

大剂量激素冲击治疗重症狼疮患者感染分析

宋建玲

(保山市人民医院康复风湿科, 云南 保山 678000)

[摘要] **目的** 探讨大剂量激素冲击治疗重症系统系红斑狼疮 (SLE) 患者感染特点. **方法** 回顾性分析 145 例 SLE 患者大剂量激素 (甲基泼尼松龙 200 mg 以上 \times 3) 冲击治疗的患者 (冲击组) 和 314 例非大剂量激素冲击患者 (非冲击组), 对 2 组感染发生率、感染时间、感染部位、病原体种类、年龄、病程、免疫抑制剂和冲击前激素用量、受累脏器、白细胞、血红蛋白、白蛋白、免疫球蛋白、血沉、C 反应蛋白进行分析. 采用 χ^2 检验进行统计学分析. **结果** (1) 大剂量激素冲击治疗组感染发生率显著高于非冲击组 (分别为 66.9%、32.2%, $P < 0.01$), 冲击组与非冲击组感染高峰均位于半年后, 2 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$). 冲击组革兰氏阴性杆菌、真菌及巨细胞病毒检出率高于非冲击组 ($P < 0.05$), 革兰氏阳性菌无统计学意义 ($P > 0.05$). 主要病原菌是革兰阴性杆菌; (2) 大剂量激素冲击治疗感染累及多系统, 其中呼吸系统、泌尿系统和皮肤黏膜是 SLE 患者发生感染的主要受累系统, 呼吸系统居首位. **结论** 大剂量激素冲击治疗重症狼疮患者可显著增加感染风险, 必须严格掌握病情, 合理使用糖皮质激素.

[关键词] 大剂量激素冲击治疗; 重症狼疮; 感染

[中图分类号] R593.24 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 10-0127-04

Infection Analysis in Serve Lupus Patients Received High-Dose of Glucocorticoid Therapy

SONG Jian - ling

(Dept. of Rehabilitation and Rheumatology, Baoshan People's Hospital, Baoshan Yunnan 678000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the infection characteristics in SLE patients who received high-dose glucocorticoid therapy. **Methods** The data of 145 SLE patients who received high-dose glucocorticoid treatment and 314 SLE patients who did not receive high-dose glucocorticoid treatment were analyzed retrospectively. The infection rate, infection time, site of infection and pathogen species, age of patients, course of disease, consumption of immunosuppressive agent and hormones, involved organs, leukocytes, hemoglobin, albumin, immunoglobulin, blood sedimentation and C reactive protein were compared between two groups. X2 test were used for statistical analysis. **Results** (1) The infection rate in high-dose glucocorticoid treatment group was significantly higher than that of non-shock group (respectively 66.9%, 32.2%, $P < 0.01$). The rate of infection was high in Shock group and non-shock group after half a year, there were no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The infection rate of gram-negative bacilli, fungi and Cytomegalovirus in Shock group was higher than that of non-shock group ($P < 0.05$), the difference in Gram positive bacteria infection had no statistical significance ($P > 0.05$). The main pathogenic bacteria was Gr amnegative bacteria. (2) Multiple systems were involved in infection caused by high-dose glucocorticoid treatment, in which the respiratory system, urinary system and skin mucosa was the major involved system in infection of SLE patients, and respiratory system was the first. **Conclusion** High-dose glucocorticoids therapy for serve lupus patients can significantly increase the risk of infection, so we must strictly control condition and rationally use glucocorticoids.

[Key words] High-dose glucocorticoids treatment; Server lupus; Infection

[作者简介] 宋建玲 (1978~), 女, 云南保山市人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事风湿病临床工作.

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种具有多种因素参与的、累及多系统、多器官、体内存在多种自身抗体的自身免疫病。当 SLE 出现危及生命的严重症状, 必须使用大剂量甲基泼尼松龙冲击治疗才能有效的控制病情^[1], 挽救患者的生命, 但同时也增加了感染的机率, 成为患者死亡的重要原因之一。现将保山市人民医院康复风湿科, 2009 年 1 月至 2014 年 4 月大剂量糖皮质激素 (每日相当于甲基泼尼松龙 200 mg 以上) 冲击治疗 SLE 后引发感染情况分析如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2009 年 1 月至 2014 年 4 月收住的 SLE 患者 459 例, 均符合 1997 年美国风湿病学会 SLE 的诊断标准。根据患者入院后激素最大用量分为大剂量激素冲击治疗组及非大剂量激素冲击治疗组。对急进性狼疮肾炎、大量心包积液、神经精神性狼疮、血管炎、严重的血小板减少等, 应用大剂量激素冲击 (甲基泼尼松龙 200 mg 以上 $\times 3$) 治疗组 (简称冲击组): 145 例, 女 129 例, 男 16 例, 比例 8.1:1, 年龄 17~83 岁, 平均 (38 \pm 15) 岁; 非大剂量激素冲击组 (简称非冲击组): 314 例, 女 288 例, 男 26 例, 比例 12.1:1, 年龄 16~87 岁, 平均 (38 \pm 14) 岁。

