

# 高载量腹水细菌DNA水平对肝硬化患者发生自发性细菌性腹膜炎及不良预后的预测价值

郭璐瑶<sup>1</sup> 侯维<sup>1</sup> 韩洁<sup>1</sup> 吴浩馨<sup>1</sup> 魏飞力<sup>2</sup> 王征<sup>1</sup> 张维<sup>1</sup> 王克菲<sup>1</sup> 郭闪<sup>2</sup>  
胡中杰<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 探讨去除游离DNA后腹水细菌DNA水平对肝硬化腹水患者自发性细菌性腹膜炎(SBP)的预测效能及其对预后的影响。**方法** 采用单中心前瞻性队列设计,纳入首都医科大学附属北京佑安医院2021年9月至2022年12月住院的肝硬化腹水患者共230例。留取患者入院时腹水样本,经Benzonase酶预处理去除游离DNA后,采用数字PCR定量检测细菌DNA水平。根据入院时腹水细菌DNA载量,将患者分为细菌DNA高载量组[log(细菌DNA) ≥ 2] (38例)和细菌DNA低载量组[log(细菌DNA) < 2] (192例)。采用Logistic回归分析住院30 d肝硬化腹水患者发生SBP的独立危险因素,并通过Cox回归及ROC曲线分析细菌DNA载量对肝硬化腹水患者入院后90 d及360 d生存率的影响。**结果** 38例细菌DNA高载量组患者SBP发生率为44.7% (17/38),显著高于细菌DNA低载量组 (6.25%、12/192),差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 42.81$ 、 $P < 0.001$ )。多因素Logistic回归分析结果显示,腹水中细菌DNA载量升高[log(细菌DNA) ≥ 2] ( $OR = 3.040$ 、95%CI: 1.605~5.756、 $P = 0.001$ )、上消化道出血 ( $OR = 6.061$ 、95%CI: 2.315~15.625、 $P < 0.001$ )及慢性肾脏病 ( $OR = 12.195$ 、95%CI: 4.504~32.258、 $P < 0.001$ )均为肝硬化腹水患者入院后30 d内SBP发生的独立危险因素。进一步构建包含MELD评分、log(细菌DNA)及中性粒细胞计数的联合预测模型,用于评估肝硬化腹水患者入院后90 d病死率的风险。ROC曲线分析显示,该联合模型的预测效能优于单独使用MELD评分(AUC分别为0.823和0.754),差异具有统计学意义 ( $Z = 2.823$ 、 $P = 0.005$ )。腹水细菌DNA高载量组患者入院后90 d生存率(71.1%)和360 d生存率(57.9%)显著低于腹水细菌DNA低载量组患者(84.4%和79.2%),差异均有统计学意义 ( $\chi^2 = 2.99$ 、 $P = 0.038$ ;  $\chi^2 = 6.68$ 、 $P = 0.002$ )。**结论** 去除游离DNA后的腹水细菌DNA水平对肝硬化腹水患者发生SBP具有重要预测价值。腹水细菌DNA高载量患者90 d及360 d生存率较低,提示细菌移位对肝硬化预后评估中起着重要作用。

**【关键词】** 腹水; 细菌DNA; 自发性细菌性腹膜炎; 肝硬化; 预后

**Predictive value of high bacterial deoxyribonucleic acid levels in ascites on spontaneous bacterial peritonitis and adverse prognosis of patients with cirrhosis** Guo Luyao<sup>1</sup>, Hou Wei<sup>1</sup>, Han Jie<sup>1</sup>, Wu Haoxin<sup>1</sup>, Wei Feili<sup>2</sup>, Wang Zheng<sup>1</sup>, Zhang Wei<sup>1</sup>, Wang Kefei<sup>1</sup>, Guo Shan<sup>2</sup>, Hu Zhongjie<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Hepatology I, Liver Disease Center, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China; <sup>2</sup>Beijing Institute of Hepatology, Beijing 100069, China

Corresponding author: Hu Zhongjie, Email: huzhongjie@ccmu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To investigate the predictive efficacy and effect of bacterial DNA level in ascites on prognosis of bacterial peritoneal inflammation (SBP) of cirrhosis patients with ascites after removing cell-free DNA. **Methods** A single-center prospective cohort design was adopted, and a total of 230 patients with ascites due to liver cirrhosis who were hospitalized in Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University from September 2021 to December 2022 were enrolled. Ascitic fluid samples were collected at

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2025.03.003

基金项目: 首都卫生发展科研专项 (No. 2022-2-2183); 北京市高层次公共卫生技术人才建设项目 (No. 2022-2-005)

作者单位: 100069 北京, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心一科<sup>1</sup>; 100069 北京, 北京肝病研究所<sup>2</sup>

通信作者: 胡中杰, Email: huzhongjie@ccmu.edu.cn

admission and pretreated with Benzonase to remove free DNA. Bacterial DNA levels were then quantitatively measured using droplet digital PCR (ddPCR). Based on the ascitic bacterial DNA load at admission, patients were divided into high bacterial DNA load group [ $\log(\text{bacterial DNA}) \geq 2$ , 38 cases] and low bacterial DNA load group [ $\log(\text{bacterial DNA}) < 2$ , 192 cases]. Independent risk factors for SBP within 30-days after hospitalized were analyzed by Logistic regression analysis, while the impact of bacterial DNA load on 90-days and 360-days of hospitalized survival were assessed by Cox regression and ROC curve analysis. **Results** The incidence of SBP in high bacterial DNA load group was 44.7% (17/38), significantly higher than that of low bacterial DNA load group (6.25%, 12/192), with significant difference ( $\chi^2 = 42.81$ ,  $P < 0.001$ ). Multivariate Logistic regression analysis indicated that elevated bacterial DNA load in ascites [ $\log(\text{bacterial DNA}) \geq 2$ ] ( $OR = 3.040$ , 95% $CI$ : 1.605-5.756,  $P = 0.001$ ), upper gastrointestinal bleeding ( $OR = 6.061$ , 95% $CI$ : 2.315-15.625,  $P < 0.001$ ), and chronic kidney disease ( $OR = 12.195$ , 95% $CI$ : 4.504-32.258,  $P < 0.001$ ) were all independent risk factors for the occurrence of SBP within 30 days in patients with cirrhotic ascites. A predictive model incorporating the MELD score,  $\log(\text{bacterial DNA})$  and neutrophil count was constructed to assess the risk of 90-days mortality. ROC curve analysis showed that the predictive performance of the combined model ( $AUC = 0.823$ ) was superior to that of the MELD score alone ( $AUC = 0.754$ ), with significant difference ( $Z = 2.823$ ,  $P = 0.005$ ). The 90-days and 360-days survival rates in high bacterial DNA load group (71.1% and 57.9%) were significantly lower than those of low bacterial DNA load group (84.4% and 79.2%), with significant differences ( $\chi^2 = 2.99$ ,  $P = 0.038$ ;  $\chi^2 = 6.68$ ,  $P = 0.002$ ). **Conclusions** Ascitic bacterial DNA levels after removal of free DNA have significant predictive value for the occurrence of SBP in patients with cirrhotic ascites. High bacterial DNA load in ascites is associated with lower survival rates of 90-days and 360-days after hospitalized, suggesting that bacterial translocation may play an important role in prognostic evaluation of liver cirrhosis.

