

· 论著 ·

重症狼疮肾炎血液滤过治疗患者合并肺部真菌感染的真菌分布及危险因素分析

蒋红梅 杨萌 刘岚

四川省遂宁市中心医院血液净化中心, 遂宁 629000

通信作者: 蒋红梅, Email: hongmei1j@163.com

【摘要】目的 了解重症狼疮肾炎连续性静脉-静脉血液滤过治疗患者合并肺部真菌感染的真菌分布及其危险因素。**方法** 选择 2018 年 1 月至 2021 年 1 月遂宁市中心医院接受连续性静脉-静脉血液滤过治疗的重症狼疮肾炎患者 120 例作为研究对象, 收集患者的性别、年龄、体重指数和疾病活动指数等资料。根据治疗期间发生肺部真菌感染情况分为感染组(58 例)和未感染组(62 例)。分析感染组患者的真菌分布情况以及药敏结果, 采用多因素 Logistic 回归分析研究肺部真菌感染的危险因素。**结果** 肺部真菌感染组患者以白假丝酵母菌感染为主(36 例, 62.07%), 对于氟康唑、灰黄霉素以及咪康唑的耐药率分别为 62.07%、56.90%、51.72%。感染组 28 d 死亡率(17.24%)高于未感染组($\chi^2=6.54, P=0.011$)。多因素分析显示, 疾病活动指数 >19 ($OR=2.779, 95\%CI: 1.135\sim 3.936$)、日均使用糖皮质激素剂量 >50 mg ($OR=2.898, 95\%CI: 1.336\sim 4.520$)、联合使用免疫抑制剂 ($OR=1.452, 95\%CI: 1.030\sim 2.073$)、连续使用抗菌药物 2 周以上($OR=1.992, 95\%CI: 1.138\sim 2.891$)以及使用 2 种以上的抗菌药物($OR=1.571, 95\%CI: 1.016\sim 2.317$)均是造成患者肺部真菌感染的危险因素。**结论** 重症狼疮肾炎连续性静脉-静脉血液滤过治疗患者合并肺部真菌感染主要以白假丝酵母菌感染为主, 对氟康唑等药物耐药率较高, 死亡率也较高。疾病活动指数、日均使用糖皮质激素剂量过高、联合使用免疫抑制剂、连续使用抗菌药物 2 周以上以及使用 2 种以上的抗菌药物是造成患者肺部真菌感染的危险因素。

【关键词】 狼疮肾炎; 静脉-静脉血液滤过; 疾病活动指数; 危险因素; 真菌感染; 合并感染; 耐药

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20211220-00249

Distribution and risk factors of pulmonary fungal infection in patients with severe lupus nephritis treated with continuous veno venous hemofiltration

Jiang Hongmei, Yang Meng, Liu Lan

Blood Purification Center, Suining Central Hospital, Suining 629000, Sichuan, China

Corresponding author: Jiang Hongmei, Email: hongmei1j@163.com

【Abstract】Objective To understand the distribution and risk factors of pulmonary fungal infection in patients with severe lupus nephritis treated with continuous veno venous hemofiltration. **Methods** A total of 120 patients with severe lupus nephritis treated with continuous veno venous hemofiltration in Suining Central Hospital from January 2018 to January 2021 were selected as the research objects. The data of gender, age, body mass index, disease activity index, and other information were collected. The patients were divided into infection group(58 cases) and non-infection group(62 cases) according to the occurrence of pulmonary fungal infection during treatment. The distribution and drug sensitivity of fungi in the infection group were analyzed, and multivariate Logistic regression analysis was used to study the risk factors of pulmonary fungal infection. **Results** The patients with pulmonary fungal infection were mainly infected by *Candida albicans*(36 cases, 62.07%), and the resistance rates to fluconazole, griseofulvin and miconazole were 62.07%, 56.90%, and 51.72%, respectively. The 28-day mortality rate in the infection group was 17.24%, which was significantly higher than that in the non-infection group ($\chi^2=6.54, P=0.011$). Multivariate Logistic regression analysis showed that disease activity index >19 ($OR=2.779, 95\%CI: 1.135\sim 3.936$), daily dose of glucocorticoids >50 mg ($OR=2.898, 95\%CI: 1.336\sim 4.520$), combined use of immunosuppressants ($OR=1.452, 95\%CI: 1.030\sim 2.073$), continuous use of antibiotics for more than two weeks($OR=1.992, 95\%CI: 1.138\sim 2.891$) and the use of more than two kinds of antibiotics ($OR=1.571, 95\%CI: 1.016\sim 2.317$) were the risk factors of pulmonary fungal infection.

