

脓毒症合并肝功能损害研究现状

王玉莹^{1,2}, 张悦^{1,2}, 周克兵^{1,3,4}, 颜波⁵, 阳学风^{1,3,4*}

¹南华大学衡阳医学院附属南华医院消化内科, 湖南 衡阳

²上海市普陀区人民医院急诊科, 上海

³湖南省代谢相关脂肪性肝病临床研究中心, 湖南 衡阳

⁴南华大学衡阳医学院附属南华医院全科医疗科, 湖南 衡阳

⁵南华大学衡阳医学院附属第一医院, 重症医学科, 湖南 衡阳

收稿日期: 2023年3月1日; 录用日期: 2023年3月28日; 发布日期: 2023年4月6日

摘要

脓毒症是因感染所导致的一种全身性炎症反应综合征, 具有发病率高、发病机制复杂、病死率高等特点, 是急危重症医学面临的重要临床问题。肝脏是人体免疫、代谢和解毒的重要器官, 也是脓毒症早期易侵入和损伤的器官之一。急性肝损伤可发生在脓毒症的任何阶段, 这也是病情进入多器官功能障碍综合征的重要标志。研究表明, 早期肝功能损害是脓症患者预后的重要预警指标, 早期诊断、干预和治疗, 对于改善脓症患者预后具有重要意义。

关键词

脓毒症, 肝功能损害, 发病机制, 治疗进展

Research Status of Liver Function Damage in Patients with Sepsis

Yuying Wang^{1,2}, Yue Zhang^{1,2}, Keping Zhou^{1,3,4}, Bo Yan⁵, Xuefeng Yang^{1,3,4*}

¹Department of Gastroenterology, The Affiliated Nanhua Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang Hunan

²Emergency Department, Shanghai Putuo District People's Hospital, Shanghai

³Hunan Provincial Clinical Research Center for Metabolic Associated Fatty Liver Disease, Hengyang Hunan

⁴Department of General Practice, The Affiliated Nanhua Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang Hunan

⁵Emergency Department, The First Affiliated Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang Hunan

Received: Mar. 1st, 2023; accepted: Mar. 28th, 2023; published: Apr. 6th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 王玉莹, 张悦, 周克兵, 颜波, 阳学风. 脓毒症合并肝功能损害研究现状[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 5087-5092. DOI: 10.12677/acm.2023.134721

Abstract

Sepsis is a systemic inflammatory syndrome caused by infection. It is characterized by high morbidity, complex pathogenesis and high mortality, and is an important clinical problem faced by acute and critical medicine. Liver is an important organ for human immunity, metabolism and detoxification, and it is also one of the organs easily invaded and damaged in the early stage of sepsis. Acute liver injury can occur at any stage of sepsis and is an important marker for the progression of multiple organ dysfunction syndrome. Studies have shown that early liver function damage is an important predictor of the prognosis of patients with sepsis, and early diagnosis, intervention and treatment of liver function damage are of great significance for improving the prognosis of patients with sepsis.

Keywords

Sepsis, Liver Function Impairment, Pathogenesis, Treatment Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

脓毒症是严重感染、严重创伤、休克、烧伤、外科大手术中的常见并发症[1]，具有发病率高、发病机制复杂、病死率高等特点，是急危重症医学面临的重要临床问题。根据国外流行病学调查显示，每年全世界约有 3150 万脓毒症患者和 1940 万严重脓毒症患者，病死率可达 530 万[2]。近年来，尽管脓毒症的诊疗技术已经取得了显著的进步，但患者的死亡率仍然保持在 25%~30%，脓毒症休克患者的死亡率高达 50% [3]。

肝脏是人体中新陈代谢最活跃的器官，肩负解毒、储存、能量产生、营养转换、激素平衡和凝血等多种功能，在代谢平衡和免疫调控方面中起到重要作用，且其解剖位置独特，肠道微生物群及其代谢物通过循环将细菌、抗原、内毒素等直接送至肝脏，因而肝脏是脓毒症早期极易损伤的一种器官[4]。国内一项针对 320 例住院脓毒症患者的肝功能研究表明[5]，肝损伤往往在脓毒症早期就可出现，是早期的临床表现之一，肝损伤可发生在脓毒症各个阶段，伴有肝损伤的患者往往预后较差。因此，本文旨在论述脓毒症肝功能损伤的发病情况，并对其发病机制和临床治疗进行综述。

