疫和特异性免疫的一类重要蛋白质分子。人类 Toll 样受

体家族成员现已确认的有 10 个(TLR1 ~ 10)。机体感染病原体后,细菌上 Toll 样受体配体与中性粒细胞上 Toll 样受体结合,激活中性粒细胞上的 TLR2 与 TLR9,进而使 PR3 表达上调^[26]。近期一项关于 Toll 样受体基因组的研究认为 TLR9 基因座的多样性可能与肉芽肿性多血管炎的易感有关^[27]。

ANCA 的产生与遗传因素密不可分。MPO-ANCA 和 PR3-ANCA 分别与 HLA-DQ 及 HLA-DP 基因的多态性有关^[28]。欧洲的一项全基因组关联研究对 492 例肉芽肿性多血管炎患者进行基因检测发现,SEMA6A 和 HLA-DP 基因座是决定其发病风险的关键基因,其中 HLA-DPB1*04 等位基因是主要组织相容性复合体(MHC)的重要组成部分^[29]。虽然 HLA 的风险等位基因在诱发 AASV 自身免疫反应中起何种作用还未明确,但在其他与 HLA II 类基因相关的疾病中,风险基因都定位于同一个肽结合槽中的氨基酸残基上^[30]。HLA 风险基因能够特异性地结合转录后肽的能力可能是诱发自身免疫反应的重要机制^[31]。

四、NETs 与 AASV

一直以来,吞噬作用被认为是中性粒细胞杀伤病原体的主要机制,但 NETs 的发现提出了新观点。NETs 是中性粒细胞死亡过程中被释放至细胞外的一种活性成分,由染色质与抗菌蛋白形成网状结构,其核心是 DNA 和组蛋白结合成的染色质丝,颗粒蛋白如 MPO、组织蛋白酶 G、PR3 等包绕与填充其间。中性粒细胞这种不同于凋亡和坏死的独特死亡过程被命名为 NETosis。当中性粒细胞识别到较大的病原体和微生物簇时,NETs 能够被提前释放出胞外,早于细胞的吞噬功能对病原体进行杀伤^[32]。近年大量文献报道 NETs 与血栓的形成有关,并在自身免疫性疾病的发病机制中起重要作用^[33]。

AASV 是最早被报道与 NETs 形成相关的自身免疫性疾病之一^[34]。Kessenbrock 等^[34] 将中性粒细胞与肿瘤坏死因子 α 及 AASV 患者纯化的 IgG 共培养以致敏中性粒细胞,结果发现 NETs 大量生成。随后其通过免疫荧光法观察到胞外染色质丝上有 MPO 与 PR3 附着。研究同时发现在活动性血管炎患者血液循环中存在大量 MPO-DNA 复合物,而 NETs 主要存在于有大量中性粒细胞浸润的肾组织中,这说明 NETs 主要在血管炎活动时大量产生。Sangaletti 等^[35] 发现 NETs 能够与髓样树突状细胞产生相互作用,促进后者对 MPO 与 PR3 的摄取;将与 NETs 共培养的髓样树突状细胞注入健康小鼠体内可诱发 MPO-ANCA 与 PR3-ANCA 生成,小鼠出现活动性肾小球肾炎。NETs 与 ANCA 在 AASV 发病中的相互作用过程如下:①抗原提呈细胞摄取来自 NETs 上的 MPO 与 PR3;②自身免疫性 T 淋巴细胞通过 NETs 诱发产生的共刺激信号来识别 MPO 与 PR3;③活化的 T 细胞刺激自身免疫性 B 淋巴细胞产生 ANCA;④ ANCA 及其他一些刺激因素如金黄色葡萄球菌等进一步诱发中性粒细胞经历 NETosis,使 NETs 的生成进一步增加。而 MPO-ANCA 阳性血清对 NETs 的降解能力下降,血清中 DNA 酶 I 活性降低以及抗

