

系统性红斑狼疮患者合并感染临床特点及影响因素的分析

钮凌颖, 周康兴, 王红

南京大学医学院附属南京鼓楼医院风湿免疫科, 江苏 南京 210008

摘要: **目的** 总结系统性红斑狼疮(SLE)患者合并感染的特点及其影响因素。**方法** 对 2011 年 7 月至 2013 年 5 月收治的 728 例 SLE 患者的临床资料进行回顾性分析,统计患者的感染部位、病原菌,对患者病情活动度、合并狼疮性肾炎、外周血白细胞减少、补体 C3 及 C4 下降、血沉及 C 反应蛋白(CRP)水平、激素和免疫抑制剂运用、住院时间、住院费用及死亡情况等多种因素下进行感染和非感染的分组分析。**结果** 728 例 SLE 患者合并感染的发生率为 34.48%,病原体多为细菌,呼吸道感染居首位;不活动组及轻、中、重度活动组间感染率差异无统计学意义($P > 0.05$)。感染组合并狼疮性肾炎发生率高于非感染组($P < 0.05$);CRP 升高率及 CRP 水平均高于非感染组($P < 0.05, P < 0.01$)。外周白细胞降低率、补体 C3 下降率、C4 下降率、ESR 升高率及 ESR 水平,在感染组与非感染组间比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。感染率在单用糖皮质激素(30.13%)及联用免疫抑制剂 1 种(38.66%)、2 种(36.63%)、3 种患者(64.29%)中差异有统计学意义($P < 0.05$)。感染组住院时间、住院费用均高于非感染组(P 均 < 0.01),两组病死率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** SLE 患者感染发生率高,多为呼吸系统的细菌感染;有狼疮性肾炎者更易发生感染,但疾病的活动度、补体水平与感染发生率无明显关系,免疫抑制剂的运用对感染有一定的影响;合并感染延长住院时间,增加住院费用,但对病死率无明显影响。

关键词: 系统性红斑狼疮; 感染; 狼疮性肾炎; C 反应蛋白; 糖皮质激素; 免疫抑制剂

中图分类号: R 593.24 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)08-1090-03

系统性红斑狼疮(SLE)是一个以自身抗体产生及清除异常为特征的系统性自身免疫病。SLE 患者的免疫功能低下,长期使用糖皮质激素、免疫抑制剂也是其发生感染的易感因素^[1]。感染是 SLE 死亡的主要影响因素,发病第一年内死亡主要是由感染引起^[2]。SLE 患者可出现细菌、真菌、病毒等多种感染,包括各种机会性感染。研究 SLE 患者合并感染的临床特点及危险因素将有助于提高临床诊治水平。本文对我院 2011 年 7 月至 2013 年 5 月 SLE 住院患者进行回顾性调查分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 7 月至 2013 年 5 月我院风湿免疫科共收治 SLE 患者 728 例,其中女 663 例,男 65 例;年龄 7~74 岁;病程 5 d~30 年;既往平均服用 1~4 种药物控制病情。所有病例均符合 1982 年(或)1997 年美国风湿病学会修定的分类标准,并进行 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)评分。

1.2 方法 采用回顾性调查分析方法,收集整理 SLE 患者病历资料,登记患者的年龄、性别、住院时间、住院费用、临床表现、实验室检查、病程、SLEDAI 评分、糖皮质激素和免疫抑制剂使用情况;合并感染的发生率、部位、细菌分布、转归等。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件。计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验;等级资料组间比较采用秩和检验。检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 合并感染的发生率 728 例 SLE 患者发生感染 251 例,感染率 34.48%;其中单个部位感染者 228 例(90.84%),2 个部位感染者 21 例(8.37%),3 个部位感染者 2 例(0.80%)。

2.2 SLE 合并感染的部位和病原体分布 728 例 SLE 患者共发生感染 276 例次,感染部位依次为:呼吸系统感染 198 例次(71.74%),其中急性上呼吸道感染 87 例次,急性支气管炎 16 例次,肺部感染 95 例次;消化系统感染 24 例次(8.70%);皮肤软组织感染 24 例次(8.70%),其中带状疱疹 15 例次(5.43%);血流感染 12 例次(4.35%);泌尿系统感染 9 例次(3.26%);中枢神经系统感染为 2 例次

(0.72%),其中结核性脑膜炎 1 例次,化脓性脑膜炎 1 例次;口腔感染 4 例次(1.45%);眼、耳、乳腺感染各 1 例次(0.36%)。从 251 例感染患者的痰、尿、血、穿刺液、伤口分泌物标本中共分离病原菌 85 株,其中革兰阳性菌 16 株(18.82%),革兰阴性菌 44 株(51.76%),真菌 17 株(20.00%),结核分枝杆菌 8 株(9.41%)。

