

嗜酸性肉芽肿性多血管炎诊治规范多学科专家共识

嗜酸性肉芽肿性多血管炎诊治规范多学科专家共识编写组

嗜酸性肉芽肿性多血管炎 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA) 是一种可累及全身多个系统的、少见的自身免疫性疾病,主要表现为外周血及组织中嗜酸粒细胞增多、浸润及中小血管的坏死性肉芽肿性炎症,属于抗中性粒细胞胞质抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) 相关性系统性血管炎。文献报道,近 50% 的患者 ANCA 检测阳性^[1]。1951 年由 Churg 和 Strauss^[2] 发现并报道,曾称为 Churg-Strauss 综合征 (Churg-Strauss syndrome, CSS) 或变应性肉芽肿性血管炎 (allergic granulomatosis and angiitis, AGA)。2012 年 Chapel Hill 会议根据其临床及实验室检查特点将其更名为 EGPA^[3]。国外报道的总患病率为 10.7 ~ 13.0/百万,年发病率为 0.5 ~ 6.8/百万^[4]。支气管哮喘人群中 EGPA 的发病率为 0 ~ 67/百万^[5],年发病率则高达 64.4/百万,远高于总人群中 EGPA 的发病率^[6]。我国尚缺乏流行病学资料。

EGPA 发病高峰年龄为 30 ~ 40 岁,男女均可发病,病因不明。与其他血管炎不同,EGPA 最早且最易累及呼吸道和肺脏,绝大多数首发症状为喘息样发作和鼻-鼻窦炎症状,因此首诊于呼吸内科,且常误诊为难治性支气管哮喘 (简称哮喘)。随着病情的进展,全身多系统均可受累并造成不可逆的器官损害。大部分 EGPA 患者在出现多器官损害后才得以确诊,给治疗带来困难,并影响预后^[1,7-8]。提高对 EGPA 的认识,特别是如何在难治性哮喘人群中早期发现 EGPA 患者,是 EGPA 早期诊断、规范治疗、提高疗效、降低疾病致残率和病死率的关键。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.07.002

基金项目:国家自然科学基金 (81770017);国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项 (2016YFC0905800);2016 广东省科技项目 (2014A020212368)

通信作者:古洁若,中山大学附属第三医院风湿免疫科,Email: gujieruo@163.com;陈荣昌,呼吸疾病国家重点实验室 广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,Email: chenrc@vip.163.com

EGPA 可累及多系统或器官,由于我国缺乏 EGPA 大样本的临床数据和资料,不同学科对该病的描述与诊治存在差异。为进一步提高我国各学科对该病的系统认识及临床诊疗水平,由广州呼吸健康研究院钟南山院士、陈荣昌院长及中山大学附属第三医院风湿科古洁若教授牵头,广泛征求国内外多学科专家的意见,同时参考国内外近年来 EGPA 的研究成果与诊治经验,制定了我国首个 EGPA 诊治规范多学科专家共识。

一、EGPA 的临床表现

EGPA 可累及鼻窦、肺、皮肤、神经系统、心脏、胃肠道、肾脏等多个脏器,其中绝大多数患者存在哮喘和(或)变应性鼻炎。目前认为,EGPA 的发病机制为 ANCA 介导的血管壁损伤和嗜酸粒细胞浸润。ANCA 介导的 EGPA 以肾脏受累为主,还可出现紫癜、肺泡出血、鼻窦炎等,周围神经病变的发生率较高;而嗜酸粒细胞浸润介导的 EGPA 以肺部受累为主,心脏受累 (如心包炎和心肌病)、胸腔积液和发热的发生率更高^[9]。EGPA 自然病程可分为前驱期、组织嗜酸粒细胞浸润期和血管炎期,但不是所有 EGPA 患者均会经历 3 个分期^[10],且分期没有明显的界限,可同时出现喘息、嗜酸粒细胞浸润和血管炎的表现。

EGPA 前驱期除出现一般症状如发热、全身不适外,常出现多种呼吸道疾病症状,约 96% ~ 100% 的患者可出现喘息、咳嗽、呼吸困难等,与单纯哮喘难以鉴别。大部分患者有多组鼻窦受累,少部分患者可累及眼眶,极少数患者可出现鼻腔或鼻窦肉芽肿、出血及鼻腔结痂等肉芽肿性血管炎改变,还可出现分泌性中耳炎及神经性耳聋等^[11-12]。组织嗜酸粒细胞浸润期常表现为外周血嗜酸粒细胞增多及器官浸润 (包括肺、心肌、胃肠道等),60% ~ 70% 的患者出现肺部受累^[13]。组织嗜酸粒细胞浸润期可持续数月或数年,有些患者亦可出现在血管炎期。血管炎期常表现为严重的喘息、呼吸困难及系统性

