

· 临床论著 ·

肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎的危险因素分析

费琰 倪晓蓉 邹美银

【摘要】目的 探讨肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎(SBP)的危险因素。**方法** 选择40例肝硬化腹水并发SBP和28例未并发SBP的肝硬化腹水患者作为研究对象,采取回顾性研究的方法对相关临床资料进行分析。**结果** 肝硬化腹水并发SBP者在并发休克、肝肾综合征、原发性肝癌、上消化道出血以及年龄区间、多次住院、既往是否发生腹水等方面与不合并SBP患者差异具有统计学意义(P 均 <0.05);两组患者的外周血TBil、ALB、PT、CR、UA以及血钠表达水平差异具有统计学意义(P 均 <0.05)。患者年龄、TBil、ALB、PT、血钠和CR作为可作为单因素预测肝硬化腹水并发SBP发生(P 均 <0.05)。多因素Logistic回归分析结果发现, TBil、ALB以及是否合并原发性肝癌两组间差异具有统计学意义(P 均 <0.05)。**结论** 高胆红素血症、低蛋白血症以及合并原发性肝癌为肝硬化腹水患者并发SBP的危险因素,对这类患者应及时预防性使用抗菌药物。

【关键词】肝硬化;自发性腹膜炎

Analysis on the risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites

FEI Yan*, NI Xiaorong, ZOU Meiyin. *Department of Infectious Diseases, The Third People's Hospital of Nantong City, Jiangsu Province, Nantong 226006, China

Corresponding author: ZOU Meiyin, Email: zoumeiyin@sohu.com

【Abstract】 Objective To investigate the risk factors of spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in cirrhotic patients with ascites. **Methods** Total of 40 patients with SBP and 28 no-SBP in cirrhotic patients with ascites were collected, respectively. The clinical data were analyzed, retrospectively. **Results** The incidence of shock, hepatorenal syndrome, primary liver cancer, upper gastrointestinal bleeding, several times being hospitalized, previous ascites were significantly different between in SBP and non-SBP in cirrhotic patients with ascites (P all <0.05). The distribution of age, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil), albumin (ALB), creatinine (CR), prothrombin time (PT) and serum sodium between the two groups were all with significant differences (P all <0.05). The age, TBil, ALB, PT, serum sodium, CR and hepatorenal syndrome, primary liver cancer, upper gastrointestinal bleeding and several times being hospitalized were the risk factors for SBP in cirrhotic patients with ascites, tested by univariate analysis (P all <0.05). But if multivariate Logistic regression analysis results showed only TBil, ALB and the incidence of primary liver cancer were difference between SBP and non-SBP in cirrhosis patients with ascites (P all <0.05). **Conclusions** Hyerbilirubinemia, hypoproteinemia and the incidence of primary liver cancer were the risk factors of SBP in cirrhotic patients with ascites. If patients had these factors, antibiotic prophylaxis should be given.

【Key words】 Liver cirrhosis; Spontaneous bacterial peritonitis

有研究表明,肝硬化腹水患者在随访一年后,自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)的发生率在20%~30%,发生SBP患者的病死率高达20%~40%^[1-3]。而且,肝硬化患者只要发生一次SBP,再次发生率和病死率

则成倍升高。虽然预防性使用抗菌药物可减少SBP的发生^[4],但长期使用增加了医疗成本,诱导细菌耐药,多重耐药菌引起的SBP发生率增多^[5]。因此,及时发现肝硬化腹水患者并发SBP的危险人群,采取适当的预防措施对减少SBP发生,降低病死率有着重要的临床意义。但目前为止,国内对这一方面的研究报道还较少。本研究采取回顾性研究的方法对肝硬化腹水患者并发SBP的相关危险因素进行了探讨,现报道如下。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.05.002

基金项目:南通市社会发展计划项目(No. HS2012019)

作者单位:226006 南通市,南通市第三人民医院感染科(费琰、邹美银),检验科(倪晓蓉)

