

## ANCA 相关性血管炎的诊治和疗效评估指标研究近况\*

陈凌舟<sup>①</sup> 许敏敏<sup>①#</sup> 彭卫华<sup>②△</sup>

抗中性粒细胞胞浆抗体 (antineutrophil cytoplasmic autoantibody, ANCA) 相关性血管炎 (ANCA associated vasculitis, AAV) 是一组自身免疫性系统性疾病, 其病理特征为小血管壁的炎症和纤维素样坏死, 中、老年人多见, 累及肾脏即为 ANCA 相关性肾小球肾炎 (AAGN), 免疫抑制剂为主要治疗药物, 易导致严重感染等副作用, 故须准确判断疾病的活动性和病情变化来决定治疗方案及疗程。现就目前研究评估疾病活动度及疗效的指标如伯明翰血管炎活动度计分、肾脏病理类型、ANCA、C-反应蛋白等作一综述。

## 1 AAV 的诊治近况概述

AAV 是多见于中、老年人的一组系统性疾病, 好发于冬春季节, 包括: 显微镜下多血管炎 (microscopic polyangiitis, MPA)、韦格纳肉芽肿 (Wegener's granulomatosis, WG)、变应性肉芽肿性血管炎 (churg-strauss syndrome, CSS) 和特发性坏死性新月体性肾小球肾炎 (NCGN) 等。患者常有发热、疲乏、体重下降、关节、肌肉疼痛等非特异性症状, 并可出现上呼吸道感染样或过敏样前驱症状, 此外还常伴有呼吸系统、五官、泌尿系统等多器官病变的临床表现。累及肾脏即为 ANCA 相关性肾小球肾炎 (AAGN), 临床表现主要为急性肾衰竭或慢性肾衰竭, 肾组织病变特点为寡免疫复合物性坏死性肾炎伴新月体形成。故若临床出现多系统损害, 或肾组织活检病理为寡免疫性坏死性肾小球肾炎, 结合血清 ANCA (IF 和 ELISA 法) 阳性, 基本可以诊断 AAV<sup>[1-5]</sup>。

AAV 主要治疗药物为免疫抑制剂, 常用肾上腺皮质激素 (足量或冲击后足量等方案) 联合细胞毒药物等其他免疫抑制剂治疗<sup>[6-9]</sup>, 但因患者多为中老年, 药物易致严重感染等副作用, 故必须准确判断病情的急慢性或活动/慢性化程度, 决定治疗药物及方案, 对有条件行肾穿刺活检、病理为纤维素样坏死、细胞性新月体形成、肾小球囊基底膜断裂、间质炎症细胞浸润甚至肉芽肿形成以及小动脉炎等活动性病变, 治疗常用激素联合细胞毒药物免疫抑制治疗, 以及激素与 MMF 和 FK506 组成的免疫抑制剂新疗法 (简称多靶点疗法)<sup>[10]</sup>, 可在多个靶点发挥协同作用, 包括抗淋巴细胞增殖、抗内皮细胞增殖、抗炎、保护足细胞和抗膜性病变等, 在提高疗效的同时, 分别减少了 MMF 和 FK506 的治疗剂量, 从而降低了不良反应; 其他治疗方法包括血浆置换<sup>[11]</sup>、静脉注射大剂量丙种球蛋白、生物制剂 (如抗 CD20 单抗 Rituximab、C5 单抗 Eculizumab) 等<sup>[12, 13]</sup>。对于病理已呈纤维性新月体、肾小球硬化、肾小管萎缩及肾间质纤维化, 临床进入慢性肾衰竭者则转入内科保守治疗、血液或腹膜透析及肾移植等。

ANCA 相关性小血管炎肾脏受累者多起病急, 进展迅速, 未经治疗者、肾存活率较低, 预后差。由于 AASV 肾损害的发病机制尚不完全明确, 虽然随着血清 ANCA 检验技术的推广, 此病被更多临床工作者认识与诊断, 但往往已为时已晚, 最终相当部分患者难以避免进入 ESRD 透析替代期。因此如何提高 AAV 的早诊早治水平、有无哪些指标及如何监测病情及评估治疗效果对临床医师而言尤为重要。

