

• 论 著 •

利用 ROC 曲线分析 PCT 对肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎的诊断价值*

吴学朕¹, 王永良², 罗浩元³, 刘 露^{1△}

(1. 广东省惠州市中心人民医院 516001; 2. 广东省惠州市龙门县人民医院 516800;

3. 广东省惠州市第一人民医院 516003)

摘要:目的 评估血清降钙素原(PCT)在诊断肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎患者中的价值。方法 按照是否并发自发性细菌性腹膜炎(SBP),将肝硬化患者分为非 SBP 组和并发 SBP 组,普通肝炎患者为对照组,分别检测比较各组血清 PCT、C 反应蛋白(CRP)和白细胞介素 6(IL-6)的表达水平,绘制 ROC 曲线评估各指标的诊断效能。结果 并发 SBP 组患者血清 PCT、CRP 和 IL-6 水平明显高于非 SBP 组和普通肝炎组,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。ROC 曲线分析表明,PCT 在最佳临界值为 0.51 ng/mL 时对肝硬化 SBP 的诊断价值优于 CRP 和 IL-6,PCT 在并发 SBP 组、非 SBP 组与普通肝炎组中诊断肝硬化 SBP 的敏感性为 62.68%,特异性为 76.59%,准确性为 80.01%。结论 血清 PCT 对肝硬化并发 SBP 的早期诊断具有重要价值。

关键词:肝硬化; 腹膜炎; 降钙素原; C 反应蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.14.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)14-1928-03

Diagnosis value of PCT in patients with liver cirrhotoses complicating spontaneous bacterial peritonitis analyzed by ROC curve*

WU Xuezheng¹, WANG Yongliang², LUO Haoyuan³, LIU Lu^{1△}

(1. Huizhou Municipal Central Hospital, Huizhou, Guangdong 516001, China; 2. People's Hospital of Longmen County, Huizhou, Guangdong 516800, China; 3. Huizhou municipal First People's Hospital, Huizhou, Guangdong 516003, China)

Abstract: Objective To evaluate the value of serum procalcitonin (PCT) in the diagnosis of liver cirrhosis complicating spontaneous bacterial peritonitis (SBP). **Methods** The patients with cirrhosis were divided into non-SBP group and complicating SBP group according to whether complicating SBP, and the patients with common hepatitis served as the control group. Serum expression levels of PCT, CRP and IL-6 were detected by electrochemoluminescence and Immunoturbidimetry methods. The receiver operating characteristic curve (ROC) curve was drawn for evaluating the diagnostic efficiency of each indicator. **Results** The levels of serum PCT, CRP and IL-6 in the complicating SBP group were significantly higher than those in the non-SBP group and control group, the differences were statistically significant ($P < 0.01$); The ROC curve analysis showed that the diagnostic value of PCT at the optimum threshold value of 0.51 ng/mL for diagnosing cirrhosis complicating SBP was superior to CRP and IL-6, the sensitivity of serum PCT for diagnosing SBP in 3 groups was 62.68%, the specificity was 76.59% and the accuracy was 80.01%. **Conclusion** The serum PCT level has an important value for the early diagnosis of liver cirrhosis complicating SBP.

Key words: liver cirrhosis; peritonitis; calcitonin; C reactive protein

自发性细菌性腹膜炎(SBP)是肝硬化腹腔积液患者主要的并发症,发生率占肝硬化住院患者的 12%~26%。SBP 极易并发全身炎症反应综合征(SIRS),进而导致多器官功能障碍综合征(MODS),是患者死亡的主要原因之一,病死率高达 50%~70%。早期、正确的诊断并使用有效的抗生素治疗是降低这一疾病病死率的关键。因此,寻求肝硬化腹腔积液并发 SBP 的早期快速、有效诊断指标就显得至关重要。血清降钙素原(PCT)是近年来已被证实能够早期诊断细菌性感染的有效指标,其敏感性、特异性均优于传统的炎症指标。研究显示,连续监测 PCT 浓度对 SIRS、MODS 患者的预后具有重要临床价值^[1-3]。本研究对 128 例肝硬化腹腔积液患者进行血清 PCT、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6)检测并与细菌培养结果比较,以期对 SBP 患者早期诊断提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2012 年 1 月至 2015 年 3 月收治的肝硬化患者 116 例,分为非 SBP 组和并发 SBP 组,非 SBP 组患

