

疥疮相关性肾小球肾炎临床特点及病因分析*

高正兰¹, 兰运彤², 甘 华³, 夏运风^{3△}

(1. 重庆市綦江区人民医院肾内科 401420; 2. 重庆市綦江区人民医院消化科 401420;

3. 重庆医科大学附属第一医院肾内科 400016)

[摘要] **目的** 了解疥疮相关性肾小球肾炎的发病率、临床特点,探讨其发病机制。**方法** 收集綦江区人民医院疥疮患者并随访,通过肾脏专科检查明确是否有疥疮相关性肾小球肾炎,并将患者分为单纯疥疮组(A组)和肾小球肾炎组(B组),检测并比较两组患者发病初期一般临床指标和血清C反应蛋白、补体C3及C4、免疫球蛋白、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及IL-18的差异,同时收集并比较疥疮相关性肾小球肾炎患者临床痊愈前后上述指标的差异。**结果** 376例疥疮患者中有16例发生疥疮相关性肾小球肾炎,患者主要表现为肾小球源性血尿和(或)轻、中度蛋白尿,经积极治疗疥疮后有12例患者在疥疮治愈2~6个月后肾损伤表现完全消失。B组患者较A组血清CRP、IgG、TNF- α 、IL-6和IL-18显著升高,血清C3水平显著降低,其差异均有统计学意义($P < 0.05$)。12例临床治愈的疥疮相关性肾小球肾炎患者在病情治愈后血清IgG、hs-CRP、TNF- α 、IL-6和IL-18显著降低,血清C3明显升高,与发病初期相比差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 疥疮相关性肾炎大多预后良好,其发生与疥螨感染诱发的免疫和炎症反应密切相关。

[关键词] 疥疮;急性肾小球肾炎;预后;发病机制;细胞因子**[中图分类号]** R692.3+1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)10-1330-03

Clinical characteristics and etiologic analysis of scabies-associated glomerulonephritis*

Gao Zhenglan¹, Lan Yuntong², Gan Hua³, Xia Yunfeng^{3△}

(1. Department of Nephrology; 2. Department of Gastroenterology, Qijiang District People's

Hospital, Chongqing 401420, China; 3. Department of Nephrology, First Affiliated

Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To understand the incidence and clinical characteristics of scabies-associated glomerulonephritis and to investigate its pathogenesis. **Methods** The patients with scabies from Qijiang District People's Hospital were collected from the outpatient department and divided into the simple scabies group (A) and glomerulonephritis group (B) according to whether complicating glomerulonephritis. The general clinical indicators and serum C-reactive protein (CRP), complement components C3 and C4, immunoglobulin, TNF- α , IL-6, IL-1 β and IL-18 in the early stage of the disease were determined and compared between the two groups. The differences of above indicators were collected and compared between before and after clinical cure in the patients with scabies-associated glomerulonephritis. **Results** Among 376 cases of scabies, 16 cases developed glomerulonephritis. The clinical manifestations included glomerular hematuria and/or mild-moderate proteinuria. The kidney injury manifestations in 12 cases were completely disappeared at 2-6 months after scabies cure. The levels of serum CRP, IgG, TNF- α , IL-6, and IL-18 in the group B were significantly increased and the serum C3 level was significantly decreased compared with the group A, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum IgG, hs-CRP, TNF- α , IL-6 and IL-18 after cure in 12 cases of clinically cured scabies-associated glomerulonephritis were significantly decreased and the serum C3 level was significantly increased, and the difference was statistically significant compared with the early onset stage ($P < 0.05$). **Conclusion** The majority of prognosis in scabies-associated glomerulonephritis is good. Its occurrence is closely correlated with immune and inflammatory reactions induced by sarcoptes mites infection.

[Key words] scabies; glomerulonephritis; prognosis; pathogenesis; cytokines

疥疮是由疥螨引起的传染性皮肤病,临床上主要表现为皮肤瘙痒、丘疹、丘疱疹或局部继发性感染等,但临床上由疥疮诱发肾小球肾炎的病例并不罕见。本研究旨在了解疥疮相关性肾小球肾炎的发病率、其临床特点、转归及发生机制,希望为该病的防治提供科学的理论指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集重庆市綦江区人民医院 2012 年 6 月至 2014 年 9 月接诊的疥疮患者 376 例,其中男 321 例,女 55 例,平均年龄(23.4 \pm 4.5)岁。所有患者均经疥螨实验确诊,在疥