**【Key words】** Ascites; Bacterial deoxyribonucleic acid; Spontaneous bacterial peritonitis; Cirrhosis; Prognosis

自发性细菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, SBP) 是肝硬化腹水的严重并发症<sup>[1-2]</sup>, 住院患者发病率约为10%<sup>[3]</sup>, 而在终末期肝病患者中可高达40%~70%<sup>[4-5]</sup>, 如不进行积极有效的抗感染治疗, 可进一步发展为多器官功能衰竭, 病死率为20%~60%<sup>[6]</sup>。目前SBP诊断标准依赖腹水多形核中性粒细胞 (polymorphonuclear neutrophil, PMN) 计数  $> 250$  个/ $\text{mm}^3$ , 但约半数患者缺乏典型症状, 传统培养法阳性率仅40%, 且敏感性不足易导致漏诊或延迟诊断, 进而促使临床经验性使用抗菌药物以规避病情恶化风险<sup>[7-10]</sup>。近年来, 基于细菌DNA的分子检测技术为快速诊断提供了新方向<sup>[11-13]</sup>。微滴式数字PCR (droplet digital polymerase chain reaction, ddPCR) 已在血流感染检测中展现出超敏检测能力<sup>[14-17]</sup>, 但其在腹水检测中的应用价值尚未明确<sup>[18]</sup>。

腹水中细菌DNA的检测难点在于常规检测无法区分游离DNA与活菌DNA, 可能造成假阳性<sup>[19]</sup>。本研究创新性采用Benzonase酶预处理技术清除游离DNA, 重点探讨腹水中活菌DNA载量与SBP发生和预后的关系, 为优化SBP精准诊疗提供新的生物标志物, 现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

连续纳入2021年9月至2022年12月首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心收治的肝硬化腹水住院患者, 收集其入院时首次腹水样本及临床资料。本研究采用单中心前瞻性队列设计, 经首都医科大学附属北京佑安医院伦理委员会批准{审批号: 京佑科伦字[2022]052号}, 所有参与者均签署书面知情同意书。

纳入标准: 符合2019年中华医学会《肝硬化诊治指南》<sup>[20]</sup>中失代偿期肝硬化诊断标准: 在肝硬化基础上, 出现门静脉高压并发症和(或)肝功能减退; 经超声或CT证实存在腹水; 年龄  $\geq 18$  岁。

排除标准: ①心源性或肾性腹水; ②妊娠、人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染或药物成瘾者; ③肝癌、全身性恶性肿瘤、恶性腹水; ④继发性腹膜炎; ⑤临床资料不全。

### 二、方法

收集入组患者的各项资料: 一般特征 (年龄和性别)、临床资料 (并发症)、实验室检查指标 (血常规和肝肾功能)、腹水培养结果、Child-

Turcotte-Pugh (CTP) 肝功能分级、终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分、住院时间及住院后1年内全因病死率。死亡信息通过电子病历系统及电话随访方式获取。所有死亡病例的死因均由两名独立肝病专科医生根据临床资料和实验室结果进行判定。研究排除了非肝病相关死亡 (如心脑血管事件、恶性肿瘤等), 仅纳入明确由肝硬化终末期并发症, 如肝衰竭、SBP继发多器官功能衰竭、消化道大出血等导致死亡的患者。以患者首次入院之日为起点, 统计90 d内的肝病相关死亡情况, 基于90 d临床结局, 将患者分为死亡组 (43例) 和存活组 (187例), 进一步分析感染相关指标对90 d病死率的影响。

此外采用ddPCR检测肝硬化患者入院时腹水样本中活菌DNA水平, 并分析其与SBP发生及预后的关系。

### 三、细菌DNA检测

腹水样本于入院时通过无菌腹腔穿刺术采集, 采集后立即置于4℃冰盒中转运至实验室。样本在采集后2 h内完成预处理: 取1 ml腹水于4℃、12 056 r/min (离心半径 $r = 8$  cm) 条件下离心10 min, 分离细胞成分与上清液。吸取760  $\mu$ l上清液后弃去, 在剩余的240  $\mu$ l沉淀中加入40.5  $\mu$ l含Benzonase核酸内切酶的缓冲液混合液, 37℃孵育15 min。随后加入20  $\mu$ l蛋白酶K, 56℃孵育20 min以灭活Benzonase。使用Quick-DNA/RNA Microprep Plus试剂盒 (Zymo Research公司, 美国加利福尼亚州尔湾市) 提取DNA, 最终用50  $\mu$ l无核酸酶水洗脱DNA, 并于-80℃保存备用。

采用TargetingOne数字PCR系统 (北京新羿生物科技有限公司) 同步检测革兰阳性菌和革兰阴性菌。30  $\mu$ l反应体系包含20  $\mu$ l RT-PCR预混液、1  $\mu$ l DNA模板及9  $\mu$ l无核酸酶水。按说明书操作生成微滴, PCR反应条件: 95℃预变性10 min; 95℃变性30 s→60℃退火/延伸1 min, 共40个循环。反应结束后, 将含微滴的PCR管连接至微滴检测芯片, 通过Chip Reader (北京新羿生物科技有限公司) 检测荧光信号。以每板阳性对照与无模板对照为参考, 手动设定区分阳性与阴性微滴群的荧光阈值。

### 四、分组

根据入院时腹水细菌DNA对数值, 将患者分为细菌DNA高载量组 [ $\log$  (细菌DNA)  $\geq 2$ ] 与细菌DNA低载量组 [ $\log$  (细菌DNA)  $< 2$ ], 并进行

为期1年的随访, 以评估细菌DNA水平与疾病进展及预后的关联。腹水细菌DNA阈值的确定基于本课题组前期的一项诊断试验<sup>[21]</sup>, 研究发现腹水 $\log$  (细菌DNA) = 2 (约100拷贝/ $\mu$ l) 为区分SBP与非SBP患者最佳阈值。此阈值依据如下: 通过ROC曲线分析, 总细菌DNA载量的截断值为103.2 拷贝/ $\mu$ l (对应 $\log$ 值  $\approx 2.01$ ), 其敏感性和特异性分别为80.5% (95%CI: 67.8%~93.2%) 和95.3% (95%CI: 91.1%~98.3%), 显著优于传统培养法 (敏感性和特异性分别为53.7%和88.0%)。

SBP诊断标准符合2019年中华医学会《中国肝硬化腹水及其相关并发症的治疗指南》<sup>[22]</sup>, 具体如下: (1) 临床标准 (满足至少1项): ①急性腹膜炎表现: 腹痛、腹部压痛或反跳痛, 腹肌张力增大, 呕吐、腹泻或肠梗阻; ②全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS): 体温  $> 38^\circ\text{C}$  或  $< 36^\circ\text{C}$ 、寒战、心率  $> 90$  次/min、呼吸频率  $> 20$  次/min; ③无明确诱因的肝功能恶化; ④肝性脑病; ⑤休克; ⑥利尿剂治疗无效的顽固性腹水或突发肾功能衰竭; ⑦急性胃肠道出血。(2) 实验室标准 (满足至少1项): ①腹水PMN计数  $\geq 250$  个/ $\text{mm}^3$  ( $0.25 \times 10^9/\text{L}$ ); ②腹水细菌培养阳性; ③降钙素原 (procalcitonin, PCT)  $> 0.5$  ng/ml, 且排除其他部位感染。

