

感染部位与发生脓毒症肝损伤的相关性研究

黄飞¹ 祁玮¹ 何健¹ 徐洋¹

[摘要] 目的:研究不同感染部位与发生脓毒症相关肝损伤(SRLI)的相关性,为尽早识别 SRLI 提供依据。**方法:**本研究为回顾性病例对照研究,分析 2017 年 6 月—2020 年 6 月入住我院急诊重症监护病房脓毒症患者的临床资料,将患者分为 SRLI 组和对照组。比较两组患者的年龄、性别及入科时的 SOFA 评分、乳酸及 MELD 评分。计算不同感染部位对 SRLI 发生的影响。比较两组患者住 EICU 时间、住 EICU 费用、28 d 病死率及 180 d 累积生存率。**结果:**共纳入 1126 例脓症患者,SRLI 组 155 例(13.8%),对照组 971 例(86.2%)。SRLI 组血液培养(14.4% vs. 9.5%, $P < 0.001$),腹水培养(10.4% vs. 5.9%, $P < 0.001$)和胆汁培养(9.0% vs. 4.1%, $P < 0.001$)的阳性率明显高于对照组。胆系感染($OR = 6.340, 95\%CI: 4.842 \sim 9.032, P < 0.001$)、腹腔感染($OR = 4.391, 95\%CI: 3.098 \sim 5.390, P = 0.012$)和血流感染($OR = 2.494, 95\%CI: 1.874 \sim 2.933, P < 0.001$)与 SRLI 的发生密切相关。SRLI 组患者的住 EICU 时间(12.2 d vs. 9.4 d, $P < 0.001$)及费用(13.6 万元 vs. 10.8 万元, $P = 0.031$)均高于对照组,且 SRLI 组患者具有较高的 28 d 病死率(38.1% vs. 18.9%, $P < 0.001$)。对照组 180 d 累积生存率显著高于 SRLI 组(Log Rank=13.629; $P < 0.001$)。**结论:**当脓毒症患者的感染部位为胆道系统、腹腔或血液时,应警惕 SRLI 的发生。当脓症患者发生 SRLI 时,应首先考虑上述部位感染。

[关键词] 脓毒症;脓毒症相关肝损伤;感染部位;相关性;预后

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.10.003

[中图分类号] R459.7;R631.2 **[文献标志码]** A

Correlation between the sites of infection and the occurrence of sepsis-related liver injury

HUANG Fei QI Wei HE Jian XU Yang

(Department of Emergency, Taikang Xianlin Drum Tower Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University, Nanjing, 210000, China)

Corresponding author: XU Yang, E-mail: 154819451@qq.com

Abstract Objective: To study the correlation between infection sites and the occurrence of sepsis-related liver injury(SRLI) to provide evidence for the early identification of SRLI. **Methods:** This study is a retrospective case-control study. The clinical data of sepsis patients admitted to our hospital's emergency intensive care unit from June 2017 to June 2020 were analyzed, and the patients were divided into SRLI group and control group. The age, gender and SOFA score, lactate concentration and MELD score at admission of the two groups were compared. We calculated the correlation between infection sites and the occurrence of SRLI. The duration of staying in EICU, cost of staying in EICU, 28-day mortality rate and 180-day cumulative survival rate were compared between the two groups. **Results:** A total of 1126 sepsis cases were included, 155 cases(13.8%) in the SRLI group, and 971 cases(86.2%) in the control group. The positive rates of blood culture(14.4% vs. 9.5%, $P < 0.001$), ascites culture(10.4% vs. 5.9%, $P < 0.001$) and bile culture(9.0% vs. 4.1%, $P < 0.001$) in the SRLI group were significantly higher than those of the control group. Biliary infection($OR = 6.340, 95\%CI: 4.842-9.032, P < 0.001$), abdominal cavity infection($OR = 4.391, 95\%CI: 3.098-5.390, P = 0.012$) and bloodstream infection($OR = 2.494, 95\%CI: 1.874-2.933, P < 0.001$) is closely related to the occurrence of SRLI. The duration of staying in the EICU(12.2 days vs. 9.4 days, $P < 0.001$) and expenses(136,000 yuan vs. 108,000 yuan, $P = 0.031$) of patients in the SRLI group were higher than those of the control group, and patients in the SRLI group had a higher 28-day mortality(38.1% vs. 18.9%, $P < 0.001$). The 180-day cumulative survival rate of the control group was significantly higher than that of the SRLI group(Log Rank=13.629; $P < 0.001$). **Conclusion:** SRLI should be considered for sepsis patients whose infection sites are the biliary system, abdominal cavity or blood. When SRLI occurs in patients with sepsis, the infection sites of biliary system, abdominal cavity and blood should be considered first.

