

## 原发性肝癌合并腹水患者发生 SBP 的风险预测分析

魏红艳<sup>1,2)</sup>, 王远珍<sup>2)</sup>, 常丽仙<sup>1)</sup>, 木 唤<sup>1)</sup>, 刘春云<sup>1)</sup>, 刘 立<sup>1)</sup>

(1)昆明市第三人民医院肝病免疫科/云南省传染病临床医学中心, 云南 昆明 650041;  
2)大理大学公共卫生学院, 云南 大理 671000)

[摘要] 目的 探究原发性肝癌合并腹水患者发生 SBP 的影响因素并建立预测模型。方法 选取于 2012 年 1 月至 2021 年 12 月期间在昆明市第三人民医院首次住院的 292 例原发性肝癌合并腹水患者为研究对象, 收集这些研究对象的一般资料、病因指标、血清学指标及并发症发生情况, 然后根据是否发生 SBP 分为感染组 ( $n = 114$ ) 和对照组 ( $n = 178$ ), 采用单因素和多因素回归分析原发性肝癌合并腹水患者发生 SBP 的影响因素, 最后构建受试者工作特征 (ROC) 曲线来更直观地表示这些变量的单独和联合预测价值。结果 292 例肝癌腹水患者中有男性 235 例 (80.48%), 女性 57 例 (19.52%), 其中有 114 例合并 SBP 为感染组, 178 例未合并 SBP 为对照组。单因素分析结果显示感染组的 WBC、中性粒细胞、凝血酶原时间、总胆红素、白蛋白、CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 比值、CD19、降钙素原、血清淀粉样蛋白 A、超敏 C 反应蛋白、钠、氯、饮酒、休克、肝肾综合征、肝性脑病、大量腹水指标与对照组比较, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。多因素分析结果显示 CD8、CD4/CD8 比值为肝癌腹水患者发生 SBP 的保护因素, CD19、降钙素原、血清淀粉样蛋白 A、大量腹水为肝癌腹水患者发生 SBP 的危险因素。构建 ROC 曲线后显示血清淀粉样蛋白 A、CD8、CD4/CD8 比值、CD19、降钙素原、大量腹水的曲线下面积 (AUC) 依次为 0.724、0.637、0.653、0.820、0.705、0.686。结论 降钙素原、CD8、CD4/CD8 比值、CD19、大量腹水、血清淀粉样蛋白 A 为肝癌腹水患者发生 SBP 的影响因素, 且联合预测价值较高, 对于 SBP 的预测具有一定的准确度。

[关键词] 肝癌; 腹水; 自发性细菌性腹膜炎; 风险预测

[中图分类号] R575.2 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)03-0133-08

## Risk Prediction of SBP in Patients with Primary Liver Cancer Complicated with Ascites

WEI Hongyan<sup>1,2)</sup>, WANG Yuanzhen<sup>2)</sup>, CHANG Lixian<sup>1)</sup>, MU Huan<sup>1)</sup>, LIU Chunyun<sup>1)</sup>, LIU Li<sup>1)</sup>

(1) Dept. of Hepatology and Immunology, Third People's Hospital of Kunming, Yunnan Clinical Center for Infectious Diseases, Kunming Yunnan 650041; 2) School of Public Health, Dali University, Dali Yunnan 671000, China)

[Abstract] Objective To explore the influencing factors of spontaneous bacterial peritonitis in patients with primary liver cancer complicated with ascites and establish a prediction model. Methods A total of 292 patients with primary liver cancer complicated with ascites who were hospitalized for the first time in the Third People's Hospital of Kunming from January 2012 to December 2021 were selected as the study objects. General data, etiological indicators, serological indicators and complications of these subjects were collected. Then they were divided into the infection group ( $n = 114$ ) and the control group ( $n = 178$ ) according to whether spontaneous bacterial peritonitis (SBP) was complicated. Univariate and multivariate logistic regression were used to analyze the influencing factors of SBP in patients with primary liver cancer complicated with ascites. Finally, ROC curves were

[收稿日期] 2023-12-05

[基金项目] 佑安专科联盟科研专项基金资助项目(LM202014); 昆明市卫生健康委员会科研基金资助项目(2023-03-08-001)

