

其他消化系疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002114

腹水前列腺素 E2 在诊断自发性腹膜炎和预测住院死亡率中的价值研究

罗俊力, 伍先梅, 张 雨, 黄文祥, 贾 蓓

(重庆医科大学附属第一医院感染科、重庆市传染病寄生虫病学重点实验室, 重庆 400016)

【摘要】目的:探索腹水前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 水平在诊断自发性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, SBP) 和预测住院死亡率中的价值。**方法:**纳入 2016 年 8 月至 2018 年 2 月入住重庆医科大学附属第一医院的失代偿期肝硬化伴腹水患者, 收集患者人口学资料及实验室检查结果, 收集腹水标本并采用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测量腹水中的 PGE2 浓度。采用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线) 分析腹水 PGE2 诊断 SBP 的灵敏度及特异度, 单因素和多因素 logistic 回归分析对腹水 PGE2 预测住院死亡率进行分析。**结果:**共纳入 193 例肝硬化伴腹水患者, 30 例 (15.5%) 诊断为 SBP。SBP 患者组的腹水 PGE2 水平为 32.77 (26.05~39.68) pg/mL, 明显低于非 SBP 患者组的腹水 PGE2 水平的 49.72 (37.35~55.14) pg/mL。ROC 分析中, 腹水 PGE2 的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.80, 分界值为 40.30 pg/mL, 灵敏度为 93.3%, 特异度为 58.3%。腹水 PGE2 $\leq$ 32.88 pg/mL 为失代偿期肝硬化患者住院死亡率的预测因子 ($OR=7.690$, 95%CI=2.357~25.088, $P=0.001$)。**结论:**腹水 PGE2 水平可作为诊断 SBP 和预测失代偿期肝硬化患者住院死亡率有价值的生物标志物。

【关键词】肝硬化; 自发性腹膜炎; 住院死亡率; 前列腺素 E2

【中图分类号】R575

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-02-26

Value of prostaglandin E2 level in peritoneal fluid in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis and prediction of in-hospital mortality

Luo Junli, Wu Xianmei, Zhang Yu, Huang Wenxiang, Jia Bei

(Infectious Department of Diseases, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

Key Laboratory of Infectious and Parasitic Diseases in Chongqing)

【Abstract】Objective: To explore the value of prostaglandin E2 (PGE2) level in peritoneal fluid in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis (SBP) and prediction of in-hospital mortality. **Methods:** Patients with decompensated cirrhosis and ascites admitted to The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from August 2016 to February 2018 were enrolled. Patients' demographic information and laboratory test results were collected. Peritoneal fluid samples were collected, and the PGE2 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The sensitivity and specificity of PGE2 level in the diagnosis of SBP were analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to evaluate the predictive value of PGE2 level for in-hospital mortality. **Results:** A total of 193 patients with liver cirrhosis and ascites were enrolled, and 30 (15.5%) of them were diagnosed with SBP. The SBP group had a significantly lower PGE2 level than the non-SBP group [32.77 (26.05~39.68) pg/mL vs. 49.72 (37.35~55.14) pg/mL]. The ROC analysis showed that in the diagnosis of SBP, PGE2 level in peritoneal fluid had an area under the ROC curve of 0.80, and had a sensitivity of 93.3% and a specificity of 58.3% at a cut-off value of 40.30 pg/mL. Peritoneal fluid PGE2 $\leq$ 32.88 pg/mL was a predictor of in-hospital mortality in patients with decompensated cirrhosis

($OR=7.690$, 95%CI=2.357~25.088, $P=0.001$). **Conclusion:** PGE2 level in peritoneal fluid can be used as a valuable biomarker for the diagnosis of SBP and the prediction of in-hospital mortality in patients with decompensated cirrhosis.

