



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.05.009

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.05.009

· 论著 ·

感染对肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者预后的影响

秦榕 陈思瑾 黄芸 张志波 姜华 黄维康 王辉

[摘要] **目的** 探讨感染对肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血(GEVB)患者生存预后的影响。**方法** 收集 256 例肝硬化 GEVB 患者的临床资料,包括肝硬化病因、病史、合并症、实验室指标、内镜治疗情况、 β 受体阻滞剂使用情况、Child-Pugh 分级等,计算终末期肝病模型(MELD)评分。根据预后将患者分为生存组(169 例)和死亡组(87 例),比较两组患者的临床资料,采用 COX 多因素回归分析肝硬化 GEVB 患者生存预后的影响因素。再根据是否发生感染将其分为感染组(82 例)和非感染组(174 例),比较两组患者的生存情况,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析感染与预后的关系。**结果** 死亡组中合并糖尿病、感染、腹腔积液及 Child-Pugh 分级为 C 级患者比例及 MELD 评分、国际标准化比值(INR)明显高于生存组,接受内镜治疗患者比例低于生存组($P < 0.05$)。糖尿病、感染、Child-Pugh 分级为 B 和 C 级、MELD 评分较高是影响肝硬化 GEVB 患者生存预后的独立危险因素($P < 0.05$),其中感染组相对于非感染组生存时间的 HR 值为 1.687($P = 0.024$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,感染组生存期明显短于非感染组(23.06 个月比 30.47 个月, $P < 0.001$)。**结论** 感染是影响肝硬化 GEVB 患者生存预后的独立危险因素,合并感染的患者生存时间缩短。

[关键词] 感染; 食管胃底静脉曲张破裂出血; 预后

[中图分类号] R575.2

[文献标识码] A

Influence of infection on the prognosis of esophagogastric varices bleeding patients with liver cirrhosis Qin Rong, Chen Sijing, Huang Yun, Zhang Zhibo, Jiang Hua, Huang Weikang, Wang Hui.

Department of Gastroenterology, Yun'an Hospital of Kunming City, Kunming 650051, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of infection on survival prognosis of esophagogastric varices bleeding(GEVB) patients with liver cirrhosis. **Methods** Clinical data of 256 GEVB patients with liver cirrhosis were collected, including etiology of liver cirrhosis, medical history, comorbidities, laboratory indicators, endoscopic treatment, β -receptor blocker usage, Child-Pugh classification, and model for end-stage liver disease(MELD) scores were calculated. According to the prognosis, the patients were divided into survival group(169 cases) and death group(87 cases). The clinical data of the two groups were compared, and COX multivariate regression was used to analyze the factors affecting the prognosis of GEVB patients with liver cirrhosis. According to whether infection occurred, they were divided into infection group(82 cases) and non-infection group(174 cases). The survival conditions of the two groups were compared, and the Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between infection and prognosis. **Results** The proportion of patients with diabetes, infection, peritoneal effusion, Child-Pugh classification(C) and MELD score, INR in the death group were significantly higher than those in the survival group, and the proportion of patients receiving endoscopic treatment was lower than that in the survival group($P < 0.05$). Diabetes, infection, Child-Pugh classification(B, C), and higher MELD score were the independent risk factors affecting the survival and prognosis of GEVB patients with liver cirrhosis($P < 0.05$). HR of the survival time in the infected group to the non-infected group was 1.687($P = 0.024$). Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the survival time of the infected group was statistically shorter than that of the non-infected group(23.06 months vs. 30.47 months, $P < 0.001$). **Conclusion** Infection is an independent risk factor affecting the survival and prognosis of GEVB patients with liver cirrhosis, and the survival time of patients with infection is shortened.

