

· 其他肝病 ·

DOI: 10.12449/JCH240419

慢加急性肝衰竭合并细菌感染患者的临床特征及早期预警指标筛选

毕占虎, 王临旭, 胡海峰, 杜虹, 丁一迪, 杨晓飞, 詹家燚, 胡飞, 余登辉, 徐洪凯, 连建奇
空军军医大学第二附属医院传染科, 西安 710038

通信作者: 连建奇, lianjq@fmmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-5549-7590)

摘要: **目的** 探讨慢加急性肝衰竭(ACLF)合并细菌感染患者的临床特征以及与多重耐药菌感染相关的早期预警指标。**方法** 回顾性选取2010年1月1日—2021年12月31日于空军军医大学第二附属医院就诊的ACLF合并细菌感染患者130例,根据药敏结果分为多重耐药菌感染组($n=80$)与非多重耐药菌感染组($n=50$)。比较两组患者一般资料和实验室检查结果,筛选与多重耐药菌感染相关的早期预警指标。符合正态分布且方差齐的计量资料两组间比较采用Student- t 检验;不符合正态分布或方差不齐的计量资料两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。采用二元Logistic回归和受试者工作特征曲线(ROC曲线)评估预警指标的预测价值。**结果** 130例ACLF合并细菌感染的患者中,痰液(27.7%)是最常见检出标本,其后依次为血液(24.6%)、尿液(18.5%)、腹水(17.7%)等。细菌感染以革兰阴性菌为主(58.5%)。在所有细菌中,大肠埃希菌(18.5%)、肺炎克雷伯菌(14.6%)和屎肠球菌(13.8%)是最常见病原体。革兰阳性菌对红霉素(72.2%)、青霉素(57.4%)、氨苄青霉素(55.6%)、环丙沙星(53.7%)等抗菌药物的耐药率较高,而革兰阴性菌对氨苄青霉素(73.3%)、头孢唑林(50.0%)、头孢吡肟(47.4%)等抗菌药物的耐药率较高。ACLF合并细菌感染患者的多重耐药菌感染率(61.5%)较高。通过比较多重耐药和非多重耐药菌感染患者的临床资料发现,多重耐药菌感染患者的ALT($Z=2.089, P=0.037$)、AST($Z=2.063, P=0.039$)、WBC($Z=2.207, P=0.027$)、单核细胞计数($Z=4.413, P<0.001$)等指标高于非多重耐药患者。二元Logistic回归分析显示,单核细胞计数是多重耐药菌感染的独立危险因素($OR=7.120, 95\%CI: 2.478 \sim 20.456, P<0.001$),预测ACLF合并多重耐药菌感染的ROC曲线下面积为0.686(0.597~0.776)($P<0.001$),最佳截断值为 $0.50 \times 10^9/L$,灵敏度为0.725,特异度为0.400。**结论** ACLF合并细菌感染以革兰阴性菌感染为主,以大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌为常见病原体,临床多重耐药率高。单核细胞计数增高可作为区分多重耐药菌和非多重耐药菌感染的早期预警指标。

关键词: 慢加急性肝功能衰竭; 细菌感染; 抗药性; 多药; 危险因素

Clinical features and early warning indicators of patients with acute-on-chronic liver failure and bacterial infection

BI Zhanhu, WANG Linxu, HU Haifeng, DU Hong, DING Yidi, YANG Xiaofei, ZHAN Jiayi, HU Fei, YU Denghui, XU Hongkai, LIAN Jianqi. (Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, China)

Corresponding author: LIAN Jianqi, lianjq@fmmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-5549-7590)

Abstract: Objective To investigate the clinical features of patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) and bacterial infection and early warning indicators associated with multidrug-resistant infections. **Methods** A retrospective analysis was performed for 130 patients with ACLF and bacterial infection who attended The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University from January 1, 2010 to December 31, 2021, and according to the drug susceptibility results, the patients were divided into multidrug-resistant (MDR) bacterial infection group with 80 patients and non-MDR bacterial infection group with 50 patients. General information and laboratory examination results were compared between the two groups to screen for the early warning indicators associated with MDR bacterial infection. The Student's t -test was used for comparison of normally distributed continuous data with homogeneity of variance between two groups, and the Mann-Whitney U test was used for comparison of non-normally

