

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

王惠, 郎晓林, 段银环

(秦皇岛市第三医院肝病科, 河北 秦皇岛 066000)

摘要:目的: 通过观察肝硬化并发自发性腹膜炎病人的血清与腹水中PCT、IL-17水平, 旨在分析血清与腹水中PCT、IL-17水平诊断肝硬化病人并发腹膜炎的价值。方法: 回顾性分析, 采集我院2017-09~2019-09期间收治的110例肝硬化病人病历资料, 根据病人是否合并自发性腹膜炎进行有效分组, 其中未合并自发性腹膜炎的40例病人纳入对照组, 合并自发性腹膜炎的70例病人纳入观察组, 分别对比两组血清与腹水中PCT、IL-17水平, 并采用双变量Pearson直线相关检验分析PCT与IL-17之间的相关性, 分析血清与腹水中PCT、IL-17分别与肝硬化病人并发自发性腹膜炎的关系及其诊断肝硬化并发自发性腹膜炎的价值。结果: 观察组血清、腹水中PCT、IL-17水平均较对照组高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 经双变量Pearson直线相关性检验结果显示, 血清中PCT与IL-17水平呈正相关($r = 0.707, P < 0.001$), 腹水中PCT与IL-17水平呈正相关($r = 0.675, P < 0.001$); 将肝硬化病人是否并发自发性腹膜炎作为因变量, 将血清与腹水中PCT、IL-17分别作为自变量, 行二元Logistic回归分析结果显示, 血清与腹水中PCT、IL-17水平过表达均可能是造成肝硬化病人并发自发性腹膜炎的主要因素($OR > 1, P < 0.05$); 将血清与腹水中PCT、IL-17参数水平分别作为检验变量, 将肝硬化病人是否并发自发性腹膜炎作为状态变量, 绘制ROC曲线, 结果显示血清与腹水中PCT、IL-17参数水平分别预测肝硬化病人并发自发性腹膜炎的AUC分别为: 0.973、0.950、0.916、0.949, 均 > 0.9 , 预测价值均理想。结论: 肝硬化病人血清与腹水中PCT、IL-17水平过表达与其并发自发性腹膜炎密切相关, 可用于早期自发性腹膜炎的风险预测及诊断, 临床可考虑通过早期检测肝硬化病人血清与腹水中PCT、IL-17水平, 来预测肝硬化病人合并自发性腹膜炎风险或诊断疾病的发生, 这对早期疾病的风险预测、检出及干预均有重要意义。

关键词:肝硬化; 自发性腹膜炎; 血清; 腹水; 降钙素原; 白介素-17

中图分类号: R575

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2020)03-0283-05

自发性腹膜炎是肝硬化失代偿期严重并发症之一, 肝硬化并发自发性腹膜炎病情隐匿, 病人发病早期症状不明显, 易被肝硬化症状掩盖, 因此, 肝硬化并发自发性腹膜炎的诊断一直是临床工作的重难点, 也是临床研究的热点之一^[1,2]。观察近几年的研究不难发现, 肝硬化并发自发性腹膜炎的原因可能与肝硬化疾病导致肠道黏膜屏障受损有关, 这种肠黏膜屏障损伤后引起的细菌迁徙、种植入腹腔造成的机会性感染是并发疾病的关键, 可见炎症因子在肝硬化并发自发性腹膜炎疾病进展过程中的关键作用^[3,4]。推测检测肝硬化病人早期外周血炎症指标表达可能对预测自发性腹膜炎风险或诊断疾病发生有一定价值。白介素-17(interleukin-17, IL-17)是T细胞诱导炎症反应过程中的主要启动因

子, 该因子可加速前炎性细胞因子的释放, 并以此促进并放大炎症反应^[5]。降钙素原(procalcitonin, PCT)是一种特异性、敏感性均较高的炎症指标, 诸多研究显示, 其在感染性疾病的鉴别诊断、病情评估中具有较高价值^[6]。目前, PCT、IL-17在肝硬化并发自发性腹膜炎中的表达已有报道, 但多是关于二者对自发性腹膜炎的影响或评估等, 关于二者用于疾病的早期诊断相关研究较少^[7,8]。本研究主要观察肝硬化并发自发性腹膜炎病人血清、腹水中的PCT、IL-17表达情况, 旨在分析二者预测肝硬化病人并发自发性腹膜炎或诊断的价值。具示如下。