1.2 方法

采用回顾性调查分析方法, 收集患者的年龄、性别、病程、诊断、感染发生率、感染时间、感染部位、病原体种类、免疫抑制剂和冲击前激素用量、受累脏器、白细胞、血红蛋白、白蛋白、免疫球蛋白、血沉、C 反应蛋白情况, 并将患者分为冲击组和非冲击组, 分析大剂量激素冲击治疗是导致感染的危险因素。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 统计软件, 计数资料统计描述采用例数或百分率, 统计推断采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染率

冲击组 145 例 SLE 患者中 97 例 (66.9%) 发生感染, 其中结核感染 13 例 (13.4%); 非冲击组 314 例 SLE 患者中 101 例 (32.2%) 发生感染, 结核感染 13 例 (12.2%)。冲击组感染发生率明显

高于非冲击组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.2 感染时间

冲击组与非冲击组在 ≤ 1 月, 1~月, 3~月及 6~月各个时间段均可发生感染, 无论是冲击组与还是非冲击组发病高峰均位于 $>$ 半年时间段, 2 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.3 致病菌检出率

冲击组感染患者检出病原菌 47 例 (48.5%), 其中单个病原菌感染 35 例, 2 个及以上病原菌感染 12 例; 非冲击组感染患者检出病原菌 24 例 (28.3%), 其中单个病原菌感染 22 例, 2 个病原菌感染 2 例, 明显高于非冲击组 ($P < 0.01$)。

2.4 致病菌种类

冲击组发生感染的患者共分离病原菌 65 株, 细菌感染 34 例 (52.3%), 其中例革兰阴性杆菌 29 株 (44.6%), 革兰阳性菌 5 株 (7.7%); 真菌感染 22 株 (33.8%), 巨细胞病毒感染 9 例 (13.8%); 非冲击组发生感染的患者共分离病原菌 26 株, 革兰阴性杆菌 10 株 (38.5%), 革兰阳性菌 3 株 (11.5%), 真菌感染 12 株 (46.2%), 巨细胞病毒感染 1 例 (3.8%)。冲击组革兰氏阴性杆菌、真菌及巨细胞病毒检出率高于非冲击组 ($P < 0.05$), 革兰氏阳性菌无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2、表 3。

2.5 感染部位

大剂量激素冲击治疗感染累及多系统, 其中呼吸系统、泌尿系统和皮肤黏膜是 SLE 患者发生感染的主要受累系统, 呼吸系统居首位, 其中单个部位感染发生率高, 见表 4。

2.6 大剂量激素冲击联合免疫抑制剂种类

环磷酰胺 114 例 (78.6%) 为主要药物, 其中环磷酰胺单药 70 例 (48.3%)、环磷酰胺 + 羟氯喹 42 例 (29.0%)、环磷酰胺 + 霉酚酸酯 2 例 (1.3%), 霉酚酸酯 13 例 (9.0%), 其中霉酚酸酯单药 11 例 (7.6%)、霉酚酸酯 + 羟氯喹 2 例 (1.4%), 环孢素 6 例 (4.1%), 其中环孢素单药 2 例 (1.4%)、环孢素 + 羟氯喹 4 例 (2.7%), 甲氨蝶呤 + 羟氯喹 10 例 (6.9%), 单用羟氯喹 2 例 (1.4%)。

3 讨论

通过调查分析, 大剂量激素冲击治疗重症系统性红斑狼疮感染风险高, 累及多系统, 为呼吸系统、泌尿系统、皮肤软组织、神经系统、血液系统、消化系统、口腔及眼感染, 呼吸系统感染占 57.1%, 居首位, 以肺部感染为主, 其次为泌尿

表 1 冲击组和非冲击组感染时间比较 [n (%)]

Tab. 1 Comparison of the infection time between shock group and non-shock group [n (%)]

组 别	n	≤1 月	1~ 月	3~ 月	6~ 月
冲击组	97	9(9.3)	8(8.2)	7(7.2)	73(75.3)
非冲击组	101	4(4.0)	6(5.9)	8(7.9)	83(82.2)

表 2 冲击组和非冲击组分离病原菌比较 [n (%)]

Tab. 2 Comparison of the pathogenic bacteria between shock group and non-shock group [n (%)]

组 别	n	革兰氏阴性杆菌						
		大肠埃希菌	鲍曼不动杆菌	肺炎克雷白杆菌	阴沟肠杆菌	沙门菌	恶臭假单胞杆菌	铜绿假单胞杆菌
冲击组	97	9(13.8)	5(7.7)	4(6.2)	4(6.2)	3(4.6)	2(3.1)	2(3.1)
非冲击组	101	4(15.4)*	1(3.8)*	4(15.4)	0(0.0)	0(0.0)*	1(3.8)*	0(0.0)

与冲击组比较, * $P < 0.05$.