【Key words】 cirrhosis; spontaneous bacterial peritonitis; in-hospital mortality; prostaglandin E2

作者介绍: 罗俊力, Email: junliluo@hotmail.com,

研究方向: 肝硬化和细菌感染。

通信作者: 贾 蓓, Email: beijia2008@yeah.net。

基金项目: 重庆市卫健委中青年医学高端人才资助项目 (编号: 2018GDRC002)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190507.1527.005.html> (2019-05-08)

自发性细菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, SBP) 是肝硬化失代偿期患者最常见的感染^[1]。SBP 可导致肝硬化迅速进展, 出现肝功能衰竭、肝性脑病、肾功能衰竭、出血、凝血功能障碍, 是一种严重并且易复发的失代偿期肝硬化并发症。SBP 的发生率为 10%~30%^[2-3], 住院期间的死亡率为 10%~32%^[4-5], 其症状和体征在不同患者之间差异很大, 有的出现系统性炎症反应, 有的出现肝功能恶化, 有的出现肝性脑病, 有的出现消化道出血, 有的甚至没有任何症状出现^[6]。SBP 的诊断依赖腹水多形核白细胞 (polymorphonuclear leukocytes, PMN) 计数和腹水细菌培养阳性^[2]。早期抗生素的使用对改善患者预后和提高患者生存率非常重要^[7]。腹水 PMN 计数由手工操作, 其结果的判断跟操作员的经验有关, 质量控制难以掌控, 易导致诊断的失误和延迟^[8]。由于腹水中微生物浓度低、微生物生长条件苛刻、抗菌药物的不规范使用等原因使得腹水培养的阳性率小于 40%^[9]。另外, 常见的急性炎症期蛋白标志物如 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、降钙素原 (procalcitonin, PCT) 等对肝硬化患者 SBP 感染的界限值在既往研究中波动较大, 可靠性不高^[10-12]。因此, 寻找新的易操作且耗时短的指标诊断或联合诊断对早期合理并有效地使用抗菌药物, 提高患者的生存质量, 以及精准化治疗有着积极并重要的意义。

前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 是花生四烯酸代谢产物, 一方面具有促炎作用, 另一方面也具有抗炎作用, 但在感染中 PGE2 的水平是升高还是降低还未被确切证实过。本研究将对腹水 PGE2 水平在诊断 SBP 和预测失代偿期肝硬化患者住院死亡率中的价值进行探索。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续纳入 2016 年 8 月至 2018 年 2 月入住重庆医科大学附属第一医院的失代偿期肝硬化合并腹水患者。纳入标准: 经过组织活检或者联合影像学、实验室检查和临床证据诊断为肝硬化的患者; 合并腹水且能够进行腹腔穿刺; 患者年龄不小于 18 岁。排除标准: 肝硬化以外的原因引起腹水; 继发性腹膜炎; 近期有腹部手术史。从入院开始随访患者直至患者出院或者死亡。本研究符合作者所在单位伦理委员会所制定的伦理学标准, 并取得患者的知情同意。

1.2 资料收集

患者进行腹腔穿刺的时候同时收集以下临床数据: 年龄、性别、体温、肝硬化病因、合并症、白细胞计数 (white blood cell, WBC)、中性粒细胞百分比 (neutrophil percent, Neu)、血

清肌酐、血清胆红素、血清白蛋白、凝血酶原时间、国际标准化比值、PCT、CRP、MELD 评分、Child-Pugh 评分。腹水分析包括腹水细胞计数及腹水总蛋白定量。自发性细菌性腹膜炎定义: 腹水 PMN 计数 ≥ 250 个/mm³, 或者腹水培养阳性, 并排除继发性腹膜炎、急性胰腺炎和结核性腹膜炎^[13]。

