

肝硬化合并感染性休克患者预后的多因素分析

张亚丽¹, 唐中权², 郭换珍¹ (1.内蒙古自治区人民医院 感染科, 呼和浩特 010010; 2.呼和浩特市第二医院 肝病科, 呼和浩特 010031)

摘要: 目的 探讨肝硬化合并感染性休克患者的预后影响因素。方法 以2013年3月至2018年2月内蒙古自治区人民医院感染科收治的96例失代偿期肝硬化合并感染性休克患者为研究对象, 根据患者预后分为存活组(58例)和病死组(38例)。比较两组患者性别、年龄、感染部位、基础疾病、住院时间、并发症及生物化学指标的差异, 采用多因素Logistic回归分析失代偿期肝硬化合并感染性休克患者预后的影响因素。结果 存活组和病死组患者肺部感染、住院时间、上消化道出血, ALB、Cr、CRP和PCT水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic多因素回归分析表明, 肺部感染、上消化道出血、 $Cr \geq 170 \mu\text{mol/L}$ 、 $CRP \geq 35.0 \text{ mg/L}$ 及 $PCT \geq 2 \mu\text{g/L}$ 是失代偿期肝硬化合并感染性休克患者预后的独立危险因素。结论 失代偿期肝硬化合并感染性休克患者的病死率高, 肺部感染、上消化道出血、 $Cr \geq 170 \mu\text{mol/L}$ 、 $CRP \geq 35.0 \text{ mg/L}$ 和 $PCT \geq 2 \mu\text{g/L}$ 是其预后的独立危险因素。

关键词: 肝硬化, 失代偿期; 感染性休克; 预后; 影响因素

Multifactorial analysis of prognosis of liver cirrhosis patients complicated with septic shock

ZHANG Ya-li¹, TANG Zhong-quan², GUO Huan-zhen¹ (1. Department of Infectious Diseases, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010010, China; 2. Department of Hepatology, The Second Hospital of Hohhot, Hohhot 010031, China)

Abstract: **Objective** To investigate the prognostic risk factors for liver cirrhosis patients complicated with septic shock. **Methods** Total of 96 decompensated cirrhosis patients complicated with septic shock in Department of Infectious Diseases, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital from March 2013 to February 2018 were selected and divided into survival group (58 cases) and death group (38 cases) according to the prognosis. The sex, age, infection site, underlying diseases, hospital stay, complications, and biochemical indexes of patients in two groups were compared. Prognostic factors for patients with decompensated cirrhosis complicated with septic shock were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** There were significant differences in pulmonary infection, hospital stay, upper gastrointestinal bleeding, ALB, Cr, CRP and PCT of patients in two groups ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that pulmonary infection, upper gastrointestinal bleeding, $Cr \geq 170 \mu\text{mol/L}$, $CRP \geq 35.0 \text{ mg/L}$ and $PCT \geq 2 \mu\text{g/L}$ were independent risk factors for prognosis of decompensated cirrhosis with septic shock. **Conclusions** The mortality of decompensated cirrhosis patients with septic shock was high. Pulmonary infection, upper gastrointestinal bleeding, $Cr \geq 170 \mu\text{mol/L}$, $CRP \geq 35.0 \text{ mg/L}$ and $PCT \geq 2 \mu\text{g/L}$ were independent risk factors for prognosis of decompensated cirrhosis with septic shock.

Key words: Liver cirrhosis, compensation; Septic shock; Prognosis; Risk factors

肝硬化是由多种病因引起的临床常见疾病, 全球每年约有140万人死于肝硬化, 是继心脏病、脑血管疾病、肺部疾病和肿瘤后的第5位致死性疾病^[1,2]。肝硬化, 特别是失代偿期的肝硬化患者, 因肝功能

严重受损, 细胞免疫和体液免疫均存在不同程度的缺陷, 感染后易出现感染性休克^[3,4]。本研究通过对2013年3月至2018年2月内蒙古自治区人民医院收治的96例失代偿期肝硬化合并感染性休克患者进行分析, 旨在探讨影响失代偿肝硬化患者感染性休克预后的危险因素, 为临床及时有效的诊治提供依据,

从而降低肝硬化患者的临床病死率。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2013年3月至2018年2月内蒙古自治区人民医院收治的96例失代偿期肝硬化合并感染性休克患者为研究对象。失代偿期肝硬化的诊断符合中华医学会肝病学分会制订的《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》相关标准^[5], 感染性休克的诊断符合中国医师协会急诊医师分会制订的《中国急诊感染性休克临床实践指南》相关标准^[6]。排除标准: ①既往存在心、脑、肾功能障碍; ②合并非感染所致的休克; ③合并肝脏或全身其他部位恶性肿瘤; ④真菌感染、合并真菌感染、真菌培养检测阳性或使用过抗真菌药物者; ⑤存在多部位感染; ⑥非感染性死亡。