2. 脓毒症患者肝功能损害发病情况

肝损伤是脓毒症患者中常见的并发症，研究显示，脓毒症患者中肝功能障碍发生率 34%~46%，肝衰竭发生率 1.3%~22% [6]，临床表现从轻度肝功能异常到严重肝衰竭各不相同，其主要表现有黄疸、低氧性肝炎，以下就这两方面进行论述。

2.1. 黄疸

据报道，脓毒症常导致肝功能异常和黄疸，而以黄疸就诊的危重患者中，脓毒症是仅次于炎症和缺氧的最常见病因[7]。Koskinas [8]等检查了 15 例因脓毒症死亡的患者肝组织，该组患者生前均无明确肝

脏基础疾病, 活检结果显示有 9 例患者存在门静脉和肝小叶炎症, 其余也均存在不同程度的胆汁淤积、胆管增生、胆管或毛细胆管炎。临床具体表现多为结合胆红素升高, 血清碱性磷酸酶升高, 转氨酶也有不同程度升高。

2.2. 低氧性肝炎

缺氧性肝炎是因低血容量和低心输出量导致的低灌注, 从而导致肝组织缺氧, 肝细胞功能出现异常, 多继发于低血容量性、脓毒性休克、急性或充血性心力衰竭以及全身缺氧。缺氧性肝炎在重症脓毒症患者中发病率约 10%, 院内死亡率约 50% [9] [10]。目前学者普遍认为是低氧性肝炎的发病机制有以下几点: ① 肝血流量减少; ② 右心衰竭; ③ 肝动脉血氧含量减少; ④ 肝细胞摄氧功能降低; ⑤ 肝脏缺血再灌注损伤。缺氧性肝炎患者的临床表现除原发病症状以外, 还有部分肝炎症状, 如恶心呕吐、食欲减退、皮肤巩膜黄染、肝区肿胀等。Fuhrmann 等[11]研究发现, 缺氧性肝炎患者中, 典型的肝损伤的临床体征不常见, 肝肿大患者约 50%, 10%~15% 的患者会有黄疸, 脾肿大和静脉曲张很少见。目前, 关于缺氧性肝炎的诊断: ① 心脏、循环或呼吸衰竭; ② 血清转氨酶迅速升高到正常值上限的 20 倍以上; ③ 排除其他引起急性肝细胞坏死的原因, 如急性病毒性或药物性肝炎[12]。

3. 脓毒症患者肝功能损害原因及发病机制

肝损伤可发生在脓毒症的任何阶段, 是病情进入 MODS (multiple organ dysfunction syndrome) 的重要标志, 尽早诊断和尽早治疗脓毒症肝损伤对防治脓毒症至关重要, 因此了解脓毒症患者肝功能损害的发病机制对患者的后续治疗具有积极意义。

3.1. 微循环功能障碍

脓毒症肝功能损害一般是因全身或肝脏局部微循环的异常而引起[13]。在脓毒症早期, 内脏血流灌注是代偿性增加的, 此时肝脏的血流量虽然是充足的, 但由于肝组织细胞需氧量增加和氧摄取利用障碍, 肝细胞却处于持续性低氧状态。当发生脓毒症休克时, 一方面由于平均动脉压的降低, 造成肝动脉血流不足, 另一方面机体为保障脑部等重要器官的血供, 门静脉的血液供应相应减少, 两者造成肝脏双重血供障碍[14]。脓症患者微循环障碍的发生与内皮细胞产生的两种效应相反的血管活性物质, 内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 和一氧化氮(nitric oxide, NO) 失衡有关。作为一种内源性的血管收缩调节因子, ET-1 主要使血管收缩, 而由一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS) 合成的 NO 则主要舒张血管。脓毒症状态下, ET-1/NO 失衡。郭海雷[15]等研究显示, 采用盲肠结扎加穿孔术制备脓毒症模型, 术后 3 h 血清 NO 和 ET-1 即明显升高, ET-1 高度表达, NO 过度产生。ET-1 持续性收缩肝窦和窦后小静脉, 血管直径的缩小直接导致窦内血管阻力增高, 从而使肝脏微循环发生障碍引发肝脏损伤; NO 则麻痹血管, 降低对儿茶酚胺反应性, 使心肌收缩力下降, 血管扩张血压降低, 肝脏血供减少, 从而使肝脏微循环功能障碍加重。当内毒素等进入血液循环中, 使肝脏产生急性微血管障碍, 肝窦内皮细胞肿胀、破坏、功能失调, 粘附因子过度表达, 肝窦壁白细胞和血小板大量聚集, 形成血栓, 降低肝窦内血液循环, 最终使肝窦内血流下降[16] [17]。此外, 内毒素还会损伤肝窦内皮组织细胞, 激活 Kupffer 细胞, 降低粘附分子表达和吞噬功能[18]。