(坏死性)血管炎引起的一系列继发性改变,如发热、咯血、皮肤损害、心功能不全、肾功能不全及神经系统损伤等^[14]。

1. 呼吸系统受累:大部分 EGPA 患者以喘息发病^[15],95% 以上的患者有喘息、咳嗽等病史,75% 的患者出现变应性鼻炎,是 EGPA 的典型初始症状,患者也可出现反复发作的鼻炎或鼻息肉^[16]。肺部游走性或一过性浸润影是 EGPA 的特征性影像学表现之一,该特征被列为 1990 年美国风湿病学会对于该疾病的分类标准之一^[17]。胸部高分辨率 CT 对 EGPA 肺实质病变的显示更为敏感,约 86% 的活动期 EGPA 可出现肺部磨玻璃影,25% 可发现肺外周小结节影。另外,有 66% 的患者表现为气道壁增厚和支气管扩张^[18]。肺部浸润并非 EGPA 的特异性表现,需除外其他嗜酸粒细胞性肺疾病。肺活检发现肺组织以及肺、支气管小血管内外和(或)血管壁嗜酸粒细胞浸润,可高度提示 EGPA 的诊断。

2. 心脏受累:心脏受累严重者预后差,是 EGPA 的主要死亡原因(约占 50%)。约 27% ~ 47% 的 EGPA 患者可出现心脏受累并出现相应的临床表现^[7,19-20],可出现心肌、心内膜、心包和冠状动脉受累,表现为扩张性心肌病、嗜酸粒细胞性心内膜炎、嗜酸粒细胞性心肌炎、冠状动脉血管炎、心脏瓣膜病、充血性心力衰竭、心包炎及心包积液等^[21]。

3. 胃肠道受累:发生率为 37% ~ 62%,可出现腹痛、腹泻、消化道出血甚至肠道穿孔等胃肠道症状。活检可发现胃肠壁嗜酸粒细胞浸润。少部分可见肉芽肿形成或结节性肿块,导致肠梗阻。若病变侵犯浆膜,可导致腹膜炎、腹水。此外,胃肠道血管炎可引起胃肠道缺血性改变^[2,17,22-23]。

4. 神经系统受累:见于约 70% 的患者,可有多发性单神经炎或感觉运动混合性外周神经病变。典型的多发性单神经炎表现为垂腕或足下垂,可经神经传导检查或神经活检确诊。25% 的患者有中枢神经系统受累,表现为脑部弥漫性病变及脑血管事件。尽管中枢神经系统受累少见,但仍为本病的主要死亡原因之一^[24]。任何合并神经系统症状的哮喘患者均需除外 EGPA。

5. 肾脏受累:EGPA 肾脏受累较显微镜下多血管炎(microscopic polyangitis,MPA)或肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis,GPA)少见。尽管发生肾血管炎者较少(约 1/3),且严重程度较低,但可迅速从单纯尿检异常发展为急性进展性肾小球肾炎。有些患者确诊时即出现慢性肾功能衰竭,其

中寡免疫复合物局灶性、节段性、坏死性或不伴新月体形成的肾小球肾炎是最具特征性的表现^[25]。偶见嗜酸粒细胞明显浸润的肾小管间质性肾炎,部分患者出现系膜增生性肾小球肾炎或局灶性、节段性肾小球硬化^[26]。

6. 皮肤受累:70% 的患者可出现皮肤受累,是血管炎期的主要表现之一^[21],常表现为分布在四肢和头皮的紫癜、结节及丘疹等。多发的斑丘疹、多形性红斑、网状青斑、水疱、无菌性脓疱、淤点、淤斑和荨麻疹等均可在疾病的不同阶段出现,丘疹和结节状病变可能会发生坏死或破溃^[27]。

二、病史与辅助检查

1. 病史及体检:仔细询问病史并进行体检,及早发现 EGPA 可疑病例。需要认真询问多器官受累的表现,同时需特别注意,长期口服糖皮质激素(激素)可能掩盖多器官受累的表现。

2. 外周血和呼吸道嗜酸粒细胞:外周血嗜酸粒细胞增多是 EGPA 的特征之一,但其嗜酸粒细胞的绝对值低于特发性嗜酸粒细胞增多综合征(Idiopathic hypereosinophilic syndrome, IHES),可出现于病程的任何阶段。外周血嗜酸粒细胞的比例常高于 10%,是 EGPA 诊断依据之一。长期口服激素(包括含有激素的中药复方)可影响外周血嗜酸粒细胞的实际水平。仔细询问病史,尤其是了解发病时或治疗前的嗜酸粒细胞比例,有助于早期发现 EGPA。EGPA 喘息症状出现时常伴有外周血嗜酸粒细胞比例增高。此外,诱导痰或支气管肺泡灌洗液(BALF)中嗜酸粒细胞明显增高也是重要特征之一,EGPA 患者 BALF 中嗜酸粒细胞的比例可高达 25% 以上^[28]。

3. ANCA:ANCA 的检测必须同时采用间接免疫荧光法(indirect immunofluorescence,IIF)和酶联免疫吸附测定法(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)两种方法。IIF 法中,若中性粒细胞胞质的免疫荧光检测为阳性,称为胞质型 ANCA 阳性(c-ANCA);若中性粒细胞的细胞核周围免疫荧光检测为阳性,称为核周型 ANCA 阳性(p-ANCA)。用 ELISA 法测定时,c-ANCA 阳性者丝氨酸蛋白酶-3(proteinase-3,PR3)抗体阳性,即 PR3-ANCA 阳性;p-ANCA 阳性者,髓过氧化物酶(myeloperoxidase,MPO)抗体阳性,即 MPO-ANCA 阳性。约 38% ~ 50% 的 EGPA 患者 p-ANCA 阳性,其中 p-ANCA 阳性的患者中 92% ~ 100% 为 MPO-ANCA 阳性,约 9% 的 EGPA 患者为 c-ANCA 阳

