REVIEW ARTICLE

패혈증과 간기능 이상

김태석, 최대희

강원대학교 의학전문대학원 내과학교실

Liver Dysfunction in Sepsis

Tae Suk Kim and Dae Hee Choi

Department of Internal Medicine, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Korea

Sepsis is defined as a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. During sepsis, the liver has essential roles, such as immune defense and metabolic adaptation to inflammation. In addition, it is a target for sepsis-related injury, including hypoxic hepatitis, cholestasis, drug-induced liver injury, and secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. In particular, the mortality rate due to sepsis is four times higher in patients with cirrhosis, warranting a high index of suspicion for infection, appropriate diagnosis, and prompt antimicrobial treatment. The most recent definition of sepsis (Sepsis-3) no longer uses systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and is based on the signs of organ dysfunction, which can be assessed by the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and quick SOFA (qSOFA) scores. The qSOFA score can be applied at the bedside before any tests and is believed to be suggestive of sepsis when at least two of the following criteria are met: altered consciousness, respiratory rate ≥ 22 /min, and systolic blood pressure ≤ 100 mmHg. While the qSOFA score performs well in the general population, its role in cirrhotic patients is unclear. This paper briefly reviews the current knowledge of the pathogenesis, definition of sepsis, and sepsis-related liver dysfunction. Furthermore, this review summarizes the clinical applicability of Sepsis-3 in cirrhotic patients. (*Korean J Gastroenterol* 2020;75:182-187)

Key Words: Infections; Multiple organ failure; Liver cirrhosis; Sepsis-3

서론

패혈증은 감염에 대한 조절되지 않은 숙주의 반응으로 발생하는 장기부전(organ dysfunction)으로 정의된다.¹ 높은 중증도와 사망률로 인하여 전 세계적으로 의료비 지출과 입원 일수 증가에 영향을 미치는 중요한 질환으로,² 국내 한 연구에서는 응급실에 방문한 환자의 약 1.5%가 패혈증이었고, 그중 36%가 패혈성 쇼크(septic shock)였으며, 패혈성 쇼크 환자의 병원 내 사망률을 43.2%로 보고한 바 있다.³ 특히 간경변증 환자에서의 감염은 사망률을 4배 가까이 상승시킨다는 보고도 잘

알려져 있어,⁴ 간질환 환자에서 감염을 의심하고 조기에 진단하는 것은 매우 중요하다. 감염 환자에서 패혈증을 신속히 선별하고 치료를 시작할 수 있도록 패혈증의 정의도 변화되어, 1989년 Bone 등⁵의 전신성 염증 반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)을 기반으로 하였던 정의가 최근 발표된 Sepsis-3에서는 장기부전을 점수 체계로 도입하여 재정립되었다. 간은 감염을 조절하는 기관이지만 감염으로 인하여 염증 반응의 과활성(hyperactivity), 미세순환 부전(microcirculatory failure), 치료제 등으로 인한 손상이 유발될 수 있고, 또한 다발성 장기부전의 대상 기관이기도 하

Received March 13, 2020. Revised April 10, 2020. Accepted April 11, 2020.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2020. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 최대희, 24341, 춘천시 강원대학길 1, 강원대학교 의학전문대학원 내과학교실

Correspondence to: Dae Hee Choi, Department of Internal Medicine, Kangwon National University School of Medicine, 1 Kangwondaehak-gil, Chuncheon 24341, Korea. Tel: +82-33-258-9211, Fax: +82-33-258-2146, E-mail: dhchoi-md@kangwon.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8956-7518>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

다. 본 종설에서는 패혈증과 관련된 간의 역할과 임상상을 간략히 살펴보고 새로운 Sepsis-3 기준을 간질한 환자에게 적용할 수 있을지 현재까지의 연구들을 정리해보고자 한다.