疮发病前均无肾脏疾病或肾脏损害的病史,并排除可能导致急性肾脏损伤的其他疾病。患者入选后签署知情同意书,根据尿常规和肾功能情况分为单纯疥疮组(A组,360例)和肾小球肾炎组(B组,16例),在门诊接受长期治疗和随访,该研究得到綦江区人民医院伦理委员会批准并监督。

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料收集 收集患者年龄、性别、疥疮发病时间、血压、首次就诊前 4 周内有无发热、咽痛、咳嗽等前驱感染病史等。

1.2.2 治疗及随访 患者确诊后均给予 10% 硫磺软膏外用治疗疥螨, 局部并发感染或血常规检查白细胞计数异常升高者给予抗生素治疗, 同时根据不同患者的具体情况给予利尿、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素受体阻滞剂 (ARB) 控制血压或蛋白尿、抗凝等治疗, 所有患者均在门诊定期随访, 随访终点为: A 组患者连续 3 次随访患者由疥疮所致皮损均完全愈合, 瘙痒等自觉症状完全消失, 达到临床治愈标准; B 组患者连续 3 次随访疥疮和肾脏损害均达到临床治愈, 其肾脏损害表现如血尿、蛋白尿、水肿完全消失, 有肾功能下降者经治疗肾功能已恢复。

1.2.3 实验室检查 收集患者发病初期各项实验室检查指标, 如血常规、尿常规、血肌酐、尿素氮、血清清蛋白、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、自身抗体、血清补体 C3 及 C4、血清免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 G (IgG) 和免疫球蛋白 M (IgM)。所有患者均接受抗“O”试验, 并抽取患者外周血分离血清, 应用 ELISA 法检测血清肿瘤坏死因子 (TNF)- α (R&D Systems, 美国)、白细胞介素 (IL) 6 (R&D Systems, 美国)、IL-1 β (R&D Systems, 美国) 和 IL-18 (R&D Systems, 美国)。B 组患者达到随访终点后复查血、尿常规、血肌酐、尿素氮、hs-CRP、血清 C3、C4、IgA、IgG、IgM、血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 IL-18。

1.3 统计学处理 运用 SPSS17.0 软件进行统计分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料用率表示, 组间采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较 376 例疥疮患者多为在校住宿的学生或外地打工者, 经临床及实验室检查共有 16 例患者合并肾脏损害, 临床主要表现为肾小球源性血尿和 (或) 蛋白尿, 患者蛋白尿水平大多为轻、中度, 仅 1 例达到肾病综合征标准, 1 例伴高血压, 4 例伴颜面水肿, 1 例出现双下肢水肿, 1 例为全身水肿, 5 例伴轻度腰痛不适症状, 7 例无明显自觉症状, 无合并肾功能明显损害的患者。两组患者一般临床资料比较, B 组患者年龄小于 A 组, 其差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但两组患者在性别比例、疥疮发病时间、血压和前驱感染发生率方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组疥疮患者之间一般临床资料的比较

项目	A 组	B 组
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	33.0 \pm 11.2	18.4 \pm 5.3
性别 (男/女)	307/53	14/2
持续时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	23.9 \pm 2.5	25.4 \pm 15.8
收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	121.0 \pm 11.6	118.0 \pm 21.4
舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	75.0 \pm 4.2	76.0 \pm 16.3
前驱感染 (%)	6.7	8.6

2.2 实验室指标的比较 B 组患者血清 hs-CRP、IgG、TNF- α 、IL-6 和 IL-18 水平显著高于 A 组, 血清 C3 水平显著低于 A 组, 其差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者间实验室指标的比较

项目	A 组	B 组
血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	128.00 \pm 20.30	132.00 \pm 18.20
血肌酐 ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	66.20 \pm 16.10	59.60 \pm 16.40
尿素氮 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	6.51 \pm 3.21	5.90 \pm 2.12

续表 2 两组患者间实验室指标的比较

项目	A 组	B 组
hs-CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	5.29 \pm 0.51	29.37 \pm 14.95 ^a
抗-O 试验阳性 (%)	0.56	6.25
补体 C3 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	1.01 \pm 0.51	0.37 \pm 0.21 ^a
补体 C4 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	0.32 \pm 0.14	0.33 \pm 0.17
IgG ($\bar{x} \pm s$, g/L)	9.55 \pm 2.49	16.25 \pm 3.67 ^a
IgM ($\bar{x} \pm s$, g/L)	1.47 \pm 0.25	1.62 \pm 0.72
IgA ($\bar{x} \pm s$, g/L)	3.18 \pm 0.37	2.71 \pm 1.09
TNF- α ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	37.33 \pm 0.51	49.88 \pm 7.24 ^a
IL-6 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	10.24 \pm 5.14	36.15 \pm 4.87 ^a
IL-1 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	28.63 \pm 1.19	34.83 \pm 11.15
IL-18 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	13.72 \pm 2.48	98.76 \pm 36.92 ^a

