

ANCA 相关性小血管炎合并感染的致病菌谱及预后分析

常 洁 梁素忍 郭佳音 董少卿 郭志玲

摘 要 **目的** 分析抗中性粒细胞胞质抗体 (ANCA) 相关性小血管炎 (AAV) 合并感染患者的致病菌谱及药物敏感情况, 探讨临床特点及预后影响因素, 为临床合理防治提供科学依据和指导。**方法** 选取 1997 年 1 月 ~ 2016 年 12 月在笔者医院确诊的 AAV 合并感染的患者, 收集临床资料, 统计分析感染致病菌谱及药物敏感情况, 并进一步分析影响预后的危险因素。**结果** 本研究共纳入 113 例 AAV 合并感染患者, 以肺部感染占绝大多数。体液致病菌培养 98 例次, 培养阳性的 55 例次, 培养阳性率为 56.12%。 G^+ 菌以葡萄球菌、链球菌和肠球菌为主, 对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁的敏感度最高, G^- 菌以克雷伯杆菌和肠杆菌为主, 对美罗培南、亚胺培南及阿米卡星的敏感度较高。113 例患者中 12 例最终死亡, 均死于重症肺炎, 合并真菌感染居多。病情好转组和死亡组患者在年龄、血红蛋白水平、外周血 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数及感染前 3 个月激素累计剂量方面比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。*Logistic* 回归结果提示贫血和外周血 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数低下是 AAV 合并感染患者预后不良的独立危险因素。**结论** AAV 患者常合并肺部感染, 感染的微生物以细菌 (葡萄球菌属和杆菌属) 多见, 需根据药物敏感选择敏感抗生素。机会性感染如真菌和卡氏肺孢子虫感染预后差。贫血及免疫功能低下是预后不良的独立危险因素。

关键词 抗中性粒细胞胞浆抗体血管炎 感染 致病菌 药敏试验 预后

中图分类号 R59

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.05.032

Analysis of Microbiological Trends and Prognosis in Patients Suffered Infection with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) – associated Vasculitis (AAV). Chang Jie, Liang Suren, Guo jiaiyin, et al. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Henan 471003, China

Abstract Objective To investigate the clinical characteristics and analysis of microbiological trends and prognosis in patients suffered infection with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) – associated vasculitis (AAV). **Methods** All the AAV patients with infection in our hospital from January 1997 to December 2016 were enrolled in this study. The clinical information data were collected. The organisms and antimicrobial susceptibilities of patients with infection were analyzed. Further, we statistically analyzed the risk factors of prognosis of the infectious patients. **Results** 113 AAV patients with infection were enrolled in our study. The majority of the lung infection accounted for 75.38%. There were 98 cases of pathogenic bacteria cultivation, of which 55 cases were positive, and the positive rate was 56.12%. G^+ bacteria were mainly Staphylococcus, Streptococcus and Enterococcus, with the highest susceptibility to vancomycin, linezolid and teicoplanin. G^- bacteria were mainly Klebsiella and Enterobacteriaceae. The sensitivity to meropenem, imipenem and amikacin, were higher. 12 patients died from severe pneumonia, and most of them had fungal infection. The patients were divided into improved group and poor prognosis group. Age, hemoglobin level, peripheral blood $CD4^+$ T lymphocyte count and the cumulative dose of hormone in 3 months before infection between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). The *logistic* regression results showed that anemia and lower peripheral blood $CD4^+$ T lymphocyte count were independent risk factors for poor prognosis. **Conclusion** The AAV patients often complicated with pulmonary infection. The infection of bacteria (Staphylococcus and Bacillus) were more common, and sensitive antibiotics should be selected according to drug sensitivity. Opportunistic infections such as fungi and PCP infection had poor prognosis. Anemia and lower peripheral blood $CD4^+$ T lymphocyte count were independent risk factors for poor prognosis.

