

肝功能衰竭患者发生脓毒症的危险因素

钱静^{1,2} 刘国旺¹ 王瑞¹ 刘均娟² 刘钰佩¹ 梁树人¹ 陆伟¹

¹天津市第二人民医院肝病科 300192; ²天津市第二人民医院感染控制科 300192

通信作者: 陆伟, Email: 15522500406@163.com

【摘要】目的 分析肝功能衰竭发生脓毒症患者的病原学特点,探讨肝功能衰竭患者发生脓毒症的危险因素。**方法** 回顾性分析2014年1月至2018年12月天津市第二人民医院收治的诊断明确的221例肝功能衰竭患者的临床资料,根据患者是否发生脓毒症分为两组。观察脓症患者血培养病原学结果;比较两组患者白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(Neut)、血小板计数(PLT)、血乳酸(Lac)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平;采用多因素 Logistic 回归分析筛选肝功能衰竭患者发生脓毒症的危险因素。**结果** 221例患者中有27例资料不全,予以排除,最终194例患者纳入分析,其中脓毒症组52例,非脓毒症组142例。2014至2018年每年肝功能衰竭脓症患者血培养阳性例数分别为11、12、11、11和8例,其中革兰阳性菌(G^+ 菌)阳性比例呈逐年升高趋势(2014至2018年每年 G^+ 菌阳性例数分别为2、3、4、5和4例)。两组患者性别、年龄、糖尿病史等人口学和病史资料比较差异均无统计学意义。与非脓毒症组比较,脓毒症组患者 Neut、Lac、CRP、PCT 均明显升高[Neut: 0.81 ± 0.09 比 0.74 ± 0.15 , Lac (mmol/L): 3.04 ± 0.61 比 2.00 ± 0.43 , CRP (mg/L): 44.09 ± 8.37 比 40.54 ± 8.37 , PCT ($\mu\text{g/L}$): 0.34 ± 0.12 比 0.31 ± 0.11], 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 而两组 WBC、PLT 比较差异均无统计学意义。将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入 Logistic 回归模型,结果显示, Lac 是肝功能衰竭患者发生脓毒症的独立危险因素[优势比(OR) = 58.286, 95% 可信区间(95%CI) = 16.633 ~ 204.247, $P = 0.000$]。**结论** 肝功能衰竭脓毒症血培养 G^+ 菌比例有逐年升高的趋势; Lac 升高是肝功能衰竭患者发生脓毒症的独立危险因素。

【关键词】 肝功能衰竭; 脓毒症; Logistic 回归分析

基金项目: “十三五”国家科技重大专项(2017ZX10202201)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.020

Risk factors for sepsis in patients with hepatic failure

Qian Jing^{1,2}, Liu Guowang¹, Wang Rui¹, Liu Junjuan², Liu Yupe¹, Liang Shuren¹, Lu Wei¹

¹Department of Hepatitis Disease, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 300192, China; ²Department of Infection Control, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Lu Wei, Email: 15522500406@163.com

