

综述

单核-巨噬细胞在抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎中作用的研究进展

安晓宁, 陈永熙

上海交通大学医学院附属瑞金医院肾内科, 上海 200025

[摘要] 抗中性粒细胞胞浆抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 相关性血管炎 (ANCA associated vasculitis, AAV) 是一类累及全身多系统的自身免疫性疾病。AAV 以小血管壁的炎症或纤维素样坏死为病理基础, 可累及多个器官系统, 严重时危及生命。单核-巨噬细胞是机体固有免疫系统中重要的细胞组分, 包括血液中的单核细胞和组织中固定或游走的巨噬细胞。在不同组织器官中的单核-巨噬细胞参与 AAV 发病和疾病进展。文章就单核-巨噬细胞在 AAV 中的研究进展予以综述。

[关键词] 抗中性粒细胞胞浆抗体; 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎; 单核细胞; 巨噬细胞

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.01.020 **[中图分类号]** R392.12 **[文献标志码]** A

Recent advances in role of monocyte-macrophage in anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis

AN Xiao-ning, CHEN Yong-xi

Department of Nephrology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis (AAV) constitutes a group of autoimmune diseases with poor prognosis. Inflammation and fibrinoid necrosis of the small vessels are the pathological features of the disease, and many organs and systems can be involved. Monocyte-macrophages are important to innate immune system. Monocyte-macrophage can respond rapidly to inflammation and participate in the progression of AAV. Recently, the role of monocyte-macrophage in AAV has been studied with great detail. This article reviews recent research progress of monocyte-macrophage in AAV so as to further understand the disease.

[Key words] anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA); ANCA associated vasculitis; monocyte; macrophage

抗中性粒细胞胞浆抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 相关性血管炎 (ANCA associated vasculitis, AAV) 是一类累及全身多系统的自身免疫性疾病, 以小血管壁的炎症及纤维素样坏死为主要病理特征。在 AAV 患者中, ANCA 致病靶抗原主要为髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 和蛋白酶 3 (proteinase 3, PR3), 在中性粒细胞初级颗粒和单核细胞过氧化物酶阳性的颗粒中均有表达。除此之外, 弹性蛋白酶、乳铁蛋白、阳离子蛋白及人溶酶体相关膜蛋白 2 与 ANCA 也存在反应性^[1]。AAV 包括肉芽肿性多血管炎 (granulomatosis with polyangiitis, GPA)、显微镜下多血管炎 (microscopic

polyangiitis, MPA) 和嗜酸性肉芽肿性多血管炎 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)^[2]。

AAV 非罕见病, 其发病与遗传、感染、药物等多种因素有关。全基因组关联研究显示 AAV 与遗传因素有关^[3-4], 如 PR3-ANCA 血管炎发病主要与 *HLA-DP*、*PRTN3* 及 *SERPINA1* 等基因相关, 而 MPO-ANCA 血管炎则与 *HLA-DQ* 多态性相关。此外, 感染诱发的自身抗原互补肽和分子模拟^[5-6] 可在炎症状态下诱导 ANCA 产生。AAV 在病变早期不典型, 若未得到及时诊治, 预后差且死亡率高。研究数据表明, AAV 患者的 5 年存活率为 75% 左右^[7-12]。传统理论认为 AAV 发病与中性粒细胞密切相关, 研究^[13-14]

[基金项目] 国家自然科学基金 (81470041, 81000285)。

[作者简介] 安晓宁 (1994—), 女, 硕士生; 电子信箱: anxiaoning@sjtu.edu.cn。

[通信作者] 陈永熙, 电子信箱: rickychen@sjtu.edu.cn。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81470041, 81000285)。

