

# 白介素-18 在 ANCA 相关性小血管炎肾损害患者中的表达及其临床意义

陈凌舟 彭卫华 许敏敏 彭婷 庄永泽 王丽萍 俞国庆

**【摘要】** 目的 通过检测抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性小血管炎(AASV)肾损害患者血清及尿液白介素-18(IL-18)水平,探讨 IL-18 在 AASV 肾损害应用中的可能价值。方法 比较健康对照组与 AASV 组、AASV 活动组与缓解组间血/尿 IL-18 水平,分析尿 IL-18 与传统病情活动性指标如 ANCA 滴度、血肌酐、C-反应蛋白(CRP)、伯明翰系统性血管炎活动度评分量表(BVAS)评分值等的相关性,绘制尿 IL-18 评估 AASV 活动性的 ROC 曲线,评价 IL-18 在 AASV 肾损害中的意义。结果 AASV 组尿 IL-18 水平比健康对照组显著升高( $P < 0.05$ ),AASV 活动组尿液与血液 IL-18 水平均高于缓解组( $P < 0.05$ )。治疗随访半年后,病情由活动转为缓解的患者尿 IL-18 水平较治疗前明显下降( $P < 0.05$ )。AASV 患者尿 IL-18 与血清 ANCA 滴度、BVAS 评分值呈正相关( $P < 0.05$ ),与血肌酐、胱抑素 C、CRP、尿微量白蛋白/肌酐比值、尿  $\beta_2$ -微球蛋白等无明显线性相关。AASV 活动期患者的血、尿 IL-18 水平呈正相关( $P < 0.05$ )。尿 IL-18 评估 AASV 病情活动性的曲线下面积(AUC)为 0.816( $P < 0.05$ ),当检测的截点值为  $0.130 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{Cr}^{-1}$  时,其敏感度和特异度分别为 85.7% 和 71.4%。结论 AASV 肾损害患者尿液 IL-18 水平升高,与疾病活动性相关,在早期预测 AASV 病情及活动性上有一定价值。

**【关键词】** 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎;肾损害;白介素-18

**Expression of interleukin-18 in patients with renal damage induced by ANCA-associated small vasculitis and its clinical significance** CHEN Lin-zhou, PENG Wei-hua, XU Min-min, PENG Ting, ZHUANG Yong-ze, WANG Li-ping, YU Guo-qing. Department of Nephrology, Fuzhou General Hospital, Clinical Hospital of Second Military Medical University, Fuzhou 350025, China  
Corresponding author: PENG Wei-hua, E-mail: pwhua7011@aliyun.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the possible value of interleukin-18 (IL-18) in the application of renal damage induced by ANCA associated small vessel vasculitis (AASV). **Methods** The levels of serum and urine IL-18 were compared between control group and AASV group, or between AASV active group and remission group. The correlation between urine IL-18 and other clinical indicators such as serum ANCA, creatinine, C-reactive protein (CRP) and BVAS score was analyzed. In combining with ROC curve of urine IL-18 in determining the activity of AASV, the significance of IL-18 in AASV renal damage was evaluated. **Results** The levels of urinary IL-18 in the AASV group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ), and the active AASV group had a higher expression of urine and serum IL-18 than the remission group ( $P < 0.05$ ). Six months after treatment, urinary IL-18 levels in patients whose disease was changed from activity to remission were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). Urinary IL-18 in AASV patients was

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2018.10.002

基金项目:福建省自然科学基金(No. 2014J01430)

作者单位:350025 福州,中国人民解放军南京军区福州总医院肾内科(陈凌舟 彭卫华 庄永泽 王丽萍 俞国庆);200433 上海,海军军医大学(彭卫华);361005 厦门,厦门大学(彭卫华);350100 福州,福建医科大学(彭卫华);350122 福州,福建中医药大学福总临床医学院(彭卫华 许敏敏 彭婷)

通信作者:彭卫华, E-mail: pwhua7011@aliyun.com

positively correlated with serum ANCA and BVAS score ( $P < 0.05$ ), but had no significantly linear correlation with creatinine, serum cystatin C, C-reactive protein, urinary albumin/creatinine ratio and  $\beta_2$ -microglobulin. Serum and urine IL-18 had a positive correlation in AASV active group ( $P < 0.05$ ). The area under the ROC curve for urine IL-18 in diagnosis of renal damage in AASV was 0.816 ( $P < 0.05$ ), when the cut-off value was  $0.130 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{Cr}^{-1}$ , the sensitivity and specificity were 85.7% and 71.4% respectively. **Conclusions** The levels of urinary IL-18 were elevated in patients with renal impairment of AASV and correlated with disease activity. Urinary IL-18 had a certain value in the early prediction of AASV disease activity.