### 五、统计学处理

采用SPSS 21.0软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料 (如年龄、住院时长、白蛋白、MELD评分、CTP评分) 以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用独立样本 $t$ 检验; 不符合正态分布的计量资料, 如天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate amino transferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、国际标准化比值 (international normalized ratio, INR)、血肌酐 (serum creatinine, CR)、白细胞 (white blood cell, WBC)、血红蛋白 (hemoglobin, HB)、血小板 (platelet, PLT)、中性粒细胞 (neutrophil, NEUT)、单核细胞 (monocyte, MONO)、淋巴细胞 (lymphocyte, LYM)、PMN、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和PCT均以中位数 (四分位数) [ $M (P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 组间比较采用Mann-Whitney  $U$  检验; 计数资料 (性别、消化道出血、肝性脑病、急性肾损伤、高血压、2型糖尿病、慢性肾脏病、入院后90 d和360 d病



死亡率)以[例(%)]表示,组间比较采用Pearson卡方检验或连续校正卡方检验。应用多因素Logistic回归分析肝硬化腹水患者发生SBP的危险因素;应用Cox回归分析死亡风险因素,结果以比值比(OR)或风险比(HR)及95%置信区间(CI)表示。生存分析采用Kaplan-Meier法,组间比较使用Log-rank检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、入组肝硬化腹水患者的基线特征

本研究初步筛选266例肝硬化腹水患者,排除恶性腹水(20例)、继发性腹膜炎(6例)及资料不全病例(10例)后,最终纳入230例患者进行分析(图1)。230例患者中以男性为主(78.26%、180/230),平均年龄为( $57.9 \pm 10.5$ )岁。肝硬化病因分布:乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染(38.05%、88/230)、酒精性肝病(27.43%、63/230)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染(5.31%、12/230)、HBV合并酒精性肝病(8.85%、20/230)及其他(20.35%、47/230)。

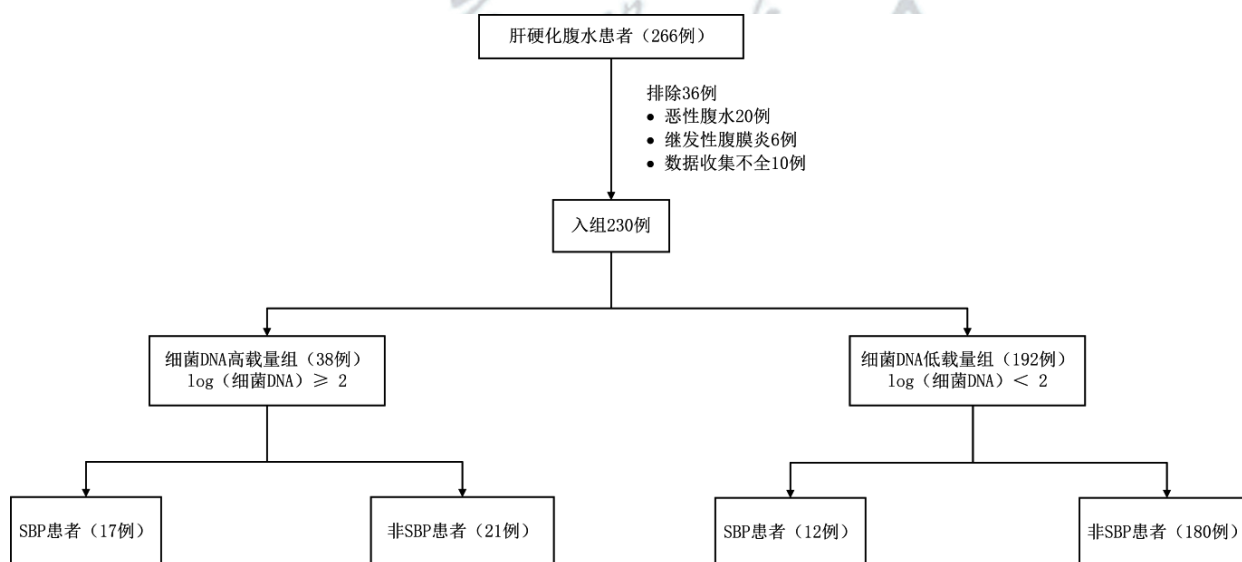
腹水细菌DNA高载量组和低载量组患者的基线人口学特征、实验室指标及肝病严重程度评分比较见表1。腹水细菌DNA高载量组患者WBC计数显著高于低载量组( $Z = -2.167$ 、 $P = 0.030$ ),高载量组患者360 d病死率亦显著升高(42.1% vs. 20.8%:  $\chi^2 = 6.680$ 、 $P = 0.010$ ),差异具有统计学意义。

### 二、腹水细菌DNA高载量组和低载量组患者感染相关指标

腹水细菌DNA高载量组38例患者中,44.7%(17/38)患者确诊为SBP,显著高于腹水细菌DNA低载量组[6.25%(12/192)]( $\chi^2 = 42.81$ 、 $P < 0.001$ )。尽管传统培养法在腹水细菌DNA高载量组中部分样本呈阴性(16/38例),但ddPCR检测显示所有38例患者腹水中均存在细菌DNA:检出革兰阳性菌11例,革兰阴性菌12例,革兰阳性及革兰阴性混合感染15例(图2)。

与腹水细菌DNA低载量组患者相比,腹水细菌DNA高载量组患者腹水PMN计数[0.18 (0.05, 1.57)  $\times 10^9/L$  vs. 0.03 (0.01, 0.05)  $\times 10^9/L$ ]、PCT[0.39 (0.14, 2.24) ng/ml vs. 0.30 (0.02, 0.52) ng/ml]显著升高( $Z = -5.987$ 、 $P < 0.001$ ,  $Z = -2.265$ 、 $P = 0.024$ );而WBC计数[6.55 (4.08, 10.02)  $\times 10^9/L$  vs. 5.08 (3.26, 7.63)  $\times 10^9/L$ ]和NEUT计数[4.54 (2.75, 8.51)  $\times 10^9/L$  vs. 3.41 (2.07, 5.57)  $\times 10^9/L$ ]显著高于腹水细菌DNA低载量组( $Z = -2.167$ 、 $P = 0.0303$ ,  $Z = -2.515$ 、 $P = 0.012$ ),差异均有统计学意义。两组患者LYM、MONO、CRP、MELD及Child-Pugh评分差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图3与表2,提示腹水细菌DNA高载量与显著增强的全身炎症反应关系密切。