본 론

1. 패혈증에서 간의 역할과 면역 기능

간은 내독소와 세균의 포집, 해독 작용 등을 수행하며 급성기 단백질, 사이토카인의 생산 및 혈액응고 인자를 생산하는 등 감염 상황에서 면역체계 조절의 중심적인 역할을 한다. 간세포는 패혈성 쇼크의 급성기에 염증 반응의 주요 사이토카인인 인터루킨(interleukin, IL)-6의 합성을 증가시키는데,⁶ 이는 C-반응단백질, α -1 항트립신, 섬유소원, 프로트롬빈시간, 합도글로빈 등의 상승과 알부민, 항트롬빈 등의 감소를 유발시킨다. 이로 인한 응고 인자 및 단백질 C 경로의 변화는 패혈증에서 혈액응고 이상으로 발현된다. 또한 글리코겐 분해와 포도당 신합성의 증가로 인하여 포도당 대사의 변화도 유발한다.⁷ 쿠퍼세포는 단핵 탐식계에서 중요한 역할을 수행하므로 간기능이 저하된 환자가 감염에 취약한 이유를 일부 설명할 수 있다.⁸ 쿠퍼세포는 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF)- α , 일산화질소(nitric oxide, NO)의 생성을 촉진하며 굴모양혈관에서 호중구의 동원과 염증 반응을 유발한다. 호중구는 패혈증시에 간내 혈관 구조 내에 neutrophil extracellular traps를 형성하여 세균을 효과적으로 제거한다. 그러나 neutrophil extracellular traps는 간내 혈류 흐름에 영향을 미쳐 허혈을 유발하며 이는 패혈증에서 손상되는 미세순환부전의 원인으로 설명될 수 있다.⁹

외부 매개 물질인 지질다당체(lipopolysaccharide)는 내독소혈증을 유발하며 간세포에 직간접적인 세포 독성을 발생시킨다.^{10,11} 또한 내독소에 반응한 쿠퍼세포에서 간세포 기능 장애를 유발할 수 있는 몇 가지 사이토카인이 생성되는데,¹² TNF- α 는 전신 염증 반응에 있어 주요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 지질다당체 자극 후 간세포, 쿠퍼세포, 세망내피계세포에서 생성된 IL-6은 IL-1 β , TNF- α 와 함께 패혈증의 급성기 단백질(acute phase proteins) 생성에 널리 관여한다고 알려져 있고,¹³ 전환성장인자(transforming growth factor)- β 의 활성화 및 방출을 유도하여 패혈증에서 발생하는 면역 반응의 하향 조절을 가져오게 된다.¹⁴ NO는 초기 패혈증의 단계에서 조직의 관류를 적절히 유지하는 역할을 맡고 있으나 후기 패혈증의 단계에서는 과도한 NO가 혈압 저하의 원인이 된다. NO의 혈관 확장 효과로 인한 굴모양혈관의 혈류 감소는 정상세포로부터 강력한 혈관 수축 물질인 endothelin-1의 증가를 가져오고 이를 통하여 굴모양혈관이 수축하게 된다.¹⁵

2. 패혈증과 관련된 간의 이상

1) 저산소성 간염(hypoxic hepatitis)

저산소성 간염은 'shock liver', 'ischemic hepatitis', 'ischemic liver disease'로 불리기도 하며 간 조직 내로 산소 공급이 불충분한 상황에서 발생한다. 이러한 상황은 적절한 혈류의 공급에도 혈액의 산소 농도가 낮은 경우(hypoxemic hypoxia), 동맥을 통한 혈류의 공급이 감소된 경우(ischemic hypoxia), 산소를 공급하는 운반체가 부족한 경우(anemic hypoxia) 등이 있다. 패혈증 상황에서는 굴모양혈관의 내피 세포 기능 이상도 간의 혈류 감소에 기여한다.¹⁶ 저산소성 간염에 대한 국내의 보고는 없으나 중환자실 환자에서 2.5-10% 정도의 발생률과 50% 미만의 병원 내 사망률을 보이는 것으로 알려져 있다.^{17,18} 패혈증에서 심장, 호흡기 및 순환부전의 소인이 있는 경우 혈청 아미노전달효소의 급격한 상승(보통 정상 상한치의 20배 이상)이 있으나 급성 바이러스성 간염 또는 약물 유발성 간염과 같은 급성 간세포 괴사의 다른 원인이 배제된 경우 진단할 수 있다. 혈청 아미노전달효소의 증가는 간 손상이 시작된 후 몇 시간 이후부터 측정될 수 있으며, 일반적으로 젯산탈수소효소의 증가를 동반한다. 일부 연구에서 손상된 간세포에서 유래된 miR-122와 circulating keratin 및 그 절편을 이용하여 저산소성 간염의 초기 손상을 선별하고자 하는 노력이 있었다.^{19,20} 저산소성 간염은 순환부전의 요인이 제거되고 혈액학적 안정성이 회복되면 대부분의 환자에서 호전된다.

