

急诊脓毒症患者入院时肝功能特征分析

白郑海¹ 时雨¹ 王海¹ 裴红红¹ 吕俊华¹

[摘要] 目的:分析急诊脓毒症患者入院24 h内的肝功能指标特征,探讨脓毒症早期肝功能变化特点。方法:回顾性收集2016-02—2017-02期间我科住院部收治的299例脓毒症患者临床资料,根据肝功能是否受损分为急性肝损伤组(92例)和非急性肝损伤组(207例)。收集患者入院24 h内肝功能、血常规、肾功能、电解质等指标并作统计学分析。结果:脓毒症患者第1个24 h内急性肝损伤的发生率为30.77%,急性肝损伤组与非急性肝损伤组患者相比,急性肝损伤组患者男性患者比例更大;两组间在年龄、吸烟史、饮酒史、基础病等方面差异无统计学意义;两组间肾功能、凝血指标、血小板计数的差异有统计学意义,急性肝损伤组与非肝损伤组患者在是否发生休克、qSOFA评分上差异有统计学意义。按qSOFA评分(0~3分)分组,各组肝功能指标的比较提示:脓毒症患者肝功能损伤表现为以总胆红素、间接胆红素升高为主,而各组间谷丙转氨酶、谷草转氨酶的差异在统计学上无意义。结论:脓毒症早期即可引起急性肝损伤,其所致肝损伤以总胆红素、间接胆红素升高为主,且与脓毒症的严重程度一致。

[关键词] 脓毒症;急性肝损伤;quick SOFA评分

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2018.11.011

[中图分类号] R459.7 **[文献标识码]** A

Analysis of liver function characteristics in patients with sepsis admitted to emergency department

BAI Zhenghai SHI Yu WANG Hai PEI Honghong LV Junhua

(Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710004, China)

Corresponding author: LV Junhua, E-mail: 2015699854@qq.com

Abstract Objective: Analyze the related indicators of liver function in sepsis patients after admission within 24 hours, then discuss the characteristics of early liver function changes in sepsis. **Method:** The clinical data of 299 sepsis patients who were admitted to the emergency department of the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from February 2016 to February 2017 were retrospectively collected. According to the liver function the patients were divided into acute liver injury group ($n=92$) and non-acute liver injury group ($n=207$). The liver function, blood routine, renal function, electrolytes and other indicators within 24 hours after admission were collected. **Result:** The acute liver injury in sepsis patients was 30.77% within the first 24 hours. Compared with the non-acute liver injury group, the acute liver injury group had a higher proportion in male patients. The differences in age, smoking history, drinking history, and underlying diseases were not statistically significant. The differences in renal function, coagulation parameters, and platelet levels between the two groups were statistically significant. The incidence of shock and qSOFA between the acute liver injury patients and non-liver injury patients were significantly different. According to the qSOFA score (0-3 points) and the comparison of liver function indexes in each group, it suggested that the acute liver injury patients with sepsis is mainly due to the increase of total bilirubin and indirect bilirubin, the difference in ALT and AST was not significant. **Conclusion:** The acute liver injury patients with sepsis was mainly due to the increase of total bilirubin and indirect bilirubin, and the severity of sepsis were related with that.

Key words sepsis; acute liver injury; quick SOFA score

脓毒症是机体针对感染的异常反应引起的危及生命的器官功能障碍,器官功能障碍在临床上用序贯器官功能衰竭评分(SOFA ≥ 2)表示^[1]。随着对脓毒症相关的生理病理、分子生物学等基础研究

的深入,认为在脓毒症过程中,机体释放多种炎性因子形成全身炎症瀑布反应,机体出于保护性反应,亦分泌大量抗炎因子,维持促炎与抗炎之间的平衡。炎症与抗炎反应的失衡导致炎性反应扩散和失控,最终导致多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[2]。肝脏是人体的重要器官,在生物合成、代谢、解毒、免疫防

