

- typic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(75):75ra26.
- [11] Chmielecki J, Foo J, Oxnard GR, et al. Optimization of dosing for EGFR-mutant non-small cell lung cancer with evolutionary cancer modeling[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(90):90ra59.
- [12] Yoshimura N, Okishio K, Mitsuoka S, et al. Prospective assessment of continuation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of pemetrexed[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(1):96-101.
- [13] Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8):990-998.
- [14] Yun CH, Boggon TJ, Li Y, et al. Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity[J]. *Cancer Cell*, 2007, 11(3):217-227.
- [15] Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5):528-538.
- [16] Yang C, Shih J, Su W, et al. A phase II study of BIBW 2992 in patients with adenocarcinoma of the lung and activating EGFR mutations (LUX-Lung 2) [C]//ASCO Annual Meeting Proceedings, 2010:7521.
- [17] Yang J, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2):141-151.
- [18] Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(18):1689-1699.
- [19] Sequist LV, Soria JC, Goldman JW, et al. Rociletinib in EGFR-Mutated Non-Small-Cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(18):1700-1709.
- [20] Kim DW, Lee DH, Kang JH, et al. Clinical activity and safety of HM61713, an EGFR-mutant selective inhibitor, in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR mutations who had received EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs)[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15):8011.
- [21] Regales L, Gong Y, Shen R, et al. Dual targeting of EGFR can overcome a major drug resistance mutation in mouse models of EGFR mutant lung cancer [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(10):3000-3010.
- [22] Janjigian YY, Groen HJ, Horn L, et al. Activity and tolerability of afatinib (BIBW 2992) and cetuximab in NSCLC patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib [C]//ASCO Annual Meeting Proceedings, 2011:7525.
- [23] Janjigian YY, Smit EF, Groen HJ, et al. Dual inhibition of EGFR with afatinib and cetuximab in kinase Inhibitor-Resistant EGFR-Mutant lung cancer with and without T790M mutations [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(9):1036-1045.
- [24] Akbay EA, Koyama S, Carretero J, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(12):1355-1363.
- [25] Carbognin L, Pilotto S, Milella M, et al. Differential activity of nivolumab, pembrolizumab and MPDL3280A according to the tumor expression of programmed Death-Ligand-1 (PD-L1): sensitivity analysis of trials in melanoma, lung and genitourinary cancers [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0130142.
- [26] Piotrowska Z, Niederst MJ, Karlovich CA, et al. Heterogeneity underlies the emergence of EGFR (T790) Wild-Type clones following treatment of T790M-Positive cancers with a Third-Generation EGFR inhibitor [J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(7):713-722.

(收稿日期:2016-07-08 修回日期:2016-09-26)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.34.036

## 气肿性肾盂肾炎的诊治进展

朱鑫<sup>1</sup>, 周蜜<sup>2</sup>, 刘关羽<sup>1</sup>, 刘年<sup>1</sup>, 邓远忠<sup>1</sup>综述, 苟欣<sup>1</sup>审校  
(重庆医科大学附属第一医院:1. 泌尿外科; 2. 呼吸内科 400016)

[关键词] 肾盂肾炎; 糖尿病; 诊断; 治疗

[中图分类号] R692.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)34-4863-03

气肿性肾盂肾炎(emphysematous pyelonephritis)是因大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等产气细菌感染肾实质、累积肾脏周围组织所引起的一种急性、严重、坏死性疾病; 该病以肾实质、

肾集合系统以及肾周围组织积气为特征, 好发于糖尿病患者; 若不及时控制, 可能致命<sup>[1-3]</sup>。Schultz等<sup>[4]</sup>于1962年使用“气肿性肾盂肾炎”来描述这种疾病。气肿性肾盂肾炎临床上虽然

罕见但起病急骤、病情凶险,为引起广大医务工作者对此病的重视,防止大家被“肾盂肾炎”这一疾病名称所误导而未正确理解、判断病情,作者对国内外关于气肿性肾盂肾炎诊治相关文献进行了回顾、总结。

