

· 临床论著 ·

自发性细菌性腹膜炎的预后分析

周小兵 刘艳民 刘慧敏 谷莉莉 曾辉 王宪波

【摘要】目的 探讨影响肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎(SBP)预后的独立指标并建立危险指数模型。**方法** 回顾性分析133例SBP患者,根据死亡与否分为死亡组和生存组,用单变量(*t*检验)和多变量(Logistic回归)方法对两组患者的临床资料进行比较分析并建立危险指数模型。**结果** 影响自发性细菌性腹膜炎短期预后的指标有:腹水葡萄糖、氯、尿素、肝性脑病,根据以上指标建立危险指数模型: $PI = 9.512 - 0.303 \times \text{腹水葡萄糖} - 0.104 \times \text{氯} + 0.108 \times \text{尿素} + 0.709 \times \text{肝性脑病}$ 。界值为: -0.78 。受试者工作特征(ROC)曲线下面积为0.846。**结论** 本研究建立的危险指数模型对判断自发性细菌性腹膜炎的近期预后准确性高,为临床病情评估,合理用药,改善预后提高参考。

【关键词】 肝硬化;自发性细菌性腹膜炎;预后分析;Logistic回归模型

Prognostic analysis of spontaneous bacterial peritonitis ZHOU Xiao-bing, LIU Yan-min, LIU Hui-min, GU Li-li, ZENG Hui, WANG Xian-bo. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015.

Corresponding author: ZENG Hui, Email: hzeng98@yahoo.com; WANG Xian-bo, Email: wangxianbo638@163.com.

【Abstract】 Objective A risk index model was established by the statistical analysis of the risk factors which affect the prognosis of patients with SBP. **Methods** Total of 133 patients with SBP were included in the retrospective investigation and were divided into two groups: survival group and death group. Then, the univariate and multivariate analysis were performed to analyse the differences between the groups and a risk index model was established. **Results** Logistic regression analysis showed that the independent factors affecting the prognosis of patients with SBP were glucose of ascite (AG), Cl, urea and hepatic encephalopathy. According to the above factors, the risk index model was established as follows: $PI = 9.512 - 0.303 \times AG - 0.104 \times Cl + 0.108 \times UREA + 0.709 \times HE$. The cut-off value was -0.78 . The area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) was 0.846. **Conclusions** The risk index model established in this study has a high accuracy in judging the prognosis of patients with SBP, which provides reference for condition assessment and use of drugs.

【Key words】 Cirrhosis; SBP; Prognostic analysis; Logistic regression

自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是在无腹腔内临近器官直接细菌感染来源(如肠穿孔、肠脓肿)的情况下发生于腹腔的感染,是失代偿期肝硬化患者严重的并发症。本病病情凶险,病死率高,预后差,因此,研究SBP发病过程的高危因素、评价SBP患者的死亡风险,是临床上改善SBP患者预后的重要手段。本研究对本院2008年10月至2013年3月收治的133例肝硬

化合并SBP患者进行回顾性分析,探讨影响SBP患者近期预后的独立指标并建立危险指数模型,为临床病情判断合理治疗提供依据。

资料与方法

一、研究对象

选择首都医科大学附属北京地坛医院2008年10月至2013年3月收治的肝硬化合并SBP的住院患者133例,其中乙型肝炎肝硬化67例,丙型肝炎肝硬化10例,酒精性肝硬化21例,其他原因肝硬化35例。自发性细菌性腹膜炎的诊断标准:腹水中性粒细胞 $> 250/\text{mm}^3$ ($250 \times 10^6/\text{L}$) 或 $< 250/\text{mm}^3$ ($250 \times 10^6/\text{L}$) 但腹水培养阳性^[1]。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.05.003

基金项目:北京市卫生系统高层次人才专项(2013-2-11);北京市科技计划课题(No. Z111107056811044);北京市中医药科技发展基金科技提升专项(No. KJTS2011-05)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院(周小兵、刘艳民、曾辉、王宪波);北京中医药大学(刘慧敏、谷莉莉)

通讯作者:曾辉, Email: hzeng98@yahoo.com;

王宪波, Email: wangxianbo638@163.com

二、研究方法

收集整理患者基本信息(包括性别、年龄、肝硬化病因)、实验室检查(包括血常规、凝血系列、肝功能检查、肾功能检查、电解质、腹水常规、腹水生化、腹水细菌培养、肿瘤系列等)、合并症与住院期间转归情况。

三、统计学方法

应用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析,计数资料用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验(正态)或秩和检验(非正态),用Logistic逐步多元回归进行多因素分析。数据结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般资料比较