2) 패혈증 유발 담즙정체(sepsis-induced cholestasis)

담즙정체는 패혈증에서 관찰되는 흔한 합병증으로, 간세포 수준에서의 담즙 형성 장애(hepatocellular cholestasis) 또는 담관 수준에서 담즙 흐름의 장애(ductular cholestasis)로 발생한다. 후자의 경우에는 반드시 담도 폐쇄를 동반하지는 않는다.²¹ 패혈증 동물모델에서는 염증 유발 사이토카인과 매개체들이 간세포의 수송계의 하향 조절을 유도하는 것을 확인함으로써 염증과 관련된 담즙정체를 확인하였다.²² 또한 phosphatidylinositol 3-kinase gamma, 간세포 치밀이음부(tight junction)의 변화 등이 염증으로 유발되는 간세포 수준의 담즙정체의 원인으로 알려져 있다.^{23,24} 담관 수준에서의 담즙정체에 관해서는 아직 밝혀지지 않은 기전이 많지만 담관세포로부터 분비된 염증 유발 사이토카인이 담관 주변에 염증을 유발하고 담즙 배설을 위한 이온 수송을 방해함으로써 담즙의 흐름에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.^{25,26} 패혈증 환자의 고빌리루빈혈증의 원인 중 일부는 용혈, 외상, 혈중에 의한 빌리루빈 생성 증가가 있으며, 담석에 의한 담관염도 연관이 있을 수 있으므로 패혈증 유발 담즙정체가 의심되는 경우에는

이와 같은 다른 원인에 대한 확인이 필요하다.

3) 이차성 경화쓸개관염(secondary sclerosing cholangitis)

이차성 경화쓸개관염은 담관의 염증, 섬유화와 이에 따르는 협착, 폐색, 확장 등의 손상을 특징으로 하는 질환으로 이로 인하여 간경변증이 빠르게 진행하기도 한다. 저산소증에 매우 취약한 담도상피세포는 패혈증에서 유발되는 이와 같은 상황에서 세포자멸사 또는 괴사에 이르게 된다.²⁷ 중환자에서 이차성 경화쓸개관염의 중요한 위험 요인은 심각한 전신 저혈압, 외상 또는 급성 호흡곤란 증후군 및 패혈증 등이며, 이는 허혈성 손상 및 염증이 주요한 이차성 경화쓸개관염의 원인임을 시사한다. 병의 경과 상 진행이 매우 빠르고 제한적인 치료 방법으로 인하여 예후가 매우 좋지 않으며 간 이식이 유일한 치료법이다.²⁸

4) 간경변증 환자에서의 패혈증(sepsis in cirrhosis)

간경변증 환자는 간기능 저하, 문맥 전신 단락, 장내 세균 불균형(dysbiosis), 증가된 세균 전위(bacterial translocation), 면역 반응의 조절곤란(immune dysregulation) 등 복합적인 요인으로 인하여 세균 감염에 취약하다.⁴ 실제로 병원에 입원한 간경변증 환자의 25-35%는 감염을 동반한다는 보고가 있으며,²⁹ 혈류 감염(bloodstream infection)은 간경변증이 없는 군에 비하여 10배 이상으로 흔하다.³⁰ 또한 감염은 만성 간질환에서의 급성 장기부전(acute-on-chronic liver failure)의 중요한 유발 요인임이 잘 알려져 있다.³¹ 다양한 기저 질환 중 특히 간경변증은 패혈성 쇼크의 독립적인 위험인자이며,¹ 간경변증 환자에서 발생한 패혈증은 단기, 장기 사망률을 증가시킨다.⁴ 2017년 북미의 보고에서 Model for End Stage Liver Disease (MELD) 점수로 대변되는 간기능과는 독립적으로 감염이 발생한 환자는 급성기를 벗어난다고 하여도 사망 위험이 높았다.³² 따라서 간경변증 환자에서 감염을 의심하고 조기에 진단하여