1.3 腹水 PGE2 测定

患者进行腹腔穿刺的同时收集的腹水标本取 10 mL, 并严格遵循无菌原则。收集的腹水立即送至实验室, 以 1 000 × g 离心 10 min, 取上清液 8 mL, 每 2 mL 分装于冻存管中, 置于 -80 °C 冻存备用。腹水 PGE2 浓度采用 ELISA 法测量 (PGE2 ELISA Kit, Elabscience, 武汉)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 和 Medcalc 15 软件进行统计学处理。连续变量采用 Kolmogorov-Smirnov 法检测变量是否呈正态分布, 若变量呈正态分布则使用均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 若变量呈非正态分布则使用中位数 (四分位间距) 描述, 对应的组间比较采用 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验。分类变量组间比较采用卡方检验或者 Fisher 确切概率。受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线) 用于分析各变量诊断 SBP 的灵敏度、特异度及曲线下面积 (area under the curve, AUC)。单因素及多因素 logistic 回归模型分析失代偿期肝硬化患者住院死亡率的预测因子, 向后逐步法二元逻辑回归用于多因素分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床特征分析

193 例肝硬化伴腹水的患者纳入本研究, 男性患者 135 例, 占 69.9%。平均年龄 (58.0 $\pm$ 12.3) 岁。无腹水标本培养阳性, 30 例肝硬化伴腹水患者的腹水 PMN 计数 ≥ 250 个/mm³, 故 30 例患者 (15.5%) 诊断为 SBP。肝硬化病因包括乙肝后肝硬化 124 例 (64.2%), 酒精性肝硬化 39 例 (20.2%), 其他病因引起的肝硬化 30 例 (15.5%)。合并消化道出血的患者有 38 例 (19.7%), 合并肝性脑病的患者有 23 例 (11.9%)。性别、年龄及肝硬化病因在 SBP 和非 SBP 2 组患者中差异无统计学意义。合并肝性脑病 (23.3% vs. 9.8%, $P=0.036$) 在 SBP 患者中更为突出; 合并消化道出血在 2 组中差异无统计学意义 (26.7% vs. 18.4%, $P=0.296$)。在 SBP 组中, 国际标准化比值水平和低血钠 (血清钠浓度 ≤ 135 mmol/L) 患者的比例较非 SBP 组明显升高, 差异具有统计学意义 ($P=0.008$, $P=0.037$)。SBP 组患者中 MELD 评分和 Child-Pugh C 级的比例高于非 SBP 组, 差异具有统计学意义 ($P=0.024$, $P=0.009$)。见表 1。

2.2 腹水 PGE2 水平诊断 SBP

193 例腹水标本 PGE2 水平的中位数是 43.43 pg/mL, SBP 患者组的腹水 PGE2 水平为 32.77 (26.05~39.68) pg/mL, 非 SBP 患者组的腹水 PGE2 水平为 49.72 (37.35~55.14) pg/mL, 2 组腹水 PGE2 水平差异有统计学意义 ($P=0.000$)。在 ROC 分析中, 腹水 PGE2 的 AUC 为 0.80, 分界值为 40.30 pg/mL, 灵敏度为 93.3%, 特异度为 58.3%。WBC、Neu、PCT、CRP 的 AUC 分别为 0.75、0.76、0.67、0.57, CRP 的 AUC 较腹水 PGE2 的小, 差异具有统计学意义 ($P=0.032$), WBC、Neu 及 PCT 与腹

表 1 患者临床特征分析

	SBP 组 (n=30)	非 SBP 组 (n=163)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)	56.2 ± 13.6	58.3 ± 12.1	0.838	0.403
男性(n, %)	20 (66.7)	115 (59.6)	0.182	0.670
病因(n, %)				
HBV	20 (66.7)	104 (63.8)	0.090	0.764
酒精	6 (20.0)	33 (20.2)	0.001	0.975
其他	4 (13.3)	26 (16.0)	0.008	0.929
消化道出血(n, %)	8 (26.7)	30 (18.4)	1.094	0.296
肝性脑病 ^a (n, %)	7 (23.3)	16 (9.8)	4.410	0.036
低血钠 ^a (n, %)	14 (46.7)	45 (27.6)	4.336	0.037
白蛋白(g/L)	28.5 ± 4.9	29.2 ± 4.8	0.771	0.441
国际标准化比值 ^b	1.7 (1.4~1.8)	1.4 (1.3~1.7)	—	0.008
总胆红素(μmol/L)	75.2 (39.3~182.0)	48.6 (25.9~155.2)	—	0.058
ALT(U/L)	58 (31~102)	40 (26~76)	—	0.081
AST(U/L)	94.5 (49.8~156.8)	63 (38~131)	—	0.077
肌酐(μmol/L)	88.5 (64.8~104.3)	71 (58~93)	—	0.100
MELD 评分 ^a	16.0 (13.0~25.5)	14.0 (10.0~21.0)	—	0.024
Child-Pugh C 级 ^b (n, %)	23 (76.7)	83 (50.9)	6.784	0.009