distributed continuous data or continuous data with heterogeneity of variance between two groups; the chi-square test or the Fisher's exact test was used for comparison of categorical data between two groups. The binary logistic regression analysis and the receiver operating characteristic (ROC) curve were used to assess the predictive value of early warning indicators. **Results** Among the 130 patients with ACLF and bacterial infection, sputum (27.7%) was the most common specimen for detection, followed by blood (24.6%), urine (18.5%), and ascites (17.7%). Bacterial infections were dominated by Gram-negative bacteria (58.5%). Of all bacteria, *Escherichia coli* (18.5%), *Klebsiella pneumoniae* (14.6%), and *Enterococcus faecium* (13.8%) were the most common pathogens. Gram-positive bacteria had a high resistance rate to the antibacterial drugs such as erythromycin (72.2%), penicillin (57.4%), ampicillin (55.6%), and ciprofloxacin (53.7%), while Gram-negative bacteria had a high resistance rate to the antibacterial drugs such as ampicillin (73.3%), ceftazidime (50.0%), and ceftazidime (47.4%). The patients with ACLF and bacterial infection had a relatively high rate of MDR bacterial infection (61.5%). Comparison of clinical data between the two groups showed that compared with the patients with non-MDR bacterial infection, the patients with MDR bacterial infection had significantly higher levels of alanine aminotransferase ($Z=2.089$, $P=0.037$), aspartate aminotransferase ($Z=2.063$, $P=0.039$), white blood cell count ($Z=2.207$, $P=0.027$), and monocyte count ($Z=4.413$, $P<0.001$). The binary logistic regression analysis showed that monocyte count was an independent risk factor for MDR bacterial infection (odds ratio=7.120, 95% confidence interval [CI]: 2.478—20.456, $P<0.001$) and had an area under the ROC curve of 0.686 (95%CI: 0.597—0.776) in predicting ACLF with MDR bacterial infection ($P<0.001$), with the optimal cut-off value of $0.50\times 10^9/L$, a sensitivity of 0.725, and a specificity of 0.400. **Conclusion** ACLF combined with bacterial infections is mainly caused by Gram-negative bacteria, with the common pathogens of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and a relatively high MDR rate in clinical practice. An increase in monocyte count can be used as an early warning indicator to distinguish MDR bacterial infection from non-MDR bacterial infection.

Key words: Acute-On-Chronic Liver Failure; Bacterial Infections; Drug Resistance, Multiple; Risk Factors

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是一种在慢性肝病基础上发生肝功能急性失代偿的临床综合征,其显著特征是肝病进展迅速,常伴发多器官功能衰竭,短期病死率高^[1-3]。许多研究^[4-7]表明,细菌感染(尤其是多重耐药菌感染)是ACLF的主要危险因素,也是影响ACLF患者预后的重要因素之一。全球各地指南均推荐ACLF患者出现感染征象时需尽早行经验性抗菌治疗,并根据药敏结果及时调整药物种类^[1,8]。由于细菌培养的时间较长,如何早期识别多重耐药菌感染对于抗菌治疗十分重要。目前,对于ACLF合并多重耐药菌感染患者的临床特征研究较少,且临床上缺乏能够早期识别多重耐药菌感染的预警指标。本研究旨在通过分析ACLF合并细菌感染患者的临床资料,筛选出能够早期识别多重耐药菌感染的预警指标,为临床诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性选取2010年1月—2021年12月于空军军医大学第二附属医院就诊的ACLF合并细菌感染患者。纳入标准:(1)ACLF诊断符合《肝衰竭诊治指南(2018年版)》^[1];(2)分泌物、体液(胸水、腹水、关节液)、血液、骨髓或组织培养到病原体。排除标准:(1)入

院时已发生原发性肝癌或其他肝脏恶性肿瘤;(2)其他脏器恶性肿瘤;(3)合并严重的肝外器官慢性疾病,包括慢性肾脏疾病、心血管疾病、血液系统疾病、自身免疫性疾病等;(4)肝移植。多重耐药菌^[9]定义:对临床使用的3类或3类以上抗菌药物同时呈现耐药的细菌。

1.2 研究方法 比较多重耐药菌和非多重耐药菌感染患者的实验室检查指标,筛选与多重耐药菌感染相关的早期预警指标。实验室检查指标记录为标本送检当天(前后12 h内)数值。收集患者分泌物、体液(胸水、腹水、关节液)、血液、骨髓或组织培养信息,包括细菌种类、药敏实验结果等。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。使用Shapiro-Wilk检验对连续性变量进行正态性检验。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用Student-*t*检验;不符合正态分布或方差不齐的计量资料以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney *U*检验。计数资料两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。采用二元Logistic回归和受试者工作特征曲线(ROC曲线)评估预警指标的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACLF合并细菌感染患者的总体情况 共纳入ACLF患者571例,其中ACLF合并细菌感染患者269例(47.1%)。ACLF合并细菌感染患者中,单一部位感染患者230例(85.5%),多部位感染患者39例(14.5%)。常见的感染部位包括:呼吸道感染206例(76.6%),腹腔感染53例(19.7%),血流感染32例(11.9%),泌尿道感染27例(10.0%),胆道感染17例(6.3%),皮肤软组织感染11例(4.1%),肠道感染9例(3.3%)。根据分泌物、体液(胸水、腹水、关节液)、血液、骨髓或组织培养结果进一步筛选,共有130例ACLF合并细菌感染的患者数据纳入本研究队列。

