

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20233630

· 论 著 ·

肠脂肪酸结合蛋白与肝硬化患者细菌感染和不良预后的相关性研究

韩才均¹, 吴政燮¹, 黄媛², 金星³, 朴美花¹

(延边大学附属医院 1. 检验科; 2. 消化内科; 3. 感染科, 吉林 延吉 133000)

[摘要] **目的** 评估肠脂肪酸结合蛋白(I-FABP)对肝硬化患者预后预测的价值。**方法** 采用前瞻性研究方法, 连续收集某院 2020 年 9 月—2022 年 5 月住院治疗的肝硬化患者, 根据 Child-Pugh 评分对患者进行分层, 随访时间 12 个月, 以评估其生存及细菌感染情况。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定患者入院血清 I-FABP 水平。两变量间相关性应用 Spearman 相关分析。多因素 Cox 回归模型预测随访期间细菌感染和死亡的危险因素。时间依赖性 ROC 曲线评估 I-FABP 对肝硬化相关死亡的预测性能。**结果** 共纳入 131 例肝硬化患者, 随访期间有 45 例患者因细菌感染或感染发展住院治疗。感染住院中位时间为 115(42, 251)d, 平均住院时间 15 d。最常见的感染是自发性细菌性腹膜炎(SBP), 占 20.6%(27 例)。I-FABP 与血清 IL-6($r = 0.270, P < 0.001$)和 MELD 评分($r = 0.364, P < 0.001$)相关, 并随疾病严重程度增加而升高(Child-Pugh A 级 = 1.18 $\mu\text{g/L}$, Child-Pugh B 级 = 1.51 $\mu\text{g/L}$ 和 C 级 = 2.29 $\mu\text{g/L}$)。随访期间有 45 例(34.4%)患者因细菌感染累积住院 71 次, 27 例合并 SBP 患者的 I-FABP 中位数高于未合并者(2.26 VS 1.25, $P = 0.001$)。此外, 观察期累计死亡患者 29 例, 3、6、9、12 个月的病死率分别为 4.6%、13.7%、19.8%、22.1%。多因素 Cox 回归分析显示, 基线 I-FABP 可以预测 SBP 和 1 年生存率, 且 I-FABP 四分位数显示出良好的预后区分能力。时间依赖性 AUC 显示 I-FABP 在不同时间点对肝相关死亡的预测能力与 MELD 评分相近, 上述两种参数的联合模型显示出较高的预测价值。**结论** I-FABP 能较好地预测肝硬化相关 SBP 发生及长期生存方面的预后。

[关键词] 肝硬化; 肠屏障功能障碍; 肠脂肪酸结合蛋白; 自发性细菌性腹膜炎; 细菌易位

[中图分类号] R575.2

Correlation between intestinal fatty acid-binding protein and bacterial infection as well as poor prognosis in patients with liver cirrhosis

HAN Cai-jun¹, WU Zheng-xie¹, HUANG Yuan², JIN Xing³, PIAO Mei-hua¹ (1. Department of Medical Laboratory; 2. Department of Gastroenterology; 3. Department of Infection, Yanbian University Hospital, Yanji 133000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the predictive value of intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) in the prognosis of patients with liver cirrhosis. **Methods** A prospective study method was used to continuously collect patients with liver cirrhosis, who were hospitalized in a hospital from September 2020 to May 2022. Patients were stratified according to the Child-Pugh score, and followed up 12 months to evaluate their survival and bacterial infection. Serum I-FABP level of patients at admission was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The correlation between two variables was analyzed by Spearman correlation analysis. Risk factors for bacterial infection and death during follow-up was predicted with multivariate Cox regression model. Predictive efficacy of I-FABP for cirrhosis-related death was evaluated with time-dependent receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** A total of 131 patients with liver cirrhosis were included. During the follow-up period, 45 patients were hospitalized due to bacterial infection or infection progress. The median length of hospital stay due to infection

[收稿日期] 2022-11-28

[基金项目] 延边大学应用基础项目(YDKJ202327)