死亡组33例,包括男性23例,女性10例,平均年龄55.78岁,其中乙型肝炎肝硬化18例,丙型肝炎肝硬化1例,酒精性肝炎肝硬化7例,其他7例,合并上消化道出血9例,肝性脑病12例,肝肾综合征10例。生存组100例,包括男性79例,女性21例,平均年龄55.03岁,其中乙型肝炎肝硬化49例,丙型肝炎肝硬化9例,酒精性肝炎肝硬化14例,其他28例,合并上消化道出血14例,肝性脑病14例,肝肾综合征10例。两组间性别、年龄、肝硬化病因、合并上消化道出血差异无统计学意义,合并肝性脑病、肝肾综合征的差异有显著统计学意义(表1)。

二、两组间实验室检查指标单因素分析结果

在纳入的53项指标中有23项在两组间存在统计学差异。死亡组在腹水钾、中性粒细胞百分比、中

性粒细胞计数、粒淋比、门冬氨酸氨基转移酶、直接胆红素、钾、磷、尿素、肌酐、血氨、凝血酶时间、PT比值、国际化标准比值、MELD评分方面显著高于生存组,而在腹水钠、腹水氯、腹水葡萄糖、血清总蛋白、钠、氯、凝血酶原活动度、甲胎蛋白方面明显低于生存组($P < 0.05$,表2)。

三、Logistic回归多因素分析结果

将单因素分析有显著意义的指标进行Logistic回归多因素分析,结果显示对SBP的短期生存情况有显著影响的指标有腹水葡萄糖、氯、尿素和肝性脑病。其中尿素、肝性脑病相对危险度Exp(β)为1.114、2.032,是增加患者短期内死亡的危险因素,而腹水葡萄糖、氯相对危险度Exp(β)为0.739、0.901是降低患者病死率的保护因素($P < 0.05$,表3)。

根据多因素分析的结果建立危险指数(PI)模型: $PI = 9.512 - 0.303 \times \text{腹水葡萄糖} - 0.104 \times \text{氯} + 0.108 \times \text{尿素} + 0.709 \times \text{肝性脑病}$ 。PI值越大,患者短期死亡的风险越高。PI值及构成该模型的各单项指标预测的ROC曲线见图1。PI及构成该模型的

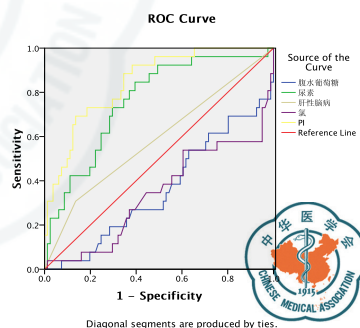


图1 建模组PI及其构成指标预测SBP近期预后的ROC曲线

表1 两组病例性别、肝硬化病因、合并症的比较

		死亡组	生存组	统计值	P值
肝硬化病因	男性患者[例(%)]	23 (69.70)	79 (79.00)	$\chi^2 = 1.201$	0.342
	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	55.78 \pm 14.54	55.03 \pm 11.2	$t = 52.368$	0.757
	乙型肝炎[例(%)]	18 (54.54)	49 (49.00)	$\chi^2 = 0.452$	0.552
	丙型肝炎[例(%)]	1 (3.03)	9 (9.00)	$\chi^2 = 1.272$	0.450
	酒精性肝炎肝硬化[例(%)]	7 (21.21)	14 (14.00)	$\chi^2 = 0.971$	0.408
合并症	其他[例(%)]	7 (21.21)	28 (28.00)	$\chi^2 = 0.59$	0.502
	上消化道出血[例(%)]	9 (27.27)	14 (14.00)	$\chi^2 = 3.056$	0.110
	肝性脑病[例(%)]	12 (36.36)	14 (14.00)	$\chi^2 = 7.89$	0.010
	肝肾综合征[例(%)]	10 (30.30)	10 (10.00)	$\chi^2 = 8.005$	0.009

表3 113例SBP患者Logistic多因素回归分析

独立指标	回归系数(β)	标准误(S.E.)	Wald统计量(Z)	P值(Sig.)	相对危险度Exp(β)	95%可信区间(95% CI)
腹水葡萄糖	-0.303	0.101	9.019	0.003	0.739	0.607~0.900
氯	-0.104	0.051	4.164	0.041	0.901	0.815~0.996
尿素	0.108	0.037	8.385	0.004	1.114	1.035~1.198
肝性脑病	0.709	0.346	4.192	0.041	2.032	1.031~4.007

表2 两组实验室检查指标单因素对比分析 ($\bar{x} \pm s$)