性^[1],但 ANCA 阴性时不能排除 EGPA 的可能性。ANCA 阳性患者出现发热及肾脏受累的发生率高,胸部影像学出现较多的肺部蜂窝窝影样改变,而 ANCA 阴性患者的通气功能明显下降^[29]。

4. 血清免疫球蛋白测定:EGPA 血管炎期血清 IgE 和 IgG 水平升高,为 EGPA 的特征之一,但需与其他 IgE 和 IgG 水平升高的疾病相鉴别,如变应性支气管肺曲霉病 (allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)、恶性肿瘤及其他结缔组织病等。血 IgE 和 IgG 水平与 EGPA 病情相关,血管炎反复发作时,血 IgE 和 IgG 可持续升高,EGPA 病情缓解时下降。此外,EGPA 前驱期变应原特异性 IgE (specific IgE, sIgE) 可以增高。

5. 其他血液学指标:ESR 和 C 反应蛋白可呈中度升高,与疾病活动性相关^[30]。γ-球蛋白及 α-球蛋白均可升高;类风湿因子滴度阳性,补体可升高。多数 EGPA 患者可出现轻至中度贫血。部分患者血癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 轻度升高。

6. 尿常规检查:可见血尿和(或)轻度蛋白尿,可伴尿白细胞增多或多种细胞管型。

7. 影像学检查:鼻窦 CT 检查可发现鼻窦炎的表现。肺部影像学表现为多变的游走性病变,激素治疗后短时间内变化明显。常见的影像学异常包括广泛的支气管壁增厚、斑片状磨玻璃影和肺纹理增粗,还可出现多发小叶中心结节、树芽征、小结节、空气潴留、支气管痰栓、肺气肿、实变灶、支气管扩张、肺小血管纹理增粗、肺不张、肺间质性改变、纵隔淋巴结肿大、胸腔积液及胸膜增厚等,这些肺部影像学表现是 EGPA 与难治性哮喘鉴别的重要依据之一。此外,影像学检查也是发现多器官受累的重要手段,应采用超声与核磁共振成像 (MRI) 对心脏、肾脏、肝脏和血管系统等进行全面检查。

8. 组织病理学检查:病理学检查对 EGPA 的诊断非常有帮助。EGPA 病变可以累及肺脏、心脏、肾、皮肤、胃肠道、淋巴结、胰腺及脾脏等,典型的表现肉芽肿和坏死性病变,坏死灶内可见嗜酸粒细胞、嗜酸性坏死碎片或夏科-雷登结晶,周围有类上皮细胞和多核巨细胞形成的肉芽肿。病变早期没有出现血管炎时,可仅见组织内嗜酸粒细胞浸润。血管炎期,可见小至中等大小的血管壁纤维素性坏死、嗜酸粒细胞和淋巴细胞浸润。嗜酸粒细胞主要分布在血管壁内层,可同时表现为坏死及肉芽肿形成。这种损伤进展缓慢,直到血管壁纤维化及管腔闭塞。病变后期,病理表现为小血管栓塞、血管壁弹力纤维

破坏,嗜酸粒细胞浸润不明显^[31]。肺部受累的 EGPA,经支气管镜肺活检 (TBLB) 病理发现典型坏死性肉芽肿性病变的阳性率不高,电视胸腔镜手术肺活检的临床价值高于 TBLB^[32],但由于是有创性检查,应慎重。

9. 肺功能检查:肺功能检查的项目主要包括肺通气功能、肺弥散功能、支气管激发试验及支气管舒张试验等,推荐作为常规检测项目。无条件行支气管激发试验的医院可动态监测肺功能的变化或呼气峰流速 (peak expiratory flow, PEF) 的变异率。EGPA 患者的肺功能变化可与哮喘类似,存在可逆的气流受限和气道高反应性,但气道高反应性检查阴性时不能排除 EGPA 的可能。EGPA 出现肺部浸润时,常伴有肺弥散功能下降。肺功能检查是指导治疗和评估疗效的重要参考指标之一。

10. 其他辅助检测:(1) 超声心动图:可协助判断心脏受累情况;(2) 呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 检测:增高 (> 50 ppb) 提示激素治疗反应好^[33],可协助评估上、下气道炎症治疗前后的变化;(3) 胃肠镜检查:有消化道症状及高度疑诊 EGPA 累及消化道的患者适用。

三、诊断与鉴别诊断

(一) 诊断及病情评估

1. EGPA 的诊断:目前 EGPA 的诊断标准主要参考 1990 年美国风湿病学会提出的分类标准^[15] (表 1),包括临床表现、实验室检查、影像学检查及病理活检等。6 条分类标准包括:(1) 哮喘样症状 (或喘息发作);(2) 嗜酸粒细胞增多 ($\geq 10\%$ 或绝对值 $\geq 1.5 \times 10^9/L$);(3) 单发或多发性神经病变;(4) 非固定性肺浸润;(5) 鼻窦炎;(6) 血管外嗜酸粒细胞浸润,符合 4 条或以上者可诊断 EGPA。本共识特别提出,该标准中的第 1 条“哮喘”的真正含义是指哮喘样表现,包括喘息、咳嗽、胸闷及呼吸困难等。EGPA 一旦确诊,需详细评估呼吸系统、肾、心脏、胃肠道和(或)外周神经等多器官受累情况。

