

55例急性间质性肾炎的临床特点及病因分析

马杰,文煜冰,吴海婷,陈丽萌,于阳*,李雪梅

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 肾内科,北京 100730

【摘要】目的 探讨急性间质性肾炎(AIN)的临床特点、病因及治疗与预后。**方法** 回顾性分析1998年1月1日至2021年3月1日期间北京协和医院55例AIN患者的临床及病理资料。**结果** 55例患者中男性24例(43.6%),女性31例(56.4%),起病年龄为13~69岁,平均年龄为(43±12)岁。55例患者中43例(78.2%)可能是药物相关AIN,其中抗菌药物所致AIN 21例(48.8%),中药方剂10例(23.3%)。在43例药物引起的AIN患者中,37例接受了糖皮质激素治疗。55例患者经过(15±10)个月随访,42例(76.4%)患者肾功能恢复正常,13例(23.6%)患者进展为慢性肾脏病,随访期内没有患者接受肾脏替代治疗。**结论** 药物因素目前仍是导致AIN的主要原因,糖皮质激素可有效改善AIN的预后。

【关键词】 急性间质性肾炎;病因;药物相关;肾脏活体组织检查;预后

【中图分类号】 R692.33

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)05-0051-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.05.011

Clinical characteristics and etiological study of 55 patients with acute interstitial nephritis

MA Jie, WEN Yu-bing, WU Hai-ting, CHEN Li-meng, YU Yang*, LI Xue-mei

Department of Nephrology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics, etiological and pathological characteristics, treatment and prognosis of acute interstitial nephritis (AIN). **Methods** We collected and analyzed retrospectively the clinical and pathological data of 55 patients with AIN in Peking Union Medical College Hospital from January 1, 1998 to March 1, 2021. **Results** Among the 55 patients, 24 (43.6%) were male, 31 (56.4%) were female. The onset age was 13-69 years old, with an average age of (43±12) years. Among the 55 patients, 43 (78.2%) were caused by drugs, of which 21 (48.8%) was caused by antibiotics, 10 (23.3%) was by traditional Chinese medicines. Among 43 patients with drug-induced AIN, 37 received glucocorticoid therapy. After (15±10) months of follow-up, 42 of 55 (76.4%) patients recovered their renal function and 13 (23.6%) developed chronic kidney disease. No patients received renal replacement therapy during the follow-up period. **Conclusion** Drugs are still important causes of AIN. Glucocorticoid can effectively improve the prognosis of AIN.

【Key words】 acute interstitial nephritis; etiology; drug-induced; kidney biopsy; prognosis

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是临床常见疾病,会导致患者住院时间延长、总治疗费用增加和病死率增加。急性间质性肾炎(acute interstitial nephritis, AIN)是导致AKI的重要原因,药物因素目前仍是导致AIN的主要病因,通常会在使用某种药物1 d甚至几个月后出现AIN的表现,但仅有少数患者同时出现发热、皮疹和嗜酸性粒细胞增多,容易误诊

和漏诊,需要引起关注^[1]。感染性和系统性疾病也是AIN的常见病因,近年来免疫球蛋白G4相关疾病(immunoglobulin G4 related disease, IgG4-RD)导致的AIN也备受关注^[2-3]。了解有可能导致AIN的病因和发病机制等对于预防AIN的发生至关重要。本研究探讨北京协和医院55例AIN患者的临床特点、病因及治疗与预防,以期防治AIN提供参考。

*通信作者:于阳, E-mail: YuYang_pumch@163.com

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析1998年1月1日至2021年3月1日期间在该院经肾脏活体组织检查(肾活检)病理诊断为AIN的55例患者临床及病理资料。

纳入标准:符合AIN诊断标准,并经肾活检病理证实为AIN的患者。排除标准:明确继发于自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、干燥综合征及IgG4-RD导致的AIN患者。

1.2 方法

分析55例患者的临床资料,包括人口学数据、病因及肾脏病结局,并研究该病对糖皮质激素的治疗反应及预后。

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)分期根据美国肾脏病基金会-肾脏病预后质量倡议工作组制定的《血管通路临床实践指南》^[4]定义。AKI根据急性肾损伤协作组(AKI Network, AKIN)分期标准诊断^[5]。通过慢性肾脏病流行病学合作研究公式计算估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)。评价肾功能根据近6个月内最后1次血清肌酐检测值判断。完全恢复:血清肌酐水平恢复到患病前肌酐基线的25%范围内,如果其基线水平不详,肌酐水平低于124 μmol/L考虑为完全恢复。部分恢复:较峰值肌酐水平降低50%,但未达到其基线值的25%以内。未恢复:未达到完全恢复及部分恢复标准,或者持续接受肾脏替代治疗。对于超过6个月的检测结果,正常肾功能定义为最后1次血清肌酐水平低于124 μmol/L,进展性CKD定义为血清肌酐水平≥124 μmol/L,终末期肾脏疾病定义为患者仍在接受透析治疗或接受肾移植^[3]。