者 52 例,男 29 例,女 23 例,平均(52.8±12.5)岁;并发 SBP 组患者 64 例,男 38 例,女 26 例,平均(56.2±11.5)岁。根据临床症状、实验室检查和腹腔积液细菌培养诊断 SBP,SBP 参考肝硬化腹腔积液并发自发性细菌性腹膜炎的诊断参考标准^[4]。另选同期普通肝炎患者 50 例(普通肝炎组)作为对照,男 31 例,女 19 例,平均(56.2±9.3)岁。3 组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 血清 PCT 检测采用电化学发光法(Roche Elecsys BRAHMS PCT 试剂盒),CRP 检测采用免疫比浊法测定(Roche CRP 试剂盒),IL-6 采用电化学发光法(Roche IL-6 试剂盒)。均采用原装配套校准品及试剂盒并严格按照仪器及试剂盒使用说明操作。细菌培养诊断采用法国梅里埃公司 VITEK2-compact 全自动细菌鉴定及药敏检测系统。

1.3 统计学处理 实验数据统计应用 SPSS13.0 软件进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用两样本均数 t 检验及配对 t 检验进行组间比较;应用 ROC 曲线评价诊断效能, $P < 0.05$ 为差异

* 基金项目:广东省惠州市科技计划资助项目(0039095150322047)。

作者简介:吴学朕,男,主管检验技师,主要从事免疫和生化检验研究。△ 通讯作者,E-mail:2102987@163.com。

有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 PCT、CRP、IL-6 表达水平比较 肝硬化 SBP 组、肝硬化非 SBP 组和普通肝炎组各组 PCT、CRP、IL-6 测定值比较,见表 1。与普通肝炎组比较,并发 SBP 组患者 PCT、CRP、IL-6 值均升高($P<0.01$);并发 SBP 组患者与非 SBP 组患者比较,PCT、CRP、IL-6 值差异亦有统计学意义($P<0.01$);而非 SBP 组患者与普通肝炎组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 PCT 对肝硬化合并 SBP 诊断价值评价 在肝硬化并发 SBP 组中对 PCT、CRP 和 IL-6 进行 ROC 曲线分析,PCT、CRP 和 IL-6 水平曲线下面积(AUC)分别为 0.88(95%CI:0.73~0.85)、0.83(95%CI:0.83~0.91)和 0.76(95%CI:0.79~

0.87),最佳界值 PCT 为 0.51 ng/mL,CRP 为 15.64 mg/L,IL-6 为 48.73 pg/mL。不同人群中,PCT 对肝硬化并发 SBP 的鉴别诊断的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值,见表 2。

表 1 并发 SBP 组、非 SBP 组和普通肝炎组 PCT、CRP、IL-6 测定结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	PCT(ng/mL)	CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)
并发 SBP 组	0.72±0.47*#	18.36±15.82*#	61.42±31.76*#
非 SBP 组	0.21±0.23	5.31±4.27	25.85±18.54
普通肝炎组	0.19±0.06	4.42±3.61	23.74±17.52

注:与普通肝炎组比较,* $P<0.01$;与非 SBP 组比较,# $P<0.01$ 。

表 2 PCT 在不同人群中诊断肝硬化并发 SBP 的效能(%)

人群	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确性
并发 SBP 组 vs. 普通肝炎组	94.24	78.84	87.53	65.28	78.52
并发 SBP 组 vs. 非 SBP 组	76.32	93.83	72.81	60.72	64.67
并发 SBP 组 vs. 非 SBP 组+普通肝炎组	62.68	76.59	83.17	63.93	80.01

3 讨 论

肝硬化是临床常见的慢性进行性肝病,由一种或多种病因长期或反复作用形成的弥漫性肝损害,在我国大多数为肝炎后肝硬化^[5]。早期由于肝脏代偿功能较强可无明显症状,后期则以肝功能损害和门脉高压为主要表现,并有多系统受累,晚期常出现上消化道出血、肝性脑病、继发感染、脾功能亢进、腹腔积液、癌变等并发症。肝硬化最常见的并发症为 SBP,大多数临床症状表现中无明显变化只有腹腔积液变化,这给 SBP 的早期诊断带来困难和挑战^[6]。目前临床主要依靠腹腔积液穿刺细菌培养和腹腔积液白细胞计数来诊断 SBP,但均存在不足。如腹腔积液细菌培养存在周期长,培养阳性率低,假阳性高等缺点。腹腔积液白细胞计数则由于 SBP 患者全身反应差,白细胞计数变化不大或腹腔积液稀释炎性渗出液而导致白细胞计数出现较大误差^[7]。

