DOI:10.16016/j.1000-5404.202002092

肝硬化腹水患者的腹水 endocan 水平在自发性腹膜炎诊断中的作用

伍先梅,罗俊力,黄文祥,贾 蓓 400016 重庆,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

[**摘要**] **目的** 探索肝硬化腹水患者的腹水 endocan 水平在自发性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis,SBP)诊断中的作用。**方法** 纳入 2018 年 1 月至 2019 年 6 月在我院住院的失代偿性肝硬化腹水患者 161 例,其中 SBP 组 35 例,非 SBP 组 126 例,留取入院时腹水标本,同时收集人口学资料及实验室检查资料,用 ELISA 方法检测腹水中 endocan 浓度,采用 logstic 回归模型分析 SBP 的独立影响因素,ROC 曲线分析腹水 endocan 对 SBP 的诊断价值。**结果** 腹水 endocan 水平在 SBP 组显著高于非 SBP 组[398.451(318.762~460.673)pg/mL *vs* 199.838(133.366~303.226)pg/mL,$P<0.001$]。logistic 回归模型进行 SBP 影响因素分析结果显示腹水 endocan 为 SBP 的独立危险因素[$OR=1.008$(95%*CI* 为 1.004~1.012),$P<0.001$]。ROC 曲线分析显示腹水 endocan 诊断 SBP 的曲线下面积(AUC)为 0.822($P<0.001$),临界值为 280.983pg/ml 时敏感性为 88.57%,特异性为 70.63%,在年龄大于等于 60 岁和小于 60 岁患者中,腹水 endocan 诊断 SBP 的 AUC 分别为 0.852 和 0.789。**结论** 腹水 endocan 水平是肝硬化腹水患者 SBP 的独立危险因素,是 SBP 有价值的诊断指标,且在年龄大于等于 60 岁患者的诊断价值更大。

[**关键词**] 肝硬化;腹水;endocan;诊断;自发性腹膜炎
[**中图法分类号**] R446.19; R575.2; R656.41 [**文献标志码**] A

Role of ascitic endocan level in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhotic ascites

WU Xianmei, LUO Junli, HUANG Wenxiang, JIA Bei Department of Infectious Diseases, Chongqing Key Laboratory of Infectious and Parasitic Diseases, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the role of ascitic endocan level in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in the patients with cirrhotic ascites. **Methods** A total of 161 ascitic patients with decompensated cirrhosis admitted to our hospital from January 2018 to June 2019 were recruited in this study, and 35 of them suffered from SBP and served as SBP group, and the other 126 as non-SBP group. Ascitic samples were obtained at admission. Demographic data and laboratory parameters were collected. The ascitic endocan level was measured by ELISA. Logistic regression analysis was used to analyze the independent influencing factors for SBP, and receiver operating characteristic (ROC) curve were used to analyze the diagnostic value of ascitic endocan level for SBP. **Results** The level of ascitic endocan was significantly higher in the SBP group than the non-SBP group [398.451 (318.762~460.673) *vs* 199.838 (133.366~303.226) pg/mL, $P<0.001$]. Logistic regression analysis showed that the ascitic endocan level was an independent risk factor for SBP ($OR=1.008$, 95%*CI*: 1.004~1.012, $P<0.001$). The result of ROC curve indicated that the area under the curve (AUC) of ascitic endocan was 0.822 ($P<0.001$), and the sensitivity was 88.57% and the specificity was 70.63% when the cut-off value was 280.983 pg/mL. The AUCs of ascitic

[**基金项目**] 重庆市卫生健康委员会中青年医学高端人才资助项目(2018GDRC002)
[**通信作者**] 贾 蓓,E-mail: jiabei@hospital.cqmu.edu.cn

endocan for the diagnosis of SBP were 0.852 and 0.789 respectively in the patients older or equal to 60 and younger than 60 years. **Conclusion** The ascitic endocan level is an independent risk factor for SBP in patients with cirrhotic ascites, and may serve as a valuable biomarker for diagnosis of SBP, especially in those aged 60 or older.