表 3 冲击组和非冲击组分离病原菌比较 [n (%)]

Tab. 3 Comparison of the pathogenic bacteria between shock group and non-shock group [n (%)]

组 别	n	革兰氏阳性菌		真菌				
		屎肠球菌	金葡萄菌	曲霉菌	念珠菌	新型隐球菌	皮肤癣菌	巨细胞病毒
冲击组	97	4(6.2)	1(1.5)	11(16.9)	4(6.2)	2(3.1)	5(7.7)	9(13.8)
非冲击组	101	1(3.8)	2(7.7)	5(19.2)	2(7.7)	0(0.0)	5(19.2)	1(3.8)

表 4 大剂量激素冲击治疗感染部位

Tab. 4 The location of infection caused by high-dose glucocorticoids treatment

项 目	n	百分比 (%)
呼吸系统感染	72	57.1
肺部感染	60	47.6
上呼吸道感染	12	9.5
泌尿系统感染	18	14.3
皮肤软组织感染	14	11.1
带状疱疹	8	6.3
皮肤癣	5	4.0
蜂窝织炎	1	0.8
败血症	8	6.3
消化道感染	6	4.8
中枢神经系统感染	5	4.0
结核性脑膜炎	3	2.4
化脓性脑膜炎	1	0.8
病毒性脑膜炎	1	0.8
口腔感染	2	1.6
眼感染	1	0.8
单个部位感染	75	77.3
2 个及以上部位感染	22	22.7
2 个部位感染	19	19.6
3 个部位感染	3	3.1

系统感染及皮肤、软组织感染, 这与国内外来自 3 个不同人群研究结果相一致^[2-4], 单个部位感染者占 77.3%, 2 个及 2 个以上部位感染者占 22.7%; 冲击组感染患者检出病原菌繁多, 革兰氏阴性杆菌、真菌及巨细胞病毒检出率高于非冲击组, 革兰氏阳性菌无统计学意义. 病原菌以细菌最为常见, 占 52.3%, 与 Gozalez 等^[5]研究发现 54.4% 相似, 其中革兰阴性杆菌占多数, 则以大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷白菌最常见, G^+ 菌最常见为屎肠球菌, 其次为真菌感染, 占 33.8%, 以曲霉菌为多, 国外也有文献报道大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、结核分枝杆菌及肺炎链球菌是最常见的菌株^[6]. 本研究提示结核杆菌感染率也不小为 13.4%, 近年来结核杆菌感染在 SLE 中的发生率呈上升趋势, 在我国感染尤其严重, 有报道大剂量激素治疗重症狼疮结核复发率 30%^[7]. 此外巨细胞病毒及带状疱疹病毒感染也很常见, 病毒感染不但参与系统性红斑狼疮的发病机制, 而且在治疗过程中易合并病毒感染, Tsai 等^[8]研究发现中等剂量 (30 mg/d) 强的松或硫唑嘌呤容易使自身免疫疾病患者发生巨细胞病毒感染合并细菌感染.

本研究中, 无论是冲击组与还是非冲击组感染高峰均位于半年后时间段, 2 组间差异无统计学意义. 大剂量激素冲击半年后 75.3% 的患者 (73 例) 发生感染, 仅 24.7% 的患者半年内近期感染, 国外

文献报道主要的感染风险是系统性红斑狼疮的治疗, 尤其激素治疗, 即使中等量的激素也增加风险^[6], 可见大剂量激素冲击治疗后在患者病情允许的情况下, 激素迅速减量到一个有效小剂量维持治疗对降低感染风险极其重要。