Conclusions Patients with severe lupus nephritis treated with continuous veno venous hemofiltration are mainly co-infected with *Candida albicans*, which has high resistant rate to fluconazole and has high mortality rate. Disease activity index, high daily dose of glucocorticoid, combined use of immunosuppressants, continuous use of antibiotics for more than two weeks and use of more than two kinds of antibiotics are the risk factors of pulmonary fungal infection.

【Key words】 Lupus nephritis; Venous venous hemofiltration; Disease activity index; Risk factors; Mycotic infection; Co-infection; Drug resistance

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20211220-00249

系统性红斑狼疮是临床较为常见的免疫系统疾病,主要累及皮肤黏膜、肾脏、中枢神经系统以及骨骼肌肉等部位,也见于肺部、血液以及心脏等^[1]。由于红斑狼疮治疗过程中大剂量使用糖皮质激素、免疫抑制剂以及广谱抗菌药物,易造成机体免疫系统的紊乱,发生细菌真菌感染,真菌感染是重症狼疮肾炎患者预后不良甚至死亡的重要原因^[2]。本研究对重症狼疮肾炎连续性静脉-静脉血液滤过治疗患者合并肺部真菌感染的临床特点及其危险因素进行研究,希冀为临床治疗提供参考,现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

选择 2018 年 1 月至 2021 年 1 月在四川省遂宁市中心医院治疗的重症狼疮肾炎连续性静脉-静脉血液滤过治疗患者作为研究对象。回顾性收集患者的性别、年龄、体重指数、疾病活动指数、日均使用糖皮质激素剂量、联合使用免疫抑制剂、连续使用抗菌药物 2 周以上、使用 2 种以上的抗菌药物、动脉压、静脉压、滤器压和跨膜压和 28 d 死亡率等相关资料。本研究经遂宁市中心医院伦理委员会审批通过 [伦理审批号:2022 年科研伦理(2022-103)号],所有患者均签署知情同意书。

纳入标准:①符合重症狼疮肾炎以及肺部真菌感染诊断标准^[3];②意识清楚,无沟通障碍;③治疗前经呼吸道样本培养,未有真菌感染。排除标准:①冠心病、心脏瓣膜疾病、心率失常等心脏病患者;②射血分数小于 55%;③存在急性脑血管意外风险患者;④严重心脏、肝、肾功能障碍的患者;⑤感染累及肺部以外的其他部位。共纳入 120 例重症狼疮肾

炎连续性静脉-静脉血液滤过治疗患者,男性 11 例,女性 109 例。患者年龄(37.33±2.71)岁,范围 21~48 岁,体重指数为(24.55±2.11) kg/m²。治疗期间,根据是否发生肺部真菌感染将患者分为感染组(58 例),未感染组(62 例)。

二、真菌培养及鉴定

所有患者在入组时,即采集患者呼吸道黏液,采用传统的真菌培养及鉴定方法进行菌种鉴定,样本接种于含 5×10⁻⁴ g/L 氯霉素的沙保弱琼脂培养基斜面,放置于 25~27 °C 恒温培养箱内培养,观察菌落生长情况,第 4 周末生长者视为培养阴性。培养阳性者应用马铃薯琼脂培养基、玉米琼脂培养基、察氏培养基及尿素琼脂培养基进一步行真菌分离培养及鉴定。根据菌落的大小、形态、生长速度、色素和质地,以及镜下菌丝、孢子的形态特征鉴定菌种。必要时做玻片小培养,结合镜下菌丝、孢子的形态和位置进行鉴定。

三、药敏结果分析

使用抗真菌药物纸片进行药敏试验,药物分别为克霉唑、咪康唑、氟康唑、灰黄霉素、两性霉素、特比耐芬等,分别挑取菌落于 1 mL 蒸馏水中,以获得菌丝和分生孢子的混合菌液,使其沉淀 30 min。均匀涂布 Mueller Hinton(MH)琼脂(英国 Oxoid 公司)平板,待平板干燥后并将其置于在 28 °C 培养 5~10 d。当平板生长时,测定抑菌环,得到药敏结果。