[作者简介] 韩才均(1984-),男(朝鲜族),吉林省汪清县人,主管技师,主要从事临床血液学和血栓止血研究。

[通信作者] 朴美花 E-mail: 2224595359@qq.com

was 115 (42, 251) days, and the average length of hospital stay was 15 days. The most common infection is spontaneous bacterial peritonitis (SBP), accounting for 20.6% ($n = 27$). I-FABP was correlated with serum IL-6 ($r = 0.270$, $P < 0.001$) and MELD score ($r = 0.364$, $P < 0.001$), and increased with the severity of the disease (Child-Pugh A = 1.18 $\mu\text{g/L}$, Child-Pugh B = 1.51 $\mu\text{g/L}$ and C = 2.29 $\mu\text{g/L}$). During the follow-up period, 45 patients (34.4%) were hospitalized for 71 times due to bacterial infection. The median I-FABP of 27 patients with SBP was higher than those without SBP (2.26 vs 1.25, $P = 0.001$). In addition, 29 patients died during the observation period. The mortality at 3 months, 6 months, 9 months and 12 months were 4.6%, 13.7%, 19.8% and 22.1%, respectively. Multivariate Cox regression analysis showed that baseline I-FABP could predict SBP and 1-year survival rate, and the I-FABP quartile showed good prognostic differentiation. Time-dependent AUC showed no difference in predicting mortality of liver-related death between I-FABP and MELD score. The combined model of the two parameters showed a high predictive value. **Conclusion** I-FABP can predict the occurrence of cirrhosis-associated SBP and the long-term survival in patients with liver cirrhosis.

[**Key words**] liver cirrhosis; intestinal barrier dysfunction; intestinal fatty acid-binding protein; spontaneous bacterial peritonitis; bacterial translocation

肝硬化是各种慢性肝病进展至以肝弥漫性纤维化、假小叶形成及肝内外血管增殖为特征的病理阶段,是一个全球性的公共健康问题^[1]。细菌性感染在肝硬化患者中非常常见,并与并发症的发展和短期病死率高相关^[2]。病理性细菌易位被认为是导致肝硬化细菌感染的重要机制^[3]。研究^[4-5]认为肠道屏障功能障碍与细菌易位和肝病进展相关。肠内物理屏障的维持取决于屏障成分的完整性,而细胞通透性增加和上皮细胞损伤可引起肠道屏障功能障碍^[6]。研究^[7]报道乳果糖/甘露醇测试作为肠道通透性标志物可用于评估肝病进展及预后,而关于肠道细胞完整性与肝硬化终点事件的研究鲜有报道。

肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, I-FABP)是一种 15 kDa 蛋白质,位于成熟肠上皮细胞中。当肠黏膜损伤时,绒毛成熟上皮中的 I-FABP 以可溶形式释放到细胞外空间,因此被视为肠细胞损伤标志物^[8]。研究^[9]报道循环 I-FABP 是诊断肠道缺血性损伤的潜在标志物。另有研究^[10]表明慢性乙型和丙型病毒性肝炎患者的循环 I-FABP 水平较无感染者明显升高,并与门静脉高压相关。在此背景下,课题组假设 I-FABP 与肝病程度及进展有关。因此,本研究的目的是评估:(1)I-FABP 与肝病临床和实验室特征之间的关联;(2)I-FABP 是否与肝硬化细菌感染及预后不良相关。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究是一项前瞻性研究,连续收集 2020 年 9 月—2022 年 5 月住院治疗的肝硬化患者作为研究对象。肝硬化通过组织学或明确的临床

和放射学发现得到证实。排除标准:(1)入院前进行血液透析;(2)活动性持续性胃肠道出血;(3)有任何感染源或正在接受抗感染治疗的患者;(4)肝内外恶性肿瘤;(5)过去两周使用抗菌药物、类固醇或免疫抑制药物;(6)与肝硬化无关的严重疾病、恶性肿瘤或怀孕的患者。本研究通过医院医学伦理委员会的审核和批准[(2020)伦审字(211)]。

1.2 研究方法 在纳入当天评估患者肝硬化的病因、年龄、性别、腹腔积液和肝性脑病分级、合并用药、标准肝肾功能检查等临床参数。根据 Child-Pugh 评分将肝硬化患者分为 A、B、C 级。肝硬化的严重程度通过 Child-Pugh 分级和终末期肝病模型(model of end-stage liver disease, MELD)进行评估。入院时收集患者血清标本以 3 000 r/min 的速度离心 10 min,将上清液储存在 -80°C 冰箱备用。根据指南管理肝硬化并发症^[1]。每 3 个月对患者进行随访,随访时长至少 12 个月,随访时间计算为从入院诊疗到肝移植、死亡或门诊/电话进行最后一次随访的时间。另外,感染的最低限度检查应包括诊断性腹腔镜穿刺术、胸部 X 光检查、血培养、腹腔积液和尿培养以及皮肤检查。主要研究终点定义为随访期间肝硬化患者死亡或进行肝移植,次要研究终点为随访期间患者发生细菌感染情况。