2.2 不同标本的细菌种类和分布 痰液(36例,27.7%)是最常见检出标本,其后依次为血液(32例,24.6%)、尿液(24例,18.5%)、腹水(23例,17.7%)、胆汁(14例,10.8%)和骨髓(1例,0.8%)。痰液培养最常见的细菌为肺炎克雷伯菌(27.8%),血液和腹水培养最常见的细菌均为大肠埃希菌(28.1%、30.4%),尿液培养最常见的为尿肠球菌(58.3%),而胆汁培养最常见的细菌为大肠埃希菌和阴沟肠杆菌(均为14.3%)。在所有细菌种类中,革兰阴性菌感染(58.5%)占比高于革兰阳性菌感染(41.5%)。革兰阳性菌中最常见的细菌为尿肠球菌

(13.8%),革兰阴性菌中最常见的细菌为大肠埃希菌(18.5%)和肺炎克雷伯菌(14.6%)(表1)。

2.3 多重耐药菌与非多重耐药菌耐药情况比较 130例ACLF合并细菌感染患者中,多重耐药菌感染患者(61.5%)占比高于非多重耐药菌感染患者(38.5%)。多重耐药菌对许多抗菌药物的耐药率显著高于非多重耐药菌(表2)。革兰阳性菌中,多重耐药菌对红霉素、青霉素、氨苄青霉素、环丙沙星、左旋氧氟沙星等抗菌药物的耐药率均高于非多重耐药菌,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)(表3)。革兰阴性菌中,多重耐药菌对氨苄青霉素、头孢唑林、头孢吡肟、头孢他啶、环丙沙星、庆大霉素等抗菌药物的耐药率均高于非多重耐药菌(P 值均 <0.05)(表4)。

2.4 多重耐药菌感染危险因素分析 多重耐药组和非多重耐药组在年龄、性别、肝病病因、既往病史、并发症等方面比较,差异均无统计学意义。两组患者实验室指标比较发现,多重耐药组患者的ALT、AST、WBC、单核细胞计数和HGB均高于非多重耐药组,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)(表5)。二元Logistic回归分析显示,单核细胞计数是多重耐药菌感染的独立危险因素($OR=7.120, 95\%CI: 2.478 \sim 20.456, P<0.05$)。ROC曲线分析显示,应用单核细胞计数预测ACLF合并多重耐药菌感染的ROC曲线下面积为0.686(0.597~0.776)($P<0.001$),最佳截断值为 $0.50 \times 10^9/L$,灵敏度为0.725,特异度为0.400。

表1 ACLF合并细菌感染患者标本检出细菌分布

Table 1 Distribution of bacteria detected in specimens of patients with ACLF and bacterial infection

细菌种类	痰液(例)	血液(例)	尿液(例)	腹水(例)	胆汁(例)	骨髓(例)	合计[例(%)]
革兰阳性菌	5	14	18	10	6	1	54(41.5)
尿肠球菌	0	1	14	2	1	0	18(13.8)
人葡萄球菌	0	3	0	0	0	1	4(3.1)
耐甲氧西林表皮葡萄球菌	1	1	1	0	1	0	4(3.1)
溶血葡萄球菌	2	0	0	0	1	0	3(2.3)
金黄色葡萄球菌	0	2	1	0	0	0	3(2.3)
肺炎链球菌	0	1	0	0	0	0	1(0.8)
其他	2	6	2	8	3	0	21(16.2)
革兰阴性菌	31	18	6	13	8	0	76(58.5)
大肠埃希菌	1	9	5	7	2	0	24(18.5)
肺炎克雷伯菌	10	6	1	2	0	0	19(14.6)
嗜麦芽黄单胞菌	4	0	0	1	0	0	5(3.8)
鲍曼/溶血不动杆菌	4	0	0	0	1	0	5(3.8)
流感嗜血杆菌	4	0	0	0	0	0	4(3.1)
阴沟肠杆菌	1	0	0	0	2	0	3(2.3)
其他	7	3	0	3	3	0	16(12.3)

