

120例大疱性类天疱疮住院患者感染危险因素分析

任伟琦, 臧莹, 潘敏*

青岛大学附属医院皮肤科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年5月12日; 录用日期: 2024年6月5日; 发布日期: 2024年6月12日

摘要

目的: 通过收集大疱性类天疱疮住院患者的临床资料, 探讨大疱性类天疱疮继发感染的危险因素。方法: 回顾性分析青岛大学附属医院皮肤科住院部2017年8月至2023年1月确诊的120例大疱性类天疱疮患者, 收集患者的一般资料、合并疾病、治疗方案、实验室检查及感染情况等, 采用SPSS 26.0进行相关统计学分析, 分析感染率与各临床因素之间的关系。结果: 120例大疱性类天疱疮患者中男性60例, 女性60例, 平均年龄69.4岁, 平均住院时间16.5天。发生继发感染的患者56例(46.7%)。感染部位最常见的是皮肤, 共42例, 其次为肺部。阳性病原菌最常见的是金黄色葡萄球菌, 共49例, 其次是真菌、大肠埃希菌。患者感染率与年龄、住院时间、应用米诺环素、合并心血管系统疾病、合并消化系统疾病、嗜酸性粒细胞计数、血清白蛋白密切相关, P值均小于0.05。结论: 大疱性类天疱疮患者较易合并感染, 高龄、住院时间长、未应用米诺环素、合并心血管系统、消化系统疾病、嗜酸性粒细胞计数较高、血清白蛋白降低是大疱性类天疱疮患者发生感染的危险因素。

关键词

大疱性类天疱疮, 继发感染, 危险因素

Analysis of Infection Risk Factors in 120 Inpatients with Bullous Pemphigoid

Wei qi Ren, Ying Zang, Min Pan*

Department of Dermatology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: May 12th, 2024; accepted: Jun. 5th, 2024; published: Jun. 12th, 2024

*通讯作者。

Abstract

Objective: This study aimed to investigate the risk factors for secondary infection in bullous pemphigoid by collecting clinical data of inpatients with bullous pemphigoid. **Methods:** We retrospectively studied the medical records of 120 patients from 2017 to 2023 at the dermatology department, Affiliated Hospital of Qingdao University. The characteristics, comorbidity, treatment plans laboratory tests and infectious complications have been collected. The clinical characteristics of the infected group and the non-infected group were compared. SPSS 26.0 was used for statistical analysis to discuss the relationship between infection rate and clinical factors. **Result:** Among the 120 patients, 60 cases were male and 60 cases were female, with an average age of 69.4 years and an average length of hospital stay of 16.5 days. Secondary infection occurred in 56 cases, and the rate of infection was 46.7%. The most common infection site was the skin, followed by the lung. The most common pathogen was *Staphylococcus aureus*, followed by fungi, *Escherichia coli*. The infection rate was closely correlated with age, the length of hospital stay, minocycline, cardiovascular disease, digestive disease, eosinophilic and serum albumin, with P values less than 0.05. **Conclusion:** Patients with bullous pemphigoid are more prone to co-infection. Advanced age, long hospital stay, no use of minocycline, cardiovascular system and digestive system diseases, high eosinophilic count, and low serum albumin are risk factors for infection in patients with bullous pemphigoid.

Keywords

Bullous Pemphigoid, Secondary Infection, Risk Factors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

大疱性类天疱疮(Bullous Pemphigoid, BP)是一种以表皮下水泡为特征的自身免疫性大疱病,具有针对半桥粒蛋白BP180形成的自身抗体,其典型的临床表现是正常皮肤或红斑基础上出现紧张性水疱、大疱,尼氏征阴性,常伴瘙痒。BP作为一种慢性、复发性的重症皮肤病,需要长期使用系统性糖皮质激素治疗,大部分患者病情好转,部分患者多因合并感染和多脏器功能衰竭而死亡[1][2]。新加坡报告的1年的死亡率达到27%,3年死亡率接近50%,主要是由感染导致,尤其是肺炎[1]。而我国BP患者1年死亡率达12.9%,5年死亡率达33.5%[2]。本研究对BP患者合并感染的危险因素进行分析,为临床尽早识别BP患者中具有感染的高风险者提供理论依据,以期对个体化、精细化的治疗起到一定程度的辅助作用,从而降低病死率,对于BP合并感染的防治具有重要意义。

