

• 案例分析 •

膜性肾病并发重症肺炎 1 例及文献复习

张霞¹, 陈婷¹, 刘金彦^{2△}

(1. 济宁医学院临床医学院, 山东 济宁 272002; 2. 济宁市第一人民医院肾内科, 山东 济宁 272001)

[摘要] 膜性肾病(MN)是自身免疫性疾病,是肾病综合征常见的病理类型,肺部感染是其常见的并发症。该文回顾性分析了 1 例以“腹泻、咳嗽”为首发症状且在短期内进展为重症肺炎(SP)的 MN 患者,并结合了国内外相关文献,总结了 MN 合并 SP 的临床特征及诊疗手段,旨在提高临床医生对疾病的认知及决策水平。

[关键词] 膜性肾病; 重症肺炎; 免疫反应; 治疗方案

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.15.041

文章编号:1009-5519(2024)15-2698-03

中图法分类号:R563.1;R692.3

文献标识码:B

膜性肾病(MN)是自身免疫性疾病,是肾病综合征常见的病理类型。近些年, MN 发生率逐年递增^[1]。糖皮质激素(GC)联合烷化剂可缓解 MN 病情,利妥昔单抗(RTX)对复发性、难治性 MN 的疗效得到了临床医生的广泛认可^[2]。感染是 MN 的常见并发症,以肺部感染多见, MN 合并感染时极易进展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和脓毒血症,且预后差。本研究报道了济宁市第一人民医院于 2022 年 6 月收治的 1 例 MN 合并重症肺炎(SP)患者的临床特征与诊疗方案,并结合相关文献进行复习。

1 临床资料

患者,女,53 岁,于 2022 年 2 月出现眼睑及双下肢水肿,晨轻暮重,伴双下肢疼痛,未注意是否有泡沫尿。2022 年 4 月 6 日,入院检查示:尿蛋白 2+, 潜血 ++, 血肌酐 41.0 $\mu\text{mol/L}$, 清蛋白 28.0 g/L, 24 h 尿蛋白定量 6.27 g/24 h, 诊断为肾病综合征。行肾穿刺活检,病理结果示 MN II 期。根据患者病情、体重及病理结果,于 2022 年 4 月 17 日给予 RTX 700 mg, 抑制免疫反应。2022 年 4 月 20 日复查患者 24 h 尿蛋白定量(4.66 g/24 h), 较前降低, 患者病情好转, 给予办理出院。2022 年 4 月 25 日、5 月 9 日、5 月 23 日, 患者入院行 RTX 治疗, 每次 700 mg, 期间复查 24 h 尿蛋白定量, 分别为 1.38、2.05、2.05 g/24 h。2022 年 6 月 20 日, 患者因解稀水样便且腹泻 8 d(4~5 次/天)再次就诊于该院。院外服用泼尼松片, 且 1 个月前自行加大剂量至 30 mg, 每天 3 次。既往史:8 年前行双下肢静脉曲张手术, 否认有肾脏病家族史。体格检查:体温 36.5 $^{\circ}\text{C}$, 血压 122/79 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 心肺查体未见异常, 双下肢轻度凹陷性水肿。2022 年 6 月 20 日, 实验室检查:尿潜血+, 尿蛋白++, 血肌酐 30 $\mu\text{mol/L}$, 24 h 尿蛋白定量 4.55 g/24 h, 生化、血常规、电解质未见异常。