三、入组肝硬化腹水患者发生SBP的危险因素  
入组肝硬化腹水患者中29例(12.6%)于入院时诊断SBP,其余201例(87.4%)基线时无SBP表



注: SBP: 自发性细菌性腹膜炎

图1 患者入组与分组流程图

表1 腹水细菌DNA高载量组和低载量组患者基线临床特征

临床特征	合计 (230例)	腹水细菌DNA高载量组 (38例)	腹水细菌DNA低载量组 (192例)	统计量	P值
人口学特征					
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	57.90 $\pm$ 10.49	57.63 $\pm$ 10.44	57.95 $\pm$ 10.52	$t = 0.173$	0.863
性别 (男/女, 例)	180/50	31/7	149/43	$\chi^2 = 0.295$	0.587 <sup>a</sup>
住院时长 ( $\bar{x} \pm s$ , d)	15.63 $\pm$ 6.85	16.13 $\pm$ 7.8	15.53 $\pm$ 6.67	$t = -0.497$	0.620
实验室指标					
AST [ $M (P_{25}, P_{75})$ , IU/L]	42.0 (26.0, 78.0)	41.00 (24.75, 80.75)	42.0 (27.0, 78.0)	$Z = -0.621$	0.535
ALT [ $M (P_{25}, P_{75})$ , IU/L]	21.0 (13.0, 32.25)	20.50 (15.00, 38.75)	21 (13.0, 35.0)	$Z = -0.26$	0.795
TBil [ $M (P_{25}, P_{75})$ , mmol/L]	62.75 (29.55, 163.33)	67.50 (22.50, 206.53)	61.35 (31.03, 162.1)	$Z = -0.31$	0.757
INR [ $M (P_{25}, P_{75})$ ]	1.48 (1.28, 1.85)	1.49 (1.28, 1.87)	1.48 (1.28, 1.84)	$Z = -0.353$	0.724
ALB ( $\bar{x} \pm s$ , g/dl)	29.36 $\pm$ 4.42	28.11 $\pm$ 5.47	29.61 $\pm$ 4.16	$t = 1.920$	0.056
Cr [ $M (P_{25}, P_{75})$ , mmol/L]	75.0 (59.0, 110.75)	72.00 (62.00, 122.25)	75.0 (58.75, 108.5)	$Z = 0.414$	0.679
WBC [ $M (P_{25}, P_{75})$ , $\times 10^9/L$ ]	5.15 (3.37, 7.83)	6.55 (4.08, 10.02)	5.08 (3.26, 7.63)	$Z = -2.167$	0.030
HB [ $M (P_{25}, P_{75})$ , g/L]	93 (73, 114)	87.50 (64.00, 111.50)	93 (75.25, 114.75)	$Z = 1.168$	0.243
PLT [ $M (P_{25}, P_{75})$ , $\times 10^9/L$ ]	81 (49, 127.5)	74.00 (42.00, 147.00)	82.5 (49.25, 126.25)	$Z = 0.268$	0.798
评分					
MELD ( $\bar{x} \pm s$ )	15.94 $\pm$ 8.23	16.26 $\pm$ 8.78	15.88 $\pm$ 8.14	$t = -0.245$	0.797
Child-Pugh ( $\bar{x} \pm s$ )	9.43 $\pm$ 1.72	9.42 $\pm$ 2.05	9.43 $\pm$ 1.66	$t = 0.017$	0.986
并发症 [例 (%)]					
消化道出血	22 (9.6)	6 (15.8)	16 (8.3)	$\chi^2 = 1.268$	0.260 <sup>b</sup>
肝性脑病	27 (11.7)	5 (13.2)	22 (11.5)	$\chi^2 = 0.043$	0.836 <sup>a</sup>
急性肾损伤	22 (9.6)	3 (7.9)	19 (9.9)	$\chi^2 = 0.007$	0.935 <sup>b</sup>
基础疾病 [例 (%)]					
高血压	36 (15.7)	6 (15.8)	30 (15.6)	$\chi^2 = 0.001$	0.980 <sup>b</sup>
2型糖尿病	50 (21.7)	11 (28.9)	39 (20.3)	$\chi^2 = 1.390$	0.238 <sup>b</sup>
慢性肾脏病	25 (10.9)	6 (15.8)	19 (9.9)	$\chi^2 = 0.610$	0.435 <sup>b</sup>
病死率 [例 (%)]					
90 d	43 (18.7)	11 (28.9)	32 (16.7)	$\chi^2 = 3.290$	0.070 <sup>a</sup>
360 d	56 (24.3)	16 (42.1)	40 (20.8)	$\chi^2 = 3.290$	0.005 <sup>a</sup>

注: <sup>a</sup>: Pearson 卡方检验, <sup>b</sup>: 连续校正卡方检验。AST: 天门冬氨酸氨基转移酶, ALT: 丙氨酸氨基转移酶, TBil: 总胆红素, INR: 国际标准化比值, ALB: 白蛋白, Cr: 血肌酐, WBC: 白细胞, HB: 血红蛋白, PLT: 血小板计数, MELD: 终末期肝病模型

腹水细菌DNA分型结果

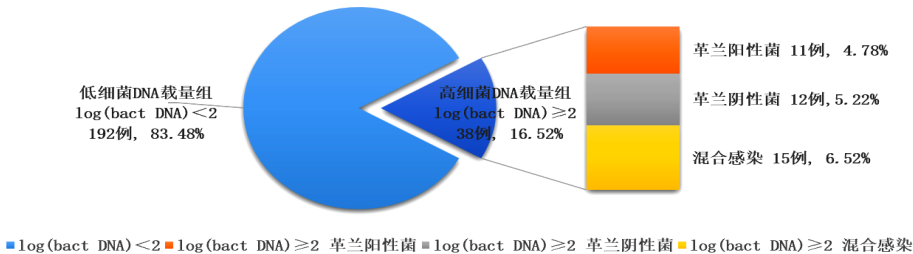
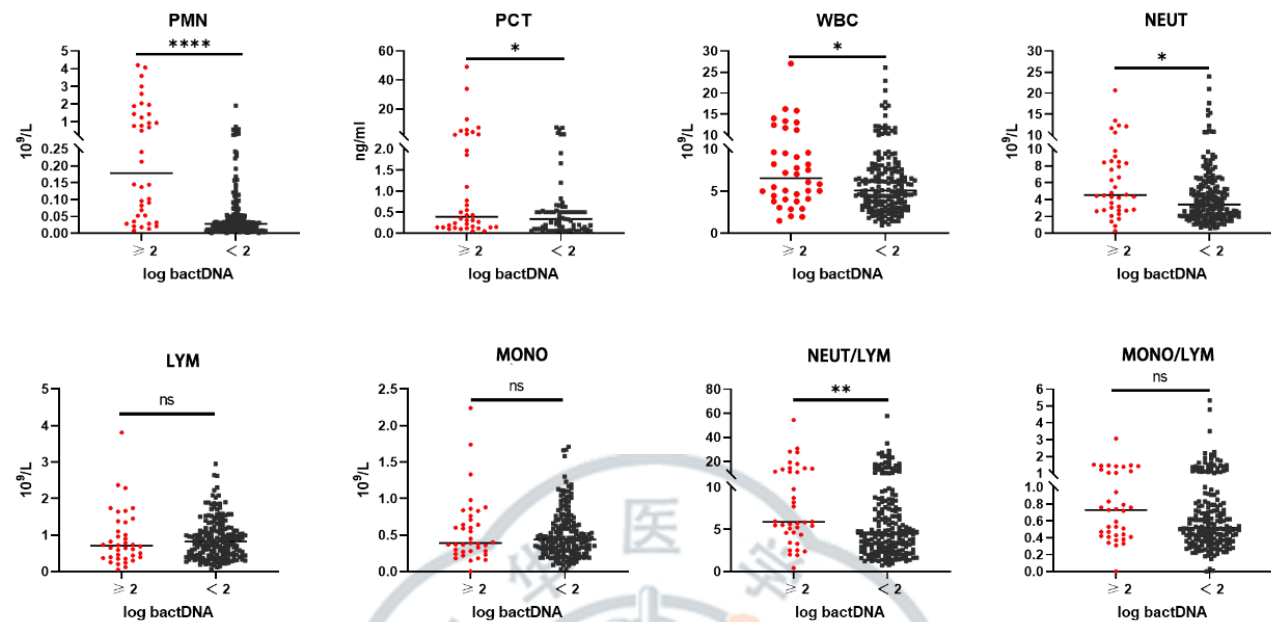