1 资料与方法

收稿日期: 2020-02-10; 修回日期: 2020-04-18

作者简介: 王惠(1985-), 女, 秦皇岛市第三医院肝病科主治医师。

1.1 研究方法

本研究设计思路与方法均严格遵循我院医学伦理委员会审核要求,且病历采集前,均征得病人及家属同意。回顾性分析,采集我院 2017-09 ~ 2019-09 期间收治的 110 例肝硬化病人病历资料,纳入的研究对象均满足下列要求:(1)纳入标准:①肝硬化诊断满足《肝硬化诊治指南》^[9]中诊断标准;②临床经影像学检查确诊,内镜检查见食管胃底静脉曲张;③病人病历资料完善;(2)排除标准:①继发性腹膜炎,如因胃肠穿孔诱发的腹膜炎;②合并其他部位严重感染;③合并移动性肺结核、类风湿性关节炎等疾病;④合并肿瘤、癌前病变等恶病质;⑤心、肺、肾脏等重要脏器相关疾病。

1.2 纳入对象

本次研究最终纳入 110 例肝硬化病人,根据病人是否合并自发性腹膜炎进行有效分组,自发性腹膜炎诊断符合欧洲肝脏研究学会^[10]制定的相关诊断标准:(1)病人出现腹痛,体温升高(>38.5℃),体检腹部压痛、反跳痛明显合并腹肌紧张;(2)腹水量迅速增多,且基于一般利尿剂治疗无效;(3)腹水实验室检查白细胞超过 $0.5 \times 10^9/L$,或白细胞降低但腹水多形核细胞超过 $0.25 \times 10^9/L$;d 腹水实验室细菌培养结果阳性。其中必须满足 c、d 其中一项可确诊。将入组的 110 例肝硬化病人中未合并自发性腹膜炎 40 例病人纳入对照组,其中男性 25 例,女性 15 例;年龄 25 ~ 50 岁,平均 37.53 ± 3.42 岁;丙氨酸氨基转移酶 42 ~ 70U/L,平均 $55.12 \pm 3.85U/L$ 。将合并自发性腹膜炎的 70 例病人纳入观察组,其中男性 44 例,女性 26 例;年龄 28 ~ 50 岁,平均 38.10 ± 3.57 岁;丙氨酸氨基转移酶 40~75U/L,平均 $56.21 \pm 3.97U/L$ 。两组病人上述基线资料对比,均衡性良好($P > 0.05$),有可比性。

1.3 方法

1.3.1 检验标本采集 腹水标本:收集入组病人腹水标本,操作过程严格无菌操作,抽取 10mL 腹腔积液后立即打入血培养瓶中(郑州安图生物有限公司),立刻送检。全血样本采集及血清样本制作:入组病人入院空腹 10 ~ 12h 后,采集病人 3mL 外周静脉血,高速离心后(4000r/min)分离血清,保存在 -70℃ 低温冰箱中待检。

1.3.2 PCT、IL-17 水平检测 PCT:利用胶体金免疫法检测,仪器选用 LEPU Quant 800 Analyzer 及其配套试剂(北京乐普医疗科技有限责任公司)。IL-17:双抗夹心酶联免疫吸附法,试剂盒由南昌长城生物科技有限公司生产。所有操作方法均遵照试剂盒说明书在严格质控下完成。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计分析软件,全部资料均经正态性检验,符合正态分布以表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,PCT 与 IL-17 之间的相关性检验采用双变量 Pearson 直线相关分析检验,采用二元 Logistic 回归分析检验血清与腹水中 PCT、IL-17 水平对肝硬化并发自发性腹膜炎的影响;绘制受试者工作曲线(ROC),得到曲线下面积(AUC),检验血清与腹水中 PCT、IL-17 对肝硬化并发自发性腹膜炎的诊断价值:AUC < 0.5 无价值,0.5 ~ 0.7 诊断价值较低,0.7 ~ 0.9 诊断价值中等,> 0.9 诊断价值较高; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清及腹水中 PCT、IL-17 水平对比

观察组血清、腹水中 PCT、IL-17 参数水平均较对照组高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)(见表 1)。