^a: $P < 0.05$, 与 A 组比较。

2.3 治疗转归 360 例 A 组患者经积极治疗 351 例病情痊愈, 5 例因反复感染迁延不愈, 4 例失访。16 例 B 组患者经积极治疗疥疮痊愈, 其中 12 例患者在疥疮治愈 2~6 个月后肾脏损害也达到临床痊愈并结束随访。其余 4 例患者目前仍存在不同程度的血尿和 (或) 蛋白尿, 但均拒绝接受肾活检检查, 继续门诊给予 ACEI 或 ARB 类药物治疗, 1 例达到肾病综合征标准的患者经泼尼松龙 1 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 联合缬沙坦和氯吡格雷等药物治疗, 目前病情已明显缓解。

2.4 疥疮相关性肾小球肾炎患者临床治愈前后实验室指标的比较 12 例已完成随访的 B 组患者在肾小球肾炎临床治愈后患者血清 IgG、hs-CRP、TNF- α 、IL-6 和 IL-18 均显著降低, 血清 C3 明显升高, 与发病初期相比其差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 B 组患者发病初及临床治愈后实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	就诊时	临床治愈后
血红蛋白 (g/L)	133.00 \pm 17.60	140.00 \pm 28.60
血肌酐 (μ mol/L)	59.40 \pm 15.83	60.60 \pm 14.30
尿素氮 (mmol/L)	6.20 \pm 2.44	5.40 \pm 2.58
hs-CRP (mg/L)	27.48 \pm 14.62	7.32 \pm 2.83 ^a
补体 C3 (g/L)	0.36 \pm 0.21	1.37 \pm 0.14 ^a
补体 C4 (g/L)	0.64 \pm 0.16	0.70 \pm 0.29
IgG (g/L)	15.71 \pm 3.58	9.20 \pm 2.51 ^a
IgM (g/L)	1.71 \pm 0.74	1.56 \pm 0.19
IgA (g/L)	2.71 \pm 1.12	2.53 \pm 0.59
TNF- α (pg/mL)	47.86 \pm 7.05	25.48 \pm 5.23 ^a
IL-6 (pg/mL)	36.47 \pm 5.81	11.10 \pm 3.82 ^a
IL-1 (pg/mL)	35.13 \pm 5.26	30.85 \pm 6.81
IL-18 (pg/mL)	89.48 \pm 33.72	42.95 \pm 16.74 ^a

^a: $P < 0.05$, 与就诊时比较。

3 讨 论

疥疮好发于农村及偏远地区、学生和城市打工人群^[1-2], 疥

疮相关性肾小球肾炎诊断标准包括疥螨感染史、疥螨感染后出现急性肾小球肾炎的临床表现,同时排除其他因素所导致的肾小球损害^[3-5]。疥疮相关性的肾小球肾炎属于感染后肾小球肾炎,在临床上常见报道,但其临床特点和发病机制目前并不清楚。

本研究发现疥疮相关性肾小球肾炎主要表现为肾小球源性血尿和(或)蛋白尿,其蛋白尿水平大多为轻、中度蛋白尿,仅个别患者达到肾病综合征诊断标准,但大部分患者预后良好,在疥疮治愈后肾脏损伤逐渐恢复。

本研究中疥疮相关性肾炎组患者其年龄显著低于较单纯疥疮组患者,提示年龄较小可能是疥疮相关性肾炎的易患因素。除此之外本研究还发现,疥疮相关性肾炎患者 hs-CRP、IgG、TNF- α 、IL-6、IL-18 等较单纯疥疮患者显著升高,患者补体 C3 较单纯疥疮患者显著降低,提示疥疮相关性肾炎的发生与免疫反应和炎症反应密切相关。有报道疥螨感染可通过刺激皮肤真皮微血管上皮细胞产生多种炎症介质,如 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF- α 等,调节机体炎症反应和免疫反应^[6-7]。IL-1 和 TNF- α 虽然在结构上有很大差异,但功能上有很大重叠。它们都能诱导、活化 T 细胞、激活中性粒细胞和巨噬细胞,促进很多炎症因子和炎症介质的表达^[8]。IL-6 和 IL-18 是另两种与肾脏损伤密切相关的促炎因子。有研究报道在链球菌感染后肾小球肾炎中,血液循环中 IL-6 的水平明显升高,其血清高水平对急性肾小球肾炎的发生和病情维持有重要作用^[9]。还有研究显示,疥螨活虫或死虫的提取物均可诱导宿主发生炎症或免疫反应,致使血液循环或局部组织中炎症细胞的数目增加^[10-11]。一项来自澳大利亚的回顾性研究报道,疥疮患者比正常对照者血清 IgG 水平高 2 倍^[12]。还有研究报道疥疮患者血清 IgG 和 IgE 水平均升高^[13],所以由疥疮感染触发的机体免疫反应可能是疥疮相关性肾小球肾炎的主要发病机制。本课题组猜想,在疥疮感染后肾小球肾炎的发生过程中,特异性 IgG 通过与相应 IgG Fc 结合蛋白结合激活补体,启动对肾脏的损伤过程。