Table 1 Variables for Candidate Sepsis Criteria among Encounters with Suspected Infection

Systemic inflammatory response syndrome criteria ⁵ (range, 0-4 criteria)					
Temperature >38°C or <36°C					
Heart rate >90/min					
Respiratory rate >20/min or PaCO ₂ <32 mmHg (4.3 kPa)					
White blood cell count >12,000/mm ³ or <4,000/mm ³ or >10% immature bands					
Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) ¹ (range, 0-24 points)					
System	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	≥12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^a	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^a	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^a
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200
quick Sepsis-related Organ Failure Assessment (qSOFA) ¹ (range, 0-3 points)					
Respiratory rate ≥22/min					
Altered mentation					
Systolic blood pressure ≥100 mmHg					

PaCO₂, partial pressure of carbon dioxide; PaO₂, partial pressure of oxygen; FiO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure.

^aCatecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

적절한 치료를 시행하는 것은 임상에서 매우 중요한 과제라고 할 수 있다.

간경변증 환자에서 흔히 관찰되는 자발성 세균성 복막염을 조기에 진단하고 치료하면 이로 인한 사망률이 20%까지 낮아지며, 이외에도 요로 감염, 폐렴, 피부 및 연부조직 감염 등도 각각 경험적 항생제 사용 등의 일반적인 패혈증의 치료 지침에 준하여 치료하게 된다.²⁹ 그러나 현재까지 패혈증으로 인한 간 손상을 회복시키는 특이 치료는 확립되지 않았다.

3. 패혈증의 새로운 진단기준(Sepsis-3)

최근 발표된 Sepsis-3에서 패혈증은 의심스럽거나 명백한 감염의 증거와 함께 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) 점수가 2점 이상 증가한 경우로, 패혈성 쇼크는 패혈증 환자에서 적절한 수액 치료에도 불구하고 평균 동맥압을 65 mmHg 이상 유지하기 위하여 승압제가 필요하고 혈중 젖산 농도가 2 mmol/L인 경우로 정의되었다(Table 1).¹ 과거 정의의 전신성 염증 반응 증후군은 패혈증의 병태생리를 설명하는 데 제한을 가지고 있고 민감도와 특이도가 낮아 패혈증 진단 유용성에 대한 의문이 지속적으로 제기되었기 때문에 Sepsis-3에서 비로소 염증 반응에서 장기부전으로 그 초점이 이동하게 된 것이다.³³ 특히 quick SOFA (qSOFA)는 의식 변화, 수축기 혈압 ≤ 100 mmHg, 호흡수 ≥ 22 회/분이라는 세 가지 인자를 평가하여 중환자실 밖에서 패혈증을 선별하는 지표로 활용하고자 새롭게 제시되었다. 이 점수는 혈액 검사를 요하지 않고 침상에서 반복적으로 빠르게 평가할 수 있으므로 나쁜 예후가 예상되는 감염 환자를 조기에 인지할 수 있다는 장점이 있다. 2016년 Singer 등¹이 이전까지 중환자실

환자의 장기부전을 평가하는 도구로 사용되었던 SOFA 점수를 이용하여 감염 환자의 병원 내 사망률을 예측한 결과, SOFA는 기존 SIRS에 비하여 우수한 예측력을 보임을 확인하였을 뿐만 아니라(SOFA vs. SIRS, areas under the receiver operating characteristic curve [AUROC]=0.74; 95% CI 0.73-0.76 vs. 0.64; 95% CI 0.62-0.66, $p<0.001$), 중환자실 밖 환자를 대상으로 검증하였을 때도 SOFA는 SIRS에 비하여 역시 우월한 예측력을 보였다(SOFA vs. SIRS, AUROC=0.79; 95% CI 0.78-0.80 vs. 0.76; 95% CI 0.75-0.77, $p<0.01$). 이러한 결과는 응급실 환자를 대상으로 한 연구에서도 확인되었다.³⁴