图2 入组患者腹水细菌DNA载量和分型特征分布

现。非SBP患者中,腹水细菌DNA高载量患者21例(10.4%),细菌DNA低载量患者180例(89.6%)。随访期间,非SBP患者中于入院后30 d内、30~90 d、90~180 d和180~360 d分别有8例(4.0%)、2例(1.0%)、3例(1.5%)和1例(0.5%)患者新发SBP;14例新发SBP患者中,腹水细菌DNA高载量患者8例(38.1%),腹水细菌DNA低载量患者6例(3.3%),差异有统计学意义( $\chi^2 = 35.10$ 、 $P <$



注: ns:  $P > 0.05$ ; \*:  $0.01 < P \leq 0.05$ ; \*\*:  $0.05 < P \leq 0.01$ ; \*\*\*:  $0.001 < P \leq 0.0001$ 。bact DNA: 细菌DNA, PMN: 多形核中性粒细胞, PCT: 降钙素原, WBC: 白细胞, NEUT: 中性粒细胞, LYM: 淋巴细胞, MONO: 单核细胞; 其中PMN为腹水检测指标, PCT、WBC、NEUT、LYM和MONO均为血液检测指标

图3 腹水细菌DNA高载量组与低载量组患者感染相关指标

表2 腹水细菌DNA高载量组与低载量组患者SBP发生率及炎症相关指标

指标	腹水细菌DNA高载量组 (38例)	腹水细菌DNA低载量组 (192例)	统计量	P值
SBP [例 (%)]	17 (44.70)	12 (6.25)	$\chi^2 = 42.810^a$	$< 0.001$
PMN [ $M (P_{25}, P_{75})$ , $\times 10^9/L$ ]	0.18 (0.05, 1.57)	0.03 (0.01, 0.05)	$Z = -5.987$	$< 0.001$
PCT [ $M (P_{25}, P_{75})$ , ng/ml]	0.39 (0.14, 2.24)	0.30 (0.02, 0.52)	$Z = -2.265$	0.024
WBC [ $M (P_{25}, P_{75})$ , $\times 10^9/L$ ]	6.55 (4.08, 10.02)	5.08 (3.26, 7.63)	$Z = -2.167$	0.030
NEUT [ $M (P_{25}, P_{75})$ , $\times 10^9/L$ ]	4.54 (2.75, 8.51)	3.41 (2.07, 5.57)	$Z = -2.515$	0.012
LYM [ $M (P_{25}, P_{75})$ , $\times 10^9/L$ ]	0.69 (0.39, 1.38)	0.81 (0.45, 1.17)	$Z = 0.680$	0.496
MONO [ $M (P_{25}, P_{75})$ , $\times 10^9/L$ ]	0.39 (0.24, 0.76)	0.44 (0.28, 0.67)	$Z = 0.065$	0.948
CRP ( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)	20.85 (8.62, 47.68)	14.59 (7.20, 28.99)	$t = -0.826$	0.409
MELD评分 ( $\bar{x} \pm s$ )	16.26 $\pm$ 8.78	15.88 $\pm$ 8.14	$t = -0.245$	0.797
CTP评分 ( $\bar{x} \pm s$ )	9.42 $\pm$ 2.05	9.43 $\pm$ 1.66	$t = 0.017$	0.986

注: <sup>a</sup>: Pearson 卡方检验。SBP: 自发性腹膜炎, PMN: 多形核中性粒细胞, PCT: 降钙素原, WBC: 白细胞, NEUT: 中性粒细胞, LYM: 淋巴细胞, MONO: 单核细胞, CRP: C-反应蛋白, MELD: 终末期肝病模型, CTP: Child-Turcotte-Pugh 肝功能分级

0.001)。

采用单因素Logistic回归分析评估肝功能指标、感染标志物及并发症/基础疾病与肝硬化腹水患者入院后30 d内SBP发生相关的潜在危险因素,结果显示年龄( $OR = 1.059$ 、95%CI: 1.002~1.119、 $P = 0.043$ )、log(细菌DNA)水平( $OR = 26.608$ 、95%CI: 4.566~155.054、 $P < 0.001$ )、上消化道出血( $OR = 3.294$ 、95%CI: 0.956~11.364、 $P = 0.049$ )、慢性肾脏病( $OR =$

6.014、95%CI: 1.815~20.000、 $P = 0.003$ )、WBC( $OR = 1.126$ 、95%CI: 1.027~1.234、 $P = 0.012$ )及中性粒细胞计数升高( $OR = 1.143$ 、95%CI: 1.031~1.266、 $P = 0.011$ )均为肝硬化腹水患者入院后30 d内发生SBP的影响因素。

进一步行入院后30 d内肝硬化腹水患者发生SBP风险的多因素Logistic回归分析,对各候选变量进行赋值:年龄、log(细菌DNA)、WBC和NEUT均为连续变量,纳入回归模型时以原始数值

形式输入，上消化道出血、慢性肾脏病为二分类变量，分别按“有”与“无”赋值为1和0。结果显示log（细菌DNA）升高（ $OR = 3.040$ 、95% $CI$ : 1.605~5.756、 $P = 0.001$ ）、上消化道出血（ $OR = 6.061$ 、95% $CI$ : 2.315~15.625、 $P < 0.001$ ）和慢性肾脏病（ $OR = 12.195$ 、95% $CI$ : 4.504~32.258、 $P < 0.001$ ）均为肝硬化腹水患者入院后30 d内SBP发生的独立危险因素，见表4。

表 3 肝硬化腹水患者入院后 30 d 内发生 SBP 的单因素 Logistic 回归分析

影响因素	$\beta$ 值	<i>S.E.</i> 值	Wald $\chi^2$ 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
男性	0.158	0.604	0.068	1.171	0.358~3.824	0.794
年龄	0.057	0.028	4.084	1.059	1.002~1.119	0.043
log（细菌DNA）	3.281	0.899	13.314	26.608	4.566~155.054	< 0.001
腹水总蛋白	0.021	0.028	0.569	1.022	0.967~1.080	0.451
腹水白蛋白	0.022	0.054	0.169	1.022	0.920~1.137	0.681
上消化道出血	1.192	0.631	3.570	3.294	0.956~11.364	0.049
肝性脑病	-18.888	8 380.814	0.000	0.000	0.000~0.000	0.998
急性肾损伤	0.345	0.798	0.187	1.412	0.296~6.741	0.665
高血压	-0.343	0.781	0.193	0.710	0.154~3.281	0.661
慢性肾脏病	1.794	0.611	8.614	6.014	1.815~20.000	0.003
2型糖尿病	0.944	0.549	2.955	2.571	0.132~1.142	0.068
PCT	-0.020	0.075	0.069	0.980	0.846~1.136	0.792
WBC	0.118	0.047	6.343	1.126	1.027~1.234	0.012
NEUT	0.133	0.052	6.512	1.143	1.031~1.266	0.011
LYM	0.417	0.390	1.140	1.517	0.706~3.261	0.286
MONO	0.896	0.651	1.894	2.450	0.684~8.777	0.169
HGB	0.001	0.005	0.039	1.001	0.992~1.010	0.844
PLT	0.000	0.003	0.021	1.000	0.994~1.007	0.886
CRP	0.010	0.006	2.798	1.010	0.998~1.023	0.094
ALT	-0.001	0.004	0.083	0.999	0.991~1.007	0.773
AST	0.000	0.001	0.040	1.000	0.998~1.002	0.842
白蛋白	0.005	0.064	0.006	1.005	0.887~1.139	0.937
TBil	-0.003	0.003	1.236	0.997	0.992~1.002	0.266
Cr	0.000	0.005	0.000	1.000	0.991~1.009	0.991
INR	-0.008	0.440	0.000	0.992	0.489~1.771	0.826
MELD评分	0.004	0.032	0.014	1.004	0.943~1.068	0.906
Child-Pugh评分	-0.204	0.161	1.606	0.815	0.595~1.118	0.205