[**Key words**] cirrhosis; ascites; endocan; diagnosis; spontaneous bacterial peritonitis

Supported by the Project for Young and Middle-age High-end Medical Talents of Chongqing Health Committee (2018GDRC002). Corresponding author: JIA Bei, E-mail: jiabei@hospital.cqmu.edu.cn

肝硬化患者在肠道生态失调细菌移位[1]、肝硬化相关的免疫缺陷(cirrhosis-associated immune dysfunction,CAID)[2]以及基因易感性[3-4]等多种病理生理机制作用下很容易发生感染,而感染会使肝硬化患者病死率升高4倍,30%的患者在感染后1个月内死亡,有30%在1年内死亡[5]。自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis,SBP)是失代偿性肝硬化伴腹水患者最常见的感染[6],在肝硬化住院患者中占细菌感染病例的10%~30%[7],尤其是60岁以上老年人因本身免疫力低下且常常合并多种疾病,更易发生感染且预后更差,病死率更高,早期使用抗生素治疗能极大改善患者预后,但是抗生素的普遍使用,使得肝硬化患者对常用抗生素的细菌耐药性增加[8],这将进一步增加SBP的病死率。SBP患者大部分都缺乏典型的临床表现,早期不易识别,且腹水培养阳性率很低[9],血清PCT、血清CRP等常用的感染指标对SBP的诊断缺乏针对性,临床医生面临着既要充分防治SBP又要避免抗生素过度使用的挑战,这就需要探索更多的识别SBP的证据,特别是对那些年龄较大、预后较差患者的识别,从而更有针对性地使用抗生素,达到精准治疗目的,改善患者预后的同时最大限度地合理使用抗生素。

Endocan,也称内皮细胞特异性分子-1(endothelial cell specific molecule 1,ESM-1),是由激活的内皮细胞分泌的一种可溶性的50×10^3的蛋白多糖[10],在调节细胞黏附、炎症和肿瘤进展方面发挥着关键作用[11],主要由促炎因子如白介素-1β(IL-1β)和肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)和革兰阴性细菌的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激endocan基因表达[12]。近年来研究发现菌血症患者的血清endocan水平显著高于非菌血症患者[13],脓毒血症患者血清endocan水平升高,参与了机体的自然抗炎反应,可能是脓毒症的一种新的标志物,与脓毒症的严重程度和预后有关[14-15],目前也有研究显示血清endocan可能是失代偿性肝硬化患者发生感染的指标[16],但尚不清楚该因子在腹水中的情况,因此本研究将探索腹水中endocan水平对失代偿性肝硬化患者SBP的诊断价值。我们知道高龄SBP患者的预后会更差,而目前还没有关于不同年龄SBP患者诊断方面的报道,因此我们将同时比较腹水endocan在不同年龄段SBP患者的诊断价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续纳入2018年1月至2019年6月在重庆医科大学附属第一医院住院的失代偿性肝硬化伴腹水患者。纳入标准为:年龄大于或等于18岁,根据血液生化、肝脏超声影像资料等结合临床表现,或根据肝活检时组织学标准,明确诊断肝硬化腹水的患者,且腹水可穿刺抽取。排除标准为:继发性腹膜炎、结核性腹膜炎以及其他除肝硬化外的原因所致的腹水患者;脓毒血症患者;伴有肺部、泌尿系等腹水以外部位感染的患者;近期发生过急性呼吸窘迫的患者;近期有手术史的患者。本研究符合本院伦理学标准并经本院伦理委员会批准[2019年科研伦理(2019-036号)],已征得患者的知情同意。