¹西安交通大学第二附属医院急诊科(西安,710004)
通信作者:吕俊华, E-mail: 2015699854@qq.com

御等方面起着不可替代的作用。本文拟分析脓毒症患者入院 24 h 内肝功能相关指标表现特点,发现脓毒症早期肝功能变化特征,拟为临床工作提供一些证据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性收集 2016-02—2017-02 期间我科住院部收治的 299 例脓症患者临床资料,入选脓症患者均符合 2016 欧洲危重症医学会(The European Society of Intensive Care Medicine, ESICM)和美国危重症医学会(The Society of Critical Care Medicine, CCM)关于脓毒症的第三届国际共识^[1-2]。肝损伤诊断标准需至少符合以下一个方面:①总胆红素(TBIL)≥34 μmol/L;②谷草转氨酶(AST)≥80 IU/L;③丙氨酸氨基转移酶(ALT)≥100 IU/L^[3-5]。排除标准:既往有慢性肝病病史、梗阻性黄疸、药物性肝损伤、肝脓肿、肝脏肿瘤、自身免疫性肝病、代谢性肝病,本次住院因病毒性肝炎或慢性肝病急性加重入院;病历资料不全、未行肝功能检测患者。

1.2 统计学方法

统计学分析采用 SPSS 20 软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 Student's *t* 检验或 Mann-Whitney U 检验;计数资料用频率表示,比较采用 χ^2 检验;非正态分布计量资料用中位数表示,比较采用秩和检验;多组间比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 提示差异有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入 299 例急诊科住院部收住的脓毒症病例,其中急性肝损伤组 92 例(男 59 例,女 33 例),非急性肝损伤组 207 例(男 102 例,女 105 例),脓症患者第 1 个 24 h 内急性肝损伤的发生率为 30.77%。两组人口学特征及入院当天基线资料、生存情况见表 1。两组患者在吸烟史、饮酒史、基础病间差异无统计学意义;两组患者 qSOFA 评分差异具有统计学意义。两组入院 24 h 内血常规、肾功能检测指标比较见表 2,两组间电解质差异无统计学意义。按 qSOFA 评分分组,分析各评分组患者肝功能表现,见表 3。

表 1 基线资料比较

因素	非急性肝损伤组(207 例)	急性肝损伤组(92 例)	统计量	<i>P</i>
年龄/岁	60.84±20.37	59.76±19.42	0.427	0.670
性别(男/女)	102/105	59/33	2.734	0.018
住院天数/d	13.07±10.45	13.24±12.09	0.121	0.904
28 d 结局(存活/死亡)	168/39	67/25	1.619	0.105
吸烟史(无/有)	158/49	65/27	1.039	0.299
饮酒史(无/有)	182/25	80/12	0.234	0.815
SIRS(阳性/阴性)	83/124	40/52	0.548	0.584
qSOFA(阳性/阴性)	154/53	54/38	2.719	0.007
SOFA(阳性/阴性)	21/186	4/88	1.669	0.095
脓毒性休克(无/有)	179/28	70/22	2.218	0.027
糖尿病(无/有)	181/26	75/17	1.344	0.179

表 2 实验室指标比较

指标	非急性肝损伤组(207 例)	急性肝损伤组(92 例)	统计量	<i>P</i>
白细胞计数/($10^9 \cdot L^{-1}$)	13.69±9.29	15.14±12.35	1.123	0.262
血小板计数/($10^9 \cdot L^{-1}$)	179.15±108.88	133.03±100.26	3.457	0.001
尿素氮/(mmol·L ⁻¹)	8.73±7.41	13.59±14.41	3.046	0.003
血肌酐/(μmol·L ⁻¹)	118.19±99.07	160.89±125.77	3.144	0.002
凝血酶原时间/s	13.40±5.10	15.74±4.95	3.628	<0.001
国际化标准比值(INR)	1.15±0.48	1.35±0.42	3.406	0.001