注：SBP：自发性细菌性腹膜炎，PCT：降钙素原，WBC：白细胞，NEUT：中性粒细胞，LYM：淋巴细胞，MONO：单核细胞，HGB：血红蛋白，PLT：血小板，CRP：C-反应蛋白、ALT：丙氨酸氨基转移酶，AST：天门冬氨酸氨基转移酶，TBil：总胆红素，Cr：肌酐，INR：国际标准化比值，MELD：终末期肝病模型，CTP：Child-Turcotte-Pugh 肝功能分级

表 4 肝硬化腹水患者入院后 30 d 内发生 SBP 的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	$\beta$ 值	<i>S.E.</i> 值	Wald $\chi^2$ 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
年龄	0.158	0.385	0.168	1.171	0.550~2.492	0.682
log（细菌DNA）	1.112	0.326	11.650	3.040	1.605~5.756	0.001
上消化道出血	-1.802	0.487	13.680	6.061	2.315~15.625	< 0.001
慢性肾脏病	-2.498	0.502	24.800	12.195	4.504~32.258	< 0.001
WBC	-0.091	0.464	0.039	0.913	0.368~2.265	0.913
NEUT	0.249	0.495	0.252	1.283	0.486~3.387	0.615

注：SBP：自发性细菌性腹膜炎，WBC：白细胞，NEUT：中性粒细胞



log（细菌DNA）单独预测肝硬化患者入院后30 d内发生SBP的受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curve, ROC）下面积（area under the ROC, AUC）为0.887。随着随访时间延长，其预测效能逐渐下降：预测90 d、180 d和360 d发生SBP的AUC分别为0.791、0.722和0.676，见图4。

四、腹水细菌DNA载量对肝硬化腹水患者预后的影响

1. 肝硬化腹水患者90 d死亡组与存活组感染相关指标：90 d死亡组与存活组患者log（细菌DNA）升高、WBC、PCT、NEUT、MONO和CRP差异均有统计学意义（ $P$ 均 $< 0.05$ ），而死亡组与存活组患者腹水PMN计数（ $P=0.518$ ）和淋巴细胞计数（ $P=0.930$ ）差异均无统计学意义。

2. 肝硬化腹水患者90 d病死率的多因素Logistic回归分析：所有纳入的变量如log（细菌DNA）、PMN、WBC、NEUT、MONO、LYM、PCT、CRP、MELD评分及CTP评分均采用连续变量原始数值输入模型，未对变量进行二分类赋值，以

最大程度保留变量的原始信息和分析的连续性。结果显示，MELD评分（ $OR = 1.104$ 、 $95\%CI$ ：1.072~1.138、 $P = 0.001$ ）、NEUT（ $OR = 2.164$ 、 $95\%CI$ ：1.191~3.933、 $P = 0.011$ ）和log（细菌DNA）（ $OR = 1.446$ 、 $95\%CI$ ：1.172~1.783、 $P = 0.001$ ）均为肝硬化腹水患者住院90 d病死的独立预测因子，见表6。

3. 腹水细菌DNA载量对肝硬化腹水患者预后影响的联合分析：联合MELD评分、log（细菌DNA）及NEUT计数的预测模型可显著提升肝硬化腹水患者90 d死亡的预测效能，其预测效能优于单独使用MELD评分（AUC分别为0.823和0.754），Delong检验显示联合模型预测效能显著提高（ $Z = 2.823$ 、 $P = 0.005$ ），图5A。

细菌DNA高载量组患者90 d和360 d生存率分别为71.1%和57.9%，显著低于细菌DNA低载量组（84.4%和79.2%），差异有统计学意义（90 d生存率： $\chi^2 = 2.99$ 、 $P = 0.038$ ；360 d生存率： $\chi^2 = 6.68$ 、 $P = 0.002$ ），见图5B。

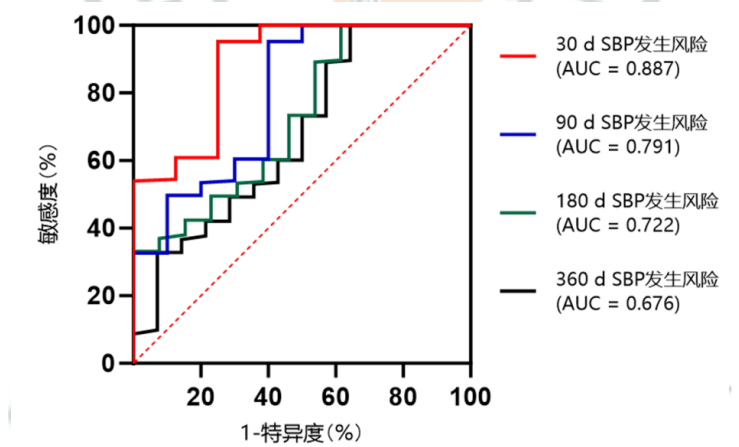


图4 腹水细菌DNA水平预测肝硬化腹水患者SBP发生风险的ROC曲线

表5 肝硬化腹水患者 90 d 死亡组与存活组感染相关指标 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

指标	死亡组 (43例)	存活组 (187例)	统计量	$P$ 值
log（细菌DNA）	1.20 (1.09, 2.00)	0.80 (0.68, 0.93)	$Z = 2.450$	0.004
PMN ( $\times 10^9/L$ )	0.03 (0.01, 0.09)	0.03 (0.01, 0.07)	$Z = 0.644$	0.518
WBC ( $\times 10^9/L$ )	7.77 (5.47, 11.79)	4.73 (3.11, 7.28)	$Z = 4.782$	$< 0.001$
NEUT ( $\times 10^9/L$ )	6.4 (4.01, 10.65)	3.17 (2.03, 5.18)	$Z = 5.194$	$< 0.001$
MONO ( $\times 10^9/L$ )	0.64 (0.36, 0.98)	0.40 (0.27, 0.60)	$Z = 2.930$	$< 0.001$
LYM ( $\times 10^9/L$ )	0.75 (0.46, 1.38)	0.80 (0.44, 1.17)	$Z = 0.088$	0.930
PCT (ng/ml)	0.66 (0.36, 2.46)	0.22 (0.08, 0.50)	$Z = 5.122$	$< 0.001$
CRP (mg/L)	41.72 (11.545, 90.75)	13.10 (6.97, 25.53)	$Z = 2.420$	0.002