表2 ACLF合并细菌感染患者多重耐药菌与非多重耐药菌耐药情况比较

Table 2 Comparison of MDR and non-MDR bacterial resistance of patients with ACLF and bacterial infection

药物	合计(n=130)	多重耐药组(n=80)	非多重耐药组(n=50)	统计值	P值
氨苄青霉素[例(%)]	86(66.2)	61(76.3)	25(50.0)	$\chi^2=9.469$	0.002
环丙沙星[例(%)]	64(49.2)	59(73.8)	5(10.0)	$\chi^2=50.031$	<0.001
庆大霉素[例(%)]	57(43.8)	50(62.5)	7(14.0)	$\chi^2=29.396$	<0.001
甲氧苄啶/磺胺甲噁唑[例(%)]	52(40.0)	51(63.8)	1(2.0)	$\chi^2=46.346$	<0.001
左旋氧氟沙星[例(%)]	51(39.2)	47(58.8)	4(8.0)	$\chi^2=31.147$	<0.001
头孢唑林[例(%)]	42(32.3)	32(40.0)	10(20.0)	$\chi^2=5.628$	0.018
头孢曲松[例(%)]	40(30.8)	32(40.0)	8(16.0)	$\chi^2=8.320$	0.004
红霉素[例(%)]	39(30.0)	34(42.5)	5(10.0)	$\chi^2=15.476$	<0.001
头孢吡肟[例(%)]	36(27.7)	33(41.3)	3(6.0)	$\chi^2=17.374$	<0.001
四环素[例(%)]	34(26.2)	33(41.3)	1(2.0)	$\chi^2=22.553$	<0.001
青霉素[例(%)]	33(25.4)	27(33.8)	6(12.0)	$\chi^2=7.685$	0.006
哌拉西林[例(%)]	25(19.2)	23(28.8)	2(4.0)	$\chi^2=10.593$	0.001
绿林可霉素[例(%)]	17(13.1)	17(21.3)	0(0.0)		<0.001 ¹⁾
亚胺培南[例(%)]	17(13.1)	9(11.3)	8(16.0)	$\chi^2=0.611$	0.435
美罗培南[例(%)]	15(11.5)	9(11.3)	6(12.0)	$\chi^2=0.017$	0.896
利福平[例(%)]	15(11.5)	15(18.8)	0(0.0)		<0.001 ¹⁾
厄他培南[例(%)]	11(8.5)	6(7.5)	5(10.0)	$\chi^2=0.248$	0.618
链霉素[例(%)]	10(7.7)	10(12.5)	0(0.0)		0.007 ¹⁾
万古霉素[例(%)]	4(3.1)	3(3.8)	1(2.0)	$\chi^2=0.002$	0.968

注:1)Fisher检验。

表3 ACLF合并革兰阳性菌感染患者多重耐药菌与非多重耐药菌耐药情况比较

Table 3 Comparison of MDR and non-MDR bacterial resistance of patients with ACLF and gram-positive bacterial infection

药物	合计(n=54)	多重耐药组(n=37)	非多重耐药组(n=17)	统计值	P值
红霉素[例(%)]	39(72.2)	34(91.9)	5(29.4)	$\chi^2=22.666$	<0.001
青霉素[例(%)]	31(57.4)	27(73.0)	4(23.5)	$\chi^2=9.712$	0.002
氨苄青霉素[例(%)]	30(55.6)	25(67.6)	5(29.4)	$\chi^2=6.868$	0.009
环丙沙星[例(%)]	29(53.7)	27(73.0)	2(11.8)	$\chi^2=15.176$	<0.001
左旋氧氟沙星[例(%)]	22(40.7)	20(54.1)	2(11.8)	$\chi^2=6.966$	0.008
庆大霉素[例(%)]	22(40.7)	22(59.5)	0(0.0)		<0.001 ¹⁾
头孢曲松[例(%)]	20(37.0)	18(48.6)	2(11.8)	$\chi^2=5.306$	0.021
甲氧苄啶/磺胺甲噁唑[例(%)]	18(33.3)	17(45.9)	1(5.9)	$\chi^2=6.707$	0.010
绿林可霉素[例(%)]	17(31.5)	17(45.9)	0(0.0)		<0.001 ¹⁾
利福平[例(%)]	15(27.8)	15(40.5)	0(0.0)		0.002 ¹⁾
四环素[例(%)]	13(24.1)	13(35.1)	0(0.0)		0.001 ¹⁾
链霉素[例(%)]	10(18.5)	10(27.0)	0(0.0)		0.046 ¹⁾
万古霉素[例(%)]	4(7.4)	3(8.1)	1(5.9)	$\chi^2=0.000$	1.000
亚胺培南[例(%)]	2(3.7)	1(2.7)	1(5.9)	$\chi^2=0.000$	1.000
美罗培南[例(%)]	1(1.9)	1(2.7)	0(0.0)		1.000 ¹⁾