3.2. 炎症细胞因子

在脓毒症肝损伤的发生发展过程中, 炎症因子起了巨大的推动作用。这是由于脓毒症发生时, 各种病原体(包括细菌、病毒、真菌甚至寄生虫等)进入体内, 激活各种信号通路和途径, 从而释放大量的炎症因子, 打破免疫内稳态, 促炎-抗炎平衡失控, 促炎反应过度患者会出现全身炎症反应综合征, 而抗炎

反应过度患者则出现免疫抑制，促炎和抗炎失衡，进而对肝脏造成伤害[19]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是一种重要的抗炎细胞因子，其可通过诱导细胞毒作用而对肝细胞造成损伤，从而可刺激肝细胞释放白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)，此外还可促进中性粒细胞细胞-内皮细胞(polymorphonuclear leukocyte-endothelial cell, PMN-EC)的粘附和中性粒细胞(polymorphonuclear leukocyte, PMN)的移行，以此释放炎症因子和损伤组织器官[20]。作为人体重要的抗炎因子，白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)可抑制炎性免疫应答，可作用于炎症级联反应，并抑制巨噬细胞产生 TNF- α 和 IL-6，因此在一定程度上可发挥保护肝脏的作用[21]。

3.3. 脂质过氧化

在正常机体中，机体存在超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶等内在的自由基清除系统，此时产生少量的自由基并不会使组织和器官出现损伤。而对于脓毒症患者而言，其机体产生的自由基数量远大于人体免疫系统所能承受的范围，故自由基所导致的过氧化反应是脓毒症患者发生肝损伤的机制之一[22]。这是因为自由基属于孤电子对，其会吸引周围细胞分子上的电子，破坏其完整性。对于脂肪细胞而言，当与自由基结合后，组织中的过氧化物含量升高，氧化物的含量和活性降低，从而肝脏部位的免疫力降低，进而使炎症细胞或其它有害物质进入肝脏细胞，危害肝脏[23]。管建慧等[24]研究也指出，通过清除自由基以抑制过氧化，可减轻内毒素对肝的损伤。以上研究都说明了脓毒症肝损伤与氧自由基有关。

4. 脓毒症患者肝损害治疗

随着医疗技术的不断提升，脓毒症合并肝损伤患者的预后得到改善，但其病死率仍居高不下。目前，此类患者的治疗无特效方法，主要依赖早期识别和对症治疗。以下对临床上脓毒症患者合并肝损伤的治疗作一综述。

4.1. 常规治疗

脓毒症合并肝损伤在临床上的治疗主要有病因治疗和液体管理。病因治疗主要是控制原发病灶的感染，液体管理则是针对患者的低灌注状态，尽早实施液体复苏[25]。

4.2. 肠内外营养治疗

机体良好的营养状态对脓毒症的好转与治愈起到重要作用，在低灌注状态下患者消化系统的缺血状态会导致胃肠道粘膜萎缩，屏障功能受损，细菌移位，细菌及内毒素可直接通过门静脉损伤肝脏，由此可见脓毒症肝损伤的治疗在改善低灌注的同时，还应注意肠粘膜屏障的修复[26]。李杨宇婧等[27]研究肠内和肠外营养对脓毒症患者肝损伤的影响，结果显示早期全肠内营养和辅助肠外营养能够促进患者肝功能的恢复，有利于病情的缓解。