		死亡组	生存组	统计值	P值
腹水	总细胞 (μL)	50303.70 \pm 198751.24	15552.58 \pm 42078.13	$Z = -1.130$	0.258
	白细胞 (μL)	3130.24 \pm 3902.54	5706.33 \pm 21823.05	$Z = -0.168$	0.866
	单核 (%)	39.65 \pm 21.25	39.97 \pm 23.22	$t = 19.441$	0.946
	多核 (%)	60.35 \pm 21.25	60.03 \pm 23.11	$t = 29.513$	0.945
	ADA (U/L)	31.87 \pm 80.93	7.04 \pm 7.55	$Z = -0.159$	0.874
	LD (U/L)	533.13 \pm 1298.16	76.35 \pm 43.74	$Z = -1.490$	0.136
	K (mmol/L)	4.64 \pm 2.06	3.86 \pm 1.23	$Z = -2.972$	0.003
	Na (mmol/L)	131.20 \pm 8.08	134.13 \pm 13.33	$Z = -2.634$	0.008
	Cl (mmol/L)	103.49 \pm 11.84	106.17 \pm 11.8	$Z = -2.070$	0.038
	Glu (mmol/L)	6.07 \pm 3.95	8.67 \pm 4.57	$Z = -2.224$	0.026
	Alb (g/l)	7.33 \pm 4.88	8.83 \pm 7.95	$Z = -.068$	0.946
	TP (g/l)	14.78 \pm 10.03	17.25 \pm 14.04	$Z = -.165$	0.869
	WBC ($10^9/\text{L}$)	9.37 \pm 6.92	7.1 \pm 4.79	$Z = -1.586$	0.113
	NEUT%	81.66 \pm 8.79	74.02 \pm 12.41	$t = 72.646$	< 0.001
	NC ($10^9/\text{L}$)	7.98 \pm 6.41	5.55 \pm 4.3	$Z = -1.969$	0.049
	LC ($10^9/\text{L}$)	0.80 \pm 0.51	0.85 \pm 0.52	$t = 18.697$	0.635
WBC ($10^9/\text{L}$)	NLR	12.39 \pm 11.82	8.15 \pm 6.52	$Z = -2.123$	0.034
	RBC ($10^{12}/\text{L}$)	2.77 \pm 0.90	3.05 \pm 0.77	$t = 42.618$	0.086
	Hb (g/L)	91.38 \pm 26.09	99.19 \pm 24.02	$t = 45.443$	0.116
	ALT (U/L)	159.25 \pm 313.42	48.90 \pm 81.99	$Z = -1.608$	0.108
	AST (U/L)	270.2 \pm 612.35	74.97 \pm 126.45	$Z = -2.416$	0.016
	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	107.22 \pm 117.77	94.00 \pm 125.48	$Z = -1.337$	0.181
	DBIL ($\mu\text{mol/L}$)	90.14 \pm 92.21	50.29 \pm 74.12	$Z = -2.932$	0.003
	TP (g/L)	55.5 \pm 10.57	61.06 \pm 9.66	$t = 65.039$	0.009
	Alb (g/L)	25.76 \pm 6.84	27.90 \pm 5.12	$t = 55.357$	0.062
	Glb (g/L)	30.21 \pm 7.95	33.45 \pm 8.12	$t = 44.134$	0.059
	A/G	0.88 \pm 0.29	0.90 \pm 0.34	$Z = -0.455$	0.649
	GGT (U/L)	55.38 \pm 102.91	54.82 \pm 51.37	$Z = -0.825$	0.409
	ALP (U/L)	142.86 \pm 202.2	131.74 \pm 291.54	$Z = -0.915$	0.36
	CHE (U/L)	1549.78 \pm 918.64	1919.14 \pm 1199.14	$Z = -1.601$	0.109
	TBA ($\mu\text{mol/L}$)	114.36 \pm 118.48	69.83 \pm 70.55	$Z = -1.595$	0.111
	TC (mmol/L)	2.09 \pm 1.21	2.49 \pm 1.01	$t = 20.419$	0.15
	TG (mmol/L)	0.58 \pm 0.28	0.71 \pm 0.38	$t = 17.145$	0.173
	HDL-C (mmol/L)	0.46 \pm 0.34	0.65 \pm 0.45	$t = 12.706$	0.092
	LDL-C (mmol/L)	1.17 \pm 1.53	1.30 \pm 0.7	$t = 12.078$	0.594
	PAB (mg/L)	29.78 \pm 21.15	42.89 \pm 33.93	$t = 10.993$	0.118
	K (mmol/L)	4.33 \pm 1.11	3.82 \pm 0.71	$t = 53.124$	0.003
	Na (mmol/L)	130.53 \pm 7.29	134.32 \pm 5.53	$t = 246.723$	0.002
	Cl (mmol/L)	96.97 \pm 7.27	101.43 \pm 5.82	$t = 177.841$	< 0.001
	Ca (mmol/L)	65.26 \pm 297	1.98 \pm 0.14	$Z = -1.337$	0.181
	Mg (mmol/L)	0.94 \pm 0.28	0.85 \pm 0.17	$t = 39.773$	0.169
	P (mmol/L)	1.29 \pm 0.66	0.98 \pm 0.28	$t = 23.470$	0.046
	BUN (mmol/L)	17.32 \pm 9.93	10.33 \pm 7.27	$Z = -3.944$	< 0.001
	Cr ($\mu\text{mol/L}$)	169.22 \pm 108.64	106.98 \pm 77.89	$Z = -3.285$	0.001
	UA ($\mu\text{mol/L}$)	409.83 \pm 214.79	342 \pm 158.58	$t = 23.087$	0.108
	Glu (mmol/L)	7.74 \pm 6.29	7.54 \pm 4.15	$Z = -0.725$	0.468
	NH ₃ ($\mu\text{mol/L}$)	44.51 \pm 34.46	24.45 \pm 11.29	$Z = -3.407$	0.001
	PT (s)	24.51 \pm 10.87	19.65 \pm 9.1	$Z = -3.209$	0.001
	PTA (%)	37.57 \pm 18.63	50.64 \pm 18.78	$t = 27.630$	0.001
	PT比值	1.98 \pm 0.83	1.59 \pm 0.71	$Z = -3.339$	0.001
	INR	1.96 \pm 0.83	1.58 \pm 0.7	$Z = -3.342$	0.001
	AFP (ng/ml)	5.90 \pm 8.63	10.91 \pm 19.31	$Z = -2.038$	0.042
	MELD评分	73.97 \pm 10.32	68.68 \pm 8.71	$t = 80.885$	0.008