所有患者均采用B型超声(B超)引导下进行肾活检。肾活检标本按标准处理,包括免疫荧光、光学显微镜(苏木精和伊红染色、过碘酸雪夫、Masson三染色、银染色)和电子显微镜检测。AIN的病理诊断标准:肾脏间质及肾小管中存在显著的炎症细胞浸润,均由该院肾内科专职的肾脏病理医师出具诊断。

1.3 统计学方法

采用SPSS 14.0软件进行分析。连续变量使用中位数表示,分类变量使用百分比表示。如果数据呈正态

分布,采用均数±标准差表示。分类变量的组间比较采用卡方检验(或适当时采用Fisher精确检验)。对于正态分布连续变量,采用方差分析进行比较;非正态分布时使用非参数检验(Mann-Whitney或Kruskal-Wallis检验)。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特点

55例患者中男性24例(43.6%),女性31例(56.4%),女性明显高于男性。起病年龄为13~69岁,平均年龄为(43±12)岁,发病至就诊时间为3~30 d,平均27.2 d。55例患者中仅15例患者有患病前基线血清肌酐水平记录(104±17) μmol/L,其中1例基线肌酐水平偏高,eGFR < 60 mL·min⁻¹·1.73m⁻²,考虑其存在CKD;42例患者(76.4%)存在一定程度的蛋白尿(尿蛋白量均小于1.0 g/L);32例(58.2%)患者有贫血,血色素(106±15)g/L;B超显示6例(10.9%)患者肾脏略大。55例患者分为药物相关AIN组和非药物相关AIN组(如感染或特发性AIN)进行比较,非药物相关AIN组患者较药物相关AIN组患者更容易出现白细胞尿和镜下血尿。见表1。

2.2 病因

55例患者中43例(78.2%)结合病史和病因分析高度怀疑由药物引起。43例药物相关AIN患者中排名第1位的是抗菌药物21例(48.8%),最常见的抗菌药物是头孢类抗菌药物7例(16.3%),第2位是中药方剂10例(23.3%),第3位是非甾体抗炎药5例(11.6%)以及质子泵抑制剂1例(2.3%),PD-1抑制剂帕博利珠单抗1例(2.3%)。有4例(9.3%)患者为混合用药,用药种类较多,无法确定是具体某一种药物导致。非药物相关AIN组12例(21.8%)患者中,考虑与感染相关可能性大的AIN 7例(58.3%),特发性AIN 5例(41.7%)。见表2。

2.3 治疗与预后

在43例药物相关AIN组患者中,37例(86.0%)接受了糖皮质激素治疗,其中5例(11.6%)患者还加用了免疫抑制剂(主要是环磷酰胺)治疗,6例(14.0%)患者未接受治疗,糖皮质激素的治疗时间为(11±5)个月,起始糖皮质激素剂量为(48±12)mg/d,在糖皮质激素初始治疗时血清肌酐水平(肌酐峰值)为

表1 55例急性间质性肾炎患者临床特点在两组中的比较

类别	总例数(n=55)	药物相关AIN组(n=43)	非药物相关AIN组(n=12)	P值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	43±12	44±12	39±10	0.35
男性[n(%)]	24(43.6)	21(48.8)	3(25.0)	0.21
皮疹[n(%)]	1(1.8)	1(2.3)	0(0.0)	0.60
发热[n(%)]	22(40.0)	18(41.9)	4(33.3)	0.80
少尿[n(%)]	1(1.8)	1(2.3)	0(0.0)	0.60
白细胞尿[n(%)]	20(36.4)	11(25.6)	9(75.0)	0.00
镜下血尿[n(%)]	15(27.3)	9(20.9)	6(50.0)	0.01
基线肌酐*($\mu\text{mol/L}$)	100(84,155)	106(84,155)	85(85,122)	0.10
肾活检时肌酐($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x}\pm s$)	231±92	203±71	209±118	0.86
肌酐峰值($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x}\pm s$)	282±136	266±108	339±229	0.30
基线eGFR*($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^{-2}$)	86(54,132)	88(54,126)	73(73,132)	0.92
血液透析[n(%)]	6(10.9)	4(9.5)	2(16.7)	0.50

