

参考文献

- [1] 梁婉红,黄芳,陈玉倡.快速康复外科理念在肝胆外科围手术期护理中的应用[J].中国实用医药,2016,11(9):220-221.
- [2] 徐静.快速康复外科理念在肝胆外科围手术期护理中的应用[J].河南外科学杂志,2016,22(1):140.
- [3] 张海燕,李芸,余洁玲,等.快速康复外科理念在腹腔镜胆囊切除术病人围术期护理中的应用[J].护理研究,2015,29(33):4201-4203.
- [4] 贾海明,张文权,米泰宇,等.腹腔镜胆囊切除术患者应用加速康复外科技术对心理应激反应及生化指标的影响[J].中国现代医生,2017,55(20):13-17.
- [5] MCCLAVE SA, KOZAR R, MARTINDALE RG, et al. Summary points and consensus recommendations from the North American Surgical Nutrition Summit [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2013,37(5 Suppl):99S-105S.
- [6] 廖理芳,蒋美丽,张梅,等.加速康复外科术前两种口服葡萄糖溶液方法的比较[J].安徽医药,2014,18(7):1397-1398.
- [7] 于艳.快速康复外科理念应用于普外科患者围术期护理的效果观察[J].齐鲁护理杂志,2015,21(14):90-91.
- [8] 秦俊春,冯缓,许瑞华,等.快速康复法在胆道结石患者术后早期进食中的运用及效果[J].华西医学,2013,28(4):593-595.
- [9] 邱小文,肖桂珍,刘惠.早期进食快速康复外科在胃肿瘤手术患者中的应用研究[J].中国现代医学杂志,2012,22(1):61-64.
- [10] 贺敬,张琦,蒋侠,等.早期咀嚼口香糖对消化道穿孔术后胃肠功能恢复的护理研究[J].安徽医药,2015,19(9):1825-1826.
- [11] 张勇,陈延山.加速康复外科在老年人腹腔镜胆囊切除术围术期的应用分析[J].临床肝胆病杂志,2014(12):1295-1298.

(收稿日期:2018-01-13,修回日期:2019-01-31)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.04.036

◇临床医学◇

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

闫丽娜,原芳

作者单位:内蒙古医科大学附属医院重症医学科,内蒙古自治区 呼和浩特市 010000

通信作者:原芳,女,副主任护师,硕士生导师,研究方向为重症医学护理,E-mail:48022033@qq.com

摘要:目的 探讨降钙素原(procalcitonin, PCT)和淀粉样蛋白 A 在重型肝炎自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)中的诊断价值。方法 自2014年1月至2016年1月,前瞻性收集内蒙古医科大学附属医院收治的重型肝炎124例,根据是否发生SBP分为SBP组($n=48$)和非SBP组($n=76$),比较两组PCT、淀粉样蛋白A、C反应蛋白、白细胞和白介素6(IL-6)水平,并分析PCT、淀粉样蛋白A、C反应蛋白、白细胞和IL-6在诊断重型肝炎病人SBP中的价值。结果 与非SBP组比较,SBP组PCT显著升高[(0.78 ± 0.54)比(0.19 ± 0.11)] ng/mL, $P=0.000$;淀粉样蛋白A显著升高[(23.58 ± 9.58)比(12.57 ± 8.82)] mg/L, $P=0.000$;C反应蛋白显著升高[(8.68 ± 2.48)比(5.49 ± 1.82)] mg/L, $P=0.000$;白细胞显著升高[(9.26 ± 3.29)比(7.65 ± 2.84)] $\times 10^9/L$, $P=0.000$;IL-6显著升高[(89.58 ± 38.58)比(39.58 ± 18.58)] pg/mL, $P=0.000$ 。PCT、淀粉样蛋白A、C反应蛋白、白细胞和IL-6在诊断重型肝炎SBP中的ROC曲线下面积分别为0.875(95% CI: 0.816~0.934)、0.898(95% CI: 0.840~0.957)、0.695(95% CI: 0.598~0.793)、0.709(95% CI: 0.617~0.801)和0.876(95% CI: 0.812~0.940),差异有统计学意义($P=0.000$)。与存活病人比较,死亡病人入院时PCT显著升高[(1.05 ± 0.51)比(0.70 ± 0.48)] ng/mL, $P=0.042$ 。结论 PCT和淀粉样蛋白A在诊断重型肝炎SBP中均具有较强的应用价值,PCT升高可能与SBP预后不良有关。