EGPA 可分为局限型和全身型两种。满足 1990 年美国风湿病学会制定的 6 条标准中的至少 4 条,且仅有肺部和呼吸系统受累 (包括耳鼻喉) 的 EGPA 患者,称为局限型 EGPA。若满足 1990 年美国风湿病学会制定的 6 条标准中的至少 4 条,有至少 2 个及以上脏器受累者,则为全身型 EGPA。局限型 EGPA 可以转化为全身型 EGPA。

2. 预后不良的相关因素:EGPA 治疗应根据是否存在影响预后的因素而决定。目前评估预后的标

表 1 1990 年美国风湿病学会制定的 EGPA 分类标准

| 标准 | 定义 |
|----------------|---------------------------------------|
| 哮喘样表现 | 喘息病史或呼气相弥漫性高调啰音 |
| 外周血嗜酸粒细胞增多 | >10% |
| 单发或多发性神经病变 | 由系统血管炎引起的单神经或多发性单神经病变或多神经病变(手套或袖套样分布) |
| 肺非固定性浸润影 | 影像学检查提示游走性或短暂性肺部浸润影(不包括固定性浸润影) |
| 鼻窦病变 | 鼻窦疼痛或压痛,鼻窦影像学提示鼻窦透亮度下降 |
| 活检提示血管外嗜酸粒细胞浸润 | 活检结果(包括动脉、小动脉、小静脉)示血管外大量嗜酸粒细胞浸润 |

注:本标准中第 1 条指哮喘样表现,包括喘息及呼气相弥漫性高调啰音等

准主要参考 2011 年修订的 5 因子评分评价体系,该体系是 1996 年法国血管炎研究组织在 5 因子评分的基础上修订的^[32,34-35]:(1)胃肠道受累;(2)心脏受累;(3)肾功能不全(血肌酐 > 150 $\mu\text{mol/L}$);(4)年龄 > 65 岁;(5)缺乏耳鼻喉部位受累的证据。每项计 1 分,总分 5 分。分数越高,预后越差。

(二)鉴别诊断

1. 喘息样发作性疾病:(1)哮喘:EGPA 可以先有哮喘病史。两者鉴别的要点为:哮喘极少出现累及其他器官的表现,外周血嗜酸粒细胞比例一般为轻度增高或正常,肺弥散功能多正常,无游走性肺部炎性浸润等胸部 X 线表现,ANCA 阴性,活检多以支气管黏膜及黏膜下嗜酸粒细胞浸润为主,偶见肺组织少量嗜酸粒细胞浸润,无血管嗜酸粒细胞浸润的特征表现。(2)ABPA:参照变应性支气管肺曲霉病诊治专家共识(2017 年)^[36]及肺真菌病诊断和治疗专家共识^[37]进行鉴别诊断。鉴别要点:ABPA 不累及肺外器官(不包括上呼吸道),胸部 CT 常见中心性支气管扩张、烟曲霉特异性 IgE 水平增高、烟曲霉皮试速发反应阳性及血清烟曲霉抗原沉淀抗体阳性等可与 EGPA 鉴别。

2. 嗜酸粒细胞增多相关性疾病:嗜酸粒细胞增高患者应与嗜酸粒细胞增多相关性疾病进行鉴别,包括遗传性(家族性)高嗜酸粒细胞增多症、继发性(反应性)高嗜酸粒细胞增多症、原发性(克隆性)高嗜酸粒细胞增多症和特发性高嗜酸粒细胞增多症等,建议参照嗜酸粒细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)^[38]中的相应诊断标准进行鉴别诊断。

3. 其他血管炎:(1)肉芽肿性多血管炎:既往称为韦格纳肉芽肿,是一种坏死性肉芽肿性血管炎,病

变累及全身小动脉、静脉及毛细血管,上下呼吸道及肾脏最易受累。该病无喘息样症状,外周血嗜酸粒细胞增高不明显,主要是 c-ANCA 和(或)抗 PR3-ANCA 阳性,X 线胸片特征性表现包括结节、空洞,且表现为多形、多变,活检组织病理可见少量嗜酸粒细胞。(2)显微镜下多血管炎:主要累及小血管的系统性坏死性血管炎,可侵犯肾脏、皮肤和肺等脏器的小动脉、微动脉、毛细血管和小静脉,常表现为坏死性肾小球肾炎和肺毛细血管炎。无明显喘息症状,外周血嗜酸粒细胞无明显增高,p-ANCA 和(或)抗 MPO-ANCA 阳性,且阳性率高于 EGPA。活检组织病理无嗜酸粒细胞浸润和肉芽肿病变。(3)结节性多动脉炎:是一种累及中、小动脉的坏死性血管炎,多以皮疹和周围神经系统损害为主,几乎不累及肺部,无哮喘的典型临床表现。肾脏受累以肾脏动脉受损为主,肾小球几乎不受累,因此临床无肾小球肾炎的表现。外周血嗜酸粒细胞比例增高不明显,ANCA 阴性,病理活检以非肉芽肿性血管炎表现为主。