本研究结果发现,在疥疮相关性肾炎发病时炎症指标及免疫球蛋白都升高,但在疾病达到临床缓解时,患者血清炎症指标及免疫球蛋白均明显下降。说明炎症反应和免疫反应参与了疥疮相关性肾炎的发病并影响病情的转归过程,也进一步支持了笔者的假设。既往有研究表明,疥螨感染可导致 C3 在皮肤局部沉积,引起强烈的炎症反应^[14],这是否与疾病初期血清 C3 水平降低有关还有待进一步探讨。

综上所述,疥疮相关性肾小球肾炎临床表现相对较轻,预后大多良好,其发病机制与疥螨自身的各种抗原刺激机体引起免疫和炎症反应密切相关。但鉴于本研究的病例数目较少,并缺少患者肾脏病理资料,其结果还有待更大样本的研究进一步验证。

参考文献

[1] Hay RJ, Steer AC, Engelman D, et al. Scabies in the developing world—its prevalence, complications, and management[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(4): 313-323.

[2] Heukelbach J, Mazigo HD, Ugbomoiko US. Impact of scabies in resourcepoor communities [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2013, 26(2): 127-132.

[3] Cavoli GL, Bono L, Tortorici C, et al. Membranous glomerulonephritis overlapping with scabies [J]. *Indian J Nephrol*, 2016, 26(4): 312-313.

[4] Tollitt J, Duncan A, Woywodt A. Of mites and men: Scabies in patients with kidney disease [J]. *Clin Kidney*, 2013, 6(2): 125-127.

[5] Arlian LG, Morgan MS. Serum antibody to *Sarcoptes scabiei* and house dust mite prior to and during infestation with scabies [J]. *Vet Parasitol*, 2000, 90(4): 315-326.

[6] Arlian LG, Vyszynski-Moher DL, Rapp CM, et al. Production of IL-1 alpha and IL-1 beta by human skin equivalents parasitized by *Sarcoptes scabiei* [J]. *J Parasitol*, 1996, 82(5): 719-723.

[7] Taubitz A, Schwarz M, Eltrich N, Lindenmeyer MT, Vielhauer V. Distinct contributions of TNF receptor 1 and 2 to TNF-induced glomerular inflammation in mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68167.

[8] Roberts LJ, Huffam SE, Walton SF, et al. Crusted scabies: clinical and immunological findings in seventy-eight patients and a review of the literature [J]. *J Infect*, 2005, 50(5): 375-381.

[9] Hoy WE, White AV, Dowling A, et al. Post-streptococcal glomerulonephritis is a strong risk factor for kidney disease in later life [J]. *Kidney Int*, 2012, 81(10): 1026-1032.

[10] Arlian LG, Morgan MS, Neal JS. Modulation of cytokine expression in human keratinocytes and fibroblasts by extracts of scabies mites [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2003, 69(6): 652-656.

[11] Arlian LG, Morgan MS, Neal JS. Extracts of scabies mites (*Sarcoptidae*; *Sarcoptes scabiei*) modulate cytokine expression by human peripheral blood mononuclear cells and dendritic cells [J]. *J Med Entomol*, 2004, 41(1): 69-73.

[12] Sugiyama M, Kinoshita K, Kishimoto K, et al. Deletion of IL-18 receptor ameliorates renal injury in bovine serum albumin-induced glomerulonephritis [J]. *Clin Immunol*, 2008, 128(1): 103-108.

[13] Walton SF, Beroukas D, Roberts-Thomson P, et al. New insights into disease pathogenesis in crusted (Norwegian) scabies: the skin immune response in crusted scabies [J]. *Br J Dermatol*, 2008, 158(6): 1247-1255.

[14] Roberts LJ, Huffam SE, Walton SF, et al. Crusted scabies: clinical and immunological findings in seventy-eight patients and a review of the literature [J]. *J Infect*, 2005, 50(5): 375-381.