**【Key words】** ANCA-associated small vessel vasculitis; Renal damage; Interleukin-18

抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性小血管炎(AASV)是一组自身免疫性系统性疾病,常累及全身多部位器官<sup>[1]</sup>,多种因素如遗传与环境、ANCA与靶抗原、中性粒细胞、内皮细胞、抗内皮细胞抗体(AECA)等可能参与其发病过程<sup>[2-4]</sup>。肾脏作为AASV最易受累的器官之一,近半数AASV患者以急性肾损伤为首发<sup>[5]</sup>,且进展多迅速,出现临床表现时往往是不可逆的终末期肾病(ESRD),故早期明确诊断、及时监测病情活动并积极预防复发对提高AASV肾损害患者肾存活率、改善生存预后具有重要意义。本研究组前期研究发现,尿液 $\beta$ 连环蛋白( $\beta$ -catenin)、尿海藻糖酶(Trehalase)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白分子(NGAL)对AASV肾损害的发病及病情活动性具有较好的预测价值<sup>[6]</sup>。白细胞介素-18(IL-18)是一种炎症因子,又被命名为 $\gamma$ -干扰素诱导因子,研究发现其在狼疮性肾炎、糖尿病肾病等疾病中起一定致病作用<sup>[7-9]</sup>,且是早期诊断急性肾损伤(AKI)的良好标志物<sup>[10]</sup>,那么IL-18在AASV的早期诊断及病情监测中是否也有同样价值,目前国内外相关的研究报道还较少。因此,本研究拟检测AASV肾损害患者血、尿IL-18水平,探讨其在AASV肾损害应用中的可能价值。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取2015年7月-2016年7月于南京军区福州总医院门诊及住院治疗中确诊为AASV肾损害的患者,诊断参考Chapel Hill血管炎的诊断标准<sup>[11]</sup>和黎磊石、刘志红主编的《中国肾脏病学》2008年第1版第二章的标准<sup>[12]</sup>。有下列情况之一者除外:(1)不符合ANCA相关性小血管炎肾损害的诊断标准;(2)除AASV外合并其他原发性或继发性肾脏疾

病;(3)非原发性小血管炎,如狼疮性肾炎、过敏性紫癜肾损害等继发性血管炎,以及非血管炎表现为ANCA阳性的内科疾病,如炎症性肠病、其他急慢性感染等;(4)患者依从性差,不愿意配合随访者。同期选取性别和年龄相匹配的10例健康人作为对照组,对照组与AASV组在年龄、性别构成比上无统计学差异。

### 二、分组

将入选患者采用伯明翰系统性血管炎活动度评分量表(BVAS 2008)<sup>[13]</sup>对病情活动性进行评分;依据《KDIGO肾小球肾炎临床实践指南》<sup>[14]</sup>相关定义,对AASV肾损害患者按入组时所处的病程阶段进行分组,分别为活动组、缓解组,活动组予个体化诱导、维持免疫抑制治疗,缓解组予小剂量激素维持。治疗随访半年,根据不同疗效情况对AASV肾损害患者分亚组,分别为活动后缓解组、持续活动组、复发组及维持缓解组。

### 三、研究方法

1. 临床资料采集与检测 采集患者清晨空腹静脉血、清洁中段尿液标本,以3 000 r/min离心10 min后取上清液置于Ependorf管,-80℃冰箱保存待检。血常规、尿常规、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Ser)、血尿酸(UA)、胱抑素C(Cys C)、白蛋白(Alb)、24 h尿蛋白定量、甲状旁腺素(PTH)、尿 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、尿微量白蛋白/尿肌酐比值(ACR)、ANCA四项、D-二聚体(D-D)、补体C3、补体C4、C反应蛋白(CRP)等实验室指标采用我院临床检验中心检验结果。肾小球滤过率(GFR)采用放射性核素肾图检测结果。