四、治疗

EGPA 的治疗取决于疾病的严重程度、受累的器官、病情是否活动等因素。参照全球最新的 EGPA 诊治专家共识 2015 年版中的 22 条推荐标准^[31],活动期全身型 EGPA 定义为新出现或复发或恶化的 EGPA[不包括哮喘和(或)耳鼻咽喉部表现],需要添加或增加激素用量和(或)添加或更换其他免疫抑制剂^[31]。参照我国支气管哮喘防治指南 2016 年版^[39],活动期局限型 EGPA 的定义为喘息、咳嗽、胸闷等症状加重,并伴有呼气峰流速下降和(或)外周血嗜酸粒细胞升高。

EGPA 患者的预后与最初治疗方案相关。制定治疗方案前要先进行 5 因子评分以评估是否存在预后不良的因素。5 因子评分:0 分:EGPA 患者可使用激素控制症状; ≥ 1 分:建议激素和免疫抑制剂联合治疗^[38,40]。总体治疗方案分为诱导缓解和维持治疗 2 个阶段。缓解的定义为临床表现[除哮喘和(或)耳鼻咽喉部表现]消失。诱导缓解治疗方案主要包括激素和(或)免疫抑制剂(如环磷酰胺),诱导缓解治疗的疗程目前尚无定论;病情达到缓解后,维持治疗推荐使用硫唑嘌呤或甲氨蝶呤,维持治疗疗程尚无定论,2015 年全球 EGPA 诊治专家共识推荐的治疗时间为疾病达到缓解后至少 24 个月。

1. 激素治疗:是治疗 EGPA 的基础药物,有危及生命的脏器受累时建议采用甲泼尼龙冲击疗法

(500~1 000 mg, 静脉注射, 连续 3 d)。对有严重器官受累表现的患者, 建议的激素剂量为泼尼松 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或等效剂量的其他糖皮质激素。对于无危及生命及无严重器官受累表现的 EGPA 患者, 可考虑单用激素治疗。诱导治疗阶段建议激素(如泼尼松)的起始剂量为 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 4~6 周后逐渐减量(理想状态 3 个月后减至 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 6 个月后减至 $0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 至最小有效剂量, 若有可能, 直至停用。

2. 激素联合免疫抑制剂治疗: 对危及生命和(或)5 因子评分 ≥ 1 分或有严重器官受累的患者[如严重心脏、胃肠道、中枢神经系统、严重外周神经病变、严重眼部病变、肺泡出血和(或)肾小球肾炎等]应采用激素联合免疫抑制剂(如环磷酰胺)进行诱导缓解治疗。需要注意的是, 严重肺泡出血、眼部病变、暴发性的多发性单神经炎等可危及生命和(或)导致严重功能障碍, 尽管这些表现未被列入 5 因子评分评价体系, 但仍建议联合免疫抑制剂(如环磷酰胺)治疗。环磷酰胺连续口服($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)或静脉冲击治疗可能同样有效。静脉冲击的建议疗法为前 3 次每 2 周给药 1 次, 每次 15 mg/kg 或 0.6 g/m^2 , 最大剂量为 1.2 g/次 ; 以后每 3 周冲击 1 次, 每次 15 mg/kg 或 0.7 g/m^2 , 共 3~6 次^[31]。使用时要注意根据肾功能调节环磷酰胺的剂量, 观察其不良反应(如对卵巢功能的抑制、粒细胞减少等)。

在诱导缓解治疗后建议给予维持治疗(推荐使用硫唑嘌呤或甲氨蝶呤), 以避免复发并减少激素用量。硫唑嘌呤的建议剂量为每日 2 mg/kg , 甲氨蝶呤的剂量建议为每周 $10 \sim 20 \text{ mg}$, 同时补充 $10 \sim 30 \text{ mg}$ 叶酸。维持治疗的疗程尚无定论, 根据 2015 年全球 EGPA 诊治专家共识的推荐, 至少应为 24 个月。

对于无危及生命和(或)严重器官受累表现者可单用激素治疗, 若患者不能在 3~4 个月内将激素减至 $< 7.5 \text{ mg/d}$ 时, 可考虑添加免疫抑制剂^[31]; 对于复发的 EGPA 患者也要考虑添加免疫抑制剂。

3. 靶向治疗药物: 美泊利单抗(Mepolizumab)是 IL-5 受体拮抗剂, 可在有效降低外周嗜酸性粒细胞的同时显著降低激素治疗剂量^[41-42]。利妥昔单抗(Rituximab)是 CD₂₀ 单克隆抗体, 对 ANCA 阳性、有肾脏受累或难治性病例可考虑使用^[42-43]。奥马珠单抗(Omalizumab)是重组人源化抗 IgE 单克隆抗体, 可与血清中的游离 IgE 特异性结合, 剂量依赖性

降低游离 IgE 水平, 减少 EGPA 患者喘息和(或)鼻窦相关症状, 减少激素的剂量^[44]。靶向治疗药物对于 EGPA 的疗效目前仅有小样本的临床研究数据支持^[4, 41, 43-43, 46-48]。