[Corresponding Author] CHEN Yong-xi, E-mail: rickychen@sjtu.edu.cn。

还表明单核-巨噬细胞在 AAV 的发病过程中也发挥了重要作用。本文主要围绕单核-巨噬细胞在 AAV 发病中作用及可能机制进行综述, 为进一步认识本病提供基础。

1 单核-巨噬细胞概述

1.1 单核细胞与巨噬细胞分类及特点

单核细胞发育自骨髓, 在集落刺激因子作用下, 进入外周血液循环, 发育为成熟单核细胞。根据表面标志及其表达量的不同, 发育结果亦有差异, 在人体内根据表面分化抗原 CD14 和 CD16 分子表达强度的不同分为 3 类: 经典型 ($CD14^{hi}CD16^{neg/low}$)、中间型 ($CD14^{hi}CD16^{hi}$) 及非经典型 ($CD14^{low}CD16^{hi}$); 而在小鼠体内, 单核细胞的标志性分子为 LY6C, LY6C 高表达和 LY6C 低表达的单核细胞分别对应人单核细胞中的经典型和中间型^[15]。人单核细胞中经典型占多数, 在促炎反应和抗菌作用中起重要作用; 中间型具有促炎作用, 而非经典型具有血管巡视和抗病毒的功能。单核细胞在生理或病理条件下可分化为树突细胞或巨噬细胞, 其中经典型单核细胞是树突细胞的主要来源, 但所有的亚型都能分化为巨噬细胞^[16]。

巨噬细胞是固有免疫的重要成分, 属于髓系免疫细胞, 位于全身各组织。根据激活方式, 分为经典激活巨噬细胞 (classic macrophage, M1 巨噬细胞) 和替代激活巨噬细胞 (alternative macrophage, M2 巨噬细胞)。M1 巨噬细胞促进组织损伤, M2 巨噬细胞则可促进组织修复。在刺激因子作用下, M2 巨噬细胞又可分为 M2a、M2b、M2c 巨噬细胞 3 种亚型。巨噬细胞具有强大的吞噬功能, 可吞噬内源或外源性致病物质, 加工提呈抗原, 同时分泌多种酶、细胞因子等, 广泛参与抗感染、抗肿瘤、组织修复及免疫调节等。

1.2 单核细胞分化与巨噬细胞极化

$CD14^{+}$ 及 $LY6C^{+}$ 单核细胞具有迁移能力。机体处于稳态环境时, 单核细胞可不分化为巨噬或树突细胞而迁移到淋巴或非淋巴器官, 同时转录模式发生改变。发生炎症或损伤时, 单核细胞迁移活动显著增强, 获得合成分泌炎症介质的能力, 转变为巨噬细胞, 称为炎症巨噬细胞。此外, 多数组织在正常条件下同样存在巨噬细胞群体, 在特定组织内具有特定名字, 如库普弗细胞、肺泡巨噬细胞、小胶质细胞等。早期认为, 这些组织特异性巨噬细胞由骨髓源性单核细胞发育而来; 近来研究^[17]表明, 这些细胞起源于胚胎形成期, 出生后主要通过自我更新维持细胞数量, 其产生和维持与持续造血无关。

巨噬细胞极化是指巨噬细胞在特定空间和时间点被激活, 表现不同表型及功能, 不同微环境可极化为不同表型和功能的巨噬细胞^[18-20]。M1 细胞可被干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 或脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 等细胞因子激活, 释放多种致炎因子, 如 TNF- α 、白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6)、IL-12、精氨酸酶-1 (arginase-1, Arg-1) 等。Arg-1 代谢可产生高水平的诱导性一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)。M2 细胞可由 IL-1 β 、IL-13 等因子刺激后产生, 表达 IL-1、IL-10、Arg-1、CD206、CD68、CD86、CD163、甘露糖受体等。根据刺激因子的不同, M2 型细胞进一步分为多种亚型, 包括 IL-4 或 IL-13 诱导的 M2a, 免疫复合物及部分 Toll 样受体 (Toll like receptor, TLR) 配体诱导的 M2b, IL-10、糖皮质激素或开环甾体类激素诱导的 M2c。