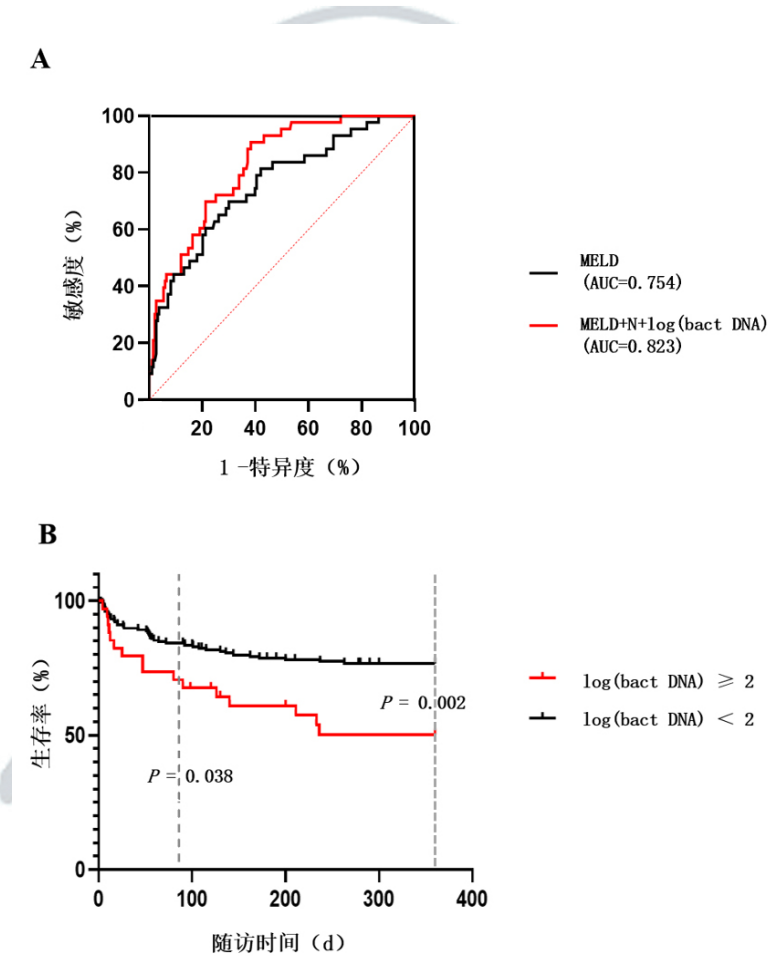
注：PMN：多形核中性粒细胞，WBC：白细胞，NEUT：中性粒细胞，MONO：单核细胞，LYM：淋巴细胞，PCT：降钙素原，CRP：C-反应蛋白



表 6 肝硬化腹水患者入院后 90 d 病死率的多因素 Logistic 回归分析

指标	$\beta$ 值	<i>S.E.</i> 值	Wald $\chi^2$ 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
log (细菌DNA)	0.369	1.001	0.136	1.446	1.17~1.783	0.001
WBC	0.042	0.617	0.005	1.043	0.311~3.499	0.945
NEUT	0.772	1.000	0.596	2.164	1.191~3.933	0.011
MONO	0.043	0.825	0.003	1.044	0.207~5.263	0.958
PCT	0.036	0.051	0.499	1.036	0.938~1.145	0.480
CRP	0.007	0.008	0.870	1.007	0.992~1.023	0.351
MELD评分	0.099	1.001	0.010	1.104	1.072~1.138	0.001
CTP评分	0.178	0.162	1.208	0.837	0.609~1.149	0.272

注: WBC: 白细胞, NEUT: 中性粒细胞, MONO: 单核细胞, PCT: 降钙素原, CRP: C- 反应蛋白, MELD: 终末期肝病模型, CTP: Child-Turcotte-Pugh 肝功能分级



注: A: 不同模型预测90 d病死率的ROC曲线; B: 细菌DNA高载量和低载量组的生存曲线分析(Kaplan-Meier法), 组间比较采用Log-rank检验

图5 腹水细菌DNA载量对肝硬化腹水患者预后影响的联合分析

讨 论

腹水是肝硬化失代偿期患者的常见并发症, 显著增加患者死亡风险<sup>[23]</sup>。本研究基于230例肝硬化腹水患者的前瞻性队列分析发现, 当腹水中

log (细菌DNA)  $\geq 2$  (约100拷贝/ $\mu$ l) 时, SBP发生风险显著上升, 并成为其独立危险因素。同时, 该组患者90 d及360 d生存率显著降低, 提示细菌DNA载量升高与不良预后密切相关。该发现与细菌移位在SBP发病机制中的作用一致<sup>[24-25]</sup>。细

菌移位是指肠道活菌及其组分(如脂多糖和细菌DNA)跨越受损肠黏膜屏障进入肠系膜淋巴结或系统循环的过程<sup>[26]</sup>,是肝硬化患者发生SBP及全身炎症反应的核心机制。细菌DNA高载量可能反映了类似SBP的炎症状态,甚至可能作为肝硬化相关并发症的诱发因素<sup>[27-29]</sup>。尽管部分高载量患者基线时未表现出典型SBP体征<sup>[30-31]</sup>,其随访期间SBP发生率仍显著高于细菌DNA低载量组(38.1% vs. 3.3%),提示腹水细菌DNA载量不仅是SBP的即时诊断标志物,还可前瞻性预测SBP发生风险。同时,这类患者细菌移位引发SBP的机制可能与活菌及其代谢产物的移位量密切相关,而清除游离DNA后的细菌DNA定量检测可更精准反映活菌负荷。

传统PCR检测因无法区分游离DNA与活菌DNA,可能高估实际感染风险<sup>[32-33]</sup>。本研究采用Benzonase酶处理腹水样本以清除游离DNA,从而提高细菌DNA定量检测的特异性与准确性<sup>[34]</sup>。本研究发现,腹水样本中细菌DNA高载量(log值 $\geq 2$ )比例为16.5%。同时传统培养法阴性而细菌DNA阳性可能提示亚临床感染或细菌移位的早期阶段,此时活菌数量未达到培养检测阈值,但已引发宿主炎症反应。

此外,细菌DNA高载量组患者的PCT、WBC及NEUT水平均显著升高,提示细菌DNA水平与全身炎症反应密切相关。进一步分析发现,去除游离DNA后,腹水细菌DNA载量是SBP发生的独立预测因子,支持细菌移位通过激活系统性炎症反应参与肝硬化病程进展的观点<sup>[35]</sup>。尽管细菌DNA作为感染标志物的潜力已获关注,其在生存预测中的作用仍存争议。早期研究未发现腹水培养阳性或PMN  $\geq 250/\text{mm}^3$ 患者的细菌DNA水平与3个月病死率相关<sup>[36]</sup>;而有研究提示老年或重症患者生存期与细菌DNA呈负相关,但缺乏独立验证<sup>[37]</sup>;这些结果可能与无法去除游离DNA干扰有关。本研究表明去除游离DNA后,腹水活菌DNA载量对肝硬化腹水患者3个月病死率具有重要预测价值。

MELD评分是预测终末期肝病患者3个月病死率的经典预测模型,外周血中性粒细胞升高反映全身感染严重程度。既往研究表明MELD评分 $> 22$ 分及WBC  $> 1.1 \times 10^9/\text{L}$ 可预测肝硬化合并SBP患者3个月病死率<sup>[38]</sup>。本研究联合MELD评分、log(细菌DNA)及中性粒细胞计数的预测模型,其预测90 d病死率的预测效能(AUC = 0.823)显著优于单独