注: a, $P < 0.05$; b, $P < 0.01$, ALT: 丙氨酸转氨酶, AST: 天冬氨酸转氨酶

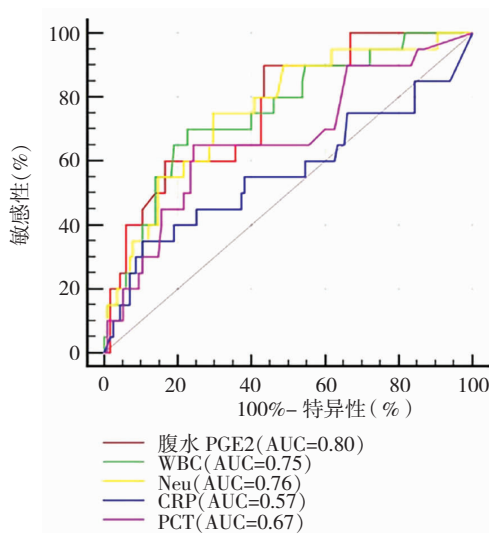


图 1 腹水 PGE2 和其他指标诊断 SBP 的 ROC 分析

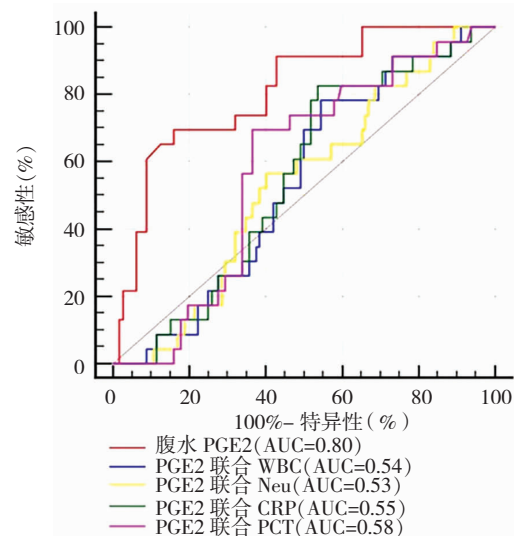


图 2 腹水 PGE2 和其他指标联合诊断 SBP 的 ROC 分析

水 PGE2 的 AUC 的差异均无统计学意义 ($P=0.869$, $P=0.924$, $P=0.161$)(图 1)。当腹水 PGE2 分别与白细胞、中性粒细胞、PCT、CRP 联合诊断时, AUC 分别为 0.54、0.53、0.58、0.55, 均低于腹水 PGE2 单独诊断时的 AUC, 差异具有统计学意义 ($P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.001$, $P=0.000$)(图 2)。

2.3 腹水 PGE2 水平预测住院死亡率

共有 13 例患者(6.7%)在住院期间死亡, 死亡的原因包括肝衰竭、肝性脑病、肝肾综合征、感染、多器官功能衰竭综合征。死亡组患者的腹水 PGE2 水平[32.77(24.05~47.50) pg/mL]明显低于非死亡组患者[44.22(34.29~54.72) pg/mL], 差异具有统计学意义($P=0.005$)。在 ROC 分析中, 腹水 PGE2 的 AUC 为 0.73, 分界值为 32.88 pg/mL, 灵敏度为 82.78%, 特异度为 61.54%。在单因素分析中, 腹水 PGE2 ≤ 32.88 pg/mL 的 OR 值为 7.690(95%CI=2.357~25.088, $P=0.001$), 其余有统计学意义的变量为: 肝性脑病、MELD 评分、Child-Pugh 评分。在多因

