

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.02.001

◇综述◇

系统性红斑狼疮合并感染的诊断与鉴别的研究进展

张静,张蓓蓓,蔡辉

作者单位:中国人民解放军南京军区南京总医院中西医结合科,江苏 南京 210002

通信作者:蔡辉,男,教授,主任医师,研究方向为风湿免疫疾病的中西医结合治疗,E-mail:njzy_caihui@163.com

摘要:系统性红斑狼疮(SLE)是一种慢性自身免疫性疾病,可累及多个系统。SLE病人具有较高的感染率,可能是因为长期的免疫抑制治疗以及疾病本身造成的免疫系统异常等综合因素所致,但鉴别SLE发热是感染还是病情活动是极其困难的。活动指数对判断狼疮病人疾病活动是有用的,但临床和生物学的异常可能很难区别疾病活动还是合并感染。几种生物标志物被认为是鉴别SLE活动或者感染的潜在工具,如C-反应蛋白和原降钙素。但仅使用一种生物标志物去确认或者否认感染是不可行的,这就需要新的评分包含多种生物标志物,这可能是区分感染和病情活动新的方法,该文综述了近年关于SLE合并感染的诊断与鉴别的研究进展。

关键词:系统性红斑狼疮; 狼疮活动; 感染; 生物标志物; 评分

Research advances in distinguishing infections vs. flares in patients with systemic lupus erythematosus

ZHANG Jing,ZHANG Beibei,CAI Hui

Author Affiliation: Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing, Jiangsu 210002, China

Abstract: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease involving multiple systems. Patients with SLE are highly susceptible to infections due to the combined effects of their immunosuppressive therapy and the abnormalities of the immune system that the disease itself causes. The differentiation of SLE activity from infection in a febrile patient with SLE is extremely difficult. Activity indexes are useful to identify patients with lupus flares but some clinical and biological abnormalities may, however, make it difficult to differentiate flares from infection. Several biological markers are now recognized as potential tools to establish the difference between SLE activity and infection, including C-reactive protein (CRP) and procalcitonin. It is possible, however, that the use of only one biomarker is not sufficient to confirm or discard infection. This means that new scores, which include different biomarkers, might represent a better solution for differentiating these two clinical pictures. This review article describes several markers that are currently used, or have the potential, to differentiate infection from SLE flares.

Key words: Systemic lupus erythematosus; Lupus flare; Infection; Biomarker; Score

感染是系统性红斑狼疮(SLE)病人死亡的主要原因^[1],其中免疫抑制剂冲击治疗者和有合并症者更易发生感染^[2]。而SLE病人早期症状与感染(如脓毒症)的急性发热阶段相似,因此有必要去区分两者之间的差异,若将免疫抑制反应或者疾病活动误治为感染可能会引起严重后果。因此预测指标需具有高度的特异性和敏感性,以确定病人是否为合并感染或者SLE疾病活动^[3]。本文综述了SLE诊治过程中用于鉴别有无感染的常用标志物,同时也提出了一些新的标志物,对于鉴别合并感染和SLE病情活动可能有一定参考价值。

1 确定SLE活动

目前尚无公认的指标,不少研究者试图用评分

系统评估SLE疾病活动度。判断SLE病情活动最常用的生物标志物是抗双链(ds)DNA抗体,补体(C3和C4)、红细胞沉降率、抗C1q抗体和尿沉积物,这些指标已被纳入某些评分系统中。现常见的评分系统包括系统性红斑狼疮疾病活动性评分(SLEDAI)、英国狼疮评估组-2004(BILAG-2004)、系统性红斑狼疮活动性评估(SLAM)、系统性红斑狼疮活动性量表(SLAI)、欧洲共识狼疮活动性评估(ECLAM)和系统性红斑狼疮活动性问卷^[3]。评分系统中,ECLAM、SLAM、SLEDAI、SLAI和系统性红斑狼疮活动性问卷是对疾病活动的总体评分,而BILAG-2004是对每个器官系统各作出评分,总评分的临床价值有限,因为相同的评分可能与不同类型

的疾病严重程度相关(多种轻度表现与单一严重表现相比)。此外,某一器官功能改善可能伴随着另一器官恶化,但总评分可能保持不变。

2 鉴别狼疮活动和合并感染

预测感染的标志物已被广泛研究于不同人群,尤其是重症监护病房(ICU)病人。感染的理想标志物必须具有高度的敏感性和特异性,便于使用,反映迅速,价格低廉,并且与感染的严重程度及预后密切相关。