表 1 两组血清及腹水中 PCT、IL-17 水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	血清		腹水	
	PCT(ng/mL)	IL-17(ng/L)	PCT(ng/mL)	IL-17(pg/mL)
对照组($n=40$)	0.31 ± 0.15	35.23 ± 10.15	0.36 ± 0.07	42.12 ± 6.15
观察组($n=70$)	0.70 ± 0.34	120.12 ± 32.45	1.04 ± 0.14	61.23 ± 8.40
<i>t</i>	6.872	16.074	28.678	12.580
<i>P</i>	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 PCT 与 IL-17 相关性检验

经双变量 Pearson 直线相关检验分析结果,血清中 PCT 水平与 IL-17 水平呈正相关($r=0.707, P <$

0.001),腹水中 PCT 水平与 IL-17 水平呈正相关($r=0.675, P < 0.001$)(见图 1,2)。

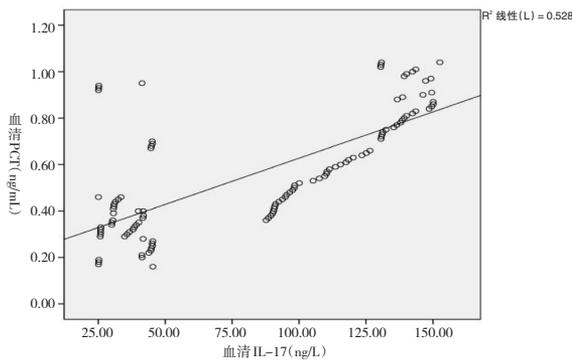


图1 血清中PCT水平与IL-17水平相关性散点图

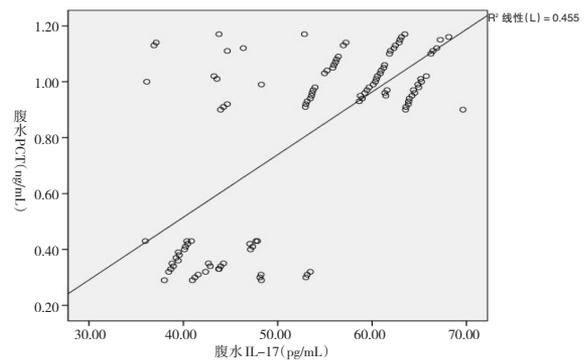


图2 腹水中PCT水平与IL-17水平相关性散点图

2.3 血清与腹水中PCT、IL-17水平对肝硬化并发自发性腹膜炎的影响分析

将肝硬化病人是否并发自发性腹膜炎作为因变量,将血清与腹水中PCT、IL-17分别作为协变

量,经二元Logistic线性回归分析检验显示,血清与腹水中PCT、IL-17参数水平升高均可能是造成肝硬化病人并发自发性腹膜炎的影响因素(OR > 1, P < 0.05)(见表2)。

表2 血清与腹水中PCT、IL-17水平对肝硬化并发自发性腹膜炎的影响分析

指标	B	OR	OR的95%CI	P
血清PCT升高	0.865	1.264	1.7541.212	< 0.001
血清IL-17升高	0.099	1.104	1.0471.164	< 0.001
腹水PCT升高	0.750	1.576	1.1211.845	< 0.001
腹水IL-17升高	0.301	1.351	1.2171.500	< 0.001

2.4 血清与腹水中PCT、IL-17水平对肝硬化病人是否合并自发性腹膜炎的诊断价值

将血清与腹水中PCT、IL-17参数水平分别作为检验变量,将肝硬化病人是否并发自发性腹膜炎

作为状态变量,绘制受试者ROC曲线,结果显示血清与腹水中PCT、IL-17水平诊断肝硬化病人并发自发性腹膜炎的AUC分别为0.973、0.950、0.916、0.949,均 > 0.9,预测价值均较高。(见表3,图3)。

表3 血清与腹水中PCT、IL-17参数水平对肝硬化患者是否合并自发性腹膜炎的预测价值

项目	AUC	AUC的95%置信区间	标准误	P	最佳阈值	灵敏度	特异度	约登指数
血清PCT	0.973	0.950~0.996	0.012	< 0.001	0.365	0.986	0.300	0.286
血清IL-17	0.950	0.904~0.996	0.023	< 0.001	25.140	0.986	0.950	0.936
腹水PCT	0.916	0.837~0.995	0.040	< 0.001	0.905	0.957	0.100	0.057
腹水IL-17	0.949	0.910~0.988	0.020	< 0.001	36.505	0.986	0.975	0.961

