·论　　著·

脓毒症相关性高胆红素血症的回顾性研究

王玉康　胡炜　刘炳炜　叶瑞

[摘要]　**目的**　探讨脓毒症相关性高胆红素血症的发生率、临床特点及预后。**方法**　回顾性分析112例脓毒症患者，分为高胆红素组和非高胆红素组，比较两组患者的临床资料、生化指标、腹腔内压力（IAP）、序贯器官衰竭评分（SOFA）、急性生理与慢性健康评分（APACHEⅡ）及预后情况。**结果**　112例脓毒症患者中出现高胆红素血症26例（23.21%）。高胆红素组中使用血管活性药、连续肾脏替代治疗、机械通气的比例、住ICU时间、SOFA以及APACHEⅡ评分均明显高于非高胆红素组（χ^2分别=6.93、4.81、8.35，t分别=2.52、5.79、2.74，P均<0.05）。高胆红素组28 d死亡率为26.92%，明显高于非高胆红素组的9.30%（χ^2=4.42，P<0.05）。随着IAP水平的增高，高胆红素血症发生率及28 d死亡率也随之升高（χ^2分别=34.13、22.92，P均<0.05）。**结论**　脓毒症相关性高胆红素血症的发生率高、病情危重、死亡率高，腹腔高压可能是引起高胆红素血症的原因之一，应给予积极预防和治疗。

[关键词]　脓毒症；　感染；　休克；　高胆红素血症；　腹腔内压力

A retrospective research in patients with sepsis associated hyperbilirubinemia

WANG Yukang, HU Wei, LIU Bingwei, et al. Department of Intensive Care Unit, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the incidence, clinical characteristics and prognosis of patients with sepsis associated hyperbilirubinemia. **Methods** A total of 112 subjects diagnosed as sepsis were divided into hyperbilirubinemia group and non-hyperbilirubinemia group. Clinical data, biochemical characteristics, intra-abdominal pressure (IAP), sequential organ failure assessment (SOFA), acute physiology and chronic health evaluation (APACHEⅡ) and prognosis were analyzed. **Results** Of 112 septic patients, 26 cases presented hyperbilirubinemia (23.21%). More patients needed vasopressor, continuous renal replacement therapy and mechanical ventilation in hyperbilirubinemia group (χ^2=6.93, 4.81, 8.35, P<0.05). Moreover, hyperbilirubinemia group demonstrated longer ICU-stay time, higher SOFA and APACHEⅡ scores (t=2.52, 5.79, 2.74, P<0.05). 28 days mortality of hyperbilirubinemia group was significantly higher than non-hyperbilirubinemia group (χ^2=4.42, P<0.05). With increasing of IAP, the rate of hyperbilirubinemia and 28 days mortality increased concurrently (χ^2=34.13, 22.92, P<0.05). **Conclusion** The incidence and mortality are high in patients with sepsis associated hyperbilirubinemia. Intra-abdominal hypertension may be one of the causes of hyperbilirubinemia in sepsis, thus early aggressive treatment should be initiated to reduce IAP and prevent hyperbilirubinemia.

[Key words] sepsis; infection; shock; hyperbilirubinemia; intra-abdominal pressure

脓毒症是机体对感染的炎症反应失调而引起危及生命的器官功能障碍的临床综合征[1]。脓毒症可导致神经、呼吸、循环、肝、肾和凝血等多系统受累[2]。肝脏是脓毒症受累的靶器官之一。高胆红素血症和血清转氨酶升高是急性肝损伤的特征性实验室检查[3]。当前对脓毒症继发高胆红素血症的临床研究较少，本次研究旨在探讨脓毒症相关性高胆红素血症的发生率、临床特点、危险因素及其预后。现报道如下。

DOI：10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.01.005

基金项目：浙江省中医药科技计划项目（2015ZB078）

作者单位：310000　浙江杭州，浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院重症医学科

1　资料与方法

1.1　一般资料　选择2017年3月至2018年9月于杭州市第一人民医院重症医学科诊断为脓毒症的

成年患者112例。纳入标准为感染或可疑感染合并序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)≥2分[4],并剔除:①既往存在如慢性肝炎、酒精性肝病、脂肪肝和自身免疫性肝炎等慢性肝病者;②本次发病为急性肝功能衰竭者;③影像学诊断为梗阻性黄疸者;④年龄<18岁者。本次研究经医院伦理委员会批准,并获得本人或家属的知情同意。