系统性红斑狼疮的病因及发病机制不清, 并非单一因素引起, 发病可能与遗传、环境、性激素及免疫等多种因素有关。其中, 感染是重要影响因素之一, 可通过分子模拟和影响免疫调节功能而诱导特异性免疫应答^[1]。通过本研究分析, 大剂量激素联合免疫抑制剂冲击治疗重症狼疮, 免疫抑制剂环磷酰胺 71.7% (104/145), 占首位。环磷酰胺是主要作用于 S 期的细胞周期非特异性烷化剂, 通过影响 DNA 合成发挥细胞毒作用。其对体液免疫的抑制作用较强。能抑制 B 细胞增殖和抗体生成, 且抑制作用较持久, 是治疗重症 SLE 的有效的药物之一, 尤其是在 LN 和血管炎的患者中, 环磷酰胺与激素联合治疗能有效地诱导疾病缓解, 阻止和逆转病变的发展, 改善远期预后^[9]。当然, 免疫抑制剂的使用也必然增加了其感染的发生。故目前多数学者认为, SLE 疾病的活动、激素及免疫抑制剂的应用均是引起 SLE 患者并发感染的独立危险因素。且三者之间密切性关联, 共同促进了感染的发生^[10]。也有文献报道多因素分析表明, 激素冲击治疗、年龄大、近期应用广谱抗生素、住院时间延长、病情活动度高是 SLE 患者发生感染的危险因素^[11]。

综上所述, SLE 患者发生感染的危险因素很多, 糖皮质激素的使用是主要危险因素之一。大剂量激素冲击治疗是重症系统性红斑狼疮的首选药物, 长期或大剂量地使用糖皮质激素, 在抑制自身免疫减轻疮症状的同时, 也极大程度上给了感染诱发和加重的机会^[12]。感染是系统性红斑狼疮的重要死亡原因, Kamen 和 Kang 等^[13,14]报道感染在所有狼疮死亡患者中占 22% ~ 25%, 故应高度重视。根据患者病情, 严格合理巧妙运用糖皮质激素, 以减少患者罹患各种感染的机率, 避免滥用。Remco 等^[15]研究表明使用激素治疗 SLE 往往是根据临床经验, 它更是一门艺术科学, 目前无法提供足够的证据为基础的建议, 判断和经验的的治疗仍然是最重要的指南。所以使用大剂量激素冲击诱导治疗期间, 同时采取一些切实有效的措施, 如房间紫外线消毒、避免劳累、戴口罩等, Barber 等^[16]建议在使用糖皮质激素及免疫抑制剂前筛查结核分枝杆菌、乙型肝炎及丙型肝炎病毒, 注射灭

活疫苗, 如肺炎链球菌及流感疫苗, 输注白蛋白, 纠正贫血, 尽量最大限度的避免感染的发生, 提高患者生存率。

[参考文献]

- [1] 栗占国, 胡大一. 风湿免疫内科[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2010: 69 - 103.
- [2] ZHOU W J, YANG C D. The causes and clinical significance of fever in systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 487 hospitalised patients [J]. *Lupus*, 2009, 18(9): 807 - 812.
- [3] ENBERQ G M, KAHN C H M, GOITY FC, et al. Infections in patients with Systemic Lupus Erythematosus [J]. *Rev Med Chil*, 2009, 137(10): 1 367 - 1 374.
- [4] JALLOULI M, FRIGUI M, MARZOUK S, et al. Infectious complications in [J]. *Rev Med Inteme*, 2008, 29 (8): 626 - 631.
- [5] GOZALEZ LEON R, CASTILLO PALMA MJ, GACIA HEMANDEZ F J, et al. Severe infections in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Med Clin (Barc)*, 2010, 135(8): 365 - 367.
- [6] RUIZ-IRASTORZA G, OLIVARES N, RUIZ-ARRUZAL, et al. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(4): R109.
- [7] 石哲群, 佟胜全, 沈春瑾. 大剂量激素治疗重症狼疮患者引发结核杆菌感染情况分析 [J]. *华北煤炭医学院学报*, 2010, 121(1): 82.
- [8] TSAI W P, CHEN M H, LEE M H, et al. Cytomegalovirus infection causes morbidity and mortality in patients with autoimmune diseases, particularly systemic lupus: in a Chinese population in Taiwan [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32 (9): 2 901 - 2 908.
- [9] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14 (5): 342 - 346.
- [10] 杨珂珂, 李志军. 系统性红斑狼疮感染的研究进展 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2009, 9(2): 150 - 154.
- [11] 杜迅, 任天丽. 系统性红斑狼疮伴发热的临床分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2011, 31(4): 585 - 586.
- [12] 谢硕珊, 左晓霞, 贺达仁. 系统性红斑狼疮的感染现状及治疗决策 [J]. *医学与哲学(临床决策论坛版)*, 2010, 31(10): 41 - 42.
- [13] KAMEN D L. How can we reduce the risk of serious infection for patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(5): 129.
- [14] KANG K Y, KWON S K, JU J H. The causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus over 11 years [J]. *Lupus*, 2011, 20(9): 989 - 997.
- [15] LUIJTEN R K, FRITSCH-STORK R D, BIJLSMA JW, et al. The use of glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus. After 60 years still more an art than science [J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(5): 617 - 628.
- [16] BARBER C, GOLD W L, FORTIN P R. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23(4): 358 - 365.

(2014-07-14 收稿)