[Key words] Infection; Esophagogastric variceal bleeding; Prognosis

基金项目:云南省科技厅科技计划项目(昆医联合专项)(202001AY070001-266);昆明市卫生科技人才培养项目[2019-sw(后备)-05];昆明市卫生健康委员会卫生科研课题项目(2019-03-10-001, 2020-03-03-111, 2020-03-03-113)

作者单位:650051 云南省昆明市延安医院消化内科

通讯作者:王辉, E-mail: weihool@126.com

肝硬化是临床上常见的慢性肝病,晚期由于合并各种并发症,病死率较高。研究表明,有 35% ~ 66% 的肝硬化患者在消化道出血早期的 5 ~ 7 天并发细菌感染^[1],出现感染会导致病情恶化,增加治疗难度,严重影响患者预后。我们通过分析感染对肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血(GEV B)患者预后的影响,以期为指导临床治疗和改善患者预后提供依据。

对象与方法

1. 对象:2016 年 5 月 ~ 2019 年 5 月我院收治的随访信息完整的肝硬化 GEV B 患者 256 例,男 162 例,女 94 例,年龄 24 ~ 83 岁,平均年龄(56.41 ± 14.32)岁。肝硬化诊断标准^[2]:(1)有慢性病毒性肝炎及长期饮酒等病史;(2)肝脏质地坚硬且有结节感;(3)临床表现包括门脉高压和肝功能减退;(4)有肝功能异常。所有患者通过胃镜检查明确有食管或胃底静脉曲张,当胃镜检查有以下情况之一时,即诊断为食管胃底静脉曲张出血^[3]:(1)静脉曲张有活动性出血;(2)曲张静脉表面有“白色血栓头”;(3)曲张静脉上覆血凝块或无其他潜在出血原因的静脉曲张。满足以下任意 1 项标准诊断为感染:(1)血白细胞及中性粒细胞升高;(2)降钙素原升高;(3)病原学检测发现病原微生物;(4)影像学检查发现阳性病灶。排除有严重的心、脑、肺等器质性病变或恶性肿瘤的患者。本研究通过我院伦理委员会审核批准。

2. 方法:通过查阅病历资料收集患者信息,包括性别、年龄、肝硬化病因、病史(糖尿病、高血压)、合并症(感染、肝性脑病、腹腔积液、肾功能衰竭)、实验室检查指标[白蛋白(Alb)、总胆红素(TBil)、血肌酐、国际

标准化比值(INR)]、内镜治疗情况、β 受体阻滞剂使用情况、Child-Pugh 分级,并计算终末期肝病模型(MELD)评分。Child-Pugh 分级包含肝性脑病、血清胆红素、腹腔积液、凝血酶原时间及血清白蛋白浓度 5 项指标,每个指标根据不同情况按 1、2、3 分记分后相加,总分最低为 5 分,最高为 15 分,再根据评分结果将肝功能分为 A、B、C 3 级,得分越高,提示肝脏储备功能越差。MELD 评分 = 3.8 × ln[TBil (mg/dl)] + 11.2 × ln(INR) + 9.6 × ln[血肌酐 (mg/dl)] + 6.4 × 病因(胆汁性或酒精性为 0,其他为 1)^[4]。根据预后将患者分为生存组(169 例)和死亡组(87 例),比较两组患者的临床资料;再根据是否发生感染分为感染组(82 例)和非感染组(174 例),比较两组患者的生存情况。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 COX 多因素回归分析肝硬化 GEV B 患者生存预后的影响因素。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析感染与预后之间的关系。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 死亡组和生存组患者临床资料比较:死亡组中合并糖尿病、感染、腹腔积液及 Child-Pugh 分级为 C 级患者比例及 MELD 评分、INR 均明显高于生存组,接受内镜治疗患者比例低于生存组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