使用MELD评分(AUC = 0.754);提示将细菌移位标志物与肝功能参数联合,可优化患者的风险分层评估。此外,细菌DNA高载量组肝硬化腹水患者360 d生存率显著降低(57.9% vs. 79.2%),进一步支持细菌移位与长期不良结局之间的关联<sup>[39]</sup>。

本研究为单中心前瞻性研究,样本量有限,未涵盖肝硬化不同分期。未来需通过多中心、大样本研究进一步验证上述发现。此外,尽管本研究检测方法可提高活菌DNA检测的特异性,但仍难以区分不同细菌移位阶段或感染状态。因此,后续研究可结合动态时间点腹水样本的细菌DNA检测及免疫指标(如细胞因子水平),以识别不同临床阶段的细菌移位特征及免疫反应模式。

综上,腹水中清除游离DNA后的细菌DNA载量不仅可作为SBP发生的早期预测因子,还与肝硬化患者短期及中期生存预后密切相关,提示其在肝硬化临床管理与风险评估中具有重要参考价值。

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会消化病学分会. 中国肝硬化临床诊治共识意见[J]. 中华消化杂志,2023,43(4):227-247.
- [2] 国家感染性疾病医疗质量控制中心. 慢性乙型肝炎及并发症诊治质量改进专家共识[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2025,19(1):16-22.
- [3] Aithal GP, Palaniyappan N, China L, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis[J]. Gut,2021,70(1):9-29.
- [4] D'amico G, Pasta L, Morabito A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients[J]. Aliment Pharmacol Ther,2014,39(10):1180-1193.
- [5] Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis[J]. Gut,2006,55(1):11.
- [6] Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis[J]. J Hepatol,2012,56(Suppl 1):S1-S12.
- [7] Piano S, Fasolato S, Salinas F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial[J]. Hepatology,2016,63(4):1299-1309.
- [8] Bai Z, Wang L, Wang R, et al. Use of human albumin infusion in cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Hepatol Int,2022,16(6):1468-1483.
- [9] Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis--bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention[J]. Aliment Pharmacol Ther,2015,41(11):1116-1131.
- [10] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol,2018,69(2):406-460.
- [11] Li L, Henkle E, Youngquist BM, et al. Serum cell-free DNA-based detection of *Mycobacterium avium* complex infection[J]. Am J Respir Crit Care Med,2024,209(10):1246-1254.
- [12] Liu J, Fu R, Zhang S, et al. Rapid and multi-target genotyping of *Helicobacter pylori* with digital microfluidics[J]. Biosens Bioelectron,2024,256:116282.
- [13] Li B, Jiang H, Luo S, et al. Enzyme-accelerated catalytic DNA circuits

- enable rapid and one-pot detection of bacterial pathogens[J]. *Biosens Bioelectron*, 2025, 267: 116822.
- [14] Soriano G, Esparcia O, Montemayor M, et al. Bacterial DNA in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(2): 275-284.
- [15] Zhou Z, Lv H, Lv J, et al. Alterations of gut microbiota in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: A distinctive diagnostic feature[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 999418.
- [16] Wouters Y, Dalloyaux D, Christenhusz A, et al. Droplet digital polymerase chain reaction for rapid broad-spectrum detection of bloodstream infections[J]. *Microb Biotechnol*, 2020, 13(3): 657-668.
- [17] Wu J, Tang B, Qiu Y, et al. Clinical validation of a multiplex droplet digital PCR for diagnosing suspected bloodstream infections in ICU practice: a promising diagnostic tool[J]. *Critical Care*, 2022, 26(1): 243.
- [18] Liu J, Luo M, Qin S, et al. Significant succession of intestinal bacterial community and function during the initial 72 hours of acute pancreatitis in rats[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 808991.
- [19] Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis--bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(11): 1116-1131.
- [20] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(20): 846-865.
- [21] Wu HX, Hou W, Zhang W, et al. Clinical evaluation of bacterial DNA using an improved droplet digital PCR for spontaneous bacterial peritonitis diagnosis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 876495.
- [22] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Xu XY, Duan ZP, et al. Chinese guidelines on the management of ascites and its related complications in cirrhosis[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(1): 1-21.
- [23] Abaldas J G, Caraceni P, Ghabril M, et al. Update in the Treatment of the Complications of Cirrhosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(8): 2100-2109.
- [24] Albillos A, De Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 558-577.
- [25] Trebicka J, Macnaughtan J, Schnabl B, et al. The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(Suppl 1): S67-S81.
- [26] Chen X, Ji Y, Liu R, et al. Mitochondrial dysfunction: roles in skeletal muscle atrophy[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 503.
- [27] Simbrunner B, Caparrós E, Neuwirth T, et al. Bacterial translocation occurs early in cirrhosis and triggers a selective inflammatory response[J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(4): 1045-1056.
- [28] Aehling NF, Hagenunger A, Krohn S, et al. Use of Bacterial DNA concentration in ascites as a marker for spontaneous bacterial peritonitis[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2024, 14(5): 101434.
- [29] Mattos AA, Wiltgen D, Jotz R F, et al. Spontaneous bacterial peritonitis and extraperitoneal infections in patients with cirrhosis[J]. *Ann Hepatol*, 2020, 19(5): 451-457.
- [30] Francés R, Zapater P, González-Navajas JM, et al. Bacterial DNA in patients with cirrhosis and noninfected ascites mimics the soluble immune response established in patients with spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Hepatology*, 2008, 47(3): 978-985.
- [31] Zapater P, Caño R, Llanos L, et al. Norfloxacin modulates the inflammatory response and directly affects neutrophils in patients with decompensated cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 1669-1679. e1661.
- [32] Bruns T, Reuken P A, Stengel S, et al. The prognostic significance of bacterial DNA in patients with decompensated cirrhosis and suspected infection[J]. *Liver Int*, 2016, 36(8): 1133-1142.
- [33] Han J, Wei FL, Wu HX, et al. Clinical evaluation of droplet digital PCR for suspected ascites infection in patients with liver cirrhosis[J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(4): 1249-1260.
- [34] Amar Y, Lagkouvardos I, Silva RL, et al. Pre-digest of unprotected DNA by Benzonase improves the representation of living skin bacteria and efficiently depletes host DNA[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 123.
- [35] Fagan KJ, Rogers GB, Melino M, et al. Ascites bacterial burden and immune cell profile are associated with poor clinical outcomes in the absence of overt infection[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0120642.
- [36] Deleuran T, Watson H, Vilstrup H, et al. Spontaneous bacterial peritonitis has no effect on the long-term prognosis of cirrhosis patients with ascites[J]. *Ann Hepatol*, 2022, 27(4): 100711.
- [37] Bruns T, Sachse S, Straube E, et al. Identification of bacterial DNA in neutrocytic and non-neutrocytic cirrhotic ascites by means of a multiplex polymerase chain reaction[J]. *Liver Int*, 2009, 29(8): 1206-1214.
- [38] 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.
- [39] Albillos A, Martín-Mateos R, Van Der Merwe S, et al. Cirrhosis-associated immune dysfunction[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(2): 112-134.

(收稿日期: 2025-02-16)

(本文编辑: 孙荣华)

郭璐瑶, 侯维, 韩洁, 等. 高载量腹水细菌 DNA 水平对肝硬化患者发生自发性细菌性腹膜炎及不良预后的预测价值 [J/OL]. *中华实验和临床感染病杂志 (电子版)*, 2025, 19(3): 146-156.