2.1 评估 SLE 病人合并感染可能的生物标志物

关于自身免疫性疾病病人合并感染的不同检测指标的意义的研究很少,关于 SLE 病人的则更少。在 SLE 和自身免疫疾病中研究最为广泛的感染标志物主要是以下几种。

2.2 C-反应蛋白(CRP) 在细胞因子白细胞介素-6(IL-6)家族诱导下,CRP 是在肝脏中合成的一种急性时相反应蛋白。在炎症中,它与微生物或受损细胞的膜磷脂结合,促进巨噬细胞清除,降低核抗原免疫应答的可能性。CRP 可调节细菌,激活补体通路,并与吞噬细胞 FcR 受体结合,促进病原体灭活^[4]。高水平的 CRP 也常见于风湿性疾病如类风湿关节炎、血管炎和 SLE,这就使 CRP 的特异性减少,更难区分感染或疾病活动^[5]。SLE 病人出现感染时 CRP 明显增加,而狼疮病情活动或者无感染时,CRP 轻度升高或不升高,其他自身免疫疾病如类风湿关节炎(RA)却无此现象^[6]。目前对这种现象的解释并不清楚。高敏 C-反应蛋白(hsCRP)值高于 6 $\mu\text{g/L}$ 时,可能与感染相关,SLE 病人的特异性为 84%^[6]。同时还发现 ESR/CRP 的比值可能对区分 SLE 病人合并感染和病情活动有用,当比值高于 15 mg/L 时可能与疾病活动明显相关,而比值低于 2 mg/L 时可能与感染相关^[6]。

2.3 降钙素原(PCT) PCT 的前体肽与侵袭性细菌感染有关。通常由滤泡旁 C 细胞产生,因细胞毒素和白细胞介素-1b(IL-1b)刺激而释放,PCT 水平在感染开始的 2~4 h 内增加,24~48 h 到达峰值,在细菌感染结束后迅速减少^[5]。炎症后 PCT 产生的机制和它的作用仍不完全清楚。

PCT 在健康人群中几乎检测不到,可在某些自身免疫性疾病如系统性血管炎、肉芽肿性血管炎、川崎病和成人 Still 病病人的血液中发现,且无明显感染证据。在这些疾病中,高水平 PCT 尚未发现与疾病活动相关^[5,7]。然而,有研究表明^[5],潜在活动的自身免疫性疾病病人的血清 PCT 水平是有限的,在这些自身免疫性疾病中高 PCT 的确切作用尚

不清楚。此外,没有任何证据显示糖皮质激素或非甾体抗炎药对 PCT 水平有任何影响。

何映琴等^[8]发现 SLE 病人合并感染时,PCT 明显优于 CRP,PCT 对 SLE 病人合并感染具有鉴别诊断价值。PCT 在检测自身免疫性疾病病人细菌性脓毒症方面比 CRP 更具有诊断价值,敏感性达 75%,特异性达 90%^[9]。有研究表明 PCT 评估细菌感染程度及临床疗效明显优于 CRP 及白细胞计数^[10]。在 SLE 病人中 PCT 值 $>0.38 \mu\text{g/L}$ 时对合并感染的诊断具有 74.5% 的敏感性和 95.5% 的特异性,感染和疾病活动的鉴别的阳性预测值为 84.2% 和阴性预测值为 92.1%^[5]。PCT 可有效地监测抗生素对感染的治疗效果^[5]。一项荟萃分析表明,当 PCT 值 $\geq 0.5 \mu\text{g/L}$ 时可考虑合并感染可能,但当 PCT 值为 $0.38 \mu\text{g/L}$ 时则更为合适,因为 10%~50% SLE 病人有肾脏损害时 PCT 水平轻度升高^[7]。另外,需要特别说明的是,PCT 在一些非感染性疾病中也会升高,如手术后、复苏后、心源性休克、重症胰腺炎或横纹肌溶解症等^[11]。

2.4 甘露糖结合凝集素(MBL) MBL 是天然免疫系统中重要的模式识别分子,它通过碳水化合物区分识别病原微生物和细胞碎片^[12],并通过相关蛋白酶激活补体系统^[13]。MBL 由肝脏合成,与其相关的蛋白酶为 MBL 相关的丝氨酸蛋白酶-2。MBL 是 C 型凝集素类家族分子类成员之一,它可结合坏死或凋亡细胞,避免自身免疫反应^[13]。