[作者简介] 魏红艳(1998~), 女, 四川达州人, 在读硕士研究生, 主要从事肝病研究工作。

[通信作者] 刘春云, E-mail: 751440760@qq.com; 刘立, E-mail: liuli197210@163.com

constructed to more intuitively represent the individual and combined predictive value of these targets. **Results** Among 292 hepatocellular carcinoma patients with ascites, there were 235 males (80.48%) and 57 females (19.52%), among which 114 patients with SBP were in the infection group and 178 patients without SBP were in the control group. The results of univariate analysis showed that compared with the control group, the levels of WBC, neutrophils, prothrombin time, total bilirubin, albumin, CD3, CD4, CD8, CD4/CD8 ratio, CD19 procalcitonin, serum amyloid A, hypersensitive C-reactive protein, sodium, chlorine, alcohol consumption, shock, hepatorenal syndrome, hepatic encephalopathy, massive ascites in the infection group had statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). Multi-factor analysis revealed that CD8, CD4/CD8 ratio were protective factors for SBP in patients with liver cancer ascites, CD19, procalcitonin, serum amyloid A, and massive ascites were risk factors for SBP in patients with ascites. ROC curve construction showed that serum amyloid A, CD8, CD4/CD8 ratio, CD19, procalcitonin, massive ascites area under curve (AUC) of massive ascites were 0.724, 0.637, 0.653, 0.820, 0.705, 0.686, respectively. **Conclusion** CD8, CD4/CD8 ratio, CD19, procalcitonin, serum amyloid A, and a large volume of ascites are significant factors contributing to the development of spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in patients with hepatocellular carcinoma ascites. The predictive value of combination is substantial, demonstrating a level of accuracy in forecasting SBP occurrence

[ **Key words** ] Liver cancer; Ascites; Spontaneous bacterial peritonitis; Risk prediction

有研究报告,我国肝癌年新发病例数和病死率仍居高不下<sup>[1]</sup>。肝癌对我国人民的生命安全造成了严重的威胁。腹水是指任何病理状态下导致腹腔内液体量增加超过 200 mL,其是原发性肝癌患者常见的并发症。同时,肝癌患者大多存在肝炎或肝硬化病史,容易发生感染,影响其治疗和预后,危及患者生命<sup>[2]</sup>。肝癌合并感染的类型较多,其中以自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)最多见,肺部感染次之<sup>[3]</sup>。SBP是指在腹腔内病变来源没有明确的情况下,肠道细菌侵入腹腔,造成腹腔内明显损害引起的感染性疾病<sup>[4]</sup>。目前 SBP 主要是依赖腹水白细胞计数和腹水细菌培养进行诊断,但是由于实验技术等原因导致阳性率并不高<sup>[5]</sup>,在加上目前大多数都是对肝硬化腹水患者发生 SBP 影响因素的研究<sup>[6]</sup>,而对肝癌腹水患者发生 SBP 的影响因素的研究甚少,肝癌虽然大都从肝硬化阶段过渡而来,但是肝癌作为终末期肝病中的一类特殊疾病,在生化、免疫等方面与肝硬化患者存在差别,具有其特殊性。因此对肝癌患者这一特殊人群发生 SBP 的影响因素进行探究,有利于这类患者的早发现和早治疗。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

**1.1.1 纳入和排除标准** 选择 2012 年 1 月至 2021 年 12 月期间在昆明市第三人民医院首次住院的原发性肝癌合并腹水的 292 例患者作为研究

对象,其中有大量腹水患者 108 例(36.99%),其余的 184 例(63.01%)均为少量或者中量腹水患者。将研究对象中并发 SBP 的患者 114 例作为感染组,未并发 SBP 患者 178 例作为对照组。研究对象中原发性肝癌的诊断符合 2023 年国家卫生健康委办公厅修订的《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》<sup>[7]</sup>中对于肝癌的诊断标准(2022 年之前的患者均按照 2022 年的标准重新筛选),腹水、大量腹水和 SBP 的诊断均符合《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》<sup>[8]</sup>中的诊断标准(具体标准见 1.1.2、1.1.3、1.1.4,2017 年后腹水和大量腹水的诊断标准比之前的更完善,既包括影像学检查,还包括症状体征,2017 年后 SBP 的诊断标准比 2017 年之前的更细化,增加了症状和体征。将 2017 年之前的患者均按照 2017 年的诊断标准重新筛选,将符合标准的患者纳入研究)。排除标准:(1)住院时间不超过 24h,临床病历资料不完整的患者;(2)合并有其他恶性肿瘤的患者;(3)近 1 个月内接受过手术治疗的患者;(4)存在精神沟通障碍的患者;(5)明确诊断继发性和结核性腹膜炎的患者。本研究经昆明市第三人民医院伦理委员会审核批准通过(KSLL2023032024),所有患者均知情同意。