### 1 病因及发病机制

大肠埃希菌是气肿性肾盂肾炎最常见的致病菌,据报道分别有 61%、76% 和 47% 的患者可通过血液、尿液及肾脏穿刺引流液培养明确该致病菌<sup>[5]</sup>。其他致病菌还包括肺炎克雷伯菌、奇异变形菌、D 组溶血性链球菌等<sup>[5-6]</sup>。气肿性肾盂肾炎以女性多见,男女比例约为 1:4,最常见于女性糖尿病患者,也可见于泌尿系统梗阻、肾移植术后及免疫功能低下或缺陷的患者<sup>[1,7]</sup>。气肿形成的因素包括:组织中葡萄糖含量高;产气性细菌的感染;肾组织缺血导致灌注受损,不能及时地清除。以大肠埃希菌为例,通过对组织中的葡萄糖、乳酸酵解产生气体,这些气体以二氧化碳、氢气为主聚集于病灶处,也包含有氮气、氧气等其他气体<sup>[8]</sup>。细菌产生的气体可以局限于集合系统、肾实质内,可以扩散至肾周围组织,更有报道气体可能蔓延至纵隔、阴囊甚至硬膜外间隙等,导致严重后果甚至引起心肺骤停、危及生命<sup>[9-12]</sup>。若气体仅局限于集合系统,也被称为气肿性肾盂肾炎,有学者建议不将此种情况纳入气肿性肾盂肾炎的范畴中,因为此种情况可继发于泌尿外科操作术后,且仅在内科保守治疗下的预后均较理想。然而其他类型的气肿性肾盂肾炎即使内科联合外科干预的情况下仍可危及生命,需医务工作者高度重视。

### 2 影像学分类及预后相关危险因素

通过影像学特点对气肿性肾盂肾炎的分类有利于对疾病严重程度及预后的判断。在总结影像学分类标准前,有必要回顾一下肾周间隙(perinephric space)与肾旁间隙(paranephric space)这两个重要解剖学概念。肾周间隙位于肾周筋膜(Gerota 筋膜)的前、后层之间,内有脂肪囊、纤维囊、肾脏及肾上腺、输尿管等。肾旁间隙可分为肾旁前间隙和肾旁后间隙。肾旁前间隙位于腹膜壁层后层与肾周筋膜前层之间,向外侧与腹膜后腔隙相延续;肾旁后间隙位于肾周筋膜后层与腹横筋膜之间的腔隙。

Michaeli 等<sup>[2]</sup>于 1984 年以尿路平片及静脉尿路造影下气体的分布为基础提出了气肿性肾盂肾炎的分类,包括:I 型,肾实质或肾周间隙内气体;II 型,肾脏及肾周间隙内均有气体;III 型,气体跨过肾周筋膜或双侧病变<sup>[7,13]</sup>。中国台湾学者 Wan 等<sup>[14]</sup>于 1996 年提出以 CT 为基础的分型:I 型,患侧肾脏坏死伴有气体但无液体;II 型,患侧肾实质内有气体伴肾实质、肾周间隙或集合系统液体;同时对 38 例气肿性肾盂肾炎患者回顾性研究发现,其中 I 型患者的病死率高达 69%,II 型病死率则为 18%<sup>[14]</sup>。目前认可度最高的为 Huang 等<sup>[8]</sup>于 2000 年提出的分类,通过对 48 例气肿性肾盂肾炎患者的 CT 表现归纳总结后将气肿性肾盂肾炎分为四大类:I 类,气体仅局限于集合系统;II 类,气体位于肾实质内但未扩散至肾脏周围间隙;III A,气体或脓肿扩散至肾周间隙;III B,气体或脓肿扩散至肾旁间隙;IV 类:双侧气肿性肾盂肾炎或孤立肾患者。其中,I 类和 II 类属于局限性病变,予以内科保守治疗,必要时结合经皮肾穿刺引流术均能取得较理想的效果。而对于 III、IV 类患者,血小板减少症、急性肾衰竭、意识障碍及休克等因素均为患者死亡或者预后差的相关危险因素。若危险因素小于 2 个,则经皮肾穿刺引流术联合内科治疗有效;若危险因素等于或大于 2 个,患者病死率高达 92%<sup>[8]</sup>。Falagas 等<sup>[15]</sup>于 2007 年对包含

175 例患者的 7 项研究进行荟萃分析发现,单纯性保守治疗、双侧气肿性肾盂肾炎、血小板减少症均为患者死亡的高危因素。

### 3 诊断

气肿性肾盂肾炎早期无特异性临床表现,疾病潜伏期数日至数月不等,因此易被忽略。气肿性肾盂肾炎的常见临床症状包括发热、腹痛、恶心、呕吐、意识障碍、休克、肋脊角疼痛及急性肾功能损害等。较少见的临床表现包括尿痛、呼吸困难等<sup>[16-20]</sup>。最常见的体征为患侧肾区叩痛。几乎所有患者均有脓尿,大多数患者肌酐水平升高( $>140 \mu\text{mol/L}$ )。据 Huang 的统计分析,约有 46% 的患者出现血小板减少症。CT 是确诊气肿性肾盂肾炎最有效的检查,既明确肾脏中气体的位置及其范围,又能反映肾实质的损害程度。肖芝豹等<sup>[21]</sup>对 10 例气肿性肾盂肾炎患者影像学表现比较发现,CT 的诊断准确率达 100%,尿路平片及静脉尿路造影的准确率为 40%,而超声仅为 20%。Somani 等<sup>[1]</sup>发现 CT 为最可靠的诊断工具,而腹部平片和超声的诊断准确率分别为 65% 和 69%;超声检查的准确与操作人员的技术水平密切相关,因为气体在超声下呈散乱强回声区域,易被误诊为结石或肠道气体。