素模型中, 腹水 PGE2 ≤ 32.88 pg/mL 的 OR 值为 6.697(95%CI=1.290~34.774, $P=0.024$), 肝性脑病的 OR 值为 25.361(95%CI=4.88~131.799, $P=0.000$), MELD 评分的 OR 值为 1.211(95%CI=1.072~1.368, $P=0.002$), 其余变量均被移除模型(表 2)。

3 讨论

SBP 是肝硬化失代偿期常见且严重的并发症。肝硬化失代偿期患者巨噬细胞清除细菌的功能受损、补体系统缺陷、单核细胞表达减少及中性粒细胞吞噬和细胞内杀伤细菌的功能被抑制, 因此该类患者对细菌的防御能力发生改变, 对细菌的清除能力降低。这种免疫缺陷促使肠道通透性增加, 肠道

表 2 预测住院死亡率的单因素及多因素分析

	单因素分析		多因素分析	
	OR 值 (95%CI)	P 值	OR 值 (95%CI)	P 值
男性	0.946 (0.285~3.267)	0.953	—	—
年龄 (> 60 岁)	1.116 (0.361~3.451)	0.849	—	—
病因				
HBV	1.930 (0.513~7.263)	0.331	—	—
酒精	—	0.998	—	—
肝性脑病	26.679 (7.286~97.693)	0.000	25.361 (4.88~131.799)	0.000
消化道出血	0.727 (0.154~3.427)	0.687	—	—
自发性腹膜炎	2.632 (0.755~9.179)	0.129	—	—
低血钠	0.664 (0.176~2.507)	0.546	—	—
腹水 PGE2 ≤ 32.88 pg/mL	7.690 (2.357~25.088)	0.001	6.697 (1.290~34.774)	0.024
MELD 评分, 每 1 分	1.178 (1.086~1.278)	0.000	1.211 (1.072~1.368)	0.002
Child-Pugh 评分, 每 1 分	2.801 (1.673~4.688)	0.000	—	—

内细菌过度繁殖,从而引起肠道细菌移位,发生腹水的感染^[14]。SBP 可导致肝硬化迅速进展,出现多脏器功能障碍,从而威胁患者的生命。因此,早期诊断和治疗 SBP 有助于提高该类患者的生存预后。

在 SBP 诊断中,腹水培养阳性率低以及手工操作腹水 PMN 计数,导致 SBP 的诊断可靠性不高,从而延误了抗生素的使用,使 SBP 患者不能得到早期、有效的治疗。因此,很多致力于探索新的生物标志物或者非培养方法寻找病原微生物的研究出现,例如腹水铁蛋白、可溶性尿激酶纤溶酶原激活物受体、腹水中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白和腹水钙卫蛋白等生物标志物^[8,15-17]以及试剂条、聚合酶链反应检测腹水中的细菌 DNA、原位杂交、气相色谱-质谱和新一代测序等非培养技术^[18-22]。但是有研究表明,部分生物标志物对 SBP 的诊断缺乏灵敏度或者特异性^[23],部分非培养技术的费用昂贵或者耗时长。PGE2 被普遍认为是促炎介质,促进局部血管扩张,诱导并活化中性粒细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞等。另一方面,以往研究也表明 PGE2 有抑制炎症反应的作用,可抑制多种促炎因子的释放^[24]。尽管有研究探索了失代偿期肝硬化患者血清中的 PGE2 水平^[25-28],但腹水的 PGE2 水平与 SBP 的关系以及腹水的 PGE2 与其他炎症指标在 SBP 中的关系几乎未被研究过。PGE2 的水平可通过 ELISA 检测,ELISA 也是临床检验常见的方法,其耗时短、操作简便并且结果可靠。因此,本研究试图探索腹水 PGE2 水平在诊断 SBP 和预测住院死亡率中的价值。