2. 资料与方法

临床资料回顾性分析青岛大学附属医院皮肤科住院部2017年8月至2023年1月诊断的120例BP患者。收集以下临床资料:①患者基本情况:性别、年龄、入院前病程、住院天数、是否累及黏膜、是否合并基础疾病。②治疗方案:是否系统应用激素、病情控制时激素剂量、是否应用免疫抑制剂、是否静脉注射免疫球蛋白(IVIG)。③实验室检查:中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、嗜酸性粒细胞计数、血清白蛋白。以上实验室指标都选自于患者住院后首次检查结果。④感染情况:感染部位、病原学检查、

病情转归等临床资料。以上临床资料均可通过青岛大学附属医院电子病历获得, 纳入病例均临床资料准确且完整。

诊断标准 1.2.1 根据《大疱性类天疱疮诊断和治疗的专家建议》[3], 诊断标准如下: ① 临床表现: 外观正常或荨麻疹样红斑基底上出现紧张性水疱、大疱, 疱壁紧张, 不易破溃, 尼氏征阴性, 口腔、生殖器黏膜损害轻或无。② 组织病理: 表皮下水疱, 疱液中存在数量不等的嗜酸性粒细胞和/或中性粒细胞, 真皮浅层可见嗜酸性粒细胞和中性粒细胞为主浸润。③ 免疫指标: 水疱周围 1 cm 内正常皮肤或红斑 DIF 示基底膜带 IgG 和/或 C3 线状沉积。满足典型临床表现、组织病理以及 DIF 均符合即可确诊。1.2.2 根据《急诊成人细菌性感染专家共识》[4]将感染定义为: ① 疑似感染部位, 如皮肤、咽部、泌尿道、血液等, 进行分泌物取材, 病原体分离阳性; ② 有感染的典型临床症状和体征, 如发热、咳嗽、咽痛、咳痰、腹泻、脓性分泌物、尿急尿频等。③ 抗感染治疗有效。

统计学处理通过 EXCEL 对数据进行收集和整理, 应用 SPSS 26.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) 软件进行统计分析。正态分布的连续变量用均数 \pm 标准差($X \pm S$)描述, 并采用独立样本 t 检验; 偏态分布者用中位数和四分位数间距[M (Q1, Q3)]描述, 并采用 Mann-Whitney U 检验; 分类变量采用例数、构成比(%)描述, 并采用卡方检验。所有统计学结果均采取双侧检验, $P < 0.05$ 具有统计学意义。

3. 结果

一般情况本研究共纳入 120 例 BP 患者, 所有患者诊断时的年龄范围 58~97 岁, 男女比例 1:1, 平均年龄 69.4 岁, 病程时间范围 1 周~13.6 年, 平均持续时间为 17.3 月, 平均住院时间 16.5 天。87.6% 的患者仅累及皮肤, 12.4% 的患者同时累及皮肤和粘膜, 没有患者仅累及粘膜。所有患者均局部及系统使用糖皮质激素治疗, 57 例(47.5%)患者合并应用免疫抑制剂治疗, 包括环磷酰胺、环孢素、吗替麦考酚酯等, 25 (20.8%)例患者合并应用米诺环素及烟酰胺, 8 例(6.7%)患者静脉注射丙种球蛋白治疗。

感染情况 120 例患者中 56 例发生感染, 感染率 46.7%。疑似感染的患者均进行感染部位取样, 样本包括皮损分泌物、疱液、痰液、尿液和血液, 进行细菌和(或)真菌培养, 阳性率 82.6%。感染最常见的部位是皮肤, 其次为肺部。致病病原菌中最常见的是金黄色葡萄球菌, 占比 87.0%, 其中 MRSA 8 例。真菌包括近平滑假丝酵母菌、白假丝酵母和念珠菌, 占比 6.5%。