1.2　方法　高胆红素血症定义为血总胆红素(total bilirubin, TBIL)>34.20 μmol/L [5]。将脓毒症合并高胆红素血症的患者定义为高胆红素组,余为非高胆红素组。回顾性比较两组患者的年龄、性别、感染部位、病原学、生化指标、腹腔内压力(intra-abdominal pressure, IAP)[6]、连续肾替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)以及28 d死亡率,以及SOFA评分及急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE Ⅱ)。其中生化指标包括:白细胞计数(white blood cell, WBC)、超敏C-反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hCRP)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、血直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、血乳酸(lactic acid, Lac)及血肌酐(creatinine, Cr)等。

112例患者根据IAP水平将腹腔高压分级[6]:Ⅰ级:12~15 mmHg;Ⅱ级:16~20 mmHg;Ⅲ级:21~25 mmHg;Ⅳ级:>25 mmHg,分别比较各组间高胆红素血症的发生率和28 d死亡率。上述所有数据均选取患者入住ICU期间最差值。

1.4　统计学方法　采用SPSS 17.0统计软件进行统计分析。正态分布计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。两组计量资料间比较采用独立样本t检验;计数资料比较采用χ^2检验。设$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组脓毒症患者的一般临床资料比较见表1

由表1可见,112例脓毒症患者中高胆红素血症的发生率为23.21%。两组患者的年龄和性别比较,差异无明显统计学意义(t=0.33, χ^2=2.75, P均>0.05)。两组患者感染部位均以腹盆腔感染为主,病原学以革兰氏阴性菌的感染为主。两组感染部位及病原学分布比较,差异均无统计学意义(χ^2分别=2.96、3.25, P均>0.05)。

表1　两组脓毒症患者的一般临床资料比较

指标	高胆红素组(n=26)	非高胆红素组(n=86)
性别(男/女)	16/10	37/49
年龄/岁	68.71 ± 17.12	67.62 ± 14.44
感染部位/例(%)		
腹盆腔	12(46.16)	33(38.37)
下呼吸道	4(15.38)	21(24.42)
泌尿系	4(15.38)	17(19.77)
其他	6(23.08)	15(17.44)
病原学/例(%)		
G-菌	16(61.54)	45(52.32)
G+菌	8(30.77)	24(27.91)
真菌	2(7.69)	14(16.28)
其他	0	3(3.49)

2.2　两组脓毒症患者的炎症、生化指标、病情的严重程度和预后比较见表2

表2　两组患者的炎症、生化指标、病情的严重程度和预后比较

指标	高胆红素组	非高胆红素组
WBC/×10⁹/L	15.92 ± 7.23	13.43 ± 7.53
hCRP/mg/L	99.01 ± 66.26	88.13 ± 56.16
ALT/U/L	66.46 ± 41.71	64.62 ± 53.83
ALP/U/L	144.56 ± 75.24*	63.32 ± 20.27
TBIL/μmol/L	76.33 ± 42.76*	18.56 ± 7.20
DBIL/μmol/L	54.81 ± 35.62*	13.02 ± 5.48
Lac/mmol/L	5.82 ± 3.52*	3.39 ± 1.12
Cr/μmol/L	149.95 ± 74.42*	112.76 ± 42.71
IAP/mmHg	14.42 ± 6.17*	8.39 ± 2.92
血管活性药/例(%)	11(42.31)*	15(17.44)
CRRT/例(%)	9(34.62)*	13(15.11)
机械通气/例(%)	16(61.54)*	26(30.23)
SOFA评分/分	12.31 ± 4.58*	9.78 ± 4.41
APACHE Ⅱ评分/分	19.82 ± 6.60*	13.17 ± 4.53
住ICU时间/d	13.23 ± 5.28*	10.17 ± 4.72
28 d死亡率/例(%)	7(26.92)*	8(9.30)

注:*:与非高胆红素组比较,$P<0.05$。

由表2可见,两组间WBC、hCRP、ALT比较,差异无统计学意义(t分别=1.49、0.13、0.17, P均>0.05)。高胆红素组患者的TBIL、DBIL、ALP、Lac、Cr水平均明显高于非高胆红素组,差异均有统计学意