1.2 研究方法 本资料采用回顾性分析方法, 以入院 ≥ 48 h患者的出院状态作为临床转归的记录终点。患者出院病情平稳为存活, 院内病死或病情恶化而放弃治疗者以病死病例统计。依据患者的预后将96例患者分为存活组(58例)和病死组(38例)。对两组患者的性别、年龄、感染部位、基础疾病、住院时间以及生物化学指标[白细胞(white blood cell, WBC)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, ALB)、肌酐(creatinine, Cr)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)]进行单因素对比分析和多因素Logistic逐步回归分析。

1.3 观察指标的入选时段与判定标准 并发症(上消化道出血、肝性脑病)以入院首次发生为准, ALB以入院首次肝功能检测水平为准, WBC、TBil、Cr、CRP及PCT以患者住院期间的最高检测值为准。

1.4 统计学处理 所有数据采用SPSS 19.0软件包进行统计分析, 感染部位、性别、基础疾病、住院时间、病死例数等计数资料以例数表示, 采用 χ^2 检验; 年龄、WBC、TBil、ALB、Cr、CRP、PCT等正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验。将上述 $P < 0.05$ 的变量纳入Logistic逐步回归分析, 筛选患者

病死的危险因素, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究纳入的96例失代偿期肝硬化合并感染性休克患者占同期本院收治的失代偿期肝硬化(826例)的11.6%, 其中男性65例, 女性31例, 男女比例为2.2 : 1; 年龄29~75岁、平均年龄(49.1 ± 10.3)岁。肝硬化病因: 乙型肝炎后肝硬化59例(61.5%)、酒精性肝硬化18例(18.8%)、自身免疫性肝硬化14例(14.6%)、丙型肝炎后肝硬化5例(5.2%)。基础疾病方面: 合并糖尿病22例、高血压16例、冠心病12例、甲状腺功能减退5例、重症肌无力2例。并发上消化道出血18例, 肝性脑病17例。住院时间48 h~30 d 32例、30~64 d 64例。存活组58例、病死组38例, 病死率为39.6%。两组患者的性别、年龄、病因及基础疾病等差异无统计学意义, 具有可比性($P < 0.05$), 见表1。

2.2 患者感染部位比较 96例患者中肺部感染45例(46.8%), 腹腔感染31例(32.4%), 肠道感染7例(7.4%), 胆道5例(5.2%), 泌尿系统和皮肤软组织感染各4例(4.2%)。存活组和病死组患者肺部感染差异有统计学意义($\chi^2 = 11.725$, $P = 0.001$), 腹腔、肠道、胆道、泌尿系统和皮肤软组织感染差异无统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

2.3 实验室检查指标 96例患者中, ALB < 30.0 g/L和ALB ≥ 30.0 g/L分别为79例(17.5%)和17例(4.5%); CRP < 8.0 mg/L和CRP ≥ 8.0 mg/L分别为11例(1.6%)和85例(55.2%); PCT < 0.5 ng/L和PCT ≥ 0.5 ng/L分别为7例(0.9%)和89例(72.9%)。存活组和病死组患者ALB、Cr、CRP及PCT水平差异有统计学意义($P < 0.05$), 而WBC和TBil水平差异无统计学意义($\chi^2 = 1.192$, $P = 0.213$; $\chi^2 = 1.328$, $P = 0.128$), 见表3。

2.4 并发症 96例患者并发腹水79例(82.3%), 上消化道出血18例(18.8%), 肝性脑病17例(17.7%)。存活组和病死组患者消化道出血和

表1 96例失代偿期肝硬化合并感染性休克患者的一般资料

组别	性别 (男/女, 例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	肝硬化病因(例)				基础疾病(例)	
			乙型肝炎	酒精性肝病	自身免疫性肝病	丙型肝炎	有	无
存活组($n=58$)	39/19	48.5 ± 8.8	34	11	9	4	33	25
病死组($n=38$)	26/12	50.2 ± 9.6	25	7	5	1	24	14
统计量值	$\chi^2 = 0.015$	$t = 1.027$			$\chi^2 = 0.498$		$\chi^2 = 0.373$	
P值	0.904	0.221			0.480		0.541	