Key words Antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis; Infection; Causative organism; Antimicrobial susceptibilities; Prognosis

抗中性粒细胞胞质抗体相关性小血管炎 (anti-

neutrophil cytoplasmic antibody – associated vasculitis, AAV) 是以血清中存在抗中性粒细胞胞质抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 为主要特征性表现的一类疾病, 病情进展迅速, 累及多个脏器, 需要长期治疗, 是临床常见的危重症疾病之一。最常见的

基金项目: 河南科技大学基金资助项目 (2009c20005)

作者单位: 471003 洛阳, 河南科技大学第一附属医院肾内科

通讯作者: 郭志玲, 主任医师, 教授, 电子信箱: chj327@126.com

受累器官是肺和肾脏^[1]。由于 AAV 好发人群为中老年人,再加上 AAV 本身免疫功能紊乱以及大剂量激素和免疫抑制剂的应用,患者常常容易合并感染。一旦发生感染,治疗极其困难,预后差,给临床医生带来了不少的困惑和难度。AAV 合并感染并发症近年来也逐渐受到重视,但目前关于 AAV 合并感染患者的致病菌谱及药物敏感分析方面的大样本研究还比较少。鉴于此,本研究拟分析 AAV 合并感染患者的常见致病菌及药物敏感情况,探讨临床特点以及影响预后的危险因素,从而为临床的预防和抗感染治疗提供合理依据,提高治疗有效率,改善预后。

对象与方法

1. 研究对象:收集 1997 年 1 月~2016 年 12 月笔者医院收治并确诊的活动性 AAV 合并感染的患者资料共 113 例。

入选标准:AAV 的诊断符合 2012 年 Chapel Hill 关于 ANCA 相关性小血管炎的诊断共识,即血清 ANCA 阳性,即 cANCA + 抗蛋白酶 3 抗体阳性或者 pANCA + 抗髓过氧化物酶抗体阳性,存在肾脏或其他脏器(如肺、皮肤、关节等)等活动性病变,并排除继发性血管炎如过敏性紫癜、药物过敏、肿瘤、冷球蛋白血症等疾病^[1]。

感染诊断:参照我国中华医学会关于社区与医院获得性肺炎、尿路感染、肠道感染等的诊断和治疗指南,结合患者临床症状、体征、实验室和微生物学检查进行综合判断以上 AAV 患者是否合并感染。普通感染通过临床表现,辅助检查及体液培养进行诊断。特殊感染如结核分枝杆菌感染根据 PPD 皮肤试验、T-SPOT 试验和抗结核治疗的反应诊断。深部真菌感染诊断标准:患者有发热、咳嗽、尿频、尿急、尿痛、腹泻等症状,且体液培养或活组织中发现真菌,可确诊为深部真菌感染,如胸部 X 线片或 CT 提示间质性肺炎或伴偏心性空洞,高度怀疑肺部真菌感染。卡氏肺孢子虫(*pneumocystis carinii*)感染:通过痰液和(或)肺泡灌洗液涂片或 PCR 检查发现卡氏肺孢子虫可明确诊断;对有免疫缺陷患者出现肺部 X 线或 CT 表现为磨玻璃影并逐渐进展为实变纤维化,临床表现为发热、呼吸困难,与体征不符者可疑诊为卡氏肺孢子虫肺炎(*pneumocystis carinii* pneumonia, PCP)。

2. 收集临床资料:收集入选患者的年龄、性别、AAV 确诊时间及病程、AAV 类型、激素和免疫抑制剂治疗方案(包括单用激素或激素联合环磷酰胺、吗替麦考酚酯、环孢素等免疫抑制剂,应用剂量及疗程)

等临床资料,住院期间实验室检测患者血红蛋白、血清白蛋白、血清肌酐水平、外周血 CD4⁺T 淋巴细胞计数、超敏 C 反应蛋白、降钙素原等项目。

3. 致病菌培养及药敏试验:在患者出现感染征象时及时留取血液及体液标本进行培养,包括痰标本、咽拭子标本、尿液标本、粪便标本、分泌物标本等。进行取痰时要求患者在其充分漱口后取清晨第 1 口痰,痰标本量控制在 1ml 以上,对于有气管插管的患者采用一次性吸痰管通过其气管插管或者气管切开套管深部取痰。血培养采用法国生物梅里埃公司 BACT/Alert 3D 全自动血培养仪及配套的血培养瓶分别进行需氧及厌氧菌培养。梅里埃公司全自动微生物分析仪进行药敏分析鉴定。