4.3. 高压氧

高压氧能迅速缓解组织缺氧状态，还可改善炎症发展进程。刘科等[28]研究显示高压氧能改善大鼠氧化应激损伤，减轻肝组织的炎症损伤。主要原因一方面高压氧能够改善肝脏供血情况，增强肝细胞能量代谢，从而促进产生能量和合成蛋白质，以此改善肝功能，使病变细胞得以快速恢复[29]。另一方面，高压氧能够减轻炎症细胞活化程度，减少氧自由基的释放；同时补充了体内合成抗氧化成分所需的氧供，加速抗氧化成分的合成，从而增强机体自由基清除能力；最后高压氧虽然可能会增加患者机体氧自由基，造成脂质过氧化，但同时能激活机体抗氧化防御系统[30]。

4.4. 乌司他丁

作为一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,乌司他丁抗炎作用好。刘肖君等[31]研究了乌司他丁对脓毒症急性肝损伤患者的影响,结果显示乌司他丁可抑制患者核因子 κ B (NF- κ B)炎症通道,对肝脏起到保护作用。寇夕等[32]研究显示乌司他丁可减轻脂多糖引起的大鼠脓毒症急性肝损伤,通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)通路来发挥其炎症抑制作用。

5. 总结

肝脏是脓毒症早期即易受到侵害和损伤的重要器官之一,脓症患者合并肝损伤是患者预后不良的独立危险因素。脓毒症合并肝损伤的临床主要表现为黄疸和低氧性肝炎,发病机制复杂,各因素之间相互影响。关于脓毒症合并肝损伤患者的治疗临床上尚无特效手段,因此下一步仍需继续深入研究以完善脓毒症合并肝损伤的发病机制及治疗手段,为改善此类患者的预后提供理论依据。

基金项目

- 1) 湖南省创新省建设专项经费(2021SK4031);
- 2) 湖南省卫生和健康生育委员会重点项目(A2017045)。

参考文献

- [1] 赵国桢,郭玉红,李博,等. 中医药防治脓毒症的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1423-1429.
- [2] Fleis, C.C., Scherag, A., Adhikari, N.K., et al. (2016) Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-Treated Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **193**, 259-272. <https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0781OC>
- [3] Mouncey, P.R., Osborn, T.M., Power, G.S., et al. (2015) Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*, **372**, 1301-1311. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500896>
- [4] Ama, A., Mkm, B., Asb, C., et al. (2021) Granisetron Attenuates Liver Injury and Inflammation in a Rat Model of Cecal Ligation and Puncture-Induced Sepsis. *Journal of Pharmacological Sciences*, **147**, 358-366. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2021.08.005>
- [5] 易钊泉,范春. 脓毒症肝损伤的临床研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(2): 199-202.
- [6] Feng, H., Chen, J., Wang, H., et al. (2017) Roflumilast Reverses Polymicrobial Sepsis—Induced Liver Damage by Inhibiting Inflammation in Mice. *Laboratory Investigation*, **97**, 1008-1009. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.59>
- [7] Kortgen, A., Paxian, M., Werth, M., et al. (2009) Prospective Assessment of Hepatic Function and Mechanisms of Dysfunction in the Critically Ill. *Shock*, **32**, 358-365. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e31819d8204>
- [8] Koskinas, J. and Archimandritis, A. (2008) Liver Histology in ICU Patients Dying from Sepsis: A Clinico-Pathological Study. *World Journal of Gastroenterology*, **14**, 1389-1393. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.1389>
- [9] Bellido-Caparó, A., Maria, T.G. et al. (2019) Hypoxic Hepatitis in an Extensive Aortic Dissection: Case Report. *Revista de Gastroenterología del Perú*, **39**, 88-90.
- [10] Strnad, P., Tacke, F., Koch, A., et al. (2017) Liver-Guardian, Modifier and Target of Sepsis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **14**, 55-66. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.168>
- [11] Fuhrmann, V., Jäger, B., Zubkova, A., et al. (2010) Hypoxic Hepatitis—Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Management. *Wiener klinische Wochenschrift*, **122**, 129-139. <https://doi.org/10.1007/s00508-010-1357-6>
- [12] 邱梅红,袁捷. 缺氧性肝炎的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(3): 337-339.
- [13] Charlton, M., Sims, M., Coats, T., et al. (2017) The Microcirculation and Its Measurement in Sepsis. *Journal of the Intensive Care Society*, **18**, 221-227. <https://doi.org/10.1177/1751143716678638>
- [14] 苏宁,栾正刚. 脓毒症合并肝损伤的诊断与治疗研究进展[J]. 中国临床新医学, 2018, 11(3): 294-298.
- [15] 郭海雷,卢才教,刘政军,等. 脓毒症大鼠早期血管内皮和心肌损害及其相关性研究[J]. 中国现代医生, 2018, 56(10): 37-41.
- [16] 瞿泽祥,李刚,等. APN、hs-CRP、ET-1 及 NO 在原发性高血压患者中的检测价值[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2017(14): 68-71.