4. 其他及吸入性药物治疗: EGPA 具有和哮喘相似的呼吸道表现和病理生理学特点, 需要同时给予局部治疗。通常按照重症哮喘的治疗方案(GINA 4~5 级的治疗): 推荐使用高剂量吸入激素和支气管舒张剂(β_2 -受体激动剂)的复方制剂, 如布地奈德/福莫特罗、倍氯米松/福莫特罗、氟替卡松/沙美特罗等, 大部分患者需要持续吸入治疗。对于有哮喘表现的患者还可考虑联合白三烯受体拮抗剂(如孟鲁司特钠等)、茶碱缓释制剂、抗胆碱能药物(如噻托溴铵等)治疗, 有助于缓解喘息症状, 改善肺通气功能。文献报道, 白三烯受体拮抗剂的使用与 EGPA 发病相关^[49], 但因研究缺乏严谨的设计, 暂不作为限制 EGPA 患者使用白三烯受体拮抗剂的理论依据^[50]。

5. 其他治疗: (1) 血浆置换: 血浆置换治疗 EGPA 的疗效存在争议, 但对 ANCA 阳性的急性进展性肾小球肾炎或肺-肾综合征的患者建议使用^[51]。(2) 静脉注射免疫球蛋白: 可作为激素和(或)其他免疫抑制剂疗效不佳且对其他治疗无效的 EGPA 患者或孕妇的二线治疗; 有学者指出, 大剂量免疫球蛋白(2 g/kg)治疗 2~5 d, 每 3~4 周重复使用, 具有一定疗效^[6, 52]; 在药物引起的低丙种球蛋白血症合并严重和(或)反复感染的情况下, 可考虑使用免疫球蛋白替代治疗。(3) α -干扰素: 部分患者可作为二线或三线治疗药物^[53], 具体用法: 重组人干扰素 α -2b, 每周 900 万单位。(4) 鼓励患者接种灭活疫苗和流感、肺炎球菌疫苗; 应用免疫抑制剂和(或)泼尼松 $\geq 20 \text{ mg/d}$ 的患者禁忌接种灭活疫苗。(5) 周围神经受累或运动功能障碍的患者应常规接受物理治疗。

五、预后

EGPA 的预后取决于是否得到早期诊断和及时治疗。早诊断、早治疗可改善预后, 提高患者的生存质量。应用激素或必要时联用免疫抑制剂, 可明显改善 EGPA 患者的预后。EGPA 的 5 年生存率为 $68\% \sim 100\%$ ^[36], 10 年生存率约为 79.4% 。EGPA 首位死亡原因是心力衰竭或心肌梗死, 其次是肾功能衰竭和中枢神经系统病变。哮喘频繁发作及全身血管炎进展迅速者预后不佳。年龄 > 65 岁是高病死率的因素之一, 心肌受累可能降低生存率。

p-ANCA 阳性及周围神经病变可能是疾病复发的危险因素^[54]。

EGPA 虽然是一种临床少见病,但属于系统性疾病,危害严重。目前,国内外对该病的认识不足,如发病机制、病理改变、基因组学、疾病表型的特点及环境影响等。本共识提出了客观存在的局限型 EGPA,大多数局限型 EGPA 常在呼吸专科门诊就诊,常误诊为难治性嗜酸粒细胞性哮喘。

EGPA 最早且最易累及呼吸道和肺脏,但目前尚缺乏敏感性和特异性较高的早期诊断标志物以早期发现 EGPA。肺部相关的临床指标也并未纳入其评估预后的 5 因子评分系统,因此,未来需要进一步制定由呼吸科等多学科参与的诊治规范并探讨其发病机制。

展望未来,我们任重道远,只有收集更多的病例,深入研究,才能发现 EGPA 疾病的本质,为将来的有效防治及专家共识的修订提供理论依据。

执笔人:张清玲(呼吸疾病国家重点实验室 广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院,Email: zqling68@hotmail.com)

撰写组成员(排名不分先后):钟南山、陈荣昌、孙宝清、谢佳星、张清玲、李靖、顾莹莹(呼吸疾病国家重点实验室 广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院);陈萍(沈阳军区总医院呼吸内科);戴冽(中山大学孙逸仙纪念医院风湿科);董亮(山东大学齐鲁医院呼吸与危重症医学科);古洁若(中山大学附属第三医院风湿科);郭雪君(上海交通大学医学院附属新华医院呼吸内科);黄绍光、汤葳(上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸内科);姜林娣(复旦大学附属中山医院风湿科);金美玲(复旦大学附属中山医院呼吸与危重症医学科);孔灵菲(中国医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科);田新平、李菁(北京协和医院风湿免疫科);李洋(哈尔滨医科大学附属第二医院风湿免疫科);厉小梅(中国科学技术大学附属第一医院安徽省立医院风湿科);梁剑波(广州医科大学附属第二医院肾内科);林江涛(北京中日友好医院呼吸与危重症医学科);刘争(华中科技大学同济医学院附属同济医院耳鼻咽喉头颈外科);沈华浩(浙江大学医学院附属第二医院呼吸科);沈平雁(上海交通大学医学院附属瑞金医院肾内科);陶怡、王卓龙(广州医科大学附属第二医院风湿科);王秋萍(南京军区总医院耳鼻咽喉头颈外科);许建名(香港大学深圳医院呼吸内科);叶珊慧(广州医科大学附属第一医院风湿科);曾庆思(广州医科大学附属第一医院放射科);Kian Fan Chung(钟建恒,英国帝国理工大学心肺疾病研究所)