对 AAV 合并感染的患者按照医疗常规进行抗感染治疗:将激素和免疫抑制剂酌情减量或停用,根据病原菌培养结果及药敏分析结果调整抗生素治疗方案。出现呼吸衰竭患者及时进行呼吸机辅助呼吸及营养支持治疗。需要透析患者根据病情及时进行血液透析或 CRRT 治疗。统计所有患者感染的发生时间、部位、预后及转归。

4. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,应用 Logistic 回归进行多因素分析,探讨 AAV 合并感染患者预后的影响因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床资料:113 例 AAV 合并感染患者平均年龄为 64.91 ± 10.12 岁,男、女性别比例为 55:58,其中 65 例为 pANCA 和抗髓过氧化物酶阳性,诊断为显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA),占 57.52%;37 例为 cANCA 和抗蛋白酶 3 抗体阳性,诊断为肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA),占 32.74%;11 例为嗜酸性粒细胞性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA),占 9.73%。治疗方案予以激素治疗者(包括口服或静脉泼尼松、甲基泼尼松龙、地塞米松等)共 93 例,占 82.30%,其中单用激素治疗者 47 例,联合应用免疫抑制剂治疗者(包括环磷酰胺、吗替麦考酚酯、环孢素等)共 46 例,另有 20 例未应用任何激素和(或)免疫抑制剂治疗,占 17.70%。所有病例分别来自笔者医院肾内科、风湿免疫科、呼吸科、急诊科及重症监护室。AAV 合并感染患者基本临床资料,详见表 1。

表 1 AAV 合并感染患者临床资料($\bar{x} \pm s, \%$)	
项目	结果
男性: 女性	1: 1.05
年龄(岁)	64.91 $\pm$ 10.12
AAV 病程(月)	6.26 $\pm$ 4.15
激素应用率	82.30
免疫抑制剂应用率	40.71
激素应用疗程(月)	4.28 $\pm$ 2.87
感染前 3 个月激素累计剂量(mg)	1904.16 $\pm$ 929.17
血红蛋白(g/L)	88.22 $\pm$ 18.29
血清白蛋白(g/L)	29.61 $\pm$ 4.75
血清球蛋白(g/L)	24.23 $\pm$ 5.69
血清肌酐(μ mol/L)	257.35 $\pm$ 181.48
超敏 C 反应蛋白(mg/L)	12.14 $\pm$ 4.99
降钙素原 >0.5 μ g/L	72.93
外周血 CD4 ⁺ 淋巴细胞计数(个/微升)	379.91 $\pm$ 163.67
AAV 类型	
MPA	57.52
GPA	32.74
EGPA	9.73

激素累计剂量计算方法: 各种不同剂型及用法的激素均统一转化为泼尼松后计算累计量, 单位为 mg。MPA. 显微镜下多血管炎; GPA. 肉芽肿性多血管炎; EGPA. 嗜酸性粒细胞性肉芽肿性多血管炎

2. 感染的致病菌分析: 在 113 例患者中, 肺部感染 85 例, 泌尿系感染 16 例, 肠道感染 12 例, 以肺部感染占绝大多数, 共占 75.38%。对 113 例患者发生感染时进行体液致病菌培养, 共计 98 例次, 培养阳性的共 55 例次, 培养阳性率为 56.12%。其中, G⁺ 菌 18 例次, G⁻ 菌 24 例次, 真菌感染 8 例次(曲霉菌 3 例次、白色念珠菌 3 例次、热带念珠菌 1 例次、近平滑念珠菌 1 例次), 混合感染 5 例次(表 2)。另外, 通过临床及其他特殊检查确诊结核分枝杆菌 3 例次, 病毒 2 例次, PCP 1 例次, 疑诊真菌感染 5 例次。

