

· 临床研究 ·

肝硬化并发 SBP 患者腹水中脂多糖结合蛋白的变化及意义

罗玉兰¹, 陈伟庆^{1△}, 翁亚光²

(1. 重庆医科大学附属第二医院消化内科 400010; 2. 重庆医科大学检验系 400016)

摘要:目的 探讨脂多糖结合蛋白(LBP)浓度对肝硬化患者并发自发性细菌性腹膜炎(SBP)的诊断价值。方法 64例肝硬化腹水患者,其中肝硬化合并SBP 28例(A组),非感染性肝硬化 36例(B组)。以酶联免疫吸附法(ELISA)法测定两组患者腹水中LBP浓度,同时完成腹水常规、血常规、肝功能、凝血象及腹部B超检查。结果 A组LBP浓度与白细胞计数均明显高于B组($P < 0.05$),LBP浓度、白细胞计数的试者工作特征(ROC)曲线下面积分别为0.820、0.757,LBP浓度检测和白细胞计数对SBP诊断的灵敏性分别为75.00%和67.90%。结论 LBP浓度检测对肝硬化患者并发SBP有一定的诊断价值。

关键词:肝硬化;腹水;自发性细菌性腹膜炎;脂多糖结合蛋白

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.32.028

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)32-3283-02

Change and significance of lipopolysaccharide binding protein in the ascites of cirrhotic patients complicated with spontaneous bacterial peritonitis

Luo Yulan¹, Chen Weiqing^{1△}, Weng Yaguang²

(1. Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To detect the concentration of ascitic fluid lipopolysaccharide binding protein(LBP) in cirrhotic patients complicated with spontaneous bacterial peritonitis(SBP). **Methods** 64 cases of cirrhotic patients were divided into two groups of group A(28 cirrhotic patients complicated with SBP) and group B(36 non-infectious cirrhotic patients). The concentration of LBP was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The examinations of ascites culture, the blood routine, liver functions, coagulogram and abdominal ultrasonic were all taken in our hospital. **Results** The concentration LBP and leukocyte count in group A were significantly higher than those in B group ($P < 0.05$). Area under receiver operating characteristic(ROC) curves of concentration of LPB and and leukocyte count were 0.820 and 0.757, respectively. The diagnostic sensitivity of concentration of LBP and and leukocyte count count were 75.00% and 67.90%, respectively. **Conclusion** The concentration of LBP has some certain significance to diagnose SBP in cirrhotic patients.

Key words: liver cirrhosis; ascites; spontaneous bacterial peritonitis; lipopolysaccharide binding protein

细菌内毒素——脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是炎症反应的促发剂^[1-2],脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)是LPS发挥生物学作用的重要载体,LPS的刺激使LBP表达增加,LBP的水平可反映内毒素所致的炎症反应程度^[3],LBP在致炎因素作用下可升高50~100倍^[4-5],并可在血清、腹水中检测到LBP^[3]。Albill等^[6]研究发现患者出现肝硬化腹水时血清LBP升高,认为血清LBP可以作为评价肝硬化腹水患者发生感染风险的一个有价值的标志物。但目前未见进一步的研究揭示LBP在自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)腹水与非感染性腹水之间的差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为本院2010年5~8月确诊的肝硬化腹水住院患者。共64例患者纳入研究,其中男50例,女14例;年龄31~83岁。将64例肝硬化腹水患者分为A、B两组,A组为肝硬化合并SBP患者组28例,男19例,女9例;平均年龄51岁;其中乙型肝炎后肝硬化19例,自身免疫性肝硬化2例,肝硬化并肝癌2例,酒精性肝硬化1例,乙型肝炎肝硬化并酒精性肝硬化4例。B组为非感染性肝硬化腹水患者36例,男31例,女5例;平均年龄52岁;其中乙型肝炎肝硬化26例,酒精性肝硬化4例,乙型肝炎肝硬化合并酒精性肝硬化1例,

