[17] 宋平南. 血小板与淋巴细胞比值与冠状动脉严重程度以及临界病变斑块稳定性的相关性[J]. 心脑血管病防治, 2021, 21(6): 556-559, 570.
[18] LI C, SHEN Y, XU R, et al. Evaluation of Preprocedural Laboratory Parameters as Predictors of Drug-Eluting Stent Restenosis in Coronary Chronic Total Occlusion Lesions [J]. Angiology, 2019, 70(3): 272-278.
[19] SEO M, YAMADA T, MORITA T, et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with chronic heart failure [J]. Eur Heart J, 2018, 39 (suppl_1): 589.
[20] YANG YL, WU CH, HSU PF, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease [J]. Eur J Clin Invest, 2020, 50(5): e13230.

收稿日期：2023-10-06
（本文编辑：吴迪汉）

肝衰竭合并感染患者外周血 TNF-α、IL-6、$CD4^+/CD8^+$T 淋巴细胞水平与预后的关系

徐彦超，吴叶清

【关键词】 肝衰竭；感染；淋巴细胞；白细胞介素-6；肿瘤坏死因子-α
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.01.029
【中图分类号】 R575.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)01-0100-04

肝脏在维持机体正常新陈代谢中起着至关重要的作用，可清除体内毒素、支持生物转化和能量供应等[1]。肝衰竭是由酒精、药物、病毒等各种原因导致的严重肝损伤，导致肝功能不全，主要表现为肝性脑病、黄疸、腹水和凝血功能障碍等症状[2]。而肝衰竭并发感染不仅使患者健康状况恶化，且大幅增加患者死亡风险，预后不佳。肝衰竭并发感染病程隐匿，由于目前病原学检测阳性率低，早期患者临床症状不明显，直到确诊时病情常恶化[3]。因此，对于肝衰竭合并感染患者，及早诊断和积极控制病情是提高疗效的关键。近年来，越来越多证据表明，通过检测血液中多种炎症因子及其变化可以为判断感染提供依据，可及时调整治疗方案，以改善患者预后[4-5]。本研究分析肝衰竭合并感染患者外周血肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-6（IL-6）及$CD4^+/CD8^+$T 淋巴细胞水平与预后的关系，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2018 年 4 月至 2022 年 4 月湖州市第一人民医院收治的 135 例肝衰竭患者，纳入标准：（1）满足肝衰竭诊断标准[6]；（2）年龄 18 岁以上；（3）非转院患者；（4）临床资料完整。排除标准：（1）伴有其他器官衰竭；（2）合并恶性肿瘤；（3）合并自身免疫性疾病。本研究经湖州市第一人民医院医学科研与临床试验伦理委员会审批通过。

1.2 感染及预后诊断 感染诊断主要通过患者病史、临床症状体征、影像学和实验室检查（大便常规＋培养、尿培养、血、尿分析、咽拭子或痰涂片加培养及腹水生化和培养）。自发性细菌性腹膜炎：腹水中性粒细胞数在 0.25×10^9 /L 以上，具有腹膜炎临床症状，腹水培养判定结果为阳性[7]。肺部和泌尿系统感染诊断参照文献[8-9]中的标准。对确诊为肝衰竭合并感染患者进行随访，90 d 后根据预后分成死亡组和存活组。

1.3 研究方法 收集患者临床资料，在使用抗菌药物前，抽取患者空腹静脉血 5 ml，以 2 000 r/min 离心 15 min 后，采用酶联免疫吸附测定法分析血清样本炎症相关因子 IL-6 和 TNF-α。使用美国 BD 公司 FACS Calibur 流式细胞仪检测 $CD4^+/CD8^+$T 淋巴细胞水平。严格按照无菌程序，从感染区抽取患者体液和分泌物作为样品，注射到标本瓶中进行检测。采用全自动病原菌鉴定仪对样品中的致病菌进行分析与鉴定，了解其分布情况，采用 ATCC25923 金黄色葡萄球菌、ATCC25922 大肠埃希菌、ATCC27853 铜绿假单胞菌和 ATCC969619 肺炎链球菌进行实验质量控制。

基金项目： 湖州市公益性应用研究项目（2019GY38、2021GY10）
作者单位： 313000 浙江省湖州，湖州市第一人民医院
通信作者： 徐彦超，Email：xyc_2005@qq.com

1.4 观察指标 记录病原菌分布情况，比较各组一般资料、外周血 TNF-α、IL-6 和 $CD4^+/CD8^+$T 淋巴细胞表达水平；分析 TNF-α、IL-6 和 $CD4^+/CD8^+$T 淋巴细胞表达水平与终末期肝病模型（MELD）评分的相关性，MELD 评分=3.78×ln 总胆红素＋ 11.2×Ln 国际标准化比值＋ 9.57×In 血肌酐（mg/dl）＋ 6.43×病因（酒精性或淤胆性=0，其他=1）[10]，MELD 评分越高，病死率越高。