注:1)Fisher检验。

表4 ACLF合并革兰阴性菌感染患者多重耐药菌与非多重耐药菌耐药情况比较

Table 4 Comparison of MDR and non-MDR bacterial resistance of patients with ACLF and gram-negative bacterial infection

药物	合计(n=76)	多重耐药组(n=43)	非多重耐药组(n=33)	统计值	P值
氨苄青霉素[例(%)]	56(73.7)	36(83.7)	20(60.6)	$\chi^2=5.145$	0.023
头孢唑林[例(%)]	38(50.0)	30(69.8)	8(24.2)	$\chi^2=15.479$	<0.001
头孢吡肟[例(%)]	36(47.4)	33(76.7)	3(9.1)	$\chi^2=31.618$	<0.001
头孢他啶[例(%)]	35(46.1)	25(58.1)	10(30.3)	$\chi^2=5.823$	0.016
环丙沙星[例(%)]	35(46.1)	32(74.4)	3(9.1)	$\chi^2=29.497$	<0.001
庆大霉素[例(%)]	35(46.1)	28(65.1)	7(21.2)	$\chi^2=14.486$	<0.001
甲氧苄啶/磺胺甲噁唑[例(%)]	34(44.7)	34(79.1)	0(0.0)		<0.001 ¹⁾
左旋氧氟沙星[例(%)]	29(38.2)	27(62.8)	2(6.1)	$\chi^2=23.117$	<0.001
哌拉西林[例(%)]	25(32.9)	23(53.5)	2(6.1)	$\chi^2=16.938$	<0.001
四环素[例(%)]	21(27.6)	20(46.5)	1(3.0)	$\chi^2=15.546$	<0.001
头孢呋辛[例(%)]	17(22.4)	14(32.6)	3(9.1)	$\chi^2=4.647$	0.031
亚胺培南[例(%)]	15(19.7)	8(18.6)	7(21.2)	$\chi^2=0.080$	0.777
美罗培南[例(%)]	14(18.4)	8(18.6)	6(18.2)	$\chi^2=0.002$	0.962
厄他培南[例(%)]	11(14.5)	6(14.0)	5(15.2)	$\chi^2=0.022$	0.883

注:1)Fisher检验。

3 讨论

ACLF合并细菌感染常见为自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)^[1]。本研究ACLF合并细菌感染队列中,腹腔感染患者占比低于肺部感染,且腹水培养阳性标本占比仅为17.7%,低于痰液、血液和尿液,可能与临床诊断标准有关^[10-11]。腹水培养虽然可用于确诊SBP,但普通腹水培养阳性率较低,且建议在使用抗菌药物前进行,这在临床实践中较难满足。此外,由于临床上往往根据患者的症状体征、实验室检查和影像学检查诊断SBP,这也可能是造成本研究中腹水培养阳性率低于其他标本的原因。本研究检测出的细菌中,革兰阴性菌种类虽然少于革兰阳性菌,但数量却多于革兰阳性菌,这与既往研究^[12-13]结果相似。此外,本研究详细记录了不同标本检出的主要细菌种类,对于指导临床治疗有一定参考价值。值得注意的是,以往认为肝衰竭患者合并革兰阳性菌感染的主要细菌为肺炎链球菌^[10],而本研究结果为屎肠球菌。这可能与不同地区、不同医院抗菌药物使用差异有关,即早期预防性应用的抗菌药物不同,导致细菌感染的种类不同。此外,本研究为单中心研究,样本量较小,也可能是造成这种差异的原因之一。关于ACLF患者发生感染的机制尚无定论,有观点认为肠道菌群移位导致的内毒素、细胞因子和NO释放增加在其中发挥关键作用^[6]。本研究显示大肠埃希菌是ACLF合并细菌感染的最常见细菌,且在血液、腹水、尿液等部位均可检出,但是否与感染机制相关尚待进一步研究。