研究表明,血清 MBL 水平与 SLE 活动相关^[14-15]。研究发现 SLE 病人 MBL 水平较高,低水平的 MBL 可在病人的肌肉骨骼和皮肤中被发现,中高水平的 MBL 可在肾炎病人中被发现^[14],但 MBL 能否区分 SLE 合并感染和疾病活动还未论证。

2.5 中性粒细胞 CD64(nCD64) CD64 和 Fc γ 受体 1(fcgr1)是一种高亲和力受体,可表达于单核细胞、巨噬细胞和弱中性粒细胞。它可与免疫球蛋白 G(IgG)结合,主要与 IgG1 和 IgG3 亚型结合。CD64 在中性粒细胞表面中几乎不表达,当机体感染或内毒素和一些炎症因子(g-干扰素或粒细胞集落刺激因子)入侵时,CD64 在刺激后 4~6 h 即可升高^[16]。这些特征显示其可作为脓毒症早期阶段和不同年龄组可能的标志物^[17]。当 nCD64 指数 >2.2 (由流式细胞术测得)是一种很好地预测细菌感染的指标,在 ICU 病人中,其诊断感染的敏感性 63% (55%~71%),特异性 89% (83%~94%)^[18]。有研究发现 CD64 是血液细菌感染性疾病的特异性和敏感性均较高的指标^[19],在早期联合 CRP 和其他

生物标志物诊断脓毒症方面新的研究论证了其适用性,可能在临床随访中也依然有用^[20-21]。

仅有少数研究论证了 CD64 可有效地区分 SLE 病情发作和感染。一项包括 19 例 SLE 病人和 24 例 RA 的研究中表明^[18],相比于健康对照组和(或)非活动的病人,在活动性自身免疫病和感染病人中 nCD64 表达明显增加,在检测 SLE 及 RA 病人合并感染时,当 nCD64 水平 $\geq 43.5\%$ 时,具有 94.4% 的敏感性和 88.9% 的特异性,使这一标志物成为区分细菌感染和 SLE 活动最有力的指标之一,但仍需更大型研究去检测 SLE 病人中 CD64 的有效性。

2.6 高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) HMGB1 是一种重要的炎性介质,在一定条件下可释放至胞外参与机体炎症反应^[22]。脓毒症时, HMGB1 水平升高。一些报道表明细胞外 HMGB1 作为脓毒症的晚期介质,恶化预后和生存。HMGB1 抑制剂可能会成为脓毒症的靶向治疗药物,目前正在进行研究^[23-24]。有研究表明该蛋白质与自身免疫的病理生理学相关。HMGB1 参与 SLE 的发病机制可能为 HMGB1 与 Gadd45a 蛋白结合,该蛋白参与 CD4⁺ T 淋巴细胞 DNA 去甲基化的过程^[25]。潘舒月等^[26]研究发现血浆 HMGB1 在 SLE 病人的异常表达提示其可能在 SLE 的发生、发展中发挥作用,可能参与了 SLE 的免疫炎症调节。总之, HMGB1 已经被提议为新的 SLE 生物标志物,因为在 SLE 病情活动时其浓度较健康对照组升高^[25,27]。在疾病活动时,肾脏受累的病人中 HMGB1 水平(最重要的)和 HMGB1 抗体显著增加,同时 HMGB1 水平与 SLEDAI、dsDNA 水平和蛋白尿相关^[28]。但尚未发现有关该生物标志物在诊断 SLE 病人合并感染和(或)脓毒症和疾病活动性的研究报道。

2.7 2'5'-寡聚腺苷酸合成酶 (OAS) OAS 由于干扰素 I 诱导,参与 RNA 降解,具有抗病毒作用,当通过双链 RNA 激活后, OAS 与 RNAase-L 结合。OAS 亚型可分为 OAS1、OAS2、OAS3 和 OASL 蛋白。OAS 的主要功能是调控病毒复制,但由于遗传多态性改变了 RNA 降解能力,增加了感染的风险^[29]。