注: 腺苷脱氢酶: ADA; 乳酸脱氢酶: LD; 葡萄糖: Glu; 总蛋白: TP; 中性粒细胞百分比: NEUT%; 中性粒细胞计数: NC; 淋巴细胞计数: LC; 中性粒细胞/淋巴细胞比值: NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio); 总蛋白: TP; 球蛋白: Glb; 白蛋白/球蛋白: A/G; 乳酸脱氢酶: LD; γ -谷氨酰基转移酶: GGT; 碱性磷酸酶: ALP; 胆碱酯酶: CHE; 总胆汁酸: TBA; 总胆固醇: TC; 甘油三酯: TG; 高密度脂蛋白胆固醇: HDL-C; 低密度脂蛋白胆固醇: LDL-C; 前白蛋白: PAB; 尿素: BUN; 肌酐: Cr; 尿酸: UA; 血氨: NH₃; 国际标准化比值: INR; 甲胎蛋白: AFP

表4 建模组PI及构成该模型的各项指标的AUROC

预测因子	受试者工作特征曲线下面积 (AUROC)
PI	0.846 (0.766~0.926)
腹水葡萄糖	0.359 (0.234~0.483)
氯	0.345 (0.215~0.473)
尿素	0.760 (0.657~0.863)
肝性脑病	0.586 (0.454~0.718)

各单项指标预测SBP短期生存情况的AUROC (the area under the receiver operating characteristic curve), 受试者工作特征曲线下面积)见表4。PI的AUROC为0.846, 显著高于方程中各单项指标的AUROC。取youden指数(敏感度+特异度-1)最大时所对应的最佳分界点为界值(Cut-off值), 界值为-0.78。即 $PI > -0.78$ 作为判断患者短期内死亡的标志, $PI \leq -0.78$ 作为判断患者短期内存活的标志。

讨 论

国内外很多学者对SBP预后危险因素进行过探讨, 但单因素分析多、多因素分析少; 定性分析多, 定量分析少, 以致混杂因素不能排除、预测结果不能量化, 未能给临床工作提供科学简明的预后预测方法。本研究通过多因素分析计算量化估计SBP患者的短期生存情况, 简单易行, 为SBP患者病情分析预后判断提供依据。

肝功能障碍可导致多种扩血管物质增加及激素紊乱^[2], 引起肾外全身动脉扩张, 血容量相对不足, 肾血流灌注减少, 肾小球滤过率下降, 导致肾功能衰竭, 患者预后不良。Shizuma等^[3]认为肝硬化患者肾功能损害越重SBP短期预后越差。血肌酐一直作为肝肾综合征诊断指标之一^[4], 但贺勇等^[5]研究发现血清尿素氮较肌酐能更早更敏感的判断肝肾综合征的发生。因此用尿素氮预测SBP患者预后的危险因素更为科学。