2 单核-巨噬细胞与 AAV 研究进展

2.1 单核细胞与 AAV

2.1.1 单核细胞表达 ANCA 抗原 ANCA 抗原不仅表达在中性粒细胞胞浆, 也表达在单核细胞过氧化物酶阳性的溶酶体中^[1]; 炎症时单核细胞抗原表达增加。体外研究^[21]表明, 用 TNF- α 刺激单核细胞, 其表达 MPO 及 PR3 增加; 用 MPO-ANCA 孵育单核细胞, 裂解细胞后上清液中游离 MPO 减少, 同时伴随膜表面 MPO 表达升高^[22], 说明在 ANCA 作用下胞浆内 MPO 向膜上转移。在 3 种单核细胞亚型中, 中间型单核细胞较其他两型数量显著增加, MPO 和 PR3 优先在中间型单核细胞中表达, 表明中间型单核细胞在疾病进展中可能发挥了较为重要的作用^[23]。

2.1.2 单核细胞参与 AAV 组织损伤及炎症反应 在体内, AAV 患者单核细胞黏附分子表达增加^[24]; 在体外, ANCA 可刺激单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、IL-8、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 及其他促炎因子的产生增加^[21, 25-26]。MPO-ANCA 使单核细胞在 LPS 刺激下产生的 IL-10 水平下降^[22]; 由于 IL-10 抗炎作用明确, 提示 ANCA 可能通过减少抗炎 IL-10 分泌来促进炎症进展。动物实验^[27]的结果也支持单核细胞参与 AAV 进程的观点, 单核细胞耗竭及 MPO-ANCA 被动转移模型表明, 单核细胞耗竭可显著减少肾脏肾小球坏死和新月体形成, 并减少单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞在肾脏组织中的浸润。

2.1.3 ANCA 刺激单核细胞效应 在 ANCA 刺激单核细胞释放 IL-8 的研究中, 与完整的 PR3-ANCA 相比, Fab 及

F(ab')₂ 不能诱导 IL-8 释放^[25], 提示 Fc 段在 PR3-ANCA 激活单核细胞释放 IL-8 中的重要性, 这一结果与单核细胞 Fcγ 受体交联可诱导 IL-8 释放的研究结果一致^[25, 28]。在 ANCA 诱导单核细胞形成 ROS 的研究中, ANCA 的 F(ab')₂ 段诱导单核细胞形成 ROS 的能力与完整 ANCA 相比无明显差异, 而用 Fcγ 受体抗体预处理单核细胞后, ROS 的形成下降^[21], 表明 Fcγ 交联在细胞激活中的重要性。然而, 以上研究表明, F(ab')₂ 在单核细胞激活中的作用存在争议。在 AAV 与 TLR 的研究中, AAV 患者的单核细胞表达 TLR2 和 TLR4 的水平升高, 而 ANCA 体外刺激正常单核细胞未见 TLR 表达的明显变化^[29]。由于 TLR 信号通路在感染中发挥重要作用, 提示 AAV 中单核细胞的激活可能与体内炎症有关, 并通过 TLR 通路导致进一步损伤。

2.2 巨噬细胞与 AAV

肾脏是 AAV 常见受累器官之一, 在肾活检标本中可发现大量巨噬细胞浸润^[30], 且巨噬细胞主要浸润在肾小球中。这些结果表明巨噬细胞可能在肾损害中发挥重要作用。此外, 炎症肾组织中可检测到巨噬细胞增殖标志物, 说明除炎症募集之外, 细胞增殖也是造成局部巨噬细胞浸润的原因之一, 炎症部位巨噬细胞增殖可能是损伤加重的重要机制^[31]。

2.2.1 巨噬细胞释放 MPO 参与 AAV 组织损伤 单核细胞对 ANCA 有反应性, 但巨噬细胞经 ANCA 作用无反应性。正常人外周血单核细胞有明确的抗 MPO-ANCA 和抗 PR3-ANCA 胞浆染色。而体外培养的单核细胞在分化为巨噬细胞时逐渐失去了与抗 MPO-ANCA 和抗 PR3-ANCA 的反应性^[32]。肺泡巨噬细胞和腹腔巨噬细胞为成熟的组织巨噬细胞, 二者均不与 MPO-ANCA 或 PR3-ANCA 反应。这些结果表明, ANCA 只能与单核细胞直接相互作用, 不能与成熟的巨噬细胞直接作用。可能在 AAV 早期, ANCA 激活了单核细胞及早期巨噬细胞诱发炎症。