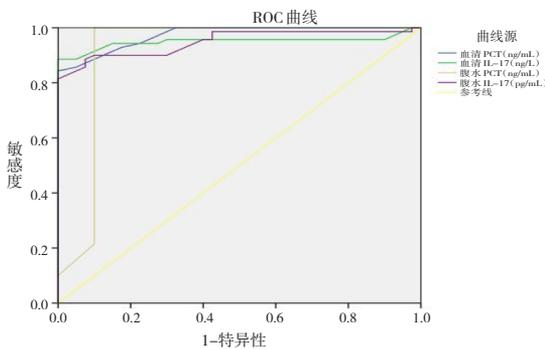


图3 血清与腹水中PCT、IL-17参数水平诊断肝硬化患者并发自发性腹膜炎效能的ROC曲线图

3 讨论

肝硬化并发自发性腹膜炎发病机制过程繁冗,尚不能明确,多认为可能与疾病导致肠道黏膜屏障受损,细菌趁机迁徙、种植入腹腔,造成腹水抗菌活性下所致。众所周知,炎症因子种类、数量繁多,不同的炎症因子在诱发感染性疾病过程中的表达、机制均不相同,因此明确炎症因子在感染性疾病过程中的表达与作用,对疾病的诊断、治疗均有重要的指导价值^[11]。

PCT属于降钙素的前肽物质,在机体甲状腺中

C细胞内经酶的降解作用,可转化为降钙素及其他物质,健康状态下或非细菌感染病人外周血PCT表达极低,几乎可以忽略不计^[12]。机体遭受细菌侵袭后,除甲状腺外的多种器官也会合成并分泌PCT释放入外周血,导致外周血中PCT的浓度短时间内大幅度上升^[13]。此外,内毒素与诸多炎症因子,如肿瘤坏死因子、白介素-6等均会阻碍PCT降解通路,加剧外周血中PCT水平的升高,一般情况下,感染发生3h后PCT水平会达到峰值,若感染得到有效控制,PCT水平可在有效治疗2d内下降,逐渐趋于正常^[14]。外周血中PCT参数水平不会受到其他诸如免疫性疾病的干扰,无论对细菌与非细菌、局部与全身性感染的临床评估均具有显著特异性^[15]。

除PCT外,IL-17也是主要的炎症因子。IL-17主要由T细胞及其亚群产生,其免疫学功效主要是通过IL-17与其受体特异性结合来发挥。正常情况下,IL-17受体普遍分布在细胞表面,当遭受外源性抗原刺激时,诱导IL-17分泌的信号通路被激活,大量的IL-17生成,进一步促进白介素-6、白介素-8等炎症因子生成,诱导B细胞活化,促进T细胞增殖,继而介导特异性免疫反应的发生与发展。不难发现,炎症因子诱导分泌IL-17,而IL-17又可促进更多的炎症因子分泌,促进中性粒细胞的募集反应,这些被分泌的炎症因子又再次作为激动剂来刺激IL-17,增强IL-17活性,如此形成正向反馈调节。近年来多项研究证实IL-17为促纤维化细胞因子,多种慢性肝病病情发展过程中均可见病人血清IL-17水平升高,进一步研究显示,血清IL-17表达水平与肝纤维化、肝硬化程度密切相关。赵霞等^[21]对乙型肝炎肝硬化代偿期、肝硬化失代偿期和对照者血清IL-17水平的比较发现,肝硬化失代偿期病人血清IL-17水平明显升高,且高于肝硬化代偿期,指出IL-17因子对肝纤维化和肝硬化病人后期病情进展具有显著的促进作用。自发性腹膜炎作为肝硬化病人失代偿期常见并发症之一,肝硬化并发自发性腹膜炎病人腹水中具有高水平炎症因子是有别于未合并腹膜炎腹水病人的重要特点,本研究也显示,肝硬化并发自发性腹膜炎病人血清与腹水中PCT、IL-17水平较高,表明PCT、IL-17水平过表达可能与肝硬化病人自发性腹膜炎发生有关。

