

肝硬化合并皮肤软组织感染研究进展

李聪 陈羽婷 杨松 成军

【摘要】 肝硬化患者因其免疫力低下、下肢水肿等原因是皮肤软组织感染的高危人群，常见的皮肤软组织感染部位为下肢，常见的感染类型为蜂窝织炎。与一般人群不同，肝硬化患者合并皮肤软组织感染的病原体以革兰阴性杆菌为主。血清肌酐值和MELD评分为肝硬化患者合并皮肤软组织感染预后不良的预测因素。我国肝硬化患者合并皮肤软组织的病原学与临床特征尚需进一步明确，旨在为优化此类患者的优化管理提供一定的依据。

【关键词】 皮肤软组织感染；肝硬化；蜂窝织炎

Progress on skin and soft tissue infections in patients with liver cirrhosis Li Cong, Chen Yuting, Yang Song, Cheng Jun. Division 3 of Center of Liver Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Yang Song, Email: sdnyangsong@163.com

【Abstract】 Patients with liver cirrhosis are in high risk of skin and soft tissue infections for the compromised immune and edema of lower extremity. Lower extremity is the most common position for skin and soft tissue infection for patients with liver cirrhosis. Cellulitis is the most common type of skin and soft tissue infections for these patients. Gram-negative bacillus are the major pathogens for cirrhosis patients with skin and soft tissue infections, which are different from general population. Serum creatinine level and MELD score are prognosis predictors for these patients. Further studies should be carried out to identify the pathogen, clinical characteristics of skin and soft tissue infections in Chinese patients with liver cirrhosis, in order to provide certain basis for optimizing the management of these patients.

【Key words】 Skin and soft tissue infections; Liver cirrhosis; Cellulitis

肝硬化患者为细菌感染的高发人群之一。常见的细菌感染有自发性细菌性腹膜炎（spontaneous bacterial peritonitis, SBP）、尿路感染、肺部感染、菌血症或败血症以及皮肤软组织感染（skin and soft tissue infections, SSTIs）等^[1-3]。失代偿期肝硬化患者较代偿期患者更易发生细菌感染^[1]，失代偿期肝硬化住院患者中25%~30%在入院时即存在细菌感染^[2]，若不及时诊断和治疗，感染将加重、播散，导致感染中毒性休克甚至死亡。Arvaniti等^[4]报道肝硬化患者合并细菌感染时病死率高于未合并细菌感染的肝硬化患者4倍，30%患者于感染发生的1个月内死亡，另有30%患者于感染发生的1年内死亡。目前关于肝硬化患者合并SBP和肺部感染等已有大量研究报道，近年来关于肝硬化患者合并SSTIs的问题逐渐引起关注，现就肝硬化合

并SSTIs综述如下。

一、肝硬化患者发生SSTIs的机制

肝硬化患者发生SSTIs的基础在于肝硬化患者本身免疫力下降。首先肝硬化患者本身合并脾功能亢进可导致患者白细胞、中性粒细胞显著下降，导致患者抵抗细菌感染能力降低；此外肝硬化患者存在中性粒细胞存活时间缩短，杀灭和吞噬细菌的能力减弱，免疫球蛋白IgM、IgG、IgA、补体C3、C4、CH50以及调理素等免疫相关因子减少，活性降低，不能有效杀灭细菌^[1]。肝硬化患者Kupffer细胞形态与超微结构改变虽不明显，但数量明显减少，Kupffer细胞群的生物功能降低，使来自胃肠道的内毒素、肠源性抗原未经Kupffer细胞解毒、消除即进入血循环和腹腔^[4]。而门腔分流则使大量门静脉血流绕过肝脏直接进入体循环，使肠源细菌和内毒素逃避肝脏单核-吞噬细胞系统的清除^[5]。另外，脾脏是机体重要的免疫器官，可清除血液中病原体和异物颗粒，同时产生特异性抗体，合成活化补体以及产生多种免疫因子。部分肝硬化门脉高压患者因脾功能亢进而行脾切除术，术后脾脏相关免疫功能也随之丧失^[6-7]。此外肝硬化患者营养不良、饮酒^[8]和氨基酸失衡^[9]