另一项关于 MPO 参与 ANCA 相关肾小球肾炎的研究显示肾组织中部分巨噬细胞表达释放 MPO, 通过 CD68 与染色质成分共定位证实了中性粒细胞弹性蛋白酶阴性的胞外陷阱样结构为巨噬细胞来源, 即巨噬细胞参与形成巨噬细胞胞外陷阱 (macrophage extracellular trap like structures, METs)^[33]。MPO 具有生物活性, 对周围组织可产生氧化损伤^[34], 在 ANCA 被动诱导肾小球损伤的动物模型中, MPO 敲除小鼠由于缺乏与 ANCA 相互作用的自身靶抗原, 肾小球损伤明显减轻^[35]。以上研究表明, 由单核细胞分化而来的巨噬细胞仍可表达释放具有活性的

MPO, 但此时的 MPO 不再与 ANCA 反应, 而是在胞外直接造成损害或通过形成 METs 参与损伤。

2.2.2 巨噬细胞极化与 AAV 在 AAV 炎症微环境中, 巨噬细胞可极化为多种表型和功能不同的亚型, 在 AAV 进展中发挥不同作用。巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony stimulatory factor, M-CSF) 是单核细胞和巨噬细胞生存分化的关键因子, 研究^[36]显示, 抗 MPO-ANCA 通过增加 M-CSF 表达, 促进单核细胞存活和向巨噬细胞分化, 且 CD206 表达增加, 表明巨噬细胞具有 M2 表型。新月体肾炎活动期, 发现大量 CD163⁺ 细胞, 且 CD163⁺ 细胞与新月体百分率、肾小球滤过率、蛋白尿密切相关^[37], 提示 M2 巨噬细胞参与肾功能不全、新月体肾小球肾炎的发生。AAV 患者血清可诱导巨噬细胞向 M2c 极化^[38], 已知 M2c 细胞能有效吞噬凋亡细胞, 因此 AAV 中 M2c 表达增高可能与组织在疾病中损伤修复有密切关系。

2.2.3 生物标志物与 AAV 巨噬细胞迁移抑制因子 (migration inhibitory factor, MIF) 是巨噬细胞释放的一种炎症介质。MIF 在一些自身免疫性疾病中的作用已经得到证实, 循环中 MIF 水平与 AAV 活动密切相关。MIF 在体内具有趋化作用, 特别是促进中性粒细胞向炎症部位迁移。研究^[39]证实 MIF 通过增加 ANCA 抗原易位来激活中性粒细胞, 导致呼吸爆发和脱颗粒, 提示 MIF 阻断是控制 ANCA 激活中性粒细胞所致炎症损伤的潜在治疗靶点。

单核-巨噬细胞浸润肾小球和间质在肾血管炎发病中具有作用, 细胞浸润强度与疾病的严重程度有关。趋化因子特别是 MCP-1, 对单核-巨噬细胞有较强的体内外趋化作用^[40]。MCP-1 在血管炎患者肾活检中表达增加。在 AAV 中, 活动性肾炎患者尿 MCP-1 水平显著高于无肾损害者, 治疗后尿 MCP-1 水平明显下降, 且尿 MCP-1 与肾小球巨噬细胞浸润之间存在显著相关性^[41]。此外, MCP-1 还被证明是鉴别 AAV 活动性肾损害和缓解期较好的尿标志物之一^[42]。

CD163 是单核-巨噬细胞谱系高度特异的标志物, 尿可溶性 CD163 (usCD163) 水平升高与肾巨噬细胞浸润密切相关。研究^[43]表明在小血管炎中, 活动性肾小球肾炎患者 usCD163 水平明显升高; 但在活动期肾血管炎患者中, 仍有部分患者表现为阴性。将 usCD163 和尿单核细胞趋化蛋白-1 (urinary monocyte chemoattractant protein-1, uMCP-1) 及蛋白尿结合在一起有助于诊断 AAV 隐匿性肾脏病变, 提高诊断准确性^[44]。另有研究^[45]认为, 尿中 CD4⁺ 效应记忆 T 细胞增多反映了活动性肾血管炎疾病, 故 T 细胞活化标志物被认为是潜在的疾病活动标志物, 如 CD25, 可将其与 CD163 进行联合检测。结果表明, 尿可溶性 CD25