表 2 AAV 合并感染患者致病菌的构成及比例		
致病菌	n	百分比(%)
革兰阳性菌	18	32.73
葡萄球菌属	6	10.91
链球菌属	4	7.27
肠球菌属	5	9.09
其他	3	5.45
革兰阴性菌	24	43.64
埃希菌属	6	10.91
克雷伯菌属	7	12.73
肠杆菌属	6	10.91
不动杆菌属	3	5.45
其他	2	3.64
真菌	8	14.55
混合感染	5	9.09

3. 致病菌药敏分析: 对培养标本进行致病菌药物敏感分析, G⁺ 菌以葡萄球菌、链球菌和肠球菌为主, 对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁的敏感度最高, 均为 100%; 其次是利福平和庆大霉素, 敏感度分别为 77.78% 和 72.22%; 对克林霉素、苯唑西林及青霉素敏感度低, 分别为 16.67%、16.67%、11.11%(表 3)。G⁻ 菌以克雷伯杆菌和肠杆菌为主, 对美罗培南、亚胺培南、阿米卡星的敏感度分别为 75.00%、70.83%、70.83%, 其次为哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟, 敏感度分别为 66.67%、62.50%、62.50%; 对头孢呋辛、头孢噻肟敏感度较低, 仅为 29.17%、37.50%(表 4)。

表 3 革兰阳性菌的药物敏感分析				
药物	敏感(株)	中介(株)	耐药(株)	敏感度(%)
利奈唑胺	18	0	0	100.00
万古霉素	18	0	0	100.00
替考拉宁	18	0	0	100.00
利福平	14	2	2	77.78
庆大霉素	13	2	3	72.22
头孢唑林	10	4	4	55.56
氨苄西林/舒巴坦	9	2	7	50.00
复方磺胺甲噁唑	9	3	6	50.00
左氧氟沙星	6	0	12	33.33
红霉素	4	5	9	22.22
克林霉素	3	5	10	16.67
苯唑西林	3	4	11	16.67
青霉素	2	3	13	11.11

表 4 革兰阴性菌的药物敏感分析				
药物	敏感(株)	中介(株)	耐药(株)	敏感度(%)
美罗培南	18	2	4	75.00
亚胺培南	17	2	5	70.83
氨苄西林/舒巴坦	12	3	9	50.00
哌拉西林/他唑巴坦	16	2	6	66.67
头孢他啶	11	4	9	45.83
头孢哌酮/舒巴坦	15	2	7	62.50
左氧氟沙星	12	3	9	50.00
阿米卡星	17	1	6	70.83
头孢吡肟	15	2	7	62.50
复方磺胺甲噁唑	11	3	10	45.83
环丙沙星	10	3	11	41.67
庆大霉素	15	1	8	62.50
头孢噻肟	9	3	12	37.50
头孢呋辛	7	4	13	29.17
米诺环素	11	2	11	45.83
氨基南	10	2	12	41.67

4. AAV 合并感染患者的预后分析: 113 例 AAV 合并感染患者均在笔者医院给予积极正规治疗, 根据

药敏调整抗生素。治疗后经追踪随访,其中 101 例患者病情改善,12 例患者最终死亡,均死于重症肺炎。在死亡的 12 例患者中,真菌感染者 6 例,混合感染者 2 例,革兰阳性菌感染者 2 例,革兰阴性菌感染者 1 例,PCP 1 例。在不同病原菌感染的预后方面,PCP 和真菌感染预后最差。共 8 例确诊为真菌感染患者,6 例死亡,病死率达到 75%。

AAV 合并感染患者病情好转组和死亡组在临床

指标方面的差异详见表 5。年龄、血红蛋白水平、外周血 CD4⁺T 淋巴细胞计数及感染前 3 个月激素累计剂量上两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示高龄、贫血严重、免疫功能低下以及激素用量大的患者预后不佳。进一步对以上因素进行多因素二分类 Logistic 回归分析,结果提示血红蛋白低的患者和外周血 CD4⁺T 淋巴细胞计数低的患者是 AAV 合并感染预后不良的危险因素($P < 0.05$,表 6)。

