

# 评估急性肝衰竭对烧伤患者无脓毒症生存的预测价值

丁欣然<sup>1</sup> 张伟<sup>1</sup> 刘逸凡<sup>2</sup> 徐达圆<sup>1</sup> 佟希睿<sup>1</sup> 姚蕴韬<sup>2</sup> 黄润之<sup>1</sup> 纪世召<sup>1</sup>  
夏照帆<sup>1</sup>

<sup>1</sup>海军军医大学附属第一人民医院烧伤外科, 全军烧伤研究所, 上海 200433; <sup>2</sup>上海交通大学医学院附属新华医院泌尿外科, 上海 200092

通信作者: 夏照帆, Email: xiazaofan\_smmu@163.com

**【摘要】目的** 评估急性肝衰竭 (acute liver failure, ALF) 对烧伤患者无脓毒症生存 (sepsis-free survival, SFS) 的预测价值及其相关影响因素。**方法** 采用回顾性队列研究, 纳入 2014 年 8 月 2 日至 2015 年 4 月 13 日期间江苏昆山工厂重大铝粉尘爆炸事故中符合入选标准的烧伤患者, 依据是否发生 ALF 分为 ALF 组和非 ALF 组。收集患者一般资料、烧伤总面积、器官功能障碍情况、脓毒症发生时间及临床结局等, 比较两组临床特征。采用 Kaplan-Meier 生存分析和 Cox 回归模型评估 ALF 对 SFS 的影响, 并构建列线图模型。**结果** 共 185 例患者纳入本研究, 其中 ALF 组 21 例, 非 ALF 组 164 例, ALF 发病率为 11.35%。ALF 组病死率为 85.71%, SFS 失败率为 100.00%, 均高于非 ALF 组 (分别为 34.15%、61.59%, 均  $P < 0.001$ )。多因素 Cox 回归分析显示, ALF 是 SFS 失败的独立预测因素 ( $HR=1.68$ , 95% $CI$ : 1.00~2.80,  $P < 0.05$ )。ROC 曲线显示模型预测 SFS 的曲线下面积在第 2、4、8、12 周分别为 0.626、0.714、0.703 和 0.706。列线图模型提示 ALF 联合其他因素可有效预测 2~12 周内脓毒症风险。ALF 的发生与器官功能障碍相关, 包括急性肾损伤、急性心力衰竭和急性呼吸窘迫综合征 (均  $P < 0.001$ )。在侵入性治疗方面, ALF 患者接受血液透析 ( $P < 0.001$ ) 和送医前深静脉置管 ( $P=0.017$ ) 的比例更高。**结论** ALF 是烧伤患者 SFS 失败的独立影响因素, 与预后不良密切相关。早期识别和干预 ALF, 有助于脓毒症的风险分层与精准防控。

**【关键词】** 烧伤; 急性肝衰竭; 脓毒症; 器官串扰; 侵入性治疗; 预后; 多器官功能障碍

**基金项目:** 上海市“重中之重”临床医学中心和临床重点学科建设项目 (2023ZZ02013); 上海市 2023 年度“科技创新行动计划”优秀学术/技术带头人项目 (23XD1425000); 国家自然科学基金 (81970053)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2025.05.007

## Predictive value of acute liver failure for sepsis-free survival in burn patients

Ding Xinran<sup>1</sup>, Zhang Wei<sup>1</sup>, Liu Yifan<sup>2</sup>, Xu Dayuan<sup>1</sup>, Tong Xirui<sup>1</sup>, Yao Yuntao<sup>2</sup>, Huang Runzhi<sup>1</sup>, Ji Shizhao<sup>1</sup>, Xia Zhaofan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Burn Surgery, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Research Unit of key techniques for treatment of burns and combined burns and trauma injury, Chinese Academy of Medical Sciences, Shanghai 200433, China; <sup>2</sup>Department of Urology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding author: Xia Zhaofan, Email: xiazaofan\_smmu@163.com

**【Abstract】Objective** To assess the predictive value of acute liver failure (ALF) for sepsis-free survival (SFS) in burn patients and to identify associated risk factors. **Methods** A retrospective cohort study was conducted on burn patients meeting inclusion criteria from the 2014 Kunshan aluminum dust explosion disaster (August 2, 2014 - April 13, 2015). Eligible patients were stratified into ALF and non-ALF groups based on the development of ALF. Demographic characteristics, total burn surface area, organ

dysfunction, time to sepsis onset, and clinical outcomes were collected and compared between groups. Kaplan-Meier survival analysis and multivariate Cox regression were performed to assess the impact of ALF on SFS. A nomogram model was constructed for individualized risk prediction. **Results** Among 185 enrolled patients (ALF group:21, non-ALF group:164), ALF incidence was 11.35%. The ALF group demonstrated higher mortality (85.71% vs. 34.15%,  $P<0.001$ ) and SFS failure rates (100.00% vs. 61.59%,  $P<0.001$ ) compared to non-ALF patients. Multivariate Cox analysis identified ALF as an independent sepsis predictor ( $HR=1.68$ , 95% $CI$ : 1.00-2.80,  $P<0.05$ ). Time-dependent ROC analysis showed AUCs of 0.626, 0.714, 0.703, and 0.706 for SFS prediction at 2, 4, 8, and 12 weeks respectively. The nomogram model demonstrated that ALF combined with other parameters effectively predicted sepsis risk within 2-12 weeks post-injury. ALF development showed significant associations with concurrent organ dysfunction including acute kidney injury, acute heart failure, and acute respiratory distress syndrome (all  $P<0.001$ ). A higher proportion of ALF patients received hemodialysis ( $P<0.001$ ) and pre-hospital central venous catheterization ( $P=0.017$ ). **Conclusions** ALF independently predicts SFS failure and correlates strongly with poor prognosis in burn patients. Early ALF recognition and targeted interventions may facilitate sepsis risk stratification and precision prevention strategies.