秘书处:黄培楷、黄伟华、赖政道、丘敏枝、梁振宇、王志强、魏书珊(呼吸疾病国家重点实验室 广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院)

志谢:陈启宪(广州市第一人民医院)、陈乐锋和莫颖倩(中山大学孙逸仙纪念医院)、付悦和苏新明(中国医科大学附属第一医院)、华雯(浙江大学医学院附属第二医院)、黄嘉楠和纪宗斐(复旦大学附属中山医院)、金莉(安徽省立医院)、林晓锋(广州医科大学附属第一医院)、刘妙芳(呼吸疾病国家重点实验室 广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院)、刘纳敏(广州医科大学附属第二医院)、

农英和赵青(中日友好医院)、欧昌星(广州医科大学)、邱日皇(江西省赣州市人民医院 南昌大学附属赣州医院)、沈盼晓和张筱娴(呼吸疾病国家重点实验室 广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院)、吴世权(广州市番禺区何贤纪念医院)、杨芳芳(香港大学深圳医院)、杨明灿(中山大学附属第三医院)、张志远(沈阳军区总医院)等参与共识的制定

参 考 文 献

- [1] Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome[J]. Ann Intern Med, 2005, 143(9): 632-638.
- [2] Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angitis, and periarteritis nodosa[J]. Am J Pathol, 1951, 27(2): 277-301.
- [3] 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. DOI: 10.1002/art.37715.
- [4] Mahr A, Guillemin L, Poissonnet M, et al. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate[J]. Arthritis Rheum, 2004, 51(1): 92-99. DOI: 10.1002/art.20077.
- [5] Szczeklik W, Sokolowska BM, Zuk J, et al. The course of asthma in Churg-Strauss syndrome[J]. J Asthma, 2011, 48(2): 183-187. DOI: 10.3109/02770903.2010.551796.
- [6] Ormerod AS, Cook MC. Epidemiology of primary systemic vasculitis in the Australian Capital Territory and south-eastern New South Wales[J]. Intern Med J, 2008, 38(11): 816-823. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2008.01672.x.
- [7] Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term follow up of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(1): 270-281. DOI: 10.1002/art.37721.
- [8] Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists[J]. Am J Med, 2003, 115(4): 284-290.
- [9] Abril A. Churg-strauss syndrome: an update[J]. Curr Rheumatol Rep, 2011, 13(6): 489-495. DOI: 10.1007/s11926-011-0205-7.
- [10] Vaglio A, Casazza I, Grasselli C, et al. Churg-Strauss syndrome[J]. Kidney Int, 2009, 76(9): 1006-1011. DOI: 10.1038/ki.2009.210.
- [11] Baldini C, Talarico R, Della RA, et al. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2010, 36(3): 527-543. DOI: 10.1016/j.rdc.2010.05.003.
- [12] Papadimitraki ED, Kyrmizakis DE, Kritikos I, et al. Ear-nose-throat manifestations of autoimmune rheumatic diseases[J]. Clin Exp Rheumatol, 2004, 22(4): 485-494.
- [13] Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome[J]. Semin Resp Crit Care, 2006, 27(2): 148-157. DOI: 10.1055/s-2006-939518.
- [14] 李国安,蔡柏蓓. 变应性肉芽肿性血管炎 25 例临床分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 35(1): 45-49.
- [15] 吉连梅,贺玲珍,赵东宝. 嗜酸性肉芽肿性多血管炎 23 例临床分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2015, 19(2): 102-105. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2015.02.007.
- [16] Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, et al. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome[J]. Medicine (Baltimore), 1984, 63(2): 65-81.
- [17] Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss

- syndrome (allergic granulomatosis and angiitis) [J]. *Arthritis Rheum*, 1990, 33(8):1094-1100.
- [18] Szczeklik W, Sokołowska B, Mastalerz L, et al. Pulmonary findings in Churg-Strauss syndrome in chest X-rays and high resolution computed tomography at the time of initial diagnosis [J]. *Clin Rheumatol*, 2010, 29(10):1127-1134. DOI:10.1007/s10067-010-4530-3.
- [19] Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(6):1011-1017. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201531.
- [20] Neumann N, Manger B, Schmid M, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis [J]. *Medicine*, 2009, 88(4):236-243. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181af35a5.
- [21] Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, et al. Churg-Strauss syndrome [J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(4):341-348. DOI:10.1016/j.autrev.2014.12.004.
- [22] Vaglio A, Corradi D, Ronda N, et al. Large Bowel Obstruction Heraldng Churg-Strauss Syndrome [J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(3):562-563. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04105.x.
- [23] Sironen RK, Seppä A, Kosma VM, et al. Churg-Strauss syndrome manifested by appendicitis, cholecystitis and superficial micronodular liver lesions—an unusual clinicopathological presentation [J]. *J Clin Pathol*, 2010, 63(9):848-850. DOI: 10.1136/jcp.2010.078279. Epub 2010 Jul 29.
- [24] Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients [J]. *Medicine*, 1999, 78(1):26-37. DOI: 10.1097/00005792-199901000-00003.
- [25] Sinico RA, Toma LD, Radice A. Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis [J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(4):477-482. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.08.006.
- [26] Ramakrishna G, Midthun DE. Churg-Strauss syndrome [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001, 86(6):603-613. DOI:10.1016/S1081-4206(10)62286-7.
- [27] Marzano AV, Vezzoli P, Berti E. Skin involvement in cutaneous and systemic vasculitis [J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(4):467-476. DOI:10.1016/j.autrev.2012.08.005.
- [28] Hellmich B, Ehlers S, Csernok E, et al. Update on the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2003, 21(6 Suppl 32):S69-77.
- [29] 李杰, 张黎明, 赵雯, 等. 嗜酸性肉芽肿性血管炎 43 例临床分析 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(10):787-791. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.10.008.
- [30] Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients [J]. *Medicine*, 1996, 75(75):17-28.
- [31] Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management [J]. *Eur J Intern Med*, 2015, 26(7):545-553. DOI:10.1016/j.ejim.2015.04.022.
- [32] Ruie F, Wenbing X, Juhong S, et al. Pathological and High Resolution CT Findings in Churg-Strauss Syndrome [J]. *Chin Med Sci J*, 2011, 26(1):1-8.
- [33] Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(5):602-615. DOI:10.1164/rccm.9120-11ST.
- [34] Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 57(4):686-693. DOI:10.1002/art.22679.
- [35] 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. DOI:10.1097/MD.0b013e318205a4c6.
- [36] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 变应性支气管哮喘曲霉病诊治专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(34):2650-2656. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.34.003.
- [37] 中华医学会呼吸病学分会感染学组, 中华结核和呼吸杂志编辑委员会. 肺真菌病诊断和治疗专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(11):821-834.
- [38] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 嗜酸粒细胞增多症诊断与治疗中国专家共识 (2017 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(7):561-565. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.07.001.
- [39] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (2016 年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(9):675-697. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.09.007.
- [40] Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2007, 19(1):25-32. DOI:10.1097/BOR.0b013e3280119854.
- [41] Cartinceba R, Keogh KA, Specks U, et al. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(9):2865-2871. DOI: 10.1093/ndt/gfq852.
- [42] Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(20):1921-1932. DOI: 10.1056/NEJMoal702079.
- [43] Winchester DE, Jacob A, Murphy T. Omalizumab for asthma [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(12):1281-1282. DOI:10.1056/NEJMc061914.
- [44] Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(7):2156-2168. DOI:10.1002/art.24637.
- [45] Jachiet M, Samson M, Cottin V, et al. Anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in refractory and relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: data from 17 patients [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(9):2274-2282. DOI:10.1002/art.39663.
- [46] 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. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.03.028.
- [47] Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma [J]. *Allergy*, 2005, 60(3):302-308. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00770.x.
- [48] Giavinbianchi P, Agondi R, Kalil J. One year administration of anti-IgE to a patient with Churg-Strauss syndrome [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2007, 144(2):155-158. DOI: 10.1159/000103228.
- [49] Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma [J]. *Chest*, 2000, 117(3):708-713.
- [50] Donohue JF. Montelukast and Churg-Strauss syndrome [J]. *Chest*, 2001, 119(2):668.
- [51] Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of

- plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(7):2180-2188. DOI:10.1681/ASN.2007010090.
- [52] Armentia A, Fernández A, Sánchez P, et al. Asthma and vasculitis. Response to intravenous immunoglobulins[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 1993, 21(2):47-52.
- [53] Seeliger B, Förster M, Happe J, et al. Interferon- α for Induction and Maintenance of Remission in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: a Single-center Retrospective Observational Cohort Study[J]. J Rheumatol, 2017, 44(6):806-814. DOI:10.3899/jrheum.160907.
- [54] Samson M, Puéchal X, Devilliers H, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials[J]. J Autoimmun, 2013, 43(8):60-69. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.03.003.

(收稿日期:2017-09-28)

(本文编辑:李文慧)

· 读者· 作者· 编者 ·

本刊对论文中有关统计学表达的要求

统计学符号:按 GB 3358-82《统计学名词及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体排印。加工时应注明“英大斜”、“英小斜”等。常用:(1)样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} (中位数仍用 M);(2)标准差用英文小写 s ;(3)标准误用英文小写 s_x ;(4) t 检验用英文小写 t ;(5) F 检验用英文大写 F ;(6)卡方检验用希腊文小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 r ;(8)自由度用希腊文小写 ν ;(9)概率用英文大写 P (P 值前应给出具体检验值,如 t 值、 χ^2 值、 q 值等)。概率数值用小数表示,不用百分数。例如: $P < 0.05$,不用 $P < 5\%$ 。

研究设计:应告知研究设计的名称和主要做法。例如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究)、实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等)、临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(QR)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计学分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系作出全面、合理的解释和评价。

统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时,应表述为对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计学分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如: $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等);在用不等式表示 P 值的情况下,一般选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 三种表达方式即可满足需要,无需再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出 95% 可信区间。