## 2 评估/预测 AAV 疾病及疗效的指标

2.1 受累脏器损伤的临床特点对 AAV 的评估/预测作用  
临床治疗过程中 AAV 活动性的判断至关重要, 但常较困难。目前的监测病情变化、活动性及评估治疗效果方法主要依靠受累脏器损伤的临床情况如临床表现、血尿生化检测和组织活检等进行评估。最常采用的血管炎活动性评价即伯明翰血管炎活动度计分 (Birmingham vasculitis activity score, BVAS) 评价法<sup>[14-16]</sup>。BVAS 计分从一般情况、皮肤、黏膜/眼、耳鼻喉、胸部、心血管、腹部、肾脏、神经系统、其他活动特征等进行活动度计分, 认为 BVAS 计分 > 5 分提示血管炎活动。AAGN 的肾脏部分 BVAS 计分根据高血压、蛋白尿、血尿、评估时血清肌酐值在 125 ~ 249  $\mu\text{mol/L}$ 、在 250 ~ 499  $\mu\text{mol/L}$ 、 $\geq 500 \mu\text{mol/L}$ 、活动性血管炎所致显著肾功能恶化致肌酐上升 > 30% 或肌酐清除率下降 > 25% 等来统计。BVAS 评分在 ANCA 相关性血管炎患者的评估中具有重要的临床意义, Kawai 等<sup>[17]</sup> 研究发现, 高 BVAS 评分的 ANCA 相关性血管炎患者其长期预后不良。但 BVAS 评分在 ANCA 相关性血管炎患者预后价值的判断上仍有争议, 因 BVAS 评分敏感度低, 评估的患者已出现明显甚至严重的脏器受损, 不能有效评估器官累及的范围和严重程度, 区分血管炎活动性或非活动性病变更导致的器官损伤有时比较困难。

2.2 肾脏病理类型对 AAV 的评估/预测作用  
肾穿刺组织病理检查是诊断 AAV 的主要依据, 肾穿刺可以了解肾脏的实时病变情况, 明确肾脏组织病变的活动指数、慢性指数指导治疗方案, 重复肾活检则对治疗效果的监测、评估及治疗方案调整尤为必要。寡免疫复合物局灶节段坏死型肾小球肾炎或新月体性肾炎为其典型的肾脏病理表现。肾脏受累早期多表现为局灶节段性肾小球毛细血管襻坏死, 病理学特点表现白细胞对血管壁的浸润和血管壁的坏死性变化。而病情进展或发病时肾损害较重则表现为新月体性肾炎。根据欧洲血管炎研究小组 (EUVAS) 病理分型标准可分为局灶型、混合型、新月体型和硬化型 (此病理分类未包括肾小管间质病变)。病理类型能预测 AAV 患者远期肾脏预后, EUVAS 分型中局灶型肾脏预后好, 硬化型肾脏预后差, 新月体型和混合型的预后介于局灶

\* 本课题为福建省自然科学基金资助项目 (No. 2014J01430)

① 福建中医药大学 2015 级研究生 南京军区福州总医院肾脏科 (福州 350025)

② 南京军区福州总医院肾脏科 厦门大学附属东方医院, 第二军医大学、南方医科大学、福建医科大学、福建中医药大学、安徽医科大学福总临床医学院 (福州 350025)

# 对本文贡献相同, 同为第一作者

△ 通讯作者

型和硬化型之间<sup>[18-20]</sup>。一般认为肾功能恶化程度与新月体形成的广泛程度与大小相关。局灶型、混合型和新月体型较硬化型进入 ESRD 的风险显著低。除病理类型外,Scr 和血清白蛋白水平也为影响肾存活的独立危险因素。南京军区南京总医院肾脏研究资料提示血 Scr $\geq 442 \mu\text{mol/L}$  和病变与正常肾小球比例 $\leq 10\%$  是硬化型 AAV 进展至 ESRD 的独立危险因素,对硬化型 AAV 要结合 Scr 水平和病变与正常肾小球比例判断肾脏疾病预后<sup>[21-22]</sup>。刘霞等<sup>[23]</sup> 发现,需要肾脏替代治疗(RRT)组的年龄、BVAS 评分和 Scr 水平显著高于非 RRT 组,RRT 组环状新月体占新月体的比例高于非 RRT 组,环状体占新月体的比例是影响 RRT 患者能否摆脱 RRT 的主要因素,环状体占新月体的比例 $\geq 50\%$  时不能摆脱 RRT 的风险显著增大;需 RRT 及大量尿蛋白为影响远期肾脏存活率的独立危险因素。

