

Progress in investigating biomarkers in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis

Nieping Wang Li Su Yang Liu Liangbai Wan Guomin Zhang*

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Spontaneous bacterial peritonitis is one of the most common complications in patients with cirrhosis, and is characterized by high morbidity and mortality. The disease often has atypical clinical manifestations and symptoms, and is easy to be overlooked by clinicians. At present, the clinical diagnosis of SBP mainly depends on the cell count and ascites culture in ascites, but the influence of various interference factors, the results often can not meet the diagnostic requirements. At present, many scholars use biomarkers to conduct their diagnostic validation. This paper will review the diagnosis of biomarkers in SBP, aiming to provide scientific basis and reference for clinical application, improve the diagnosis of SBP, optimize treatment, and improve patient outcomes.

Keywords

spontaneous bacterial peritonitis; biomarkers; research progress

生物标志物在自发性细菌性腹膜炎诊断的研究进展

王聂平 苏丽 刘阳 万良柏 张国民*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

自发性细菌性腹膜炎是肝硬化患者最常见的并发症之一, 具有发病率和死亡率高的特点。该病往往临床表现和症状不典型, 容易被临床医生所忽视。目前临床上SBP的诊断主要依靠腹水中细胞计数和腹水培养阳性, 但是各种干扰因素的影响, 得到的结果往往不能满足诊断要求。目前许多学者利用生物标志物对其进行诊断性验证。本文将对生物标志物在SBP中的诊断进行综述, 旨在为临床应用提供科学依据和参照, 提高SBP的诊断, 优化治疗, 改善患者预后。

关键词

自发性细菌性腹膜炎; 生物标志物; 研究进展

1 引言

自发性细菌性腹膜炎 (Spontaneous Bacterial Peritonitis, SBP) 是在肝硬化的基础上, 由于肠道菌群增加或免疫功能障碍从而导致细菌移位而引起的腹腔感染, 是肝硬化患者最常见的细菌感染。临床死亡率高达 20%~40%^[1]。因此, 早期识别肝硬化患者合并 SBP 并改善其预后, 成为临床亟待解决的重要问题。本文旨在总结生物标志物在 SBP 的早期诊断研究进展, 为临床实践提供参考。

【作者简介】王聂平 (1998-), 女, 中国河南驻马店人, 在读硕士, 从事病毒性肝炎、肝硬化及重症肝病的临床研究。

【通讯作者】张国民 (1976-), 男, 中国河北承德人, 硕士, 正高级 (主任医师), 从事病毒性肝炎、肝硬化及重症肝病的临床研究。

2 常见的炎症标志物 (如 PCT、CRP、IL-6)

降钙素原 (procalcitonin, PCT) 主要由甲状腺细胞产生的降钙素在血液中分解形成, 正常人体血液内含量极低 ($< 0.1\text{ng/mL}$)^[2]。PCT 具有良好的稳定性, 临床检测便利, 感染得到控制后 48h 内 PCT 在血清内表达下降, 有研究证实 PCT 可作为 SBP 抗感染的依据^[3]。C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 作为一种急性反应蛋白, 在感染、组织损伤等炎症反应中明显升高^[4]。目前, 在研究 SBP 的诊断中, 通常将两者联合诊断效能更高。有研究结果证实, 当 CRP $> 46.3\text{mg/L}$ 时, 肝硬化腹水患者发生 SBP 的危险性会升高^[5]。同时, 在郭爱华^[4]等人对 200 例肝硬化腹水患者研究中发现, PCT 联合 CRP 检测肝硬化合并 SBP 的敏感度为 92.5%, 特异度为 90%, 均高于单独检测结果, 证明两者联合诊断效能更高。在一项回顾性研究中发现, 当 PCT 最佳截断值为 0.54ng/ml , 降钙素原最佳截断值为 46.3mg/L 时, 两者联合诊断的 AUC 和约登指数高于两项单独检测, 对肝硬化合并 SBP 的诊断预测价值更高^[2]。

白介素6 (interleukin-6, IL-6) 属于细胞因子的一种, 研究发现高水平的 IL-6 常会增加患者的死亡率。在一项研究中发现 SBP 早期患者腹水中的 IL-6 水平升高, 考虑与炎症细胞浸润和单核巨噬细胞活化相关, 经抗生素治疗后 1 个月后, 其水平明显下降, 由此血清和腹水中 IL-6 水平可作为 SBP 早期诊断和预后判断的灵敏指标。