表 3 脓毒症严重程度与肝功能间的比较

指标	qSOFA=0 (106 例)	qSOFA=1 (102 例)	qSOFA=2 (68 例)	qSOFA=3 (23 例)	统计量	P
总胆红素/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	19.44±20.76	23.06±28.68	28.01±37.84	45.00±62.24	4.261	0.006
直接胆红素/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	9.93±15.72	13.60±23.56	15.68±25.15	26.89±40.42	3.460	0.017
间接胆红素/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	8.95±5.73	9.46±7.21	12.38±14.30	18.10±23.08	5.440	0.001
谷丙转氨酶/($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$)	96.83±359.47	65.27±104.35	113.55±258.68	92.27±118.52	0.531	0.661
谷草转氨酶/($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$)	134.30±612.87	85.07±264.87	166.05±320.77	152.61±267.14	0.543	0.653
白蛋白/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	33.32±6.25	32.53±6.10	31.08±7.15	31.08±7.87	1.936	0.124
碱性磷酸酶/($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$)	19.44±20.76	23.06±28.68	28.01±37.84	45.00±62.24	1.096	0.351
国际化标准比值/(INR)	19.44±20.76	23.06±28.68	28.01±37.84	45.00±62.24	4.050	0.008

3 讨论

脓毒症的特征在于剧烈的全身性炎症反应和危及生命的器官功能障碍。肝脏是炎症反应失调的常见靶器官。本研究提示脓毒症患者第 1 个 24 h 内急性肝损伤的发生率为 30.77%。与 Bakker 等和 Fuhrmann 等的研究结果一致^[6-7]。

肝损伤可发生在脓毒症整个病程中,入院第 1 个 24 h 内的肝功能分析提示,急性肝损伤组与非急性肝损伤组患者相比,急性肝损伤组患者男性患者比例更大;两组间在年龄、吸烟史、饮酒史、基础病等方面差异无统计学意义;两组组间肾功能、凝血指标、血小板水平差异有统计学意义,提示肝功能差的患者有发生肾功能损伤、凝血功能紊乱的风险,早期发现并给予充分处置可能会影响患者的预后。

脓毒症肝损伤的机制众多,亦有相关研究提示其病理生理过程^[8-9]。按脓毒症肝损伤发病机制不同可分为缺血缺氧性损伤、肝细胞性肝损伤和胆汁淤积性损伤。缺血缺氧性损伤主要由脓毒性休克引起,血流动力学恢复能改善肝脏血液灌注,是避免加重肝损伤的重要措施^[10-11]。肝细胞性、胆汁淤积性肝损伤可能的机制有:①各种内毒素引起肝脏微循环改变导致肝脏能量代谢障碍^[12]。②肝脏中吞噬清除内毒素的细胞主要是库普弗细胞,过多炎症因子、内毒素引起肝脏库普弗细胞的吞噬及清除作用下降,加剧脓毒症肝损伤;③脓毒症过程中炎症反应与抗炎反应的失衡导致炎症反应扩散和失控,使细胞因子由保护性作用转变为自身破坏性作用,对肝功能造成损伤;④脓毒症时机体产生大量氧自由基,其引发的链式过氧化反应使肝线粒体严重受损,诱导肝细胞凋亡或坏死^[13-14]。⑤其他:感染控制不力、脏器支持治疗不当、不适当的药物使用等加快脓毒症肝损伤的进展。同时其他器官的衰竭亦能增加肝脏的负担,加重肝功能损伤^[3]。本研究显示急性肝损伤组与非肝损伤组患者间在是

否发生休克、qSOFA 评分上差异有统计学意义,提示肝功能损伤水平与脓毒症严重程度相关。按 qSOFA 评分(0~3 分)分组,各组肝功能指标的比较提示:脓毒症患者肝功能损伤表现为以总胆红素、间接胆红素升高为主,而各组间谷丙转氨酶、谷草转氨酶的差异无统计学意义,提示脓毒症肝损伤的高胆红素血症通常与感染炎症反应导致的胆汁酸盐、胆红素代谢紊乱有关。