【Abstract】Objective To analyze the pathogenic characteristics of sepsis in patients with hepatic failure, and to explore the risk factors for sepsis in patients with liver failure. **Methods** The data of 221 patients with hepatic failure admitted to Tianjin Second People's Hospital from January 2014 to December 2018 were retrospectively collected. The patients were divided into two groups according to whether they suffered from sepsis or not. The pathogeny results of blood culture in patients with sepsis were observed. The levels of white blood cell (WBC), neutrophil (Neut), platelet (PLT), lactic acid (Lac), C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) were compared between the two groups. The risk factors for sepsis in patients with hepatic failure were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. **Results** Among 221 patients, 27 cases had incomplete data and were excluded. Finally, 194 cases were enrolled in the analysis, including 52 in sepsis group and 142 in non-sepsis group. From 2014 to 2018, there were 11, 12, 11, 11 and 8 positive cases of sepsis in patients with liver failure. The positive rate of Gram-positive (G^+) bacteria increased year by year (2, 3, 4, 5 and 4 cases of G^+ bacteria from 2014 to 2018). There was no significant difference in demographic and medical history data, such as gender, age and history of diabetes mellitus between the two groups. Compared with non-sepsis group, Neut, Lac, CRP and PCT in sepsis group were significantly increased [Neut: 0.81 ± 0.09 vs. 0.74 ± 0.15 , Lac (mmol/L): 3.04 ± 0.61 vs. 2.00 ± 0.43 , CRP (mg/L): 44.09 ± 8.37 vs. 40.54 ± 8.37 , PCT ($\mu\text{g/L}$): 0.34 ± 0.12 vs. 0.31 ± 0.11], with significant differences (all $P < 0.05$). But there was no statistical difference in WBC or PLT between the two groups. The multivariate Logistic regression model incorporated the indicators with statistical significance in univariate analysis. The results showed that Lac was an independent factor of sepsis in patients with hepatic failure [odds ratio (OR) = 58.286, 95% confidence interval (95%CI) = 16.633-204.247, $P = 0.000$]. **Conclusions** For patients with hepatic failure infection, the ratio of G^+ bacteria increased year by year. Elevated Lac is an independent risk factor for sepsis in patients with liver failure.

【Key words】 Hepatic failure; Sepsis; Logistic regression analysis

Fund program: National Major Science and Technology Projects in the “13th Five-Year Plan” of China (2017ZX10202201)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.07.020

肝功能衰竭患者由于营养状况差、免疫力低下等原因,在住院期间容易发生院内感染^[1-2]。目前因严重细菌感染导致的脓毒症仍是重症加强治疗病房(ICU)患者的主要死因之一。早期发现感染已经进展至脓毒症可为肝功能衰竭患者争取尽早的临床处理,但一般血培养结果要滞后于临床治疗,因此,研究肝功能衰竭患者发生脓毒症的敏感预测指标十分重要。本研究旨在观察肝功能衰竭患者脓毒症的病原学分布,分析导致肝功能衰竭患者发生脓毒症的危险因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象:回顾性分析2014年1月至2018年12月天津市第二人民医院收治的诊断明确的221例肝功能衰竭患者的临床资料。根据患者是否发生脓毒症分为两组。

1.1.1 纳入标准:符合《肝衰竭诊治指南(2012年版)》^[3]诊断标准;脓毒症的诊断参照感染合并全身炎症反应综合征(SIRS)诊断标准^[4],并且血培养阳性;年龄>18岁。

1.1.2 排除标准:合并恶性肿瘤、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、应用激素及降低免疫功能药物的患者;资料不全。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准(审批号:2019-6),所有检测获得患者家属知情同意。

1.3 数据收集:①人口学资料:性别、年龄,并按年龄分为青年(18~39岁)、中年(40~64岁)、老年(≥65岁);②病史资料:糖尿病史等;③实验室指标:白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(Neut)、血小板计数(PLT)、血乳酸(Lac)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)。

1.4 统计学方法:应用SPSS 20.0软件进行统计分析。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验。以单因素分析中 $P < 0.05$ 的指标建立Logistic回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原学分布:221例患者中有27例资料不全,予以排除,最终194例纳入分析。2014至2018年肝功能衰竭脓毒症患者血培养阳性例数分别为11、12、11、11、8例,其中革兰阳性菌(G⁺菌)阳性例数分别为2、3、4、5、4例,阳性比例呈逐年上升趋势。

2.2 一般资料(表1):194例患者中男性111例,女性83例;年龄24~72岁,平均(56.4±15.6)岁。脓毒症组52例,非脓毒症组142例。两组性别、年龄、糖尿病史比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 实验室指标(表2):与非脓毒症组比较,脓毒症组患者Neut、Lac、CRP、PCT均明显升高(均 $P < 0.05$);而两组WBC、PLT差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表1 是否发生脓毒症两组肝功能衰竭患者人口学和病史资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄分布(例)			糖尿病史(例)	
		男性	女性	青年	中年	老年	有	无
脓毒症组	52	31	21	13	26	13	9	43
非脓毒症组	142	80	62	53	49	40	14	128
χ^2 值		0.167		4.202			2.021	
P值		0.683		0.122			0.155	