住院时间的差异有统计学意义 ($\chi^2 = 9.868$, $P = 0.002$; $\chi^2 = 4.435$, $P = 0.035$), 而腹水和肝性脑病差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.483$, $P = 0.487$; $\chi^2 = 1.541$, $P = 0.214$), 见表4。

2.5 Logistic 多因素回归分析 将 ALB、Cr、CRP、

PCT、肺部感染、上消化道出血及住院时间等纳入 Logistic 多因素回归分析, 结果表明 $Cr \geq 170 \mu\text{mol/L}$ 、 $CRP \geq 35.0 \text{ mg/L}$ 、 $PCT \geq 2 \mu\text{g/L}$ 、肺部感染和上消化道出血是失代偿期肝硬化感染性休克患者预后的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表5、表6。

表2 96例失代偿期肝硬化合并感染性休克患者感染部位分布(例)

组别	肺	腹腔	肠道	胆道	泌尿系统	皮肤软组织
存活组 ($n = 58$)	19	23	6	4	3	3
病死组 ($n = 38$)	26	8	1	1	1	1
χ^2 值	11.725	3.634	2.021	0.848	0.371	0.371
P 值	0.001	0.057	0.155	0.358	0.542	0.542

表3 96例失代偿期肝硬化合并感染性休克患者实验室检查指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	ALB (g/L)	Cr ($\mu\text{mol/L}$)	CRP (mg/L)	PCT (ng/L)
存活组 ($n = 58$)	4.9 ± 2.3	57.8 ± 17.8	29.1 ± 9.8	133.4 ± 31.8	39.6 ± 11.2	7.9 ± 3.2
病死组 ($n = 38$)	5.3 ± 2.7	66.2 ± 21.5	26.4 ± 7.1	172.9 ± 40.2	54.1 ± 17.8	13.8 ± 5.4
t 值	1.192	1.328	6.578	11.417	13.924	18.103
P 值	0.213	0.128	0.007	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表4 96例失代偿期肝硬化合并感染性休克患者的并发症分布(例)

组别	腹水		肝性脑病		上消化道出血		住院时间	
	有	无	有	无	有	无	< 30 d	≥ 30 d
存活组 ($n = 58$)	49	9	8	50	5	53	25	33
病死组 ($n = 38$)	30	8	9	29	13	25	9	31
χ^2 值	0.483		1.541		9.868		4.435	
P 值	0.487		0.214		0.002		0.035	

表5 96例失代偿期肝硬化合并感染性休克患者预后 Logistic 回归赋值分布

项目	ALB (g/L)		Cr ($\mu\text{mol/L}$)		CRP (mg/L)		PCT ($\mu\text{g/L}$)	
	≥ 30	< 30	≥ 170	< 170	< 35	≥ 35	< 2	≥ 2
赋值	0	1	0	1	0	1	0	1

项目	肺部感染		上消化道出血		住院时间 (d)	
	无	有	无	有	< 30	≥ 30
赋值	0	1	0	1	0	1

表6 96例失代偿期肝硬化合并感染性休克患者预后的 Logistic 多因素回归分析

影响因素	β	SE	$Wald$	P 值	OR 值	95% CI
CRP	1.508	0.528	4.326	0.039	5.577	1.238~24.996
PCT	3.106	0.974	9.821	0.001	20.532	2.971~168.462
肺部感染	2.462	0.849	6.618	0.008	13.761	2.043~112.527
上消化道出血	2.928	0.914	8.502	0.003	18.397	3.512~149.420

3 讨论

感染性休克是一种临床急危重症。各种病因所致的慢性肝病一旦进入肝硬化期,机体将出现肝硬化相关免疫功能障碍(cirrhosis-associated immune dysfunction, CAID)。CAID的一个重要特征是获得性免疫缺陷和系统性炎症共存^[3],其结果是机体的抗感染及免疫调节能力均出现不同程度下降,病原体易感性显著增加^[7,8]。失代偿期肝硬化患者一旦发生感染,如未得到及时有效的抗菌治疗,机体在促炎症细胞因子和血流动力学紊乱的双重作用下,短期内将出现肝功能急性慢性恶化和感染性休克^[9,10],临床病死率显著上升。本组96例失代偿期肝硬化合并感染性休克患者的病死率为39.6%,提示感染性休克可显著增加肝硬化患者的病死率,故积极探讨影响失代偿期肝硬化感染性休克预后的危险因素具有重要的临床意义。