关键词:肝炎/并发症; 腹膜炎; 肝硬化; 血清淀粉样蛋白A; C反应蛋白质; 白细胞介素6; 早期诊断; 预后; 降钙素原

The values of PCT and amyloid protein A in diagnosing spontaneous bacterial peritonitis in severe hepatitis

YAN Lina, YUAN Fang

Author Affiliation: Department of Intensive Medicine, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia Autonomous Region 010000, China

Abstract: Objective To investigate the values of procalcitonin (PCT) and amyloid protein A in diagnosing spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in severe hepatitis. **Methods** A hundred and twenty-four cases with severe hepatitis admitted to The Affiliated Hospital

of Inner Mongolia Medical University from January 2014 to January 2016 were prospectively collected and assigned into two groups according to whether the patients developed SBP or not; SBP group ($n = 48$) and non-SBP group ($n = 76$). The levels of PCT, amyloid protein A, C-reactive protein, white blood cell and interleukin-6 (IL-6) of both groups were compared. Moreover, the values of PCT, amyloid protein A, C-reactive protein, white blood cell and IL-6 in diagnosing SBP in patients with severe hepatitis were studied. **Results** When compared with patients in the non-SBP group, patients in the SBP group got a significantly higher level of PCT [(0.78 ± 0.54) vs. (0.19 ± 0.11) ng/mL, $P = 0.000$], an elevated level of amyloid protein A [(23.58 ± 9.58) vs. (12.57 ± 8.82) mg/L, $P = 0.000$], a higher level of C-reactive protein [(8.68 ± 2.48) vs. (5.49 ± 1.82) mg/L, $P = 0.000$], a higher level of white blood cell [$(9.26 \pm 3.29) \times 10^9/L$ vs. $(7.65 \pm 2.84) \times 10^9/L$, $P = 0.000$], and an elevated level of IL-6 [(89.58 ± 38.58) vs. (39.58 ± 18.58) pg/mL, $P = 0.000$]. The areas of receiver operator characteristic curve of PCT, amyloid protein A, C-reactive protein, white blood cells and IL-6 in diagnosing SBP in patients with severe hepatitis were 0.875 (95% CI: 0.816-0.934), 0.898 (95% CI: 0.840-0.957), 0.695 (95% CI: 0.598-0.793), 0.709 (95% CI: 0.617-0.801) and 0.876 (95% CI: 0.812-0.940), respectively, and the differences were statistically significant ($P = 0.000$). When compared with the survivals, patients who died got an elevated level of PCT [(1.05 ± 0.51) vs. (0.70 ± 0.48) ng/mL, $P = 0.042$]. **Conclusion** PCT and amyloid protein A have strong application values in the diagnosis of SBP in patients with severe hepatitis, and an elevated PCT might be related with worse clinical outcomes.

Key words: Hepatitis/complications; Peritonitis; Liver cirrhosis; Serum amyloid A protein; C-reactive protein; Interleukin-6; Early diagnosis; Prognosis; Procalcitonin