通讯作者:邹美银, Email: zoumeiyin@sohu.com

资料与方法

一、研究对象

随机选择2013年6月至2014年3月于南通市第三人民医院感染科住院的肝硬化患者共68例作为研究对象,其中肝硬化腹水并发SBP患者40例,未并发SBP患者28例;其中男性46例,女性22例;年龄(58.4 ± 11.3)岁。入选病例中,肝硬化由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起52例;丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染引起3例;HBV合并酒精性肝硬化1例;酒精性4例;自身免疫性肝病2例;病因未明6例。合并有休克9例(其中感染性休克2例,低血容量性休克7例);肝肾综合征22例;肝性脑病23例;上消化道出血20例;原发性肝癌28例;既往曾出现腹水患者24例,多次住院患者37例。入选病例以及SBP标准符合2010年欧洲《肝硬化患者腹水、自发性腹膜炎、肝肾综合征管理指南》^[1]和2009年美国《成人肝硬化腹水管理(2009年版)》^[3]。同时排除合并有胃肠道穿孔患者;两周内使用过抗菌药物、血制品和免疫调节剂患者;排除有腹膜肿瘤、胰腺炎、结核感

染、腹腔出血、心功能不全患者。本研究获得南通市第三人民医院伦理委员会同意批准。

二、方法

1. 肝硬化、原发性肝癌、腹水诊断:肝硬化诊断主要依据超声、电子计算机X线断层成像(computer tomography, CT)、核磁共振成像技术(magnetic resonance imaging, MRI)结果;腹水诊断主要通过超声进行。

2. SBP诊断:入选患者均于确诊肝硬化并发腹水当日行腹部穿刺检查,SBP诊断标准以腹水多核细胞数 ≥ 250 个/ μL 伴有或不伴有腹水培养阳性^[1,3],无继发性腹膜炎的依据。

3. 血生化及乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒标志物指标的检测:入选病例于诊断成立后第2天清晨在采血检测丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, ALB)、血尿氮(blood urine nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, CR)、血钾、血钠、血钙;凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、HBV、HCV标

表1 入选40例肝硬化腹水并发SBP和28例无SBP患者的一般情况

	SBP组(40例)	非SBP组(28例)	统计量	P
性别(例)			$\chi^2 = 0.246$	0.620
男	28	18		
女	12	10		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	55.9 ± 11.1	61.9 ± 10.9	$t = 2.210$	0.031
肝硬化原因	29	23	$\chi^2 = 3.346$	0.647
HCV	3	0		
酒精性	2	2		
自身免疫性	1	1		
HBV+酒精性	1	0		
病因不明	2	4		
合并休克(例)	8	1	$\chi^2 = 3.871$	0.049
肝肾综合征(例)	18	4	$\chi^2 = 7.505$	0.006
住院次数 多次住院(例)	26	11	$\chi^2 = 4.390$	0.036
合并肝性脑病(例)	14	9	$\chi^2 = 0.060$	0.806
合并上消化道出血(例)	16	4	$\chi^2 = 5.246$	0.022
合并原发性肝癌(例)	22	6	$\chi^2 = 7.664$	0.006
既往曾发生腹水(例)	18	6	$\chi^2 = 4.007$	0.045
ALT [U/L, M (iq)]	43.9 (22.75, 73.5)	43.50 (29.25, 78.50)	$Z = 0.097$	0.922
AST [U/L, M (iq)]	67.00 (47.25, 67.00)	76.50 (44.50, 118.00)	$Z = 0.169$	0.866
TBil [$\mu\text{mol/L}$, M (iq)]	101.45 (78.86, 151.70)	31.70 (21.65, 58.85)	$Z = 4.509$	0.000
PT (s, $\bar{x} \pm s$)	19.31 ± 5.22	16.28 ± 3.65	$t = 2.823$	0.006
ALB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	29.85 ± 5.28	33.45 ± 4.13	$t = 2.993$	0.004
血钾 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.13 ± 0.69	4.07 ± 0.73	$t = 0.370$	0.713
血钠 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	128.96 ± 5.32	133.23 ± 5.78	$t = 3.143$	0.003
血钙 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.15 ± 0.18	2.23 ± 0.14	$t = 1.804$	0.076
血镁 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	0.82 ± 0.15	0.82 ± 0.15	$t = 0.103$	0.919
BUN [mmol/L, M (iq)]	6.84 (4.72, 9.59)	8.99 (5.37, 13.52)	$Z = 0.880$	0.379
CR [$\mu\text{mol/L}$, M (iq)]	106.80 (92.33, 174.35)	81.35 (72.18, 109.93)	$Z = 3.506$	0.000
腹水细胞数[个/ μL , M (iq)]	330 (273, 592)	46 (17, 80)	$Z = 7.346$	0.000