2.3 ANCA 对 AAV 的评估/预测作用 ANCA 是一种以中性粒细胞和单核细胞胞浆成分为靶抗原的自身抗体,在间接免疫荧光阳性试验中,若见到粗大的荧光颗粒不均匀分布于中性粒细胞胞浆内,则为胞浆型 ANCA (cytoplasmic, C-ANCA),其抗原主要为蛋白酶 3 (proteinase3, PR3);荧光呈线条状沿细胞核周围分布者称为环核型 ANCA (P-ANCA),其抗原主要为髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)。PR3 和 MPO 均存在于中性粒细胞的嗜天青颗粒和单核细胞的溶酶体中。PR3 是由 228 个氨基酸组成的分子量为 29 000 的弱阳离子糖蛋白;MPO 是分子量为 146 000 的强阳离子糖蛋白。ANCA 与细胞因子、黏附分子、趋化因子及内皮细胞、中性粒细胞、单核细胞等其他免疫细胞相互作用形成一个关系紧密而复杂的网络,与血管炎的发生发展密切相关。感染等诱因激活单核-巨噬细胞、B 淋巴细胞及内皮细胞,使其产生 IL-1、INF- $\alpha$  等炎症因子并作用于多形核白细胞 (percentage of multinucleated cells, PMNC),使其表达 MPO、PR3 于细胞表面并与血中 ANCA 结合。抗原-抗体复合物进一步激活 PMNC,发生呼吸爆发、脱颗粒反应,释放大量的氧自由基、促炎因子、细胞因子和各种蛋白酶,损伤血管内皮形成血管炎。ANCA 是目前国际上通用的原发性小血管炎特异性血清学诊断工具,通过 IIF 法联合抗原特异性 ELISA 法,对诊断 WG 和 MPA、新月体和坏死性肾小球肾炎的特异度均可达到 99%,而敏感度分别达 73%、67% 和 82%。在欧美其临床类型多为肉芽肿性血管炎 (GPA) 和 PR3-ANCA 阳性的血管炎,而我国和亚洲国家的 AAV 类型主要为 MPO-ANCA 阳性微型多血管炎 (MPA)<sup>[3-24]</sup>。ANCA 不仅是一种特异的血清学标志,ANCA 水平的变化与血管炎的活动有一定关系,监测血清 ANCA 水平有助于预测疾病复发,诱导缓解后 ANCA 仍持续阳性的患者复发的风险明显增加<sup>[25-26]</sup>。目前对 ANCA 滴度变化与病情复发的关系研究大多集中于蛋白酶 3-ANCA (PR3-ANCA) 阳性者,其在评估 AAV 活动性及预测疾病复发方面的价值有限。因此 KDIGO 指南推荐的原则是不推荐单独依靠 ANCA 滴度的变化来调整免疫抑制治疗 (2D 级证据);但是如果 ANCA 滴度较前明显升高,建议加强对患者的随访。

2.4 C-反应蛋白对 AAV 的评估/预测作用 Basu 等<sup>[27]</sup> 研究发现高水平 C-反应蛋白 (CRP) 与 ANCA 相关性血管炎患者发生倦怠、乏力密切相关,高水平 CRP 的 ANCA 相关性血管炎患者发生倦怠、乏力的风险是低水平 CRP 患者的 3.7 倍。李毅等<sup>[28]</sup> 检测处于活动期的 ANCA 相关性血管炎患者其血清 CRP 水平较缓解期患者明显升高,这些研究提示血清 CRP 可

能参与 ANCA 相关性血管炎的基础发病进程,并与其部分临床症状密切相关。血清 CRP 水平与 BVAS 评分呈正相关,提示可利用血清 CRP 作为反映 ANCA 相关性血管炎活动性的潜在临床标记物。

2.5 循环内皮细胞对 AAV 的评估/预测作用 ANCA 还可活化内皮细胞,刺激内皮细胞表达和释放多种膜表面分子,促进白细胞的附壁和黏附,导致血管内皮损伤,损伤的内皮细胞脱落进入外周循环,典型的 AAV 组织学特征为血管壁的纤维素样坏死,早期血管内膜肿胀,内皮细胞剥脱。内皮损伤是小血管炎发生的基础,血管内皮损伤是血管病变的始动环节,内皮损伤和纤维素样坏死是 AAV 的显著特征,活化的内皮细胞和中性粒细胞相互作用是 AAV 发生的关键。循环内皮细胞 (circulating endothelial cells, CECs) 数量和外周血液中内皮细胞表达的可溶分子水平可反映内皮细胞的损伤程度<sup>[29-31]</sup>。检测内皮细胞及其表达的可溶性分子水平是反映内皮损伤的直接方法。陈櫻花等<sup>[32]</sup> 检测 AAV 活动组患者外周血液中循环内皮细胞 CECs 数量显著升高,循环内皮细胞数量与血管炎活动性密切相关,可作为临床判断 AAV 活动性的重要指标,动态监测 CECs 能反映 AAV 活动性。