Key words sepsis; sepsis-related liver injury; site of infection; correlation; prognosis

¹南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院急诊科(南京,210000)
通信作者:徐洋,E-mail:154819451@qq.com

脓毒症是宿主对感染的反应失调导致的危及生命的器官功能障碍^[1],脓毒症是重症医学的常见疾病,具有发病率高、病死率高的特点^[2]。肝脏在维持免疫稳态方面有着重要作用,脓毒症时,肝脏可以通过清除细菌,合成急性期蛋白或细胞因子等机制来调节免疫防御^[3]。同时,肝脏也是脓毒症损伤的靶器官,感染本身、过度活跃的炎症反应、微循环衰竭以及治疗的副作用都可能导致脓毒症相关肝损伤(sepsis-related liver injury, SRLI)^[4]。根据临床表现, SRLI 可以分为两种主要类型:缺氧性肝炎(由肝脏低灌注引起)和胆汁淤积(由胆汁代谢改变引起), SRLI 严重影响脓毒症患者的预后^[5]。感染是脓毒症发生发展的根本原因,不同部位的感染将导致患者不同类型和不同程度的器官功能衰竭^[6]。明确脓症患者感染部位与 SRLI 发生的关系,有助于 SRLI 的早期诊断和治疗。目前关于感染部位与发生 SRLI 的相关性的研究较少,本研究回顾性分析我院急诊重症监护病房脓毒症患者的临床资料,研究不同感染部位与发生 SRLI 的相关性,为尽早识别和治疗 SRLI 提供依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

纳入 2017 年 6 月—2020 年 6 月入住我院急诊重症监护病房(EICU)的脓症患者。以脓毒症 3.0 为脓毒症的诊断标准,即为宿主对感染(有明确的培养阳性结果)的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍。SRLI 的诊断标准为:丙氨酸氨基转移酶/天冬氨酸氨基转移酶 >1000 IU/L 和(或)血清总胆红素 $>51.3 \mu\text{mol/L}$ ^[7]。排除标准:①年龄 <18 周岁或住院时间 <48 h;②患者既往存在肝脏疾病,包括:病毒性肝炎(肝功能异常)、自身免疫性肝炎、酒精性肝硬化、胆汁性肝硬化以及其他不明原因的肝硬化或胆道梗阻。

1.2 研究方法

本研究为回顾性病例对照研究。根据纳入和排除标准,将入选患者分为 SRLI 组和对照组,比较两组患者的年龄、性别及入科时的 SOFA 评分、乳酸及终末期肝病模型(MELD)评分。计算不同感染部位对 SRLI 发生的影响。最后,比较两组患者的预后,包括住 EICU 时间、住 ICU 费用、28 d 病死率及 180 d 累积生存率。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ (符合正态分布)或 $M(Q1, Q3)$ (不符合正态分布)表示。组间比较采用成组 t 检验(符合正态分布)或 Mann-Whitney U 检验(不符合正态分布)或 χ^2 检验(或 Fisher 精确检验)。使用非条件 Logistic 回归计算感染部位与发生 SRLI 的关系。使用 Kaplan-Meier 曲线和对数秩检验比较

两组患者的 180 d 累积生存率。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况比较

根据脓毒症 3.0 诊断标准,2017 年 6 月—2020 年 6 月,我院 EICU 共收治 1258 例脓症患者,根据排除标准,共有 1126 例患者入选本研究,其中, SRLI 组 155 例(13.8%),对照组 971 例(86.2%), SRLI 的发生率为 13.8%。两组患者年龄、性别及入科时的 SOFA 评分、乳酸及 MELD 评分均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