注: *表示非正态分布,采用非参数检验,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;eGFR表示估计肾小球滤过率;AIN表示急性间质性肾炎

表2 43例药物相关急性间质性肾炎患者的药物使用情况

药物因素	例数	构成比(%)	药物因素	例数	构成比(%)
抗菌药物	21	48.8	中药方剂	10	23.3
依替米星	2	4.7	非甾体抗炎药	5	11.6
左氧氟沙星	2	4.7	其他联合药物	4	9.3
阿昔洛韦	1	2.3	头孢菌素类抗菌药物+非甾体类抗炎药	1	2.3
头孢地尼	1	2.3	非甾体类抗炎药+别嘌醇	1	2.3
头孢美唑钠	1	2.3	中药方剂+奥美拉唑+抗菌药物	1	2.3
其他头孢菌素类(具体不详)	5	11.6	非甾体类抗炎药+羧苄青霉素	1	2.3
阿莫西林	1	2.3	质子泵抑制剂	1	2.3
哌拉西林钠他唑巴坦钠	1	2.3	埃索美拉唑	1	2.3
利福平	1	2.3	PD-1抑制剂	1	2.3
青霉素类+头孢菌素类	1	2.3	帕博丽珠单抗	1	2.3
喹诺酮类+头孢菌素类	1	2.3	其他	1	2.3
种类不明	4	9.3	氯芬黄敏片	1	2.3

(282±136) $\mu\text{mol/L}$,随诊结束时为(108±26) $\mu\text{mol/L}$ 。药物相关AIN组使用糖皮质激素治疗的37例患者中,对起病后2周以内使用糖皮质激素($n=7$)和超出2周后使用糖皮质激素的患者($n=30$)进行了比较,两组患者入院时[(192±80) $\mu\text{mol/L}$, (220±90) $\mu\text{mol/L}$]和出院时[(148±37) $\mu\text{mol/L}$, (146±45) $\mu\text{mol/L}$]的血肌酐水平差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。非药物相关AIN组12例患者中有9例(75.0%)接受糖皮质激素治疗,初始治疗时血清肌酐水平为(339±229) $\mu\text{mol/L}$,随诊结束时为(89±15) $\mu\text{mol/L}$,与药物相关AIN组比较差异无统计学意义($P>0.05$),两组患者对糖皮质激素治疗反应均较好。55例患者中出院时肾功能完

全恢复、部分恢复和未恢复的患者比例分别为54.5%、12.7%和32.8%,经过(15±10)个月的随诊,最终42例(76.4%)患者的肾功能恢复正常,13例(23.6%)患者进展为CKD。住院期间需透析的6例患者均在出院时脱离透析治疗,其中4例为药物相关AIN,2例为特发性AIN。见表3。

3 讨论

有研究显示,住院患者中AKI发生率高,约占15%~27%,其中AIN是常见病因^[6]。本研究排除了干燥综合征和IgG4-RD等免疫性疾病相关的间质性肾炎,药物仍是导致AIN的首位因素,其次为感染相关的

表3 55例急性间质性肾炎患者治疗与预后情况在两组中的比较

类别	总例数 (n=55)	药物相关 AIN组 (n=43)	非药物相 关AIN组 (n=12)	P值
糖皮质激素治疗 [n(%)]	46(83.6)	37(86.0)	9(75.0)	0.66
糖皮质激素使用 时间(月, $\bar{x} \pm s$)	11 \pm 5	10 \pm 5	12 \pm 5	0.80
糖皮质激素剂量 (mg/d, $\bar{x} \pm s$)	48 \pm 10	48 \pm 12	47 \pm 7	0.75
肌酐($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	103 \pm 26	108 \pm 26	89 \pm 15	0.13
肾功能恢复情况 [n(%)]				
完全	42(76.4)	32(74.4)	10(83.3)	0.70
部分	6(10.9)	5(11.6)	1(8.3)	0.90
未恢复	7(12.7)	6(14.0)	1(8.3)	0.60