感染危险因素分析将患者的一般资料、合并疾病、治疗方案、实验室检查等与感染进行分析, 感染率与患者年龄($P = 0.056$)、住院时间($P = 0.001$)、是否应用米诺环素($P = 0.051$)、是否患有消化系统疾病($P = 0.004$)、是否患有心血管系统疾病($P = 0.002$)、嗜酸性粒细胞计数($P < 0.001$)和血清白蛋白($P < 0.001$)相关。与 BP 非感染组患者相比, 感染组 BP 患者嗜酸性粒细胞计数更高, 瘙痒症状显著, 更容易存在心律失常等症状。并且非感染组患者应用米诺环素联合烟酰胺方案多于感染组患者。通过 Logistic 多因素回归分析评估 BP 住院患者发生感染的危险因素, 分析结果示住院时间长($P = 0.054$, OR = 1.089, 95%CI: 0.998~1.188)、患有心血管系统疾病($P = 0.016$, OR = 0.189, 95%CI: 0.048~0.733)是 BP 患者并发感染的独立危险因素。具体结果见表 1、表 2。

Table 1. The univariate logistic regression analysis of BP patients of infected group and non-infected group

表 1. BP 患者感染组与非感染组单因素 Logistic 回归分析

变量	大疱性类天疱疮 n = 120		
	感染组	非感染组	P
例数(%)	56 (46.7)	64 (53.3)	
年龄/岁	72.4 \pm 13.0	67.9 \pm 12.5	0.056

续表

性别(男/女)		31/25	29/35	0.272
病程/月		11.4 ± 24.5	6.0 ± 8.6	0.909
住院时间/天		18.4 ± 7.8	14.0 ± 6.0	0.001
累及黏膜(%)		18 (32.1)	18 (28.1)	0.632
治疗(%)	米诺环素	9 (16.1)	16 (25.0)	0.051
	环磷酰胺	24 (42.9)	22 (34.4)	0.340
	吗替麦考酚酯	2 (3.6)	2 (3.1)	1.000
激素最大控制量(mg/天)		56.8 ± 14.2	53.1 ± 11.1	0.100
合并症(%)	糖尿病	16 (28.6)	19 (29.7)	0.893
	高血脂	18 (32.1)	22 (34.4)	0.796
	甲状腺疾病	13 (23.2)	10 (15.6)	0.292
	高血压	18 (32.1)	18 (28.1)	0.632
	心血管系统疾病	23 (41.1)	10 (15.6)	0.002
	呼吸系统疾病	12 (21.4)	12 (18.8)	0.714
	神经系统疾病	18 (32.1)	13 (20.3)	0.140
	消化系统疾病	23 (41.1)	11 (17.2)	0.004
实验室检查	NLR	5.1 ± 3.2	4.2 ± 2.1	0.063
	嗜酸性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	1.1 ± 1.4	0.3 ± 0.8	<0.001
	血清白蛋白(g/L)	30.9 ± 5.9	36.1 ± 5.4	<0.001

NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值。

Table 2. The multivariate logistic regression analysis of BP patients of infected group and non-infected group**表 2.** BP 患者感染组与非感染组多因素 logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald- χ^2	P-value	OR (95% CI)
年龄	0.000	0.025	0.000	0.986	1.000 (0.953~1.051)
米诺环素	-1.030	0.740	1.937	0.164	0.357 (0.084~1.523)
消化系统疾病	-1.128	0.651	3.003	0.083	0.324 (0.090~1.159)
心血管系统疾病	-1.668	0.693	5.800	0.016	0.189 (0.048~0.733)
住院时间	0.086	0.044	3.709	0.054	1.089 (0.998~1.188)
嗜酸性粒细胞计数	0.593	0.359	2.735	0.098	1.810 (0.896~3.657)
血清白蛋白	-0.067	0.069	0.932	0.334	0.935 (0.816~1.072)

4. 讨论

BP 主要发生于超过 60 岁的老年人, 一项欧洲的研究显示, 从 1998 年至 2017 年, BP 的发病率每年增长 0.9%, 在超过 60 岁的老年人中患病率达 141.24/10 万人[5]。并且随着年龄的增长, 全球老龄化加剧, 多项回顾性研究结果表明, BP 发病率和死亡率呈指数上升[6] [7] [8] [9], 80 岁之后达到每百万人中 190~312 例[10]。BP 患者病情危重, 但许多患者并非死于疾病本身, 而是死于感染或者多脏器衰竭。故本研究通过收集患者的一般资料、合并疾病、治疗方案、实验室检查等, 与感染情况进行统计学分析, 可为临床医师提供指导, 降低感染率, 改善预后。