1.3 仪器与试剂 采用 Sysmex XN-1000 血细胞分析仪进行血常规检测,罗氏 702 生化分析仪进行生化检测,Stago 凝血分析仪检测凝血时间。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 I-FABP 的浓度。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 17.0 和 GraphPad prism 7.0 软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检

验。非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用 *Mann-Whitney U* 检验。计数资料采用 χ^2 检验。两变量间相关性采用 *Spearman* 相关分析。多变量 Cox 回归分析肝相关死亡及细菌感染的预测因素。*Kaplan-Meier* 方法分析时间相关终点事件发生率, 通过对数秩检验评估差异。通过时间依赖性受试者工作特征 (td-ROC) 曲线比较预测因素在不同时间点肝相关死亡的应用价值。应用 MedCalc 软件比较各指标受试者工作特征 (ROC) 曲线的诊断性能, 以 $P \leq 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群一般情况 本研究共纳入 131 例肝硬化患者, 平均年龄 (52.63 ± 13.38) 岁, 男性 88 例,

女性 43 例。随访期间有 45 例患者因细菌感染或感染发展住院治疗, 其中 22 例出现 2 次及以上的感染, 累计住院 71 次。感染住院中位时间为 115 (42, 251) d, 平均住院时间 15 d。最常见的感染是自发性细菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, SBP), 占 20.6% (27 例), 其次肺部感染占 15.3% (20 例), 泌尿道感染占 9.2% (12 例), 自发性或继发性菌血症占 6.1% (8 例), 脓毒症占 1.5% (2 例)。

将 131 例肝硬化患者按是否发生细菌感染分为感染组、未感染组。感染组患者的基线 MELD 评分、凝血酶原时间 - 国际标准化比值 (PT-INR)、白细胞介素 (IL)-6 和 I-FABP 水平均高于未发生细菌感染患者; 血小板计数 (PLT) 和血清清蛋白 (ALB) 低于未感染组患者; 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 研究人群基线特征

Table 1 Baseline characteristics of studied population

项目	全部人群 ($n = 131$)	感染组 ($n = 45$)	未感染组 ($n = 86$)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄 (岁)	52.63 ± 13.38	55.46 ± 13.21	51.15 ± 13.29	1.768	0.079
男性 [例 (%)]	88 (67.2)	30 (66.7)	58 (67.4)	0.008	0.929
白细胞计数 [WBC ($\times 10^9/L$)]	6.17 (4.51, 7.81)	6.22 (5.09, 7.92)	5.83 (4.47, 7.81)	0.785	0.432
PLT ($\times 10^9/L$)	107.5 (73.0, 136.0)	85.0 (69.5, 123.0)	116.0 (80.0, 143.0)	-2.592	0.010
ALB (g/L)	33.67 ± 5.52	31.64 ± 5.30	34.73 ± 5.37	-3.154	0.002
肌酐 (SCr, $\mu\text{mol/L}$)	74.65 (62.43, 92.78)	77.72 (62.68, 91.86)	73.49 (62.31, 93.52)	0.524	0.601
总胆红素 (TBI, $\mu\text{mol/L}$)	34.42 (24.35, 61.86)	40.58 (25.83, 71.60)	34.16 (22.32, 53.19)	1.740	0.082
PT-INR	1.31 (1.08, 1.70)	1.45 (1.15, 1.78)	1.26 (1.07, 1.51)	2.293	0.022
C 反应蛋白 (CRP, mg/L)	4.90 (4.20, 7.05)	5.10 (4.25, 8.10)	4.80 (4.10, 6.35)	0.938	0.348
IL-6 (ng/L)	4.42 (3.25, 8.41)	5.58 (3.59, 10.47)	4.13 (2.74, 7.55)	2.496	0.013
I-FABP ($\mu\text{g/L}$)	1.54 (0.87, 2.55)	1.98 (1.16, 2.99)	1.25 (0.81, 2.01)	3.177	0.001
Child-Pugh 分级 (A/B/C, 例)	45/46/40	8/17/20	37/29/20	9.963	0.007
MELD 评分	13.65 (10.50, 17.85)	18.90 (15.75, 24.15)	11.55 (9.45, 14.70)	6.860	<0.001

