

失代偿期肝硬化患者血清降钙素原和前列腺素 E2 水平变化与感染的关系研究

王丽, 王鹏, 尚娟

新乡市传染病医院四病区, 河南 新乡 453000

摘要: **目的** 探究失代偿期肝硬化患者血清降钙素原(PCT)、前列腺素 E2(PGE2)水平变化与感染的关系,为失代偿期肝硬化患者感染风险的预测提供依据。 **方法** 选择 2014 年 1 月-2016 年 6 月期间新乡市传染病医院收治的失代偿期肝硬化患者 112 例,根据患者住院期间发生感染与否分为感染组 28 例和非感染组 84 例,并选择同期收治的代偿期肝硬化患者 50 例作为对照组。分别检测三组患者血清 PCT、PGE2、C 反应蛋白(CRP)和白细胞计数(WBC),分析 PCT 和 PGE2 在失代偿期肝硬化患者发生感染的预测价值。 **结果** 各组患者 WBC 比较差异无统计学意义($F=0.295, P>0.05$),感染组患者血清 PCT、PGE2、CRP 均显著高于非感染组和对照组患者,非感染组患者血清 PGE2、CRP 显著高于对照组患者(均 $P<0.05$)。不同病原菌感染者 PGE2、CRP 和 WBC 比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。革兰阴性菌感染患者血清 PCT 均显著高于革兰阳性菌感染患者和真菌感染患者,革兰阳性菌感染患者血清 PCT 显著高于真菌感染患者(均 $P<0.05$)。PCT 和 PGE2 预测失代偿期肝硬化患者发生感染风险的 ROC 曲线下面积分别为 0.76(95%CI:0.58~0.84)、0.81(95%CI:0.72~0.89),当患者血清 PCT 为 2.4 ng/ml 时,预测肝硬化患者发生感染的灵敏度和特异度分别为 80.6%和 73.5%,当患者血清 PGE2 为 2 585 pg/ml 时预测肝硬化患者发生感染的灵敏度和特异度分别为 82.3%和 75.6%。 **结论** 失代偿期肝硬化患者血清 PCT 和 PGE2 水平异常升高,其水平与感染存在一定关系,PCT 和 PGE2 检测对失代偿期肝硬化患者发生感染有较高的敏感度和特异度。

关键词: 肝硬化; 感染; 失代偿期; 降钙素原; 前列腺素 E2

中图分类号: R575.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2017)11-1388-03 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2017.11.032

由于失代偿期肝硬化患者存在严重的免疫缺陷,对感染具有较强的易感性,易发生感染。而感染同时会进一步加重肝功能的负担,引起器官功能衰竭,增加死亡风险。有研究表明,大约有 22.4%~41.7%的肝硬化患者住院期间发生感染,最终有 30.5%~48.6%的肝硬化患者死于感染^[1-2],感染已成为肝硬化患者的主要致死原因。因此研究失代偿期肝硬化发生感染的因素具有重要的临床意义。目前临床上对于肝硬化感染主要依据患者的临床表现、白细胞计数(WBC)及 C 反应蛋白(CRP)水平来判断。由于上述指标缺乏特异性,且敏感性不高,影响了临床治疗。前列腺素 E2(prostaglandin E2,PGE2)是体内花生四烯酸环氧合酶的重要代谢产物,研究表明 PGE2 可以通过抑制免疫细胞吞噬杀伤功能,抑制细胞因子的释放,降低机体的免疫功能^[3]。而降钙素原(Procalcitonin,PCT)是细菌感染的敏感检测指标,对多种原因引起的感染有诊断价值^[4]。本研究分析失代偿期肝硬化患者血清 PCT、PGE2 水平变化与感染的关系,旨在为失代偿期肝硬化患者感染风险的预测提供依据。

作者简介:王丽(1969-),女,新乡人,本科学历,副主任医师,主要从事传染性疾病及肝炎、肝硬化、肝癌方面的研究工作。

1 对象与方法

1.1 对象 选择 2014 年 1 月-2016 年 6 月间新乡市传染病医院收治的失代偿期肝硬化患者 112 例,纳入标准:(1)所有患者符合 2010 年中华医学会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》中失代偿期肝硬化诊断标准^[5];(2)入院时未发生感染;(3)所有患者或其家属知情同意。排除标准:(1)合并心、肺、肾严重慢性病患者;(2)合并肝癌患者;(3)近 3 周内发生过感染的患者。根据微生物病原学实验及临床诊断标准判断患者住院期间发生感染与否分为感染组 28 例和非感染组 84 例。并选择同期收治的代偿期肝硬化患者 50 例作为对照组。三组患者年龄、性别构成、原发疾病比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医学伦理协会批准通过。见表 1。