住院期间, 将患者泼尼松剂量调整为 50 mg/d。

入院第 3 天(2022 年 6 月 23 日), 患者突发高热, 体温高达 39 $^{\circ}\text{C}$, 偶有咳嗽, 无明显咳痰, 胸部 CT 示肺部少量炎症, 给予阿莫西林克拉维酸钾、奥司他韦等抗感染治疗, 未见好转。6 d 后, 患者出现胸闷、憋喘, 呼吸急促, 面罩吸氧状态下动脉血氧饱和度(SaO_2)为 75%, 给予呼气末正压通气治疗后, 呼吸参数未见改善, 淋巴细胞计数为 $0.78 \times 10^9/\text{L}$ 。胸部 CT 示双肺弥漫性高密度及磨玻璃影, 肺水肿表现, 肺间质炎性改变。应用无创呼吸机辅助通气后, SaO_2 维持在 80% 左右, 氧合指数 108 mm Hg, 综合考虑诊断为: SP、ARDS、呼吸衰竭、肾病综合征(MN II 期)。患者病情危重, 改用体外膜肺氧合(ECMO)治疗以改善低氧血症。2022 年 7 月 1 日至 2022 年 7 月 24 日, 对患者留取 3 次支气管肺泡灌洗液, 并进行宏基因组高通量测序(mNGS)检测, 检测结果示卡氏肺孢子菌、人类疱疹病毒感染、纹带棒状杆菌、鲍曼不动杆菌, 肺炎克雷伯杆菌、细环病毒感染。根据 mNGS 检测结果, 针对性地使用抗感染药物, 同时加用 ECMO, 纠正患者低氧血症状态。治疗 20 d 后, 患者脱离 ECMO 状态下, 二氧化碳分压 40 mm Hg, 氧分压 169 mm Hg, 考虑肺部感染较前好转, 撤离 ECMO 后指导患者间断进行呼吸功能锻炼, 加强痰液引流。2022 年 8 月 9 日, 口服甲泼尼龙 20 mg, 每天 1 次, 服用 20 d 后, 予以减量(16 mg, 每天 1 次)。2022 年 8 月 11 日, 患者生命体征平稳, 出院后继续给予小剂量激素(甲泼尼龙 16 mg, 每天 1 次)维持治疗。出院后规律复查, 尿微量清蛋白水平波动在 10 mg/dL, 血肌酐水平波动在 40 $\mu\text{mol/L}$ 。

2 讨论

2.1 MN 与机体免疫关系 MN 患者体内的肾小球滤过屏障受损, 大量蛋白随尿液流失体外致使血浆胶体渗透压下降, 组织液向第三间隙渗出, 这为病原菌提供了良好的培养基; 营养缺乏, 代谢功能紊乱, 免疫

系统对病原体防御、监测、清除能力下降,病原体大量蓄积^[3]。GC 可以通过减少白细胞介素(IL)-2、IL-4 和 IL-6 等多种炎性细胞因子的产生,抑制 T 细胞分化^[4]。RTX 不仅作用于中性粒细胞,减少其数量,降低其游走能力,还可靶向诱导 CD20⁺ B 细胞凋亡^[5]。GC 联合 RTX 抑制 MN 过度免疫炎症反应是近年来新兴起的治疗方案,二者相辅相成,既减少了循环抗体的产生,又降低了 MN 复发率^[6]。与此同时,大剂量 GC 与免疫抑制剂的联合使用可促使机体免疫力降低,增加感染风险。一项荟萃研究显示,近 3 个月强的松日剂量(>10 mg)、免疫球蛋白 G 水平小于或等于 300 mg/dL、与其他免疫抑制剂联合使用是机会性致病菌引起 SP 的潜在危险因素,较高水平的免疫抑制剂维持量可增加免疫细胞耗竭、低丙种球蛋白血症等不良反应事件发生率^[7]。严重的细菌性肺炎是急性感染的主要原因,其次是病毒感染、真菌感染,寄生虫感染较为少见^[8]。环境中的病原体及体内的定植菌往往以此为窗口期在全身各处迅速播散,长期的爆发式感染与免疫刺激作用使肝损害、心脑血管疾病发生风险明显增加,极端耐药菌株的出现大大增加治疗难度,且短期内可进展为多器官功能衰竭^[9]。SALAVERT 等^[10]研究表明,在对免疫抑制剂具有高度依赖性且合并较多基础疾病的老年人群中,SP 患者死亡率趋于 90%。