1.2 资料收集

患者入院后立即收集患者的临床资料及实验室检查资料,包括年龄、性别、肝硬化病因、症状体征、合并疾病、血白细胞计数、血中性粒细胞百分比(N%)、血肌酐、血胆红素、血白蛋白、凝血象、血C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、血PCT、腹水细胞计数及腹水蛋白定量资料等,并计算出患者的MELD(model for end-stage liver disease)评分和Child-Pugh评分。

1.3 病例分组

目前国际指南推荐SBP的诊断是根据腹水培养阳性或者腹水中多形核白细胞(polymor phonuclear leukocytes,PMN)的绝对数等于或大于250/mm^3,并排除继发性腹膜炎、结核性腹膜炎[17,18]。按此标准将入组的患者分为非SBP组和SBP组。

1.4 腹水收集及endocan水平测定

患者入院后进行腹腔穿刺抽取腹水时,用无菌容器收集腹水约10mL,立即到实验室以1000×g离心

表 1 临床基本特征分析

组别	n	年龄	性别		肝硬化病因			Child-Pugh C 级		MELD 评分	Child-Pugh 评分
			男	女	乙肝	酒精肝	其他	否	是		
非 SBP 组	126	56.4±10.438	94(74.6%)	32(25.4%)	61(48.41%)	34(26.98%)	31(24.61%)	73(57.94%)	53(42.06%)	14(10~18)	9(8~11)
SBP 组	35	58.42±11.811	25(71.43%)	10(28.57%)	21(60.00%)	8(22.86%)	6(17.14%)	12(34.29%)	23(65.71%)	17(13~23)	11(9~11)
$\chi^2/Z/t$		0.917	0.143			1.564		6.148		−2.782	−2.809
P		0.36	0.705			0.457		0.013		0.005	0.005

20 min,取上清液分装于 2 毫升的冻存管,置于−80 ℃保存备用。腹水 endocan 浓度用酶联免疫吸附实验(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测[ELISA Kit for Endothelial Cell SPecific Molecule 1 (ESM1),USCN,武汉,中国]。

1.5 统计分析方法

运用 SPSS 24.0 和 MedCalc 18.9 进行统计分析。用 ShaPiro – Wilk 检验对连续变量进行正态性检验,符合正态分布的用均值±标准差描述,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的用中位数(四分位数间距)描述,其组间比较采用秩和检验。分类变量采用例(百分数)表示,组间比较采用卡方检验。用二元 logistic 回归模型分析 SBP 的影响因素,采用接收者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC curve)分析比较腹水 endocan 对 SBP 的诊断价值。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床基本特征

共入组符合标准的肝硬化腹水患者 161 例,其中男性 119 例(占 73.9%),女性 42 例,年龄分布在(57.98±11.53)岁,其中年龄大于等于 60 岁的 76 例,小于 60 岁的 85 例,肝硬化病因为慢性乙型肝炎 82 例(占 50.93%),酒精性肝病 42 例(占 26.09%),其他病因 37 例(占 22.98%)。按腹水培养阳性或(和)腹水 PMN≥250/mm^3 分组,非 SBP 组 126 例,SBP 组 35 例。两组患者年龄、性别、肝硬化病因分布均无显著差异,MELD 评分和 Child-Pugh 评分在 SBP 组显著高于非 SBP 组($P=0.005$),Child-Pugh C 级例数占比在 SBP 组明显高于非 SBP 组(65.71% *vs* 42.06%,$P=0.013$)(表 1)。入组患者中,合并冠心病 12 例,高血压 29 例,肾病 31 例,糖尿病 34 例,肿瘤 55 例,消化道出血 26 例,为了解这些合并疾病是否对腹水 endocan 浓度有影响,分别逐一比较是否合并以上疾病患者腹水中 endocan 浓度,未发现显著差异(表 2)。