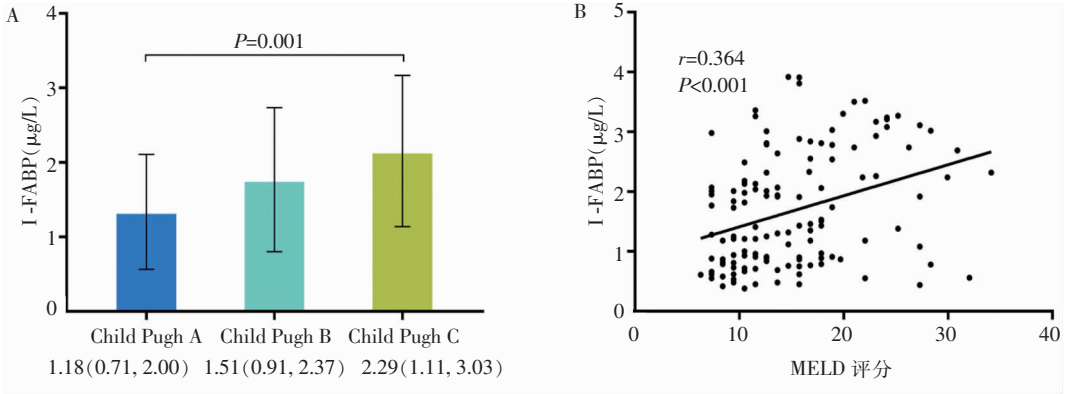
2.2 基线 I-FABP 与临床参数的相关性 *Spearman* 相关分析显示, I-FABP 与 IL-6 ($r = 0.270, P < 0.001$)、PT-INR ($r = 0.215, P = 0.001$) 和 SCr ($r = 0.430, P < 0.001$) 呈正相关, 与 ALB ($r = -0.172, P = 0.005$) 呈负相关。线性回归显示肝硬化患者的 I-FABP 水平随 Child-Pugh 分级增加而升高 ($P < 0.001$), Bonferroni 校正后显示 Child-Pugh C 级患者 I-FABP 水平高于 A、B 级患者 (P 值分别为 0.001、0.345), I-FABP 水平并随疾病严重程度增加而升高 (Child-Pugh A 级 = 1.18 $\mu\text{g/L}$,

Child-Pugh B 级 = 1.51 $\mu\text{g/L}$ 和 C 级 = 2.29 $\mu\text{g/L}$), 如图 1A 所示。此外, I-FABP 与 MELD 评分之间存在显著正相关 ($r = 0.364, P < 0.001$), 表明肠道屏障功能受损与疾病严重程度相关, 如图 1B 所示。

2.3 血清 I-FABP 与随访期间细菌感染的关系 基线 I-FABP 水平与多数细菌感染的发生无关, 肺部感染患者 [1.13 (0.77, 1.93) VS 1.71 (0.89, 2.69)]、泌尿道感染患者 [1.53 (0.90, 2.64) VS 1.54 (0.87, 2.35)]、菌血症患者 [2.12 (1.65, 2.83) VS 1.51 (0.87, 2.52)] 的 I-FABP 中位数水

平与未发生其感染类型患者比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。然而,合并 SBP 患者的 I-FABP 中位数水平高于未发生者[2.26(1.58, 3.02) VS 1.25(0.80, 2.17)],差异有统计学意义($P = 0.001$)。多

因素 Cox 回归分析显示 I-FABP 和 MELD 评分是随访期间肝硬化患者发生 SBP 的预测因子(P 值分别为 0.002、0.013)。见表 2。



注:A 为 Child-Pugh 分级;B 为 MELD 评分。

图 1 肝硬化患者 I-FABP 与疾病严重程度的相关性

Figure 1 Correlation between I-FABP and disease severity in patients with liver cirrhosis