四、统计学方法

采用 SPSS19.0 软件进行统计分析,采用 Shapiro-Wilk test 法进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料采用例数和率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采

用多因素 Logistic 回归分析重症狼疮肾炎连续性静脉-静脉血液滤过治疗患者肺部感染的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、感染组患者的真菌分布及耐药情况

58 例合并肺部真菌感染的患者感染菌株类型从高到低依次为白假丝酵母菌 36 例 (62.07%)、曲霉 8 例 (13.79%)、热带假丝酵母菌 7 例 (12.07%)、光滑假丝酵母菌 4 例 (6.90%) 以及新型隐球菌 3 例 (5.17%)。药敏结果显示,感染组患者对于氟康唑、灰黄霉素和咪康唑的耐药较为严重,耐药率分别为 62.07%、56.90% 和 51.72%。

二、肺部真菌感染的单因素分析

表 1 可见,感染组的疾病活动指数、日均使用糖皮质激素剂量、联合使用免疫抑制剂等情况、连

续使用抗菌药物 2 周以上等情况以及使用 2 种以上的抗菌药物分别为 22.72 ± 1.26 、 (75.57 ± 1.61) mg、58.62%、48.28% 和 53.45%,均高于未感染组 ($t=35.83$ 和 151.84, $\chi^2=32.12$ 、18.65 和 19.10, P 均 <0.001)。

三、肺部真菌感染的多因素分析

表 2 显示,疾病活动指数 >19 、日均使用糖皮质激素剂量 >50 mg、联合使用免疫抑制剂、连续使用抗菌药物 2 周以上以及使用 2 种以上的抗菌药物均是造成患者肺部真菌感染的危险因素 [OR (95% CI) 分别为 2.779 (1.135~3.936)、2.898 (1.336~4.520)、1.452 (1.030~2.073)、1.992 (1.138~2.891) 和 1.571 (1.016~2.317)]。

四、28 d 死亡率比较

感染组 28 d 死亡率为 17.24% (10 例),未感染组为 3.23% (2 例),差异有统计学意义 ($\chi^2=6.54$, $P=0.011$)。

表 1 重症狼疮肾炎连续性静脉-静脉血液滤过治疗患者合并肺部真菌感染的单因素分析

因素	组别		统计值	P 值
	感染组 (n=58)	未感染组 (n=62)		
男性[例(%)]	5(8.62)	6(9.68)	0.07 ^a	0.796
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	37.44 \pm 1.37	37.22 \pm 1.69	0.79 ^b	0.434
体重指数($\bar{x}\pm s$)	24.50 \pm 2.12	24.60 \pm 2.17	0.26 ^b	0.799
疾病活动指数($\bar{x}\pm s$)	22.72 \pm 1.26	13.26 \pm 1.62	35.83 ^b	<0.001
日均使用糖皮质激素剂量(mg, $\bar{x}\pm s$)	75.57 \pm 1.61	25.54 \pm 1.99	151.84 ^b	<0.001
联合使用免疫抑制剂[例(%)]	34(58.62)	5(8.06)	32.12 ^a	<0.001
连续使用抗菌药物 2 周以上[例(%)]	28(48.28)	7(11.29)	18.65 ^a	<0.001
使用 2 种以上的抗菌药物[例(%)]	31(53.45)	9(14.52)	19.10 ^a	<0.001
动脉压(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	169.21 \pm 1.95	169.60 \pm 1.96	1.09 ^b	0.277
静脉压(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	144.33 \pm 1.33	144.37 \pm 1.57	0.15 ^b	0.880
滤器压(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	238.65 \pm 1.45	238.21 \pm 1.33	1.73 ^b	0.086
跨膜压(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	130.21 \pm 1.77	130.26 \pm 1.55	0.16 ^b	0.870

注:1 mmHg=0.133 kPa;疾病活动指数:疾病活动指数结合患者(患病动物)的体重下降百分率(体重不变为 0,1~5 为 1 分,5~10 为 2 分,10~15 为 3 分,大于 15 为 4 分)、大便黏稠度(正常为 0,松散为 2 分,腹泻为 4 分)和大便出血(正常 0 分,隐血阳性为 2 分,显性出血为 4 分)三种情况进行综合评分,疾病活动指数=(体重指数+大便形状+出血情况)/3;^a: χ^2 值;^b: t 值