表 5 AAV 合并感染患者病情好转组与死亡组临床指标的比较分析

项目	好转组 (n = 101)	死亡组 (n = 12)	P
年龄 (岁)	63.88 ± 11.52	73.40 ± 6.22	0.008
血肌酐 (μmol/L)	244.78 ± 179.78	335.10 ± 130.08	0.087
血红蛋白 (g/L)	89.54 ± 18.11	77.08 ± 16.54	0.025
血清白蛋白水平 (g/L)	30.12 ± 5.25	27.57 ± 4.61	0.088
血清球蛋白水平 (g/L)	24.16 ± 5.78	25.02 ± 4.85	0.329
CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数 (个/微升)	396.80 ± 161.37	237.75 ± 106.46	0.001
超敏 C 反应蛋白 (mg/L)	11.36 ± 5.08	12.35 ± 3.95	0.190
应用激素者 (n)	82	11	0.369
应用免疫抑制剂者 (n)	43	3	0.241
感染前 3 个月激素累计剂量 (mg)	1788.81 ± 1290.25	2679.17 ± 1203.49	0.024

表 6 AAV 合并感染患者预后影响因素的 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Walds	df	Sig	Exp(β)
年龄	0.045	0.038	1.408	1	0.235	1.046
血红蛋白	-0.048	0.023	4.444	1	0.035	0.953
CD4 ⁺ T 淋巴细胞	-0.009	0.003	7.894	1	0.005	0.991
激素累及剂量	0.000	0.000	2.761	1	0.097	1.000

讨 论

ANCA 相关性小血管炎是临床上好发于中老年患者的一类严重疾病,包括显微镜下多动脉炎(MPA)、肉芽肿性多动脉炎(GPA)和嗜酸性肉芽肿性多动脉炎(EGPA)。髓过氧化物酶(MPO)和蛋白酶 3(PR3)是 ANCA 的主要靶抗原。AAV 是常见的自身免疫性疾病,据报道在西方国家发生率仅次于类风湿关节炎^[2]。在我国目前还缺乏大型流行病学研究统计研究,临床上往往由于对其认识不够以及其临床表现的多样性而漏诊误诊,3 个月内确诊率不足 50%。AAV 累及肾脏可表现为血尿、蛋白尿,甚至急性肾衰,累及肺脏则表现为咳嗽、咳痰、痰中带血或者大咯血、呼吸困难等,除此之外,还可以表现为神经系统、消化系统症状以及发热、乏力等非特异全身症状,病情往往发展迅速,预后极差。然而,近年来,随着对 AAV 的认识和研究的逐渐深入,经过积极的治疗后 AAV 的预后明显改善,病死率大大下降。大剂

量激素及免疫抑制剂的应用则是目前国际和国内指南中公认的治疗方案,但随之而来的并发症尤其是感染也逐渐引起了重视^[3]。

AAV 合并感染的发生率很高,大约为 26% ~ 31%,而感染则是 AAV 患者最重要的死因^[4,5]。McGregor 等^[6]发表的一项研究中显示,对 489 例 AAV 患者平均随访 2.8 年,95% 的患者存在肾脏损害,根据病情给予不同的免疫抑制剂包括激素、环磷酰胺、甚至利妥昔单抗等,在随访期间,大概有 1/4 的患者在第 1 年内出现严重感染。感染主要累及呼吸系统,其次是泌尿系统。Mohammad 等^[7]的研究也证实了血管炎患者中严重感染往往发生在确诊后的半年内。一项类似的国内研究显示,124 例患者有 44% 的感染发生在第 1 年(69% 发生在前 6 个月)^[8]。笔者的研究结果显示,113 例 AAV 患者合并感染的部位仍以肺部感染最多(75.38%),其次是泌尿系感染(15.38%)和肠道感染(9.23%)。感染发生的平均时间为 6.26 ± 4.15 个月,激素治疗后 4.28 ± 2.87 个月,这和国内外的研究结果基本一致。肺部易合并感染的原因考虑有以下几方面因素:(1)由于 AAV 本身好发于老年人,往往基础病多,且大多存在肾功能不全,为感染易患人群^[9]。(2)AAV 病变累及肺部小血管造成的渗出性炎性病变,肺部天然屏障受损,易