表 1 入科时两组患者的基本情况

项目	对照组 ($n=971$)	SRLI 组 ($n=155$)	P
年龄/岁	62(53,79)	65(55,77)	0.541
男性/例(%)	534(55.0)	90(58.1)	0.383
SOFA 评分	5(2,7)	6(4,8)	0.061
乳酸/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.1 ± 1.1	2.4 ± 1.3	0.184
MELD 评分	9.0 ± 5.1	10.0 ± 4.9	0.091
患者来源/例			0.368
内科	501	86	
外科	470	69	

2.2 两组患者送检样本阳性培养结果比较

两组患者共检测到 1851 份阳性培养结果,其中,对照组 1650 份(89.1%), SRLI 组 201 份(10.9%)。对照组阳性样本主要为痰液和尿液,分别占 32.1%和 22.9%。SRLI 组的阳性标本主要为痰液、尿液和血液,分别占 23.0%、18.9%和 14.4%。SRLI 组血液培养(14.4% vs. 9.5%, $P < 0.001$),腹水培养(10.4% vs. 5.9%, $P < 0.001$)和胆汁培养(9.0% vs. 4.1%, $P < 0.001$)的阳性率明显高于对照组。见表 2。

2.3 不同感染部位对 SRLI 发生的影响

根据不同送检样本的感染部位来源, Logistic 回归分析的结果表明:胆系感染(胆汁培养阳性)($OR = 6.340, 95\% CI: 4.842 \sim 9.032, P < 0.001$)、腹腔感染(腹水培养阳性)($OR = 4.391, 95\% CI: 3.098 \sim 5.390, P = 0.012$)和血流感染(血液培养阳性)($OR = 2.494, 95\% CI: 1.874 \sim 2.933, P < 0.001$)与 SRLI 的发生密切相关。见表 3。

2.4 两组患者的预后

SRLI 组患者的住 EICU 时间(12.2 d vs. 9.4 d, $P < 0.001$)及费用(13.6 万元 vs. 10.8 万元, $P = 0.031$)均高于对照组,且 SRLI 组患者具有较高的 28 d 病死率(38.1% vs. 18.9%, $P < 0.001$)。Kaplan-Meier 曲线和对数秩检验表明,对照组 180 d 生存率显著高于 SRLI 组(Log Rank =

13.629, $P < 0.001$)。见图 1。

表 2 两组患者送检样本阳性培养结果比较

送检样本	对照组	SRLI 组	份 (%)	P
痰液	529(32.1)	46(22.9)		0.043
尿液	379(23.0)	38(18.9)		0.074
血液	156(9.5)	29(14.4)		<0.001
腹水	97(5.9)	21(10.4)		<0.001
导管尖端	88(5.3)	8(4.0)		0.325
支气管肺泡灌洗液	81(4.9)	9(4.5)		0.328
胸腔积液	72(4.4)	10(5.0)		0.847
胆汁	67(4.1)	18(9.0)		<0.001
皮肤或软组织	56(3.4)	9(4.5)		0.541
粪便	42(2.5)	5(2.5)		0.701
脑脊液	15(0.9)	3(1.5)		0.540
其他	68(4.1)	5(2.5)		0.308
总计	1650	201		

表 3 不同感染部位来源培养阳性样本对 SRLI 发生的影响

阳性样本	OR(95%CI)	P
痰液	1.539(1.285~1.809)	0.064
尿液	1.257(1.043~1.511)	0.374
血液	2.494(1.874~2.933)	<0.001
腹水	4.391(3.098~5.390)	0.012
导管尖端	1.527(1.232~1.903)	0.234
支气管肺泡灌洗液	1.301(1.033~1.590)	0.103
胸腔积液	1.094(0.809~1.309)	0.702
胆汁	6.340(4.842~9.032)	<0.001
皮肤或软组织	1.145(0.824~1.532)	0.412
粪便	1.001(0.893~1.238)	0.372
脑脊液	0.901(0.779~1.102)	0.703