肝硬化合并肝癌2例,隐源性肝硬化2例,胆汁淤积性肝硬化1例。排除标准:近期内有腹腔感染或其他部位有感染者及近2周内服用肠道非吸收抗生素者。诊断标准:SBP诊断按2000年国际腹水学会(IAC)SBP的诊断标准^[7],以及按2010年欧洲肝病学会肝硬化腹水临床实践指南^[8]。

1.2 仪器 血常规由本院检验科 sysmex XT-2000i 血常规仪及配套原装试剂盒检测,凝血功能由本院检验科 stago-compact 凝血功能分析仪及配套原装试剂盒检测,肝功能由本院检验科日立7600X 肝功分析及麦克斯逊肝功试剂盒检测,用GE proseries 200 超声仪对患者脾脏大小进行测定。

1.3 腹水标本的收集方法 因肝硬化腹水入院的患者在使用抗生素前行腹腔穿刺术,穿刺后立即在床旁用血培养瓶留取腹水(每瓶10 mL),进行细菌检测;另取1瓶(5 mL)置-20℃冰箱储存,统一检测LBP含量;最后2瓶(每瓶50 mL)进行常规检查,常规检查由本院检验医师人工进行腹水白细胞计数,若腹水白细胞计数大于 $300 \times 10^6 / L$ 则进行细胞分类;采用比密计测定腹水比重;采用李凡它蛋白定性试验检测蛋白。

1.4 腹水LBP水平测定 应用丹麦 Hytest 生物技术公司的人LBP检测试剂盒(由上海西唐生物科技有限公司提供),以酶联免疫吸附法(ELISA)检测腹水LBP水平。

表 1 两组肝硬化患者的一般临床资料比较

检测指标	A 组(n=28)	B 组(n=36)	P
外周血白细胞($\times 10^9/L$)	6.35 \pm 3.52	5.08 \pm 3.55	0.162
外周血中性粒细胞比(%)	77.72 \pm 11.65	72.04 \pm 10.75	0.051
血清胆红素($\mu\text{mol/L}$)	58.20(24.40~130.07)	46.75(23.40~116.95)	0.715
血清清蛋白(g/L)	28.50 \pm 7.05	29.35 \pm 5.49	0.589
谷丙转氨酶(U/L)	30.50(16.50~113.75)	33.50(23.00~70.25)	0.249
谷草转氨酶(U/L)	60.50(29.00~197.50)	72.50(38.25~124.50)	0.230
凝血酶原活动度(%)	60.75 \pm 26.05	67.03 \pm 20.65	0.286
腹水比重	1.01 \pm 0.01	1.01 \pm 0.00	0.214
脾脏长度(cm)	14.02 \pm 2.13	13.56 \pm 1.74	0.340
脾脏厚度(cm)	5.27 \pm 1.03	5.07 \pm 1.10	0.467
病程(年)	2.00(0.72~10.20)	2.00(0.29~5.00)	0.636
肝功 Child-Pugh 分级(A/B/C 级, n)	0/7/21	0/9/27	—

—:表示未作此项比较。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学处理,所有数据均进行正态性检验,正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组均数比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(百分位数)表示,采用非参数检验的独立样本检验。腹水 LBP 水平及腹水白细胞计数诊断效能分析采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较 A、B 组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者患者 LBP 浓度、白细胞计数及腹水细菌培养情况分析 A 组患者腹水 LBP 浓度与白细胞计数均明显高于 B 组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者腹水 LBP 浓度、白细胞计数及细菌培养比较

组别	n	LBP 浓度 (mg/L)	白细胞计数 ($\times 10^6/L$)	腹水细菌培养 (阳性/阴性)
A 组	28	9.01 \pm 3.05**	315.00**	4/28
B 组	36	5.70 \pm 2.83	160.00	0/36

** : $P < 0.05$,与 B 组比较。

2.3 LBP 浓度与白细胞计数的 ROC 曲线分析 腹水 LBP 浓度与白细胞计数 ROC 曲线下面积分别为 0.820 和 0.757, LBP 浓度检测对 SBP 诊断的灵敏性为 75.00%,特异性为 83.30%,阳性预测值为 0.818,阴性预测值为 0.769;白细胞计数对 SBP 诊断的灵敏性为 67.90%,特异性为 69.40%,阳性预测值为 0.689,阴性预测值为 0.684。