2. 肝硬化 GEV B 患者生存预后的影响因素分析:COX 多因素回归分析结果显示,糖尿病、感染、Child-

表 1 死亡组和生存组患者临床资料比较[例,(%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	糖尿病	高血压	病因			
						酒精性肝病	乙型病毒性肝炎	丙型病毒性肝炎	其他
死亡组	87	62/25	57.16 ± 14.57	28(32.18)	14(16.09)	19(21.84)	36(41.38)	24(27.59)	8(9.20)
生存组	169	100/69	55.52 ± 14.10	27(15.98)	38(22.49)	35(20.71)	84(49.70)	36(21.30)	14(8.28)
χ^2/t 值		3.615	0.872	8.944	0.145			1.907	
<i>P</i> 值		0.057	0.384	0.003	0.228			0.592	
组别	例数	感染	Child-Pugh 分级			腹腔积液	肝性脑病	肾功能衰竭	
			A 级	B 级	C 级				
死亡组	87	44(50.58)	8(9.20)	25(28.74)	54(62.07)	78(89.66)	15(17.24)	20(22.99)	
生存组	169	38(22.49)	97(57.40)	58(34.32)	14(8.28)	125(73.96)	32(18.94)	24(14.20)	
χ^2/t 值		20.815	95.634	8.613	0.110		3.116		
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.003	0.740		0.078		
组别	例数	接受内镜 治疗	使用 β 受体 阻滞剂	MELD 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	TBil (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	INR ($\bar{x} \pm s$)	Alb (g/L, $\bar{x} \pm s$)	血肌酐 (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	
死亡组	87	49(56.32)	25(28.74)	18.56 ± 3.44	31.86 ± 14.91	1.70 ± 0.42	29.18 ± 6.15	85.43 ± 54.46	
生存组	169	119(70.41)	40(23.67)	16.46 ± 3.50	29.80 ± 11.92	1.59 ± 0.38	30.02 ± 6.20	79.55 ± 33.97	
χ^2/t 值		5.056	0.778	4.575	1.203	2.105	1.043	3.120	
<i>P</i> 值		0.025	0.378	<0.001	0.230	0.036	0.298	0.067	

Pugh 分级为 B 和 C 级、MELD 评分较高是影响肝硬化 GEVB 患者生存预后的独立危险因素 ($P < 0.05$), 其中感染组相对于非感染组生存时间的 HR 值为 1.687 (95% CI 1.071 ~ 2.658, $P = 0.024$)。见表 2。

表 2 肝硬化 GEVB 患者预后影响因素的 COX 多因素回归分析

因素	B 值	S. E.	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
糖尿病	0.719	0.240	8.996	0.003	2.053	1.283 ~ 3.285
感染	0.523	0.232	5.088	0.024	1.687	1.071 ~ 2.658
Child-Pugh 分级						
A 级	-	-	-	-	1.000	-
B 级	1.467	0.407	12.966	<0.001	4.335	1.951 ~ 9.633
C 级	2.514	0.390	41.485	<0.001	12.351	5.748 ~ 26.541
腹腔积液	0.539	0.357	2.280	0.131	1.715	0.852 ~ 3.453
内镜治疗	-0.345	0.221	2.446	0.118	0.708	0.459 ~ 1.091
MELD 评分	0.107	0.031	12.022	0.001	1.113	1.048 ~ 1.183
INR	0.346	0.243	2.030	0.154	1.413	0.878 ~ 2.274

3. 感染组和非感染组患者生存情况比较: 感染组患者的生存期为 20.01 ~ 26.11 个月, 中位生存期为 23.06 个月; 非感染组患者的生存期为 28.86 ~ 32.07 个月, 中位生存期为 30.47 个月。感染组患者生存期明显短于非感染组 ($P < 0.001$)。见图 1。

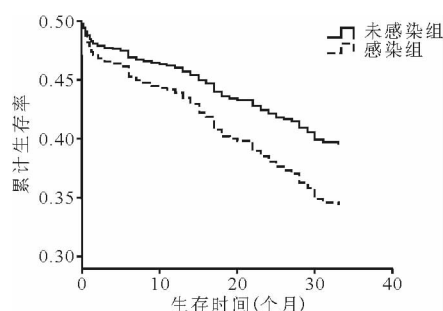


图 1 感染组和非感染组患者生存曲线

4. 不同感染部位死亡情况: 感染部位死亡率最高为败血症 (14 例), 其次为呼吸道感染 (12 例)、腹腔感染 (10 例)、泌尿道感染 (4 例)、胃肠道感染 (2 例)、其他部位感染 (2 例)。

讨 论

GEVB 是肝硬化患者的严重并发症之一, GEVB 患者也可能发生其他并发症, 如低血容量性休克、感染或肝衰竭。当出现感染, 尤其是吸入性肺炎和败血症时, 会加剧患者肝功能恶化, 同时体内大量病原体繁殖, 导致一系列炎症反应, 严重时全身多个脏器受损, 引发多脏器功能衰竭^[5], 最终导致死亡。尽管在过去 20 年中, 学者们对门静脉高压症的病理生理认识有所提高, 但肝硬化 GEVB 患者的死亡率仍然很高, 约为 20%^[6]。Augustin 等^[7] 研究表明, 与食管静脉曲张破