2.3 影响感染的因素

2.3.1 一般资料 按合并感染与否将患者分为感染组和非感染组,两组一般资料比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 1。

2.3.2 病情活动度 参照 SLEDAI 评分将 728 例 SLE 患者分为不活动组(0~4 分)、轻度活动组(5~9 分)、中度活动组(10~14 分)、高度活动组(≥ 15 分)。各组间感染率差异无统计学意义($P=0.781$)。见表 2。

2.3.3 合并狼疮性肾炎 感染组合并狼疮性肾炎发生率高于非感染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3.4 外周血白细胞减少、补体 C3、C4 水平及 ESR、CRP 水平 外周白细胞降低率、补体 C3 下降率、补体 C4 下降率、ESR 升高率及 ESR 水平,在感染组与非感染组间比较差异均无统计学意义(P 均 $>$

0.05)。感染组 CRP 升高率及 CRP 水平均高于非感染组,差异均有统计学意义($P<0.05, P<0.01$)。见表 3。

2.3.5 激素与免疫抑制剂的运用 将 728 例患者按服用免疫抑制剂的种数进行统计,单用糖皮质激素组、合并 1 种免疫抑制剂组、合并 2 种免疫抑制剂组、合并 3 种免疫抑制剂组感染率分别为 30.13%、38.66%、36.63%、64.29%,各组间总体感染率差异有统计学意义($P=0.014$)。见表 2。

2.4 治疗及转归 除积极治疗原发病外,对于可疑发生感染者或明确诊断有感染者,立即根据感染类型、药敏实验等给予相应抗感染治疗,结核感染者首选一线抗结核药物联合、足量、足疗程用药,真菌感染者加用抗真菌治疗,病毒感染者加用抗病毒治疗。感染组的住院时间及住院费用均高于非感染组(P 均 <0.01),两组病死率无统计学差异($P>0.05$)。见表 4。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)
		女	男		
感染组	251	228	23	35.19 \pm 13.30	4.49 \pm 5.86
非感染组	477	435	42	37.00 \pm 14.18	4.42 \pm 6.31
P 值		0.872		0.053	0.832

表 2 不同疾病活动及不同治疗方案患者感染率的比较

项目	疾病活动度				P 值	治疗方案				P 值
	不活动	轻度活动	中度活动	重度活动		单用糖皮质激素	合并 1 种免疫抑制剂	合并 2 种免疫抑制剂	合并 3 种免疫抑制剂	
总例数	93	218	256	161		375	238	101	14	
感染例数	35	72	90	54		113	92	37	9	
感染率(%)	37.63	33.02	35.15	33.54	0.781	30.13	38.66	36.63	64.29	0.014

表 3 两组合并狼疮性肾炎、白细胞减少和 C3、C4 下降及 ESR、CRP 升高情况与水平比较 例(%)

组别	合并狼疮性肾炎	合并白细胞减少	合并 C3 下降	合并 C4 下降
感染组	143(56.97)	88(35.06)	120(47.81)	109(43.43)
非感染组	234(49.06)	165(34.59)	249(52.20)	238(49.90)
P 值	0.042	0.900	0.260	0.097
组别	合并 ESR 升高	合并 CRP 升高	ESR 水平 (mm/h, $\bar{x} \pm s$)	CRP 水平 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)
感染组	195(77.69)	138(54.98)	48.22 \pm 32.12	30.83 \pm 45.65
非感染组	343(71.91)	217(45.49)	43.68 \pm 30.91	20.84 \pm 33.88
P 值	0.091	0.015	0.064	0.002

表 4 两组住院时间、费用及死亡情况比较

组别	住院时间(d, $\bar{x} \pm s$)	住院费用(元, $\bar{x} \pm s$)	死亡[例(%)]
感染组	17.11 \pm 14.85	11199.44 \pm 11322.08	6(2.39)
非感染组	11.22 \pm 8.26	5953.01 \pm 5263.88	4(0.84)
P 值	0.000	0.000	0.169