细菌感染是肝硬化患者最常见的并发症,其发生率高达54.5%~83.9%^[11,12]。WBC是临床检测细菌性感染最常用的实验室指标。本研究中存活组与病死组患者WBC水平无统计学差异,说明WBC不是肝硬化患者感染检测的敏感指标^[13],分析其原因,除了肝硬化患者普遍存在脾功能亢进外,还与肝硬化患者免疫功能低下和严重感染抑制机体免疫反应有关^[6]。感染部位方面,国内外文献均显示,肝硬化患者易感部位以腹腔感染最多见,占肝硬化细菌感染的70.0%以上^[12,14]。本研究中肺部感染占首位,说明失代偿期肝硬化患者出现肺部感染易发生感染性休克,其也是患者病死的独立危险因素。分析其原因,失代偿期肝硬化患者多存在大量顽固性腹水,患者活动不便,住院时间长,长期卧床增加了坠积性肺炎的发生率;腹水导致有效循环血量不足,呼吸道分泌物黏稠,淤积于肺组织中,出现气道不畅,可诱发并加重肺部感染;同时腹水抬高膈肌,压迫肺组织,肺呼吸功能受限,加之肺组织长期在CAID下易发生感染^[10]。此外肝硬化期的肺动-静脉、肺-门静脉等循环结构异常,病原体可直接进入肺部,也是诱发感染的原因之一^[12]。肝硬化患者出现肺部感染后,肺泡氧弥散功能减退,氧交换能力下降,使肝脏及其他组织处于缺氧状态。缺氧导致的酸中毒加重,从而诱发或加重微循环障碍^[11],出现感染性休克,肝肾血流灌注不足,Cr持续升高,甚至诱发多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),使患者病死率增加。新近文献报道肝功能衰竭患者出现肺部感染其病死率显著增加^[15,16],提示终末期肝病合并肺部感

染无论是否发生感染性休克,其预后均不良,因此积极防治肺部感染是降低肝硬化患者临床病死率的重要手段。

肝硬化失代偿期患者的肝功能受损严重,肝脏合成功能显著下降,低ALB血症是其最普遍的临床特征之一。本研究中存活组和病死组患者ALB水平差异有统计学意义,但多因素回归分析显示,低蛋白血症与患者病死率无直接相关性。推测其原因与临床反复补充血制品有关。本组96例患者住院期间血制品使用率达82.3%(79/96),间接证实了补充ALB可显著降低肝硬化患者的病死率^[17]。肝硬化患者出现严重的细菌感染可显著增加上消化道出血、肝性脑病及肾功能损伤的风险^[5],本研究表明,上消化道出血、Cr $\geq 170 \mu\text{mol/L}$ 是失代偿期肝硬化感染性休克患者预后的独立危险因素。因此积极预防上消化道出血和肾功能损伤对改善肝硬化患者预后具有重要意义。

PCT和CRP是临床重要的炎症标志物。CRP是一种急性非特异性时相蛋白,其敏感度为51.4%~92.5%^[18,19]。PCT是降钙素的前体,细菌感染3~6 h即开始升高,8~24 h达到峰值,其敏感性为70.5%~93.3%^[18,20],CRP水平不受非感染因素的影响,且与感染程度呈正相关^[21,22],是判定细菌感染的可靠指标。本研究中,存活组和病死组患者CRP与PCT水平差异有统计学意义,多因素回归分析表明,CRP $\geq 35.0 \text{ mg/L}$ 、PCT $\geq 2 \text{ ng/L}$ 是失代偿期肝硬化感染性休克患者预后的独立危险因素,与相关文献结果一致^[23,24],提示失代偿期肝硬化合并感染性休克患者动态检测CRP、PCT,无论是对判断感染细菌感染程度还是评估患者预后均具有一定的临床价值。

综上,感染性休克是失代偿期肝硬化患者最严重的并发症之一^[25,26],本研究表明肺部感染、上消化道出血、Cr $\geq 170 \mu\text{mol/L}$ 、CRP $\geq 35.0 \text{ mg/L}$ 和PCT $\geq 2 \text{ ng/L}$ 是失代偿期肝硬化感染性休克患者预后的独立危险因素。临床中如失代偿期肝硬化患者出现肺部感染,应警惕感染性休克的发生,特别是伴低ALB血症、CRP $\geq 35.0 \text{ mg/L}$ 、PCT $\geq 2.0 \text{ ng/L}$ 和(或)Cr $\geq 170 \mu\text{mol/L}$ 者,提示预后不良,临床应进行积极有效的防治,以降低临床病死率。应指出的是,本研究为单中心回顾性研究,样本偏少,且时间跨度长,检测设备、试剂的更新均使结论具有局限性,尚需扩大样本、多中心、前瞻性研究获得更佳的预测指标,以更好地指导临床,改善患者预后。