**1.1.2 腹水的诊断标准(症状、体征和影像学检查)** 症状和体征:原发性肝癌患者近期出现乏力、食欲减退等或原有症状加重,或新近出现腹胀、双下肢水肿、少尿等表现。查体见腹壁静脉曲张及腹部膨隆等。

影像学检查:最常用的是腹部超声,其次是腹部 CT。

**1.1.3 大量腹水的诊断标准(症状、体征和影像学检查)** 患者腹胀明显, 查体移动性浊音阳性, 可有腹部膨隆甚至脐疝形成; 超声下腹水占据全腹腔, 中腹部被腹水填满, 深度 > 10 cm; CT 下可见腹膜腔扩大, 全腹腔内脏器周围均被水样密度区包绕, 腹水积聚在两侧结肠旁沟内, 并推移结肠向中央聚拢, 积液也可位于小肠系膜根部附近并推移小肠, 使肠管漂浮于大量腹腔积液中, 类似于“水上浮莲征”, 典型影像见图 1; 少/中量腹水典型影像见图 2。



图 1 大量腹水的腹部 B 超和 CT 典型影像

Fig. 1 Typical B-ultrasound and CT images of abdomen with massive ascites

A: 腹部 B 超检查典型影像; B: 典型的腹部 CT 图像伴大量腹水。

**1.1.4 SBP 的诊断标准(症状、体征和实验室检查)** 有以下症状或体征之一: (1)急性腹膜炎: 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的表现: 发热或体温不升、寒战、心动过速、呼吸急促; (3)无明显诱因肝功能恶化; (4)肝性脑病; (5)休克; (6)顽固型腹水或对利尿剂突发无反应或肾功能衰竭; (7)急性胃肠道出血。

有以下实验室检查异常之一: (1)腹水 PMN 计数  $\geq 0.25 \times 10^9/L$ ; (2)腹水细菌培养阳性; (3)降钙素原(PCT) > 0.5 ng/mL, 排除其他部位感染。

## 1.2 观察指标

通过临床电子病历收集本研究 292 例原发性

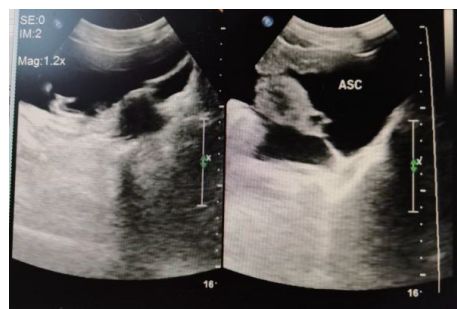


图 2 少/中量腹水典型腹部 B 超影像

Fig. 2 Typical abdominal B-ultrasound images with minimal/moderate ascites

肝癌合并腹水患者入院时的一般资料、病因指标、血清学指标和并发症的发生情况, 具体包括患者的性别、年龄、是否饮酒、是否吸烟; 是否合并乙肝或丙肝等病因指标; 是否合并有休克、消化道出血、肝肾综合征、肝性脑病、大量腹水等; WBC、中性粒细胞、血小板、凝血酶原时间、总胆红素、白蛋白、肌酐、血糖、CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 比值、CD19、血清淀粉样蛋白 A、白介素 6、超敏 C 反应蛋白、降钙素原、钠、钾、氯、钙等血清学指标。

## 1.3 检测仪器

临床生化检测使用日本奥林巴斯全自动生化仪; 外周血检测采用全自动血细胞分析仪; B 超采用彩色多普勒超声诊断仪; CT 采用 uct960+型 320 排螺旋 CT。

## 1.4 统计学处理

统计学分析采用 SPSS26.0 软件, 首先进行单因素分析, 计量资料如果满足正态分布, 则用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 2 组间比较采用 *t* 检验, 如果非正态性, 则用中位数(四分位数)表示, 2 组间比较采用秩和检验。计数资料中二分类和无序多分类资料组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法, 然后将具有统计学意义的指标纳入二元 Logistic 回归分析以得出肝癌腹水患者发生 SBP 的影响因素, 最后利用 Graphpad 软件绘制 ROC 工作曲线并计算最佳截断值、灵敏度、特异度、曲线下面积等, 用以比较这些指标的单独和联合预测价值。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 感染组和对照组比较的单因素分析

选择的 292 例原发性肝癌合并腹水患者中, 男性 235 例 (80.48%), 女性 57 例 (19.52%), 年

龄 17 ~ 85 岁, 平均(55.53 ± 10.99)岁, 有饮酒患者 115 例(39.38%), 吸烟患者 178 例(60.96%)。其中有 114 例合并 SBP 为感染组, 178 例未合并 SBP 为对照组。感染组的 WBC、中性粒细胞、凝血酶原时间、总胆红素、白蛋白、CD3、CD4、CD8、CD4/CD8 比值、CD19、降钙素原、血清淀