表 2 临床合并疾病对腹水 endocan 浓度是否影响的单因素分析

因素	n	腹水 endocan 浓度/pg·mL^{-1}	Z	P
冠心病				
无	149	243.736(168.9735~383.003)	−0.811	0.417
有	12	202.9705(104.32925~371.1)		
高血压				
无	132	225.3785(152.2615~395.67625)	−0.449	0.654
有	29	258.21(184.3115~324.5685)		
消化道出血				
无	135	229.56(167.93~398.217)	−0.384	0.701
有	26	264.803(182.6925~334.44625)		
肾病				
无	130	241.606(147.7295~390.59475)	−0.701	0.483
有	31	254.715(196.402~376.732)		
肿瘤				
无	106	244.2905(175.34~387.53125)	−0.374	0.708
有	55	240.261(134.455~377.013)		
糖尿病				
无	127	229.56(137.811~398.217)	−0.435	0.664
有	34	262.6735(183.54775~311.14725)		

2.2 SBP 影响因素分析

将入组的 161 例患者入院时临床资料,包括年龄、性别、肝硬化病因、MELD 评分、Child-Pugh 评分、血中性粒细胞百分比(N%)、血 CRP、血 PCT 及本研究所检测的腹水 endocan 水平等,用 Logistic 回归模型进行 SBP 的影响因素分析。单因素分析结果显示与 SBP 发生有关的因素有:MELD 评分(粗 $OR=1.075$,$P=0.011$)、Child-Pugh 评分(粗 $OR=1.386$,$P=0.007$)、血 N%(粗 $OR=1.071$,$P=0.002$)、血 CRP(粗 $OR=1.034$,$P=0.001$)、血 PCT(粗 $OR=1.906$,$P<0.001$)、腹水 endocan(粗 $OR=1.01$,$P<0.001$)。将以上筛选出的对 SBP 发生有显著影响的 6 个指标纳入多因素分析,结果显示仅腹水 endocan 对是否 SBP 有显著影响(校正 $OR=1.008$,$P<0.001$),其余指标的 P 值均大于 0.05(表 3),因此从综合来看,腹水 endocan 与 SBP 的发生密切相关,为 SBP 的独立危险因素,腹水 endocan 浓度越高,发生 SBP 的可能性越大。

表 3 SBP 影响因素分析

因素	单因素分析				多因素分析			
	B	*P*	粗 *OR*	*OR* 的 95%*CI*	*B*	*P*	校正 *OR*	*OR* 的 95%*CI*
年龄	−0.015	0.359	0.985	0.954~1.017				
性别	0.161	0.705	1.175	0.509~2.711				
肝硬化病因	−0.303	0.223	0.739	0.454~1.202				
MELD 评分	0.072	0.011	1.075	1.016~1.137	0.013	0.787	1.013	0.92~1.117
Child-Pugh 评分	0.326	0.007	1.386	1.095~1.754	0.286	0.15	1.331	0.902~1.964
血 N%	0.069	0.002	1.071	1.026~1.118	0.034	0.139	1.035	0.989~1.083
血 CRP	0.033	0.001	1.034	1.014~1.053	0.018	0.176	1.019	0.992~1.046
血 PCT	0.645	<0.001	1.906	1.35~2.691	0.252	0.146	1.287	0.916~1.808
腹水 endocan	0.01	<0.001	1.01	1.006~1.013	0.008	<0.001	1.008	1.004~1.012