本研究中,纳入的 193 例肝硬化腹水患者中共有 30 例 (15.5%) SBP,感染率与以往的研究相似^[2]。本研究检测腹水 PGE2 使用的 ELISA 方法是临床检验的常规手段,整个检测过程耗时 2 h。本研究发现 SBP 患者的腹水 PGE2 水平相较无 SBP 肝硬化腹水患者明显降低,提示腹水 PGE2 可作为诊断

SBP 的一种的标志物。本研究利用 ROC 曲线进一步分析,腹水 PGE2 的分界值为 40.30 pg/mL, AUC 为 0.80,表明腹水 PGE2 的诊断价值中等。腹水 PGE2 的 AUC 高于 WBC、Neu、血清 PCT 及 CRP,虽然只有血清 CRP 与腹水 PGE2 比较差异具有统计学意义,但这可能和该研究的样本量还不够大有关。后续工作将扩大样本量进一步研究。当腹水 PGE2 分别与上述 4 个指标联合诊断时,曲线下面积并未增大,诊断价值并未提高。因此,腹水 PGE2 可作为诊断 SBP 有价值的生物标志物。

以往研究表明,MELD 评分和肝性脑病是失代偿期肝硬化患者住院死亡率的独立预测因子^[29-30]。MELD 评分是公认的对非肝移植的终末期肝病死亡率进行预测的工具,MELD 评分越高提示预后越差。本研究中,纳入的 193 例患者中,共有 13 例患者 (6.7%) 在住院期间死亡,住院死亡率与以往研究报道的相似^[31]。在预测住院死亡率的多因素分析中,腹水 PGE2 ≤ 32.88 pg/mL 变量仍保留在模型中,且具有统计学意义,腹水 PGE2 水平低于 32.88 pg/mL 提示患者住院期间死亡的风险增加。因此腹水 PGE2 水平与 MELD 评分有着相同的作用,即可预测失代偿期肝硬化患者的住院死亡率。此外,Child-Pugh 评分在单因素分析中具有统计学意义,但在多因素分析中被移除模型,这可能与 MELD 评分较 Child-Pugh 评分在预测失代偿期肝硬化患者死亡率中更广泛适用有关系^[32]。

本研究仍存在一些不足。首先,由于每个患者对应的血清标本未成功收集,所以对于该类患者血清中的 PGE2 情况不了解也不能与腹水的 PGE2 水平做对比;再者,本研究是一个单中心研究,大部分的患者均来自邻近地区,这限制了结果的普遍性;最后,SBP 患者的数量较少,很难得出一个明确的临界值。之后会扩大样本量和地区范围,同时收集血