目前,许多学者认为血清 PCT 是最有前途的感染标志物,它是降钙素的前体,无激素活性,在健康个体中的浓度非常低(<0.1 ng/mL),并且非常稳定,半衰期为 20~24 h。细菌感染后,PCT 水平 2~3 h 开始上升,6~8 h 急剧升高,12~48 h 到达峰值并维持该水平,PCT 水平变化与感染严重程度密切相关,PCT 水平越高,表明机体受感染的程度越严重;当抗感染治疗有效时,PCT 水平明显下降^[8]。内毒素是导致血清中 PCT 升高的主要原因,病毒性感染、自身免疫和肿瘤不会导致血清 PCT 水平的升高,PCT 是鉴别诊断细菌和非细菌性感染性疾病的有效指标,具有高敏感性和特异性,还对是否选择使用抗菌药物具有指导作用,可减少滥用抗菌药物,降低细菌耐药性发生概率,减轻患者经济负担。PCT 水平在机体感染早期即可升高,在经过治疗后其浓度会下降,这对患者的早期诊断和预后具有重要意义。IL-6 主要由单核巨噬细胞、T 细胞核成纤维细胞合成,212 个氨基酸组成的多功能糖蛋白,一般在机体感染后炎症反应早期释放。IL-6 在血中代谢较慢、容易检测。研究表明 IL-6 水平持续升高提示患者多脏器功能不全的概率和病死率都明显增加^[9]。CRP 是由肝实质细胞产生的

一种急性时相蛋白,在炎症、组织损伤和恶性肿瘤等多种病症时都会升高,在病情缓解和消退后逐渐恢复,但 CRP 的特异性较差^[10]。

有研究报道连续监测 PCT 浓度对重度 SIRS、MODS 患者的预后判断具有指导意义^[11],且血清 PCT 检测有助于提高 SBP 的诊断特异度^[12]。本研究中,并发 SBP 组患者血清 PCT、CRP 和 IL-6 水平明显高于非 SBP 组和普通肝炎组,差异具有统计学意义($P<0.01$)。PCT 在最佳临界值为 0.51 ng/mL 时对肝硬化 SBP 的诊断价值优于 CRP 和 IL-6,ROC 曲线分析表明 PCT 在并发 SBP 组、非 SBP 组与普通肝炎组中诊断肝硬化并发 SBP 具有实用价值,且敏感度、特异度较为理想,表明血清 PCT 对肝硬化 SBP 的早期诊断具有重要的临床意义。

参考文献

[1] Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis: a historical perspective[J]. J Hepatol, 2004, 41(4): 522-557.
[2] Ghassemi S, Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2007, 21(1): 77-93.
[3] 徐晓光,蔡洪培. 肝硬化合并自发性腹膜炎研究进展[J]. 胃肠病学, 2002(6): 376-378.
[4] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 40(6): 324-329.
[5] 陆天雨,杨大明,徐克成. 自发性细菌性腹膜炎研究进展[J]. 新医学, 2011, 42(4): 272-275.
[6] Such J, Francés R, Muñoz C, et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites [J]. Hepatology, 2002, 36(1): 135-141.
[7] Cholongitas E, Papatheodoridis GV, (下转第 1932 页)

究发现,肺腺癌患者血清 VEGF-C 水平与淋巴结转移率呈正相关,区域淋巴结转移的程度越高,患者血清 VEGF-C 水平也越高。王新玲等^[15]研究结果显示,宫颈癌患者血清 VEGF-C 表达水平与临床分期、肿瘤大小及淋巴结转移呈显著正相关。

β 2-MG 是一种从肾小管蛋白尿中分离的由 100 个氨基酸残基组成的蛋白质,人体的有核细胞能不同程度地产生 β 2-MG。健康人 β 2-MG 释放和合成速率非常恒定,血清中 β 2-MG 水平较低。研究显示,卵巢癌患者血液中 β 2-MG 水平明显高于卵巢良性肿瘤患者及健康人,卵巢癌Ⅲ、Ⅳ期患者血、尿 β 2-MG 水平的比值大于卵巢癌Ⅰ、Ⅱ患者^[16]。

本研究结果显示,试验组血清 CA125、VEGF-C、 β 2-MG 水平显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$),试验组中 29 例卵巢癌腹膜后淋巴结转移阳性者血清 CA125、VEGF-C、 β 2-MG 水平升高更加显著,与对照组比较,差异也有统计学意义($P<0.01$)。提示随着血清 CA125、VEGF-C、 β 2-MG 水平的升高,卵巢癌腹膜后淋巴结转移的发生率也提高。联合检测血清 VEGF-C、 β 2-MG、CA125,对卵巢癌腹膜后淋巴结转移的诊断灵敏度、特异度、准确率分别为 95.8%、97.3%、98.5%。

综上所述,CA125、VEFG-C、 β 2-MG 与卵巢癌腹膜后淋巴结转移有关,联合检测血清 CA125、VEFG-C、 β 2-MG 水平有助于早期诊断卵巢癌腹膜后淋巴结转移,为卵巢癌患者实施选择性淋巴结清扫术提供依据,有利于患者的治疗与预后。

参考文献

[1] 左双燕,阳赣萍,胡方祥,等.联合检测 CA125 CA199 和 CEA 对卵巢癌诊断价值的 Meta 分析[J].中国肿瘤临床,2012,39(5):263-268.