裂出血发生后 6 周内的死亡风险相关因素包括 Child-Pugh 分级、MELD 评分、肾衰竭、细菌感染。本研究对肝硬化 GEVB 患者的死亡风险因素进行分析发现, 感染是影响其生存预后的独立危险因素之一, 合并感染相对于未合并感染患者生存时间的 HR 值为 1.687, 合并感染患者死亡率高达 53.66%, 且生存时间明显缩短。本研究还发现 Child-Pugh 分级为 B、C 级和 MELD 评分较高也是影响肝硬化 GEVB 患者生存预后的独立危险因素。有研究结果显示, Child-Pugh 分级为 B、C 级患者容易发生感染, 从而进一步加重肝功能恶化, 导致患者预后更差^[8], 与本研究结果一致。

有文献报道, 20% 的消化道出血住院患者存在细菌感染^[9], 而肝硬化消化道出血患者细菌感染的发生率更高, 达 30% ~ 60%^[9-10]。本研究结果显示, 肝硬化患者如出现 GEVB, 其感染发生率高达 32.03%。分析原因可能是: (1) 在静脉曲张破裂出血发生时, 肝内 Kupffer 细胞的杀伤力及肝脏蛋白质合成能力均下降, 患者机体免疫力及对病原体的抵抗能力下降^[11], 且胃肠道黏膜供血不足, 屏障功能下降, 肠道内残留的淤血为细菌繁殖提供了良好环境, 这些细菌可以通过肠道屏障进入腹腔、淋巴液甚至血液中, 引发患者感染相关症状; (2) 侵袭性操作如内镜下治疗在一定程度上会破坏黏膜的完整性, 为病原菌入侵提供了通路, 进而增加感染发生率。此外, 感染也会诱发肝硬化相关并发症的发生, 如 GEVB, 其原因是肝硬化时, 细菌易穿透肠壁, 进入门静脉系统或体循环, 形成菌血症和内毒素血症^[12], 从而引起炎症细胞因子大量分泌, 干扰全身和内脏血液动力学, 导致门静脉压力升高和凝血功能障碍加重, 加剧肝功能恶化, 最终导致静脉曲张破裂出血^[13]。除血流动力学不稳定外, 细菌感染还会加重食管胃静脉曲张的严重程度并增加再出血率^[10], 这也是合并细菌感染会增加肝硬化 GEVB 患者死亡率的主要原因。

目前有研究显示, 肝硬化 GEVB 合并败血症的患者 6 周死亡率最高, 其次是合并肺炎和自发性腹膜炎者^[14]。本研究收集的病例为近 3 年死亡的患者, 结果表明, 败血症仍然是引起高死亡率的合并症。

综上所述, 合并感染对肝硬化 GEVB 患者的生存率、长期预后影响较大。为减少肝硬化 GEVB 患者并发感染, 临床医生应加强宣教, 保护易感人群, 防止长期卧床造成呼吸道分泌物的聚积。如出现感染, 应根据药敏试验和临床经验选择敏感抗生素以控制感染, 改善患者生存预后。

参 考 文 献

- [1] Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013 [J]. J Hepatol, 2014, 60(6): 1310-1324.
- [2] Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012 [J]. Hepatology, 2013, 57(4): 1651-1653.
- [3] 周光文, 杨连粤. 肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识 (2015) [J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(10): 1086-1090.
- [4] Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD) [J]. Hepatology, 2007, 45(3): 797-805.
- [5] Kai Y, Zishu G, Shihe G, et al. Changes in Red Blood Cell Distribution Width is Associated with Liver Function Parameters and Prognosis in Patients with Chronic HBV Liver Disease [J]. Clin Lab, 2016, 62(11): 2197-2202.
- [6] Roberto DF, Baveno VF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension [J]. J Hepatol, 2015, 63(3): 743-752.
- [7] Augustin S, Muntaner L, Altamirano JT, et al. Predicting early mortality after acute variceal hemorrhage based on classification and regression tree analysis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009, 7(12): 1347-1354.
- [8] Tandon P, Abraldes JG, Keough A, et al. Risk of Bacterial Infection in Patients With Cirrhosis and Acute Variceal Hemorrhage, Based on

