

血清胆红素水平对脓毒血症患者预后的临床意义

恩施土家族苗族自治州中心医院 朱卫华 覃煜 王成中*,恩施 445000

关键词 脓毒血症;胆红素;死亡率

中图分类号 R631+.3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190318

报道显示黄疸、肝功能损伤与脓毒血症存在明显的相关性,脓毒血症会诱导胆汁淤积引发高胆红素血症^[1];其诱导机制可能与微生物分泌产物的毒性及宿主对感染的反应相关。早期也报道了脓毒血症患者会发生高胆红素血症风险。

研究发现严重脓毒血症及脓毒症休克患者在 72 h 内出现胆红素水平的升高,患者死亡率也会随之上升^[2]。脓毒血症患者血清中胆红素及炎症指标明显升高,并且胆红素水平与器官衰竭评分呈明显的正相关^[3]。Jenniskens 等^[4]综述了胆汁酸及胆红素水平的升高与脓毒血症的严重程度密切相关,并且脓毒血症成年患者中,高胆红素血症与患者不良预后关系密切^[5,6]。本文探讨胆红素含量与脓毒血症、脓毒症休克患者预后(死亡率、重症监护时间)的关系,报道如下。

资料与方法

一般资料 回顾性收集 2015 年 1 月~2017 年 6 月恩施土家族苗族自治州中心医院重症医学科 268 例脓毒血症患者的临床资料,年龄 18~72 岁。脓毒血症诊断依据《2001 年国际脓毒血症定义会议关于脓毒症诊断的新标准》:患者存在 2 个或多个器官障碍引起的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)(已知或怀疑的感染和器官功能衰竭)。排除标准患有肝硬化、淤胆型肝炎、溶血症、继发性肝癌及前 30 d 患者的胆红素含量 > 2 mg/dL。本研究经过医院伦理委员会的批准。

临床资料 收集脓毒血症患者的人口统计学资料、身体质量指数、生化指标、特异性治疗(呼吸机使用情况)等信息。根据 72 h 内血清胆红素含量将患者分为 3 组,即胆红素 ≤ 1 mg/dL 组(A 组)、1~2 mg/dL 组(B 组)及 ≥ 2 mg/dL 组(C 组),其中 A 组为正常组, B 组和 C 组为高胆红素血症组。记录患

者被诊断为脓毒血症 48 h 内使用血管加压药和呼吸机情况;诊断为脓毒血症 72 h 内采用急性生理和慢性健康评分 II (acute physiological and chronic health rating, APACHE II) 对患者的疾病严重程度进行评估。急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS) 诊断标准为急性起病, 双肺浸润的氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 200, 并无血压的升高。急性肾损伤诊断采用 RIFLE 标准^[6], 精神错乱采用 ICU 病房的错乱评估法进行^[7]。记录患者的院内死亡率及监护时间。

统计学处理 采用 IBM SPSS 20.0 统计学软件。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验;分类变量用百分数表示,采用 χ^2 检验。采用方差分析比较所有组间的总体差异, t 检验进行两两比较。由于 ICU 监护时间、血管加压药物使用时间、呼吸机使用时间不符合正态分布,采用中位数表示。采用多变量回归分析风险因素与死亡率的关系,单变量回归分析假定风险因素与死亡率的双变量相关性。采用线性回归分析比较胆红素含量 ≤ 1 mg/dL 与胆红素 > 1 mg/dL 患者组之间 ICU 监护时间、血管加压药使用时间及呼吸机使用时间的差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

临床资料 纳入重症脓毒血症患者 268 例,其中 174 例患者血清胆红素含量 ≤ 1 mg/dL (A 组), 68 例患者胆红素含量在 1~2 mg/dL 之间(B 组), 26 例患者胆红素含量 ≥ 2 mg/dL (C 组)。3 组患者中,年龄、APACHE II 评分、白细胞计数、发热、急性肾损伤、精神错乱、ARDS 及呼吸机使用情况,差异均无统计学意义。3 组患者中男性所占比例、脓毒症休克的例数、接受血管加压药物治疗的例数有统计学差异,见表 1。

影响重症脓毒血症患者死亡率的因素 B 组和 C 组患者死亡率均显著高于 A 组患者;年龄为 46~64 岁和 ≥ 65 岁患者死亡率均显著高于年龄 ≤ 45 岁的患者,见表 2。

* 通信作者:王成中, E-mail: hubei8888xx@126.com

表 1 重症脓毒血症患者一般临床资料

组别	例	胆红素 (mg/dL, $\bar{x} \pm s$)	年龄[例(%)]			男 [例(%)]	肥胖 [例(%)]
			18~45 岁	46~64 岁	≥65 岁		
胆红素≤1 mg/dL	174	0.6 ± 0.2	48 (27.6)	53 (30.4)	73 (42.0)	92 (52.9)	53 (30.5)
胆红素 1~2 mg/dL	68	1.4 ± 0.4	16 (23.6)	23 (33.8)	29 (42.6)	50 (73.5)	24 (35.3)
胆红素≥2 mg/dL	26	4.5 ± 2.1	8 (30.8)	11 (42.3)	7 (26.9)	15 (57.7)	7 (26.9)