2.6 血清白细胞介素-18 对 AAV 的评估/预测作用 白细胞介素-18 (IL-18) 是一种分子量为 18 000 的促炎症细胞因子,主要由单核巨噬细胞产生,结构和功能上都属 IL-1 家族,因其能强烈诱导 IFN- $\gamma$ ,因而又被命名为  $\gamma$  干扰素诱导因子。其在增强 Th1 细胞免疫应答、促进细胞因子产生及诱导 T 细胞和 NK 细胞表达 Fas 配体 (FasL) 等方面具有重要作用。蔡娟等<sup>[33-34]</sup> 分析 AAV 患者 IL-18 水平与 AAV 活动性指标 BVAS、CRP 水平、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)、血 Scr 水平及 24 h 尿蛋白定量的相关性;并对活动期和缓解期 AAV 患者的血清 IL-18、CRP 和 ESR 水平行受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 评价 IL-18 作为评估疾病活动性指标的准确性。结果发现,活动期 AAV 患者 IL-18 浓度 ( $183.85 \pm 57.0$ ) ng/L 高于缓解期 AAV 患者 IL-18 水平 ( $92.0 \pm 34.29$ ) ng/L ( $P < 0.05$ ),AAV 患者 IL-18 水平与 BVAS ( $r = 0.572$ ,  $P < 0.01$ )、ESR 水平 ( $r = 0.394$ ,  $P < 0.05$ ) 呈正相关,ROC 曲线分析显示,相比血清 CRP 和 ESR 水平,IL-18 水平能更好地区分 AAV 患者的活动性。表明 IL-18 水平较 CRP 和 ESR 能更好地区分活动期与缓解期,IL-18 水平可能与疾病的活动情况密切相关。

如上所述,根据临床资料 (BVAS 计分) 来评估 AAV 往往评估病情延后、有时难以真实衡量肾脏病变,肾组织活检能显示活动性和慢性病变的程度,但为有创性操作,临床往往由于病情禁忌而受限,且存在取材局限,可重复性差,不宜频繁实施,不利于治疗中动态监测;抽取血液标本进行 ANCA、CRP、CECs、IL-18 等指标检测在动态监测 AAV 活动性或评估治疗效果方面则更加便捷,但抽血检测对患者仍有一定的心理影响。那么,有没有方法或检测指标,如同尿液标志蛋白 Podocalyxin 在诊断肾脏足细胞疾病早期损害中的价值一样,可以重复、方便、随时进行,既方便病人、又为临床医师提供监测疾病的手段?

AAV 在感染等诱因作用下,ANCA、致炎因子等相互作用,

释大量溶酶颗粒、细胞因子等,损伤血管内皮,血管壁节段性纤维素样坏死,急性期常伴有中性粒细胞浸润和细胞核碎裂,有时在坏死性血管炎区域伴有大量中性粒细胞或单核细胞浸润聚集组成的肉芽肿病变,与增生的肾小球上皮细胞形成新月体。已知内皮细胞损伤后壁层上皮细胞( parietal epithelial cells ,PECs)表现出明显的增生反应,PECs 在受到损伤后可通过凋亡或脱落使细胞数减少。Achenbach 等<sup>[35]</sup>在膜增生性病变者的尿液中发现 PECs ,提示可通过检测尿液 PECs 的动态变化来监测肾小球的病理性变化。作为尿液相对敏感及特异的指标,尿 IL-18、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白分子(neutrophil gelatinase-associated lipocalin ,NGAL)、尿海藻糖酶等已分别用于监测膜增生性病变、急性肾损伤等疾病<sup>[36-39]</sup>。那么在 AAV 出现肾脏损害的早期病变阶段尿液中是否会出现相应的异常变化呢?能否通过尿液 PECs、IL-18、NGAL、尿海藻糖酶等指标监测 AAV 的早期肾小球和小管间质病变,值得临床进一步研究。