4. 간경변증 환자에서 Sepsis-3의 적용

과거 SIRS를 기반으로 한 패혈증의 진단기준은 간경변증 환자에게 적용하는 데 한계가 있었다. 과역동성 순환으로 인한 빈맥, 간성 뇌증으로 인한 과호흡, 비선택적 베타차단제 등의 사용으로 인한 심박수 저하, 지라항진증으로 인한 백혈구 저하 등은 간경변증 환자에서 어렵지 않게 관찰되는 현상이지만 과거의 진단기준에 따르면 감염과 무관하게 다수 해당하여 진단기준으로서 유용성에 의문이 제기되어왔다. 실제로 비대상성 간경변증 환자를 대상으로 한 연구에서 감염이 없는 경우에도 10-30%, 동반된 감염이 있는 경우에는 57-70%만이 SIRS 기준에 부합한다는 보고가 있었다.³⁵

최근 새로운 패혈증의 진단기준과 관련하여 Piano 등³⁶은 간경변증 환자를 대상으로 Sepsis-3 기준과 qSOFA 양성이 각각 독립적으로 병원 내 사망률을 예측함을 보고하였다(Sepsis-3 vs. qSOFA vs. SIRS, AUROC=0.784 vs. 0.732

Table 2. Summary of Studies; Prognostic Value of Sepsis-3 in Cirrhotic Patients

Study	Number of cirrhotics	Country	Study design	Population	Outcome	Result
Piano et al. (2018) ³⁷	259	Italy	Prospective Primary cohort	Hospital ward	In-hospital mortality	Sepsis-3 (AUROC=0.784; 95% CI 0.729-0.833) qSOFA (AUROC=0.732; 95% CI 0.674-0.785) SIRS (AUROC=0.606; 95% CI 0.544-0.666) (Sepsis-3 vs. SIRS, $p<0.001$; qSOFA vs. SIRS, $p=0.006$)
	197		Prospective Validation cohort	Hospital ward	In-hospital mortality	Sepsis-3 (AUROC=0.797; 95% CI 0.734-0.851) qSOFA (AUROC=0.784; 95% CI 0.720-0.839) SIRS (AUROC=0.631; 95% CI 0.560-0.699) (Sepsis-3 vs. SIRS, $p=0.009$; qSOFA vs. SIRS, $p=0.009$)
Lan et al. (2018) ³⁸	1,438	China	Retrospective	ICU and hospital ward	In-hospital mortality	qSOFA (AUROC=0.612; 95% CI 0.584-0.640) SIRS (AUROC=0.618; 95% CI 0.590-0.647)
Augustinho et al. (2019) ³⁹	164	Brazil	Retrospective	Emergency department	30-day mortality	SOFA (AUROC=0.657; 95% CI 0.471-0.844)
Son et al. (2019) ⁴⁰	188	Korea	Retrospective	Hospital ward	In-hospital mortality	SOFA (AUROC=0.691; 95% CI 0.615-0.767) qSOFA (AUROC=0.589; 95% CI 0.507-0.671) SIRS (AUROC=0.533; 95% CI 0.451-0.616).

AUROC, areas under the receiver operating characteristic curve; CI, confidence interval; qSOFA, quick SOFA; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; SOFA, sequential organ failure assessment; ICU, intensive care unit.