淀粉酶蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 同样作为一种急性反应蛋白, 在炎症感染后的 8h 即可升高, 12h 后即可到达峰值, 约为正常水平的 1000 倍, 升高的时间及峰值较 CRP 高, 敏感性高。但是 SAA 容易受到病毒感染、免疫方面疾病的影响, 诊断感染型疾病的特异性下降。相关研究发现, 在重型肝炎合并 SBP 的患者中, PCT 和 SAA 较传统的白细胞和 CRP 具有更强的应用价值^[6]。有研究发现, 当 SAA 截断值在 30.96mg/ml 时, 诊断 SBP 的灵敏度和特异度分别为 76.84% 和 85.11%, 对鉴别肝硬化合并 SBP 具有较高价值^[7]。

3 中性粒细胞比例、Presepsin、CD64

肝硬化腹水合并 SBP 的诊断标准是腹水中多型核细胞 (polymorphonuclear cell, PMN) $\geq 250 \times 10^6 / L$, 或腹水细菌培养阳性。但是, 在临床工作中, SBP 的症状并不典型, 而腹水 PMN 的指标过于严格, 容易造成大量 SBP 的病例漏诊。由于腹水中细胞计数类型的多样, 受到许多因素的干扰。PMN 又称为粒细胞, 其中中性粒细胞占 90% 左右, 其次包含少量的嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞。急性感染时, PMN 大量聚集在感染部位, 发生吞噬作用。有学者提出在进行第一次腹腔穿刺时腹水中性粒细胞比例比数量更能预测肝硬化患者发生 SBP 的可能, 在一项研究分析中发现腹水中性粒细胞比例 (neutrophils percentage, N%) 当截断值在 22.10 时, 其 AUC 为 0.892, 敏感度和特异度都是 83.0%, 具有良好的诊断效能^[10]。同时有研究证实血清中性粒细胞比例在诊断 SBP 中具有一定的价值, 当最佳截断值在 71.02% 时, 敏感度和特异度分别为 88.00% 和 85.71%, 相较腹水中性粒细胞比例的敏感性和特异度高, 操作更加便捷^[11]。

可溶性白细胞分化抗原 14 亚型 (soluble CD14 subtype, Presepsin) 也称 sCD14-ST, 是游离于血清中的多功能糖蛋白, 最新研究表明其在诊断脓毒症中发挥重要作用, 其在感染后 2h 即开始升高, 3h 达高峰, 4~8h 后逐渐下降, 由于其这种特性, 有助于感染的早期诊断^[8]。在诊断 SBP 时, Presepsin 的效能高于单独检测的血常规指标, 单独应用 Presepsin 检测 SBP 的截断值为 $>84.95 \text{ ng/ml}$, 其 AUC 为 0.898, 灵敏度和特异度分别为 76.1% 和 95.2%^[8], 同时研究还发现 Presepsin 可以预测肝脏损害情况, 对于判断预后具有一定的价值^[8]。

中性粒细胞白细胞分化抗原 64 (cluster of differentiation

64, CD64) 分子只在细菌感染时升高。当人体受到细菌感染后, 中性粒细胞表面的 CD64 可在感染后的 4~6h 内明显升高, 感染程度越重, 升高水平越高; 同时其不会受到机体免疫功能的干扰, 可从侧面反映中性粒细胞的变化情况。有研究证实 SBP 患者腹水中 CD64 指数高于肝硬化合并单纯腹水患者, 具有成为 SBP 早期诊断靶点的可能^[9]。

4 HO-1、CRP/PA

血红素加氧酶 -1 (Heme oxygenase-1, HO-1) 属于氧化应激反应蛋白的一种, 广泛存在于真核细胞内, 其主要依靠催化血红素的代谢产物参与疾病的病理生理过程。在 SBP 的研究中, 相关研究发现当血清及腹水中 HO-1 含量在肝硬化合并 SBP 患者体内呈同步上升, 并具有一定的保护作用, 但其保护作用随疾病的进展而减弱, 与 SBP 疾病的进展密切相关, 可以作为预测 SBP 的生物学的指标, 且血清 HO-1 (AUC=0.897) 的诊断效能高于腹水 HO-1 (AUC=0.825)^[14]。