抗菌药物的使用是防治ACLF合并细菌感染患者的

关键措施,但具体的应用时机至今尚无定论。早期预防性使用抗菌药物可降低细菌感染率,但抗菌药物的滥用导致细菌耐药性增加已成为世界范围内的公共卫生问题。有研究^[5]认为,应在确诊感染后的48~72 h内高剂量应用广谱抗菌药物,可提高临床疗效,并减少多重耐药发生,但此观点尚未得到广泛认可。目前各指南推荐ACLF患者出现感染征象时,需尽早行经验性抗菌治疗,并根据药敏结果及时调整药物种类^[1,8]。 β -内酰胺类抗菌药物治疗ACLF合并细菌感染的安全性较高^[14],是当前指南推荐使用的一线经验用药,但其耐药性问题也最为突出。虽然本研究观察到ACLF合并细菌感染相关细菌对头孢曲松、头孢噻肟和头孢他啶的耐药率略低于其他报道^[15-16],但仍在较高水平。此外,头孢吡肟作为最新一代头孢类抗菌药物,革兰阴性菌对其耐药率也高达46.8%,这对于临床抗菌药物开发及治疗提出了新的挑战。

由于抗菌药物广泛且不适当的使用,致使多重耐药菌感染的流行率逐年攀升^[4,6,17]。因此,如何通过常规实验室检查尽早分辨多重耐药菌,并选择最合适的抗菌药物,具有重要的临床意义^[16,18]。PCT和CRP作为感染的生物标志物已被研究多年^[19],临床上常用于诊断细菌感染和指导抗菌药物治疗^[10],但本研究中二者在区分多重耐药感染方面并未表现出统计学差异。本研究发现,ACLF合并多重耐药菌感染的患者肝功能更差,WBC、淋巴细胞计数和单核细胞计数更高。单核细胞计数是多重耐药菌感染独立危险因素,其升高可以作为早期分辨多重耐药菌感染的早期预警指标。

表5 多重耐药患者与非多重耐药患者临床资料比较
Table 5 Comparison of clinical data of patients with MDR and non-MDR bacterial infection

项目	全部(n=130)	多重耐药组(n=80)	非多重耐药组(n=50)	统计值	P值
年龄(岁)	47.70±14.92	46.68±15.87	49.34±13.25	$t=0.991$	0.324
性别[例(%)]				$\chi^2=0.309$	0.578
女	61(46.9)	36(45.0)	25(50.0)		
男	69(53.1)	44(55.0)	25(50.0)		
肝病病因[例(%)]				$\chi^2=1.571$	0.210
HBV感染	89(68.5)	58(72.5)	31(62.0)		
非HBV感染	41(31.5)	22(27.5)	19(38.0)		
实验室检查指标					
Alb(g/L)	28.55(26.08~32.70)	28.90(25.60~32.70)	28.00(26.40~31.35)	$Z=0.467$	0.641
ALT(U/L)	82.50(38.00~265.00)	120.00(57.25~582.50)	78.50(43.00~176.00)	$Z=2.089$	0.037
AST(U/L)	111.00(50.00~286.50)	260.00(97.50~744.00)	208.00(96.00~484.00)	$Z=2.063$	0.039
TBil(μ mol/L)	307.31±146.96	313.42±155.32	297.54±133.45	$t=0.598$	0.551
血氨(μ mol/L)	54.80(35.30~78.70)	54.70(33.10~86.20)	54.80(42.90~72.30)	$Z=0.239$	0.811
GGT(U/L)	77.00(38.50~168.00)	83.00(44.00~150.00)	66.50(28.00~172.75)	$Z=0.399$	0.690
ALP(U/L)	129.00(88.00~174.50)	131.00(84.00~170.00)	121.00(94.00~194.00)	$Z=0.401$	0.688
肌酐(μ mol/L)	63.85(50.00~122.15)	64.00(51.00~157.90)	63.85(47.18~78.20)	$Z=0.476$	0.634
血尿素氮(mmol/L)	5.88(3.87~11.23)	5.91(3.42~15.25)	5.79(4.06~8.87)	$Z=0.584$	0.559
WBC($\times 10^9$ /L)	7.95(4.63~12.87)	8.43(5.60~14.45)	7.11(3.85~11.02)	$Z=2.207$	0.027
淋巴细胞计数($\times 10^9$ /L)	0.86(0.48~1.36)	1.14(0.56~1.60)	0.73(0.48~1.25)	$Z=2.106$	0.035
单核细胞计数($\times 10^9$ /L)	0.67±0.48	0.79±0.54	0.47±0.29	$t=4.413$	<0.001
中性粒细胞计数($\times 10^9$ /L)	6.84(3.20~10.98)	7.22(4.09~12.09)	4.84(2.89~9.56)	$Z=1.871$	0.061
Hb(g/L)	109.37±24.14	112.88±23.38	103.76±24.52	$t=2.122$	0.036
PLT($\times 10^9$ /L)	80.00(43.00~147.00)	92.00(42.25~153.50)	63.00(43.00~144.00)	$Z=0.878$	0.380
红细胞压积(%)	31.95±6.76	32.72±6.52	30.72±7.01	$t=1.651$	0.101
PT(s)	20.55(17.28~26.03)	21.05(17.20~26.55)	19.95(17.55~24.93)	$Z=0.275$	0.783
APTT(s)	48.00(38.90~62.78)	48.65(40.43~66.33)	47.85(36.88~58.10)	$Z=1.211$	0.226
TT(s)	21.60(19.40~24.60)	22.00(19.50~25.40)	20.85(18.38~24.00)	$Z=1.511$	0.131
Fib(g/L)	1.44(1.02~2.24)	1.53(1.02~2.24)	1.42(1.01~2.37)	$Z=0.230$	0.818
PTA(%)	39.80(28.48~48.03)	38.35(27.45~48.40)	40.75(28.78~47.18)	$Z=0.495$	0.620
INR	1.77(1.43~2.32)	1.80(1.42~2.38)	1.71(1.49~2.18)	$Z=0.476$	0.634
FDP(μ g/mL)	5.94(2.75~14.61)	6.22(2.65~11.60)	5.94(2.73~20.26)	$Z=0.639$	0.523
D-D(μ g/mL)	1.82(0.69~6.54)	1.57(0.64~5.74)	2.32(0.77~9.44)	$Z=1.180$	0.238
PCT(ng/mL)	0.89(0.28~2.54)	0.96(0.32~2.60)	0.66(0.20~1.60)	$Z=1.104$	0.270
CRP(mg/L)	18.80(5.73~36.20)	18.24(4.08~30.35)	19.50(6.13~40.00)	$Z=0.910$	0.363
IL-6(pg/mL)	71.35(17.24~228.60)	74.43(11.43~308.00)	51.33(20.36~140.90)	$Z=0.072$	0.958