### 4 治疗

气肿性肾盂肾炎早期无特异性表现,但随着疾病进展可导致尿脓毒症甚至感染性休克、多器官功能衰竭等严重不良后果。当尿路感染出现临床症状且伴有全身炎症反应综合征即可诊断为尿脓毒症<sup>[22-23]</sup>。对此类患者的内科治疗主要有如下策略:复苏、支持治疗,其目的主要是维持血流动力学稳定和维持呼吸通畅。若患者血流动力学不稳定,应立即予以扩容,而扩容的标准为:平均血压大于等于 65 mm Hg,小于等于 90 mm Hg;中心静脉压达到 8~12 mm Hg。若平均动脉压不能达到 65 mm Hg,应该使用血管活性药物。考虑到脓毒症患者使用多巴胺时,可能出现室上性甚至室性心动过速并增加近期死亡的风险,去甲肾上腺素被列为 2012 年拯救脓毒症运动指南中的首选升压药物<sup>[24]</sup>。抗菌药物选择:在培养结果明确提示具体菌种之前,同时经验性使用抗革兰阴性菌药物,常经验性选用  $\beta$  内酰胺酶抑制剂类、氨基糖苷类、喹诺酮类药物,必要时使用碳青霉烯类药物;治疗过程中根据疗效及培养结果调整抗生素。因气肿性肾盂肾炎患者常伴有糖尿病,治疗过程中应注意控制血糖,建议血糖控制在 10 mmol/L 以下即可<sup>[24]</sup>。

气肿性肾盂肾炎的外科治疗包括经皮肾穿刺引流术、开放性切开引流术、肾切除术等。1986 年, Hudson 等<sup>[25]</sup>报道了一例气肿性肾盂肾炎患者行经皮肾穿刺引流术后,预后情况满意<sup>[25]</sup>。经皮肾穿刺引流术适用于气体较为局限且仍有部分肾实质仍有功能的患者。穿刺过程中,与超声引导下的经皮肾穿刺引流比较,CT 引导下穿刺更有利于发现气体的位置,手术成功率更高。2014 年 Olvera-Posada 等<sup>[26]</sup>对 62 例气肿性肾盂肾炎的多中心回顾性研究发现,以保留肾单位的治疗方案占据了 51.6%。Somani 等<sup>[1]</sup>总结文献后发现,气肿性肾盂肾炎的治疗方案逐渐由早期的急诊行患侧肾脏切除+内科治疗转变为经皮肾穿刺造瘘术。经皮肾穿刺造瘘术结合内科治疗是最为有效的治疗方式,成功率在 30%~100%,病死率最低仅为 13.5%。与开放性切开引流术相比,经皮肾穿刺引流术手术具有微创、恢复快、可建立多通道等优势,建议有条件的医疗机构首选经皮肾穿刺引流术。

然而并不是所有气肿性肾盂肾炎患者均可以通过经皮肾

穿刺引流术获得理想的疗效。蔡建通等<sup>[27]</sup>对 10 例行经皮肾穿刺引流术的患者回顾性研究发现,虽然有 8 例患者好转但仍 有 2 例患者死亡。Huang 等<sup>[8]</sup>的研究也提示,对于 2 个及其以上的危险因素气肿性肾盂肾炎患者,患侧肾切除术应作为经皮肾穿刺引流术失败后的替代治疗方案。

## 5 总 结

气肿性肾盂肾炎是一类罕见却极其凶险的泌尿系统感染,临床医师在诊治时应予以高度重视;CT 检查对该病的诊断特异性及敏感性最理想;推荐使用 Huang 的分类方法,根据病情分类予以相应处理。内科保守治疗结合经皮肾穿刺引流术可作为首选治疗方案,若无效,可考虑行患侧肾脏切除术。

## 参考文献

[1] Somani BK, Nabi G, Thorpe P, et al. Is percutaneous drainage the new Gold standard in the management of emphysematous pyelonephritis? Evidence from a systematic review[J]. J Urol, 2008, 179(5):1844-1849.

[2] Michaeli J, 林冰若. 气肿性肾盂肾炎[J]. 国外医学泌尿系统分册, 1984(5):226-229.

[3] 宁立中. 气肿性肾盂肾炎[J]. 国外医学:老年医学分册, 1987(2):97-98.