粉样蛋白 A、超敏 C 反应蛋白、钠、氯、饮酒、休克、肝肾综合征、肝性脑病、大量腹水指标与对照组的差异具有统计学意义, 而在性别、是否吸烟、年龄、血小板、肌酐、血糖、白介素 6、钾、钙、不同病因、消化道出血等方面 2 组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 1。

表 1 肝癌腹水患者中感染组和对照组比较的单因素结果 [ $n/(\bar{x} \pm s)/M(P25, P75)$ ]

Tab. 1 Univariate results of comparing infected and control groups in patients with hepatocellular ascites [ $n/(\bar{x} \pm s)/M(P25, P75)$ ]

项目	感染组( $n = 114$ )	对照组( $n = 178$ )	$\chi^2/t/z$	$P$
男/女	95/19	140/38	0.970	0.325
年龄(岁)	53.93±12.05	55.53±10.99	1.167	0.244
饮酒(无/有)	45/69	92/86	4.161	0.041*
吸烟(无/有)	41/73	73/105	0.744	0.389
大量腹水(无/有)	46/68	138/40	41.212	<0.001*
病因(乙肝/丙肝/其他)	70/23/21	114/39/25	1.020	0.602
休克(无/有)	101/13	175/3	12.672	<0.001*
消化道出血(无/有)	103/11	166/12	0.810	0.368
肝肾综合征(无/有)	105/9	174/4	5.211	0.022*
肝性脑病(无/有)	101/13	173/5	8.874	0.003*
WBC( $\times 10^9/L$ )	6.56(4.48, 9.35)	4.70(3.30, 6.30)	-4.944	<0.001*
中性粒细胞( $\times 10^9/L$ )	5.31(3.06, 7.46)	3.13(2.05, 4.55)	-5.377	<0.001*
血小板( $\times 10^9/L$ )	109.50(68.00, 192.30)	100.50(66.00, 152.50)	-1.538	0.124
凝血酶原时间(s)	16.60(15.10, 18.70)	16.00(14.60, 17.40)	-2.594	0.009*
总胆红素( $\mu\text{mol/L}$ )	54.50(24.00, 111.20)	39.25(22.00, 69.25)	-2.561	0.010*
白蛋白(g/L)	27.40(23.90, 31.30)	29.30(25.20, 33.70)	-2.633	0.008*
肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	68.00(53.75, 87.25)	63.50(54.00, 78.30)	-1.434	0.152
血糖(mmol/L)	5.54(4.94, 6.39)	5.48(4.94, 6.48)	-0.060	0.952
CD3(个/ $\mu\text{L}$ )	661.10(630.70, 661.30)	698.30(698.30, 698.30)	-4.738	<0.001*
CD4(个/ $\mu\text{L}$ )	375.10(298.00, 375.10)	403.70(358.70, 403.70)	-4.524	<0.001*
CD8(个/ $\mu\text{L}$ )	239.50(211.30, 239.50)	262.80(214.10, 262.80)	-4.037	<0.001*
CD4/CD8比值	1.85(1.62, 1.85)	2.00(1.76, 2.00)	-4.498	<0.001*
CD19(个/ $\mu\text{L}$ )	192.70(192.70, 192.70)	162.60(162.60, 162.60)	-10.126	<0.001*
降钙素原(ng/mL)	0.82(0.30, 4.13)	0.56(0.22, 0.56)	-5.969	<0.001*
血清淀粉样蛋白A(mg/L)	60.20(23.00, 60.20)	33.23(33.23, 33.23)	-6.732	<0.001*
白介素-6(pg/mL)	109.90(36.40, 284.70)	222.50(40.10, 222.50)	-1.358	0.175
超敏C反应蛋白(mg/L)	38.00(18.19, 61.84)	13.80(5.60, 23.90)	-6.838	<0.001*
钠(mmol/L)	135.70(132.10, 139.00)	138.20(135.10, 140.40)	-4.077	<0.001*
钾(mmol/L)	3.86(3.56, 4.28)	4.00(3.60, 4.20)	-0.436	0.663
氯(mmol/L)	102.30(98.40, 105.70)	105.40(100.70, 108.30)	-4.345	<0.001*
钙(mmol/L)	2.11(2.00, 2.22)	2.07(1.97, 2.18)	-1.094	0.274

\* $P < 0.05$ 。

## 2.2 肝癌腹水患者并发 SBP 的多因素 Logistic 回归分析结果

将单因素中有相关意义的指标纳入多因素

Logistic 回归分析, 结果显示 CD8(OR = 0.996, 95%CI 0.992 ~ 0.999,  $P = 0.012$ )、CD4/CD8 比值(OR = 0.550, 95%CI 0.328 ~ 0.923,  $P = 0.024$ )为