我国是病毒性肝炎的高发地区,病毒性肝炎可导致肝硬化,肝硬化晚期可伴有腹水、肝肾综合征等一系列并发症^[1-2]。自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是重型肝炎合并肝硬化失代偿期常见的并发症,肝硬化导致的大量腹水和免疫功能降低,为细菌在腹腔中滋生提供了良好的条件^[3-4]。SBP可导致重型肝炎病情恶化,诱发肝脑综合征、肝肾综合征等,其3年内病死率可高达73.4%^[5]。SBP的诊断主要依靠腹水培养,但目前单次腹水培养率较低,培养周期较长。降钙素原(procalcitonin, PCT)是一种多肽,在细菌性感染性疾病中会显著升高,而在病毒性疾病中无明显变化或仅有轻度升高,因此临床中被广泛应用于诊断细菌性感染^[6]。淀粉样蛋白A也是一种急性相蛋白,在炎症反应中,其水平升高往往比传统的炎症指标如C反应蛋白明显,且时间上一般较早。故而淀粉样蛋白A近些年被学者尝试用于感染性疾病的诊断中^[7-8]。然而,目前关于PCT和淀粉样蛋白A在SBP中诊断价值如何,缺乏系统性研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 自2014年1月至2016年1月,前瞻性收集内蒙古医科大学附属医院收治的重型肝炎病人,纳入标准:(1)重型肝炎;(2)18岁 $\leq$ 年龄 $\leq$ 65岁;(3)乙型肝炎;(4)同意参与本研究且签署知情同意书。排除标准:(1)免疫系统疾病;(2)血液系统疾病;(3)恶性肿瘤;(4)入院前7d内曾合并其他急性或慢性感染性疾病;(5)恶性肿瘤;(6)肝肾等脏器功能不全;(7)甲状腺功能亢进或减退;(8)不配合本研究。研究期间,根据纳入标准和排除标准,共收集重型肝炎124例,根据是否发生

SBP,将病人分为SBP组($n = 48$)和非SBP组($n = 76$)。SBP组病人年龄范围为39~64岁,年龄 (54.95 ± 8.84) 岁,男性31例,女性17例;非SBP组年龄范围为35~65岁,年龄 (53.78 ± 9.21) 岁,男性48例,女性28例;两组性别和年龄等差异无统计学意义($P > 0.05$)。SBP组Child-Pugh分级为A级的5例,B级的18例,C级的25例;非SBP组Child-Pugh分级为A级的32例,B级的35例,C级的9例。两组Child-Pugh分级差异有统计学意义($P = 0.000$)。本研究符合2013年修订的《赫尔辛基宣言》的要求。

1.2 诊断标准 根据《病毒性肝炎的防治方案》中SBP的诊断标准^[9]:①发热、压痛及腹肌紧张或腹部压痛和反跳痛;②腹水突然增加(常规治疗无效);③腹水样本中白细胞 $> 500 \times 10^6/L$ 或多形核白细胞计数 $> 250 \times 10^6/L$;④腹水培养阳性;⑤排除继发性感染。③和④至少满足一条,结合①或②的临床表现即可诊断为SBP。

1.3 数据收集 主要观察指标:PCT、淀粉样蛋白A、C反应蛋白、白细胞和白细胞介素6(IL-6);次要观察指标为两组临床特征:发热、腹痛、腹泻、压/反跳痛、腹水、肝肾综合征、消化道出血、肝脑综合征和院内病死率。随访时间为6个月。

1.4 数据检测 (1)PCT诊断采用免疫化学发光法检测(CobasE601全自动电化学发光免疫分析仪);(2)IL-6的检测采用酶联免疫吸附法(ELISA),所有ELISA试剂盒均采购自武汉新启迪生物有限公司;(3)CRP采用免疫散射比浊法测定;(4)淀粉样蛋白A检测采用散射比浊法测定,相关试剂和产品购买自德国西门子公司。

表1 重型肝炎 124 例的临床特征分组比较/例(%)

组别	例数	发热	腹痛	腹泻	压/反跳痛	腹水	肝肾综合征	消化道出血	肝脑综合征	病死率
SBP 组	48	45(93.75)	39(81.25)	18(37.50)	41(85.42)	48(100)	12(25.00)	18(37.50)	8(16.67)	11(22.92)
非 SBP 组	76	2(2.63)	3(3.95)	3(3.95)	0(0.00)	35(46.05)	2(2.63)	4(5.26)	1(1.32)	1(1.32)
χ^2 值		99.942	75.074	21.219	93.163	37.756	12.548	18.798	8.145	15.704
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.004	0.000