2. 血液、尿液IL-18的ELISA检测方法 上述留取的血、尿上清液待测样本-80℃冰箱取出、解冻,按试剂盒说明书配制第1~8管的标准品液。将

标准品或待测样品每孔先后经加样、第一抗体工作液、酶标抗体工作液、底物工作液、终止液 酶标仪在 450 nm 处测吸光值 (OD 值)。以标准品 5 000、2 500、1 250、625、312、156、78、0 pg/ml 为横坐标, OD 值为纵坐标, 使用软件作图, 画出标准曲线。根据样品 OD 值计算出相应 IL-18 含量。为纠正尿量对测定值的影响, 尿液 IL-18 水平以同份尿标本尿肌酐值进行校正, 结果以  $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{Cr}^{-1}$  表示。

#### 四、统计学处理

计量资料在数据符合正态分布时以  $\bar{x} \pm s$  表示, 不符合非正态分布时以中位数 (最小值, 最大值) 表示。多个独立样本均数比较, 在数据符合正态分布时采用单因素方差分析, 不符合时采用秩和检验。相关性分析根据资料是否符合正态性分布采用 Pearson 或 Spearman 相关分析。尿液 IL-18 判断 AASV 活动性评价选用 ROC 曲线。以上数据均以 SPSS 20.0 软件进行分析处理,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

### 结 果

#### 一、各组患者一般情况

最终入选 32 例 AASV 肾损害患者作为研究对象, 其中男 19 例, 女 13 例; 年龄 23 ~ 75 岁, 平均  $(54.4 \pm 14.0)$  岁。以患者入组时的肾功能水平、蛋白尿、镜下血尿持续情况对入选病例进行分组, 分为活动组 22 例, 缓解组 10 例。治疗随访半年期间 22 例活动组患者中, 10 例患者由活动期转为缓解期 (活动后缓解组), 12 例患者的血管炎持续活动 (持续活动组); 10 例缓解组患者中 3 例患者病情复发 (复发组), 7 例患者持续处于缓解阶段 (维持缓解组)。所有入选病例均为间接免疫荧光法血清 ANCA 阳性, 其中 P-ANCA 阳性者 28 例, 抗原特异性 ELISA 法检测均呈 MPO 阳性; C-ANCA 阳性者 4 例, 抗原特异性 ELISA 法检测均呈 PR3 阳性。

#### 二、各组患者基线尿 IL-18 水平比较

32 例 AASV 患者尿 IL-18 水平  $(0.206 \pm 0.185)$   $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{Cr}^{-1}$  较对照组  $(0.132 \pm 0.016)$   $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{Cr}^{-1}$  显著升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。AASV 活动组尿 IL-18 水平  $(0.246 \pm 0.202)$   $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{Cr}^{-1}$  较缓解组  $(0.146 \pm 0.139)$   $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{Cr}^{-1}$  和对对照组均升高 ( $P$  值均  $< 0.05$ ), 差异有统计学意义。缓解组与对照组尿 IL-18 水平无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。(图 1)