表 2 重症狼疮肾炎连续性静脉-静脉血液滤过治疗患者合并肺部真菌感染的多因素分析

因素	β	s_e	Wald χ^2	P 值	OR	95%CI
疾病活动指数 >19	1.022	0.361	8.015	<0.001	2.779	1.135~3.936
日均使用糖皮质激素剂量 >50 mg	1.064	0.568	3.509	<0.001	2.898	1.336~4.520
联合使用免疫抑制剂	0.373	0.144	6.710	<0.001	1.452	1.030~2.073
连续使用抗菌药物 2 周以上	0.689	0.639	1.163	0.021	1.992	1.138~2.891
使用 2 种以上的抗菌药物	0.452	0.207	4.768	0.003	1.571	1.016~2.317

讨 论

研究显示,在对红斑狼疮肾炎患者的血液滤过治疗中,由于对患者的治疗属于创伤性操作^[4],同时在疾病的进展中,机体的免疫功能受到显著的抑制,发生肺部真菌感染的风险显著升高^[5]。既往调查显示,在红斑狼疮合并肾炎患者的疾病进展中,患者发生肺部真菌感染的风险为 40%~60%^[6],本研究中患者发生肺部真菌感染的风险为 48.33%,与报道一致。

一、重症红斑狼疮肾炎患者肺部真菌感染以白假丝酵母菌为主

在本研究中,患者发生真菌感染以白假丝酵母菌感染为主,与以往报道结果一致^[7-8]。有研究显示,80%以上的患者使用过肾上腺皮质激素以及免疫抑制剂,在一定程度上造成机体的免疫功能下降^[9-10],从而机体更容易受病原体侵犯。

现行的肺部真菌感染诊断以及治疗指南^[11]指出,根据患者的临床症状可以选择两性霉素 B、氟康唑以及伊曲康唑对患者进行单独用药或者联合用药。本文药敏试验结果显示,感染组患者对氟康唑、灰黄霉素以及咪康唑的耐药率在 50%以上,耐药情况较为严重,提示在实际治疗中,建议根据病原学的检查结果,适时调整抗菌药物,同时及时进行营养支持性治疗,延缓患者的疾病进展。

二、重症红斑狼疮肾炎患者肺部真菌感染受多种因素影响

本研究显示,重症红斑狼疮肾炎患者产生肺部真菌感染的危险因素包括以下三种:(1) 疾病活动指数>19。疾病活动指数作为评估红斑狼疮的综合评分,其评分越高代表疾病活动性越强,患者免疫力越低,容易受到真菌感染。(2) 日均使用糖皮质激素剂量>50 mg 和联合使用免疫抑制剂。患者进行免疫抑制剂治疗,尤其是使用 2 种以上的免疫抑制剂联合治疗,免疫应答的抑制作用更加明显。在此基础上联合使用大剂量糖皮质激素,可能造成患者体液免疫功能减弱^[12]。(3) 连续使用抗菌药物超过 2 周以及使用 2 种以上的抗菌药物。连续使用抗菌药物

以及使用多种抗菌药物会造成机体中性粒细胞对于过氧化物的释放能力的降低,对于真菌菌丝细胞壁以及 DNA 合成的破坏作用显著降低,进一步增加了肺部真菌感染的风险。

此外,本研究可见感染组患者的病死率显著高于未感染组,分析原因,可能是随着疾病的进一步进展,肾脏的负荷呈现显著的升高趋势,随着大量蛋白尿的产生,患者低蛋白血症的风险显著升高,也在一定程度上加重了病情,形成恶性循环^[13]。

综上所述,重症狼疮肾炎连续性静脉-静脉血液滤过治疗患者合并肺部真菌感染主要以白假丝酵母菌感染为主,疾病活动指数、日均使用糖皮质激素剂量过高、联合使用免疫抑制剂、连续使用抗菌药物 2 周以上及使用 2 种以上的抗菌药物均是造成患者肺部真菌感染的危险因素,感染者的死亡率明显增高。由于本研究所纳入样本量有限,存在一定不足,研究结论有待于进一步进行前瞻性临床试验予以证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 蒋红梅:研究构思和实验设计;杨萌:数据采集,并完成实验数据分析;刘岚:论文初稿撰写修订