相关专家建议,在使用 GC 与 RTX 前评估基线免疫功能,根据需要完成疫苗接种,监测病毒载量,对病毒感染阳性者进行抗病毒治疗,定期复查抗体水平和免疫细胞亚群功能状态,特别是对于以往存在低丙种球蛋白血症的患者或出现频繁或严重感染的患者,更应加大监测频率,尽早干预^[11]。欧洲风湿病防治联合会表示,RTX 的累积剂量每年降低 39%,治疗第 1、2 年时对原发病的反应性无显著差异,但是可显著降低感染率^[12]。改善全球肾脏病预后组织相关指南提倡,GC 与免疫抑制剂的剂量调整应遵循“起始足量有利于控制病情,缓慢减量有利于防止病情复发,小剂量长期维持有利于机体免疫重建”原则^[13]。一项涉及 8 633 例患者的队列研究显示,对于接受 RTX 治疗的免疫球蛋白水平较低的患者,早期实施丙种球蛋白替代治疗,可提升患者对致病菌的抵抗能力,降低感染风险^[14]。

2.2 MN 并发 SP 的相关诊疗手段 临床表现、胸部影像学检查及相关实验室检查通常用于初步判断肺部感染。微生物培养法及血清抗体检测耗时长且阳性率低。mNGS 技术对支气管肺泡灌洗液的所有致病菌的基因序列进行读数,以相对丰度为参考确定致病菌的种类,具有鉴定耗时短、病原体覆盖面广的特点,且前期抗生素的应用对诊断结果不会造成干扰,比传统培养法更胜一筹^[15-16]。SUN 等^[17]研究表明,免疫功能低下的个体发生肺部感染后检测到的病原

体谱更加具有多样性与易变异性,建议应尽可能接受多次 mNGS 病原学检测以优化抗生素使用策略。mNGS 技术优点颇多,但也存在颇多不足:mNGS 只能够进行基因检测,不支持做药敏试验,耐药性基因库的建立具有不完整性,未能准确地指导抗生素的使用;复杂的背景菌群会对诊断结果产生影响;该技术诊断价格高,在临床的使用与推广方面受限。

传统面罩吸氧缺乏舒适性;高流量鼻氧疗能够控制呼吸参数,可降低插管率,但这种优势并未转化为生存率的提高;有创机械通气对于免疫功能低下患者可显著提高呼吸机相关性肺炎的风险,插管过程中极易引起心搏骤停^[18]。ECMO 通过离心泵及氧合器促使静脉血在体外完成氧合和二氧化碳的清除,再将血液回输至体内,控制氧浓度、气道压及潮气量,这样不仅纠正了低氧血症,还避免了高呼气末正压引起的肺泡损伤、呼吸肌疲劳及有创呼吸机带来的二次感染,极大地改善了器官组织低灌注状态^[19]。因此,对于合并免疫力低下的 SP 患者而言,提高生存率的策略不仅要针对氧供,重症监护病房获得性事件预防同等重要。ECMO 治疗的总体成功率为 56%左右^[20]。与此同时,关注出入量的变化,防止液体过载,纠正电解质紊乱,营养支持治疗,必要时启动肾脏替代治疗防止缺血再灌注损伤对于预后的改善是十分必要的^[21]。

本案例患者明确诊断为 MN 合并 SP,因不规律服用激素导致严重的免疫抑制,多种菌群侵袭呼吸系统造成 ARDS。无论从病因诊断还是最佳氧合策略的选择上,SP 对医生来说都具有挑战性。临床医生应时刻提醒患者远离传染源,加强营养支持,定期进行病原学及免疫功能检测,并在医生指导下进行激素及免疫抑制剂用量的调整,从而尽早进行免疫功能重建。mNGS 技术是一种有效的诊断工具,ECMO 为患肺休息赢得宝贵时间,二者联合可显著降低 ARDS 发生率与病死率。因此,加强气道管理,促进痰液引流,对病情动态评估,鼓励患者早期进行肺功能锻炼可有效改善预后。