1.5 统计方法 采用 SPSS 28.0 统计软件进行分析，计量资料以均数±标准差表示，采用独立样本 t 检验；计数资料采用 χ^2 检验；采用 Pearson 相关分析各指标间的相关性，采用 Logistic 回归分析危险因素，采用受试者工作特征曲线（ROC）分析各指标的价值，计算曲线下面积（*AUC*）。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染患者病原菌分布情况 135 例肝衰竭患者中 65 例合并感染（合并感染组），70 例未发生感染（未合并感染组）。65 例合并感染患者中肺部感染 32 例（49.23%），腹腔感染 15 例（23.08%），消化道感染 12 例（18.46%），肠道、胆道及泌尿系统感染 6 例（9.23%）。感染患者病原菌分布为革兰阴性菌 38 株（鲍氏不动杆菌 10 株，大肠埃希菌 8 株，铜绿假单胞菌 15 株及其他 5 株），革兰阳性菌 20 株（表皮葡萄球菌 7 株，金黄色葡萄球菌 9 株，溶血链球菌 3 株及其他 1 株）和真菌 7 株。

2.2 合并感染组和未合并感染组一般资料比较 两组年龄、性别、肝衰竭分类、病因、临床处理差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$），但合并感染组腹水发生率高于未合并感染组（$P < 0.05$），见表 1。

2.3 合并感染组和未合并感染组炎症因子水平比较 合并感染组外周血 TNF-α、IL-6 均高于未合并感染组，$CD4^+/CD8^+$T 淋巴细胞表达低于未合并感染组（均 $P < 0.05$），见表 2。

2.4 TNF-α、IL-6 及 $CD4^+/CD8^+$与 MELD 评分的相关性 合并感染组 MELD 评分为（24.30±1.64）分，未合并感染组 MELD 评分为（21.11±1.25）分，两组差异有统计学意义（t=12.765，$P < 0.05$）；肝衰竭合并感染患者中 TNF-α、IL-6 与 MELD 评分呈正相关（均 $P < 0.05$），$CD4^+/CD8^+$与 MELD 评分呈负相关（$P < 0.05$），见表 3。

2.5 Logistic 回归分析 TNF-α、IL-6 和 $CD4^+/CD8^+$T 淋巴细胞表达水平是肝衰竭合并感染患者的危险因素（均 $P < 0.05$），见表 4。

2.6 不同预后患者炎症因子水平比较 肝衰竭合并感染患者中，90 d 内死亡 18 例（27.69%），存活 47 例（72.31%）；死亡组外周血 TNF-α、IL-6 和 MELD 评分均高于存活组（$P < 0.05$），$CD4^+/CD8^+$T 淋巴细胞表达低于存活组（均 $P < 0.05$），见表 5。

2.7 炎症因子诊断预后的效能 ROC 曲线显示，TNF-α、IL-6、$CD4^+/CD8^+$及各指标联合预测肝衰竭

表 1 合并感染组和未合并感染组一般资料比较

指标		合并感染组（n=65）	未合并感染组（n=70）	χ^2（t）值	P 值
平均年龄（岁）		57.1±3.7	56.4±2.5	（1.343）	＞0.05
男性[例（%）]		47（72.31）	48（68.57）	0.226	＞0.05
肝衰竭分类[例（%）]	急性肝衰竭	11（16.92）	14（20.00）	0.750	＞0.05
	亚急性肝衰竭	6（9.23）	4（5.71）		
	慢加（亚）急性肝衰竭	44（67.70）	48（68.57）		
	慢性肝衰竭	4（1.15）	4（5.72）		
病因[例（%）]	乙型肝炎病毒	54（83.08）	56（80.00）	2.521	＞0.05
	丙型肝炎病毒	3（6.15）	6（8.57）		
	戊型肝炎病毒	4（4.62）	2（2.86）		
	酒精性肝炎	3（4.62）	3（4.29）		
	其他	1（1.54）	3（4.29）		
临床处理[例（%）]	人工肝血浆置换	30（46.15）	24（34.29）	2.275	＞0.05
	激素使用	27（41.54）	33（47.14）		
	其他	8（12.31）	13（18.57）		
并发症[例（%）]	腹水	49（75.38）	27（38.57）	18.565	＜0.05
	消化道出血	29（44.62）	31（44.29）	0.001	＞0.05
	肝肾综合征	16（24.62）	9（12.86）	3.088	＞0.05
	肝性脑病	12（18.46）	8（11.43）	1.321	＞0.05