组别	例	APACHE≥25 [例(%)]	WBC[例(%)]			发热 [例(%)]
			0~10 000 × 10 ⁹ /L	11~20 000 × 10 ⁹ /L	>20 000 × 10 ⁹ /L	
胆红素≤1 mg/dL	174	28 (16.1)	57 (32.8)	76 (43.7)	41 (23.5)	98 (56.3)
胆红素 1~2 mg/dL	68	13 (19.1)	19 (27.9)	30 (44.2)	19 (27.9)	45 (66.2)
胆红素≥2 mg/dL	26	7 (26.9)	7 (26.9)	14 (53.8)	5 (19.3)	13 (50.0)

组别	例	脓毒血症感染部位[例(%)]						
		泌尿道	肺	皮肤/软 骨组织	腹部	中枢神 经系统	治疗引起	其它
胆红素≤1 mg/dL	174	36 (20.7)	72 (41.4)	20 (11.5)	23 (13.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	22 (12.6)
胆红素 1~2 mg/dL	68	11 (16.1)	28 (41.2)	4 (5.9)	14 (20.6)	1 (1.5)	0 (0.0)	10 (14.7)
胆红素≥2 mg/dL	26	3 (11.5)	9 (34.6)	5 (19.2)	4 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (19.2)

组别	例	急性肾损伤 [例(%)]	精神错乱 [例(%)]	ARDS [例(%)]	脓毒症休克 [例(%)]*	呼吸机使用情况 [例(%)]	血管加压药 [例(%)]*
胆红素≤1 mg/dL	174	71 (40.8)	68 (39.1)	25 (14.4)	66 (37.9)	56 (32.1)	49 (28.4)
胆红素 1~2 mg/dL	68	37 (54.4)	27 (39.7)	16 (23.5)	40 (58.8)	25 (36.7)	32 (47.6)
胆红素≥2 mg/dL	26	14 (53.8)	12 (46.2)	9 (34.6)	18 (69.2)	12 (46.5)	20 (76.4)

注:3 组间比较,*P<0.05

表 2 影响重症脓毒血症患者死亡率的因素

因素	OR (95% CI)	P 值
胆红素(mg/dL)		
≤1	Ref	
1.1~2	3.46 (1.47~10.60)	0.008
≥2	7.49 (1.52~32.50)	0.006
年龄(岁)		
18~45	Ref	
46~64	5.46 (1.13~25.40)	0.041
≥65	13.7 (2.47~67.40)	0.001
性别		
男	Ref	
女	7.41 (2.65~18.40)	0.001
APACHE 评分		
<25	Ref	
≥25	1.04 (1.00~1.21)	0.024
呼吸机使用情况		
未使用	Ref	
使用	4.12 (1.57~10.04)	0.003

影响重症脓毒血症患者在重症监护室里监护时

间的因素 3 组患者在重症监护室里监护的时间分别为 2(1~3)d、5(2~6)d 和 3.5(2~5)d ($P=0.01$),见表 3。多变量调整之后,高胆红素血症组患者在重症监护室停留时间高于胆红素含量正常组患者 1.43 倍(95% CI 1.14~2.13),见表 4。3 组患者使用呼吸机的时间分别为 2(1~3)d、6(3~10)d 和 5(3~8)d ($P=0.009$),见表 3。经多变量调整后,胆红素含量 >1 mg/dL 患者使用呼吸机的时间高于胆红素含量≤1 mg/dL 的患者 2.46 倍(95% CI 2.05~3.74),见表 4。

胆红素浓度对重症脓毒血症患者预后的影响 重症脓毒血症患者中,A、B、C 3 组患者在未调整干扰因素前,患者院内死亡率分别为 13.4%、24.6% 及 51.3%,见表 3。在调整干扰因素后,胆红素含量异常升高患者死亡率明显高于胆红素含量正常的脓毒症患者。B 组患者死亡率为 3.46(95% CI 1.47~10.60)、C 组患者死亡率为 7.49(95% CI 1.52~32.5),均显著高于 A 组患者,见表 3。

表 3 重症脓毒症患者预后

组别	例	死亡率 [例(%)]	ICU 监护时间 (d)	呼吸机使用时间 (d)	血管加压药使用时间 (d)
胆红素≤1 mg/dL	174	23.0(13.4)	2.0(1~3)	2(1~3)	1.5(1~3)
胆红素 1~2 mg/dL	68	17.0(24.6)	5.0(2~6)	6(3~10)	2.0(1~3)
胆红素≥2 mg/dL	26	13.0(51.3)	3.5(2~5)	5(3~8)	2.0(1~4)