SBP:自发性细菌性腹膜炎;N%:中性粒细胞百分比;CRP:C 反应蛋白;PCT:降钙素原;MELD 评分:终末期肝病模型

2.3 腹水 endocan 对 SBP 的诊断价值分析

腹水 endocan 为发生 SBP 的独立危险因素,进一步用 ROC 曲线分析其对 SBP 的诊断价值,结果提示腹水 endocan 诊断 SBP 的曲线下面积(area under the cure, AUC)为 0.822 (95%*CI* = 0.747~0.897, *P*<0.001,图 1),临界值为 280.983pg/mL 时敏感性为 88.57%,特异性为 70.63%。为进一步探索腹水 endocan 在不同年龄段患者中的诊断价值,将入组病例按年龄分为大于等于 60 岁组及小于 60 岁组,大于等于 60 岁组共 76 例,其中 SBP 病例 17 例(22.3%),小于 60 岁组共 85 例,其中 SBP 病例 18 例(21.1%),两组患者再分别进行 ROC 曲线分析结果提示在大于等于 60 岁组,腹水 endocan 诊断 SBP 的 AUC 为 0.852 (95%*CI* = 0.747~0.957, *P*<0.001,图 2),临界值为 317.371 pg/mL 时敏感性为 81.2%,特异性为 85.0%。在小于 60 岁组,腹水 endocan 诊断 SBP 的 AUC 为 0.789(95%*CI* = 0.677~0.902, *P*<0.001,图 3),临界值为 290.203 pg/mL 时敏感性为 89.47%,特异性为 69.7%。可见腹水 endocan 在大于等于 60 岁患者中诊断 SBP 的准确度更高。