为进一步明确血清与腹水中PCT、IL-17参数水平在肝硬化并发自发性腹膜炎病人诊断中的价值,本研究经回归分析显示,血清与腹水中PCT、IL-17过表达均是造成肝硬化病人并发自发性腹膜炎的

影响因素,后绘制ROC得到各指标的AUC均>0.9,进一步证实血清与腹水中PCT、IL-17水平诊断肝硬化病人自发性腹膜炎的发生具有较高应用价值。由此可见,肝硬化病人可通过检测血清与腹水中PCT、IL-17水平,来预测病人发生自发性腹膜炎的风险或早期诊断腹膜炎是否发生。

综上所述,肝硬化病人血清与腹水中PCT、IL-17水平过表达与其并发自发性腹膜炎密切相关,可用于早期自发性腹膜炎的风险预测及诊断,有助于提高临床预测和早期诊断水平,对改善病人预后具有积极意义。由于PCT、IL-17水平可能会受到药物、侵入性检查等因素的影响,本研究未对病人血清与腹水中PCT、IL-17水平进行动态监测,可能会对研究可信度产生一定影响,未来还需开展更多动态性研究进一步验证,以提高对肝硬化并发自发性腹膜炎的预测和早期诊断水平。

参考文献

- [1]Ekser B, Mangus R S .Spontaneous bacterial peritonitis[J]. lancet, 2017; 389(10070): 735
- [2]张亚南, 蒋畅, 许影, 等. 肝硬化自发性细菌性腹膜炎的早期诊断[J]. 临床肝胆病杂志, 2019; 35(8): 1851-1853
- [3]Kim T, Hong S I, Park S Y, et al. Clinical Features and Outcomes of Spontaneous Bacterial Peritonitis Caused by Streptococcus pneumoniae: A Matched Case- Control Study[J]. Medicine, 2016; 95(22): e3796
- [4]钱静, 刘均娟, 王瑞, 等. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎患者腹水病原学及耐药性分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2018; 25(4): 371-374
- [5]Chamoun M N, Blumenthal A, Sullivan M J, et al. Bacterial pathogenesis and interleukin-17: interconnecting mechanisms of immune regulation, host genetics, and microbial virulence that influence severity of infection[J]. Crit Rev Microbiol, 2018; 44(4): 465-486
- [6]Spoto S, Valeriani E, Caputo D, et al. The role of procalcitonin in the diagnosis of bacterial infection after major abdominal surgery: Advantage from daily measurement[J]. Medicine, 2018; 97(3): e9496
- [7]华云旗, 赵翠云, 李敏, 等. 探讨血清降钙素原和C反应蛋白检测对肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎的意义[J]. 中国医师进修杂志, 2017; 40(11): 986-989
- [8]郭玉宁, 徐有青, 王麟. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎患者腹水降钙素原与细胞因子和肠黏膜屏障功能的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019; 18(14): 1528-1531
- [9]中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病

杂志,2019;35(11):2408-2025

- [10]Søren Møller.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
- [11]邹金海,李春英,郑国启,等.肝硬化自发性腹膜炎检测腹水 CD64、CD14 的临床价值[J].河北医药,2016;38(8):1226-1228
- [12]杨丽霞,张伦理,赖玲玲,等.腹水中肝素结合蛋白及降钙素原对肝硬化腹水伴自发性细菌性腹膜炎的诊断价值[J].

临床肝胆病杂志,2019;35(6):1266-1269

- [13]华云旗,赵翠云,李敏,等.探讨血清降钙素原和 C 反应蛋白检测对肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎的意义[J].中国医师进修杂志,2017;40(11):986-989
- [14]杨仁国,徐开菊,黄仁刚,等.降钙素原下降率在肝硬化伴自发性腹膜炎的治疗及预后评估的意义[J].四川医学,2016;38(8):849-852
- [15]闫丽娜,原芳.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[J].安徽医药,2019;23(4):771-774

(上接第 248 页)