液及腹水标本,从而更深入地研究从肝硬化早期到终末期,合并或不合并感染等各个阶段和时期腹水 PGE2 水平的特点。

综上所述,腹水 PGE2 水平可作为诊断 SBP 和预测失代偿期肝硬化患者住院死亡率有价值的生物标志物。

参 考 文 献

- [1] Fernandez J, Navasa M, Gomez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis; epidemiological changes with invasive procedures and nor-floxacin prophylaxis[J]. *Hepatology*, 2002, 35(1): 140-148.
- [2] Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis a consensus document [J]. *J Hepatol*, 2000, 32: 142-153.
- [3] Schwabl P, Bucsics T, Soucek K, et al. Risk factors for development of spontaneous bacterial peritonitis and subsequent mortality in cirrhotic patients with ascites[J]. *Liver Int*, 2015, 35(9): 2121-2128.
- [4] Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis—bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(11): 1116-1131.
- [5] Thuluvath PJ, Morss S, Thompson R. Spontaneous bacterial peritonitis—in-hospital mortality, predictors of survival, and health care costs from 1988 to 1998[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(4): 1232-1236.
- [6] Ginès 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.
- [7] Hoefs JC, Canawati HN, Sapico FL, et al. Spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Hepatology*, 1982, 2(4): 399-407.
- [8] Parsi MA, Saadeh SN, Zein NN, et al. Ascitic fluid lactoferrin for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(3): 803-807.
- [9] Boaretti M, Castellani F, Merli M, et al. Presence of multiple bacterial markers in clinical samples might be useful for presumptive diagnosis of infection in cirrhotic patients with culture-negative reports[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35(3): 433-441.
- [10] Papp M, Vitalis Z, Altorjay I, et al. Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections[J]. *Liver Int*, 2012, 32(4): 603-611.
- [11] Cho Y, Park SY, Lee JH, et al. High-sensitivity c-reactive protein level is an independent predictor of poor prognosis in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(5): 444-449.
- [12] Deutsch M, Manolakopoulos S, Andreadis I, et al. Bacterial infections in patients with liver cirrhosis: Clinical characteristics and the role of c-reactive protein[J]. *Ann Gastroenterol*, 2018, 31(1): 77-83.
- [13] Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2004, 39(3): 841-856.
- [14] Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(S1): 1-12.
- [15] Zimmermann HW, Reuken PA, Koch A, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is compartmentally regulated in decompensated cirrhosis and indicates immune activation and short-term mortality[J]. *J Intern Med*, 2013, 274(1): 86-100.
- [16] Cullaro G, Kim G, Pereira MR, et al. Ascites neutrophil gelatinase-associated lipocalin identifies spontaneous bacterial peritonitis and predicts mortality in hospitalized patients with cirrhosis[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(12): 3487-3494.
- [17] Fernandes SR, Santos P, Fatela N, et al. Ascitic calprotectin is a novel and accurate marker for spontaneous bacterial peritonitis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(6): 1139-1145.
- [18] Thévenot T, Cadranet JF, Nguyen-Khac E, et al. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients by use of two reagent strips[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 16(6): 579-583.
- [19] Vieira SM, da Silveira TR, Matte U, et al. Amplification of bacterial DNA does not distinguish patients with ascitic fluid infection from those colonized by bacteria[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007, 44(5): 603-607.
- [20] Enomoto H, Inoue S, Matsuhisa A, et al. Development of a new in situ hybridization method for the detection of global bacterial DNA to provide early evidence of a bacterial infection in spontaneous bacterial peritonitis[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(1): 85-94.
- [21] Vinnitskaia EV, Osipov AG, Drozdov VN, et al. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis[J]. *Eksp Klin Gastroenterol*, 2008(3): 18-24.
- [22] Feng Y, Chen CL, Chen TH, et al. Application of next-generation sequencing to study ascitic microbiome in cirrhotic patients with or without spontaneous bacterial peritonitis[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2015, 48(5): 504-509.
- [23] Riggio O, Angeloni S. Ascitic fluid analysis for diagnosis and monitoring of spontaneous bacterial peritonitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(31): 3845-3850.
- [24] Kalinski P. Regulation of immune responses by prostaglandin E2 [J]. *J Immunol*, 2012, 188(1): 21-28.
- [25] O'Brien AJ, Fullerton JN, Massey KA, et al. Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2[J]. *Nat Med*, 2014, 20(5): 518-523.
- [26] Arroyo V, Moreau R. Tying up pge2 with albumin to relieve immunosuppression in cirrhosis[J]. *Nat Med*, 2014, 20(5): 467-469.
- [27] Choe WH, Baik SK. Prostaglandin E2-mediated immunosuppression and the role of albumin as its modulator[J]. *Hepatology*, 2015, 61(3): 1080-1082.
- [28] 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.
- [29] Nobre SR, Cabral JE, Gomes JJ, et al. In-hospital mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a new predictive model[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 20(12): 1176-1181.
- [30] Mellinger JL, Richardson CR, Mathur AK, et al. Variation among united states hospitals in inpatient mortality for cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(3): 577-584.
- [31] Schmidt ML, Barritt AS, Orman ES, et al. Decreasing mortality among patients hospitalized with cirrhosis in the united states from 2002 through 2010[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(5): 967-977.
- [32] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease[J]. *Hepatology*, 2001, 33(2): 464-470.

(责任编辑:唐秋姗)