3 讨 论

SBP 是肝硬化腹水患者常见并发症,但国内目前尚没有肝硬化腹水处理临床实践指南,目前临床上 SBP 的诊断主要依靠诊断性腹水穿刺检查。腹水白细胞计数是诊断 SBP 的敏感性指标,但大部分 SBP 患者全身反应差、症状不典型,同时常伴不同程度脾亢。腹水量大,将炎性渗出液稀释,加上临床实际中抗生素的滥用及腹水中红细胞和其他有形成分的影响,使

得腹水白细胞计数的敏感性受到干扰,不能准确地反映腹水感染情况。SBP 主要是由于肠道细菌过度繁殖、肠道细菌易位、LPS 进入腹腔等因素所致。Ubenauf 等^[9] 研究也发现随 LPS 浓度增高,机体 LBP 浓度表达也相应增加,二者呈明显正相关。但目前未见有关肝硬化 SBP 腹水中 LBP 浓度变化及意义的进一步研究。

本研究 A 组 LBP 浓度与白细胞计数均明显高于 B 组($P < 0.05$), LBP 浓度、白细胞计数的 ROC 曲线下面积分别为 0.820、0.757, LBP 浓度检测和白细胞计数对 SBP 诊断的灵敏性分别为 75.00% 和 67.90%。

本文中 LBP 浓度检测对 SBP 的阳性预测值较低,这可能与临床诊断 SBP 的样本量少有关,可进一步加大样本量,并同时结合检测血清 LBP 浓度进行比较,以进一步完善研究。

综上所述,腹水 LBP 浓度与腹水白细胞计数相比可获得对 SBP 诊断更高灵敏性和特异性,可为制定肝硬化腹水指南提供有用的证据,以利于早诊断、早治疗,提高 SBP 的治疗水平,减少晚期肝病住院率和病死率。

参考文献:

- [1] Kogut MH, He H, Kaiser P. Lipopolysaccharide binding protein/CD14/TLR4-dependent recognition of salmonella LPS induces the functional activation of chicken heterophils and up-regulation of pro-inflammatory cytokine and chemokine gene expression in these cells[J]. Anim Biotechnol, 2005, 16(2):165-181.
- [2] Sigurdardottir T, Andersson P, Davoudi M, et al. In silico identification and biological evaluation of antimicrobial peptides based on human cathelicidin LL-37[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(9):2983-2989.
- [3] Kitz R, Rose MA, Borgmann A, et al. Systemic and bronchial inflammation following LPS inhalation in asthmatic and healthy subjects[J]. Endotoxin Res, 2006, 12(6):367-374.
- [4] Cunningham SC, Malone DL, Bochicchio (下转第 3286 页)

能。有大量文献研究了 SPN 的 CT 影像学特征,纯毛玻璃样 SPN 被确诊为肺癌的可能性为 59%~73%。

对 SPN 应积极采取手术治疗为主的方式。由于本病的恶性变比率不低,在本组中为 58.04%,所以一经发现建议尽早手术。一组基于循证医学证据的资料显示,SPN 病灶直径增大,其为恶性的可能性也在增大^[8]。即使是良性病变,也是外科治疗的适应证。炎性假瘤和肺结核球均有发展成马乔林溃疡的可能。有研究报道 SPN 患者发生肺癌的危险性可高达一般人群的 2.5 倍以上^[9]。肺癌是目前死亡率最高的恶性肿瘤,但在早期肺癌经过合理的治疗,其 5 年生存率可提高到 80%以上^[10-11]。发现 SPN 后能高度重视,积极治疗,对提高肺癌治愈率、改善预后意义重大。