**【 Keywords 】** Burn; Acute liver failure; Sepsis; Organ crosstalk; Invasive procedures; Prognosis; Multiple organ dysfunction syndrome

**Fund programs:** Clinical Key Discipline Project of Shanghai, Shanghai Top Priority Research Center Project (2023ZZ02013); the Excellent Academic Leader Project of Shanghai Science and Technology Committee (23XD1425000); the National Natural Science Foundation of China (81970053)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2025.05.007

严重烧伤患者救治难度大, 预后不良且死亡率高<sup>[1]</sup>。由于皮肤缺损和机体应激状态, 创面感染、高代谢状态、免疫功能紊乱、肠黏膜屏障破坏等因素协同诱导烧伤患者脓毒症和多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 的发生发展<sup>[2-5]</sup>。尤其是大面积烧伤患者在住院期间可能发生多次脓毒症, 因此, 早期识别可能发展为脓毒症的体征和症状并加以干预, 对于延长患者的无脓毒症生存期至关重要。研究表明超过 60% 的烧伤患者死于感染并发症如脓毒症, 几乎所有患者至少存在一个器官功能衰竭<sup>[4]</sup>。国内研究亦显示, 成人特重度烧伤合并脓毒症患者病死率高达 48.3%, 其早期预后受血钠、降钙素原及血红蛋白等指标影响<sup>[6]</sup>。

肝脏作为调节代谢、凝血及免疫功能的重要器官, 其功能障碍常在脓毒症早期出现, 并与患者死亡直接相关<sup>[7]</sup>。烧伤后, 急性肝衰竭 (acute liver failure, ALF) 的发生可能归因于肝脏灌注不足、肝毒性物质产生、肝内胆汁淤积、肝细胞程序性死亡增加等潜在机制<sup>[8]</sup>。ALF 的发生伴随着全身炎症与抗炎反应, 在后续的临床过程中, 全身炎症反应失调与感染症状相似。同时, ALF 会影响其他重要器官系统, 最终导致脓毒症及 MODS 的不可避

免的发生<sup>[9]</sup>。尽管既往已有针对烧伤患者脓毒症独立影响因素的研究, 但大多集中于常见的临床指标, 对 ALF 报道较少。此外, 传统研究常以生存与否作为主要临床结局指标, 未能充分揭示脓毒症发生的动态过程。无脓毒症生存 (sepsis-free survival, SFS) 作为一个更敏感的中间结局指标, 有助于捕捉炎症失控与感染蔓延的关键节点, 体现对高危人群的早期识别价值<sup>[10]</sup>。本研究收集中国昆山工厂铝粉尘爆炸中成功送医的烧伤患者的详细临床资料, 通过回顾性队列研究评估 ALF 对于烧伤患者脓毒症的预测价值。此研究对于完善烧伤脓毒症早期特异性诊断体系、提高烧伤患者生存率有着重要临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究采用多中心回顾性研究方法, 纳入 2014 年 8 月 2 日至 2015 年 4 月 13 日就诊于江苏及上海地区 20 家医疗单位的全部烧伤患者。上述患者均来自 2014 年 8 月 2 日江苏昆山工厂铝粉尘爆炸事故现场。

纳入标准: 2014 年 8 月 2 日江苏昆山工厂铝粉尘爆炸事件中, 所有成功送达医院并接受救治的

烧伤患者, 年龄、性别不限。排除标准: 当场或送医途中死亡的患者, 以及入院后 24 h 内死亡者, 确保所有纳入病例均有明确随访观察窗口, 最短生存时间为 1 d。

随访截止时间为 2015 年 4 月 13 日。本研究符合 STROBE 声明, 已获海军军医大学第一附属医院伦理委员会批准 (批号: CHEC2023-274)。

## 1.2 临床资料

收集患者性别、年龄、烧伤总面积、从送医到脓毒症发生所经天数及是否发生器官功能障碍、感染性休克、吸入性损伤、ALF、是否输血等临床变量信息。

其中, 脓毒症的诊断基于 2007 年美国烧伤烧伤协会在全身炎症反应综合征标准上制定的烧伤脓毒症诊断标准<sup>[11]</sup>: 成人明确感染且符合以下 6 条标准中的 3 条: (1) 体温  $>39^{\circ}\text{C}$  或  $<36.5^{\circ}\text{C}$ ; (2) 心率  $>110$  次/min; (3) 呼吸  $>25$  次/min 或机械通气  $>12$  L/min; (4) 血小板计数  $<10\ 000/\text{mm}^3$ ; (5) 高血糖状态: 无糖尿病基础上, 血糖  $>11.1$  mmol/L 或出现胰岛素抵抗; (6) 肠内营养不耐受超过 24 h, 包括腹胀、腹泻、胃潴留。ALF 的诊断基于 2005 年美国肝病研究学会所发布的 ALF 处理共识<sup>[12]</sup>及本中心多年的烧伤诊治临床经验: 急性起病, 2 周内迅速发展并加重的肝功能障碍, 患者无既往慢性肝病史, 出现以下核心表现: (1) 凝血功能障碍: 国际标准化比值  $\geq 1.5$  或血浆凝血酶原活动度  $\leq 40\%$ ; (2) 伴或不伴肝性脑病: 表现为精神状态改变; (3) 其他临床表现包括: 极度乏力伴严重消化道症状, 短期内黄疸迅速加深并出现酶胆分离, 以及肝脏体积进行性缩小。根据随访期内是否诊断为合并 ALF 将纳入患者分为 ALF 组和非 ALF 组。