表 1 三组患者临床资料比较

临床资料	感染组(n=28)	非感染组(n=84)	对照组(n=50)	F/ χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	45.8 \pm 9.1	47.8 \pm 8.4	47.2 \pm 8.1	0.593	0.554
男:女	18:10	53:31	31:19	0.042	0.979
原发疾病(例)				0.565	0.997
病毒性肝炎	23	71	42		
酒精性肝病	2	6	4		
血吸虫肝病	2	4	3		
自身免疫性肝病	1	3	1		

1.2 方法

1.2.1 血清学指标的检测 所有患者均在入院次日抽取外周静脉血 5 ml,加入枸橼酸钠抗凝后 3 000 r/min 离心,取上清液。应用电化学发光免疫法测定血清 PCT 水平,试剂盒购自罗氏公司。应用酶联免疫吸附法测定血清 PGE2 水平,试剂盒购置 Thermo Fisher Scientific 公司。应用散射免疫比浊法测定血清 CRP 水平,试剂盒购自罗氏公司。应用贝克曼库尔特 LH750 血液分析仪检查患者 WBC 水平,以上检测均由检验科严格按照操作规范和试剂盒说明书进行。

1.2.2 感染患者病原菌检测 所有患者均进行痰液、咽拭子和血液的采集,并培养病原菌,其中 ATCC 系列质控菌株购自省临床检验中心,严格按照质量控制条件进行。

1.3 统计学方法 所有数据均应用 SPSS 22.0 进行统计分析,计数资料以百分比或率表示,数据比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多样本之间数据比较应用单因素方差分析,两两比较应用 LSD-*t* 检验,应用 ROC 曲线下面积评价 PCT 和 PGE 对失代偿期肝硬化发生感染的预测价值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者血清 PCT、PGE2、CRP 和 WBC 比较 各组患者血清 PCT、PGE2、CRP 比较差异有统计学意义($P<0.05$),WBC 比较差异无统计学意义($P>0.05$),感染组患者血清 PCT、PGE2、CRP 均显著高于非感染组和对照组患者,非感染组患者血清 PGE2、CRP 显著高于对照组患者($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组患者血清 PCT、PGE2、CRP 和 WBC 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PCT (ng/ml)	PGE2 (pg/ml)	CRP (mg/L)	WBC ($\times 10^9$)
感染组	28	10.6±3.3 ^{ab}	3 765.6±328.9 ^{ab}	48.5±8.2 ^{ab}	5.81±2.53
非感染组	84	0.6±0.1	2 053.8±221.3 ^a	27.3±6.8 ^a	5.75±2.77
对照组	50	0.5±0.1	1 286.7±93.8	4.1±0.9	5.72±2.67
F 值		628.161	1 188.784	523.885	0.009
P 值		0.000	0.000	0.000	0.991

注:与对照组比较,a $P<0.05$;与非感染组比较,b $P<0.05$ 。

2.2 感染组患者病原菌分布情况 感染组患者中革兰阳性菌感染患者 7 例,占 25.00%,革兰阴性菌感染者 18 例,占 64.29%,真菌感染者 3 例,占 10.71%,见表 3。

表 3 感染组患者病原菌分布情况

病原菌	感染患者例数	构成比 (%)
革兰阳性菌	7	25.00
金黄色葡萄球菌	3	10.71
凝固酶阴性葡萄球菌	1	3.57

续表 3

病原菌	感染患者例数	构成比 (%)
表皮葡萄球菌	3	10.71
革兰阴性菌	18	64.29
大肠埃希菌	10	35.71
肺炎克雷伯杆菌	3	10.71
铜绿假单胞菌	2	7.14
阴沟杆菌	3	10.71
真菌	3	10.71

2.3 不同病原菌感染者血清 PCT、PGE2、CRP 和 WBC 比较 不同病原菌感染者血清 PCT 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),PGE2、CRP 和 WBC 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。革兰阴性菌感染患者血清 PCT 均显著高于革兰阳性菌感染患者和真菌感染患者,革兰阳性菌感染患者血清 PCT 显著高于真菌感染患者($P<0.05$)。见表 4。