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.02.004

基金项目：北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划（No.2015-3-108）；北京市医院管理局临床医学发展专项经费资助（No. ZY201402）

作者单位：100015 北京，首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心肝病三科

通信作者：杨松，Email: sdnyangsong@163.com

等也加剧了机体免疫功能障碍。

在肝硬化患者自身抗细菌感染免疫下降的基础上,肝硬化患者由于低蛋白血症以及下腔静脉回流障碍等原因会合并不同程度的下肢水肿以及下肢静脉回流不畅,导致患者下肢局部皮肤的微小创伤从而引起严重的SSTIs,这也是SSTIs主要发生在下肢的重要病因^[12]。此外,肝硬化患者因本身酒精性肝病及肝性脑病等原因而易发生外伤,这些外伤成为细菌入侵机体的门户,随后可因自身免疫功能障碍进一步发展为SSTIs^[12]。

二、肝硬化患者合并SSTIs的临床表现

SSTIs在肝硬化患者中发病率为2%~11%,略低于以往研究提到的其他几类细菌感染^[10-11, 23]。SSTIs包括皮肤、皮下组织、筋膜及肌肉感染。Sood等^[13]对1 395例肝硬化进行回顾性分析,19.4% (271/1 395) 患者曾出现细菌感染,其中32.8% (89/271) 为SSTIs;最常见的感染部位为下肢 (74/85、87.1%),其次是腹壁 (5/85、5.9%)、上肢 (2/85、2.4%) 和臀区 (1/85、1.2%)。SSTIs的类型有蜂窝织炎 (52/85、61.2%)、出血性大疱 (12/85、14.1%) 和脓疱 (9/85、10.6%) 等。另外一项由Mohan等^[10]报道的病例对照研究中,观察组为肝硬化患者 (200例),对照组为慢性心功能衰竭患者 (50例) 和慢性肾脏病患者 (50例),肝硬化组中10.5% (21/200) 患者发生SSTIs, SSTIs类型包括下肢蜂窝织炎 (7/21、33.3%)、出血性大疱 (3/21、14.3%)、腿部溃疡 (9/21、42.9%)、外踝感染性硬结 (3/21、14.3%) 和上肢和胸壁脓肿 (1/21、4.8%) 等。

现有研究表明肝硬化患者最常见的SSTIs部位为下肢,最常见的SSTIs类型为蜂窝织炎。Mohan等^[10]和Kim等^[14]报道在印度肝硬化患者中蜂窝织炎发病率为10.5%~12.5%,是最常见的SSTIs感染类型。Hamza等^[12]报道肝硬化合并蜂窝织炎的病例对照研究中,肝硬化患者发生蜂窝织炎的危险因素包括低蛋白血症、高MELD评分和肝性脑病;此外蜂窝织炎在肝功能Child C级患者中更为多见。另外肝硬化患者蜂窝织炎有反复发作倾向,研究报道显示20%发生过蜂窝织炎的肝硬化患者会在半年内复发。另外,糖尿病是普通人群发生蜂窝织炎的危险因素,但尚未有研究证实合并糖尿病的肝硬化患者发生蜂窝织炎风险会进一步升高^[15]。

三、肝硬化患者发生SSTIs的病原学

一般人群中皮肤细菌感染致病菌常为革兰阳性球菌,主要为链球菌和金黄色葡萄球菌,极少发生革兰阴性杆菌感染^[16-17]。但现有关于肝硬化患者合并SSTIs的报道中,血培养及病灶分泌物培养多为G⁻杆菌,包括大肠埃希菌、假单胞菌、克雷伯菌、不动杆菌、变形杆菌、气单胞菌和霍乱弧菌等,少数为革兰阳性球菌如金黄色葡萄球菌等^[10, 12-13, 22]。以Sood等^[13]报道为例, SSTIs局部分泌物培