本研究中, 感染组患者血清白蛋白低于非感染组患者, 血清白蛋白是 BP 患者合并感染的保护因素, 这与许多其他研究结果一致。Chen 等人[11]对 252 例 BP 患者的回顾性研究发现, BP 并发感染与血清白蛋白降低有关($P = 0.007$, OR [95% CI] = 2.557 [1.283~5.092]), 其他相关因素包括合并较多基础疾病、黏膜受累、糖皮质激素控制剂量较大、住院时间延长等。BP 患者皮肤黏膜的破溃糜烂面积大, 组织液渗出多, 患者一般情况差, 多处于慢性消耗状态, 造成低蛋白血症, 进而低蛋白血症可降低血浆胶体渗透压, 导致全身组织水肿, 促进感染扩散, 并且当机体发生感染时, 人体会加速对蛋白质的消耗, 造成恶性循环。

目前, BP 的治疗仍是首选外用及全身应用糖皮质激素。已有许多研究探讨了糖皮质激素与继发感染的关系, 系统应用糖皮质激素会使感染风险增加, 并且感染风险与糖皮质激素剂量呈正相关[11] [12] [13]。我们的研究发现感染组激素控制量较非感染组大, 虽然统计学结果显示两者之间无显著相关性, 其原因可能是纳入的部分免疫系统正常的住院患者系统应用药物时间较短, 未发生不良反应。也可能是因为使用糖皮质激素的患者不会出现易识别的感染症状和体征, 使早期识别感染变得困难。虽然糖皮质激素对感染风险的影响不能从我们的研究中推断出来, 但临床上应重视长时间使用糖皮质激素带来的副作用和不良反应, 可考虑联合适当的免疫抑制剂作为辅助治疗。

本研究中发现, 应用米诺环素联合烟酰胺方案的患者感染率低。米诺环素联合烟酰胺(TCN/NAM)已被证明是 BP 的有效治疗方案[14] [15]。我们发现联合米诺环素治疗的 BP 患者, 控制病情时激素最大量低于未联合米诺环素者, 这意味着其不仅是糖皮质激素的助减剂, 而且还降低了感染的风险。不仅如此, 一项关于米诺环素单药及联合利福平抗金黄色葡萄球菌的药效学研究发现, 金黄色葡萄球菌没有出现对米诺环素的耐药性[16]。在未来希望有更多的研究来评估糖皮质激素保留剂对感染并发症的影响。

国内外许多研究表明感染的发生与高龄、合并糖尿病、合并阿尔兹海默症及低卡诺夫斯基评分相关。Chen 等人[11]研究发现糖尿病 BP 患者的感染率更高($P = 0.002$, OR [95% CI] = 2.667 [1.437~4.949])。然而在本研究中, 是否合并糖尿病与感染之间的差异无统计学意义($P = 0.893$), 这可能是由于在三甲医院住院的老年患者病情普遍较重, 合并糖尿病、高血压等慢性疾病较多, 故所得结论存在偏差。本研究发现住院时间长、合并心血管疾病、消化系统疾病与感染相关。美国的一项全国性研究也指出, BP 患者长期住院与严重感染相关[17]。姚香君等[18]分析了 656 例自身免疫性大疱病住院患者, 发现住院时间大于 14 天者的感染率(39.51%)略高于住院时间短于 14 天者(31.07%)。这提示临床医生要时刻警惕院内感染的发生, 疑似感染部位多次送检, 并且不能忽视患者的基础疾病, 根据患者的不同情况, 个性化使用药物, 在控制疾病的同时, 降低易诱发感染药物的使用剂量并缩短其使用时间, 缩短住院时间, 以减少感染概率, 从而改善患者预后。

目前, 对 BP 合并继发感染危险因素的研究较少, 不同的研究结果还存在争议。本研究由于临床检验的局限性, 未能收集 AIBD 相关抗体水平这一变量, 今后希望搜集更完善的临床数据, 进行多中心且更大样本量的研究, 并开展相关基础研究, 为临床工作提供更好的参考。