- [17] Je, J., Kim, H., Park, E.J., *et al.* (2020) Fermentation of Sprouted Ginseng (*Panax ginseng*) Increases Flavonoid and Phenolic Contents to Attenuate Alcoholic Hangover and Acute Liver Injury in Mice. *The American Journal of Chinese Medicine*, **49**, 1-16. <https://doi.org/10.1142/S0192415X21500075>
- [18] 赵利利, 袁东亚, 孙芳云. 肝血窦在内毒素致肝损伤中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(1): 182-184.
- [19] 孙雪东, 严一核, 张亦婷, 等. 血必净对脓毒症肝损伤大鼠氧化应激及炎症状态的影响[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(10): 1255-1259.
- [20] Liu, X., Yang, X., Han, L., *et al.* (2017) Pterostilbene Alleviates Polymicrobial Sepsis-Induced Liver Injury: Possible Role of SIRT1 Signaling. *International Immunopharmacology*, **49**, 50-59. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.05.022>
- [21] Wu, T., Wang, L., An, J., *et al.* (2017) Noninvasive Imaging of Stored Red Blood Cell-Transfusion Aggravating Sepsis-Induced Liver Injury Associated with Increased Activation of M1-Polarized Kupffer Cells. *Shock*, **48**, 459-466. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000867>
- [22] Sarto, M., Tamura, A.S., Alves, V.S., *et al.* (2020) P2X7 Receptor Deletion Attenuates Oxidative Stress and Liver Damage in Sepsis. *Purinergic Signalling*, **16**, 561-572. <https://doi.org/10.1007/s11302-020-09746-7>
- [23] 王湘江, 郑春和, 吕强. 前列地尔对脓毒症急性肝损伤患者炎症反应及肝功能的影响[J]. 中国现代医药杂志, 2018, 20(3): 71-73.
- [24] 管建慧, 易钊泉. 脓毒症肝损伤的致病机制及治疗新进展[J]. 中国急救医学, 2019, 39(6): 601-604.
- [25] Brenner, C., Galluzzi, L., Kepp, O., *et al.* (2013) Decoding Cell Death Signals in Liver Inflammation. *Journal of Hepatology*, **59**, 583-594. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.033>
- [26] Gavin, N.C., Button, E., Castillo, M.I., *et al.* (2018) Does a Dedicated Lumen for Parenteral Nutrition Administration Reduce the Risk of Catheter-Related Bloodstream Infections? A Systematic Literature Review. *Journal of Infusion Nursing*, **41**, 122-130. <https://doi.org/10.1097/NAN.0000000000000270>
- [27] 李杨宇婧, 柏海涛. 肠内和肠外营养对脓症患者肝损伤的保护作用[J]. 中国现代普通外科进展, 2019, 22(9): 717-719.
- [28] 刘科, 田伏洲, 李可洲, 等. 高压氧对模拟高原急性缺氧条件下脓毒症大鼠肝损伤的保护作用[J]. 解放军医学杂志, 2011, 36(2): 64-68.
- [29] 张萍, 张良祥. 高压氧对运动疲劳小鼠肝脏组织抗氧化能力和 ATP 酶代谢的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2018, 44(6): 92-96.
- [30] 刘培, 周青山, 李彬彬, 等. 高压氧对脓毒症大鼠膈肌损伤的保护作用[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2010, 17(2): 107-109.
- [31] 刘肖君, 曾敏, 符秀虹, 等. 乌司他丁抑制 NF- κ B 通路对脓毒症急性肝损伤的保护作用[J]. 肝脏, 2019, 24(8): 918-920.
- [32] 寇夕, 刘虹. 乌司他丁通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶通路治疗大鼠脓毒症急性肝损伤的相关性研究[J]. 中华危重症医学杂志, 2017, 10(5): 309-315.