

· 临床论著 ·

380 例狼疮性肾炎并发感染者的回顾性分析

解加泳

【摘要】目的 探讨狼疮性肾炎(LN)患者治疗过程中合并感染的流行病学特征,并分析其特点。方法 回顾性分析本院2010年1月至2013年5月收治的共380例狼疮性肾炎患者的临床资料,对其在治疗过程中感染发生的时期、部位、病原体种类及总感染率进行分析。结果 104例患者共发生119次感染(2次感染者11例,3次感染者2例),感染发生率为27.4%,感染例次数为31.3%。63例次(52.9%)感染发生在诱导期,发生时间为 (2.5 ± 0.9) 个月,56例次(47.1%)发生于维持期,发生时间为 (19.7 ± 9.8) 个月。感染发生部位以皮肤软组织(44.5%)、肺(22.7%)及泌尿系统(20.1%)为主。诱导期感染以皮肤软组织感染率最高,其次分别为肺部感染、泌尿系统感染;维持期感染以泌尿系统感染最高,其次分别为皮肤软组织感染率和肺部感染,差异均具有统计学意义($\chi^2 = 5.751$ 、4.762、15.010, $P < 0.05$)。感染中以细菌感染最常见,其次为病毒、真菌感染。诱导期病毒及细菌感染比例较高,而维持期细菌感染比例高,差异均具有统计学意义($\chi^2 = 13.968$ 、10.776、4.175, $P < 0.05$)。结论 LN患者在诱导治疗的前3个月为感染高发期,感染的部位及病原体种类在诱导治疗期与维持治疗期均存在差异。

【关键词】狼疮性肾炎;感染;并发症;流行病学

Retrospective analysis of 380 cases with lupus nephritis concurrent infection XIE Jiayong. Department of Nephrology, Xinghua People's Hospital, Zhejiang Province, Xinghua 225700, China

Corresponding author: XIE Jiayong, Email: xhxgxfjy@sina.com

【Abstract】Objective To analyze the clinical characteristics and epidemiological characteristics of the incidence of infection during treatment of the patients with lupus nephritis. Methods The clinical data of 380 cases of patients with lupus nephritis from January 2010 to May 2013 were analyzed, retrospectively. The time, location, type of pathogens and the total prevalence of the infection were analyzed, respectively. Results A total of 104 patients and 119 infection episodes were collected (twice episodes in 11 cases and three times of episodes in 2 cases). There were 52.9% infections occurring in the induction period (2.5 ± 0.9 months) in contrast to 47.1% occurring during the maintenance period (19.7 ± 9.8). The sites of infection mainly occurs in the skin tissue (induction period), lung and urinary tract (maintenance period) ($\chi^2 = 5.751$, 4.762, 15.010; P all < 0.05). Infection were mostly bacterial, then followed by viral and fungal infections. Thereinto, virus and fungal infections were found have higher proportion during induction period, while bacterial infection were found have higher proportion during the maintenance period, with significant differences ($\chi^2 = 13.968$, 10.776, 4.175; P all < 0.05). Conclusions The first three months of induction therapy of patients with LN has high incidence of infection, and the sites of infection and pathogen species are different between the induction treatment and maintenance treatment period.

【Key words】Lupus nephritis; Infection; Complications; Epidemiology

狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)的治疗通常使用糖皮质激素联合免疫抑制剂,不论是诱导治疗的大剂量使用还是维持治疗的小剂量长期使用,影

响治疗效果甚至致死的最突出的并发症为感染^[1-2]。因此,临床医师对LN患者合并感染的流行病学特征及发生规律的有效掌握将降低其感染的发生率。现对本院收治的380例狼疮性肾炎患者的临床资料进行回顾性分析,拟为临床应用提供依据,结果报道如下。

资料与方法

一、一般资料

选取本院 2010 年 1 月至 2013 年 5 月收治的狼疮性肾炎患者共 380 例。其中男性 41 例, 女性 339 例, 年龄 17 ~ 62 岁, 平均年龄 (31.8 ± 12.7) 岁, 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 病程为 (35.2 ± 28.6) 个月, LN 病程为 (19.5 ± 13.7) 个月。

纳入排除标准: ①符合 2012 年版美国风湿病学院关于系统性红斑狼疮的诊断标准^[3]; ②存在肾脏损害 (如蛋白尿、血尿及肾功能不全) 者; ③之前未发现的 LN, 或已确定 LN 经治疗后病情复发重新开始诱导治疗者; ④有完整的临床资料、实验室资料、肾组织活检病理报告及实验室影像学检查记录者。