## 1.3 入院后管理

所有患者入院后均接受早期复苏、烧伤创面覆盖、重症监护和 (或) 支持性护理以及康复四个阶段综合对症治疗, 病程中包括但不限于液体复苏、血浆及白蛋白输注、营养支持、并发症及相应器官功能保护、局部抗生素或敷料预防感染、手术清创、自体移植或临时皮肤替代物覆盖、机械通气、深静脉置管等。多学科团队协作, 包括烧伤专科医生、重症监护专家、营养师和康复治疗师, 共同制定个体化治疗方案, 在患者生命体征初步稳定的前提下实施早期清创术、切削痂术、分期植皮术、皮瓣移植术以及后期整形修复手术, 提高患者的生存率和

生活质量。

## 1.4 统计学分析

使用 R 4.2.2 软件进行数据分析。组间计量资料比较时, 正态分布者采用独立样本  $t$  检验, 数据以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示; 非正态分布者采用 Wilcoxon 秩和检验, 结果以中位数 (四分位数) [ $M(Q_1, Q_3)$ ] 表示; 组间计数资料比较时, 采用  $\chi^2$  检验, 以频数表示。首先, 在单因素分析中, 采用 Kaplan-Meier 生存分析评估两组的临床结局及研究结局差异。随后, 通过卡方检验开展亚组分析, 探讨 ALF 与多种临床变量的相关性。最后, 多因素 Cox 回归模型用于筛选脓毒症的独立危险因素。在混杂因素分析中, 剔除相关变量缺失的患者数据, 以保证统计分析的准确性与结果的稳健性; 在多因素 Cox 回归分析中, 进一步排除关键临床信息缺失者。为全面评价模型性能, 进一步进行残差分析、决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA)、校准曲线、受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析, 并计算一致性指数 (C-index) 与赤池信息量准则 (AIC)。结果通过森林图和列线图可视化。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基线资料比较

该事件共造成 260 人伤亡, 其中 75 人于现场或转运途中死亡, 本研究共纳入 185 例成功送医并接受系统救治的烧伤患者, 其中 ALF 组 21 例 (11.35%), 非 ALF 组 164 例 (88.65%)。表 1 为两组患者在年龄、性别、烧伤总面积、临床结局及是否实现 SFS 等方面的详细基线信息。ALF 组患者年龄偏高 ( $P=0.005$ ), 41~60 岁患者 15 例 (71.43%), 而非 ALF 组 19~40 岁患者占比为 60.98%。

所有接受治疗的烧伤患者的病因均为火焰烧伤, ALF 组烧伤总面积占体表总面积超过 90% 的患者比例为 95.24%, 远高于非 ALF 组的 68.90%。根据 1970 年上海全国烧伤会议确立的烧伤严重程度分类, 烧伤总面积达 50% 以上或三度烧伤面积达 20% 以上称为特重度烧伤。三度及以上烧伤面积  $>20\%$  的比例在 ALF 组为 100%, 非 ALF 组为 87.80%。ALF 组住院期间并发症的发生率高于非 ALF 组 (均  $P < 0.001$ )。

临床结局方面, ALF 组死亡 18 例 (85.71%),

无一例实现 SFS; 非 ALF 组死亡 56 例 (34.15%), 实现 SFS 63 例 (38.41%) (均  $P < 0.001$ )。在全部 185 例患者中, 共有 63 例 (34.05%) 实现 SFS, 其比例与非 ALF 组 (38.41%) 基本接近; 相比之下, ALF 组无一例实现 SFS, 其 SFS 结局区别于非 ALF 组和整体患者队列。

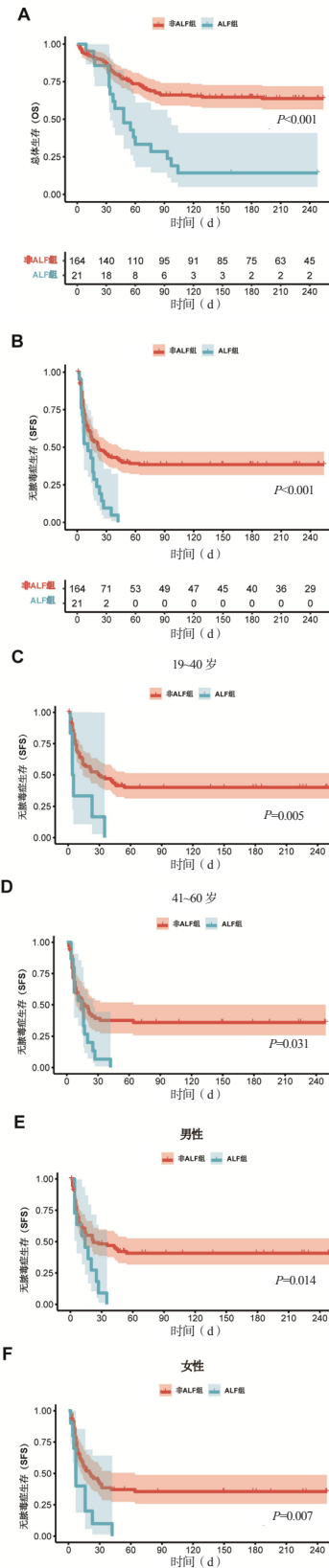
表 1 患者基线资料表 (例, %)   
 Table 1 Patient baseline information sheet (cases, %)