表2 重型肝炎 124 例 PCT、淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白、白细胞和 IL-6 水平分组比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	PCT/(ng/mL)	淀粉样蛋白 A/(mg/L)	C 反应蛋白/(mg/L)	白细胞/($\times 10^9/L$)	IL-6/(pg/mL)
SBP 组	48	0.78 $\pm$ 0.54	23.58 $\pm$ 9.58	8.68 $\pm$ 2.48	9.26 $\pm$ 3.29	89.58 $\pm$ 38.58
非 SBP 组	76	0.19 $\pm$ 0.11	12.57 $\pm$ 8.82	5.49 $\pm$ 1.82	7.65 $\pm$ 2.84	39.58 $\pm$ 18.58
<i>t</i> 值		7.472	6.548	7.698	2.890	8.386
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.005	0.000

1.5 统计学方法 本研究中所有数据分析均采用 SPSS 22.0 统计软件完成, $P < 0.05$ 则认为差异有统计学意义, 所有检验均为双侧检验。PCT、淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白、白细胞和 IL-6 等计量资料均采用 *t* 检验(常规 *t* 检验或校正 *t* 检验)进行组间比较; 腹痛、腹泻、肝肾综合征等计数资料比较采用 χ^2 检验(常规 χ^2 检验或校正 χ^2 检验)分析; 此外使用 ROC 曲线分析 PCT、淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白、白细胞和 IL-6 在诊断重型肝炎 SBP 中的价值。

2 结果

2.1 两组的临床特征 SBP 组发热、腹痛、腹泻、压/反跳痛、腹水、肝肾综合征、消化道出血、肝脑综合征和死亡等发生率均显著高于非 SBP 组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组 PCT、淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白、白细胞和 IL-6 水平比较 与非 SBP 组比较, SBP 组 PCT、淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白、白细胞、IL-6 均显著升高。见表 2。

2.3 PCT、淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白、白细胞和 IL-6 对重型肝炎 SBP 的诊断价值 PCT、淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白、白细胞和 IL-6 在诊断重型肝炎 SBP 中的 ROC 曲线下面积差异有统计学意义 ($P = 0.000$)。见表 3。

2.4 PCT、淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白、白细胞和 IL-6 与自发性腹膜炎病情严重度的相关性 48 例自发性腹膜炎病人中, 共有 11 例住院期间死亡, 将

表3 PCT、淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白、白细胞和 IL-6 在诊断重型肝炎自发性细菌性腹膜炎 48 例中的价值

类别	曲线下面积	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
淀粉样蛋白 A	0.875	0.816 ~ 0.934	0.000
PCT	0.898	0.840 ~ 0.957	0.000
CRP	0.695	0.598 ~ 0.793	0.000
白细胞	0.709	0.617 ~ 0.801	0.000
IL-6	0.876	0.812 ~ 0.940	0.000

病人分为死亡组和存活组。与存活组比较, 死亡组入院时 PCT 显著升高 [(1.05 $\pm$ 0.51) 比 (0.70 $\pm$ 0.48)] ng/mL, $P = 0.042$ 。见表 4。

3 讨论

重型肝炎失代偿期伴有不同程度的肝硬化, 此时病人单核-吞噬细胞功能减低, 肠道细菌可以通过肠壁等进入腹腔。另外, 肝硬化时肝内动静脉功能异常, 淋巴液中的菌群可以通过肝包膜下肝门淋巴结进入腹腔, 进而引起 SBP。SBP 在重型肝炎中较为常见, 研究显示 SBP 是肝炎病人死亡的一个高危事件^[10]。本研究同样显示合并 SBP 的重型肝炎病人其临床特征及转归与无 SBP 的病人显著不同, 表现为高病死率、高并发症率等。鉴于 SBP 对肝炎临床预后影响的重大性, 早期识别 SBP 具有重要的临床意义。白细胞和 C 反应蛋白是临床上常用的诊断指标, 然而其在诊断重型肝炎 SBP 中的 ROC 曲线下面积较低。2013 年 Yuan 等^[4] 研究显示 PCT、C 反应蛋白和白细胞在诊断慢性肝炎 SBP 中的曲线