参考文献

- [1] Huang YW, Hu JT, Yang SS. Complications of alcoholic liver cirrhosis: active assessment by endoscopy and sonography[J]. *Hepatology*, 2010, 52(5):1864-1865.
- [2] 危贵君, 胡奕. 肝硬化患者医院感染病原菌分布及风险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(2):278-279.
- [3] 原子英, 郭津生. 肝硬化相关性免疫功能障碍的特点及其临床相关性[J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(1):724-727.
- [4] 董刚, 凌宾芳, 徐晨. 肝硬化相关性免疫功能障碍的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(24):4049-4050.
- [5] 中华医学会肝病学会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2017, 9(4):6-21.
- [6] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊感染性休克临床实践指南[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(3):193-206.
- [7] Dirchwolf M, Ruf AE. Role of systemic inflammation in cirrhosis: from pathogenesis to prognosis[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(16):1974-1981.
- [8] Bunchorntavakul C, Chavalitthamrong D. Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis[J]. *World J Hepatol*, 2012, 4(5):158-168.
- [9] Oey RC, de Man RA, Erler NS, et al. Microbiology and antibiotic susceptibility patterns in spontaneous bacterial peritonitis: A study of two Dutch cohorts at a 10-year interval[J]. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6(4):614-621.
- [10] 骆文君, 郑媛钰, 叶秋, 等. 肝硬化患者并发肺部感染92例临床分析[J/CD]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2017, 10(3):337-339.
- [11] 孙延娟, 杨宗强, 孙延龙. 肝硬化患者肺部感染的相关因素分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2017, 12(1):76-78.
- [12] 王梅. 肝硬化并发细菌感染的原因及防治措施[J]. *系统医学*, 2017, 2(3):39-41.
- [13] 刘莉, 唐世刚, 陈亮. 降钙素原水平在肝硬化脓毒症中的意义[J]. *肝脏*, 2016, 21(3):200-202.
- [14] Thévenot T, Briot C, Macé V, et al. The periscreen strip is highly efficient for the exclusion of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic outpatients[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(10):1402-1409.
- [15] 陈明胜, 甘巧蓉, 江晓燕, 等. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝功能衰竭患者合并肺部感染的临床分析[J]. *中华传染病杂志*, 2015, 33(4):193-197.
- [16] Park JK, Lee CH, Kim IH, et al. Clinical characteristics and prognostic impact of bacterial infection in hospitalized patients with alcoholic liver disease[J]. *Korean Med Sci*, 2015, 30(5):598-605.
- [17] Thévenot T, Bureau C, Oberti F, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(4):822-830.
- [18] Alexopoulou A, Vasilieva L, Agiasotelli D, et al. Extensively drug-resistant bacteria as an independent predictive factor of mortality in spontaneous bacterial peritonitis and spontaneous bacteremia[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(15):4049-4056.
- [19] Cervoni JP, Thévenot T, Weil D, et al. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(6):1299-1304.
- [20] Ison MG. Empiric treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: one size does not fit all[J]. *Hepatology*, 2016, 63(4):1083-1085.
- [21] Kurai D, Sasaki Y, Saraya T, et al. Pathogen profiles and molecular epidemiology of respiratory viruses in Japanese in patients with community-acquired pneumonia[J]. *Respir Investig*, 2016, 54(4):255-263.
- [22] Esposito S, Bianchini S, Gambino M, et al. Measurement of lipocalin-2 and syndecan-4 levels to differentiate bacterial from viral infection in children with community-acquired pneumonia[J]. *BMC Pulm Med*, 2016, 16(1):1-8.
- [23] Piano S, Fasolato S, Salinas F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial[J]. *Hepatology*, 2016, 63(4):1299-1309.
- [24] Agnello L, Bellia C, Di Gangi M, et al. Utility of serum procalcitonin and C-reactive protein in severity assessment of community-acquired pneumonia in children[J]. *Clin Biochem*, 2016, 49(1):47-50.
- [25] 中华医学会感染病学分会. 终末期肝病合并感染诊治专家共识[J]. *传染病信息*, 2018, 31(4):289-300.
- [26] 王征, 丁惠国, 陈玉涵, 等. 中国北方地区肝硬化病因及合并症的变迁[J]. *首都医科大学学报*, 2017, 38(4):604-608.

收稿日期: 2018-11-06

张亚丽, 唐中权, 郭换珍. 肝硬化合并感染性休克患者预后的多因素分析[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019, 11(2):66-70.