(usCD25) 和血可溶性 CD25 (ssCD25) 在 AAV 患者活动性肾血管炎的检测中起到了补充 usCD163 的作用, 两者水平的升高反映了 AAV 患者肾血管炎的早期发展, 对早期诊断活动性肾血管炎具有重要的临床意义。

3 单核-巨噬细胞为靶点的 AAV 的治疗进展

随着单核-巨噬细胞参与 AAV 发展的证据增多, 近年来针对单核-巨噬细胞及其衍生因子的治疗方法成为了研究热点。

单核细胞在 AAV 缓解期存在持续活化, 阻断其持续活化的治疗对维持期 AAV 患者的缓解有益。CD14 为单核细胞重要的标志分子, 钙卫蛋白 (calprotectin) 可由单核-巨噬细胞产生, 在 AAV 患者中其水平升高可导致肾功能恶化、ANCA 表达增加^[46]。研究发现两者参与了感染和自身免疫之间免疫应答的相互干扰, 可能在 AAV 的炎症放大过程中起着关键作用。在 AAV 缓解期, 2 种分子都处于上调状态^[47-48], 抗 CD14 单克隆抗体可作为减轻炎症方法^[49], 在 AAV 中的作用有待进一步研究。研究^[50]发现活动性 AAV 患者血清钙卫蛋白升高, 缓解期下降但未达到正常水平时提示存在亚临床炎症。在 AAV 常规治疗方法中, 监测血清钙卫蛋白变化有助于预测 AAV 的缓解后复发^[51]。使用利妥昔单抗治疗的 AAV 患者, 若治疗早期未能控制钙卫蛋白使其下降则复发率明显升高; 对 PR3-ANCA 患者的分析表明, 治疗期间未复发的患者血清钙卫蛋白水平在免疫抑制治疗早期显著降低。由于利妥昔单抗越来越多地用于 PR3-ANCA 阳性患者复发时的缓解诱导, 钙卫蛋白水平可能有助于确定需要强化或长期治疗的患者。

除单核细胞外, 针对其衍生细胞因子的治疗是另一种有效方法。在 AAV 患者血清及活动部位中单核细胞产生的 IL-6 表达升高, 而研究发现 IL-6 受体的单克隆抗体对伴有过敏或难治性患者有效^[52]。IL-1 和 TNF- α 均参与 AAV 病理过程。ANCA 相关肾小球肾炎活检中活化的单

核-巨噬细胞 TNF- α 和 IL-1 染色阳性^[53], 2 种细胞因子均能介导实验性新月体性肾炎肾小球损伤。可用 IL-1 受体拮抗剂或 TNF- α 阻断剂来治疗疾病^[54]。在吞噬细胞 NADPH 氧化酶 (phagocyte NADPH oxidase, Phox) 缺乏小鼠的实验中, IL-1 受体阻断剂 Anakinra 显著降低了 ANCA 诱导的坏死性新月体性肾炎的病理损伤及炎症细胞的浸润^[55]。在 ANCA 作用下, 敲除 Phox 可促进单核细胞浸润及炎症因子释放, 并加重病变。因此, 这项研究提示我们 IL-1 受体阻断剂对活动性 AAV 可能是潜在的治疗手段。关于 TNF- α 阻断剂在 AAV 及肾小球肾炎中的作用存在一些争议。在韦格纳肉芽肿依那西普试验 (Wegener's granulomatosis etanercept trial, WGET) 中, 与标准疗法相比, 联合依那西普治疗没有任何获益^[56]。此外, 自 TNF 阻断剂引入以来, 陆续有药物性血管炎报道出现。由于这些原因, 有学者认为抗 TNF- α 治疗 AAV 并不是值得推广的方法^[57]。然而, 应考虑到每种疗法都有其局限性, 特别在 WGET 研究中, 在中重度患者中使用依那西普疗效不佳可能是由于这部分患者对常规治疗反应好, 故抗 TNF- α 疗效不明显。因此, 抗 TNF- α 治疗仍有可能在 AAV 的治疗中发挥作用, 可能对难治性 AAV, 或者在诱导期作为一种类固醇保护剂使用^[58]。