肝癌腹水患者发生 SBP 的保护因素, CD19 (OR = 1.010, 95%CI 1.003 ~ 1.017, P = 0.008)、降钙素原 (OR = 1.813, 95%CI 1.359 ~ 2.419, P < 0.001)、血清淀粉样蛋白 A (OR = 1.010, 95%CI 1.000 ~ 1.019, P = 0.046)、大量腹水 (OR = 3.754, 95%CI 1.938 ~ 7.270, P < 0.001) 为肝癌腹水患者发生 SBP 的独立危险因素, 见表 2。

### 2.3 预测发生 SBP 的 ROC 曲线

利用多因素 Logistic 回归分析筛选出的变量

分别绘制 ROC 曲线, 结果提示降钙素原、血清淀粉样蛋白 A、CD8、CD4/CD8 比值、CD19、大量腹水的曲线下面积 (AUC) 依次为 0.705、0.724、0.637、0.653、0.820、0.686, 降钙素原、血清淀粉样蛋白 A、CD8、CD4/CD8 比值、CD19 最佳截断值依次为 0.564、33.515、258.465、1.990、188.51, 然后将这 6 个变量绘制联合预测的 ROC 曲线, 其 AUC 为 0.852, 灵敏度为 0.930, 特异度为 0.680, 见表 3、图 3、图 4。经比较发现这些

表 2 肝癌腹水患者发生 SBP 的多因素 Logistic 回归结果

Tab. 2 Multivariate Logistic regression results of SBP in patients with liver cancer ascites

项目	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
WBC( $\times 10^9/L$ )	0.051	0.055	0.871	0.351	1.052	0.945 ~ 1.172
凝血酶原时间(s)	0.080	0.065	1.529	0.216	1.083	0.954 ~ 1.229
总胆红素( $\mu\text{mol/L}$ )	0.001	0.002	0.214	0.643	1.001	0.997 ~ 1.005
白蛋白(g/L)	0.021	0.032	0.424	0.515	1.021	0.958 ~ 1.088
CD8(个/ $\mu\text{L}$ )	-0.004	0.002	6.307	0.012*	0.996	0.992 ~ 0.999
CD4/CD8比值	-0.597	0.264	5.119	0.024*	0.550	0.328 ~ 0.923
CD19(个/ $\mu\text{L}$ )	0.010	0.004	7.068	0.008*	1.010	1.003 ~ 1.017
降钙素原(ng/mL)	0.595	0.147	16.381	< 0.001*	1.813	1.359 ~ 2.419
血清淀粉样蛋白A(mg/L)	0.010	0.005	3.970	0.046*	1.010	1.000 ~ 1.019
超敏C反应蛋白(mg/L)	0.003	0.005	0.491	0.483	1.003	0.994 ~ 1.012
钠(mmol/L)	-0.002	0.054	0.002	0.964	0.998	0.897 ~ 1.109
氯(mmol/L)	-0.033	0.042	0.600	0.439	0.968	0.892 ~ 1.051
饮酒	-0.352	0.321	1.201	0.273	0.703	0.375 ~ 1.320
休克	1.023	0.819	1.558	0.212	2.781	0.558 ~ 13.853
肝肾综合征	-0.114	0.878	0.017	0.896	0.892	0.160 ~ 4.984
肝性脑病	1.447	0.845	2.931	0.087	4.250	0.811 ~ 22.278
大量腹水	1.323	0.337	15.380	< 0.001*	3.754	1.938 ~ 7.270

\*P < 0.05; 变量饮酒以无饮酒作为参考类别, 休克以无休克作为参考类别, 肝肾综合征以未并发肝肾综合征作为参考类别, 肝性脑病以未并发肝性脑病作为参考类别, 大量腹水以无大量腹水作为参考类别。

表 3 变量单个和联合预测 SBP 的预测价值

Tab. 3 Predictive value of individual and combined predicted SBP of variables

变量	AUC	P	Cut-off	灵敏度	特异度	95%CI
降钙素原	0.705	< 0.001*	0.564	0.640	0.882	0.637 ~ 0.773
血清淀粉样蛋白A	0.724	< 0.001*	33.515	0.719	0.910	0.652 ~ 0.797
CD8	0.637	< 0.001*	258.465	0.807	0.697	0.569 ~ 0.706
CD4/CD8比值	0.653	< 0.001*	1.990	0.789	0.736	0.584 ~ 0.722
CD19	0.820	< 0.001*	188.510	0.842	0.955	0.755 ~ 0.885
大量腹水	0.686	< 0.001*		0.596	0.775	0.622 ~ 0.750
联合预测	0.852	< 0.001*		0.930	0.680	0.807 ~ 0.897