注:青年为18~39岁,中年为40~64岁,老年为≥65岁

2.4 危险因素分析(表3):以脓毒症为因变量,以Neut、Lac、CRP、PCT为自变量,进行多因素Logistic回归分析显示,Lac是肝功能衰竭患者发生脓毒症的独立危险因素($P < 0.01$)。

表3 肝功能衰竭患者发生脓毒症危险因素的多因素Logistic回归分析

指标	β 值	s_e	χ^2 值	P值	OR值	95%CI
Neut	4.310	2.213	3.794	0.051	74.423	0.973 ~ 5 689.790
Lac	4.065	0.640	40.376	0.000	58.286	16.633 ~ 204.247
CRP	0.013	0.027	0.237	0.626	1.013	0.960 ~ 1.070
PCT	4.367	2.241	3.797	0.051	78.773	0.975 ~ 6 364.595
常量	-15.219	3.048	4.529	0.033	0.000	

注:Neut为中性粒细胞比例,Lac为血乳酸,CRP为C-反应蛋白,PCT为降钙素原,OR为优势比,95%CI为95%可信区间;空白代表无此项

3 讨论

肝功能衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害,病死率极高。感染是肝功能衰竭最常见的并发症。肝功能衰竭时肝细胞损伤坏死,单核/巨噬细胞功能下降,患者免疫机制受损,免疫功能紊乱,继发细菌感染率增加,常见类型包括:自发性细菌性腹膜炎、肺部感染、尿路感染、胆道感染和脓毒症。继发感染是肝功能衰竭患者30d内死亡的独立预测因素^[5-6],可诱发30%的患者发生脓毒症。脓毒症的出现可加快病情的进展,因此预防脓毒症至关重要^[7-8]。

本研究显示,Neut、Lac、CRP、PCT可能是肝功能衰竭患者发生脓毒症的危险因素,而WBC在两组间差异无统计学意义。感染的存在常伴有白细胞升高,但是肝功能衰竭患者免疫力低下,同时大量肝细胞坏死,也可出现白细胞升高,影响WBC的因素较多,对脓毒症的判断意义较小。感染时往往PLT升高,但肝功能衰竭患者存在凝血障碍,大量消耗血小板,减弱了感染对血小板的影响。

单因素分析无法全面反映感染过程的复杂性、各因素之间的相互关系,用于病情分析及预测判断容易产生偏差。

本研究将单因素分析中差异有统计学意义的数据引入多因素Logistic回归分析,表明Lac是肝功能衰竭患者发生脓毒症的独立危险因素。脓毒症患者血清PCT水平在感染早期明显升高,对不同病原菌群均有诊断价值,同时也反映了脓毒症患者的病情严重程度和预后^[9-10]。在ICU感染

表2 是否发生脓毒症两组肝功能衰竭患者实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	WBC($\times 10^9/L$)	Neut	PLT($\times 10^9/L$)	Lac(mmol/L)	CRP(mg/L)	PCT($\mu g/L$)
脓毒症组	52	8.62±1.88	0.81±0.09	54.29±13.87	3.04±0.61	44.09±8.37	0.34±0.12
非脓毒症组	142	9.08±1.91	0.74±0.15	58.29±17.84	2.00±0.43	40.54±8.37	0.31±0.11
t值		1.501	2.991	1.464	13.212	2.619	1.986
P值		0.135	0.003	0.145	< 0.001	0.010	0.048