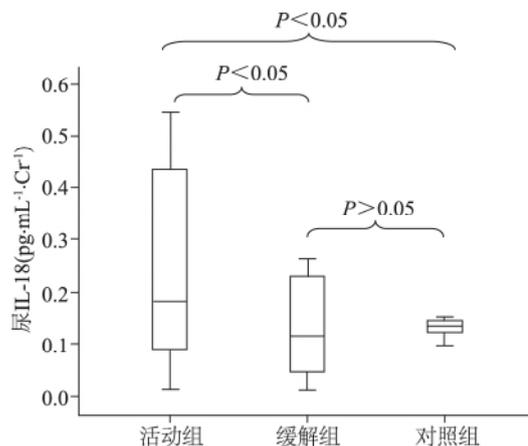


图 1 各组患者基线尿 IL-18 水平情况

#### 三、不同疗效组治疗前后尿液 IL-18 水平比较

治疗随访半年后, 亚组中活动后缓解组患者治疗前与治疗 6 个月后尿液 IL-18 水平分别为  $(0.202 \pm 0.175)$   $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{Cr}^{-1}$ 、 $(0.157 \pm 0.124)$   $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{Cr}^{-1}$ , 治疗前后尿 IL-18 水平差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 持续活动组治疗前与治疗 6 个月后尿液 IL-18 水平分别为  $(0.283 \pm 0.231)$   $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{Cr}^{-1}$ 、 $(0.276 \pm 0.241)$   $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{Cr}^{-1}$ , 治疗前后尿 IL-18 水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 复发组治疗前与治疗 6 个月后尿液 IL-18 水平分别为  $(0.157 \pm 0.163)$   $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{Cr}^{-1}$ 、 $(0.173 \pm 0.139)$   $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{Cr}^{-1}$ , 因复发组病例数只有 3 例, 不进行差异统计分析; 维持缓解组治疗前与治疗 6 个月后尿液 IL-18 水平分别为  $(0.137 \pm 0.129)$   $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{Cr}^{-1}$ 、 $(0.142 \pm 0.103)$   $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{Cr}^{-1}$ , 治疗前后尿 IL-18 水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。(图 2)

#### 四、尿 IL-18 水平与临床检测指标的相关性分析

AASV 患者尿 IL-18 水平与血清 ANCA 滴度、BVAS 评分值呈正相关 ( $P < 0.05$ ); 与 BUN、Scr、UA、Cys C、Alb、24 h 尿蛋白定量、PTH、补体 C3、尿  $\beta_2$ -MG、ACR、GFR 均不呈线性相关。(表 1)

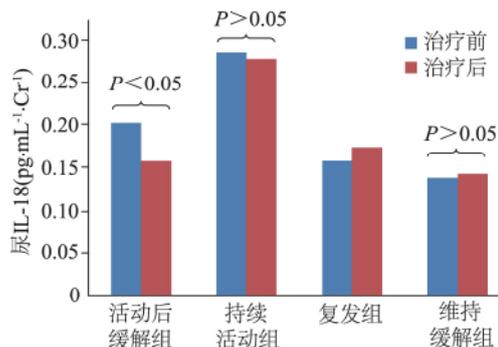


图 2 不同疗效组治疗前后尿液 IL-18 水平

表 1 AASV 患者尿 IL-18 水平与临床检测指标的相关性分析

指标	统计值	BUN	Scr	UA	Cys C	Alb	补体 C3	
尿 IL-18	r 值	0.026	0.290	0.054	0.144	-0.285	-0.141	
	P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
指标	统计值	PTH	24 h 尿蛋白定量	尿 $\beta_2$ -MG	ACR	GFR	ANCA 滴度	BVAS 评分
尿 IL-18	r 值	0.088	0.081	0.003	0.110	-0.033	0.603	0.587
	P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

五、AASV 肾损害患者尿液与血液 IL-18 相关性分析

AASV 患者的尿液中 IL-18 水平与血液中 IL-18 水平呈正相关,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 活动期患者的尿液与血液中 IL-18 水平呈正相关,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而缓解期患者的尿液与血液中 IL-18 水平无相关性 ( $P > 0.05$ )。(表 2)

表 2 AASV 患者血、尿 IL-18 水平相关性分析

分组	AASV 患者	活动组	缓解组
血液中 IL-18 水平	698.6 ± 463.8	1045.2 ± 543.1 <sup>a</sup>	507.0 ± 280.5
尿液中 IL-18 水平	0.206 ± 0.185	0.246 ± 0.202	0.146 ± 0.139
r 值	0.434	0.354	0.085
P 值	<0.05	<0.05	>0.05

注:与缓解组血液中 IL-18 水平相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$

六、不同指标评估 AASV 活动性的准确性分析

ROC 曲线分析结果显示,血清 ANCA 滴度评估 AASV 病情活动性的曲线下面积 (AUC) 为 0.827 ( $P < 0.05$ )。BVAS 评分值评估 AASV 病情活动性的 AUC 为 0.994 ( $P < 0.01$ )。尿 IL-18 水平评估 AASV 病情活动性的 AUC 为 0.816 ( $P < 0.05$ ); 当检测的截点值为  $0.130 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{Cr}^{-1}$  时,其敏感度和特异度分别为 85.7% 和 71.4%。(图 3)