\*P < 0.05。

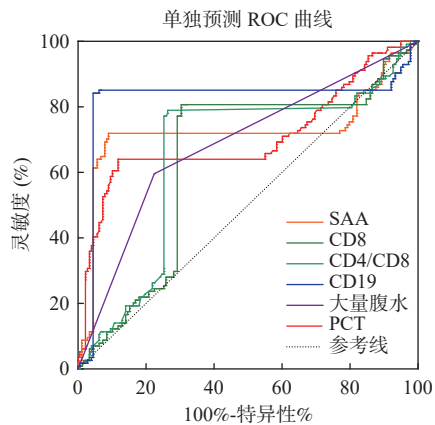


图 3 单独预测发生 SBP 的 ROC 曲线

Fig. 3 ROC curve for prediction of SBP alone

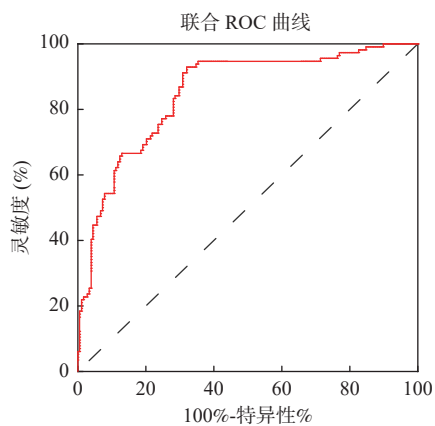


图 4 联合预测发生 SBP 的 ROC 曲线

Fig. 4 ROC curve for joint prediction of SBP occurrence

变量联合预测 SBP 的价值更高。

### 3 讨论

对于原发性肝癌这一特定人群来说, 由于其免疫力低下, 多数具有乙型或丙型肝炎病史, 凝血功能差、电解质紊乱、腹水等多种因素的存在, 感染发生率明显增高<sup>[9]</sup>。腹水是指在病理状态下, 各种原因导致腹腔内游离液体增加, 是肝硬化、肝癌等疾病常见的并发症, 腹水不仅是肝功能失代偿期的表现, 常预示着肝功能的恶化, 而且会增加腹腔感染的发生风险。无论是何种病因导致的终末期肝病, 细菌是其发生感染最常见的感染原, 最常见的感染部位是腹腔。原发性肝癌患者一旦发生 SBP, 会增大他们的死亡风险, 肝癌腹水患者更是如此。因此对于肝癌腹水患者更应该注重 SBP 的早期发现和早期治疗。本研究对肝癌腹水患者发生 SBP 的影响因素进行分析, 对于

SBP 的早发现、早治疗具有一定的临床意义。

本研究结果显示降钙素原是原发性肝癌合并腹水患者发生 SBP 的影响因素, 这与王惠等<sup>[10]</sup>得到的降钙素原是肝硬化患者并发自发性腹膜炎的影响因素的研究结论基本一致, 在本研究中, 虽然所研究的对象为肝癌合并腹水患者, 但是由于大部分肝癌患者都经历了从肝硬化到肝癌这一阶段, 因此以肝硬化为研究对象的研究也可以作为一定的参考。姜夏薇等<sup>[11]</sup>对于血清 PCT 水平在原发性肝癌术后感染的研究中也得出了相同的结论, 虽然本研究是研究肝癌腹水患者术前发生感染, 但是术后感染的相关感染指标在本文中也有了一定的参考价值。在本研究中, 降钙素原单独预测 SBP 发生风险的 AUC 为 0.705, 灵敏度为 0.640, 特异度为 0.882, 表明降钙素原对于 SBP 有一定的预测价值。这可能是由于降钙素原属于一种内源性抗炎物质, 在机体感染时其水平明显升高, 同时降钙素原不受药物和机体免疫状态的影响, 因此对细菌感染具有良好的应答性<sup>[12]</sup>。另外, 血清淀粉样蛋白 A 在本研究也是肝癌腹水患者发生 SBP 的影响因素, 且单独预测 SBP 的发生风险 AUC 为 0.724, 灵敏度为 0.719, 特异度为 0.882。这一结果提示血清淀粉样蛋白 A 与 SBP 的发生可能具有相关性, 这可能是由于当机体受到感染的刺激后, 会产生一系列如 IL-1、TNF- $\alpha$  等细胞因子, SAA 在细胞因子的调控下表达升高<sup>[13]</sup>。因此, 当肝癌腹水患者中发生降钙素原和血清淀粉样蛋白 A 的异常变化时, 应该警惕 SBP 的发生。