表4 重型肝炎自发性细菌性腹膜炎 48 例的 PCT、淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白、白细胞和 IL-6 与病情严重度的关联分析/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	PCT/(ng/mL)	淀粉样蛋白 A/(mg/L)	C 反应蛋白/(mg/L)	白细胞/($\times 10^9/L$)	IL-6/(pg/mL)
死亡组	11	1.05 $\pm$ 0.51	24.82 $\pm$ 5.12	8.73 $\pm$ 2.56	9.54 $\pm$ 3.28	90.02 $\pm$ 32.59
存活组	37	0.70 $\pm$ 0.48	23.21 $\pm$ 5.34	8.67 $\pm$ 2.33	9.18 $\pm$ 3.12	89.45 $\pm$ 30.92
<i>t</i> 值		2.094	0.886	0.073	0.332	0.053
<i>P</i> 值		0.042	0.380	0.942	0.741	0.958

下面积分别为 ($AUC = 0.89$; $95\% CI: 0.81 \sim 0.96$)、($AUC = 0.86$; $95\% CI: 0.78 \sim 0.94$) 和 ($AUC = 0.68$; $95\% CI: 0.57 \sim 0.78$)。该研究显示 PCT 在诊断 SBP 中具有较高的诊断价值,支持本研究。支持 PCT 在诊断重型肝炎 SBP 具有较好价值的研究尚有很多^[11-14]。但本研究中显示 C 反应蛋白在诊断 SBP 价值不如 PCT。另外本研究最后对并发 SBP 的重型肝炎进行亚组分析,结果显示住院期间死亡的患者 PCT 显著高于存活的患者,提示对于入院时 PCT 升高的患者,病情较重,因对这类患者加强干预,以改善患者临床预后。相对于 Yuan 等^[4]研究,本研究更为系统,研究指标更多。

C 反应蛋白与淀粉样蛋白 A 均是一种急性期蛋白,但是淀粉样蛋白 A 在细菌性感染性疾病中升高时间更短,峰值水平更高,因此我们认为淀粉样蛋白 A 在诊断 SBP 中可能较 C 反应蛋白更有临床意义,本研究证实了这点。但与 Yuan 等^[4]研究显示 C 反应蛋白在诊断慢性肝炎 SBP 中价值较高,与本研究不同,具体原因尚不清楚,有待进一步研究。据我们所知,目前尚无使用淀粉样蛋白 A 来诊断重型肝炎 SBP 的报道,因此本研究具有一定的创新性和临床意义。淀粉样蛋白 A 在炎症反应后 8 h 内即可升高,较 C 反应蛋白早,且其升高的峰值水平较 C 反应蛋白高。在重型肝炎合并 SBP 的患者中,早期可仅表现为轻微的急性炎症,因此淀粉样蛋白 A 可能更有助于检测 SBP。但淀粉样蛋白 A 受病毒性感染、类风湿性关节炎等疾病的影响^[15],导致其在诊断感染性疾病中特异性较低。而 PCT 几乎不受病毒性感染等影响,在诊断细菌性感染的疾病中,特异性较高^[16-17]。两者结合可能更有助于临床上判断 SBP。但本研究未对两者联合诊断的价值进行深入研究,这是本研究的不足。