血清前白蛋白 (Prealbumin, PA) 属于一种急性反应蛋白的载脂蛋白, 其浓度在炎症反应中降低。CRP/PA 比值作为一种较新的指标, 被广泛应用于感染性疾病和评估临床营养中。在对于 SBP 的研究中发现, 总蛋白和 CRP/PA 是诊断 SBP 发生的危险因素, 其预测 SBP 发生的 ROC 曲线上 AUC 均 > 0.9 , 具有更高的准确度和应用价值^[12]。在刘瑛洁等研究显示, 当 CRP/PA 的截断值为 0.730, 诊断 SBP 的灵敏度为 66.2%, 特异度为 80.5%, 约登指数 0.467, 是肝硬化合并 SBP 的独立危险因素^[13]。

5 血清肝素结合蛋白、血清触珠蛋白、sTREM-1

肝素结合蛋白 (heparin-binding Protein, HBP) 主要是由中性粒细胞合成和分泌的一种颗粒蛋白, 正常情况下浓度较低, 当人体被细菌感染后, 血液中 HBP 浓度迅速升高, 参与机体的炎性反应, 发挥杀菌和趋化的作用。在一般性感染时 HBP 浓度可达 20-30ng/ml, 随着感染程度的加重, HBP 的浓度可达数百或数千^[15]。研究显示, 血清 HBP 水平对 SBP 的预测的 ROC 曲线下面积为 0.949, 灵敏度和特异度分别为 94.00% 和 83.50%, 提示血清 HBP 在早期预测 SBP 发生具有一定的价值, 对于肝硬化合并腹水的患者应当动态监测血清 HBP 的变化, 其水平升高可能需警惕 SBP 的发生^[16]。相关研究结果提示在 SBP 患者腹水中 HBP 的浓度明显高于结核性腹水组、漏出性腹水组、癌性腹水组, 腹水 HBP 水平对 SBP 的预测的曲线下面积为 0.962, 敏感性和特异度分别为 95.3% 和 65.4%。结合上述研究结果, 无论是血清还是腹水中的 HBP 水平, 对诊断 SBP 具有更高的诊断价值^[15]。

血清触珠蛋白 (HPT) 主要由肝脏合成和分泌的 $\alpha 2$ 球蛋白。研究发现, 当 HPT 诊断 SBP 时的 AUC 为 0.765, 当 HPT $> 2.21 \text{ g/L}$ 为截断值时灵敏度为 75.00%, 特异度为

72.84%，比PCT和IL-6的诊断效能更高。

可溶性髓系细胞触发受体-1 (soluble of different triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1) 属于免疫球蛋白的一种，是TREM-1 mRNA剪接突变后产生的一种亚型。目前在烧伤、鉴别脓毒症以及全身炎症反应综合征、SBP等方面的作用得到证实。相关研究结果显示，SBP患者腹水中的sTREM-1的水平高于单纯腹水中的sTREM-1水平，诊断的灵敏度和特异度分别为74.51%和81.39%^[9]。

6 其他

核趋化蛋白(单核细胞趋化蛋白-1, MCP-1)，主要由单核巨噬细胞分泌生成，主要受体是趋化因子受体2，研究发现MCP-1与纤维化、脂肪变、心血管疾病、风湿免疫等疾病相关，急性病毒感染后的免疫监测、调节、清除方面发挥极大作用。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是由单核巨噬细胞合成和分泌的一种细胞因子。相关研究显示，在SBP患者中腹水中的MCP-1、TNF- α 明显升高，机制不明。

乳铁蛋白(LF)主要由PMN表达和分泌的一种铁结合蛋白，在早期筛查和诊断SBP中具有较高的临床应用价值。血清中脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)主要来自于肠道，有肝脏代谢分解，同时LPS是革兰阴性菌产生的热稳定物质，革兰阴性菌是导致内毒素血症的主要细菌，抗生素为治疗首选，抗生素治疗过程中促进细菌分解的同时促进LPS的释放，从而血清中LPS水平升高。研究结果显示，当LPS截断值在68.24pg/ml时，诊断SBP的特异度和敏感度分别为72.71%和80.3%，SBP患者中LPS水平明显高于单纯肝硬化患者^[7]。脂多糖结合蛋白(LBP)是一种肝脏细胞产生的可溶性的内毒素结合蛋白，具有导致炎症和抵抗炎症的双重作用。研究显示，腹水中的LF和LBP水平明显升高，与SBP的发生存在明显的相关性。