养阳性率为53.6% (15/28); 87.6% (13/15) 为革兰阴性杆菌,其中假单胞菌5株,克雷伯菌4株,大肠埃希菌4株,不动杆菌3株,变形杆菌1株;其余13.3% (2/15) 为革兰阳性球菌,均为金黄色葡萄球菌。同样Hamza等^[12]报道中,肝硬化合并蜂窝织炎的患者血培养或分泌物培养阳性率为31% (22/70),其中73% (16/22) 为革兰阴性杆菌,包括肺炎克雷伯菌6株,铜绿假单胞菌6株,大肠埃希菌4株;另27% (6/22) 为革兰阳性球菌,均为金黄色葡萄球菌,其中包括2株耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。革兰阴性杆菌成为肝硬化患者SSTIs主要致病菌的机制尚不明确,不除外肝硬化患者SSTIs感染来源于血流的可能性^[20-21],而肝硬化患者发生革兰阳性球菌感染可能与侵入性操作本身以及侵入性操作所致的肺部感染和菌血症有关^[13]。

四、肝硬化患者合并SSTIs的治疗和预后

现有关于肝硬化患者合并SSTIs的抗感染治疗数据有限,已有报道均采用喹诺酮类或头孢菌素类抗菌药物作为经验性抗感染药物,同时留取血培养或局部分泌物培养,如得到阳性培养结果则再根据病原菌调整抗菌药物^[13]。另外考虑到肝硬化患者合并蜂窝织炎存在一定复发率,Hamza等^[12]报道对已经发生蜂窝织炎的患者给予抗菌药物预防治疗,随访过程中患者蜂窝织炎复发率 (7/51、14%) 显著低于无抗菌药物预防治疗患者的复发率 (5/10、50%, $P < 0.05$),该研究建议肝硬化患者蜂窝织炎可考虑应用抗菌药物预防以减少复发,但该研究样本量较小,有待更大样本的前瞻性研究进一步证实。

肝硬化合并SSTIs患者的病死率可因病情、感染部位和类型存在较大差异,血清肌酐值和MELD评分高是患者死亡的独立预测因素,肝硬化合并SSTIs患者的病死率为23.5% (20/85),坏死性筋膜炎病死率更高 (100%, 2/2),而蜂窝织炎的病死率为 (3.8%, 2/52) ^[13, 24]。Mohan等^[10]报道中肝硬化合并SSTIs患者的病死率为19% (4/21),其中包括2例出血性大疱,2例蜂窝织炎合并溃疡。出血性大疱可能是肝硬化患者预后不良的表现^[18]。

五、小结

综上,现有研究表明肝硬化患者合并SSTIs多发生于下肢,感染形式以蜂窝织炎多见,感染病原体以革兰阴性杆菌多见。但上述研究多为国外研究结果,尚需进一步整理我国肝硬化患者合并SSTIs的资料,以利于此类患者发生SSTIs的预防与及时治疗。

参 考 文 献

- [1] Pleguezuelo M, Benitez JM, Jurado J, et al. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis[J]. World J Hepatol, 2013, 5(1): 16-25.
- [2] Prado V, Acevedo J, Fernández J. Bacterial Infections in Cirrhosis Prevention and Treatment[J]. Curr Hepatol Rep, 2014, 13(1): 43-49.