3 讨论

感染是 SLE 发病和死亡的主要影响因素。Cervera 等^[3]对 1 000 例 SLE 患者进行 5 年随访,发现最常见死亡原因是疾病活动、感染和血栓;更长期的随访发现,在整个病程中有 36% 患者曾出现感染,10 年生存率 92%,死亡因素中疾病活动 26.5%、血栓 26.5%、感染 25%^[4]。Mok 等^[2]发现发病第 1 年内死亡主要是由感染引起。也有研究表明在 SLE 患者发病的前 5 年中,感染和疾病活动是引起死亡的主要原因,而心肌梗塞等血栓性事件是疾病后期引起死亡的主要原因^[4-5]。本研究中,728 例 SLE 患者合并感染的发生率为 34.48%,合并感染后的病死率为 2.39%。

SLE 患者体内存在多种免疫异常,包括低补体血症、脾脏功能减退、吞噬细胞功能缺陷、T 细胞功能缺

陷等,使患者易发生感染,同时激素及免疫抑制剂的使用也加大了感染几率^[6]。激素剂量大、使用时间长均可导致感染率增加,研究表明强的松 7.5 mg/d 即可增加感染风险,而每增加 10 mg/d 可使严重感染的风险增加 11 倍^[7-10]。环磷酰胺的使用可增加感染率,连续使用环磷酰胺,如静脉使用后序贯口服,风险较间断使用更高,且容易多脏器同时感染;环磷酰胺可增加带状疱疹及其他机会性感染的发病率^[11-14]。本研究中,糖皮质激素合并 3 种免疫抑制剂组感染率明显高于其他三组,各组间总体感染率差异有统计学意义。

本研究中,SLE 患者合并感染的病原菌以革兰阴性菌为主,大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、沙门菌多见,革兰阳性菌中葡萄球菌、肠球菌属较多,此外有真菌 17 株(多数为白色念珠菌),结核分枝杆菌 8 株。从感染的部位来说,呼吸道感染居首位,本组研究中呼吸道感染占 71.74%,这也与杨爽等^[15]及许多研究统计结果相一致。上呼吸道感染者症状多较轻,对患者及原发病本身影响较小;有肺间质病变者则更容易合并肺部感染,需积极治疗。

SLE 患者合并感染由于免疫应答的异常,本身临床表现不典型,加上感染本身可以模拟疾病的加重,影响诊断、延误治疗。在临床实践中,对于出现发热、咳嗽咳痰、盗汗消瘦、尿频尿急尿痛、腹痛腹泻、头痛等症状或者治疗效果不佳的患者应及时完善相关检查排除有无感染;对于影像学或其他实验室检查提示有感染者,应尽快行病原学检查,明确病原体,及时给予合理有效的抗感染治疗。同时在治疗原发病时应仔细评估病情,选择合理的治疗方案,注意糖皮质激素及免疫抑制剂运用的剂量、种类及用药时间,并加强对症支持治疗,及时纠正贫血,补充白蛋白,改善营养不良情况。通过规范合理、积极有效的原发病治疗及抗感染治疗,改善患者的预后,降低病死率。

参考文献

[1] Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE[J]. *Autoimmunity*, 2005, 38(7): 473-485.
 [2] Mok CC, Kwok CL, Ho LY, et al. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong

Kong, China[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(5): 1182-1189.

- [3] Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus [J]. *Medicine (Baltimore)*, 1999, 78(3): 167-175.
 [4] Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period; a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2003, 82(5): 299-308.
 [5] Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus [J]. *Am J Med*, 1976, 60(2): 221-225.
 [6] Barber C, Gold WL, Fortin PR. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23(4): 358-365.
 [7] Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1996, 39(9): 1475-1482.
 [8] Noël V, Lortholary O, Casassus P, et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60(12): 1141-1144.
 [9] Bosch X, Guilabert A, Pallarés L, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients [J]. *Lupus*, 2006, 15(9): 584-589.
 [10] Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruzza I, et al. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(4): R109.
 [11] 袁子馨, 包小慧. 霉酚酸酯与环磷酰胺治疗狼疮性肾炎的疗效及安全性比较 [J]. *中国药业*, 2015, 24(9): 109-110.
 [12] Ge HF, Chen GZ, Pan M, et al. Effect of cyclophosphamide on fungal infection in SLE mice detected by fluorescent quantitative PCR [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8(12): 1033-1037.
 [13] Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT, et al. Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity [J]. *J Rheumatol*, 2013, 40(11): 1875-1880.
 [14] Vinicki JP, Catalan PS, Pappalardo C, et al. Invasive fungal infections in Argentine patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2013, 22(9): 892-898.
 [15] 杨爽, 韩玉萍, 崔莉. 312 例系统性红斑狼疮复发因素分析及对策 [J]. *山东医药*, 2008, 48(11): 100.

收稿日期: 2016-04-18 修回日期: 2016-05-23 编辑: 石嘉莹