vs. 0.606, 각각 $p < 0.01$). 그러나 이 연구에서는 기저 SOFA 점수를 알 수 없는 환자가 94%로 대부분이었고, 이러한 경우 기저 SOFA 점수를 0점으로 적용하여 실제 간경변증 환자가 기저에 가지고 있었을지 모르는 혈소판저하증, 황달의 동반, 간성 뇌증의 지표가 반영되지 않았을 가능성이 있었다. 연구자들은 이를 보상하기 위하여 기저 SOFA 점수를 알 수 없는 환자들은 qSOFA와 함께 평가하여 28일 사망률이 높은 그룹을 선별하는데 도움이 될 것으로 제시하였고, 유럽 간학회에서는 이를 반영하여 감염을 동반한 간경변증 환자의 예후를 평가에 이용할 수 있음을 발표하였다.^{37,38} 그러나 새로운 선별 도구의 유용성을 입증하지 못한 연구도 있으며,³⁹ 최근 국내 한 연구에서는 신속대응팀이 치료한 패혈증 동반 간경변증 환자를 분석하였을 때, qSOFA는 36.7%의 패혈증 환자를 선별하지 못하였다고 지적하였다(Table 2).⁴⁰ 따라서 현재까지는 간경변증 환자를 대상으로 새로운 패혈증의 기준을 일괄 적용하는데 제한점이 있을 것으로 보이며 이에 대하여 추가적인 연구가 필요한 실정이다.

결 론

간은 감염 상황에서 염증에 반응하는 면역체계의 중요한 역할을 담당하고, 다발성 장기부전의 해당 장기이기도 하다. 특히 간경변증 환자에서는 패혈증으로 인한 사망률이 매우 높는데 이는 장내 세균의 전이가 용이하다는 점, 염증에 대한 대응이 취약하다는 특성뿐만 아니라 병발된 합병증으로 인하여 패혈증의 조기 선별에 혼란을 야기하기 때문이기도 하다. 최근에 새로 정립된 패혈증의 정의는 과거의 전신 염증의 확인으로부터 장기의 부전을 명료화하는 것으로 패러다임의 변화를 가져왔다. 특히 간경변증 환자에서 이 기준을 적용하여 조기에 패혈증을 선별하고 예후를 예측하는 것이 가능한지에 대한 연구들이 시행되고 있지만 아직까지 정립된 기준은 없다. 향후 패혈증 초기에 작동하는 간 내의 면역 기전에 대한 연구와 함께 간경변증 환자를 대상으로 한 패혈증의 조기 선별 도구의 개발에 대한 활발한 연구가 이루어져 간질환자에서의 높은 패혈증 사망률과 이로 인한 의료의 손실을 감소시킬 수 있기를 기대한다.

REFERENCES

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-810.
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:259-272.
3. Jeon K, Na SJ, Oh DK, et al. Characteristics, management and clinical outcomes of patients with sepsis: a multicenter cohort study in Korea. *Acute Crit Care* 2019;34:179-191.
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. *Gastroenterology* 2010;139:1246-1256.e5.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-1655.
6. Vary TC, Kimball SR. Regulation of hepatic protein synthesis in chronic inflammation and sepsis. *Am J Physiol* 1992;262(2 Pt 1):C445-C452.
7. Casteleijn E, Kuiper J, Van Rooij HC, Kamps JA, Koster JF, Van Berkel TJ. Endotoxin stimulates glycogenolysis in the liver by means of intercellular communication. *J Biol Chem* 1988;263:6953-6955.
8. Nakatani Y, Fukui H, Kitano H, et al. Endotoxin clearance and its relation to hepatic and renal disturbances in rats with liver cirrhosis. *Liver* 2001;21:64-70.
9. Huebener P, Pradere JP, Hernandez C, et al. The HMGB1/RAGE axis triggers neutrophil-mediated injury amplification following necrosis. *J Clin Invest* 2015;125:539-550.
10. Migita K, Abiru S, Nakamura M, et al. Lipopolysaccharide signaling induces serum amyloid A (SAA) synthesis in human hepatocytes in vitro. *FEBS Lett* 2004;569:235-239.
11. Aninat C, Seguin P, Descheemaeker PN, Morel F, Malledant Y, Guillouzo A. Catecholamines induce an inflammatory response in human hepatocytes. *Crit Care Med* 2008;36:848-854.
12. Koo DJ, Chaudry IH, Wang P. Kupffer cells are responsible for producing inflammatory cytokines and hepatocellular dysfunction during early sepsis. *J Surg Res* 1999;83:151-157.
13. Dhainaut JF, Marin N, Mignon A, Vinsonneau C. Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes. *Crit Care Med* 2001;29(7 Suppl):S42-S47.
14. Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor β in human disease. *N Engl J Med* 2000;342:1350-1358.
15. Sakamoto M, Ueno T, Kin M, et al. Ito cell contraction in response to endothelin-1 and substance P. *Hepatology* 1993;18:978-983.
16. La Mura V, Pasarín M, Rodríguez-Villarrupla A, García-Pagán JC, Bosch J, Abalde JG. Liver sinusoidal endothelial dysfunction after LPS administration: a role for inducible-nitric oxide synthase. *J Hepatol* 2014;61:1321-1327.
17. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, et al. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009;35:1397-1405.
18. Jäger B, Drolz A, Michl B, et al. Jaundice increases the rate of complications and one-year mortality in patients with hypoxic hepatitis. *Hepatology* 2012;56:2297-2304.
19. Roderburg C, Benz F, Vargas Cardenas D, et al. Elevated miR-122 serum levels are an independent marker of liver injury in inflammatory diseases. *Liver Int* 2015;35:1172-1184.
20. Ku NO, Strnad P, Bantel H, Omary MB. Keratins: biomarkers and modulators of apoptotic and necrotic cell death in the liver. *Hepatology* 2016;64:966-976.
21. Geier A, Fickert P, Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nat Clin*