注:APTT:活化部分凝血活酶时间;TT:凝血酶时间;Fib:纤维蛋白原;PTA:凝血酶原活动度;INR:国际标准化比值;FDP:纤维蛋白降解产物;D-D:D-二聚体;PCT:降钙素原。

综上所述,由于细菌培养的时间较长,对于重症ACLF患者,早期识别是否合并多重耐药菌感染并进行经验性抗菌治疗十分重要。如何准确选择抗菌药物,需要结合所在医院或研究中心的细菌耐药资料来确定。作为西安地区首次针对ACLF合并细菌感染开展的临床特征研究,研究结果较为客观详实的分析了中心收治ACLF患者合并细菌感染的种类及耐药情况,筛选出与多重耐药菌感染相关独立危险因素,为临床诊断和治疗提供了依据。但本研究为单中心研究,纳入样本量较

小,且部分培养结果可能受到污染、定植等因素的影响而存在偏倚,未来仍需通过多中心大样本量数据研究进行验证。

伦理学声明: 本研究方案于2023年3月10日经由第四军医大学唐都医院医学伦理委员会批准,批号:第GKJ-Y-202303-111号。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 毕占虎负责论文撰写、数据收集、统计学分析、结果解释;王临旭、胡海峰、杜虹负责研究设计、论文修改;丁一迪、杨晓飞、詹家燧负责数据收集、绘制图表;胡飞、余登辉、徐洪凯负责文献查阅、数据整理;连建奇负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2018)[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(1): 38-44. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007.
中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(1): 38-44. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007.
- [2] BI ZH, WANG LX, LIAN JQ. Definition, prognostic assessment, and advances in the diagnosis and treatment of acute-on-chronic liver failure[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(7): 1671-1676. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.07.041.
毕占虎, 王临旭, 连建奇. 慢加急性肝衰竭的定义、预后评估及诊治进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(7): 1671-1676. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.07.041.
- [3] FAN Q, LI Z. Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure[J]. Organ Transplantation, 2022, 13(3): 333-337. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.03.008.
范祺, 李照. 慢加急性肝衰竭的肝移植治疗[J]. 器官移植, 2022, 13(3): 333-337. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.03.008.
- [4] MÜCKE MM, RUMYANTSEVA T, MÜCKE VT, et al. Bacterial infection-triggered acute-on-chronic liver failure is associated with increased mortality[J]. Liver Int, 2018, 38(4): 645-653. DOI: 10.1111/liv.13568.
- [5] FERNÁNDEZ J, ACEVEDO J, WIEST R, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: Prevalence, characteristics and impact on prognosis[J]. Gut, 2018, 67(10): 1870-1880. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314240.
- [6] YANG L, WU T, LI J, et al. Bacterial infections in acute-on-chronic liver failure [J]. Semin Liver Dis, 2018, 38(2): 121-133. DOI: 10.1055/s-0038-1657751.
- [7] ZHANG B, DILIHUMAER ZYE, ZHANG SY, et al. Progress on pathogenesis and medical treatment of hepatitis B virus-related chronic and acute liver failure[J/OL]. Chin J Liver Dis: Electron Version, 2023, 15(1): 28-33. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.01.005.
张斌, 迪丽胡玛尔·扎依尔, 张诗雨, 等. 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭发病机制及治疗进展[J/OL]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2023, 15(1): 28-33. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.01.005.
- [8] SARIN SK, CHOUDHURY A, SHARMA MK, et al. Acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): An update[J]. Hepatol Int, 2019, 13(4): 353-390. DOI: 10.1007/s12072-019-09946-3.
- [9] HUANG X, DENG ZD, NI YX, et al. Chinese experts' consensus on prevention and control of multidrug resistance organism healthcare-associated infection[J]. Chin J Infect Contr, 2015, 14(1): 1-9. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2015.01.001.
黄勋, 邓子德, 倪语星, 等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(1): 1-9. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2015.01.001.