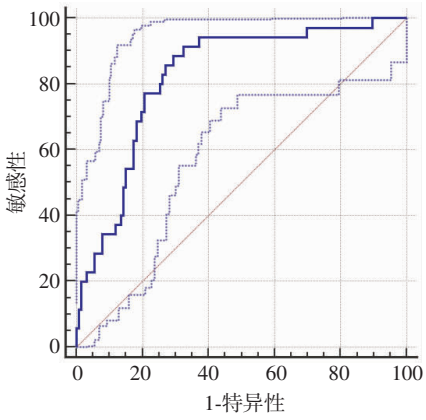


图 1 腹水中 endocan 对 SBP 的诊断价值

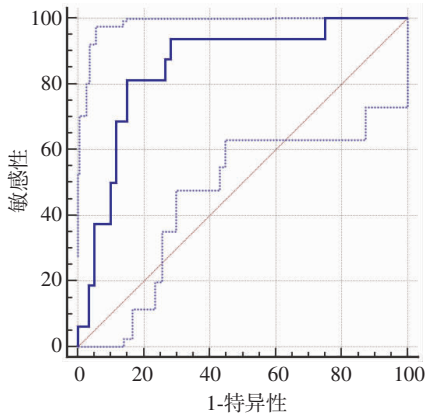


图 2 腹水 endocan 在年龄大于等于 60 岁患者中诊断 SBP 的 ROC 分析

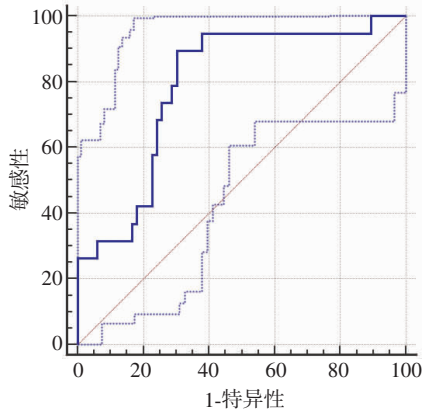


图 3 腹水 endocan 在年龄小于 60 岁患者中诊断 SBP 的 ROC 分析

3 讨论

Endocan 是激活的内皮细胞分泌的一种糖蛋白,是脓毒症的一种新的标志物,反映了内皮细胞活化和损伤的程度,参与了机体的自然抗炎反应[14]。本研究

探讨了肝硬化失代偿患者腹水中 endocan 浓度是否与 SBP 的发生有关以及其对 SBP 的诊断价值。

研究结果显示失代偿肝硬化患者 MELD 评分和 Child-Pugh 评分、血 CRP、血 PCT、血 N%均与 SBP 的发生有显著关系。患者 MELD 评分和 Child-Pugh 评分为 SBP 的危险因素,SBP 组 Child-Pugh C 级例数占比明显高于非 SBP 组(65.71% *vs* 42.06%, $P=0.013$),这提示肝硬化患者肝病程度越重发生 SBP 的可能性越大,这与 SCHWABL 等[19]的研究结论一致。腹水 endocan 水平在 SBP 组显著高于非 SBP 组($P<0.001$),亦为 SBP 的危险因素,而将这些对 SBP 有显著影响的因素纳入 logistic 回归模型多因素分析结果显示只有腹水 endocan 是 SBP 的独立危险因素,其浓度越高,则为 SBP 的可能性越大。血 CRP、血 PCT、血 N%均为临床最常用的感染指标,对 SBP 有一定诊断价值,但他们均为通用的感染指标,对 SBP 的诊断无针对性,在用这些指标诊断 SBP 时需要排除患者的其他部位感染,而临床实践中失代偿肝硬化患者往往不只有一个部位感染,常常会有泌尿道、呼吸道、皮肤软组织、腹膜腔等多个部位感染且往往症状不明显,此时血 CRP、血 PCT、血 N%的浓度变化对 SBP 的诊断就有一定局限性。将多个指标综合来看,本研究得出腹水 endocan 为 SBP 的独立危险因素,由此我们推测腹水 endocan 对 SBP 的诊断可能会更有针对性,便于分辨失代偿肝硬化伴感染患者的感染部位,以精准治疗,针对性选择抗生素,本课题组将会对此进一步研究验证。

ROC 曲线分析显示腹水 endocan 诊断 SBP 的曲线下面积(AUC)为 0.822(95%*CI*=0.747~0.897,$P<0.001$),临界值为 280.983 pg/mL 时敏感性为 88.57%,特异性为 70.63%,可见腹水 endocan 水平对肝硬化腹水患者 SBP 诊断准确度、敏感性较高,有较好的诊断价值。SBP 为肝硬化失代偿患者最常见的感染,特别是年龄较大的患者其预后更差、病死率更高,本研究得出在大于等于 60 岁和小于 60 岁两组患者中,腹水 endocan 诊断 SBP 的 ROC 曲线 AUC 分别为 0.852(95%*CI*=0.747~0.957,$P<0.001$)和 0.789(95%*CI*=0.677~0.902,$P<0.001$),可见腹水 endocan 在大于等于 60 岁的失代偿肝硬化患者中诊断准确度更高,价值更大,这为预后更差的 60 岁以上失代偿性肝硬化 SBP 患者的精准诊断和治疗提供了新的依据,利于更合理使用抗生素,更大限度的改善高龄患者的预后。

近年来关于 SBP 诊断的研究较多,比如腹水钙卫蛋白测定[20]、腹水乳铁蛋白测定[21]、聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)法检测腹水中细菌 DNA[22]、腹水白细胞酯酶条带试纸[23]等,目前国际公认的诊断 SBP 的方法是腹水培养和腹水 PMN 计数[17-18],但是因为腹水中细菌含量极少,加上大量腹水的稀释作用,使得腹水培养的阳性率很低[24],目前国际上推荐诊断 SBP 主要基于腹水 PMN 计数。有研究提示腹水在运送至实验室过程中可能会发生裂解导致假阴性结果,PMN 计数主要依靠人工细胞计数,其质量控制不好把握[25-26],这也是本研究 SBP 组病例数较少的一个原因,现迫切需要探索更敏感的、易于操作的指标来识别 SBP。我国相关指南明确提出,进一步探索敏感性和特异性更高的腹水感染早期快速诊断方法及病原菌检测方法是目前需要解决的重要问题[27]。本研究 Endocan 是一种稳定的糖蛋白,endocan 浓度是稳定、准确、可靠的[28],且采用 ELISA 方法测量,耗时少、易操作,结果客观可靠,是一个值得推荐的备选指标。

Endocan 可反映内皮细胞活化和损伤的程度,也是血管生成的标志物,在糖尿病、肾病、冠心病、高血压患者的病理过程及多种肿瘤的发展中有一定作用[14,29],而在本研究所入组患者中,分别逐一比较了是否合并以上疾病患者腹水中 endocan 浓度,未发现显著差异,表明以上合并疾病对腹水中 endocan 浓度无显著影响,这可能是因为 endocan 反映内皮细胞活化和损伤的程度,而这些合并疾病都与血管内皮损伤和血管生成有关,其差异表现于血液中而非腹水中。