表 4 不同病原菌感染者血清 PCT、PGE2、CRP 和 WBC 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PCT (ng/ml)	PGE2 (pg/ml)	CRP (mg/L)	WBC ($\times 10^9$)
革兰阳性菌	7	1.8±0.5 ^a	3 774.3±212.6	47.8±7.4	5.75±2.01
革兰阴性菌	18	15.2±2.3 ^{ab}	3 761.8±284.9	49.4±7.9	5.79±2.34
真菌	3	0.8±0.1	3 752.3±108.2	48.1±5.6	5.82±2.27
F 值		165.210	0.009	0.128	0.001
P 值		0.000	0.991	0.881	0.998

注:与真菌感染患者比较,a $P<0.05$;与革兰阳性菌感染患者比较,b $P<0.05$ 。

2.4 血清 PCT 和 PGE2 水平对失代偿期肝硬化患者发生感染的预测价值 PCT 和 PGE2 预测失代偿期肝硬化患者发生感染风险的 ROC 曲线下面积分别为 0.76 (95% CI: 0.58 ~ 0.84)、0.81 (95% CI: 0.72 ~ 0.89)。通过 ROC 曲线,计算最佳临界点发现,当患者血清 PCT 为 2.4 ng/ml 时,预测肝硬化患者发生感染的灵敏度和特异度分别为 80.6%和 73.5%,当患者血清 PGE2 为 2 585 pg/ml 时预测肝硬化患者发生感染的灵敏度和特异度分别为 82.3%和 75.6%。

3 讨论

临床上失代偿期肝硬化患者感染发生率较高,患者一旦发生感染常导致脏器功能衰竭,加重死亡风险^[1]。因此对失代偿期肝硬化患者发生感染的风险进行早期预判,并给予有效的防治,是提高患者生存率的重要手段。目前,对于失代偿期肝硬化患者易发生感染的原因仍未完全明确,一般认为主要与患者存在免疫缺陷有关^[6]。由于肝硬化患者肝功能存在不同程度的降低,机体抵抗感染的能力下降,随着患者病情的进展,机体清除细菌的能力降低,导致细菌移位,发生自发性腹膜炎^[7]。同时近年来研究发现,肝硬化患者巨噬细胞 Fc 受体介导的细菌包被功能存在不同程

度的降低,单核细胞表面 HLA-DR 表达下调,也是导致患者免疫功能缺陷的重要原因^[8]。

PCT 是近年来新发现的感染标志物之一,它由 116 个氨基酸残基组成,是无激素活性的降钙素前体^[9]。在生理情况下,PCT 主要由甲状腺 C 细胞生成,其水平极低。而当机体存在细菌感染的情况下,炎症因子和细胞因子会刺激机体不同细胞如中性粒细胞、神经元、肝脏细胞生成大量的 PCT,导致血清 PCT 水平升高,其水平可以反映机体感染程度^[10]。目前临床上已将 PCT 作为判断细菌感染的重要标志物,具有较高的敏感度和特异度^[11]。PGE2 是花生四烯酸环氧合酶的重要代谢产物。花生四烯酸在炎症刺激和炎症递质作用下可以激活磷脂酶 A,进而激活中心粒细胞并产生抗炎作用^[12]。Thomas Göbel 等^[13]通过对肝硬化患者进行质谱分析发现,肝硬化患者 PGE2 水平显著高于健康人,而动物实验证实 PGE2 可以通过降低巨噬细胞促炎因子的分泌,进一步降低肝硬化患者的免疫功能。

本研究通过对失代偿期肝硬化感染患者、失代偿期非感染患者和代偿期肝硬化患者的比较发现,感染组患者血清 PCT、PGE2、CRP 均显著高于非感染组和对照组患者,非感染组患者血清 PGE2、CRP 显著高于对照组患者。表明随着肝硬化严重程度的增加,患者血清 PCT、PGE2、CRP 水平进一步增加。其中 CRP 是反映机体炎症反应的敏感指标,在机体存在炎症反应情况下 CRP 可以反应性增高^[14]。而 PCT 则是反映机体细菌感染的重要标志,因此即使患者存在肝功能失代偿,非感染组与对照组 PCT 水平差异无统计学意义。PGE2 水平则可以反映机体免疫功能情况,因此不论患者感染与否,随着患者肝硬化严重程度的增加其水平均显著升高。本研究感染组患者中革兰阳性菌感染患者 7 例,占 25.00%,革兰阴性菌感染者 18 例,占 64.29%,真菌感染者 3 例,占 10.71%,与相关报道基本一致^[15]。通过对不同病原菌感染者的比较发现,革兰阴性菌感染患者血清 PCT 均显著高于革兰阳性菌感染患者和真菌感染患者,革兰阳性菌感染患者血清 PCT 显著高于真菌感染患者。而不同病原菌感染者血清 PGE2、CRP 和 WBC 比较差异无统计学意义。笔者认为,这主要由于 PCT 的生成受到细菌毒素和炎症因子等诸多因素调节,而细菌的内毒素是 PCT 生成的重要诱导因子,因此当失代偿期肝硬化患者存在革兰阴性菌感染时,细菌释放内毒素,导致 PCT 生成增高^[16]。