表 2 多变量 Cox 回归分析肝硬化合并 SBP 发生的预测因素

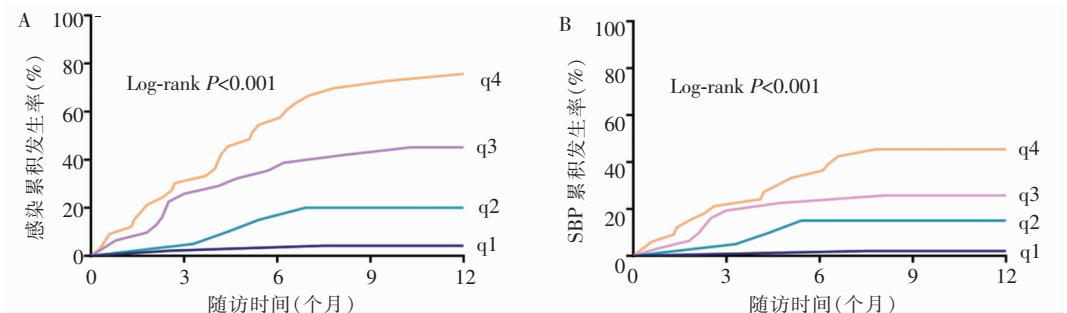
Table 2 Multivariate Cox regression analysis on the predictive factors for cirrhosis complicated with SBP

项目	β	Wald χ^2	HR(95%CI)	P
年龄	-0.012	0.835	0.988(0.964~1.014)	0.361
IL-6	0.009	3.011	1.009(0.999~1.018)	0.083
I-FABP	0.114	9.708	1.120(1.043~1.204)	0.002
INR	0.099	0.333	1.105(0.788~1.548)	0.564
ALB	-0.018	2.935	0.982(0.963~1.003)	0.087
PLT	-1.557	2.619	0.211(0.032~1.389)	0.106
MELD 评分	0.012	6.238	1.013(1.003~1.022)	0.013

四分位数($q_1: <0.87; q_2: 0.87 \sim 1.54; q_3: 1.54 \sim 2.55; q_4: >2.55$)对研究队列进行分层,细菌感染的 12 个月累积发生率分别为 4.3%、20.0%、45.2%、75.8%,SBP 的 12 个月累积发生率分别为 2.1%、15.0%、25.8%、45.5%,Kaplan-Meier 曲线分析显示,基线 I-FABP 水平越高,随访期间发生细菌感染和 SBP 的概率也随之升高,如图 2 所示。

ROC 曲线分析 I-FABP 和 MELD 评分对 SBP 的预测性能, I-FABP 和 MELD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.774、0.715,两者的预测效能比较差异无统计学意义($P = 0.455$)。I-FABP 联合 MELD 评分的 AUC 为 0.833(0.763~0.904),此时灵敏度为 68.27%,特异度为 88.89%。如图 3 所示。

2.4 I-FABP 对细菌感染的预测效能 根据I-FABP



注:A 为细菌感染累积发生率;B 为 SBP 累积发生率。

图 2 按 I-FABP 四分位数分层的累积发生率 Kaplan-Meier 曲线图

Figure 2 Kaplan-Meier curve of cumulative incidence according to I-FABP quartile stratification

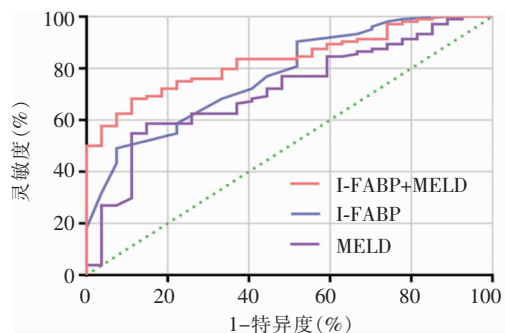


图 3 I-FABP 和 MELD 评分预测 SBP 的 ROC 曲线比较
Figure 3 Comparison of ROC curves of I-FABP and MELD scores for predicting SBP