志物以及自身免疫性疾病标志物。7170A型全自动生化分析检测生化学等指标,试剂盒由上海科华公司提供;BE COMPACT-X型血凝仪检测PT,试剂盒由Biopool International公司提供;AXSYM化学发光仪检测HBV、HCV、自身免疫性肝病标志物,试剂盒由雅培公司提供。

三、统计学处理

应用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。计量资料如呈正态则以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组均数比较使用 t 检验,多组均数比较使用方差分析;变量间的相关性采用 Pearson 直线相关分析;当呈偏态分布时,即以中位数(四分位数间距) $[M (iq)]$ 表示,秩和检验用于样本间的比较,变量间的相关性采用 Spearman 秩相关分析。采用 Logistic 回归方法分析相对危险度。应用 MedCalc 9.5.5.0 统计软件绘制受试工作者 ROC (receiver operator characteristic, ROC) 曲线,计算最佳预测值、灵敏度、特异性、阳性预测值和阴性预测值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、入选肝硬化腹水并发 SBP 和不并发 SBP 患者的一般情况

入选患者中,40 例肝硬化腹水并发 SBP 患者在并发休克、肝肾综合征、原发性肝癌、上消化道出血以及年龄区间、多次住院、既往是否发生腹水等方面与 28 例不合并 SBP 患者比较差异具有统

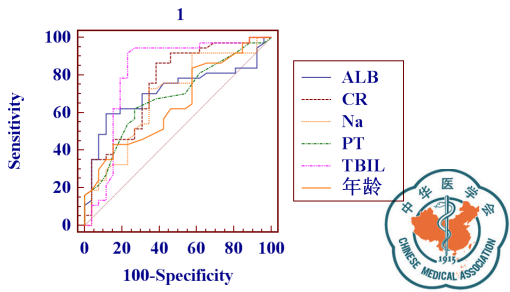


图 1 患者年龄、TBil、ALB、PT、血钠和 CR 预测 SBP 发生 ROC 图

计学意义 (P 均 < 0.05) ; 在外周血 TBil、ALB、PT、CR、UA 以及血钠表达水平方面差异具有统计学意义 (P 均 < 0.05) 。

二、患者年龄、TBil、ALB、PT、血钠和 CR 预测 SBP 发生的 ROC 分析

患者年龄、TBil、ALB、PT、血钠以及 CR 作为单因素预测肝硬化腹水并发 SBP 有一定的临床意义 (P 均 < 0.05) , 见图 1 和表 2。

三、Logistic 回归分析结果

以 ROC 曲线分析得出的最佳临界值为界点,分析出两组构成,单因素分析发现在患者年龄、TBil、ALB、PT、血钠、CR 以及是否合并肝肾综合征、原发性肝癌、上消化道出血以及多次住院之间差异有统计学意义 (P 均 < 0.05) ; 进一步采取多因素 Logistic 回归分析发现,仅 TBil、ALB 以及是否合并原发性肝癌 3 种因素在两组间差异具有统计学意义 (P 均 < 0.05) , 详见表 3。