注: *表示随诊结束时数值; AIN表示急性间质性肾炎

AIN和特发性AIN。有研究发现,药物导致AIN涉及机制可能是以T细胞为主的IV型超敏反应和沉积在肾间质中的药物相关免疫复合物介导的反应有关^[2]。本研究发现的导致AIN相关药物较国外有所不同, Muriithi等^[3]和Blank等^[7]报道,导致AIN的最常见药物是抗菌药物、质子泵抑制剂和非甾体抗炎药物。本研究发现,导致AIN的病因中抗菌药物仍是第1位,其中头孢菌素类抗菌药物最多见,喹诺酮类药物次之;由于我国是中药使用大国,因此排在第2位的是中药方剂;第3位是非甾体抗炎药物。在预后方面,出院时分别有54.5%的患者肾功能完全恢复、12.7%部分恢复及32.8%未恢复,有4例患者入院后接受了血液透析治疗,但出院时均脱离了肾脏替代治疗。最长经过24个月的随访后76.4%的患者肾功能完全恢复,仅23.6%进展为CKD,随访期内没有患者进入肾脏替代治疗或进行肾移植。43例药物相关AIN组患者中37例(86.0%)使用了糖皮质激素治疗,其中有5例加用了免疫抑制剂环磷酰胺治疗,该5例患者中1例肾功能未恢复和4例部分恢复。使用糖皮质激素治疗的患者总体上血清肌酐较高,并有更明显的贫血,经过糖皮质激素治疗肌酐水平恢复明显。上述37例患者中由于1周内使用糖皮质激素的过少,故分析比较了起病2周内和大于2周使用糖皮质激素的患者,发现两组患者治疗效果差异无统计学意义。

糖皮质激素治疗并未出现严重治疗相关不良反应。由于未对没有使用糖皮质激素治疗的患者进行随访,因此无法将使用糖皮质激素及没有使用糖皮质激素的两组患者的预后进行比较。

患者自身的一些潜在特征使其易受药物的影响,如老年患者各脏器功能的进行性衰退,小儿器官发育的不成熟,降低药物的吸收、分布、代谢及排泄,容易造成药物蓄积。此外,因解剖和生理上的区别,女性较男性更易受药物影响。CKD患者、多种疾病合并患者(危重病、癌症、糖尿病、高血压、充血性心力衰竭、晚期肝硬化及败血症等)以及多种药物联合治疗也是增加药物肾毒性的重要影响因素^[8]。本研究的另一个特点是部分AIN患者(9.3%)的合并用药较多,难以确定具体是哪种药物引起的肾脏损害。有研究发现,在相同的人群中每给患者增加1种肾毒性药物,其发生AKI的几率增加53%^[9-10],且AKI的程度随着肾毒性药物暴露的增加而增加。部分药物的联合治疗也可能导致协同肾毒性。

近年来中药的毒副作用尤其是肾毒性越来越受到关注。诸如关木通、雄黄、牛黄解毒丸等药物以及生物碱类、萜类与内酯类、马兜铃酸类、毒蛋白等毒性成分均可造成急性或者慢性肾脏损害。目前报道最多的为含马兜铃酸的药物,如关木通、马兜铃、青木香、寻骨风、广防己、朱砂莲及天仙藤等,短期大剂量服药可导致急性马兜铃酸肾病,长期使用亦可出现慢性肾脏损害。大黄的主要生物活性成分大黄素能显著抑制人肾小管上皮细胞HK-2的增殖,使HK-2细胞肿胀变性^[11]。本研究43例药物相关AIN组患者中,中药所致AIN共10例,占23.3%,均为中药方剂所致,很难具体到某一种药物。有调查显示,2007—2014年间我国药源性AKI中中草药致病者占12.6%,原因考虑不仅与药物本身的肾毒性有关,亦可能与中药的用量、疗程、煎煮及管理不当等问题有关^[12-13]。

本研究中有1例肺癌患者使用卡铂及帕博利珠单抗治疗后出现AKI,肾活检病理提示AIN同时伴部分肾小管坏死及再生。考虑帕博利珠单抗治疗导致AIN,部分肾小管上皮细胞坏死可能与卡铂的应用有关。停药及使用糖皮质激素后肌酐水平有好转(血清肌酐水平由最高320 $\mu\text{mol/L}$ 降至170 $\mu\text{mol/L}$)。提示铂类化疗药物及PD-1抑制剂等免疫检查点抑制剂