2.5 I-FABP 与生存结局的关系 随访期间累计死亡患者 29 例,其中 3 个月、6 个月、9 个月和 1 年的病死率分别为 4.6%(6 例)、13.7%(18 例)、19.8%(26 例)、22.1%(29 例)。在发生细菌感染的 45 例患者中,有 20 例(44.4%)在观察期内死亡,而 86 例未发生感染的患者中有 9 例(10.5%)死亡,两组患者的病死率比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)。相较于生存者,死亡患者的 I-FABP 显著升高,其中 3 个月死亡患者[2.41(1.82, 3.42) VS 1.46(0.85, 2.33)],6 个月死亡患者[2.12(1.46, 3.25) VS 1.38(0.83, 2.28)],9 个月死亡患者[2.41(1.52, 3.25) VS 1.21(0.79, 2.07)],12 个月死亡患者[2.32(1.50, 3.21) VS 1.21(0.79, 2.07)]的 I-FABP 中位数与其他患者比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

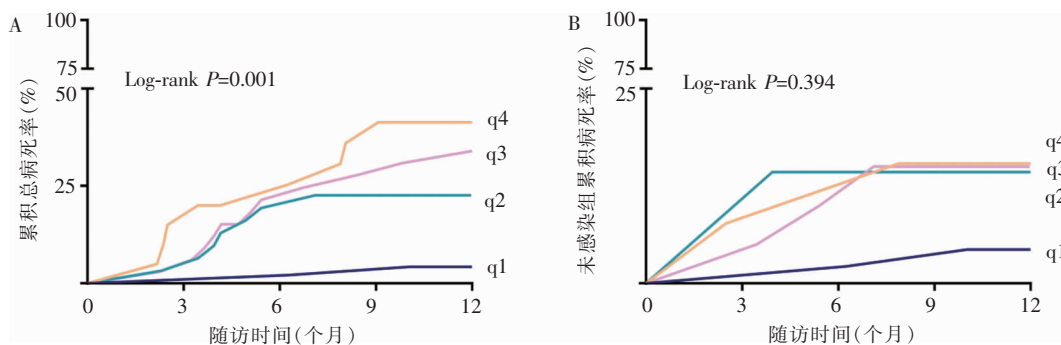
多因素 Cox 回归分析肝硬化患者不良预后的预测因素,采用向前逐步回归法对 HR 值调整后,显示 I-FABP 仅与 9 个月、12 个月病死率相关。如表 3 所示。

表 3 多因素 Cox 回归分析不同时间死亡的预测因素
Table 3 Multivariate Cox regression analysis on the predictive factors for death at different times

参数	β	Wald χ^2	HR(95%CI)	P
3 个月死亡	0.953	2.706	2.592(0.833~8.065)	0.100
6 个月死亡	0.471	3.014	1.602(0.941~2.727)	0.083
9 个月死亡	0.597	8.092	1.817(1.204~2.742)	0.004
12 个月死亡	0.490	6.356	1.632(1.115~2.389)	0.012

2.6 I-FABP 对生存结局的预测效能 Kaplan-Meier 曲线分析显示,I-FABP 四分位数组间总病死率比较,差异有统计学意义($P = 0.003$),I-FABP 水平较低患者的 1 年内病死率较低(q1:4.3%),反之则显著升高(q2:22.6%;q3:33.3%;q4:45.0%)。此外,I-FABP 四分位数组间无感染患者病死率比较,差异无统计学意义($P = 0.394$),如图 4 所示。

采用 td-ROC 曲线分析预测因素对不同时间点肝硬化相关死亡的预测效能。整体而言,MELD 评分的 AUC 略大于 I-FABP,但差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),但二者的联合模型对病死率有较高的预测效能。如表 4 和图 5 所示。



注:A 为累积总病死率;B 为未感染组累积病死率。

图 4 根据 I-FABP 四分位数分层的所有患者 12 个月病死率 Kaplan-Meier 曲线图

Figure 4 Kaplan-Meier curve of 12-month mortality of all patients according to I-FABP quartile stratification

表 4 研究参数对生存结局的预测性能比较

Table 4 Comparison of the predictive efficacy of studied variables for survival outcome