肝性脑病系急性或慢性肝脏疾病所致, 是失代偿期肝硬化患者严重的并发症^[6], 上消化道出血、感染、便秘、电解质紊乱、均可诱发肝性脑病的发生。本病发生机制复杂, 主要为氨中毒学说、氨基酸代谢不平衡及假性神经递质学说^[7-8]。SBP患者肿瘤坏死因子等炎性介质升高, 机体分解代谢增强, 大量代谢产物聚集, 可导致血氨升高及假性神经递质产生, 诱发肝性脑病^[9-10]。本病病死率高、预后差, Fichet等^[11]研究ICU肝性脑病患者结果显示其一年病死率高达54%。Garg等^[12]研究发现肝性脑病是影响肝硬化患者预后的独立危险因素, 因此合并有肝性脑病是预后不良的标志。

低钠低氯血症是失代偿期肝硬化患者常见的电解质紊乱类型, Kim等^[13]认为低钠血症是肝硬化患者多种并发症(如肝性脑病)的高危因素, Musskopf等^[14]发现用年龄、低钠血症、MELD评分联合得到的iMELD评分评价SBP的预后较科学, 而

本研究显示死亡组血清氯的降低较钠更明显, 提示血清氯能够更敏感的反应SBP的预后情况。

Reginato等^[15]发现SBP患者较非SBP患者腹水葡萄糖有显著降低, 并认为与腹水细菌消耗有关, 所以腹水葡萄糖浓度可间接反映腹水中菌量的高低, 本研究结果显示死亡组腹水葡萄糖有显著降低, 表明死亡组腹水中菌量大、感染重, 所以腹水葡萄糖降低提示预后不良。

国内外不少学者对SBP的预后因素进行过研究, 但结果各异, 原因可能与所选病例不同、实验误差、统计方法等有关。本研究根据以上指标建立的SBP短期预后危险模型, 受试者工作曲线下面积为0.846, 准确性高, 并得出Cut-off值, $PI > -0.78$ 时, 提示患者病情重, 短期内死亡风险高。但由于本研究病例数有限, 缺乏验证组, 尚需更大样本量的病例进一步验证其准备性。

参 考 文 献

- 1 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*, 2010, 53(3):397-417.
- 2 Cárdenas A, Gines P. Hepatorenal syndrome. *Clin Liver Dis*, 2006, 10(2):371-385.
- 3 Shizuma T, Fukuyama N. Investigation into bacteremia and spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis in Japan. *Turk J Gastroenterol*, 2012, 23(2):122-126.
- 4 Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology*, 1996, 23(1):164-176.
- 5 贺勇, 李贵星, 夏勇. 肝肾综合征与血氨水平的关系. *中华肝病杂志*, 2010, 18(1):45-48.
- 6 Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*, 1999, 30(5):890-895.
- 7 Wright G, Noiret L, Olde Damink SW, et al. Interorgan ammonia metabolism in liver failure: the basis of current and future therapies. *Liver Int*, 2011, 31(2):163-175.
- 8 Jones EA. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis*, 2000, 4(2):467-485.
- 9 Dasarthy S, Mullen KD. Hepatic encephalopathy. *Curr Treat options Gastroenterol*, 2001, 4(6):517-526.
- 10 Chang AJ, Dixit V, Saab S. Fulminant hepatic failure. *Curr Treat options Gastroenterol*, 2003, 6(6):473-479.
- 11 Fichet J, Mercier E, Genée O, et al. Prognosis and 1-year mortality of intensive care unit patients with severe hepatic encephalopathy. *J Crit Care*, 2009, 24(3):364-370.
- 12 Garg H, Kumar A, Garg V, et al. Clinical profile and predictors of mortality in patients of acute-on-chronic liver failure. *Dig Liver Dis*, 2012, 44(2):166-171.
- 13 Kim JH, Lee JS, Lee SH, et al. The association between the serum sodium level and the severity of complications in liver cirrhosis. *Korean J Intern Med*, 2009, 24(2):106-112.
- 14 Musskopf MI, Fonseca FP, Gass J, et al. Prognostic factors associated with in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Ann Hepatol*, 2012, 11(6):915-920.
- 15 Reginato TJ, Oliveira MJ, Moreira LC, et al. Characteristics of ascitic fluid from patients with suspected spontaneous bacterial peritonitis in emergency units at a tertiary hospital. *Sao Paulo Med J*, 2011, 129(5):315-319.

(收稿日期: 2013-07-09)

(本文编辑: 李卓)