手术可分为常规开胸手术和胸腔镜手术两种。目前的临床发展趋势,胸腔镜手术逐渐成为主要治疗方式。术式主要是肺叶切除及肺楔形切除。手术方式的选择大多需要根据术中的快速病理检查来决定。手术中首先进行探查,了解结节的位置及深浅、局部有无胸膜皱缩等因素,楔形切除后送快速病理,若良性则治疗结束,恶性者需进行肺叶切除,对肺功能不能耐受肺叶切除及高龄患者可考虑仅进行楔形切除。

相对于传统开胸手术而言,胸腔镜手术具有创伤小、恢复快、住院时间短等特点,在 SPN 的诊断和治疗中发挥了越来越重要的作用,能最大限度消除患者的恐惧心理,减少手术所带来的创伤^[12-13],是治疗此类疾病的理想方法。对年龄大、心肺功能差,不能耐受常规开胸的患者,尤其适合。

综上所述,对于 SPN 要争取早发现、早治疗,不主张保守观察,以免误诊。微创的胸腔镜手术是诊断和治疗的理想方式。

参考文献:

[1] Jeong YI, Lee KS, Solitary pulmonary nodules: detection, characterization, and guidance for further diagnostic workup and treatment[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 188(1):57-68.

[2] 陈瑞民,邱日升. 恶性孤立性肺结节 3 例 CT 征象分析[J]. *海南医学*, 2008, 19(7):112-113.

[3] 范朝晖,许林. 肺孤立性结节 117 例临床分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2008, 3(11):1018-1021.

[4] 丁毅,张镭,钱晓军,等. 64 排螺旋 CT 灌注成像在孤立性肺结节鉴别诊断中的应用[J]. *中国医学影像技术*, 2007, 23(2):214-218.

[5] 周康荣. 胸部颈面部 CT[M]. 2 版. 上海:上海医科大学出版社, 1996:38-59.

[6] Glen A. Management of solitary pulmonary nodules[J]. *Postgrad Med*, 1997, 101:145-150.

[7] 刘进康,夏宁等. 螺旋 CT 动态增强扫描对良恶性结节的鉴别[J]. *中华现代影像学杂志*, 2005, 2(8):695-695.

[8] Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, et al. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules; when is it lung cancer ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2007, 132(3):S94-107.

[9] 王雪松,许传伦. 肺结核合并肺癌 38 例临床分析[J]. *职业与健康*, 2004, 12(20):218.

[10] Vazquez M, Carter D, Brambillac E, et al. Solitary and multiple resected adenocarcinomas after CT screening for lung cancer: histopathologic features and their prognostic implications[J]. *Lung Cancer*, 2009, 64(2):148-154.

[11] Varoli F, Vergani C, Caminiti R, et al. Management of solitary pulmonary nodule[J]. *Eur J Cardiothoracic Surg*, 2008, 33(3):461-465.

[12] 刘彦国,王俊,刘军,等. 电视胸腔镜手术在肺周围型小结节病变诊断与治疗中的应用[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2003, 10(1):71-73.

[13] 支修益,陈东红. 非小细胞肺癌外科治疗现状和进展[J]. *首都医科大学学报*, 2009, 30(3):298-295.

(收稿日期:2011-05-31 修回日期:2011-06-27)

(上接第 3284 页)

GV, et al. Serum lipopolysaccharide-binding protein concentrations in trauma victims [J]. *Surgical infections*, 2006, 7(3):251-261.

[5] Watkin RW, Harper LV, Vernallis AB, et al. Proinflammatory cytokines IL6, TNF-alpha, IL1beta, procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reaction protein in infective endocarditis[J]. *Infect*, 2007, 55(3):220-225.

[6] Albillos A, de-la-Hera A, Alvarez-Mon M. Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites [J]. *Lancet*, 2004, 363(9421):1608-1610.

[7] 郭利民,张萍. 自发性腹膜炎的治疗[J]. *感染病杂志*, 2006, 4(2):78-80.

[8] Gines P, Angeli P, Lenz K, et al. 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.

[9] Ubenauf KM, Krueger M, Henneke P, et al. Lipopolysaccharide binding protein is a potential marker for invasive bacterial infections in children [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26(2):159-162.

(收稿日期:2011-05-09 修回日期:2011-07-12)