病原体判断采用体液 (血液、尿液、痰、脑脊液、胸腔积液、皮肤及外因分泌物等) 培养, 结合临床症状、实验室检查、影像学表现及其他特殊检查 (PPD 试验、病毒 DNA 的 PCR 检查等)。

二、研究方法

1. 临床指标: SLE 病程: 系指患者首次出现 SLE 症状到肾组织活检的病程; LN 病程: 系指患者首次出现肾炎表现到肾组织活检的病程。诱导期指治疗前 6 个月, 主要处理狼疮活动的严重情况; 维持期指病情缓解后的维持治疗, 主要是维持缓解、预防复发、保护肾功能。

2. 治疗方案: 诱导期采用较大剂量的糖皮质激素联合免疫抑制剂, 维持期单用小剂量激素或加用免疫抑制剂。本院常用糖皮质激素为泼尼松, 免疫抑制剂有他克莫司、环磷酰胺、环孢素 A、霉酚酸酯和硫唑嘌呤。

三、统计学处理

所有数据均采用 SPSS 17.0 软件分析, 计数资料以百分率或构成比表示, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、不同诱导方案狼疮性肾炎患者感染的发生率

入组 380 例患者共随访 8 ~ 60 个月, 平均 (36.8 ± 13.3) 个月, 其中 104 例患者共发生 119 次感染 (其中 2 次感染者 11 例, 3 次感染者 2 例), 感染发生率为 27.4% (104/380), 感染例次数为 31.3% (119/380)。不同治疗方案中, 感染多见于 P + CTX 及 P + Aza 方案, 其次为 FK506, 见表 1。

二、不同病理类型狼疮性肾炎患者的感染发生率

不同病理类型中, 感染的发生率依次为 IV + V > V + III > III > IV > V > II, 详见表 2。

三、狼疮性肾炎患者感染发生时间分布

本研究入组患者治疗及随访期间 119 次感染的时间分布见图 1。63 例 (52.9%) 感染发生于治疗 6 个月之内, 平均发生时间为 (2.5 ± 0.9) 个月; 其中, 45 例 (37.8%) 感染发生于治疗 3 个月之内。56 例 (47.1%) 感染发生于治疗 6 个月之后, 平均发生时间 (19.7 ± 9.8) 个月; 其中 28 例 (23.5%) 感染发生于随访 12 ~ 24 个月。

四、狼疮性肾炎患者不同治疗时期感染部位的比较

感染最常发生部位为皮肤软组织 (44.5%)、肺 (22.7%) 及泌尿系统 (20.1%)。感染发生部位

表 1 不同诱导方案狼疮性肾炎患者感染的发生率 [例 (%)]

治疗方案	例数	发生率
FK506	42	12 (28.6)
P + CTX	107	33 (30.8)
P + CsA	62	15 (24.2)
P + MMF)	83	21 (25.3)
P + Aza	55	17 (30.9)
Aza	31	6 (19.4)
合计	380	104 (27.4)

注: FK506: 他克莫司; P: 泼尼松; CTX: 环磷酰胺; CsA: 环孢素 A; MMF: 霉酚酸酯; Aza: 硫唑嘌呤

表 2 不同病理类型狼疮性肾炎患者的感染发生率 [例 (%)]

组别	例数	发生率
II	33	6 (18.2)
III	35	10 (28.6)
IV	130	36 (27.7)
V	76	19 (25.0)
IV + V	82	26 (31.7)
V + III	24	7 (29.1)
合计	380	104 (27.4)

于诱导期及维持期并不相同 ($\chi^2 = 5.751, 4.762, 15.010, P < 0.05$), 诱导期感染以皮肤软组织感染率最高, 其次分别为肺部感染和泌尿系统感染; 维持期感染以泌尿系统感染最高, 其次分别为皮肤软组织感染率和肺部感染, 详见表 3。