参考文献

- [1] Cai, S.C., Allen, J.C., Lim, Y.L., *et al.* (2014) Mortality of Bullous Pemphigoid in Singapore: Risk Factors and Causes of Death in 359 Patients Seen at the National Skin Centre. *British Journal of Dermatology*, **170**, 1319-1326. <https://doi.org/10.1111/bjd.12806>
- [2] Li, J., Zuo, Y.G. and Zheng, H.Y. (2013) Mortality of Bullous Pemphigoid in China. *JAMA Dermatology*, **149**, 106-108. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2012.2994>
- [3] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫性疾病亚专业委员会. 大疱性类天疱疮诊断和治疗的专家建议[J]. 中华皮肤科杂志, 2016, 49(6): 384-387.
- [4] 赵晓东, 吕传柱, 于学忠, 等. 急诊成人细菌性感染诊疗专家共识[J]. 中国急救医学, 2020, 40(11): 1029-1035.
- [5] Persson, M.S.M., Harman, K.E., Vinogradova, Y., *et al.* (2021) Incidence, Prevalence and Mortality of Bullous Pemphigoid in England 1998-2017: A Population-Based Cohort Study. *British Journal of Dermatology*, **184**, 68-77. <https://doi.org/10.1111/bjd.19022>
- [6] Langan, S.M., Smeeth, L., Hubbard, R., *et al.* (2008) Bullous Pemphigoid and Pemphigus Vulgaris—Incidence and Mortality in the UK: Population Based Cohort Study. *BMJ*, **337**, a180. <https://doi.org/10.1136/bmj.a180>
- [7] Joly, P., Baricault, S., Sparsa, A., *et al.* (2012) Incidence and Mortality of Bullous Pemphigoid in France. *The Journal of Investigative Dermatology*, **132**, 1998-2004. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.35>
- [8] Försti, A.K., Jokelainen, J., Timonen, M., *et al.* (2014) Increasing Incidence of Bullous Pemphigoid in Northern Finland: A Retrospective Database Study in Oulu University Hospital. *British Journal of Dermatology*, **171**, 1223-1226. <https://doi.org/10.1111/bjd.13189>
- [9] Brick, K.E., Weaver, C.H., Lohse, C.M., *et al.* (2014) Incidence of Bullous Pemphigoid and Mortality of Patients with Bullous Pemphigoid in Olmsted County, Minnesota, 1960 through 2009. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **71**, 92-99. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.02.030>
- [10] Kridin, K. and Ludwig, R.J. (2018) The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Frontiers in Medicine*, **5**, Article No. 220. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00220>
- [11] Chen, J., Mao, X., Zhao, W., *et al.* (2020) Assessment of the Characteristics and Associated Factors of Infectious Complications in Bullous Pemphigoid. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 1607. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01607>
- [12] Hsu, D.Y., Brieva, J., Sinha, A.A., *et al.* (2016) Comorbidities and Inpatient Mortality for Pemphigus in the U.S.A. *British Journal of Dermatology*, **174**, 1290-1298. <https://doi.org/10.1111/bjd.14463>
- [13] Leshem, Y.A., Gdalevich, M., Ziv, M., *et al.* (2014) Opportunistic Infections in Patients with Pemphigus. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **71**, 284-292. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.020>
- [14] Shiohara, J., Yoshida, K., Hasegawa, J., *et al.* (2010) Tetracycline and Niacinamide Control Bullous Pemphigoid but not Pemphigus Foliaceus When These Conditions Coexist. *The Journal of Dermatology*, **37**, 657-661. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2010.00920.x>
- [15] Hornschuh, B., Hamm, H., Wever, S., *et al.* (1997) Treatment of 16 Patients with Bullous Pemphigoid with Oral Tetracycline and Niacinamide and Topical Clobetasol. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **36**, 101-103. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(97\)70336-0](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(97)70336-0)
- [16] Noel, A.R., Attwood, M., Bowker, K.E., *et al.* (2021) The Pharmacodynamics of Minocycline Alone and in Combination with Rifampicin against *Staphylococcus Aureus* Studied in an *in Vitro* Pharmacokinetic Model of Infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **76**, 1840-1844. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab112>
- [17] Ren, Z., Narla, S., Hsu, D.Y., *et al.* (2018) Association of Serious Infections with Pemphigus and Pemphigoid: Analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **32**, 1768-1776. <https://doi.org/10.1111/jdv.14961>
- [18] 姚香君, 张琪, 王婷, 等. 656 例自身免疫性大疱病住院患者皮肤感染的危险因素及病原学分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2021, 37(8): 494-498.