引起的AKI值得临床医师关注。免疫检查点抑制剂近年来广泛应用于多种肿瘤的治疗中,已经有多个由此类药物导致的全身多脏器致命免疫相关不良反应的报道,其中Iacovelli等^[14]报道肾脏相关不良反应发生率为0.4%,Wanchoo等^[15]报道为29%。肾损伤表现以AKI为主,最常见的是AIN。最近有法国学者研究报道,300例使用免疫检查点抑制剂的肿瘤患者中导致AKI的13例(4.3%),均由PD-1抑制剂引起,没有由抗CTLA-4受体及抗PD-L1受体相关药物引起的病例。13例患者中有6例接受了肾穿刺活检,证实均为肾间质小管损伤,其中5例为经典的AIN,所有患者均停药及部分患者使用糖皮质激素后肾功能可好转,其中1例患者使用纳武单抗(Nivolumab)后出现AIN,好转后再次使用纳武单抗后肌酐水平再次升高,重复肾活检证实为AIN复发^[16]。

改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO)发布的《KDIGO急性肾损伤临床实践指南》^[17]针对药物所致AKI建议,在该病早期应尽快、尽可能停用所有可能出现肾毒性的药物,同时确保足够的血容量状态,注意监测血清肌酐、尿量及血流动力学,并避免出现高血糖。同时避免联合用药间的相互作用(如避免继续使用非甾体抗炎药和血管紧张素转换酶抑制剂等药物)^[18]。药物因素尤其是抗菌药物目前仍是导致AIN的主要原因,近些年随着PD-1抑制剂等免疫检查点抑制剂的应用越来越多,相关AIN的报道也越来越多,需要进一步关注。积极肾活检有助于AIN的诊断及指导治疗,糖皮质激素可有效改善该病的预后。对于正在接受可能造成肾脏损害药物治疗的患者,需应定期监测肾功能,警惕AIN的发生。

【参考文献】

- [1] Perazella M A, Markowitz G S. Drug-induced acute interstitial nephritis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2010, 6(8):461-470.
- [2] Pauksakon P, Fogo A B. Drug-induced nephropathies [J]. *Histopathology*, 2017, 70(1): 94-108.
- [3] Muriithi A K, Leung N, Valeri A M, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993—2011: a case series[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(4):558-566.
- [4] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(Suppl):S1-S266.
- [5] Mehta R L, Kellum J A, Shah S V, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2007, 11(2):R31.
- [6] Goicoechea M, Rivera F, Lopez-Gomez J M. Increased prevalence of acute tubulointerstitial nephritis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(1):112-115.
- [7] Blank M I, Parkin L, Paul C, et al. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use [J]. *Kidney Int*, 2014, 86(4):837-844.
- [8] Petazella M A, Izzedine H. New drug toxicities in the onco-nephrology world[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(5):909-917.
- [9] Varrier M, Ostermann M. Novel risk factors for acute kidney injury[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2014, 23(6):560-569.
- [10] Khan S, Loi V, Rosner M H. Drug-induced kidney injury in the elderly[J]. *Drugs Aging*, 2017, 34(10):729-741.
- [11] 王京丽, 周超凡. 中草药及其制剂的肾毒性概述[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(3):437-439.
- [12] 王俊锋. 2007—2014年我国药物性急性肾损伤文献调查与分析[J]. *临床误诊误治*, 2014, 27(10):54-57.
- [13] 尹世强, 邹爱英, 刘秀书. 中药导致肾损害相关性分析及预防[J]. *天津药学*, 2013, 25(4):55-57.
- [14] Iacovelli R, Ciccarese C, Fantinel E, et al. Renal toxicity in patients treated with anti-Pd-1 targeted agents for solid tumors [J]. *J Onco-Nephrol*, 2017, 1:132-142.
- [15] Wanchoo R, Karam S, Uppal N N, et al. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review[J]. *Am J Nephrol*, 2017, 45(2):160-169.
- [16] Espi M, Teuma C, Novel-Catin E, et al. Renal adverse effects of immune checkpoints inhibitors in clinical practice: ImmunoTox study[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 147:29-39.
- [17] Kane-Gill S L, Goldstein S L. Drug-induced acute kidney injury: a focus on risk assessment for prevention [J]. *Crit Care Clin*, 2015, 31(4): 675-684.
- [18] Joyce E L, Kane-Gill S L, Fuhrman D Y, et al. Drug-associated acute kidney injury: who's at risk? [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(1): 59-69.

收稿日期:2021-03-14 本文编辑:任洁