讨 论

AASV 肾损害起病凶险,进展迅速,多以急性肾损伤为首表现,临床转归易进入 ESRD 期,而及时明确诊断并早期强化治疗可使预后得到显著改善。目前临床上常用于 AASV 诊断及病情活动性评估的指标包括 ANCA 滴度、BVAS 评分、CRP、循环内皮细胞等<sup>[15]</sup>。ANCA 滴度水平变化与血管炎的活动相关,是原发性血管炎特异的血清学标志<sup>[16]</sup>。BVAS 评分是最常采用的血管炎活动性评价法<sup>[17]</sup>,BVAS 评分高的 AASV 患者其长期预后不良<sup>[18]</sup>。本研究组在前期研究中发现,AASV 患者尿液  $\beta$ -catenin、Trehalase、NGAL 水平显著高于对照组<sup>[6]</sup>,对早期诊断及预测病情

活动具有潜在价值。

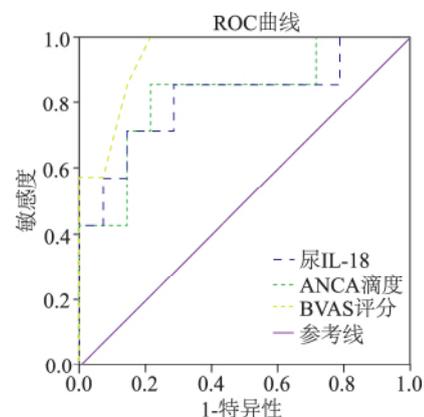


图 3 不同指标评估 AASV 活动性的 ROC 曲线

白介素-18 (IL-18) 是一种相对分子质量为 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  $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ ),因而又被命名为 IFN- $\gamma$  诱导因子。大多情况下,IL-18 因缺乏分泌信号肽而以无活性的前体形式储存于细胞内,胞内半胱氨酸蛋白酶将其裂解为活化形式后释放出胞,通过与 IL-18 受体结合引发一系列信号传导,并在 IL-12 和 IL-15 的协同刺激下产生大量 IFN- $\gamma$ ,参与各种免疫反应。IL-18 结合蛋白 (IL-18BP) 通过拮抗 IL-18 与其受体的结合位点竞争抑制 IFN- $\gamma$  的产生。循环中游离 IL-18 及 IL-18BP 间的失衡参与多种疾病的发生,如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、炎症性肠病、心肌梗死、急性肾损伤等<sup>[19]</sup>。研究报道急性肾损伤早期尿液中 IL-18 水平升高,其早于血肌酐升高 2 d 即能够在尿液中被检测,因而可作为预测急性肾损伤的早期敏感指标<sup>[20]</sup>。

IL-18 可刺激与 ANCA 结合的中性粒细胞内超氧化物的产生,因此在中性粒细胞脱颗粒前即参与组织免疫损伤<sup>[21]</sup>。Hewins 等<sup>[22]</sup>发现 IL-18 在 AASV 患者受累肾组织中表达上调,主要分布于足细胞,在肾间质肌成纤维细胞、远曲小管上皮细胞、浸润的巨噬细胞中亦可见 IL-18 染色。Novick 等<sup>[23]</sup>通过电化学发光法发现活动期肉芽肿性多血管炎患

者血清 IL-18BP 及游离 IL-18 水平较正常对照组、非活动期患者升高;蔡娟等<sup>[24]</sup>研究认为 IL-18 可能参与了 AASV 的活动。本研究通过检测对比 AASV 肾损害患者及健康人尿液 IL-18 水平,发现 AASV 患者尿 IL-18 明显升高,符合 AASV 肾损害多表现为急性肾损伤的病理生理过程。本研究中 AASV 患者尿 IL-18 水平与血清 ANCA 滴度、BVAS 评分值呈正相关,活动期患者尿 IL-18 水平较缓解期患者明显升高,与血液中的 IL-18 水平呈正相关,病情由活动转为缓解的患者尿 IL-18 水平较治疗前明显下降,也提示高尿 IL-18 水平与血管炎的活动有关。