表 2 患者年龄、TBil、ALB、PT、血钠和 CR 预测 SBP 发生的 ROC 分析

因素	ROC 面积 (95%CI)	与 ROC = 0.5 相比		最佳临界值	灵敏度 (%)	特异性 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测 值 (%)
		Z-statistic	P					
年龄	0.638 (0.512 ~ 0.751)	1.987	0.0469	≤ 52 岁	42.5	85.7	80.9	51.1
TBil	0.827 (0.714 ~ 0.909)	6.510	0.0001	≥ 60.6 μmol/L	92.1	78.6	85.4	88.8
ALB	0.717 (0.592 ~ 0.821)	3.313	0.0009	≤ 29.7 g/L	57.9	89.3	88.0	61.0
PT	0.667 (0.542 ~ 0.777)	2.544	0.0106	> 17 s	57.5	75.0	76.6	55.3
血钠	0.710 (0.587 ~ 0.814)	3.208	0.0013	≤ 132.1 mmol/L	72.5	67.9	76.3	63.3
CR	0.760 (0.636 ~ 0.858)	4.385	0.0001	≥ 85.6 mmol/L	86.8	61.5	76.7	76.2

表 3 肝硬化腹水并发 SBP 的单因素、多因素分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
年龄 ≤ 52 岁	4.435 (1.296 ~ 15.176)	0.018	6.323 (0.235 ~ 170.302)	0.272
TBil ≥ 60.6 μmol/L	54.0 (10.257 ~ 284.306)	0.000	53.576 (1.501 ~ 1909.87)	0.029
ALB ≤ 29.7 g/L	11.458 (2.942 ~ 44.632)	0.000	18.547 (1.180 ~ 291.66)	0.038
PT > 17 s	5.000 (1.718 ~ 14.553)	0.003	10.782 (0.116 ~ 1001.52)	0.304
血钠 ≤ 132.1 mmol/L	5.566 (1.940 ~ 15.967)	0.001	0.359 (0.011 ~ 12.125)	0.569
CR ≥ 85.6 mmol/L	10.560 (3.092 ~ 36.070)	0.000	2.888 (0.096 ~ 86.53)	0.541
休克	6.750 (0.793 ~ 57.430)	0.080	—	—
肝肾综合征	5.143 (1.501 ~ 17.623)	0.009	10.09 (0.277 ~ 360.14)	0.205
原发性肝癌	4.481 (1.497 ~ 13.420)	0.007	24.1 (0.954 ~ 71026.242)	0.048
上消化道出血	4.000 (1.166 ~ 13.728)	0.028	6.678 (0.217 ~ 205.123)	0.277
多次住院	2.870 (1.057 ~ 7.791)	0.039	5.15 (0.311 ~ 85.154)	0.252
既往发生腹水	3.000 (1.002 ~ 8.983)	0.050	—	—

注: “—” 表示单因素分析无统计学意义, 故未行多因素分析

讨 论

SBP 是肝硬化重要并发症之一, 由于其多发生于晚期肝硬化, 临床症状不是十分典型, 仅有少部分患者表现为发热、腹痛症状和腹部压痛、反跳痛等体征, 极易引起误诊或漏诊。有最新研究发现, 肝硬化腹水并发 SBP 后 6、12 和 24 个月的生存率仅为 44.5%、37.4% 和 32.2%^[6]。因此, 筛选发生 SBP 人群, 早期识别 SBP, 及早采取预防或治疗措施对降低病死率, 改善临床预后有着重要的意义。

既往研究发现, 多种危险因素与肝硬化腹水并发 SBP 有关, 如腹水蛋白 < 1 g/dl, PT 时间延长, 总胆红素升高、低蛋白血症以及血小板、血钠水平下降均为肝硬化腹水并发 SBP 的危险因素^[6-9]; 而高胆红素血症、抑酸剂的使用则为 SBP 复发的预测因素^[10]。还有研究发现, 如外周血白细胞计数高于 $11 \times 10^9/L$ 的 SBP 患者 30 d 病死率为白细胞计数 < $11 \times 10^9/L$ SBP 患者的 2.5 倍; 终末期肝病模型评分高于 22 分为小于 22 分患者的 4.6 倍^[11-12]。