注:OR, 比值比;CI, 可信区间。

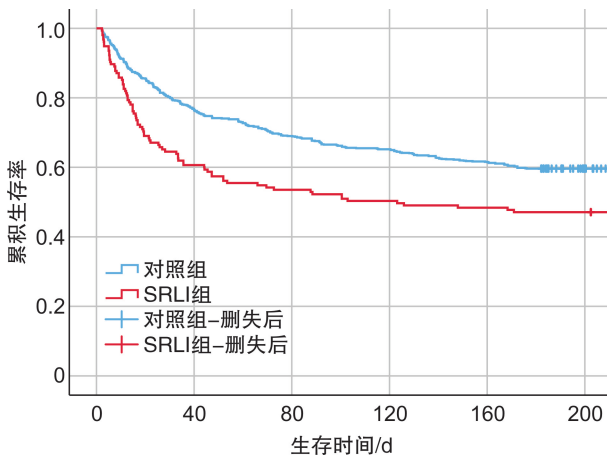


图 1 两组患者 180 d 生存曲线图

3 讨论

脓毒症是重症医学科的常见疾病,尽管脓毒症

的诊断和治疗已取得长足进展,脓毒症仍是危重症患者的重要死亡原因之一^[8]。肝脏在机体代谢和维持免疫稳态中发挥重要作用,脓毒症时,病原体及其代谢性产物、炎性介质及血流动力学的改变均可导致 SRLI,从而严重影响患者预后^[9]。感染是脓毒症发生的根本原因,研究感染部位对 SRLI 发生的影响,对早期识别和治疗 SRLI、改善脓毒症患者预后具有重要意义。

尽管评估肝功能的生物学指标很多,但目前尚无某一指标能全面反映脓毒症患者的肝功能状态。转氨酶可在一定程度上反应肝细胞的损伤程度。血清胆红素被广泛用于脓毒症期间肝功能障碍/衰竭的诊断评分系统,SOFA 评分、多器官功能障碍综合征(MODS)评分及 Logistic 器官功能障碍系统(LODS)评分均使用血清胆红素来评估肝功能状态^[10]。根据临床表现,脓毒症相关的肝损伤可分为两种主要类型:缺氧性肝炎和胆汁淤积^[11]。目前关于 SRLI 的诊治尚无统一标准,报道的 SRLI 发病率存在一定的差异,有报道认为:在所有脓毒症患者中,SRLI 的发生率在 1.3%~46.0%^[12]。本研究中,我们将 SRLI 定义为丙氨酸转氨酶/天冬氨酸转氨酶 > 1000 IU/L 和(或)血清总胆红素 > 3 mg/dL,结果表明 SRLI 的发生率为 13.8%。

感染是脓毒症发生发展的根本原因。病原体和感染部位是感染的最重要的两个方面,我们猜想不同的感染部位和 SRLI 的发生存在一定的联系。本研究以我科脓毒症患者为研究对象,将患者分为 SRLI 组和对照组,SRLI 组患者血流感染、腹腔感染及胆系感染的发生率明显高于对照组(均 $P < 0.05$),这与 Raurich 等^[13]的研究结果相似。目前关于脓毒症感染部位与 SRLI 发生间的关系研究较少。本研究中,胆系感染($OR = 6.340$)、腹腔感染($OR = 4.391$)和血流感染($OR = 2.494$)与 SRLI 的发生密切相关。

肝脏与胆道系统解剖关系密切,肝脏合成并分泌胆汁,当发生胆道系统感染时,病原体可以直接进入肝脏,造成肝脏损害^[14]。胆汁的合成和分泌需要充足的能量供应,胆道系统感染引起的能量不足可能会损害胆汁分泌并导致胆红素升高^[15]。腹腔内感染可通过多种机制破坏肠黏膜屏障功能,从而增加肠黏膜通透性^[16]。肠道中的病原体通过门静脉系统进入肝脏,引起肝脏损害^[17]。当发生革兰阴性菌的血液感染时,内毒素会引起肝枯否细胞的过度活化并释放大量肿瘤坏死因子- α (TNF- α),导致严重的肝损伤^[18]。这些可能是胆系感染、腹腔感染和血流感染与 SRLI 的发生密切相关的原因,但具体机制仍需要通过相关基础研究进一步证实。

SRLI 严重影响脓毒症患者的预后^[19],有研究

表明;并发 SRLI 的脓毒症患者的病死率高达 54%~68%^[20]。在本研究中,SRLI 患者的 28 d 病死率为 38.1%,这可能与研究对象及诊断标准不同有关。SRLI 不仅严重影响脓毒症患者的预后,同时增加了患者的住院时间和经济负担。SRLI 组患者的住 EICU 时间(12.2 d vs. 9.4 d, $P < 0.001$)及费用(13.6 万元 vs. 10.8 万元, $P = 0.031$)均高于对照组。