T 细胞作为非常重要的淋巴细胞, 在机体内发挥着免疫功能<sup>[14]</sup>。有研究表明, 肝癌腹水患者 CD4、CD8 等 T 淋巴细胞亚群出现不同程度的减少<sup>[15]</sup>。在本研究中, 感染组的 CD4、CD8 等 T 淋巴细胞水平明显低于对照组, 其中 CD8 是肝癌腹水患者发生 SBP 的影响因素, 且单独预测 SBP 发生风险的 AUC 为 0.637, 灵敏度和特异度依次为 0.807、0.697, 这一结果提示, 免疫低下的患者容易发生感染。乔杰等<sup>[16]</sup>的研究也阐述了这一观点, 他们认为肝癌作为一种终末期肝病, 机体自身的免疫力低下, 且存在脾功能亢进的特点, 导致机体对于病原微生物的抵御能力下降, 感染风险明显增加。此外, 在本研究中, 感染组的 CD4/CD8 比值水平明显低于对照组, 而且是肝癌腹水患者发生 SBP 影响因素, 其单独预测 SBP 发生风险的 AUC 为 0.653, 灵敏度和特异度依次为 0.789、0.736。得出这一结论, 可能是由于 CD4/CD8 比

值反映机体免疫功能的稳定情况<sup>[17]</sup>, 而肝癌患者存在 T 细胞比例的失衡<sup>[18]</sup>, 从而改变了肿瘤的免疫微环境, 导致对于细菌的易感性增加。因此当肝癌腹水患者的 CD8 和 CD4/CD8 比值发生不明原因的下降时, 应该警惕 SBP 的发生。

CD19 为 B 淋巴细胞共有表面标志, 参与 B 细胞活化增殖调节, 参与 B 细胞信号传导功能<sup>[19]</sup>。本研究结果显示感染组的 CD19 明显高于对照组, 且 CD19 是肝癌腹水患者并发 SBP 的独立危险因素, 其单独预测 SBP 发生风险的 AUC 为 0.820, 灵敏度为 0.842, 特异度为 0.955。此结论与谈宝珍等<sup>[20]</sup>的研究结果一致, 可能是由于 CD19 参与调节性 B 细胞的组成, 而调节性 B 细胞在炎症性疾病中发挥保护性负向调控作用, 而这种作用可能促进肿瘤的发展<sup>[21]</sup>, 从而在一定程度上促进 SBP 的发生。

腹水的产生在肝癌患者中比较常见, 随着疾病的进展, 门脉高压和低蛋白血症都可能成为顽固性腹水的原因, 进一步加重患者的病情, 腹水的出现往往提示着预后不良, 其可能会出现肾功能损害、消化道出血等并发症, 也可能反复发生, 进一步使病情恶化。目前, 腹水根据腹水量可分为 1 级(少量)、2 级(中量)和 3 级(大量)。腹水往往会增加患者发生感染性并发症的风险, 有研究将腹水患者分为少量腹水、中量腹水及大量腹水 3 组, 进行比较发现随着腹水量增加, 并发 SBP 病例比例有所增加<sup>[22]</sup>。该研究结论与本研究大量腹水为肝癌腹水患者发生 SBP 的危险因素的研究结果一致。此外, 本研究结果还显示大量腹水对于 SBP 具有一定的预测价值, 其单独预测 SBP 发生风险的 AUC 为 0.686, 灵敏度和特异度分别为 0.596 和 0.775。因此当肝癌患者出现大量腹水时, 在减少患者腹水量的同时, 还应关注是否有 SBP 的发生。

本研究绘制的 ROC 曲线显示降钙素原、血清淀粉样蛋白 A、CD8、CD4/CD8 比值、CD19、大量腹水的曲线下面积(AUC)依次为 0.705、0.724、0.637、0.653、0.820、0.686, 联合预测 SBP 发生风险的 AUC 为 0.852, 灵敏度为 0.930, 特异度为 0.680, 经比较发现联合预测 SBP 的准确性更高。因此当监测到肝癌腹水患者存在大量腹水, 且降钙素原水平高于基线 0.564 ng/mL, 血清淀粉样蛋白 A 水平高于基线 33.515 mg/L, CD8 水平低于基线 258.465 个/ $\mu$ L, CD4/CD8 比值低于基线 1.990, CD19 水平高于基线 188.51 个/ $\mu$ L 时, 需