### 参 考 文 献

- 胡伟新,黎磊石. 系统性血管炎肾脏损害. 见:黎磊石,刘志红主编. 中国肾脏病学. 北京:人民军医出版社,2008. 523-554.
- Davies DJ ,Moran ME ,Niall JF ,et al. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology. *Br J Med* ,1982 ,285(6342):606.
- 辛岗,赵明辉. 抗中性粒细胞胞浆抗体及其靶抗原检测与临床意义. *新医学* 2004 ,35(5):272-273.
- Jennette JC ,Falk RJ ,Bacon PA ,et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013 ,65(1):1-11.
- 牟翠萍,毛慧娟. ANCA 相关性小血管炎发病机制研究进展. *中国中西医结合肾病杂志* 2012 ,13(1):89-91.
- Hellmich B ,Flossmann O ,Gross WL ,et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007 ,66(5):605-617.
- 陈曼,赵明辉. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性肾炎的循证治疗. *中华肾病研究电子杂志* 2012 ,1(2):90-93.
- de Groot K ,Harper L ,Jayne DR ,et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009 ,150(10):670-680.
- 曾玲玲,胡章学. ANCA 相关性小血管炎诱导缓解治疗进展. *中国中西医结合肾病杂志* 2015 ,16(1):85-87.
- 李康,章海涛,杨柳. 多靶点疗法治疗抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎肾损害的初步临床观察. *医学研究生学报* 2015 ,28(9):934-939.
- 陈樱花,龚德华,刘正钊,等. 双重血浆置换治疗抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎严重肾损害的临床疗效. *肾脏病与透析肾移植杂志* 2012 ,21(1):8-13.
- Jones RB ,Tervaert JW ,Hauser T ,et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010 ,363(3):211-220.
- Stone JH ,Merkel PA ,Spiera R ,et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* ,2010 ,363(3):221-232.
- Luqmani RA ,Bacon PA ,Moots RJ ,et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* ,1994 ,87(11):671-678.
- Mukhtyar C ,Lee R ,Brown D ,et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (Version 3). *Ann Rheum Dis* 2009 ,68(12):1827-1832.
- Flossmann O ,Berden A ,de Groot K ,et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* ,2011 ,70(3):488-494.
- Kawai H ,Banno S ,Kikuchi S ,et al. Retrospective analysis of factors predicting end-stage renal failure or death in patients with microscopic polyangiitis with mainly renal involvement. *Clin Exp Nephrol* 2014 ,18(5):795-802.
- Ford SL ,Polkinghorne KR ,Longano A ,et al. Histopathologic and clinical predictors of kidney outcomes in ANCA-associated vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2014 ,63(2):227-235.
- Chang DY ,Wu LH ,Liu G ,et al. Reevaluation of the histopathologic classification of ANCA associated glomerulonephritis: a study of 121 patients in a single center. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ,27(6):2343-2349.
- Berden AE ,Ferrario F ,Hagen EC ,et al. Histopathologic classification of ANCA associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010 ,21(10):1628-1636.
- 陈樱花,杨柳,陈浩,等. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎肾脏病理改变与肾脏预后的关系. *肾脏病与透析肾移植杂志* 2015 ,24(6):512-517.
- 陈樱花,刘正钊,杨柳,等. 激素联合吗替麦考酚酯治疗抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎肾脏损害患者的远期预后. *肾脏病与透析肾移植杂志* 2014 ,23(4):307-313.
- 刘霞,陈樱花,刘正钊,等. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性新月体肾炎治疗反应及远期预后的影响因素. *肾脏病与透析肾移植杂志* 2016 ,25(2):113-118.
- Finkelstein JD ,Merkel PA ,Sehroeder D ,et al. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 2007 ,147(9):611-619.
- Jayne DR ,Gaskin G ,Pusey CD ,et al. ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. *QJM* ,1995 ,88(2):127-133.
- Girard T ,Mahr A ,Noel LH ,et al. Are antineutrophil cytoplasmic antibodies a marker predictive of relapse in Wegener's granulomatosis? A prospective study. *Rheumatology* ,2001 ,40(2):147-151.
- Basu N ,McClellan A ,Harper L ,et al. Explaining fatigue in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 2013 ,52(9):1680-1685.
- 李毅,张燕,赵明,等. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎患者血清 C 反应蛋白水平及临床意义. *临床肾脏病杂志* ,2014 ,14(4):226-229.
- Woywodt A ,Streiber F ,de Groot K ,et al. Circulating endothelial

cells as markers for ANCA associated small - vessel vasculitis. Lancet 2003 361 (9353) :206 - 210.

30. Woywodt A ,Goldberg C ,Kirsch T ,et al. Circulating endothelial cells in relapse and limited granulomatous disease due to ANCA associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2006 65 (2) :164 - 168.