凝血因子属于血液中的有效成分，肝硬化合并SBP时凝血因子的活性会进一步下降，一项研究结果证实凝血因子II、V、VIII在肝硬化合并SBP的患者中低于肝硬化单纯腹水患者，所以临床上可以通过监测凝血因子的活性来判断是否发生SBP的感染。

7 总结

综上所述，目前生物学标志物在诊断SBP应用越来越广泛，相较于传统中利用腹水细菌培养和腹水中细胞计数等方法，生物学标志物具有简单便捷、无创等优势。随着医疗技术的不断进步，我们期待可以找到更加具有敏感性和特异性的诊断手段，改善SBP患者的预后。

参考文献

[1] Kumar D, Kumar V, Khan RTY, Dawani P, Ramesh P, Kumari S, Bai R, Nasir A, Ismail H, Majid Z, Tasneem AA, Panezai MQ, Ali I, Luck NH. Predictors of Mortality in Patients with Spontaneous

Bacterial Peritonitis. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2024 Jul-Dec;14(2):125-128. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1436. Epub 2024 Dec 27. PMID: 39802854; PMCID: PMC11714104.

- [2] 刘淑荣,刘薇,赵文静. 血清降钙素原和C反应蛋白对肝硬化腹水自发性细菌性腹膜炎的诊断价值 [J]. *中国医药科学*, 2020, 10 (19): 225-228.
- [3] 陈勇,陈宇,侯星雁,等. 失代偿期肝硬化患者并自发性细菌性腹膜炎抗感染治疗中PCT表达的意义 [J]. *肝脏*, 2020, 25 (06): 617-619. DOI:10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2020.06.021.
- [4] 郭爱华,张清,黄鹿,等. 血清降钙素原和C反应蛋白对肝硬化腹水自发性细菌性腹膜炎的预判价值 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25 (03): 382-384.
- [5] 刘淑荣,刘薇,赵文静. 血清降钙素原和C反应蛋白对肝硬化腹水自发性细菌性腹膜炎的诊断价值 [J]. *中国医药科学*, 2020, 10 (19): 225-228.
- [6] 闫丽娜,原芳. 降钙素原和淀粉样蛋白A在重型肝炎自发性细菌性腹膜炎中的诊断价值 [J]. *安徽医药*, 2019, 23 (04): 771-774.
- [7] 陈祥飞,徐维田,程翌,等. SAA、LPS及PCT对肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎的诊断特异性和敏感性分析 [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11 (01): 91-94.
- [8] 王卉,刘晓,胡雨奇,等. Presepsin联合外周血常规检测对肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎的诊断价值 [J]. *中华保健医学杂志*, 2024, 26 (05): 597-600.
- [9] 谭文敏,赖庭文,韩锋. CD64指数、sTREM-1、IL-6联合检测对肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎的诊断价值 [J]. *中国病毒病杂志*, 2019, 9 (05): 383-388. DOI:10.16505/j.2095-0136.2019.0058.
- [10] 孙亚贤,官依婷,李自娟,等. 腹水中性粒细胞比例联合血清炎症因子对肝硬化腹水合并自发性细菌性腹膜炎的诊断价值研究 [J]. *中国医药科学*, 2024, 14 (17): 148-151. DOI:10.20116/j.issn2095-0616.2024.17.35.
- [11] 李瑞. 血清降钙素原、C反应蛋白、中性粒细胞比值联合检测在肝硬化腹水并自发性细菌性腹膜炎诊治中的意义 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2020, 30 (01): 50-52.
- [12] 席德扬,陈思远,王佳露,等. 肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎患者CRP/PA水平及其诊断价值 [J/OL]. *中华医院感染学杂志*, 2025, (04): 507-512[2025-02-27].
- [13] 刘瑛洁. 血清NLR和CAR在肝硬化合并自发性腹膜炎中的诊断价值[D]. *安徽医科大学*, 2024.
- [14] 孟蝶. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎患者血清和腹水中血红素加氧酶-1的水平变化及意义[D]. *山西医科大学*, 2021. DOI:10.27288/d.cnki.gsxyu.2021.000275.
- [15] 杨丽霞,张伦理,赖玲玲,等. 腹水中肝素结合蛋白及降钙素原对肝硬化腹水伴自发性细菌性腹膜炎的诊断价值 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35 (06): 1266-1269.
- [16] 雷天能,王禾,王文兵. 血清肝素结合蛋白在肝硬化腹水自发性细菌性腹膜炎诊断中的意义 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2019, 27 (01): 54-57.