义（t 分别=12.01、10.58、9.07、5.54、3.22，P 均<0.05）。高胆红素组患者的IAP明显高于非高胆红素组（t=6.81，P<0.05），高胆红素组应用血管活性药、CRRT及机械通气比例均明显高于非高胆红素组（χ^2 分别=6.93、4.81、8.35，P均<0.05）。在病情严重程度上，高胆红素组患者的SOFA、APACHE Ⅱ评分及住ICU时间明显高于非高胆红素组（t 分别=2.52、5.79、2.74，P均<0.05），28 d死亡率也明显高于非高胆红素组（χ^2=4.42，P<0.05）。

2.3 不同IAP患者高胆红素血症发生率和28 d死亡率比较见表3

表3 不同IAP患者高胆红素血症发生率和28 d死亡率比较/例（%）

IAP分级	n	高胆红素血症发生率	28 d死亡率
正常	79	8（10.13）	5（6.33）
Ⅰ级	19	7（36.84）	3（15.79）
Ⅱ级	6	4（66.67）	2（33.33）
Ⅲ级	6	5（83.33）	3（50.00）
Ⅳ级	2	2（100）	2（100）

由表3可见，所有脓毒症患者随IAP的增加，高胆红素血症的发生率和28 d死亡率均逐渐增加（χ^2 分别=34.13、22.92，P均<0.05）。

3 讨论

脓毒症是机体对感染的过度免疫炎症反应[1]。脓毒症时肝细胞参与介导的免疫反应可清除病原菌及其毒素，同时也可能形成炎症风暴活化的中心，在脓毒症发病和进展中举足轻重。

重症患者肝功能损害可表现为转氨酶升高和高胆红素血症，而后者是影响患者预后的独立危险因素[7]。既往报道，重症患者高胆红素血症发病率高达20%以上[8]，这与本次研究中脓毒症合并高胆红素血症的发生率23.21%相近。本次研究显示脓毒症合并高胆红素患者使用血管活性药、CRRT、机械通气的比例以及住ICU时间均明显高于不合并高胆红素血症的脓毒症患者（P均<0.05），APACHE Ⅱ评分、SOFA评分和28 d死亡率亦明显增高（P均<0.05）。提示合并有高胆红素血症的脓毒症患者其病情更加危重，死亡率也更高，需要更早地干预治疗。

最新的脓毒症诊断标准是基于SOFA评分的改变而设定的，SOFA评分包括氧合指数、血小板、胆红素、血压（血管活性药物应用）、格拉斯哥评分和肾功能（肌酐或尿量）等六部分[9]，胆红素是其中的重要一项。然而本次研究结果显示高胆红素组Lac和Cr水平明显高于非高胆红素组（P均<0.05），提示胆红素水平可能与Lac和Cr等指标变化相关，因此，单纯以高胆红素血症来评估脓毒症患者的临床预后可能会过于片面，但仍然提示脓毒症合并高胆红素血症时，患者的炎症反应已处于明显失控阶段，且病情危重，需要更加积极地进行干预处理。

既往有研究显示革兰氏阴性菌及腹盆腔感染是引起脓毒症继发高胆红素血症的高危因素[10]。腹盆腔感染（包括胆道感染）多以革兰氏阴性菌为主，腹盆腔感染造成腹腔高压、肠道菌群移位、肠肝循环障碍和肠道及肝脏的缺血低灌注甚至静脉回流障碍等可能是引起高胆红素血症的部分原因。本次研究两组患者均以腹腔盆感染及革兰氏阴性菌感染为主，与既往的研究结果相一致。另外，腹腔高压是影响ICU患者病死率的独立危险因素，在ICU中发生率可达30%[6]。本次研究首次报道，合并高胆红素血症脓毒症患者的IAP明显升高，且随着患者IAP的升高高胆红素血症发生率及病死率也逐渐增加（P均<0.05），该结果提示腹腔高压可能是促进脓毒症性高胆红素血症的原因之一，且与患者预后相关。通过腹内压监测并给予早期积极预防和治疗可能会成为改善脓毒症患者预后的重要措施之一。

本次研究的不足之处：第一，本次研究样本量偏少，数据结果易受抽样误差的影响；第二，本次研究为单中心回顾性研究，患者的病种及感染病原学上存在一定的异质性。

综上所述，脓毒症相关性高胆红素血症的发生率高，合并高胆红素血症的脓毒症死亡率高。腹腔高压可能是导致脓毒症相关性高胆红素血症的因素之一，需要给予积极预防和治疗。

参考文献

1 Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al.Assessment of clinical criteria for sepsis[J].JAMA, 2016, 315(8): 762.