分期与指标	AUC(95%CI)	Cut-off	灵敏度(%)	特异度(%)	Z	P
3 个月预后						
I-FABP	0.757(0.675~0.828)	1.46	99.99	45.67	2.926	0.003
MELD	0.771(0.690~0.840)	24.60	83.33	72.10	4.629	<0.001
I-FABP VS MELD	0.014(-0.139~0.167)	-	-	-	0.179	0.858
联合模型	0.811(0.734~0.874)	-	83.33	78.40	4.056	<0.001
6 个月预后						
I-FABP	0.719(0.634~0.794)	1.30	94.44	47.79	3.816	<0.001
MELD	0.809(0.731~0.872)	22.10	77.78	76.99	7.382	<0.001
I-FABP VS MELD	0.090(-0.040~0.219)	-	-	-	1.358	0.175
联合模型	0.819(0.742~0.881)	-	77.78	76.99	7.507	<0.001
9 个月预后						
I-FABP	0.753(0.670~0.824)	1.25	92.31	50.48	5.031	<0.001
MELD	0.788(0.708~0.855)	19.60	69.23	79.05	6.769	<0.001
I-FABP VS MELD	0.035(-0.090~0.160)	-	-	-	0.547	0.584
联合模型	0.829(0.754~0.890)	-	80.17	79.05	8.700	<0.001
12 个月预后						
I-FABP	0.736(0.652~0.809)	1.25	79.31	62.75	4.763	<0.001
MELD	0.791(0.711~0.857)	19.10	96.55	50.00	7.029	<0.001
I-FABP VS MELD	0.054(-0.068~0.177)	-	-	-	0.874	0.382
联合模型	0.821(0.744~0.882)	-	99.99	51.96	8.495	<0.001

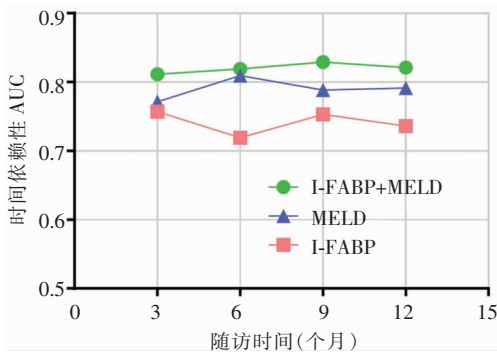


图 5 时间依赖性 AUC 分析评估 MELD 和 I-FABP 对生存结局的预测效能

Figure 5 Time-dependent AUC analysis to evaluate the predictive efficacy of MELD and I-FABP for survival outcome

3 讨论

本研究主要评估 I-FABP 与肝硬化细菌感染风险和生存预后之间的关联,随访时间为 12 个月,有 3 个主要发现。首先,I-FABP 与基线炎症参数及肝

病严重程度相关;其次,I-FABP 是肝硬化相关 SBP 的预测因子;最后,I-FABP 是长期生存的独立预测因子。

研究^[9]报道 I-FABP 储存在肠上皮细胞内,在肠细胞损伤或死亡时,释放到细胞外空间。较高的循环 I-FABP 水平与门静脉高压程度相关^[10]。本研究中,I-FABP 与肝功能指标 PT-INR 和 ALB 相关,提示肠细胞死亡和肝脏合成功能障碍之间存在关联。Child-Pugh 分级和 MELD 评分是临床常用的评估肝功能障碍和预后的量化指标,本研究血清 I-FABP 水平随 Child-Pugh 分级和 MELD 评分增加而持续升高,进一步支持肠道屏障功能受损与疾病严重程度相关。多变量 Cox 回归分析中,I-FABP 是肝脏相关死亡的独立预测因素,且 I-FABP 四分位数显示出良好的区分患者预后(良好、中等及不良)的能力。此外,td-ROC 曲线表明,相较于 MELD 评分,I-FABP 对生存预后无明显优势,但两者联合模型具有较高的预测价值。

肝硬化住院患者中 25%~47% 被诊断细菌感染,并伴有较高的病死率和较长的住院时间^[2,11],给

患者家庭和社会带来沉重的经济负担^[12]。本研究随访期间有 45 例(34.4%)患者因细菌感染累积住院 71 次,平均住院持续时间 15 d,腹腔感染是最常见的感染类型,这与门静脉高压及肠道黏膜通透性增加使肠道微生物通过肠-肝轴进入腹腔有关^[4-5,13]。另外,基线 I-FABP 与炎症参数 IL-6 相关,支持肠道屏障破坏与肝脏炎症之间的潜在关联。研究^[14-15]报道肠道衍生 PAMP 激活肝内常驻巨噬细胞和浸润的活化单核细胞,影响纤维化进展及生存预后。细菌感染已被证明是肝硬化急性失代偿和预后不良的重要危险因素^[2,16]。本研究多因素分析显示 I-FABP 可预测新发 SBP,且 I-FABP 四分位数对随访期间细菌感染和 SBP 累积发生率显示出良好的区分能力。