综上所述,当脓毒症患者的感染部位为胆道系统、腹腔或血流时,应警惕 SRLI 的发生。当脓症患者发生 SRLI 时,应首先考虑上述部位感染。临床医生应尽早识别 SRLI,并尽早采取措施以改善脓毒症患者的预后。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Bauer M,Gerlach H,Vogelmann T, et al. Mortality in sepsis and septic shock in Europe,North America and Australia between 2009 and 2019-results from a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care,2020,24(1):239.
- [3] Woznica EA,Inglot M,Woznica RK, et al. Liver dysfunction in sepsis[J]. Adv Clin Exp Med,2018,27(4):547-551.
- [4] Amornphimoltham P,Yuen PST,Star RA, et al. Gut Leakage of Fungal-Derived Inflammatory Mediators: Part of a Gut-Liver-Kidney Axis in Bacterial Sepsis [J]. Dig Dis Sci,2019,64(9):2416-2428.
- [5] Al-Yousif N,Rawal S,Jurczak M, et al. Endogenous Glucose Production in Critical Illness [J]. Nutr Clin Pract,2021,36(2):344-359.
- [6] Rhee C,Zhang Z,Kadri SS, et al. Sepsis Surveillance Using Adult Sepsis Events Simplified eSOFA Criteria Versus Sepsis-3 Sequential Organ Failure Assessment Criteria[J]. Crit Care Med,2019,47(3):307-314.
- [7] Lee YI,Kang MG,Ko RE, et al. The Impact of Hypoxic Hepatitis on Clinical Outcomes after Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation [J]. J Clin Med,2020,9(9):2994.
- [8] 薛辉,闫晓辉,梁磊,等. 脓症患者继发多器官功能障碍综合征的危险因素 Logistic 回归分析[J]. 临床急诊杂志,2020,21(1):43-47.
- [9] Li Z,Li J,Li Z, et al. Protective Activity of Cubebin from *Syringa oblata* Against CCl₄-Induced Hepatic Damage in Mice[J]. Rev Bras Farmacogn,2021,31(3).
- [10] Blangy-Letheule A,Persello A,Rozec B, et al. New Approaches to Identify Sepsis Biomarkers: The Importance of Model and Sample Source for Mass Spectrometry [J]. Oxid Med Cell Longev,2020,2020:6681073.
- [11] Roedl K,Spiel AO,Nürnberg A, et al. Hypoxic liver injury after in-and out-of-hospital cardiac arrest: Risk factors and neurological outcome [J]. Resuscitation,2019,137:175-182.
- [12] Cheung A,Flamm S. Hepatobiliary Complications in Critically Ill Patients[J]. Clin Liver Dis,2019,23(2):221-232.
- [13] Raurich JM,Pérez O,Llompart-Pou JA, et al. Incidence and outcome of ischemic hepatitis complicating septic shock[J]. Hepatol Res,2009,39(7):700-705.
- [14] Carbone M,D'Amato D,Hirschfield GM, et al. Letter: histology is relevant for risk stratification in primary biliary cholangitis[J]. Aliment Pharmacol Ther,2020,51(1):192-193.
- [15] Trampert DC, van de Graaf SFJ, Jongejan A, et al. Hepatobiliary acid-base homeostasis: Insights from analogous secretory epithelia [J]. J Hepatol,2021,74(2):428-441.
- [16] 张海宏,万智. 重症腹腔内感染在急诊的诊治[J]. 临床急诊杂志,2019,20(9):682-686.
- [17] Yoshida H, Shimizu T, Yoshioka M, et al. Management of portal hypertension based on portal hemodynamics[J]. Hepatol Res,2021,51(3):251-262.
- [18] Wong F,Piano S,Singh V, et al. Clinical features and evolution of bacterial infection-related acute-on-chronic liver failure[J]. J Hepatol,2021,74(2):330-339.
- [19] Sun R, Huang J, Sun B. Mobilization of endothelial progenitor cells in sepsis[J]. Inflamm Res,2020,69(1):1-9.
- [20] Claudiano GS, Andrade SCS,Souza EC, et al. Role of neuroendocrine modulation and biochemistry in the sepsis in *Piaractus mesopotamicus*[J]. Gen Comp Endocrinol,2020,288:113338.

(收稿日期:2021-07-14)