表 4 影响重症脓毒血症患者监护时间的因素

因素	OR (95% CI)	P 值
胆红素 (mg/dL)		
≤1	Ref	
>1	1.43 (1.14 ~ 2.13)	0.001
年龄		
18 ~ 45	Ref	
46 ~ 64	1.13 (- 1.093 ~ 1.44)	0.54
≥65	1.04 (- 1.27 ~ 1.23)	0.49
性别		
男	Ref	
女	1.03 (- 1.12 ~ 1.09)	0.85
APACHE II 评分		
<25	Ref	
≥25	1.07 (- 1.09 ~ 1.14)	0.53
呼吸机使用情况		
未使用	Ref	
使用	2.46 (2.05 ~ 3.74)	0.001

讨 论

本研究发现脓毒血症患者中增高的胆红素含量与死亡率升高呈明显相关性。除此之外,胆红素含量升高与重症监护时间、血管加压药使用时间及呼吸机使用时间的延长都有着密切关系。Chand 等^[1]发现脓毒血症诱导高胆红素血症的机制是肝功能障碍及胆汁阻塞;其中胆汁阻塞是由于细胞因子和脂多糖介导的胆汁在基底膜外侧及微管中转运受到抑制。肝功能障碍会伴随着胆红素含量升高;研究发现胆红素具有抗氧化特性,胆红素在清除活性氧(ROS)的过程中自身被转化为胆绿素^[8,9]。胆红素与血红素氧化酶联合作用对 ROS 组织损伤具有保护作用,尤其对需要呼吸机来提供氧的肺部损伤患者^[10,11]。本文发现胆红素含量的升高可作为预测脓毒血症死亡率升高的指标。

研究发现胆红素含量升高与脓毒血症患者需求血管加压药之间存在明显的相关性,而且高胆红素血症患者更易发展为脓毒症休克及需求更长的监护时间,提示脓毒血症患者出现高胆红素时血压不好、病情严重,应给予重视。然而,高胆红素血症和胆红素水平正常的脓毒血症患者之间的 APACHE II 评

分并无显著差异,提示高胆红素可能通过某种独立机制来介导脓毒血症的不良预后,或者通过降低血流速度、诱导微循环障碍、刺激炎症因子产生来促使肝功能损伤^[12]。总体来说,脓毒血症患者死亡率的升高与血清胆红素含量升高密切相关。

参 考 文 献

- 1 Chand N, Sanyal AJ. Sepsis induced cholestasis [J]. Hepatology, 2007,45(1): 230-241.
- 2 Patel JJ, Taneja A, Niccum D, et al. The association of serum bilirubin levels on the outcomes of severe sepsis. [J]. J Intensive Care Med, 2015,30(1):23-29.
- 3 Tutak E, Ozer AB, Demirel I, et al. The relationship between serum bilirubin level with interleukin-6, interleukin-10 and mortality scores in patients with sepsis. [J]. Niger J Clin Pract, 2014,17(4):517-522.
- 4 Jenniskens M, Langouche L, Vanwijngaerden YM, et al. Cholestatic liver (dys)function during sepsis and other critical illnesses [J]. Intensive Care Med, 2016,42(1):16-27.
- 5 Zhai R, Sheu CC, Su L, et al. Serum bilirubin levels on ICU admission are associated with ARDS development and mortality in sepsis [J]. Thorax, 2009,64(9):784-790.
- 6 Bang JY, Lee JB, Yoon Y, et al. Acute kidney injury after infrarenal abdominal aortic aneurysm surgery: a comparison of AKIN and RIFLE criteria for risk prediction [J]. Br J Anaesth, 2014,113(6):993-1000.
- 7 Han JH, Wilson A, Graves AJ, et al. Validation of the confusion assessment method for the intensive care unit in older emergency department patients [J]. Acad Emerg Med, 2014,21(2):180-187.
- 8 Field E, Horst HM, Rubinfeld IS, et al. Hyperbilirubinemia: a risk factor for infection in the surgical intensive care unit [J]. Am J Surg, 2008,195(3):304-307.
- 9 Breimer LH, Mikhailidis DP. Could carbon monoxide and bilirubin be friends as well as foes of the body [J]. Scan J Clin Lab Invest, 2014,70(1):1-5.
- 10 Marshall JC, Cook DJ, Christou NV. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome [J]. Crit Care Med, 2015,23(10):1638-1652.
- 11 Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure [J]. Int Care Med, 2006,22(7):707-710.
- 12 Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study [J]. JAMA, 2003,270(24):2957-2963.

(2017-11-14 收稿 2019-03-28 修回)