五、不同治疗时期的狼疮性肾炎患者感染病原体的比较

本研究 119 例次感染中以细菌感染最常见, 占 52.1%, 其中 31 例细菌感染经病原学检查确定, 其中大肠埃希菌为主的泌尿系统感染最为多见, 其余 31 例按其临床症状、实验室检查及影像学表现进行综合判断。病毒感染占 38.8%, 以带状疱疹为主 (35 例, 77.8%), 其次为巨细胞病毒感染 (6 例, 13.3%), 单纯疱疹病毒及水痘带状疱疹病毒共 4 例 (8.9%)。真菌感染共发生 10 例 (8.4%), 其中念珠菌感染 5 例, 曲霉菌感染 2 例, 毛霉菌感染 2 例, 隐球菌感染 1 例。病原体种类于诱导期及维持期不相同, 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 13.968, 10.776, 4.175, P < 0.05$), 诱导期病毒及细菌感染比例较高, 而维持期细菌感染比例高, 见表 4~5。

讨 论

狼疮性肾炎 (LN) 患者由于自身狼疮活动存在抗感染免疫缺陷, 而造成自身免疫系统紊乱, 包

括淋巴细胞减少、巨噬细胞和 NK 细胞功能异常、补体成分减少、多种淋巴因子如 IL-1、IL-2 和 TNF 的表达异常等, 使患者免疫功能异常而极易发生感染^[4-6]。此外, 患者由于大量蛋白尿、血尿, 多伴有低蛋白血症、贫血、低补体血症及肾功能不全, 加重感染的风险^[7-9]。而对 LN 的治疗又需要糖皮质激素及免疫抑制剂的联合使用, 不论是诱导期大剂量的使用还是维持期小剂量长期使用都将给患者的免疫功能造成沉重的负担。

本研究对本院收治的 380 例患者进行了为期 (36.8 ± 13.3) 个月的随访, LN 患者合并感染的发生率为 27.4%, 其中, 各治疗方案及病理类型均可发生, 即感染具有普遍性。II 型患者感染发生率最低为 18.2%, 其余类型均 > 25%, 其中 IV + V 型感染发生率最高为 31.7%。治疗上 P + CTX 及 P + Aza 方案感染发生率最高均超过 30%, 而单用 Aza 时感染发生率仅为 19.4%。可能是由于单用 Aza 方案主要用于病变轻微的 II 型患者, 而 P + CTX 及 P + Aza 方案对用于病情危重的 IV + V 型、V + III 型等类型, 此时药物使用剂量亦有相应增加。

本研究发现, 感染的发生时间分布上具有一定的特点, 即感染多发生在诱导期前 3 个月之内以及维持期的第 12 ~ 24 个月, 这对 LN 感染的预防具有指导意义。诱导初期感染的发生多考虑与患者免疫功能低下, 身体素质偏差, 低补体血症、低白蛋

表 3 狼疮性肾炎患者不同治疗时期感染部位的比较 [例 (%)]

感染部位	诱导期	维持期	合计
皮肤软组织	38 (53.5) ^a	15 (31.3)	53 (44.5)
肺	21 (29.6) ^a	6 (12.5)	27 (22.7)
泌尿系统	6 (8.5) ^a	18 (37.5)	24 (20.1)
消化系统	5 (7.0)	4 (8.3)	9 (7.6)
生殖系统	1 (1.4)	3 (6.2)	4 (3.4)
其他	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (1.7)
合计	71 (100.0)	48 (100.0)	119 (100.0)

注: 与维持期比较, ^a $P < 0.05$

表 4 不同治疗时期的狼疮性肾炎患者感染的病原体的比较 [例 (%)]

病原体种类	诱导期	维持期	合计
细菌	27 (38.0) ^a	35 (72.9)	62 (52.1)
病毒	35 (49.3) ^a	10 (20.8)	45 (38.8)
真菌	9 (12.7) ^a	1 (2.1)	10 (8.4)
原虫	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (1.7)
合计	71 (100.0)	48 (100.0)	119 (100)

注: 与维持期比较, ^a $P < 0.05$

表 5 狼疮性肾炎患者细菌感染病原体种类

细菌 (n = 31)	检出株数	构成比 (%)	感染部位分布情况 (株)
大肠埃希菌	13	41.9	泌尿系统 (13)
结核分枝杆菌	5	16.1	肺 (3), 生殖系统 (1), 关节 (1)
金黄色葡萄球菌	3	9.6	皮肤软组织 (2), 脓毒血症 (1)
肺炎克雷伯菌	3	9.6	肺 (2), 泌尿系统 (1)
肺炎链球菌	2	6.5	肺 (2)
流感嗜血杆菌	2	6.5	肺 (1), 脑膜炎 (1)
需氧革兰阴性杆菌	2	6.5	肺 (2)
溶血链球菌	1	3.3	肺 (1)