李敏等^[30]对 OAS1 基因表达与 SLE 相关性进行了研究,发现 OAS1 在 SLE 病人中均有表达上调现象,认为 OASL 的 mRNA 实时定量表达水平对 SLE 病人的病情活动度判断有意义, SLE 活动期 OAS1、OAS2 和 OASL mRNA 的转录均增加。SLE 病人合并感染时, OAS1 表达增加而 OASL 表达下降。高水平的 OASL 与 SLE 存在感染且呈负相关,提示 OAS1 和 OASL 可能是区分感染和狼疮活动的指标^[31]。

2.8 可溶性髓系细胞触发受体 1 (sTREM-1)

sTREM-1 为诱导多种炎症细胞因子合成分泌的重要成分,其特异性表达于中性粒细胞和部分单核细胞,能够使感染后的级联反应得以发生和发展,而由于 sTREM-1 的可溶性,在血液和脑脊液等多种体液中均可检测到其表达^[32]。有研究发现 sTREM-1 与脓毒血症严重程度呈正相关,在判断脓毒症的严重程度和预后方面具有重要价值^[33]。研究表明 sTREM-1 在 SLE 中释放为 SLE 新的激活通路^[34]。SLE 病人合并感染或者无感染时,与健康受试者或无病情活动相比,其 sTREM-1 值均升高。

2.9 中性粒细胞 delta 指数 (DNI) DNI 是一种新的指标,是自髓过氧化物酶活性细胞减去成熟的多形核白细胞部分^[35]。定量的未成熟粒细胞可作为菌血症或脓毒症的标志物^[36]。DNI 已被证明与弥散性血管内凝血、菌血症、细菌培养阳性及脓毒症 28 d 病死率^[35] 相关。与其他感染标志物比较,高 DNI 在严重脓毒症或感染性休克相关性方面优于 CRP^[35,37],这意味着 DNI 可能成为早期诊断和预测脓毒症病人的有效指标^[35]。Pyo 等^[38]的研究提示当 DNI 高于 2.8% 时, DNI 可以作为预测发热的 SLE 病人合并感染的独立因素,其敏感性为 54.3%,特异性为 87.7%,由于它的敏感性不是很高,和其他指标如 CRP、PCT 等联合鉴别 SLE 病人活动性发热和感染性发热具有更大的临床意义。

2.10 脓毒症评分 虽然新的标志物不能独立确认或排除感染,但两种或以上的标志物合用可更准确地预测诊断和监测危重病人的脓毒症。南静等^[39]研究发现 PCT、CRP 浓度在多数 SLE 合并感染病人中升高,这对于鉴别狼疮感染与活动有一定临床价值,而两者联合检测可提高临床诊断价值。其他研究发现联合使用 nCD64 和 CRP 诊断感染比单独使用更具有诊断价值,当两指标均异常时,脓毒症的可能性是 92%,当两指标均正常时,可排除脓毒症的诊断概率为 99% (敏感性 76%,特异性 98%)^[20]。

此外, nCD64 平均荧光强度可预测抗生素疗效^[20]。当抗生素治疗的第 4 天平均荧光强度 > 260 时,与治疗失败密切相关^[20]。生物评分 (BioScore) 包括测量 sTREM-1、PCT 和 nCD64。BioScore 增加了脓毒症的可能,当 BioScore = 0 时,其感染率为 3.8%;当 BioScore = 3 时,其感染率为 100.0%^[21]。目前,尚无 SLE 病人使用 BioScore 的数据。SLE 中联合使用标志物分析必须谨慎,需排除狼疮活动中可能的混杂因素。

3 结语

尽管随着重症监护医学和广谱抗生素开发利用的不断发展,感染仍然是危重病人死亡的主要原因。SLE 病人代表了非常复杂的一部分群体,因为其病理生理疾病的因素是不明确的,且病人具有个体性,但均导致炎症状态。此外,抑制这种炎症状态会引起免疫抑制反应,从而导致感染。SLE 病人合并感染或疾病活动在不少临床和实验室检测中很难鉴别,容易导致延迟诊治或误治,因此需要临床医生对 SLE 并发感染的警惕,需紧密联系相关标志物,以期早发现早治疗,提高 SLE 合并感染的预后。