综上所述,PCT 和淀粉样蛋白 A 在诊断重型肝炎 SBP 中均具有较强的应用价值,较传统的 CRP 和白细胞等指标好。

参考文献

- [1] NELSON NP, EASTERBROOK PJ, MCMAHON BJ. Epidemiology of hepatitis B virus infection and impact of vaccination on disease [J]. Clin Liver Dis, 2016, 20(4): 607-628.
- [2] FONTES AM, ARDISSON JS, SOUZA MA, et al. Epidemiology of hepatitis B virus in the cities of the northern region of Espírito Santo, Brazil [J]. An Acad Bras Cienc, 2016, 88(3): 1549-1555.
- [3] KIM SU, CHON YE, LEE CK, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with hepatitis B virus-related liver cirrhosis: community-acquired versus nosocomial [J]. Yonsei Med J, 2012, 53(2): 328-336.
- [4] YUAN LY, KE ZQ, WANG M, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis and prediction of spontaneous bacterial peritonitis associated with chronic severe hepatitis B [J]. Ann Lab Med, 2013, 33(6): 449-454.
- [5] HUNG TH, TSAI CC, HSIEH YH, et al. The effect of the first spontaneous bacterial peritonitis event on the mortality of cirrhotic patients with ascites: a nationwide population-based study in Taiwan [J]. Gut Liver, 2016, 10(5): 803-807.
- [6] CHOI ST, SONG JS. Serum procalcitonin as a useful serologic marker for differential diagnosis between acute gouty attack and bacterial infection [J]. Yonsei Med J, 2016, 57(5): 1139-1144.
- [7] DEREBE MG, ZLATKOV CM, GATTU S, et al. Serum amyloid A is a retinol binding protein that transports retinol during bacterial infection [J]. Elife, 2014, 3: e03206. DOI: 10.7554/eLife.03206.
- [8] QU J, L X, LIU Y, et al. Evaluation of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6 & serum amyloid A as diagnostic biomarkers of bacterial infection in febrile patients [J]. Indian J Med Res, 2015, 141(3): 315-321.
- [9] 中华传染病与寄生虫病学会, 中华肝病学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 55-61.
- [10] HUNG TH, TSAI CC, HSIEH YH, et al. The long-term mortality of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a 3-year nationwide cohort study [J]. Turk J Gastroenterol, 2015, 26(2): 159-162.
- [11] 吴静, 蒋凤, 曾藤, 等. 降钙素原在晚期肝病自发性细菌性腹膜炎中的诊断价值 [J]. 中国医学科学院学报, 2014, 36(1): 37-41.
- [12] LESINSKA M, HARTLEB M, GUTKOWSKI K, et al. Procalcitonin and macrophage inflammatory protein-1 beta (MIP-1beta) in serum and peritoneal fluid of patients with decompensated cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis [J]. Adv Med Sci, 2014, 59(1): 52-56.
- [13] CAI ZH, FAN CL, ZHENG JF, et al. Measurement of serum procalcitonin levels for the early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated liver cirrhosis [J]. BMC Infect Dis, 2015, 15(4): 55-62.
- [14] ANG Y, LI L, QU C, et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin for spontaneous bacterial peritonitis due to end-stage liver disease: a meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(49): e2077. DOI: 10.1097/MD.0000000000002077.
- [15] POMORSKA-MOL M, MARKOWSKA-DANIEL I, KWIT K, et al. C-reactive protein, haptoglobin, serum amyloid A and pig major acute phase protein response in pigs simultaneously infected with H1N1 swine influenza virus and Pasteurella multocida [J]. BMC Vet Res, 2013, 9(14): 542-549.
- [16] JEONG DK, LEE HW, KWON YM. Clinical value of procalcitonin in patients with spinal infection [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2015, 58(3): 271-275.
- [17] SONG GG, BAE SC, LEE YH. Diagnostic accuracies of procalcitonin and C-reactive protein for bacterial infection in patients with systemic rheumatic diseases: a meta-analysis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2015, 33(2): 166-173.

(收稿日期: 2017-03-15, 修回日期: 2018-12-13)