作为病原菌的良好培养基。(3) AAV 往往病情发展迅速,为控制血管炎病变进展,治疗上多数患者需应用激素及免疫抑制剂,而激素及免疫抑制剂的应用更加降低了患者本身的免疫力,增加了感染的发生率^[10]。

本研究发现 AAV 合并感染的最常见病原菌为革兰阴性菌,包括克雷伯杆菌属、肠杆菌属等,其次为革兰阳性菌,以葡萄球菌属比例最高,另外,真菌感染比例高,达到 14.55%。国外研究报道,金黄色葡萄球菌是分离出的最常见病原体^[10]。另一项国外研究显示,AAV 患者感染病原体主要为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌^[11]。一项国内研究显示,最常见的感染病原体为细菌和真菌,感染的细菌种类主要为金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌^[9]。笔者研究与上述研究虽略有不同,但大体一致。需要注意的是,真菌感染的比例较文献报道高,提示真菌感染在 AAV 患者合并感染的病原菌中不容忽视,需要提高警惕。

AAV 合并感染往往起病急、发展快、病情较重,病原菌培养往往时间较长,且阳性率不高,故而多数患者需要在感染起始时即给予正规有效的经验性抗生素治疗。笔者研究通过分离培养感染患者的体液及血液标本得到了相对可靠的药敏分析结果,对 AAV 合并感染患者的治疗具有非常有意义的临床指导价值。研究发现抗感染治疗首要考虑的抗生素需覆盖革兰阳性菌尤其是金黄色葡萄球菌和包括针对克雷伯杆菌和肠杆菌属的革兰阴性菌。 G^+ 菌对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁的敏感度最高,均为 100%;其次是利福平和庆大霉素,而 G^- 菌对美罗培南、亚胺培南和阿米卡星的敏感度最高,因此在经验性抗生素选择方面,建议一旦确定感染,宜联合以上强有力的敏感抗生素强化抗感染治疗,早期控制,方能改善预后。

在不同病原菌感染的预后方面,真菌感染及 PCP 的预后最差。共 8 例真菌感染患者,6 例死亡,病死率达到 50%。国内外相继有研究发现合并重症感染的 AAV 患者往往存在真菌感染,其中最主要的是侵袭性肺曲霉,尤其是在应用激素及免疫抑制剂的患者中,治疗效果差,病程迁延,病死率高^[12,13]。感染往往发生在应用激素 3 个月左右,一旦疑诊,应尽早行痰液或支气管肺泡灌洗液培养、胸部 CT、PCR 等检测方法协助诊治^[14]。究其原因,AAV 疾病自身特点,如全身炎症状态、肾功能不全、肺部受累、营养不

良等,及免疫抑制治疗导致淋巴细胞减少、细胞免疫功能障碍和低免疫球蛋白血症均增加感染、尤其是机会致病微生物(如真菌)感染的风险^[13,15]。对于是否需应用预防性抗真菌药物目前尚无定论,然而一旦发生真菌感染,需尽快应用针对肺曲霉的强有力抗真菌药物,美国感染病学会指南推荐将伏立康唑作为治疗主要用药^[16]。另外,本研究发现 1 例卡氏肺孢子虫感染患者,最终死亡。目前指南推荐强化免疫治疗过程中预防性使用复方磺胺甲噁唑以预防卡氏肺孢子虫感染。多数研究者主张对 $CD4^+ T$ 淋巴细胞 < 200 个/微升者进行预防用药^[8]。国外有研究提示在淋巴细胞计数 $< 300/mm^3$ 的患者很容易并发卡氏肺孢子虫感染,故而提倡给予磺胺进行预防,若有感染的危险因素存在时也应积极给予抗病毒抗真菌或抗细菌等药物的应用^[4]。