综上所述,肠细胞损伤标志物 I-FABP 过度表达及其与肝功能障碍和炎症的关系,反映肠道屏障功能障碍对肝功能的不利影响,本研究结果证实 I-FABP 是肝硬化相关 SBP 和长期生存的预测指标,并提示维持肠道屏障功能可能是阻断慢性肝病患者炎症和纤维化进展的潜在治疗靶点。

作者贡献声明:韩才均负责课题设计、资料分析、撰写论文,吴政燮、黄媛、金星参与收集数据、拟定写作思路及修改论文,朴美花参与修改论文及最后定稿。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 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): 2408-2425.
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines on the management of liver cirrhosis[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2019, 35(11): 2408-2425.
- [2] Piano S, Singh V, Caraceni P, et al. Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide[J]. Gastroenterology, 2019, 156(5): 1368-1380. e10.
- [3] Van der Merwe S, Chokshi S, Bernsmeier C, et al. The multifactorial mechanisms of bacterial infection in decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2021, 75(Suppl 1): S82-S100.
- [4] Fukui H. Leaky gut and gut-liver axis in liver cirrhosis: clinical studies update[J]. Gut Liver, 2021, 15(5): 666-676.
- [5] Chopyk DM, Grakoui A. Contribution of the intestinal microbiome and gut barrier to hepatic disorders[J]. Gastroenterology, 2020, 159(3): 849-863.
- [6] Wang LR, Llorente C, Hartmann P, et al. Methods to determine intestinal permeability and bacterial translocation during liver disease[J]. J Immunol Methods, 2015, 421: 44-53.
- [7] Vogt A, Reuken PA, Stengel S, et al. Dual-sugar tests of small intestinal permeability are poor predictors of bacterial infections and mortality in cirrhosis: a prospective study[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(11): 3275-3284.
- [8] Kleppe MM, Brønstad I, Lied GA, et al. Intestinal barrier integrity in anorexia nervosa (a pilot study)[J]. Int J Eat Disord, 2022, 55(5): 703-708.
- [9] Thuijls G, van Wijck K, Grootjans J, et al. Early diagnosis of intestinal ischemia using urinary and plasma fatty acid binding proteins[J]. Ann Surg, 2011, 253(2): 303-308.
- [10] Sandler NG, Koh C, Roque A, et al. Host response to translocated microbial products predicts outcomes of patients with HBV or HCV infection[J]. Gastroenterology, 2011, 141(4): 1220-1230. e1-1230. e3.
- [11] Fernández J, Acevedo J, Castro M, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study[J]. Hepatology, 2012, 55(5): 1551-1561.
- [12] 胡世芸, 吴洁姣, 杨雪松, 等. 肝衰竭医院感染直接经济损失研究[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(9): 859-862.
Hu SY, Wu JJ, Yang XS, et al. Direct economic cost of liver failure-related healthcare-associated infection [J]. Chinese Journal of Infection Control, 2019, 18(9): 859-862.
- [13] Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis[J]. J Hepatol, 1994, 21(5): 792-796.
- [14] Boltjes A, Movita D, Boonstra A, et al. The role of Kupffer cells in hepatitis B and hepatitis C virus infections[J]. J Hepatol, 2014, 61(3): 660-671.
- [15] Rainer F, Horvath A, Sandahl TD, et al. Soluble CD163 and soluble mannose receptor predict survival and decompensation in patients with liver cirrhosis, and correlate with gut permeability and bacterial translocation[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(5): 657-664.
- [16] Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis[J]. Gastroenterology, 2010, 139(4): 1246-1256. e1-5.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:韩才均,吴政燮,黄媛,等. 肠脂肪酸结合蛋白与肝硬化患者细菌感染和不良预后的相关性研究[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(3): 315-321. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233630.

Cite this article as: HAN Cai-jun, WU Zheng-xie, HUANG Yuan, et al. Correlation between intestinal fatty acid-binding protein and bacterial infection as well as poor prognosis in patients with liver cirrhosis[J]. Chin J Infect Control, 2023, 22(3): 315-321. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233630.