白血症、贫血、大剂量激素的使用及免疫抑制剂的细胞毒性作用有关^[10-11]，因此，该阶段需要注意严格掌握该类药物的适应证并及时调整药物剂量，此外，合理又高质量的饮食、休息及定时对免疫功能的检测不可忽视。而维持期感染的发生多与狼疮性肾炎的复发及控制不佳有关。因此，维持期重点在于对患者疾病的控制。

感染发生的部位多位于皮肤软组织、肺及泌尿系统，且以细菌感染为主。本研究发现，诱导期感染多出现于皮肤软组织感染及肺部感染，病原体多为细菌及病毒，并且可见此期真菌感染亦显著高于维持期。而维持期多为泌尿系统感染及皮肤软组织感染，病原体多为细菌，且以革兰阴性菌造成的机会感染为主。这可能是由于诱导初期患者免疫功能低下，皮肤黏膜屏障及体液、细胞免疫多方面紊乱，多种病原体易突破免疫防线侵犯人体产生感染^[12-15]，而维持期患者免疫功能有所恢复，但当LN复发或控制不佳时，易引起机会性感染。

综上，狼疮性肾炎患者感染发生的特征及流行病学特点有：①感染具有普遍性，各治疗方案及病理类型均可发生。对于狼疮性肾炎患者，需要高度警惕感染的发生；②感染的发生具有时间分布上的特点，即感染多发生在诱导期前3个月及维持期第12~24个月，这对预防感染的时机选择具有指导意义。③感染多发生与皮肤软组织、肺及泌尿系统，以细菌及病毒感染为主。其中诱导期多为病毒及细菌导致的皮肤软组织感染及肺部感染，真菌感染亦显著高于维持期；维持期则为机会性细菌造成的泌尿系统感染及皮肤软组织感染最常见，且多为革兰阴性菌。对临床抗菌药物的选择具有重要的指导意义。

参考文献

- 1 邹晋梅, 杨静, 刘毅, 等. 系统性红斑狼疮感染状况及死亡原因分析[J]. 西部医学, 2011, 23(2): 356-358, 360.
- 2 谢伟基, 张夏兰, 郭华龙, 等. 狼疮性肾炎患者治疗前后巨细胞病毒感染分析[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(22): 6732-6734.
- 3 Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis[J]. Arthritis Care Res(Hoboken), 2012, 64(6): 797-808.
- 4 郭云柯, 钱先, 孙凌云, 等. 系统性红斑狼疮并发感染的特点及影响因素[J]. 广东医学, 2012, 33(17): 2595-2597.
- 5 周海舟, 张萱, 林春艳, 等. 年龄、职业和免疫因素与系统性红斑狼疮及狼疮性肾炎的关系[J]. 国际免疫学杂志, 2011, 34(2): 152-155.
- 6 Merrill JT. Treatment of systemic lupus erythematosus: a 2012 update[J]. Bull NYU Hosp Jt Dis, 2012, 70(3): 172-176.
- 7 Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Jimenez-Alonso J, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis: the way to consensus[J]. Rev Clin Esp, 2012, 212(3): 155-156.
- 8 邹红梅, 吉恒东, 林静, 等. 狼疮性肾炎并发真菌感染22例临床分析[J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(17): 149-150.
- 9 谢祥成, 费晓, 王鸣, 等. C-反应蛋白在鉴别狼疮活动与感染中的作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(3): 308-309.
- 10 龙丽, 周彬. 狼疮性肾炎治疗的临床研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2011, 8(2): 25-28.
- 11 Norby GE, Lerang K, Holdaas H, et al. Lupus-nephritis—diagnosis and treatment[J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2010, 130(11): 1140-1144.
- 12 叶恒志, 成凤韬. 老年患者泌尿系感染的临床特点和危险因素分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(3): 441-443.
- 13 翟如波, 张昊, 孙跃岭, 等. 2008-2010年某院金黄色葡萄球菌感染现状及耐药性变迁分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2012, 6(4): 304-307.
- 14 翟如波, 邱广斌, 张昊, 等. 1287株大肠埃希菌的院内感染特点及耐药性变迁分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(1): 65-68.
- 15 陈映, 乔岩, 赵燕, 等. 医院感染细菌的临床分布及耐药性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(1): 91-95.

(收稿日期: 2014-01-05)

(本文编辑: 孙荣华)

解加泳. 380例狼疮性肾炎并发感染者的回顾性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(4): 522-525.