通过对尿液 IL-18、血清 ANCA 滴度及 BVAS 评分值判断 AASV 活动性的价值进行评价,可见血清 ANCA 滴度与 BVAS 评分值在评估病情活动性上均具有较大的 AUC,印证了这些指标在判断血管炎病情活动方面的意义。本研究中尿 IL-18 评估 AASV 活动性的 AUC 可达 0.816,当检测的截点值为  $0.130 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{Cr}^{-1}$  时,其敏感度和特异度分别为 85.7% 和 71.4%,诊断价值与 ANCA 滴度及 BVAS 评分值相似;而且 AASV 缓解组与健康对照组尿 IL-18 水平无统计学差异,缓解组患者尿 IL-18 水平与血液中 IL-18 水平无相关性,这表明尿液 IL-18 升高主要见于活动期血管炎患者,提示检测尿 IL-18 对病情活动性判断具有一定临床意义。

综上所述,AASV 肾损害患者尿液 IL-18 水平较健康人明显升高,与疾病活动性相关,在判断疾病活动上具有较高的敏感性及特异性,提示尿液 IL-18 在诊断 AASV 及预测疾病活动性方面具有一定的临床应用价值。

#### 参 考 文 献

- [1] Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(Suppl 1): i14-i22.
- [2] 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.
- [3] 陈凌舟,彭卫华. 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 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2017, 17(3): 185-188.
- [4] Morgan MD, Harper L, Williams J, et al. Anti-neutrophil cytoplasm-associated glomerulonephritis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(5): 1224-1234.
- [5] 赵明辉,章友康,刘玉春,等. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关小血管炎的系统表现 [J]. *中华内科杂志*, 2000, 39(1): 50.
- [6] 彭卫华,陈凌舟,许敏敏,等. ANCA 相关性小血管炎肾损害患者尿液肾损伤生物标志物的检测及意义 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18(10): 867-872.
- [7] Jafari-Nakhjavani MR, Abedi-Azar S, Nejati B. Correlation of plasma interleukin-18 concentration and severity of renal involvement and disease activity in systemic lupus erythematosus [J]. *J Nephropathol*, 2016, 5(1): 28-33.
- [8] Elneam AI, Mansour NM, Zaki NA, et al. Serum interleukin-18 and its gene haplotypes profile as predictors in patients with diabetic nephropathy [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2016, 4(3): 324-328.
- [9] Liang D, Ma W, Yao C, et al. Imbalance of interleukin 18 and interleukin 18 binding protein in patients with lupus nephritis [J]. *Cell Mol Immunol*, 2006, 3(4): 303-306.
- [10] Andreucci M, Faga T, Riccio E, et al. The potential use of biomarkers in predicting contrast-induced acute kidney injury [J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2016, 9: 205-221.
- [11] 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.
- [12] 胡伟新,黎磊石. 中国肾脏病学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2008: 523-554.
- [13] 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.
- [14] 王海燕. KDIGO 肾小球肾炎临床实践指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 269-292.
- [15] 陈凌舟,许敏敏,彭卫华. ANCA 相关性血管炎的诊治和疗效评估指标研究近况 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18(2): 173-176.
- [16] 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.
- [17] Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham vasculitis activity score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis [J]. *QJM*, 1994, 87(11): 671-678.
- [18] 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 [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2014, 18(5): 795-802.
- [19] Wawrocki S, Druszczynska M, Kowalewicz-Kulbat M, et al. Interleukin 18 (IL-18) as a target for immune intervention [J]. *Acta Biochimica Polonica*, 2016, 63(1): 59-63.
- [20] Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, et al. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(10): 3046-3052.
- [21] Pressler BM, Falk RJ, Preston CA. Interleukin-18, neutrophils, and ANCA [J]. *Kidney Int*, 2006, 69(3): 424-425.
- [22] Hewins P, Morgan MD, Holden N, et al. IL-18 is upregulated in the kidney and primes neutrophil responsiveness in ANCA-associated vasculitis [J]. *Kidney Int*, 2006, 69(3): 605-615.
- [23] Novick D, Elbirt D, Dinarello CA, et al. Interleukin-18 binding protein in the sera of patients with Wegener's granulomatosis [J]. *J Clin Immunol*, 2009, 29(1): 38-45.
- [24] 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 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2015, 15(9): 530-534.

(收稿日期: 2018-2-23 修回日期: 2018-5-30)