表 2　合并感染组和未合并感染组炎症因子水平比较

组别	例数	TNF-α（pg/ml）	IL-6（pg/ml）	$CD4^+/CD8^+$
合并感染组	65	100.45±17.43	103.17±11.73	1.06±0.32
未合并感染组	70	82.64±24.17	75.55±10.21	1.79±0.21
t 值		4.878	14.620	15.777
P 值		＜ 0.05	＜ 0.05	＜ 0.05

表 3　TNF-α、IL-6 及 $CD4^+/CD8^+$ 与 MELD 评分的相关性

指标	MELD 评分	
	r 值	*P* 值
TNF-α	0.825	＜ 0.05
IL-6	0.879	＜ 0.05
$CD4^+/CD8^+$	－ 0.519	＜ 0.05

表 4　Logistic 回归分析

因素	*β* 值	*SE* 值	Wald χ^2 值	*P* 值	*OR*（95%*CI*）
TNF-α	0.064	0.022	8.463	＜ 0.05	1.066（1.021 ～ 1.113）
IL-6	0.075	0.030	6.250	＜ 0.05	1.078（1.016 ～ 1.143）
$CD4^+/CD8^+$	3.665	1.397	6.883	＜ 0.05	39.056（2.527 ～ 603.726）

表 5　不同预后患者炎症因子水平比较

组别	例数	TNF-α（pg/ml）	IL-6（pg/ml）	$CD4^+/CD8^+$	MELD 评分（分）
死亡组	18	111.48±11.88	109.13±9.72	0.87±0.41	25.94±0.99
存活组	47	96.23±17.52	100.77±11.69	1.13±0.25	23.49±1.27
t 值		3.398	2.695	3.109	7.360
P 值		＜ 0.05	＜ 0.05	＜ 0.05	＜ 0.05

合并感染患者不良预后的 *AUC* 值分别为 0.790、0.743、0.790 和 0.853，见表 6。

表 6　TNF-α、IL-6 和 $CD4^+/CD8^+$ 诊断预后效能

检测项目	*AUC*	95%*CI*	敏感性（%）	特异性（%）
TNF-α	0.790	0.673 ～ 0.906	78.46	70.77
IL-6	0.743	0.602 ～ 0.884	72.31	67.69
$CD4^+/CD8^+$	0.790	0.644 ～ 0.935	83.08	72.31
联合检测	0.853	0.727 ～ 0.980	89.23	73.85

3　讨论

在临床实践中，早期诊断肝衰竭并发感染非常困难，因为肝衰竭的症状常掩盖了感染迹象。尽管致病菌培养阳性被认为是感染诊断标准，但需要花费很长的时间，阳性率较低，结果滞后。根据国内外报告，肝衰竭并发细菌和真菌感染比例可高达 50% ～ 90%，如果不及时治疗，患者病死率显著上升，严重影响预后 [11]。本研究结果显示肝衰竭合并感染发生率为 48.15%。有研究表明，在肝衰竭患者中经临床激素和人工肝等治疗，合并上消化道出血等因素会增加感染的风险[12]。在本研究中，感染与这些因素之间的关联并不显著，这可能与本研究中消化道出血患者数量较少以及临床医师在诊断和治疗过程中及时把握治疗时机和遵循规范操作有关。值得注意的是，本研究中合并感染组腹水发生率高于未合并感染组。

有研究报道应用 IL-6 和 TNF-α用于感染性疾病的诊断、鉴别诊断，并评估疾病的严重程度，随着 IL-6 持续升高，患者免疫炎症反应加剧，病情加重，同时 IL-6 还可以对肝脏造成损伤，加重肝功能衰竭患者肝细胞死亡，与此同时，肝的排毒功能下降，从而使 IL-6 的浓度进一步升高，如果不能经过有效治疗来控制这一恶性循环，患者的生存率会不断下降[13]。在感染过程中，TNF-α过度表达可激活内皮细胞，造成组织损伤和凝血，对肝细胞造成损害，严重时发展为感染性休克，甚至危及生命[14]。另外，既往研究表明，肝衰竭的进程与 T 淋巴细胞分型变化密切相关，$CD4^+/CD8^+$ 的水平能够反应人体免疫系统的稳态，如果 $CD4^+/CD8^+$ 的数量和功能发生了异常，就会引起 T 淋巴细胞的调控失衡，可能会导致免疫调节紊乱和病毒感染的持续存在，进而促使肝炎慢性化[15]。本研究结果显示，TNF-α、IL-6 和 $CD4^+/CD8^+$ 三者与肝衰竭感染及预后具有一定相关性，ROC 曲线显示三者联合检测的 *AUC* 值高达 0.853，说明 TNF-α、IL-6、$CD4^+/CD8^+$ 对肝衰竭合并感染患者预后具有临床诊断价值。目前，炎症反应成为临床相关科研的重点方向，特别是对于肝衰竭合并感染的特殊人群，需要高度重视和特别管理。合并感染患者存在炎症因子风暴，在肝衰竭预后不良中有协同作用，会产生叠加作用效果，病死率明显增加。因此，需要临床医师高度重视其病情变化，及时制定个体化治疗策略，以改善预后。