此外,笔者还针对影响感染患者的预后因素进行了统计学分析。研究结果表明,病情好转组和死亡组患者在年龄、血红蛋白水平、 $CD4^+ T$ 淋巴细胞计数及感染前 3 个月激素累计剂量方面比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果提示血红蛋白低的患者和外周血 $CD4^+ T$ 淋巴细胞计数低的患者是 AAV 合并感染患者预后不良的危险因素。贫血严重和免疫功能低下的患者更易合并感染,合并感染后易发展为重症感染,预后差。有研究报道 89% 的 AAV 患者的感染与激素有关,激素剂量减少后感染率随之下降^[17]。血管炎患者本身免疫力差,而大剂量的激素及免疫抑制剂应用则使患者更加处于严重免疫功能低下的高危状态,易合并机会性感染,是预后不良的危险因素^[18]。本研究有一部分患者由于高龄或者家庭等各方面因素未使用激素及免疫抑制剂治疗,在合并感染后治疗难度相对较小,预后也较应用大剂量激素者略好。因此,如何在 AAV 中权衡激素及免疫抑制剂的应用疗程及剂量目前还是一个值得商榷的问题。值得注意的是,在治疗的同时致力于加强营养支持、纠正贫血等措施对于改善预后是有积极意义的。

综上所述,AAV 患者易合并感染,以肺部感染多见,感染的微生物以细菌多见,但需小心警惕机会性病原微生物感染如真菌和 PCP,病死率高,预后极差,必要时需预防用药。贫血和免疫功能低下的感染患者预后差。本研究总结分析了 AAV 患者感染的病原微生物学、临床特点及预后影响因素,为感染的防治提供了科学依据。但由于本研究为单中心研究,存在

样本量不足以及研究方法的局限,因此还需进一步开展大样本、多中心的临床研究验证。

参考文献

- 1 Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, *et al.* 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides [J]. *Arthritis Rheum*, 2013,65(1):1-11
- 2 Van Assen S, Agmon - Levin N, Elkayam O, *et al.* EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70 (3) : 414 - 422
- 3 Yates M, Watts RA, Bajema IM, *et al.* EULAR/ERA - EDTA recommendations for the management of ANCA - associated vasculitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016,75(9):1583-1594
- 4 Kronbichler A, Jayne DR, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA - associated vasculitis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2015,45(3):346-368
- 5 Yoshida M. Strategy of infection control in immunosuppressive therapy for ANCA - associated vasculitis [J]. *Ann Vasc Dis*, 2013, 6(1): 9-15
- 6 McGregor JG, Negrete - Lopez R, Poulton CJ, *et al.* Adverse events and infectious burden, microbes and temporal outline from immunosuppressive therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody - associated vasculitis with native renal function [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30 (Suppl 1):i171-i181
- 7 Mohammad AJ, Segelmark M, Smith R, *et al.* Severe infection in antineutrophil cytoplasmic antibody - associated vasculitis [J]. *J Rheumatol*, 2017,44(10):1468-1475
- 8 Shi YY, Li ZY, Zhao MH, *et al.* The CD4 lymphocyte count is a better predictor of overall infection than the total lymphocyte count in ANCA - associated vasculitis under a corticosteroid and cyclophosphamide regimen: a retrospective cohort [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(18):e843