指标	ALF 组 (n=21)	非 ALF 组 (n=164)	统计 值	P 值
年龄 (岁)			7.989	0.005
19~40	6 (28.57)	100 (60.98)		
41~60	15 (71.43)	64 (39.02)		
性别			0.073	0.788
男性	11 (52.38)	91 (55.49)		
女性	10 (47.62)	73 (44.51)		
烧伤总面积占体表总面积百分比 (%)			-2.547	0.011
<70	0 (0.00)	26 (15.85)		
70~79	0 (0.00)	9 (5.49)		
80~89	1 (4.76)	16 (9.76)		
90~95	8 (38.10)	54 (32.93)		
96~100	12 (57.14)	59 (35.98)		
三度和四度烧伤面积占烧伤总面积百分比 (%)			-1.688	0.091
>20	21 (100.00)	144 (87.80)		
≤ 20	0 (0.00)	14 (8.54)		
未知	0 (0.00)	6 (3.66)		
合并吸入性损伤	21 (100.00)	153 (93.29)	0.538	0.463
并发症				
脓毒症	21 (100.00)	97 (59.15)	13.451	<0.001
感染性休克	19 (90.48)	58 (35.37)	23.269	<0.001
DIC	11 (52.38)	9 (5.49)	37.732	<0.001
MODS	19 (90.48)	60 (36.59)	22.097	<0.001
临床结局			20.627	<0.001
存活	3 (14.29)	108 (65.85)		
死亡	18 (85.71)	56 (34.15)		
研究结局			12.233	<0.001
无脓毒症生存 (是)	0 (0.00)	63 (38.41)		
无脓毒症生存 (否)	21 (100.00)	101 (61.59)		

注: DIC 为弥散性血管内凝血, MODS 为多器官功能障碍综合征

## 2.2 烧伤患者 ALF 的发生与总体生存及无脓毒症生存的关系

应用 Kaplan-Meier 生存曲线对 ALF 组和非 ALF 组患者进行单因素分析, 评估 ALF 的发生对烧伤患者预后的影响。分析结果显示, ALF 组的总体生存 (overall survival, OS) 和 SFS 时间均短于非 ALF 组 ( $P < 0.001$ ) (图 1A~B)。在不同的年龄亚组中, ALF 组患者的 SFS 时间均长于非 ALF 组 ( $P < 0.05$ ) (图 1C~D)。此外, 这种差异在男性和女性患者中也一致 (图 1E~F), 说明 ALF 的发生导致烧伤患者的不良预后与年龄和性别无关。



注: A 为总体生存情况; B 为无脓毒症生存情况; C 为年龄亚组 (19~40 岁); D 为年龄亚组 (41~60 岁); E 为性别亚组 (男性); F 为性别亚组 (女性)

图 1 Kaplan-Meier 生存法分析 ALF 组和非 ALF 组烧伤患者生存情况   
 Fig 1 Kaplan-Meier survival analysis of severe burn patients with ALF and non-ALF groups

### 2.3 ALF 的发生与多种临床特征之间的关系

采用卡方检验进行亚组分析,探究烧伤患者 ALF 的发生与多种临床特征的相关性。如表 2 所示,ALF 组与非 ALF 组在器官功能障碍的发生率方面差异有统计学意义(均  $P < 0.001$ ),ALF 的出现常常伴随多器官功能障碍,可能构成 MODS 链条中的核心触发环节。非 ALF 组的血液透析使用 ( $P < 0.001$ ) 和送医前深静脉置管 ( $P = 0.017$ ) 比例较低。