[4] Schultz EH, Jr, KloorFein EH. Emphysematous Pyelonephritis[J]. J Urol, 1962, 87:762-766.

[5] Tang HJ, Li CM, Yen MY, et al. Clinical characteristics of emphysematous pyelonephritis[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2001, 34(2):125-130.

[6] Khaira A, Gupta A, Rana DS, et al. Retrospective analysis of clinical profile prognostic factors and outcomes of 19 patients of emphysematous pyelonephritis[J]. Int Urol Nephrol, 2009, 41(4):959-966.

[7] Pontin AR, Barnes RD. Current management of emphysematous pyelonephritis[J]. Nat Rev Urol, 2009, 6(5):272-279.

[8] Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis[J]. Arch Intern Med, 2000, 160(6):797-805.

[9] Wang YC, Shen KH, Yang FS, et al. How does the retroperitoneal air shift to mediastinum in emphysematous pyelonephritis? Evidence from computed tomography[J]. Interna J Urology, 2006, 13(5):662-663.

[10] Modi P, Goel R, Dodia S. Scrotal extension of emphysematous pyelonephritis[J]. Int Urol Nephrol, 2007, 39(2):405-407.

[11] Sailesh S, Randeve HS, Hillhouse EW, et al. Fatal emphysematous pyelonephritis with gas in the spinal extradural space in a patient with diabetes[J]. Diab Med, 2001, 18

(1):68-71.

[12] 王轩久, 王艳玲, 杨磊, 等. 气肿性肾盂肾炎致突发呼吸心跳骤停 1 例及文献综述[J]. 岭南现代临床外科, 2012, 12(4):373-374.

[13] Michaeli J, Mogle P, Perlberg S, et al. Emphysematous pyelonephritis[J]. J Urol, 1984, 131(2):203-208.

[14] Wan YL, Lee TY, Bullard MJ, et al. Acute gas-producing bacterial renal infection: Correlation between imaging findings and clinical outcome[J]. Radiology, 1996, 198(2):433-438.

[15] Falagas ME, Alexiou VG, Giannopoulou KP, et al. Risk factors for mortality in patients with emphysematous pyelonephritis: A meta-analysis[J]. J Urol, 2007, 178(31):880-885.

[16] 李云祥, 王安果, 张宗平, 等. 气肿性肾盂肾炎 3 例报告并文献复习[J]. 现代泌尿外科杂志, 2010, 15(1):25-27.

[17] 陈忠新, 王麒. 气肿性肾盂肾炎的诊断和治疗: 1 例报告和文献复习[J]. 北京医科大学学报, 1995, 27(1):78.

[18] 姜春晓, 张家伟, 苏容万. 气肿性肾盂肾炎的诊断与治疗[J]. 中国老年保健医学, 2013, 11(1):72-73.

[19] 陈少安, 孟慧林, 李斌, 等. 糖尿病并发气肿性肾盂肾炎临床分析并文献复习[J]. 泌尿外科杂志:电子版, 2014, 6(4):31-33.

[20] 何国珍, 毛会芬, 张安兴. 糖尿病并气肿性肾盂肾炎误诊为急性肾盂肾炎临床分析[J]. 临床误诊误治, 2014, 27(12):52-54.

[21] 肖芝豹, 郭小蓝, 庄儒耀, 等. 气肿性肾盂肾炎 10 例影像学诊断[J]. 汕头大学医学院学报, 2003, 16(2):89-90.

[22] 何英剑, 吴小候. 经皮肾镜碎石术后发生全身炎症反应综合征的相关因素[J]. 重庆医学, 2012, 41(10):1014-1016.

[23] 李化升, 杨传. 结石相关性尿源性脓毒血症的研究进展[J]. 中国内镜杂志, 2015, 21(4):381-385.

[24] Jones AE, Puskarich MA. The surviving sepsis campaign guidelines 2012: update for emergency physicians[J]. Ann Emerg Med, 2014, 63(1):35-47.

[25] Hudson MA, Weyman PJ, Van Der Vliet AH, et al. Emphysematous pyelonephritis: successful management by percutaneous drainage[J]. J Urol, 1986, 136(4):884-886.

[26] Olvera-Posada D, Armengod-Fischer GA, Maldonado-Avila M, et al. Emphysematous pyelonephritis: multicenter clinical and therapeutic experience in Mexico[J]. Urology, 2014, 83(6):1280-1284.

[27] 蔡建通, 李少鹏. 经皮肾穿刺造瘘术治疗气肿性肾盂肾炎 10 例[J]. 现代泌尿外科杂志, 2011, 16(3):256-258.

(收稿日期:2016-06-18 修回日期:2016-09-03)

# 欢迎投稿

# 欢迎订阅