4 展望

单核-巨噬细胞是机体重要的免疫细胞, 单核细胞内含有 ANCA 靶抗原, 通过与 ANCA 相互反应, 参与 AAV 的发生和发展。在炎症因子作用下, 单核细胞表面 PR3 及 MPO 的表达增加, 但是否直接导致循环中 ANCA 的增加, 有待进一步研究证实。巨噬细胞在成熟过程中失去与 ANCA 直接反应的能力, 通过与炎症微环境相互作用, 极化为不同亚型, 其中 M2 型巨噬细胞在 AAV 以及 ANCA 相关肾损害中发挥优势作用。此外, 与单核-巨噬细胞相关的一些分子参与了 AAV 的发展, 有望成为诊断指标或治疗靶点。

参·考·文·献

- [1] Calafat J, Goldschmeding R, Ringeling PL, et al. *In situ* localization by double-labeling immunoelectron microscopy of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in neutrophils and monocytes[J]. Blood, 1990, 75(1): 242-250.
- [2] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides[J]. Arthritis Rheumatol, 2013, 65(1): 1-11.
- [3] 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.
- [4] Merkel PA, Xie G, Monach PA, et al. Identification of functional and expression polymorphisms associated with risk for antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis[J]. Arthr Rheum, 2017, 69(5): 1054-1066.
- [5] Kain R, Exner M, Brandes R, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis[J]. Nat Med, 2008, 14(10): 1088-1096.
- [6] Pendergraft WF 3rd, 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.
- [7] Chen YX, Yu HJ, Ni LY, et al. Propylthiouracil-associated antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive vasculitis: retrospective study of 19 cases[J].