注:WBC为白细胞计数,Neut为中性粒细胞比例,PLT为血小板计数,Lac为血乳酸,CRP为C-反应蛋白,PCT为降钙素原

和脓毒症患者中, PCT 指导的抗菌药物治疗可提高生存率, 缩短抗菌药物治疗时间^[11]; 还有研究确定了 PCT 诊断脓毒症的最佳截断值^[12]。同时有人发现, 革兰阴性菌(G⁻菌)致脓毒症患者的 PCT 值高于 G⁺菌致脓毒症患者^[13]。本组病原学提示, G⁺菌的检出率从 2014 至 2018 年呈升高趋势, 因此可能影响 PCT 的总体水平, 从而削弱其判断价值。CRP 作为病理进展严重程度的非特异性指标, 首先表现为高水平, 其次为 PCT 水平的改变^[14]。CRP 单独或联合 WBC 对新生儿脓毒症有较好的诊断价值^[15]。对于脓毒症早产儿, CRP 和 PCT 的诊断效能无差异^[16]。但是肝功能衰竭患者本身处于炎症状态, 感染的存在加重了炎症水平, 因此 CRP 受影响因素较多。乳酸是由丙酮酸在厌氧条件下于骨骼肌、脑、红细胞和肾脏中产生的。健康者的乳酸以 320 mmol·L⁻¹·h⁻¹ 的速率迅速清除, 主要通过肝脏代谢和乳酸重新转化为丙酮酸。高乳酸血症、心搏骤停和复苏、脓毒症、肾排泄减少、低氧致癌、肝外代谢减少、肠梗死和乳酸酸中毒的鉴别诊断及医疗处理需要测定血清 Lac 水平^[17]。联合检测 Lac、PCT 和 CRP 水平可预测新生儿脓毒症的严重程度及预后^[18-19]。一项回顾性队列研究显示, 超过 2.5 mmol/L 的 Lac 水平是预测严重脓毒症和感染性休克患者 28 d 死亡的最佳阈值^[20-21]。Lac 水平不仅受感染的影响, 同时还反映了肝脏功能的变化, 而肝功能变化是感染、脓毒症发生的重要因素, 因此, Lac 水平与脓毒症的发生密切相关。研究显示, 氨升高的水平与脓毒症患儿较长的住院时间有关, 具有评估预后效用, 提示氨水平可能是脓毒症的一种新的生物标志物^[18]。但是肝功能衰竭患者本身血氨升高, 并且血液净化治疗可干扰其水平检测, 因此本研究未纳入该指标。