2 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al.Surviving sepsis campaign[J].Crit Care Med,2017,45(3):486-552.

3 Woźnica E,Inglot M,Woźnica R,et al.Liver dysfunction in sepsis[J].Adv Clin Exp Med,2018,27(4):547-552.

（下转第23页）

参考文献

1 刘万花.乳腺定量MRI的进展及研究方向[J].中华放射学杂志,2016, 50(5):321-323.

2 Durando M, Gennaro L, Cho GY, et al.Quantitative apparent diffusion coefficient measurement obtained by 3.0 Tesla MRI as a potential noninvasive marker of tumor aggressiveness in breast cancer[J].Eur J Radiol, 2016, 85(9): 1651-1658.

3 Mercado CL. BI-RADS update[J]. Radiol Clin N Am, 2014, 52(3): 481-487.

4 程流泉,龙莉艳. 乳腺MRI手册[M].北京:人民军医出版社,2013.144-150.

5 李玉春,冯翠兰,蒙志刚,等.MR扩散加权成像与不同成像序列组合对乳腺良恶性病变的诊断价值[J].中国临床医学影像杂志,2017,28(2):95-98.

6 谭丽丽,麻增林,冯莉莉,等.磁共振波谱成像鉴别乳腺良恶性病变价值的Meta分析[J].医学综述,2017,23(22):4542-4548.

7 Faeghi F, Baniasadipour B, Jalalshokouhi J, et al.comparative investigation of single voxel magnetic resonance spectroscopy and dynamic contrast enhancement MR imaging in differentiation of benign and malignant breast Lesions in a sample of Iranian women [J].Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(18):8335-8338.

8 辛德友,李洪松,武玉坤.高场磁共振^{1}H-MRS在乳腺肿瘤定性诊断中的临床应用价值[J].医学影像学杂志,2012, 22(10):1681-1684.

9 Baek HM, Lee YJ. Feasibility of MR spectroscopy for characterizing malignant breast lesions using a clinical 3-T scanner[J].Breast Cancer, 2015, 22(5):510-519.

10 Le BD, Ichikawa S, Motosugi U, et al.Diffusion and intravoxel incoherent motion MR imaging-based virtual elastography: a hypothesis-generating study in the liver [J].Radiology, 2017, 285 (2): 609-619.

11 Pinker K, Moy L, Sutton EJ, et al.Diffusion-weighted imaging with apparent diffusion coefficient mapping for breast cancer detection as a stand-alone parameter: comparison with dynamic contrast-enhanced and multiparametric magnetic resonance imaging[J]. Invest Radiol, 2018, 53(10):587-595.

12 Tamura T, Usui S, Murakami S, et al.Biexponential signal attenuation analysis of diffusion-weighted imaging of breast [J].Magn Reson Med Sci, 2010, 9(4):195-207.

(收稿日期 2018-11-09)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第19页)

4 Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al.Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock[J].JAMA, 2016, 315(8):775.

5 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.

6 江利冰,张茂,马岳峰.腹腔高压和腹腔间隔室综合征诊疗指南(2013版)[S].中华急诊医学杂志, 2013, 22(8):839-841.

7 Raith EP, Udy AA, Bailey M, et al.Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit[J].JAMA, 2017, 317(3):290-300.

8 Kramer L, Jordan B, Druml W, et al. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients-a prospective multicenter study[J].Crit Care Med, 2007, 35(4):1099-1104.

9 Vincent J, Moreno R.Clinical review: Scoring systems in the critically ill[J].Crtical Care, 2010, 14(2):207.

10 周杰,刘文明,许峥嵘,等.脓毒症相关胆汁淤积性肝功能障碍的回顾性研究[J].中国中西医结合急救杂志, 2018, 25(4):346-350.

(收稿日期 2018-10-09)

(本文编辑 蔡华波)