31. 姚根宏 ,张国栋 ,栾建凤 ,等. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎患者循环内皮细胞的变化及其临床意义. 临床内科杂志 2009 26 (12) :836 - 838.

32. 陈樱花 ,位红兰 ,隗晨霞 ,等. 循环内皮细胞损伤标记物与抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎活动性的联系. 肾脏病与透析肾移植杂志 2011 20 (6) :530 - 535.

33. 蔡娟 ,王卫黎 ,黄鑫 ,等. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎患者白细胞介素 18 的水平及意义. 临床肾脏病杂志 , 2015 15 (9) :530 - 534.

34. Novick D ,Elbirt D ,Dinarello CA ,et al. Interleukin - 18 binding protein in the sera of patients with Wegener' s granulomatosis. J Clin Immunol 2009 29 (1) :38 - 45.

35. Achenbach J ,Mengel M ,Tossidou I ,et al. Parietal epithelia cells in the urine as a marker of disease activity in glomerular diseases. Nephrol Dial Transplant 2008 23 (10) :3138 - 3145.

36. Melnikov VY ,Ecder T ,Fantuzzi G ,et al. Impaired IL - 18 processing protects caspase - 1 - deficient mice from ischemic acute renal failure. J Clin Invest 2001 (9) ,107 :1145 - 1152.

37. Soni SS ,Katz RN ,Cruz DN. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. Blood Purif ,2009 ,28 (3) :165 - 174.

38. Borregaard N ,Cowland JB. Neutrophil gelatinase - associated lipocalin ,a siderophore - binding eukaryotic protein. Biol Met , 2006 ,19 (2) :211 - 215.

39. Ishihara R ,Taketani S ,Sasai - Takedatsu M ,et al. ELISA for urinary trehalase with monoclonal antibodies :a technique for assessment of renal tubular damage. Clin Chem 2000 46 (5) :636 - 643.

(收稿:2016 - 07 - 11 修回:2016 - 08 - 29)



### 作者·编者·读者

## 数字使用中的注意事项

1 尾数是“0” ,且≥4 位时 ,可以改写为以万和亿为单位的数。一般情况下不得以十、百、千、十万、百万、千万、十亿、百亿、千亿等作单位(百、千、兆等词头除外)。例如:1 800 000 可写成 180 万;142 500 可写成 14.25 万,不能写成 14 万 2 千 5 百;5000 字不能写成 5 千字。

2 纯小数必须写出小数点前用以定位的“0”。数值有效位数末尾的“0”也不能省略 ,应全部写出。例如:1.500、1.750、2.000 不能写作 1.5、1.75、2。

3 数值的修约按照 GB 8170-1987《数值修约规则》进行 ,其简明口诀为“4 舍 6 入 5 看右 ,5 后有数进上去 ,尾数为 0 向左看 ,左数奇进偶舍弃”。例如:修约到 1 位小数 ,12.149 修约为 12.1;12.169 修约为 12.2;12.150 修约为 12.2;12.250 修约为 12.2。

4 附带长度单位的数值相乘 ,每个数值后单位不能省略。例如:5 cm × 8 cm × 10 cm ,不能写成 5 × 8 × 10 cm 或 5 × 8 × 10 cm<sup>3</sup>。

5 一系列数值的计量单位相同时 ,可以仅在最末 1 个数字后写出单位符号。例如:60、80、100 mol/L ,不必写作 60 mol/L、80 mol/L、100 mol/L。

6 表示数字的增加或减少 ,用词要准确。(1) 增加:可用倍数或百分数表示。例如:增加到原来的 2 倍(原来是 1 ,现在是 2);增加(或增加了)2 倍(原来是 1 ,现在是 3);增加 80% (原来是 1 ,现在是 1.8);超额 80% (定额是 100 ,实际是 180)。(2) 减少:不能用倍数的提法 ,只能用百分数或分数表示。例如:降低到原有的 80% (原来是 100 ,现在是 80);降低(或降低了)80% (原来是 100 ,现在是 20);减少到原有的 1/5 (原来是 1 ,现在是 0.2);减少(或减少了)1/5 (原来是 1 ,现在是 0.8)等。

7 用数字作分层或分组标志时 ,要注意避免含混不清或数值不连续。例如:共 60 列患者 ,< 10 岁者 40 例 ,> 10 岁者 11 例 ,> 20 岁者 9 例 ,应标明整 10 岁者属于哪一组;> 10 岁与 > 20 岁有重叠 ,前者包含了后者 ,应予以明确区分。

本刊编辑部