- [10] Society of Infectious Disease, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of end-stage liver disease complicated with infections (2021 version) [J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(2): 304-310. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.010.
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(2021年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 304-310. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.010.
- [11] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the management of ascites and complications in cirrhosis[J]. J Clin Hepatol, 2017, 33(10): 1847-1863. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.10.003.
中华医学会肝病学分会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(10): 1847-1863. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.10.003.
- [12] ZHANG Q, SHI BX, WU L. Characteristics and risk factors of urinary tract infection in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure: A retrospective study[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(28): e29913. DOI: 10.1097/MD.00000000000029913.
- [13] XIE YX, TU B, XU Z, et al. Bacterial distributions and prognosis of bloodstream infections in patients with liver cirrhosis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 11482. DOI: 10.1038/s41598-017-11587-1.
- [14] LIU XQ, ZHANG XY, YING Y, et al. The role of prophylactic antibiotics in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure patients at risk of bacterial infection: A retrospective study[J]. Infect Dis Poverty, 2021, 10(1): 44. DOI: 10.1186/s40249-021-00830-7.
- [15] MILOVANOVIC T, PANTIC I, VELICKOVIC J, et al. Bacteremia in patients with liver cirrhosis in the era of increasing antimicrobial resistance: Single-center epidemiology[J]. J Infect Dev Ctries, 2021, 15(12): 1883-1890. DOI: 10.3855/jidc.14508.
- [16] TREBICKA J, FERNANDEZ J, PAPP M, et al. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2021, 74(5): 1097-1108. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.019.
- [17] FERNÁNDEZ J, PRADO V, TREBICKA J, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe[J]. J Hepatol, 2019, 70(3): 398-411. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.027.
- [18] MAIWALL R, PASUPULETI SSR, CHANDEL SS, et al. Co-orchestration of acute kidney injury and non-kidney organ failures in critically ill patients with cirrhosis[J]. Liver Int, 2021, 41(6): 1358-1369. DOI: 10.1111/liv.14809.
- [19] LU BT, HOU YR, HU YQ, et al. Clinical analysis of serum lactate dehydrogenase, interleukin-6, procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein levels in evaluating the prognosis of multiple myeloma patients with bacterial infection[J/CD]. Chin J Exp Clin Infect Dis(Electronic Edition), 2023, 17(03): 187-193. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2023.03.007.
路炳通, 侯英荣, 胡永强, 等. 血清乳酸脱氢酶、白细胞介素6、降钙素原和超敏C反应蛋白水平变化在多次性骨髓瘤合并细菌感染患者预后中的评估价值[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2023, 17(3): 187-193. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2023.03.007.

收稿日期: 2023-07-19; 录用日期: 2023-08-18

本文编辑: 邢翔宇

引证本文: BI ZH, WANG LX, HU HF, et al. Clinical features and early warning indicators of patients with acute-on-chronic liver failure and bacterial infection[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(4): 760-766.

毕占虎, 王临旭, 胡海峰, 等. 慢加急性肝衰竭合并细菌感染患者的临床特征及早期预警指标筛选[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(4): 760-766.