本研究通过回顾性研究的方法分析了肝硬化腹水患者并发 SBP 的危险因素。研究组首先对肝硬化腹水并发和不并发 SBP 患者相关实验室指标进行比较, 结果发现, SBP 患者外周血 TBil、CR 表达水平较高, ALB 偏低, PT 延长, UA、血钠较低, 利用 ROC 曲线确定最佳临界值后采用单因素分析发现, 上述各项指标均能作为预测 SBP 发生的预测指标, 其发生的风险显著升高; 对于并发相关并发症的研究发现, SBP 并发休克、肝肾综合征、原发性肝癌、上消化道出血以及多次住院、既往是否发生腹水等方面显著高于非 SBP 患者, 单因素分析提示除既往并发腹水外, 并发其他并发症的肝硬化腹水患者发生 SBP 的风险亦明显升高。本研究结果显示, SBP 组的发病年龄低于非 SBP 组, 这在既往研究中还未见相关报道。但采用多因素 Logistic 分析发现, 仅有 TBil $\geq 60.6 \mu\text{mol/L}$ 、ALB $\leq 29.7 \text{ g/L}$ 以及合并原发性肝癌可作为预测 SBP 发生的参数, 合并原发性肝癌发生 SBP 的危险度为未合并原发性肝癌患者的 24.1 倍。如以 TBil $\geq 60.6 \mu\text{mol/L}$ 作为预测指标, 有较高的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值; 以 ALB $\leq 29.7 \text{ g/L}$, 亦有较高的特异性和阳性预测值。因此, 对于此类患者, 临床上需积极给予预防性使用抗菌药物。上述研究结果与既往研究有相符亦有不符之处^[6], 考虑可能与本研究选择

病例存在一定的偏倚以及病例数偏少有关。

当然, 本研究还存在不足之处, 如未针对终末期肝病模型评分系统、Child-Pugh 评分系统、抑酸剂的使用与 SBP 发生的相关性进行分析; 未对腹水中相关指标进行判断研究; 研究病例数偏少等缺点。

总之, 根据上述研究结果发现高胆红素血症、低蛋白血症以及合并原发性肝癌为肝硬化腹水患者并发 SBP 的危险因素, 对这类人群应及时预防性使用抗菌药物。

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]. J Hepatol, 2010, 53(3):397-417.
- 2 Khan J, Pikkarainen P, Karvonen AL, et al. Ascites: aetiology, mortality and the prevalence of spontaneous bacterial peritonitis[J]. Scand J Gastroenterol, 2009, 44(8):970-974.
- 3 Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update[J]. Hepatology, 2009, 49(6):2087-2107.
- 4 Loomba R, Wesley R, Bain A, et al. Role of fluoroquinolones in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009, 7(4):487-493.
- 5 Fernandez J, Navasa M, Gomez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis[J]. Hepatology, 2002, 35(1):140-148.
- 6 Tsung PC, Ryu SH, Cha IH, et al. Predictive factors that influence the survival rates in liver cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis[J]. Clin Mol Hepatol, 2013, 19(2):131-139.
- 7 Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites[J]. Gastroenterology, 1993, 104(4):1133-1138.
- 8 Llach J, Rimola A, Navasa M, et al. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration[J]. Hepatology, 1992, 16(3):724-727.
- 9 Angeli P, Wong F, Watson H, et al. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey[J]. Hepatology, 2006, 44(6):1535-1542.
- 10 Jamil S, Ahmed S, Memon A, et al. Factors predicting the recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2011, 21(7):407-410.
- 11 Perez-Cameo C, Vargas V, Castells L, et al. Etiology and mortality of spontaneous bacterial peritonitis in liver transplant recipients: a cohort study[J]. Liver Transpl, 2014, 20(7):856-863.
- 12 Tandon P, Kumar D, Seo YS, et al. The 22/11 risk prediction model: a validated model for predicting 30-day mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(9):1473-1479.

(收稿日期: 2014-02-27)

(本文编辑: 孙荣华)