- Child-Pugh Class, and Effects of Antibiotics [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(6): 1189-1196.
- [9] Lee SW, Lee TY, Chang CS, et al. Independent factors associated with early outcome in Chinese cirrhotic patients after cessation of initial esophageal variceal hemorrhage [J]. J Clin Gastroenterol, 2010, 44(6): e123-e127.
- [10] Zuo-Hua G, Chen-Chi T, Kuo-Chih T, et al. The effect of bacterial infections in cirrhotic patients with esophageal variceal bleeding [J]. Ann Hepatol, 2014, 13(3): 364-369.
- [11] Wu H, Chen L, Sun Y, et al. The role of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in predicting spontaneous bacterial peritonitis in patients with advanced liver cirrhosis [J]. Pak J Med Sci, 2016, 32(6): 1484-1488.
- [12] 郑娟红, 黄智铭, 贾杰. 早期应用抗生素对肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者预后的影响 [J]. 临床内科杂志, 2014, 31(6): 399-400.
- [13] Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, et al. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome [J]. J Hepatol, 2009, 51(3): 475-482.
- [14] Mattias M, Simona B, Philipp S, et al. Proton pump inhibitor intake neither predisposes to spontaneous bacterial peritonitis or other infections nor increases mortality in patients with cirrhosis and ascites [J]. PLoS One, 2014, 9(11): e110503.

(收稿日期: 2020-01-17)

(本文编辑: 张一冰)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.05.010

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.05.010

· 病例报告 ·

自发缓解的间歇性皮质醇增多症一例

李静宜 刘龚孜子 李红梅

[关键词] 皮质醇增多症; 间歇性; 自发缓解

[中图分类号] R586 [文献标识码] B

患者,女,76岁,因“体重增加2年,多毛伴夜尿增加半年”于2019年6月21日入院。患者2年前无明显诱因出现体重增加,2年内体重增加10 kg,未予以重视及诊治。1年前行体格检查发现血压升高,最高血压150/90 mmHg,无头晕、头痛及颈部板紧感,应用培唑普利达帕胺4 mg/1.25 mg 每日1次口服降压治疗,平日血压波动在110~130/70~80 mmHg;半年前患者自觉面部肿胀,脸变圆,额头及面颊两侧出现小毳毛,伴口干、多饮、每天饮水量3 000 ml,尿量与饮水量相当,夜尿增加,每晚3~4次,无尿频、尿急、尿痛;自觉乏力,双下肢浮肿,活动后加重。为明确诊治来我院门诊就诊,辅助检查结果:血钾1.97 mmol/L(3.50~5.30 mmol/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),碳酸氢盐34.6 mmol/L(22.0~29.0 mmol/L),促肾上腺皮质激素(ACTH)138.7 ng/L(7.2~63.4 ng/L),皮质醇>1 655 nmol/L(118~686 nmol/L),门诊以“ACTH依赖性皮质醇增多症”收入院。患者既往身体健康,无肝炎、结核病史;无手术、外伤史;无烟

酒不良嗜好;孕1产1,47岁绝经,无绝经后不规则阴道流血史;丈夫和女儿身体健康。入院体格检查:T 36.5℃,P 54次/分,R 20次/分,Bp 130/70 mmHg,身高156 cm,体重60 kg,BMI 24.7 kg/m²;神志清楚,精神尚可,面部圆润,额头及两侧可见小毳毛,锁骨上脂肪垫增厚;双肺呼吸音增粗,未闻及干湿啰音;心率54次/分,心律齐,各瓣膜听诊区未闻及明显杂音;腹软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未触及;双下肢中度凹陷性水肿。辅助检查:血常规:WBC计数12.06×10⁹/L(3.50~9.50×10⁹/L),中性粒细胞计数10.66×10⁹/L(1.80~6.30×10⁹/L),中性粒细胞比值88.4%(40.0%~75.0%),Hb 129 g/L(115~150 g/L),PLT计数287×10⁹/L(125~350×10⁹/L);电解质:血钾1.57 mmol/L,血钠144 mmol/L(137~147 mmol/L),碳酸氢盐37.5 mmol/L(22.0~29.0 mmol/L);肿瘤筛查:癌胚抗原3.41 ng/ml(<3.40 ng/ml),神经特异性烯醇化酶17.82 ng/ml(<16.30 ng/ml),细胞角蛋白19的可溶性片段(Cyfra21-1)4.27 ng/ml(<3.30 ng/ml);凝血功能、肝肾功能、血糖、甲状腺功能、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、C反应蛋白、降钙素原均正常;HBV、HCV、HIV及梅毒检