本研究还应用 ROC 曲线分析了 PCT 和 PGE2 对

失代偿期肝硬化患者发生感染的预测价值,结果发现,PCT 和 PGE2 均对失代偿期肝硬化患者发生感染有较高的敏感度和特异度。由于 PGE2 侧重于肝硬化患者免疫应答方面,而 PCT 则侧重于病原体感染方面,二者具有很好的互补性。而 PGE2 水平的升高同时可以弥补革兰阳性菌、真菌感染时 PCT 反应不佳的缺陷。两者联合检验对失代偿期肝硬化发生感染具有很好的预测价值。

综上所述,失代偿期肝硬化患者血清 PCT 和 PGE2 水平与感染存在一定关系,PCT 和 PGE2 检测对失代偿期肝硬化患者发生感染有较高的敏感度和特异度。

参考文献

- [1] Sargenti K, Prytz H, Nilsson E, et al. Predictors of mortality among patients with compensated and decompensated liver cirrhosis: the role of bacterial infections and infection-related acute-on-chronic liver failure [J]. Scand J Gastroenterol, 2015, 50(7): 875-883.
- [2] 熊臻兵, 李中艳, 付静, 等. 失代偿期肝硬化患者感染的危险因素及临床特点分析 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(36): 7104-7107.
- [3] Schlagenhauf A, Haidl H, Leschnick B, et al. Prostaglandin E2 levels and platelet function are different in cord blood compared to adults [J]. Thromb Haemost, 2015, 113(1): 97-106.
- [4] 龚瑾, 李素萍, 刘赛红, 等. 降钙素原在新生儿细菌感染诊断中的应用价值 [J]. 实用预防医学, 2016, 23(7): 870-872.
- [5] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2010 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- [6] 黄小平, 王艳, 孙蔚, 等. 失代偿期肝硬化患者血清中前列腺素 E2 水平对感染的预测价值研究 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2016, 36(7): 992-995.
- [7] Lutz P, Pfarr K, Nischalke HD, et al. The ratio of calprotectin to total protein as a diagnostic and prognostic marker for spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites [J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53(12): 2031-2039.
- [8] Li M, Zheng H, Tian QB, et al. HLA-DR polymorphism and primary biliary cirrhosis: evidence from a meta-analysis [J]. Arch Med Res, 2014, 45(3): 270-279.
- [9] 党燕, 于艳华, 刘新, 等. 血清降钙素原和内毒素在肝硬化患者腹水感染中的诊断价值 [J]. 首都医科大学学报, 2014, 35(4): 452-455.
- [10] Peschanski N, Chenevier-Gobeaux C, Mzabi L, et al. Prognostic value of PCT in septic emergency patients [J]. Ann Intensive Care, 2016, 6(1): 47.
- [11] Angeletti S, Spoto S, Fogolari M, et al. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections [J]. APMIS, 2015, 123(9): 740-748.
- [12] Murphy EJ. Blood-brain barrier and brain fatty acid uptake: role of arachidonic acid and PGE2 [J]. J Neurochem, 2015, 135(5): 845-848.
- [13] Gbel T, Schadewaldt-Tümmers J, Greiner L, et al. Transient elastography improves detection of liver cirrhosis compared to routine screening tests [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(3): 953-960.
- [14] Zeng F, Wei H, Yeoh E, et al. Inflammatory markers of CRP, IL6, TNF α , and soluble TNFR2 and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis of prospective studies [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016, 25(8): 1231-1239.
- [15] 张鞠玲, 耿伟, 崔恩博, 等. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎病原学特征分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(3): 407-412.
- [16] Guo SY, Zhou Y, Hu QF, et al. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis [J]. Am J Med Sci, 2015, 349(6): 499-504.