- Pract Gastroenterol Hepatol 2006;3:574-585.
22. Kim PK, Chen J, Andrejko KM, Deutschman CS. Intraabdominal sepsis down-regulates transcription of sodium taurocholate co-transporter and multidrug resistance-associated protein in rats. *Shock* 2000;14:176-181.
 23. Recknagel P, Gonnert FA, Westermann M, et al. Liver dysfunction and phosphatidylinositol-3-kinase signalling in early sepsis: experimental studies in rodent models of peritonitis. *PLoS Med* 2012;9:e1001338.
 24. Han X, Fink MP, Uchiyama T, Yang R, Delude RL. Increased iNOS activity is essential for hepatic epithelial tight junction dysfunction in endotoxemic mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:G126-G136.
 25. Strazzabosco M, Fabris L, Spirli C. Pathophysiology of cholangiopathies. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(4 Suppl 2):S90-S102.
 26. Spirli C, Nathanson MH, Fiorotto R, et al. Proinflammatory cytokines inhibit secretion in rat bile duct epithelium. *Gastroenterology* 2001;121:156-169.
 27. Luedde T, Kaplowitz N, Schwabe RF. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance. *Gastroenterology* 2014;147:765-783.e4.
 28. Kulaksiz H, Heuberger D, Engler S, Stiehl A. Poor outcome in progressive sclerosing cholangitis after septic shock. *Endoscopy* 2008;40:214-218.
 29. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014;60:1310-1324.
 30. Bartoletti M, Giannella M, Caraceni P, et al. Epidemiology and outcomes of bloodstream infection in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014;61:51-58.
 31. Kim DJ. Acute-on-chronic liver failure. *Korean J Med* 2017;92:118-123.
 32. Dionigi E, Garcovich M, Borzio M, et al. Bacterial infections change natural history of cirrhosis irrespective of liver disease severity. *Am J Gastroenterol* 2017;112:588-596.
 33. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997;25:372-374.
 34. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, et al. Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. *JAMA* 2017;317:301-308.
 35. Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, Fioretti A, Monti V, Salerno F. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol* 2009;51:475-482.
 36. Piano S, Bartoletti M, Tonon M, et al. Assessment of sepsis-3 criteria and quick SOFA in patients with cirrhosis and bacterial infections. *Gut* 2018;67:1892-1899.
 37. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-460.
 38. Lan P, Wang SJ, Shi QC, et al. Comparison of the predictive value of scoring systems on the prognosis of cirrhotic patients with suspected infection. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11421.
 39. Augustinho FC, Zocche TL, Borgonovo A, et al. Applicability of sepsis-3 criteria and quick Sequential Organ Failure Assessment in patients with cirrhosis hospitalised for bacterial infections. *Liver Int* 2019;39:307-315.
 40. Son J, Choi S, Huh JW, et al. The quick sepsis-related organ failure score has limited value for predicting adverse outcomes in sepsis patients with liver cirrhosis. *Korean J Intern Med* 2019 Oct 28. [Epub ahead of print]