综上所述，肝衰竭合并感染患者外周血 TNF-α、IL-6 高表达，而 $CD4^+/CD8^+$ 低表达，与患者预后存在相关性，可用于临床诊治及病情评估。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1]　LESMANA C R, SHAH S, PRASAD V G M, et al. Acute-on-chro-

nic 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.
[2] 边君,王莉娟,万秀萍,等.益生菌对乙肝相关肝硬化并发肝衰竭继发感染患者肠道菌群及免疫功能的影响 [J]. 中国地方病防治杂志,2019,34(3):335-337.
[3] 陈广,陈韬,宁琴.肝衰竭合并感染热点难点问题探析[J].临床肝胆病杂志,2018,34(9):1842-1846.
[4] 王燕,付雪莹,胡岚,等.血清铁蛋白、降钙素原和C反应蛋白在感染性疾病诊断中的临床意义 [J]. 中国医师杂志,2018,20(5):661-663.
[5] 谭立明,蒙仪妹,隆婷婷,等.降钙素原、D-二聚体、C-反应蛋白对慢加急性肝衰竭患者并发感染的临床意义 [J]. 实用医学杂志,2018,34(3):410-415.
[6] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J].国际流行病学传染病学杂志,2018,45(6):379-387.
[7] 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].传染病信息,2017,30(5):1-17.
[8] 瞿介明,曹彬.中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)修订要点[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(4):241-242.
[9] 尿路感染诊断与治疗中国专家共识编写组. 尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015 版)——复杂性尿路感染[J]. 中华泌尿外科杂志,2015,36(4):241-244.
[10] KAMATH P S, WIESNER R H, MALINCHOC M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease[J].Hepatology,2001,33(2):464-470.
[11] 刘兴,孔明,华鑫,等.肝衰竭患者能量代谢与血清甲状腺激素水平的相关性及其对预后的影响[J].临床肝胆病杂志,2023,39(1):137-141.
[12] QIAN Y B, CHEN F, HANG H L, et al. Risk factors and outcomes of early infection in liver transplant recipients with acute-on-chronic liver failure[J].J Dig Dis,2022,23(11):642-650.
[13] WONG F, PIANO S, SINGH V, et al. Clinical features and evolution of bacterial infection-related acute-on-chronic liver failure[J].J Hepatol,2021,74(2):330-339.
[14] WU W, SUN S, WANG Y, et al. Circulating Neutrophil Dysfunction in HBV-Related Acute-on-Chronic Liver Failure[J].Front Immunol,2021,12(25):620365.
[15] 李静,刘艳丽,于彬,等.重肝汤剂联合组合型人工肝治疗对 HBV 相关肝衰竭患者疗效、肝功能、凝血功能、外周血 T 细胞亚群的影响[J].临床和实验医学杂志,2022,21(21):2285-2289.

收稿日期:2023-09-15
(本文编辑:陈志翔)

胃癌术后患者发生谵妄危险因素分析及预测模型的建立

顾驰江

【关键词】 胃癌;谵妄;危险因素;术后
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.01.030
【中图分类号】 R735.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)01-0103-03

谵妄是一种急性精神混乱状态,被美国《精神疾病诊断与统计手册》第五版(DSM-V)定义为伴随认知基线改变的注意力或意识紊乱状态,且不能用先前存在或正在发展的神经认知障碍来更好地解释[1]。谵妄的多因素疾病模型已被广泛接受和证实[2],该模型认为易感因素和诱发因素相互作用是谵妄发生、发展的复杂结果,然而其病理生理学机制仍不明确。本研究拟分析胃癌术后患者发生谵妄危险因素及预测模型的建立,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月至 2022 年 12 月宁波大学附属人民医院收治胃癌手术患者 583 例,纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)首次诊断为胃癌;(3)有明确的胃癌切除术手术指征;(4)随访时间为胃癌术后 1 个月;(5)患者治疗及康复全程在本院进行,病例资料及随访资料完整。排除标准:(1)胃癌转移或合并其他部位的肿瘤病史者;(2)合并严重内科疾病或全身状况无法耐受手术者。研究获得宁波大学附属人民医院医学伦理委员会同意,免除知情同意。

本组患者男 371 例,女 212 例;年龄 31 ~ 77 岁,平均(47.3±8.1)岁;所有患者术前根据症状、影像学检查和病理穿刺活检以明确诊断。均行胃癌根治术,D2 清扫,行胃十二指肠或空肠吻合、食管空肠吻合消化道重建。

1.2 方法 对 583 例患者一般资料、疾病资料、治疗

作者单位: 315040 宁波,宁波大学附属人民医院
通信作者: 顾驰江,Email:nbgcjiang@126.com