参 考 文 献

- [1] 周宇宏,王海婷,庾利琴,等. 高活动度初发系统性红斑狼疮合并感染回顾性队列研究[J]. 中华风湿病学杂志,2021,25(10):654-658. DOI:10.3760/cma.j.c141217-20210330-00120.
- [2] 易志钢,张李刚,张春天,等. 狼疮性肾炎并肺部感染循环 miR-155 与 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞因子水平及预后的关系[J]. 中华医院感染学杂志,2021,31(7):991-995. DOI:10.11816/cn.ni.2021-201999.
- [3] 李飞,陈文,李晓娃,等. 狼疮性肾炎患者医院感染的病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(5):687-690. DOI:10.11816/cn.ni.2019-180491.
- [4] 王川颖,单葵,胡芳君. 系统性红斑狼疮合并深部真菌感染影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(14):2130-2133. DOI:10.11816/cn.ni.2019-181948.
- [5] 崔洪青,吴晶晶,任海滨,等. 腹膜透析相关性真菌性腹膜炎 19 例分析[J]. 江苏医药,2019,45(11):1108-1111. DOI:10.19460/j.cnki.0253-3685.2019.11.008.
- [6] 吴卫星,秦晓华,徐乐. 肾内科患者院内感染病原学特征及大肠埃希菌耐药机制分析[J]. 中国病原生物学杂志,2019,14(6):725-727,734. DOI:10.13350/j.cjpb.190623.
- [7] 何群鹏,谢红浪,许书添,等. 重症肾脏疾病患者并发肺部真菌感

染的临床特征[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2012,21(5):408-412,434. DOI:10.3969/j.issn.1006-298X.2012.05.002.

[8] 王谦信,姚燕,陆英,等. 浙江省某县级医院 2016—2018 年住院患者医院感染监测分析[J].国际流行病学传染病学杂志,2021,48(2): 146-149. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20200818-00252.

[9] 王世英,杨素霞,时军. 肾内科患者院内感染病原菌分布及相关因素分析[J]. 中国病原生物学杂志,2017,12(4):363-365,369. DOI:10.13350/j.cjpb.170417.

[10] Lorenzoni G, Sella N, Boscolo A, et al. COVID-19 ICU mortality prediction: a machine learning approach using SuperLearner algorithm[J]. J Anesth Analg Crit Care,2021,1(1):3. DOI:10.1186/s44158-021-00002-x.

[11] Shi Y, Qin HY, Peng JM, et al. Feasibility and efficacy of modified fixed citrate concentration protocol using only commercial preparations in critically ill patients: a prospective cohort study with a historical control group[J]. BMC Anesthesiol,2021,21(1): 96. DOI: 10.1186/s12871-021-01319-4.

[12] Köglberger P, Klein SJ, Lehner GF, et al. Low bicarbonate replacement fluid normalizes metabolic alkalosis during continuous veno-venous hemofiltration with regional citrate anticoagulation[J]. Ann Intensive Care, 2021,11(1):62. DOI: 10.1186/s13613-021-00850-4.

[13] Mongkolpun W, Bakos P, Vincent JL, et al. Monitoring skin blood flow to rapidly identify alterations in tissue perfusion during fluid removal using continuous veno-venous hemofiltration in patients with circulatory shock[J]. Ann Intensive Care, 2021, 11(1): 59. DOI: 10.1186/s13613-021-00847-z.

(收稿日期:2021-12-20)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于《北京及其周边地区儿童手足口病病原学监测及流行病学分析(2017—2018 年)》一文的更正

现对刊登于本刊 2020 年第 1 期的《北京及其周边地区儿童手足口病病原学监测及流行病学分析(2017—2018 年)》一文中以下 3 处内容进行更正。

- (1)摘要的结论中,应为“2017—2018 年,引起北京及其周边地区儿童 HFMD 的主要病原体是 CA6”。
- (2)表 1 中,≥6 岁的 CA6 相关病例为 71 例。
- (3)表 2 更正如下:

表 2 2017—2018 年北京及周边地区手足口病病原学构成 [例(%)]

年份	阳性样本数	CA6	EV71	CA16	CA10	CA5	CA4	未分型
2017	181	86(47.51)	29(16.02)	14(7.73)	1(0.55)	1(0.55)	0(0)	50(27.62)
2018	657	308(46.88)	3(0.46)	94(14.31)	5(0.76)	0(0)	4(0.61)	243(36.99)
合计	838	394(47.02)	32(3.82)	108(12.89)	6(0.72)	1(0.12)	4(0.48)	293(34.96)

注:CV:柯萨奇病毒;EV:肠道病毒

本刊编辑部