### 2.4 多因素分析表明 ALF 可作为烧伤患者脓毒症发生的独立预测因素

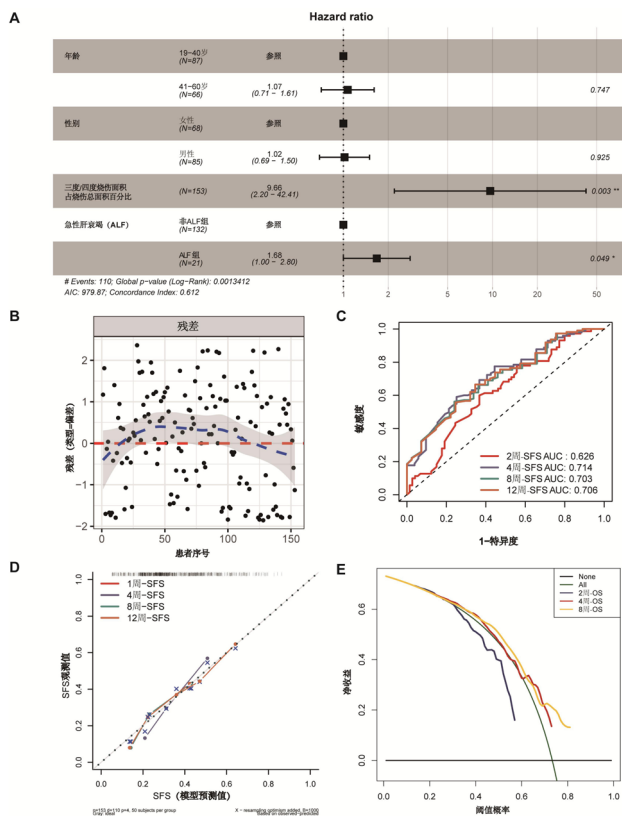
为进一步明确影响烧伤合并 ALF 患者短期生存的独立危险因素,基于多因素 Cox 回归分析构建了预后评估模型。最终纳入模型的变量包括年龄、性别、是否发生 ALF 及三/四度烧伤面积比例(图 2A)。模型具有统计学意义(全局 log-rank 检验  $P = 0.001$ ),其 AIC 值为 979.87, C-index 为 0.612,提示模型具有中等判别能力。模型显示,ALF 组脓毒症不良预后结局的风险显著高于非 ALF 组 ( $HR = 1.68, 95\%CI: 1.00 \sim 2.80, P < 0.05$ ),提示其为 SFS 失败的独立预测因子。

为进一步验证模型的稳定性与预测准确性,从以下几方面进行了系统诊断:(1)残差分析:偏差残差图(图 2B)中大部分残差位于 -2 至 +2 之间,且未见明显系统性偏离,提示模型拟合良好,无严重离群值或误差积聚现象;(2)判别能力:ROC 曲线分析(图 2C)显示,模型在 2、4、8 及 12 周时点的 SFS 预测中,AUC 分别为 0.626、0.714、0.703 和 0.706,其中 4 至 12 周的 AUC 均超过 0.7,提示模型在中后期具有较好的判别效能;(3)校准能

表 2 ALF 组和非 ALF 组患者多种临床特征比较(例,%)  
Table 2 Comparison of clinical characteristics between ALF and Non-ALF groups (cases, %)

指标	ALF 组 (n=21)	非 ALF 组 (n=164)	统计值	P 值
器官功能障碍				
AKI	20 (95.24)	36 (21.95)	47.371	<0.001
AHF	19 (90.48)	61 (37.20)	21.533	<0.001
ARDS	19 (90.48)	54 (32.93)	25.809	<0.001
侵入性治疗操作				
气管切开术	21 (100)	133 (81.10)	1.809	0.179
呼吸机辅助通气	21 (100)	139 (84.76)	3.701	0.050
送医前深静脉置管	15 (71.43)	72 (43.90)	5.662	0.017
血液透析	19 (90.48)	55 (33.54)	25.148	<0.001
早期切削痂术	7 (33.33)	74 (45.12)	1.051	0.305
减压切削痂术	17 (80.95)	99 (60.37)	3.374	0.066

注:AKI 为急性肾衰竭,AHF 为急性心力衰竭,ARDS 为急性呼吸窘迫综合征



注:A为多因素Cox回归分析森林图;B为Schoenfeld残差检验图;C为不同时间点烧伤患者SFS预测的ROC曲线;D为预测模型校准曲线;E为预测模型决策曲线

图 2 多因素 Cox 回归分析及模型诊断

力:基于 1 000 次重抽样的校准曲线(图 2D)显示,模型在各时间点预测值与实际观察值间具有良好一致性,尤其在 4 周与 8 周 SFS 预测中校准表现最佳,曲线接近理想线,表明模型具有良好的稳定性与可靠性;(4)临床净效益:DCA(图 2E)显示,在大部分临床相关阈值概率范围内(0.2~0.6),使用本模型预测 SFS 优于“对所有患者预测事件”或“对所有患者预测非事件”的策略,具有更高的净收益,证明模型在临床决策中具有一定实用价值。

为进一步提升模型的临床可操作性,在多因素 Cox 回归的基础上构建了列线图预测工具(图 3),实现对烧伤患者 2~12 周脓毒症发生风险的可视化评估。该列线图集成了各项独立预测变量(包括 ALF)所赋权重,便于临床医生根据个体特征快速计算脓毒症发生概率,实现更精准的风险分层管理与个体化干预决策。

## 3 讨论

多样性和异质性是烧伤脓毒症临床表现的显

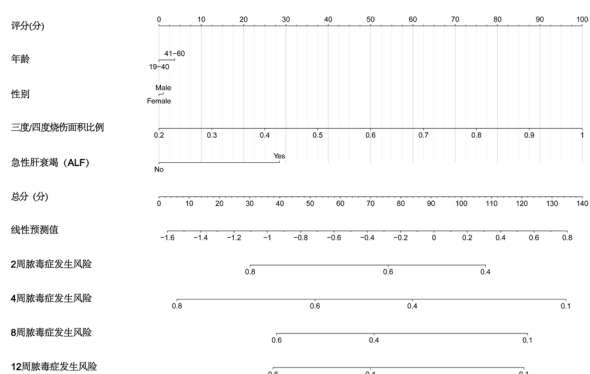


图3 预测烧伤患者2~12周脓毒症发生的列线图

Fig 3 Nomogram for predicting sepsis occurrence in severe burn patients from week 2 to week 12