综上, 肝功能衰竭脓毒症血培养 G⁺菌比例逐年升高; Lac 升高是肝功能衰竭患者发生脓毒症的危险因素。肝功能衰竭影响多器官功能, 临床变异度大, 并发症复杂, 混合感染多见, 严重感染的出现可导致疾病迅速进展, 需要对各种严重感染的危险因素进行大样本、多中心研究进一步明确。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Saffiotti F, Pinzani M. Development and regression of cirrhosis [J]. *Dig Dis*, 2016, 34 (4): 374-381. DOI: 10.1159/000444550.
- [2] 陈丽萍, 赵红, 吕蓓, 等. 环境与原发性胆汁性肝硬化 [J]. *中华肝病杂志*, 2016, 24 (7): 541-544. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.07.014.
Chen LP, Zhao H, Lyu B, et al. Environmental factors and primary biliary cirrhosis [J]. *Chin J Hepatol*, 2016, 24 (7): 541-544. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.07.014.
- [3] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南 (2012 年版) [J]. *中华肝病杂志*, 2013, 21 (3): 177-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.03.006.
Liver Failure and Artificial Liver Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Severe Liver Diseases and Artificial Liver Group, Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Diagnostic and treatment guidelines for liver failure (2012 version) [J]. *Chin J Hepatol*, 2013, 21 (3): 177-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.03.006.
- [4] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39 (2): 165-228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8.
- [5] Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144 (7): 1426-1437. e1-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
- [6] 胡世芸, 陈妍雯, 潘宗琴, 等. 中国肝衰竭医院感染患者预后的 Meta 分析 [J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22 (21): 3133-3141. DOI: 10.11569/wcjd.v22.i21.3133.
Hu SY, Chen YW, Pan ZQ, et al. Prognosis of liver failure related hospital infection in China: a meta-analysis [J]. *World Chin J Digestol*, 2014, 22 (21): 3133-3141. DOI: 10.11569/wcjd.v22.i21.3133.
- [7] Sarin SK, Choudhury A. Management of acute-on-chronic liver failure: an algorithmic approach [J]. *Hepato Int*, 2018, 12 (5): 402-416. DOI: 10.1007/s12072-018-9887-5.
- [8] 马晓春. 应提高对脓毒症肝损伤的认识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (4): 198-200. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.003.
Ma XC. To improve understanding of sepsis-induced liver injury [J]. *Chin Crit Care Med*, 2013, 25 (4): 198-200. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.003.
- [9] Gai L, Tong Y, Yan BQ. Research on the diagnostic effect of PCT level in serum on patients with sepsis due to different pathogenic causes [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22 (13): 4238-4242. DOI: 10.26355/eurrev_201807_15418.
- [10] 马国营, 李敬, 王维展. 乳酸清除率在脓毒性休克中的临床价值研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (5): 554-556. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.05.030.
Ma GY, Li J, Wang WZ. Progress in the clinical research of lactic acid clearance in septic shock [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2015, 22 (5): 554-556. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.05.030.
- [11] Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1): 191. DOI: 10.1186/s13054-018-2125-7.
- [12] Romano AD, Lo BA, Bellanti F, et al. Diagnostic reliability of the procalcitonin serum marker in septic frail patient [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2019, 31 (5): 727-732. DOI: 10.1007/s40520-018-1020-z.
- [13] Bilgili B, Halilolu M, Aslan MS, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin for differentiating bacteraemic Gram-negative sepsis from Gram-positive sepsis [J]. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2018, 46 (1): 38-43. DOI: 10.5152/TJAR.2017.88965.
- [14] Kanashvili B, Saganelidze K, Radiani L. The role of procalcitonin and blood lactic acid values in prognosis of sepsis and septic shock in polytrauma patients [J]. *Georgian Med News*, 2018 (279): 102-107.
- [15] Sorsa A. Diagnostic significance of white blood cell count and C-reactive protein in neonatal sepsis; Asella Referral Hospital, South East Ethiopia [J]. *Open Microbiol J*, 2018, 12: 209-217. DOI: 10.2174/1874285801812010209.
- [16] Aydemir C, Aydemir H, Kokturk F, et al. The cut-off levels of procalcitonin and C-reactive protein and the kinetics of mean platelet volume in preterm neonates with sepsis [J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18 (1): 253. DOI: 10.1186/s12887-018-1236-2.
- [17] Pundir CS, Narwal V, Batra B. Determination of lactic acid with special emphasis on biosensing methods: a review [J]. *Biosens Bioelectron*, 2016, 86: 777-790. DOI: 10.1016/j.bios.2016.07.076.
- [18] Jia Y, Wang Y, Yu X. Relationship between blood lactic acid, blood procalcitonin, C-reactive protein and neonatal sepsis and corresponding prognostic significance in sick children [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14 (3): 2189-2193. DOI: 10.3892/etm.2017.4713.
- [19] 刘传勇, 江莲英, 吕曦, 等. 动脉血乳酸测定在严重脓毒症患儿病情转归中的评价 [J]. *实用检验医师杂志*, 2011, 3 (2): 106-107. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2011.02.012.
Liu CY, Jiang LY, Lyu X, et al. Evaluation of arterial blood lactate determination in the prognosis of children with severe sepsis [J]. *Chin J Clin Pathol*, 2011, 3 (2): 106-107. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2011.02.012.
- [20] Filho RR, Rocha LL, Corrêa TD, et al. Blood lactate levels cutoff and mortality prediction in sepsis-time for a reappraisal? A retrospective cohort study [J]. *Shock*, 2016, 46 (5): 480-485. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000667.
- [21] 包磊, 张敏, 颜培夏, 等. 动脉血乳酸及其清除率预测感染性休克患者预后的回顾性研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (1): 38-42. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.01.009.
Bao L, Zhang M, Yan PX, et al. Retrospective analysis of the value of arterial blood lactate level and its clearance rate on the prognosis of septic shock patients [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (1): 38-42. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.01.009.

(收稿日期: 2019-06-09)