参考文献

- [1] WADA T, ISHIMOTO T, NAKAYA I, et al. A digest of the evidence-based clinical practice guideline for nephrotic syndrome 2020[J]. Clin Exp Nephrol, 2021, 25(12):1277-1285.
- [2] 北京大学医学部肾脏病学系专家组. 利妥昔单抗在膜性肾病中应用的专家共识[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(3):282-290.
- [3] POLITANO S A, COLBERT G B, HAMID-UZZAMAN N. Nephrotic syndrome[J]. Prim Care, 2020, 47(4):597-613.
- [4] SABIU G, PODESTÁ M A. Membranous nephropathy: It is time to go back to the future

[J]. *Nephron*, 2021, 145(6): 721-727.

[5] KAEGI C, WUEST B, CROWLEY C, et al. Systematic review of safety and efficacy of second- and third-generation CD20-targeting biologics in treating immune-mediated disorders [J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 788830.

[6] BOSE B, CHUNG E Y M, HONG R, et al. Immunosuppression therapy for idiopathic membranous nephropathy: Systematic review with network meta-analysis [J]. *J Nephrol*, 2022, 35(4): 1159-1170.

[7] PENG L, WANG Y, ZHAO L, et al. Severe pneumonia in Chinese patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2020, 29(7): 735-742.

[8] AZOULAY E, RUSSELL L, VAN DE LOUW A, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(2): 298-314.

[9] TRIVIN C, TRAN A, MOULIN B, et al. Infectious complications of a rituximab-based immunosuppressive regimen in patients with glomerular disease [J]. *Clin Kidney J*, 2017, 10(4): 461-469.

[10] SALAVERT LLETÍ M, CABAÑERO NAVARÓN M D, TASIAS PITARCH M, et al. Etiology, diagnosis, and management of pneumonia in immunosuppressed patients [J]. *Rev Esp Quimioter.*, 2022, 35(Suppl 1): S89-96.

[11] ENGEL E R, WALTER J E. Rituximab and eculizumab when treating nonmalignant hematologic disorders: Infection risk, immunization recommendations, and antimicrobial prophylaxis needs [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2020, 2020(1): 312-318.

[12] VARLEY C D, WINTHROP K L. Long-term safety of rituximab (risks of viral and opportunistic infections) [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2021, 23(9): 74.

[13] ROVIN B H, ADLER S G, BARRATT J, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases [J]. *Kidney Int*, 2021, 100(Suppl 4): S1-S27.

[14] BARMETTLER S, ONG M, FARMER J R, et al. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia [J]. *JAMA Netw Open*, 2018, 1(7): e184169.

[15] LIN P, CHEN Y, SU S, et al. Diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing of bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of suspected pneumonia in immunocompromised patients [J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 416.

[16] LIU H, ZHANG Y, YANG J, et al. Application of mNGS in the etiological analysis of lower respiratory tract infections and the prediction of drug resistance [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(1): e250221.

[17] SUN T, WU X, CAI Y, et al. Metagenomic next-generation sequencing for pathogenic diagnosis and antibiotic management of severe community-acquired pneumonia in immunocompromised adults [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 661589.

[18] LEMIALE V, YVIN E, KOUATCHET A, et al. Oxygenation strategy during acute respiratory failure in immunocompromised patients [J]. *J Intensive Med*, 2021, 1(2): 81-89.

[19] COMBES A, HAJAGE D, CAPELLIER G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome [J/OL]. *New Engl J Med*, 2018, 378(21): 1965-1975.

[20] COLLINS S R, BLANK R S. Approaches to refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome: Current understanding, evidence, and debate [J]. *Respir Care*, 2011, 56(10): 1573-1582.

[21] OSTERMANN M, LUMLERTGUL N. Acute kidney injury in ECMO patients [J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 313.

(收稿日期: 2023-12-17 修回日期: 2024-04-02)