著特征。尽管同一起重大事故中的烧伤患者致伤因素一致，烧伤面积和深度相似，并在相同医疗条件下救治，院内脓毒症程度和症状体征仍可能存在差异。Zhang 等<sup>[13]</sup>根据临床表现将脓毒症分为基本型、呼吸功能障碍型、多器官功能障碍型和神经功能障碍型，其中多器官功能障碍型脓毒症患者病死率最高。因此，保护烧伤患者重要器官功能尤为重要。本研究表明，尽管 ALF 患者仅占 11.35%，但其结局表现高度一致：21 例 ALF 患者中脓毒症发生率为 100%，病死率达 85.71%，且无一例实现 SFS。相比之下，非 ALF 组 SFS 比例为 38.41%，与整体患者的 SFS 实现率（34.05%）接近。这一差异提示，ALF 虽非唯一致死机制，但一旦出现，往往提示病情快速恶化，具有明确的预警价值。多因素 Cox 回归分析进一步证实，ALF 可作为脓毒症发生的独立预测因素（ $HR=1.68$ ,  $95\%CI: 1.00\sim 2.80$ ,  $P<0.05$ ），在预测本研究关注的结局—SFS 失败方面具有独立指示意义。因此，早期防治 ALF 对于改善烧伤患者的预后至关重要。

烧伤后肝功能受损与脓毒症的发生密切相关<sup>[14]</sup>。广泛的血管渗漏是严重烧伤后组织损伤引起的全身病理生理改变的始动环节。明显的毛细血管渗漏可归因于以一氧化氮和炎症介质水平升高为标志的氧化应激反应，这在大面积深度烧伤患者中尤为严重<sup>[15-16]</sup>。此外，烧伤后液体复苏治疗会加重组织间隙水肿，进一步导致微循环障碍及肝脏等多器官的缺血缺氧<sup>[17]</sup>。免疫失调和高代谢反应是烧伤后的另外两个关键病理过程。烧伤后数小时内，损伤产生的各种内源性因子被单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞等免疫细胞识别，它们作为 Toll 样受体和 NOD 样受体的特异性配体激活炎症级联反应，导

致炎症介质释放进入循环，诱发全身炎症反应综合征<sup>[18]</sup>。研究表明，烧伤面积超过体表面积的三分之一即可诱导机体发生以高分解代谢为主的全身代谢变化<sup>[19]</sup>。肝脏是一个极其重要的代谢和免疫器官，参与蛋白质合成、脂肪代谢、血糖平衡和免疫调节<sup>[9,20-21]</sup>。研究表明，烧伤后高代谢状态导致大量脂肪分解，产生如甘油三酯、游离脂肪酸和二酰甘油等脂肪毒性中间产物。这些物质转移到肝脏，灌注不足功能受损的肝脏无法代谢所有累积物质，从而进一步加重肝功能损伤<sup>[22]</sup>。更重要的是，ALF 可激活神经-内分泌轴和炎症通路，导致高能量消耗和高代谢状态，同时伴随胰岛素代谢障碍及血糖调节紊乱，从而导致脓毒症及多器官功能衰竭的临床结局<sup>[23]</sup>。

器官串扰是重症患者发生 MODS 的关键机制之一。其本质是多个器官之间通过炎症因子、代谢产物、激素、外泌体及神经调节等介质实现的远程信号交换与协同调节。在脓毒症及 ALF 等高炎症状态下，器官串扰会表现为免疫激活、代谢重编程与自主神经失衡等现象，形成一类“炎症-代谢-神经”高度耦合的正反馈环路，进而加速多器官功能障碍的发生与进展<sup>[24]</sup>。例如，AKI 可通过尿毒素和 IL-6 影响心肺功能，肺部炎症亦可反向加重肾损伤；肝脏通过分泌肝脏因子影响免疫代谢，外泌体在器官间炎症放大中也发挥重要作用<sup>[25-26]</sup>。这些机制共同构成脓毒症中多器官失调的病理基础。亚组分析结果提示，ALF 组烧伤患者更易发生合并症和器官功能障碍，尤以 DIC、AKI 为甚。这也印证了既往研究：任何器官的突然或慢性功能障碍都会导致另一器官的调节异常，由信号传导因子介导的远处器官之间的复杂相互串扰对全身病理生理反应有着深远影响<sup>[27]</sup>。尽管烧伤本身可通过炎症和免疫功能紊乱等多条机制直接引起脓毒症，ALF 的发生也可介导其他器官的功能障碍，协同促进烧伤脓毒症的发生。既往研究显示，高达 80% 的 ALF 患者会并发 AKI<sup>[28]</sup>，这在本次烧伤患者队列中得到了验证。肝细胞中损伤相关的分子模式的释放、肝功能急剧下降引起的血流动力学紊乱等，诱导了以肾前性氮质血症、急性肾小管坏死和肝肾综合征为主要标志的 AKI<sup>[29-30]</sup>。此外，肝脏解毒功能受损与 AKI 共同减少肾氨的排泄，直接导致神经功能障碍和脑水肿，即肝性脑病，也是 ALF 的重要临床表现。肠道和肝脏之间的串扰被广泛认可，