- 9 杨柳, 谢红浪, 刘正钊, 等. 抗中性粒细胞胞质抗体相关血管炎合并感染患者的临床特征[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2015, 24(4):331-336
- 10 Thomas K, Vassilopoulos D. Infections and vasculitis[J]. *Curr Opin Rheumatol*,2017, 29(1):17-23
- 11 Bonaci - Nikolic B, Andrejevic S, Pavlovic M, *et al.* Prolonged infections associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies specific to proteinase 3 and myeloperoxidase: diagnostic and therapeutic challenge[J]. *Clin Rheumatol*, 2010, 9(8) : 893 - 904
- 12 Debouverie O, Roy - Péaud F, Béraud G, *et al.* Infectious events during the course of systemic necrotizing vasculitis: a retrospective study of 82 cases[J]. *Rev Med Interne*, 2014, 35(10):636-642
- 13 张仲迎, 王洁好, 李耘, 等. 老年抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎临床特点及死亡相关因素分析[J]. *北京医学*, 2016, 38(10):1027-1031
- 14 Denning DW, Cadranell J, Beigelman - Aubry C, *et al.* Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management [J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(1): 45-68
- 15 Jonaitytė B, Kibarskytė R, Danila E, *et al.* Fatal pulmonary complication during induction therapy in a patient with ANCA - associated vasculitis[J]. *Acta Med Litua*,2016, 23(2):142-146
- 16 Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of america[J]. *Clin Infect Dis*, 2016,63(4):e1-e60
- 17 Haris á, Polner K, Arányi J, *et al.* Simple, readily available clinical indices predict early and late mortality among patients with ANCA - associated vasculitis[J]. *BMC Nephrology*, 2017,18(1):76
- 18 Jung M, Barra L. Rate of infections in severe necrotising vasculitis patients treated with cyclophosphamide induction therapy: a meta - analysis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018,36 Suppl 111(2):129-134
(收稿日期:2018-09-12)
(修回日期:2018-09-24)

(接第 178 页)

- 8 秦迪, 韩永台, 李会杰. 保留股骨颈型髋关节假体置换中假体周围骨折对髋关节功能恢复的影响: 前瞻性、单中心、自身对照、2 年随访临床试验[J]. *中国组织工程研究*, 2016,20(53):7985-7991
- 9 孙玉敏, 许晓琳, 许金秀, 等. 葛根素对老年女性骨质疏松性骨折人工髋关节置换术后股骨假体周围骨密度的影响[J]. *中国药房*, 2016,27(35):4944-4946
- 10 Brand S, Klotz J, Hassel T, *et al.* Corrigendum to Intraoperative screw fixation increases primary fixation stability in periprosthetic fractures of the femur - A biomechanical study[J]. *Med Engineer Physic*, 2016, 38(6):586-586
- 11 于铁森, 苗会玲. 骨水泥型与生物型髋关节假体置入修复老年不稳定股骨转子间骨折的疗效及安全性: 前瞻性、非随机对照临床试验[J]. *中国组织工程研究*, 2017,21(15):2308-2313
- 12 王金良, 骆晓飞, 魏煌, 等. 更换长柄股骨假体结合内固定治疗假体松动型股骨假体周围骨折[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2016, 18(2):169-171
- 13 Fink B, Oremek D. Hip revision arthroplasty for failed osteosynthesis in periprosthetic Vancouver type B1 fractures using a cementless, modular, tapered revision stem[J]. *Bone Joint J*, 2017,99-B(4 Supple B):11-16

- 14 李强, 温亮, 林源. 应用生物型组配式股骨假体翻修治疗 Vancouver B2 型假体周围骨折[J]. *中华骨科杂志*, 2017,37(15):929-935
- 15 李宁远, 龚亚莉, 刘焯文, 等. 不同材料人工髋关节假体对骨界面应力分布及生物力学的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2016,20(9):1268-1274
- 16 Wronski M, Ahmad S, Sarfehnia A, *et al.* SU - F - T - 374: Dosimetric effects of irradiation through a bilateral hip prosthesis in a MRI linac[J]. *Med Physic*, 2016, 43(6Part18):3549
- 17 Liu KL, Wu WT, Wang JH, *et al.* When and how do prosthetic hips fail after total hip arthroplasties? - A retrospective study[J]. *J Formosan Med Assoc*, 2016, 115(9):786-793
- 18 任荣, 李凌伟, 郭启发. 骨水泥型股骨柄人工股骨头置换治疗老年骨质疏松股骨颈骨折的可行性: 随机对照临床试验方案[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(48):7261-7266
- 19 李刚, 王跃. 直接前路人工股骨头置换治疗移位性股骨颈骨折的短期随访[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(7):1014-1019
- 20 朱前拯, 部志军, 于彩霞, 等. 人工股骨头置换术治疗高龄股骨颈骨折发生假体周围骨折的危险因素分析[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2017, 19(11):955-959
(收稿日期:2018-04-28)
(修回日期:2018-06-21)