土茯苓 30g、半枝莲 30g、垂盆草 30g、三七 15g、知母 10g、黄柏 30g、茜草炭 30g;30 剂,1 剂/d,早晚分服。2018 年 6 月 20 日二诊:药后胸胁痛明显减少,大便 1 次/d,较黏稠。上方加茯苓 30g、生薏苡仁 30g,加强清热利湿,3mo 药后复诊,诉大便次数较前增多,偏稀,便常规无异常,亦无疲乏感,考虑为正气渐胜,邪气退却之排毒过程,前方苦参改为 20g、生黄芪改为 150g,加强益气解毒之力,续服 3mo 后复查: B 超示:肝大小尚可,形态不规则;肝表面不光滑,肝内回声密集、增强、增粗、似条索状,肝右叶 19X16mm 高回声,边界清;门静脉宽度 13mm,腹水(-)。肝功能: TBIL: 25.8umol/L; TP: 73.2g/L;ALB: 39.7 g/L,余正常。血凝结果:凝血酶原时间 15.6s,凝血酶原活动度 71%。病人检查结果好转,续服前方 6mo,复诊诉此次药后精神状态佳,口臭明显好转,长时间工作亦无明显疲乏感,但睡眠较多,舌质淡苔薄白黄,脉寸关弦,两尺沉而空。前方加酒萸肉 30g、生杜仲 30g、川断 30g、淫羊藿 30g 温阳补肾益气,补母益子,滋水以涵木;服药 6mo 后复查: B 超示:肝大小、形态尚可,肝包膜欠光滑,回声增粗,无结节,门静脉 11mm,呈弥漫性肝病表现;肝功能、血凝正常。药后诉无明显不适,前方复取药 6mo 继续治疗。

按:本例病人因乙肝病毒感染,加之情绪因素长期作用而发展为肝硬化,发现前有易怒、疲乏等先兆,是较为常见的毒损肝络、气虚络闭证型。湿热疫毒侵袭,病位最先在肝,因工作压力耗损肝肾精血,为病日久见肝肾亏虚,木不疏土,脾胃运化亦亏。但初诊时,病人正虚之象并不明显,因此时湿热毒邪炽盛,人体此时以抗邪为主,早期在生黄芪益气的基础上,以苦寒药物清热解毒利湿,先去邪实;病人治疗早期,大便次数增多,即为肝脏排毒所

致,治疗 1a 后邪毒渐去,病人病情明显好转,而此时正虚之象则显现,见睡眠较多,脉沉而空,故后期加强温阳益气以扶正祛邪。

参考文献

- [1]郭太品,刘自力古代刺络理论的历史演变[J].中国中医基础医学杂志,2017;23(08):1126-1128
- [2]雷燕.络病理论探微[J].北京中医药大学学报,1998;(02):17-22+71
- [3]段瑞波,刘立新.1992-2016 年我国乙型肝炎病毒携带率变化特点的 Meta 分析[J].中华消化病与影像杂志(电子版),2018;8(03):116-126
- [4]陆雄,刘平,徐光福,等.肝窦毛细血管化在二甲基亚硝胺大鼠肝纤维化门静脉高压形成中的作用[J].中华肝脏病杂志,2003;(10):21-24
- [5]陆雄,刘平,刘成海,等.肝窦内皮细胞损伤在大鼠肝纤维化形成中的作用[J].中华肝脏病杂志,2002;(06):42-45
- [6]赵晨玮,孙启华,张迎超,等.肠道微生物群与慢性肝病[J].胃肠病学和肝病学杂志,2019;28(03):267-271
- [7]刘华,苟小军,曹健美.肠道菌群失调与慢性肝病[J].实用药物与临床,2017;20(09):1098-1101
- [8]黄进,张晨,詹菲,等.黄芪多糖对肝纤维化大鼠 TGF- β 1/Smads 信号通路的影响[J].中华中医药杂志,2015;30(06):2184-2186
- [9]周玉平,杨萍,唐春兰,等.黄芪总皂苷调节环状 RNA34116 表达阻止肝纤维化进展[J].温州医科大学学报,2019;49(04):263-266
- [10]董红军.应用不同剂量黄芪的补阳还五汤治疗慢性脑供血不足的疗效观察[J].临床医药文献电子杂志,2016;3(23):4672+4674
- [11]石歆,秦燕.黄芪多糖对巨噬细胞脂质代谢的影响及机制[J].西安交通大学学报(医学版),2019;(04):640-645