因为它们通过胆道、门静脉和体循环进行双向交流。由于肠肝轴的相互作用,严重烧伤患者体内炎症因子和氧自由基水平的升高,损害了肝脏的清除能力并破坏肠道菌群,或直接损伤肝实质并引起炎症风暴。肝功能障碍、细菌清除率降低和代谢紊乱会导致肠道菌群失调增加和肠道屏障进一步破坏,从而引发脓毒症和 MODS<sup>[31-32]</sup>。由此可知,ALF 的发生影响烧伤后整体预后和转归。密切监护烧伤后肝功能的变化,并对远隔器官加以综合性预防治疗,对促进烧伤患者 SFS 有重要意义。

更重要的是,本研究发现,血液透析、深静脉置管和辅助通气等侵入性治疗与烧伤患者 ALF 的发生相关。在烧伤后全身炎症反应综合征以外,巨噬细胞的抗原呈递或中性粒细胞对入侵病原体的杀伤、T 细胞增殖和 IL-2 的产生也受到抑制,这些事件共同导致适应性免疫反应受损,从而增加感染的易感性<sup>[4]</sup>。各项侵入性操作增加了患者发生导管相关血流感染和机械通气相关下呼吸道感染的可能性。由于肝脏是补体合成的主要场所,ALF 发生后血清补体水平降低,中性粒细胞的趋化能力随之下调,增加了机体因侵入性操作导致的定殖生物体感染的风险<sup>[33]</sup>。肝脏制造的血浆纤连蛋白减少,影响 Kupffer 细胞清除循环中微生物的能力,从而导致免疫细胞的吞噬功能障碍<sup>[23]</sup>。因此,ALF 的发生使机体易受病原体入侵。侵入性因素造成的感染可进一步加重肝功能障碍,形成诱导脓毒症发生的恶性循环。

本研究表明,对于烧伤患者这一特殊临床人群,ALF 与脓毒症在预后方面相关,ALF 可作为烧伤后脓毒症发生的独立预测因素,辅助脓毒症的早期预防。尽管本研究为烧伤脓毒症的早期防治提供了有价值的临床信息,但仍存在一些局限。首先,本研究属于回顾性队列研究,论证强度有待提升。其次,本研究的人群来自特定灾难事件,研究结论应用于不同地区、种族和因素所致烧伤时需谨慎考量。此外,需要指出的是,并非所有死亡患者均发生 ALF,提示烧伤致死机制复杂,可能涉及感染性休克、AKI、急性心力衰竭、急性呼吸窘迫综合征等多因素共同作用。ALF 虽非唯一死亡机制,但其一旦出现,常代表病情进入更严重的免疫和器官失衡阶段。

综上,ALF 不仅是烧伤后脓毒症发生的早期指征,也可能是器官串扰放大的中枢环节。其识别

有助于脓毒症的早期干预与精准预警。后续研究将结合 SOFA 评分、炎症代谢指标、分子分型等多维参数,扩展至不同事件的烧伤患者队列,深入评估患者的异质性,探索 ALF 在烧伤后免疫失衡进程中的作用机制与预测模型优化价值。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 丁欣然:研究的构思与设计,实施研究,分析/解释数据,撰写论文;张伟:研究的构思与设计,分析/解释数据;刘逸凡、徐达圆:数据的收集与整理;佟希睿、姚蕴韬:统计分析及图表绘制工作;黄润之、纪世召:参与结果的解读并对文章进行了重要的修改意见反馈;夏照帆:对整个研究进行统筹与指导,并对最终稿件进行审批

#### 参 考 文 献

- [1] Song HP, Yuan ZQ, Peng YZ, et al. Extracorporeal membrane oxygenation combined with continuous renal replacement therapy for the treatment of severe burns: current status and challenges[J]. Burns Trauma, 2021, 9: tkab017. DOI: 10.1093/burnst/tkab017.
- [2] Yoon J, Kym D, Hur J, et al. The clinical differentiation of blood culture-positive and-negative sepsis in burn patients: a retrospective cohort study[J]. Burns Trauma, 2023, 11: tkad031. DOI: 10.1093/burnst/tkad031.
- [3] Osborne T, Wall B, Edgar DW, et al. Current understanding of the chronic stress response to burn injury from human studies[J]. Burns Trauma, 2023, 11: tkad007. DOI: 10.1093/burnst/tkad007.
- [4] Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, et al. Burn injury[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6: 11. DOI: 10.1038/s41572-020-0145-5.
- [5] Munley JA, Park G, Kelly LS, et al. Persistence and sexual dimorphism of gut dysbiosis and pathobiome after sepsis and trauma[J]. Ann Surg, 2024, 280(3): 491-503. DOI: 10.1097/SLA.0000000000006385.
- [6] 潘选良,朱志康,沈涛,等.成人特重度烧伤患者脓毒症预后预测指标分析[J].中华急诊医学杂志,2023,32(9):1235-1240. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.09.015.
- [7] Gong Y, Long XM, Xu H, et al. The changes and prognostic value of liver function in young adults with severe burn: a retrospective observational study[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(51): e13721. DOI: 10.1097/MD.00000000000013721.
- [8] Anand AC, Nandi B, Acharya SK, et al. Indian national association for the study of the liver consensus statement on acute liver failure (part 1): epidemiology, pathogenesis, presentation and prognosis[J]. J Clin Exp