NETs 抗体的存在可能是导致 NETs 持续存在并与 ANCA 相互刺激,造成 AASV 组织损害持续进展的恶性循环的原因^[36]。

五、补体旁路途径在 AASV 中的作用

既往普遍认为 AASV 的肾脏损害具有寡免疫的特性,但越来越多的临床研究发现在 AASV 的肾脏病理组织中存在补体的沉积^[37-39]。补体旁路途径的激活与完整的 C5a 受体可能是使血管炎小鼠模型发生肾小球肾炎的必要条件^[40-41]。Yuan 等^[42]研究发现活动性血管炎患者血清补体 C5a 水平显著高于疾病缓解期患者、狼疮肾炎患者及正常对照组补体;受体 CD88 在活动性 AASV 患者体内表达下调,与之相反的是 C5L2 的表达则上调。补体 C5a 与中性粒细胞上的受体 CD88 结合后能够进一步激活中性粒细胞。在肾缺血-再灌注模型中,C5a 与肾小管上皮细胞上的 CD88 受体结合后诱发的局部炎症反应会导致细胞功能紊乱及肾功能下降。由此推测,AASV 患者肾组织内 CD88 表达下调可能是 C5a 介导的内化作用的结果,这是一种自我保护机制,能够减轻补体 C5a 引起的免疫损伤。受体 C5L2 被认为能够竞争性抑制补体 C5a 与 CD88 的结合,从而减轻 C5a 引发的免疫损伤。因中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞上均有 C5L2 的表达,所以受体 C5L2 在 AASV 患者肾组织中表达上调在某种程度上能够反映肾小球炎症浸润的程度。Gou 等^[43]进一步研究发现 Bb 因子作为补体旁路途径活化的标志物,其在肾脏的沉积程度与肾组织中新月体数、间质浸润、间质纤维化、肾小管萎缩程度呈正相关;疾病活动期患者尿液中 Bb 因子、C3a、C5a、可溶性膜攻击复合物 C5b-9 的水平均显著高于缓解期患者;活动性血管炎患者尿液中 Bb 因子水平与血红蛋白成正比,推测补体旁路途径活化在 ANCA 相关性小血管炎的发病机制中起重要作用。

体外实验也表明受 ANCA 活化的中性粒细胞能够激活补体从而使 PR3 在细胞表面的表达上调^[44]。此外,一项小样本的基因组研究发现由同基因编码的补体 C3 的变体 C3F 在 AASV 患者中存在高表达^[45]。推测受 ANCA 活化的中性粒细胞促进补体旁路途径的激活,由此产生大量 C5a 与中性粒细胞上的受体结合,而后活化的中性粒细胞通过反馈回路进一步激活补体系统,使炎症过程得以持续。补体 C5a 抑制剂 Eculizumab(依库鲁单抗)则可望成为治疗血管炎的新型药物。

六、结语

综上所述,近年来对 ANCA 相关性小血管炎的研究取得了较大的进展。中性粒细胞靶抗原表位的特异性部分解答了人们对 ANCA 致病性的困惑;hLAMP-2 抗体的发现及 LAMP-2 与细菌黏附素 FimH 的高度同源性启示病原体分子模拟机制在 AASV 发病中的意义;中性粒细胞在死亡过程中释放 NETs 可能是包括 ANCA 相关性小血管炎在内的诸多自身免疫性疾病发病的共同环节;而补体旁路途径在 AASV 发病中的作用已被提升到相当重要的高度。虽然 AASV 的发病机制目前仍存在不少待解问题,但 AASV 相关致病基因以及分子水平的

深入研究,必将有助于 AASV 的诊断、判断病情活动性及免疫抑制剂的个体化治疗。

参 考 文 献

- [1] Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(3): 214-223.
- [2] Hogan JJ, Markowitz GS, Radhakrishnan J. Drug-induced glomerular disease: immune-mediated injury [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(7): 1300-1310.
- [3] Lee JW, Myong JP, Choi YJ, et al. Diagnosis of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated microscopic polyangiitis in silicotics: case report [J]. *Ann Occup Environ Med*, 2016, 28(2): 1-4.
- [4] Davies DJ, Moran JE, Niall JF, et al. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? [J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982, 285(6342): 606.
- [5] van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis [J]. *Lancet*, 1985, 1(8426): 425-429.
- [6] Feehally J, Wheeler DC, Walls J, et al. A case of microscopic polyarteritis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies [J]. *Clin Nephrol*, 1987, 27(4): 214-215.
- [7] Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis [J]. *N Engl J Med*, 1988, 318(25): 1651-1657.
- [8] Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization [J]. *Kidney Int*, 1998, 53(3): 743-753.
- [9] 胡伟新,刘春蓓,谢红浪,等. 霉酚酸酯与环磷酰胺治疗 ANCA 相关血管炎的临床对照研究 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2005, 14(6): 501-507.
- [10] Han WK, Choi HK, Roth RM, et al. Serial ANCA titers: useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis [J]. *Kidney Int*, 2003, 63(3): 1079-1085.
- [11] Bobek D, Vukovic J, Malenica B, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity in five children with systemic lupus erythematosus—what is the importance of this finding? [J]. *Acta Dermatovenerol Croat*, 2014, 22(4): 264-270.
- [12] Kyriakidi KS, Tsianos VE, Karvounis E, et al. Neutrophil anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody proteins: bactericidal increasing protein, lactoferrin, cathepsin, and elastase as serological markers of inflammatory bowel and other diseases [J]. *Ann Gastroenterol*, 2016, 29(3): 258-267.
- [13] Barcelos FL, Fontes TM. Case report - IgA nephropathy ANCA positive with favorable outcome [J]. *J Bras Nefrol*, 2015, 37(3): 414-417.
- [14] Yang Y, Shi S, Chen Y, et al. Clinical features of IgA nephropathy with serum ANCA positivity: a retrospective case-control study [J]. *Clin Kidney J*, 2015, 8(5): 482-488.
- [15] Hoffman GS, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies [J]. *Arthritis Rheum*, 1998, 41(9): 1521-1537.
- [16] Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ, et al. Epitope specificity determines

- pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(4): 1773-1783.
- [17] Kain R, Matsui K, Exner M, et al. A novel class of autoantigens of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis: the lysosomal membrane glycoprotein h-lamp-2 in neutrophil granulocytes and a related membrane protein in glomerular endothelial cells [J]. *J Exp Med*, 1995, 181(2): 585-597.
- [18] Kain R, Exner M, Brandes R, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis [J]. *Nat Med*, 2008, 14(10): 1088-1096.
- [19] Kain R, Tadema H, McKinney EF, et al. High prevalence of autoantibodies to hLAMP-2 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(3): 556-566.
- [20] Peschel A, Basu N, Benharkou A, et al. Autoantibodies to hLAMP-2 in ANCA-negative pauci-immune focal necrotizing GN [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(3): 455-463.
- [21] Roth AJ, Brown MC, Smith RN, et al. Anti-LAMP-2 antibodies are not prevalent in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody glomerulonephritis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(3): 545-555.
- [22] Flint SM, Savage CO. Anti-LAMP-2 autoantibodies in ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(3): 378-380.
- [23] Takeuchi S, Kimura S, Soma Y, et al. Lysosomal-associated membrane protein-2 plays an important role in the pathogenesis of primary cutaneous vasculitis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(9): 1592-1598.
- [24] Pendergraft WR, Preston GA, Shah RR, et al. Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3 [J]. *Nat Med*, 2004, 10(1): 72-79.
- [25] Tadema H, Kallenberg CG, Stegeman CA, et al. Reactivity against complementary proteinase-3 is not increased in patients with PR3-ANCA-associated vasculitis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17972.
- [26] Holle JU, Windmoller M, Lange C, et al. Toll-like receptor TLR2 and TLR9 ligation triggers neutrophil activation in granulomatosis with polyangiitis [J]. *Rheumatology*, 2013, 52(7): 1183-1189.
- [27] Husmann CA, Holle JU, Moosig F, et al. Genetics of toll like receptor 9 in ANCA associated vasculitides [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(5): 890-896.
- [28] Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(3): 214-223.
- [29] Xie G, Roshandel D, Sherva R, et al. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(9): 2457-2468.
- [30] Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis [J]. *Nature Genetics*, 2012, 44(3): 291-296.
- [31] Sollid LM, Pos W, Wucherpfennig KW. Molecular mechanisms for contribution of MHC molecules to autoimmune diseases [J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 31: 24-30.
- [32] Branzk N, Lubojemska A, Hardison SE, et al. Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophil extracellular traps in response to large pathogens [J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(11): 1017-1025.
- [33] Rao AN. Do neutrophil extracellular traps contribute to the heightened risk of thrombosis in inflammatory diseases? [J]. *World J Cardiol*, 2015, 7(12): 829-842.
- [34] Kessenbrock K, Krumbholz M, Schonermarck U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis [J]. *Nat Med*, 2009, 15(6): 623-625.
- [35] Sangaletti S, Tripodo C, Chiodoni C, et al. Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity [J]. *Blood*, 2012, 120(15): 3007-3018.
- [36] Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, et al. Enhanced formation and disordered regulation of NETs in myeloperoxidase-ANCA-associated microscopic polyangiitis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(5): 990-997.
- [37] Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases [J]. *Kidney Int*, 2004, 65(6): 2145-2152.
- [38] Chen M, Xing GQ, Yu F, et al. Complement deposition in renal histopathology of patients with ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(4): 1247-1252.
- [39] Neumann I, Regele H, Kain R, et al. Glomerular immune deposits are associated with increased proteinuria in patients with ANCA-associated crescentic nephritis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(3): 524-531.
- [40] Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, et al. Alternative Complement Pathway in the Pathogenesis of Disease Mediated by Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(1): 52-64.
- [41] Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(2): 225-231.
- [42] Yuan J, Gou SJ, Huang J, et al. C5a and its receptors in human anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(3): R140.
- [43] Gou SJ, Yuan J, Wang C, et al. Alternative complement pathway activation products in urine and kidneys of patients with ANCA-associated GN [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(11): 1884-1891.
- [44] Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(2): 289-298.
- [45] Persson U, Gullstrand B, Pettersson A, et al. A candidate gene approach to ANCA-associated vasculitis reveals links to the C3 and CTLA-4 genes but not to the IL1-Ra and Fc gamma-RIIa genes [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2013, 37(6): 641-648.

(收稿日期: 2016-09-10 修回日期: 2017-03-05)