- J Rheumatol, 2007, 34(12): 2451-2456.
- [8] Chen YX, Yu HJ, Zhang W, et al. Analyzing fatal cases of Chinese patients with primary antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated renal vasculitis: a 10-year retrospective study[J]. Kidney Blood Press Res, 2008, 31(5): 343-349.
- [9] Chen YX, Zhang W, Chen XN, et al. Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated renal vasculitis versus primary ANCA-associated renal vasculitis: a comparative study[J]. J Rheumatol, 2012, 39(3): 558-563.
- [10] Chen YX, Chen N. Pathogenesis of rapidly progressive glomerulonephritis: what do we learn?[J]. Contrib Nephrol, 2013, 181: 207-215.
- [11] Chen YX, Zhang W, Chen XN, et al. Clinical analysis of ANCA-associated renal vasculitis patients with chronic *Dialysis*[J]. Clin Exp Rheumatol, 2014, 32(3 Suppl 82): S5-S10.
- [12] Chen YX, Xu J, Pan XX, et al. Histopathological classification and renal outcome in patients with antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated renal vasculitis: a study of 186 patients and metaanalysis[J]. J Rheumatol, 2017, 44(3): 304-313.
- [13] Jennette JC, Falk RJ. ANCAs are also antimonocyte cytoplasmic autoantibodies[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(1): 4-6.
- [14] Chen YX, Chen XN. Antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated glomerulonephritis: from bench to bedside[J]. Chronic Dis Transl Med, 2018, 4(3): 187-191.
- [15] Ingersoll MA, Spanbroek R, Lottaz C, et al. Comparison of gene expression profiles between human and mouse monocyte subsets[J]. Blood, 2010, 115(3): e10-e19.
- [16] Boyette LB, Macedo C, Hadi K, et al. Phenotype, function, and differentiation potential of human monocyte subsets[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0176460.
- [17] Yona S, Kim KW, Wolf Y, et al. Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis[J]. Immunity, 2013, 38(1): 79-91.
- [18] Murray PJ. Macrophage polarization[J]. Annu Rev Physiol, 2017, 79: 541-566.
- [19] Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(12): 958-969.
- [20] Mantovani A, Sica A, Sozzani S, et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization[J]. Trends Immunol, 2004, 25(12): 677-686.
- [21] Weidner S, Neupert W, Goppelt-Strube M, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce human monocytes to produce oxygen radicals *in vitro*[J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(7): 1698-1706.
- [22] Popat RJ, Hakki S, Thakker A, et al. Anti-myeloperoxidase antibodies attenuate the monocyte response to LPS and shape macrophage development[J]. JCI Insight, 2017, 2(2): e87379.
- [23] O'Brien EC, Abdulahad WH, Rutgers A, et al. Intermediate monocytes in ANCA vasculitis: increased surface expression of ANCA autoantigens and IL-1 β secretion in response to anti-MPO antibodies[J]. Sci Rep, 2015, 5: 11888.
- [24] Haller H, Eichhorn J, Pieper K, et al. Circulating leukocyte integrin expression in Wegener's granulomatosis[J]. J Am Soc Nephrol, 1996, 7(1): 40-48.
- [25] Ralston DR, Marsh CB, Lowe MP, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce monocyte IL-8 release. Role of surface proteinase-3, α 1-antitrypsin, and Fc γ receptors[J]. J Clin Invest, 1997, 100(6): 1416-1424.
- [26] Casselman BL, Kilgore KS, Miller BF, et al. Antibodies to neutrophil cytoplasmic antigens induce monocyte chemoattractant protein-1 secretion from human monocytes[J]. J Lab Clin Med, 1995, 126(5): 495-502.
- [27] Rousselle A, Kettritz R, Schreiber A. Monocytes promote crescent formation in anti-myeloperoxidase antibody-induced glomerulonephritis[J]. Am J Pathol, 2017, 187(9): 1908-1915.
- [28] Marsh CB, Gadek JE, Kindt GC, et al. Monocyte Fc γ receptor cross-linking induces IL-8 production[J]. J Immunol, 1995, 155(6): 3161-3167.
- [29] Tadema H, Abdulahad WH, Stegeman CA, et al. Increased expression of Toll-like receptors by monocytes and natural killer cells in ANCA-associated vasculitis[J]. PLoS One, 2011, 6(9): e24315.
- [30] Aasarød K, Bostad L, Hammerstrøm J, et al. Wegener's granulomatosis: inflammatory cells and markers of repair and fibrosis in renal biopsies: a clinicopathological study[J]. Scand J Urol Nephrol, 2001, 35(5): 401-410.
- [31] Rastaldi MP, Ferrario F, Crippa A, et al. Glomerular monocyte-macrophage features in ANCA-positive renal vasculitis and cryoglobulinemic nephritis[J]. J Am Soc Nephrol, 2000, 11(11): 2036-2043.
- [32] Charles LA, Falk RJ, Jennette JC. Reactivity of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies with mononuclear phagocytes[J]. J Leukoc Biol, 1992, 51(1): 65-68.
- [33] O'Sullivan KM, Lo CY, Summers SA, et al. Renal participation of myeloperoxidase in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis[J]. Kidney Int, 2015, 88(5): 1030-1046.