高度警惕 SBP 的发生。

综上所述, 在本研究中, 肝癌腹水患者发生 SBP 的影响因素既包括降钙素原、血清淀粉样蛋白 A 等感染标志物, 还包括 CD8、CD4/CD8 比值、CD19 等免疫细胞水平, 然而在临床中, 很多临床医生对于肝癌腹水患者是否发生 SBP 的判断都只关注白介素-6、超敏 C 反应蛋白、白细胞计数、中性粒细胞计数等常规血清学指标, 忽略患者体液免疫和细胞免疫水平, 因此为了尽早发现肝癌腹水患者感染性并发症的发生, 笔者不仅要关注患者的感染标志物的水平, 还要关注患者的免疫状况。此研究在设计上也存在局限性, 如本研究属于回顾性研究, 研究证据存在一定的缺陷, 同时研究的样本量也不是很充足, 因此, 此结论还需扩大样本量来进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] 窦晓光, 徐小元, 南月敏, 等. 2022年肝脏疾病研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(1): 3-15.
- [2] Devani K, Charilaou P, Jaiswal P, et al. Trends in hospitalization, acute kidney injury, and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2019, 53(2): e68-e74.
- [3] Jha A K, Nijhawan S, Suchismita A. Sepsis in acute on chronic liver failure[J]. *Dig Dis*, 2011, 56(4): 1245-1246.
- [4] 中华医学会肝病学会. 肝硬化腹水诊疗指南(2023年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(8): 813-826.
- [5] 陈云娇. 肝硬化自发性腹膜炎的危险因素研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- [6] 赵晨露, 刘素彤, 于中杰, 等. 肝硬化腹水并自发性细菌性腹膜炎危险因素分析及诊断模型建立[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(3): 198-201.
- [7] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(2): 288-303.
- [8] 中华医学会肝病学会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(9): 664-677.
- [9] 刘洪金, 鲍春梅, 白文林, 等. 原发性肝癌发生感染性并发症的危险因素分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5): 1033-1037.

- [10] 王惠, 郎晓林, 段银环. 血清及腹水中PCT、IL-17水平检测在肝硬化并发自发性腹膜炎诊断中的应用[J]. 内蒙古医科大学学报, 2020, 42(3): 283-287.
- [11] 姜夏薇, 杨涛, 潘林, 等. 血清PCT水平对原发性肝癌TACE或RFA术后发热患者细菌感染的预测价值[J]. 山东医药, 2021, 61(28): 55-58.
- [12] Cies J J, Chopra A. Procalcitonin use in a pediatric intensive care unit[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(9): 984-986.
- [13] 胡春梅, 童玲, 刘霞, 等. 血清异常凝血酶原、甲胎蛋白、铁蛋白和血清淀粉样蛋白A联合检测在原发性肝癌中的应用价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(8): 967-972.
- [14] Reinhardt A, Yevsa T, Worbs T, et al. Interleukin-23-dependent 3/T Cells produce interleukin-17 and accumulate in the entheses, Aortic Valve, and Ciliary Body in Mice[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(10): 2476-2486.
- [15] 李姣姣, 赵永昌, 武军霞. 原发性肝癌根治术后恶性胸腹水患者T淋巴细胞及NK细胞水平观察[J]. *肝脏*, 2023, 28(8): 924-927.
- [16] 乔杰, 王荣琦, 南月敏. 肝硬化患者感染的易感因素、类型及处理[J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29(10): 1028-1030.
- [17] John T, Jamie I, Pontiano K, et al. Brief report: Enhanced normalization of CD4/CD8 ratio with earlier antiretroviral therapy at primary HIV infection[J]. *J Int AIDS Soc*, 2016, 73(1): 69-73.
- [18] 刘慧敏, 刘晓利, 王欣惠, 等. 原发性肝癌患者外周血CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T、Tc17、Th17和Treg淋巴细胞的变化及其意义[J]. *实用肝脏病杂志*, 2022, 25(2): 255-258.
- [19] 刘美静, 穆娟, 袁婷, 等. 急性B淋巴细胞白血病自体CD19 CAR-T制备中CD19 CAR转入体系残留白血病细胞的体外研究[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(2): 140-145.
- [20] 谈宝珍, 余稳, 聂俊丽, 等. 外周血TLR9和CD19表达水平在冠心病合并呼吸道感染患者中的临床意义[J]. *热带医学杂志*, 2022, 22(10): 1381-1385.
- [21] 廖玲, 黄恒柳, 章明徐, 等. HBV相关性肝癌患者CD19<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>调节性B细胞和IL-10的检测及临床价值[J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(7): 625-630.
- [22] 胡大山, 胡建强, 刘欢, 等. 肝硬化腹水患者的临床特征新趋势[J]. *肝脏*, 2019, 24(2): 181-184.