参考文献

- [1] BARBER C, GOLD WL, FORTIN PR. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23(4):358-365.
- [2] 余纳. 系统性红斑狼疮并发感染的影响因素和感染管理对策[J]. *广州医药*, 2016, 47(4):84-86.
- [3] ROMERO-DIAZ J, ISENBERG D, RAMSEY-GOLDMAN R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI)[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63(Suppl 11):S37-S46.
- [4] FAIX JD. Biomarkers of sepsis[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2013, 50(1):23-36.
- [5] YU J, XU B, HUANG Y, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein for differentiating bacterial infection from disease activity in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Mod Rheumatol*, 2014, 24(3):457-463.
- [6] FIROOZ N, ALBERT DA, WALLACE DJ, et al. High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2011, 20(6):588-597.
- [7] SERIO I, ARNAUD L, MATHIAN A, et al. Can procalcitonin be used to distinguish between disease flare and infection in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review[J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(9):1209-1215.
- [8] 何映琴, 菅宏蕴, 谢志斌. 血清降钙素原鉴别系统性红斑狼疮患者发热原因的价值分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2016, 27(3):486-488.
- [9] WU JY, LEE SH, SHEN CJ, et al. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(9):3034-3042.
- [10] 蔡利勋, 陈玉, 郑剑锋, 等. 降钙素原在上呼吸道感染诊治中的应用[J]. *实验与检验医学*, 2012, 30(6):546-547.
- [11] MEISNER M. Update on procalcitonin measurements[J]. *Ann Lab Med*, 2014, 34(4):263-273.
- [12] RUSEVA M, KOLEV M, DAGNAES-HANSEN F, et al. Mannan-binding lectin deficiency modulates the humoral immune response dependent on the genetic environment[J]. *Immunology*, 2009, 127(2):279-288.
- [13] PRADHAN V, SURVE P, GHOSH K. Mannose binding lectin (MBL) in autoimmunity and its role in systemic lupus erythematosus (SLE)[J]. *J Assoc Physicians India*, 2010, 58:688-690.
- [14] PANDA AK, PARIDA JR, TRIPATHY R, et al. Mannose binding lectin: a biomarker of systemic lupus erythematosus disease activity[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(5):R218.
- [15] TSAI YC, YEH KW, YAO TC, et al. Mannose-binding lectin expression genotype in pediatric-onset systemic lupus erythematosus: associations with susceptibility to renal disease and protection against infections[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(7):1429-1435.
- [16] HOFFMEYER F, WITTE K, SCHMIDT RE. The high-affinity Fc gamma RI on PMN: regulation of expression and signal transduction[J]. *Immunology*, 1997, 92(4):544-552.
- [17] GERRITS JH, MCCLAUGHLIN PM, NIENHUIS BN, et al. Polymorphic mononuclear neutrophils CD64 index for diagnosis of sepsis in postoperative surgical patients and critically ill patients[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(4):897-905.
- [18] GROS A, ROUSSEL M, SAUVADET E, et al. The sensitivity of neutrophil CD64 expression as a biomarker of bacterial infection is low in critically ill patients[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(3):445-452.
- [19] 张壮儒, 林楚怀, 杨永怀. 降钙素原、中性粒细胞 CD64 指数检测在血液细菌感染性疾病中的诊断价值[J]. *中国当代医药*, 2016, 23(12):131-133.
- [20] DIMOULA A, PRADIER O, KASSENGERA Z, et al. Serial determinations of neutrophil CD64 expression for the diagnosis and monitoring of sepsis in critically ill patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(6):820-829.
- [21] GIBOT S, BÉNÉMC, NOEL R, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(1):65-71.
- [22] ANDERSSON U, TRACEY KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection[J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29:139-162.
- [23] GENTILE LF, MOLDAWER LL. HMGB1 as a therapeutic target for sepsis: it's all in the timing[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(3):243-245.
- [24] WANG H, WARD MF, SAMA AE. Targeting HMGB1 in the treatment of sepsis[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(3):257-268.
- [25] LI Y, HUANG C, ZHAO M, et al. A possible role of HMGB1 in DNA demethylation in CD4⁺ T cells from patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Dev Immunol*, 2013;206298. DOI: 10.1155/2013/206298.
- [26] 潘舒月, 朱勇, 刘怡, 等. 高迁移率族蛋白 B1 及其糖基化终产物受体在系统性红斑狼疮患者中的变化及其临床意义[J]. *重庆医学*, 2016, 45(21):2922-2925.
- [27] LI J, XIE H, WEN T, et al. Expression of high mobility group box