[2] 易琳,黄学梅,刘预,等.CA125、CA199、CEA 联合检测在卵巢癌诊断中的应用[J].重庆医学,2012,41(32):3372-3374.

[3] 侯娟娟,虎淑妍,刘婷婷,等.血清肿瘤标志物在卵巢癌早期诊断中的临床价值[J].中国免疫学杂志,2014(8):1101-1104.

[4] 蒋玉萍,吴小华,邢邯英,等.趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4 对卵巢上皮性癌细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响[J].中华妇产科杂志,2007,42(6):403-407.

[5] 廖玲,张志成.3 种肿瘤标志物的联合检测在恶性肿瘤诊断中的价值[J].现代医药卫生,2014,30(1):14-16.

[6] Kim HS, Park NH, Chung HH, et al. Significance of pre-operative serum CA-125 levels in the prediction of lymph

node metastasis in epithelial ovarian cancer[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2008, 87(11): 1136-1142.

[7] Kawakami M, Yanai Y, Hata F, et al. Vascular endothelial growth factor C promotes lymph node metastasis in a rectal cancer orthotopic model[J]. Surg Today, 2005, 35(2): 131-138.

[8] 范准,尚教慧,杨树才,等. Smad4 的表达与卵巢癌淋巴管生成及淋巴结转移之间的关系[J].解剖科学进展,2013,19(1):1-4.

[9] Nishida N, Yano H, Komai K, et al. Vascular endothelial growth factor C and vascular endothelial growth factor receptor 2 are related closely to the prognosis of patients with ovarian carcinoma[J]. Cancer, 2004, 101(6): 1364-1374.

[10] Vihinen PP, Hilli J, Vuoristo MS, et al. Serum VEGF-C is associated with metastatic site in patients with malignant melanoma. [J]. Acta Oncol, 2007, 46(5): 678-684.

[11] Xu TW, Chen DD. Serum vascular endothelial growth factor-C and vascular endothelial growth factor level in patients with colorectal carcinoma and clinical significance [J]. J Huazhong Univ Sci Technol, 2006, 26(3): 329-331.

[12] Tamura M, Oda M, Matsumoto I, et al. The combination assay with circulating vascular endothelial growth factor (VEGF)-C, matrix metalloproteinase-9, and VEGF for diagnosing lymph node metastasis in patients with non-small cell lung cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2004, 11(11): 928-933.

[13] Kimura H, Kato HN, Inose T, et al. Preoperative serum vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) levels predict recurrence in patients with esophageal cancer. [J]. Anticancer Res, 2008, 28(1A): 165-169.

[14] 段林灿,李高峰,黄云超,等.血清 VEGF-C 和肺腺癌淋巴结转移的关系[J].现代预防医学,2009,36(1):164-165.

[15] 王新玲,葛崇华,黄艳春,等.血清 VEGF-C 在新疆维吾尔族妇女宫颈上皮内瘤变及宫颈鳞癌中的表达及意义[J].中国妇幼保健,2011,26(1):112-114.

[16] 徐晓宏,张伟,王立新. β 2-微球蛋白检测与卵巢癌相关性的研究[J].中国实验诊断学,2011,15(8):1328-1330.

(收稿日期:2016-01-06 修回日期:2016-03-19)

(上接第 1929 页)

Lahanas A, et al. Increasing frequency of Gram-positive bacteria in spontaneous bacterial peritonitis [J]. Liver Int, 2005, 25(1): 57-61.

[8] Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future[J]. BMC Med, 2011, 9(1): 1-9.

[9] Khassawneh M, Hayajneh WA, Kofahi H, et al. Diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6 and immunoglobulin M[J]. Scand J Immunol, 2007, 65(2): 171-175.

[10] 武建国. 正确地解读 CRP[J]. 临床检验杂志, 2005, 23(5): 321-323.

[11] Vincent JL, Van Nuffelen M, Lelubre C. Host response biomarkers in sepsis: the role of procalcitonin[J]. Methods Mol Biol, 2015, 1237: 213-224.

[12] 刘丹,朱清静,万十千,等.血清降钙素原联合 C-反应蛋白检测诊断肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎价值探讨[J].实用肝脏病杂志,2015,18(1):80-81.

(收稿日期:2016-02-05 修回日期:2016-04-15)