明确有肝损伤、确定肝损伤类型后,针对不同病因进行治疗至关重要,脓毒症引起的肝损伤应尽早抗生素治疗、有效控制感染、维持血液动力学稳定。当然脓毒症肝损伤可出现在脓毒症整个病程中,早期预防肝损伤比治疗重要,目前亦有报道了相关治疗、预防措施^[15-17],但对肝功能损伤患者早期干预是否会显著改善预后仍需要大样本、多中心的前瞻性研究。

4 结论

脓毒症早期即可引起急性肝损伤,其所致肝损伤和肝炎肝损伤的表现不同,以总胆红素、间接胆红素升高为主且与脓毒症的严重程度一致。肝功能差的患者有发生肾功能损伤、凝血功能紊乱的风险,早期发现并给予及时处置可能会影响患者的预后。早期预防肝损伤远比治疗更加重要,但对肝功能损伤患者早期干预是否会显著改善预后仍需要大样本、多中心的前瞻性研究。

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8):801-810.
- [2] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8):775-787.
- [3] 孙宁, 栾正刚. 脓毒症合并肝损伤的诊断与治疗研究

- 进展[J]. 中国临床新医学, 2018, 11(3): 294-298.
- [4] 中国医师协会急诊医师分会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(9): 567-588.
- [5] 易钊泉, 范春. 脓毒症肝损伤的临床研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(2): 199-202.
- [6] Bakker J, Grover R, Me Luckie A, et al. Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG methyl L arginine hydrochloride(546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: results of a randomized, double-trial, blind, placebo-controlled multicenter study[J]. Crit Care Med, 2004, 32(3): 1-12.
- [7] Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, et al. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients [J]. Intensive Care Med, 2009, 35(6): 1397-1405.
- [8] 李徽徽, 仇大鹏, 高琴, 等. 选择性激动黑皮质素 4 型受体 (MC4R) 通过 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号途径对抗大鼠脓毒症致急性肝损伤[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(8): 1055-1059, 1064.
- [9] 苗春木. BMSCs 通过 PGE2 抑制 Kupffer 细胞中 NLRP3 炎症小体活化减轻内毒素导致的急性肝损伤 [J]. 重庆医科大学, 2017.
- [10] Valentin F, Bernhard J, Anna Z, et al. Hypoxic hepatitis-epidemiology, pathophysiology and clinical management[J]. Wiener klinische Wochenschrift, 2010, 122(5-6): 129-139.
- [11] Jager B, Drolz A, Michl B, et al. Jaundice increases the rate of complications and one-year mortality in patients with hypoxic hepatitis[J]. Hepatology, 2012, 56(6): 2297-2304.
- [12] Du SL, Yao C, Luan X. Changes of liver microcirculation in septic rats after the inhibition of Kupffer cells [J]. Chinese J Crit Care Med, 2011, 31(6): 518-521.
- [13] 秦长春, 刘昕. 自由基代谢及 TNF- α 在大鼠脓毒症肝损伤发病机制中的作用及丹参的干预影响[J]. 中药药理与临床, 2005, 21(4): 40-42.
- [14] Chen G, Deng H, Song X, et al. Reactive oxygen species-responsive polymeric nanoparticles for alleviating sepsis-induced acute liver injury in mice[J]. Biomaterials, 2017, 144(1): 30-41.
- [15] 秦长春, 吴新民. TNF- α 在大鼠脓毒症肝损伤发病机制中的作用及丹参的干预影响[J]. 青海医学院学报, 2006, 27(1): 5-8.
- [16] 王湘江, 郑春, 吕强. 前列地尔对脓毒症急性肝损伤患者炎症反应及肝功能的影响[J]. 中国现代医药杂志, 2018, 20(3): 71-73.
- [17] Kou X, Liu H. Correlative study of ulinastatin in the treatment of rats with septic acute liver injury via p38 mitogen-activated protein kinase pathway[J]. Chinese J Crit Care Med, 2017, 10(5): 309-315.

(收稿日期: 2018-09-05)