- [3] Taneja SK, Dhiman RK. Prevention and management of bacterial infections in cirrhosis[J]. Int J Hepatol, 2011, 2011: 784540.
- [4] Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis[J]. Gastroenterology, 2010, 139(4): 1246-1256.
- [5] Liu BM, Chung KJ, Chen CH, et al. Risk factors for the outcome of cirrhotic patients with soft tissue infections[J]. J Clin Gastroenterol, 2008, 42(3): 312-316.
- [6] 陈迎晓, 龚玲, 王晓东, 等. 肝硬化并发感染的回顾性研究[J]. 中国医师进修杂志, 2007, 30(10): 56-57.
- [7] Assimakopoulos SF, Charonis AS. Uncovering the molecular events associated with increased intestinal permeability in liver cirrhosis: the pivotal role of enterocyte tight junctions and future perspectives[J]. J Hepatol, 2013, 59(5): 1144-1146.
- [8] Romeo J, Wärnberg J, Marcos A. Drinking pattern and socio-cultural aspects on immune response: an overview[J]. Proc Nutr Soc, 2010, 69(3): 341-346.
- [9] Kakazu E, Ueno Y, Kondo Y, et al. Branched chain amino acids enhance the maturation and function of myeloid dendritic cells ex vivo in patients with advanced cirrhosis[J]. Hepatology, 2009, 50(6): 1936-1945.
- [10] Mohan P, Ramu B, Bhaskar E, et al. Prevalence and risk factors for bacterial skin infection and mortality in cirrhosis[J]. Ann Hepatol, 2011, 10(1): 15-20.
- [11] Corredoira JM, Ariza J, Pallarés R, et al. Gram-negative bacillary cellulitis in patients with hepatic cirrhosis[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1994, 13(1): 19-24.
- [12] Hamza RE, Villyoth MP, Peter G, et al. Risk factors of cellulitis in cirrhosis and antibiotic prophylaxis in preventing recurrence[J]. Ann Gastroenterol, 2014, 27(4): 374-379.
- [13] Sood A, Midha V, Goyal O, et al. Skin and soft tissue infections in cirrhotics: a prospective analysis of clinical presentation and factors affecting outcome[J]. Indian J Gastroenterol, 2014, 33(3): 281-284.
- [14] Kim JH, Lee JS, Lee SH, et al. Renal dysfunction induced by bacterial infection other than spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence and risk factor[J]. Gut Liver, 2009, 3(4): 292-297.
- [15] Lin MN, Tsai CC, Hung TH, et al. The risk of cellulitis in cirrhotic patients: a nationwide population-based study in Taiwan[J]. Gut Liver, 2012, 6(4): 482-485.
- [16] Morris A. Cellulitis and erysipelas[J]. Clin Evid, 2003, 9: 1804-1809.
- [17] Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues[J]. N Engl J Med, 1996, 334(4): 240-245.
- [18] Liu BM, Hsiao CT, Chung KJ, et al. Hemorrhagic bullae represent an ominous sign for cirrhotic patients[J]. J Emerg Med, 2008, 34(3): 277-281.
- [19] Preveden T. Bacterial infections in patients with liver cirrhosis[J]. Med Pregl, 2015, 68(5-6): 187-191.
- [20] Wu HS, Wang FD, Tseng CP, et al. Characteristics of healthcare-associated and community-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in Taiwan[J]. J Infect, 2012, 64(2): 162-168.
- [21] Chang CM, Lee HC, Lee NY, et al. Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* complicated skin and soft-tissue infections of extremities: emphasis on cirrhotic patients and gas formation[J]. Infection, 2008, 36(4): 328-334.
- [22] Maraki S, Christidou A, Anastasaki M, et al. Non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* bacteremic skin and soft tissue infections[J]. Infect Dis (Lond), 2016, 48(3): 171-176.
- [23] Singal AK, Salameh H, Kamath PS. Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalised patients in the United States[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 40(1): 105-112.
- [24] Pereira G, Guevara M, Fagundes C, et al. Renal failure and hyponatremia in patients with cirrhosis and skin and soft tissue infection. A retrospective study[J]. J Hepatol, 2012, 56(5): 1040-1046.

(收稿日期: 2016-12-27)

(本文编辑: 孙荣华)

李聪, 陈羽婷, 杨松, 等. 肝硬化合并皮肤软组织感染研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(2): 120-122.