- Hepatology, 2020, 10(4): 339-376. DOI: 10.1016/j.jceh.2020.04.012.
- [9] Sehrawat SS, Premkumar M. Critical care management of acute liver failure[J]. Indian J Gastroenterol, 2024, 43(2): 361-376. DOI: 10.1007/s12664-024-01556-8.
- [10] Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, et al. Sepsis and septic shock[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16045. DOI: 10.1038/nrdp.2016.45.
- [11] Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH, et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns[J]. J Burn Care Res, 2007, 28(6): 776-790. DOI: 10.1097/bcr.0b013e3181599bc9.
- [12] J P, WM L. AASLD position paper: the management of acute liver failure[J]. Hepatology (Baltimore, Md.), 2005, 41(5): 1179-1197. DOI:10.1002/hep.20703.
- [13] Zhang ZH, Zhang GS, Goyal H, et al. Identification of subclasses of sepsis that showed different clinical outcomes and responses to amount of fluid resuscitation: a latent profile analysis[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 347. DOI: 10.1186/s13054-018-2279-3.
- [14] Yang YJ, Chen Q, Fan SJ, et al. Glutamine sustains energy metabolism and alleviates liver injury in burn sepsis by promoting the assembly of mitochondrial HSP60-HSP10 complex via SIRT4 dependent protein deacetylation[J]. Redox Rep, 2024, 29(1): 2312320. DOI: 10.1080/13510002.2024.2312320.
- [15] Rae L, Fidler P, Gibran N. The physiologic basis of burn shock and the need for aggressive fluid resuscitation[J]. Crit Care Clin, 2016, 32(4): 491-505. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.06.001.
- [16] Guillory AN, Clayton RP, Herndon DN, et al. Cardiovascular dysfunction following burn injury: what we have learned from rat and mouse models[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(1): 53. DOI: 10.3390/ijms17010053.
- [17] Saffle JR. Fluid creep and over-resuscitation[J]. Crit Care Clin, 2016, 32(4): 587-598. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.06.007.
- [18] Sikora JP, Karawani J, Sobczak J. Neutrophils and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS)[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(17): 13469. DOI: 10.3390/ijms241713469.
- [19] Liu Y, Wang JZ. Stress response induced by burn injury and its regulation strategy[J]. Zhonghua Shaoshang Zazhi, 2021, 37(2): 126-130. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20201125-00499.
- [20] Sasaki T, Kakisaka K, Kuroda H, et al. Nutritional management for acute liver failure[J]. Hepatol Res, 2024, 54(8): 736-744. DOI: 10.1111/hepr.14090.
- [21] Guillot A, Tacke F. Liver macrophages revisited: The expanding universe of versatile responses in a spatiotemporal context[J]. Hepatol Commun, 2024, 8(7): e0491. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000491.
- [22] Barayan D, Abdullahi A, Vinaik R, et al. Interleukin-6 blockade, a potential adjunct therapy for post-burn hypermetabolism[J]. FASEB J, 2021, 35(5): e21596. DOI: 10.1096/fj.202100388r
- [23] Dong V, Nanchal R, Karvellas CJ. Pathophysiology of acute liver failure[J]. Nut Clin Prac, 2020, 35(1): 24-29. DOI: 10.1002/ncp.10459.
- [24] Borges A, Bento L. Organ crosstalk and dysfunction in sepsis[J]. Ann Intensive Care, 2024, 14(1): 147. DOI: 10.1186/s13613-024-01377-0.
- [25] Matsuura R, Doi K, Rabb H. Acute kidney injury and distant organ dysfunction-network system analysis[J]. Kidney Int, 2023, 103(6): 1041-1055. DOI: 10.1016/j.kint.2023.03.025.
- [26] 白松杰, 李佳辉, 杨洁, 等. 细胞外囊泡在脓毒症中的研究进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(03): 422-425. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.03.032.
- [27] Armutcu F. Organ crosstalk: the potent roles of inflammation and fibrotic changes in the course of organ interactions[J]. Inflamm Res, 2019, 68(10): 825-839. DOI: 10.1007/s00011-019-01271-7.
- [28] Tujios SR, Hynan LS, Vazquez MA, et al. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with acute liver failure[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(2): 352-359. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.011.
- [29] Bonavia A, Stiles N. Renohepatic crosstalk: a review of the effects of acute kidney injury on the liver[J]. Nephrol Dial Transplant, 2022, 37(7): 1218-1228. DOI: 10.1093/ndt/gfaa297.
- [30] Hadem J, Kielstein JT, Manns MP, et al. Outcomes of renal dysfunction in patients with acute liver failure[J]. United European Gastroenterol J, 2019, 7(3): 388-396. DOI: 10.1177/2050640618817061.
- [31] Zhang X, Liu H, Hashimoto K, et al. The gut-liver axis in sepsis: interaction mechanisms and therapeutic potential[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 213. DOI: 10.1186/s13054-022-04090-1.
- [32] Ji Y, Yin Y, Li ZR, et al. Gut microbiota-derived components and metabolites in the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. Nutrients, 2019, 11(8): 1712. DOI: 10.3390/nu11081712.
- [33] Mannes M, Schmidt CQ, Nilsson B, et al. Complement as driver of systemic inflammation and organ failure in trauma, burn, and sepsis[J]. Semin Immunopathol, 2021, 43(6): 773-788. DOI: 10.1007/s00281-021-00872-x.

(收稿日期: 2024-08-20)

(本文编辑: 何小军)