- [34] Grattendick K, Stuart R, Roberts E, et al. Alveolar macrophage activation by myeloperoxidase: a model for exacerbation of lung inflammation[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2002, 26(6): 716-722.
- [35] Xiao H, Heeringa P, Hu P, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice[J]. J Clin Invest, 2002, 110(7): 955-963.
- [36] Huugen D, Xiao H, van Esch A, et al. Aggravation of anti-myeloperoxidase antibody-induced glomerulonephritis by bacterial lipopolysaccharide: role of tumor necrosis factor- α [J]. Am J Pathol, 2005, 167(1): 47-58.
- [37] Li J, Yu YF, Liu CH, et al. Significance of M2 macrophages in glomerulonephritis with crescents[J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(9): 1215-1220.
- [38] Ohlsson SM, Linge CP, Gullstrand B, et al. Serum from patients with systemic vasculitis induces alternatively activated macrophage M2c polarization[J]. Clin Immunol, 2014, 152(1-2): 10-19.
- [39] Hao J, Lv TG, Wang C, et al. Macrophage migration inhibitory factor contributes to anti-neutrophil cytoplasmic antibody-induced neutrophils activation[J]. Hum Immunol, 2016, 77(12): 1209-1214.
- [40] Yadav A, Saini V, Arora S. MCP-1: chemoattractant with a role beyond immunity: a review[J]. Clin Chim Acta, 2010, 411(21-22): 1570-1579.
- [41] Tam FW, Sanders JS, George A, et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a marker of active renal vasculitis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(11): 2761-2768.
- [42] Lieberthal JG, Cuthbertson D, Carette S, et al. Urinary biomarkers in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. J Rheumatol, 2013, 40(5): 674-683.
- [43] O'Reilly VP, Wong L, Kennedy C, et al. Urinary soluble CD163 in active renal vasculitis[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(9): 2906-2916.
- [44] Moran SM, Monach PA, Zgaga L, et al. Urinary soluble CD163 and monocyte chemoattractant protein-1 in the identification of subtle renal flare in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2018. DOI: 10.1093/ndt/gfy300.
- [45] Dekkema GJ, Abdulahad WH, Bijma T, et al. Urinary and serum soluble CD25 complements urinary soluble CD163 to detect active renal anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: a cohort study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(2): 234-242.
- [46] Martinez Valenzuela L, Draibe J, Quero Ramos M, et al. Calprotectin as a smoldering activity detection tool and renal prognosis biomarker in ANCA associated vasculitis[J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0205982.
- [47] Pepper RJ, Wang HH, Rajakaruna GK, et al. S100A8/A9 (calprotectin) is critical for development of glomerulonephritis and promotes inflammatory leukocyte-renal cell interactions[J]. Am J Pathol, 2015, 185(5): 1264-1274.
- [48] Tarzi RM, Liu J, Schneider S, et al. CD14 expression is increased on monocytes in patients with anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitis and correlates with the expression of ANCA autoantigens[J]. Clin Exp Immunol, 2015, 181(1): 65-75.
- [49] Skjeflo EW, Sagatun C, Dybwik K, et al. Combined inhibition of complement and CD14 improved outcome in porcine polymicrobial *Sepsis*[J]. Crit Care, 2015, 19: 415.
- [50] Pepper RJ, Hamour S, Chavele KM, et al. Leukocyte and serum S100A8/S100A9 expression reflects disease activity in ANCA-associated vasculitis and glomerulonephritis[J]. Kidney Int, 2013, 83(6): 1150-1158.
- [51] Pepper RJ, Draibe JB, Caplin B, et al. Association of serum calprotectin (S100A8/A9) level with disease relapse in proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(1): 185-193.
- [52] Berti A, Cavalli G, Campochiaro C, et al. Interleukin-6 in ANCA-associated vasculitis: rationale for successful treatment with tocilizumab[J]. Semin Arthritis Rheum, 2015, 45(1): 48-54.
- [53] Ferrario F, Rastaldi MP. Necrotizing-crescentic glomerulonephritis in ANCA-associated vasculitis: the role of monocytes[J]. Nephrol Dial Transplant, 1999, 14(7): 1627-1631.
- [54] Hruby ZW, Shirota K, Jothy S, et al. Antiserum against tumor necrosis factor- α and a protease inhibitor reduce immune glomerular injury[J]. Kidney Int, 1991, 40(1): 43-51.
- [55] Schreiber A, Luft FC, Kettritz R. Phagocyte NADPH oxidase restrains the inflammasome in ANCA-induced GN[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(2): 411-424.
- [56] Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGNET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis[J]. N Engl J Med, 2005, 352(4): 351-361.
- [57] Florez H, Morla R, Castellanos-Moreira R, et al. Sustained response to rituximab in a TNFi-induced ANCA-vasculitis developed in a patient with rheumatoid arthritis[J]. Semin Arthritis Rheum, 2018, 47(4): e15-e16.
- [58] McAdoo SP, Pusey CD. Is there a role for TNF α blockade in ANCA-associated vasculitis and glomerulonephritis?[J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(suppl_1): i80-i88.