本研究不足之处一是 SBP 组患者例数较少,但是按统计学方法进行样本量估计后表明现有样本量及样本的组间比例符合统计学要求。二是没能同时收集到患者入院时的血液标本,endocan 在血清和腹水中的水平不能做对比分析,虽然没有收集到患者的血清标本,但近年有研究表明肝硬化伴感染(包括 SBP、肺感染、泌尿系感染、皮肤软组织感染等)的患者血清中 endocan 水平较不伴有感染的患者会显著升高[16],参照该研究结论,同腹水 endocan 一样,SBP 患者血清 endocan 浓度较非 SBP 患者会显著升高。本课题组将进一步增加样本量,同时收集患者的腹水及血清标本,研究 endocan 浓度随着抗生素使用及 SBP 好转后的变化情况,进一步探索 endocan 对 SBP 患者识别及预后判断等价值。

综上,本研究结果显示腹水中 endocan 是失代偿性肝硬化腹水患者发生 SBP 的独立危险因素,对 SBP 有较好的诊断价值,特别是对年龄大于等于 60 岁的失

代偿性肝硬化患者的诊断价值更大,准确度更高。这给临床早期识别 SBP 及合理使用抗生素精准治疗 SBP 方面带来一些新的思路。

参考文献:

[1] TSIAOUSSIS G I, ASSIMAKOPOULOS S F, TSAMANDAS A C, *et al*. Intestinal barrier dysfunction in cirrhosis: Current concepts in pathophysiology and clinical implications[J]. World J Hepatol, 2015, 7(17): 2058-2068. DOI: 10.4254/wjh.v7.i17.2058.

[2] SIPEKI N. Immune dysfunction in cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(10): 2564. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2564.

[3] APPENRODT B, GRÜNHAGE F, GENTEMANN M G, *et al*. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis[J]. Hepatology, 2010, 51(4): 1327-1333. DOI:10.1002/hep.23440.

[4] MAI M, STENGEL S, AL-HERWI E, *et al*. Genetic variants of TRAF6 modulate peritoneal immunity and the risk of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a combined prospective-retrospective study[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 4914. DOI:10.1038/s41598-017-04895-z.

[5] 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, 1256.e1-5. DOI:10.1053/j.gastro.2010.06.019.

[6] SINGAL A K, SALAMEH H, KAMATH P S. Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalised patients in the United States[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 40(1): 105-112. DOI:10.1111/apt.12797.

[7] WIEST R, KRAG A, GERBES A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond[J]. Gut, 2012, 61(2): 297-310. DOI:10.1136/gutjnl-2011-300779.

[8] 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. DOI:10.1002/hep.25532.

[9] BIECKER E. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(10): 1237. DOI: 10.3748/wjg.v17.i10.1237.

[10] BÉCHARD D, SCHERPEREEL A, HAMMAD H, *et al*. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1[J]. J Immunol, 2001, 167(6): 3099-3106. DOI: 10.4049/jimmunol.167.6.3099.

[11] KALI A, SHETTY K S. Endocan: a novel circulating proteoglycan[J]. Indian J Pharmacol, 2014, 46(6): 579-583. DOI:10.4103/0253-7613.144891.

[12] LASSALLE P, MOLET S, JANIN A, *et al*. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines[J]. J Biol Chem, 1996, 271(34): 20458-20464. DOI: 10.1074/jbc.271.34.20458.

[13] SEO K, KITAZAWA T, YOSHINO Y, *et al*. Characteristics of serum endocan levels in infection[J]. PLoS ONE, 2015, 10(4): e0123358. DOI:10.1371/journal.pone.0123358.

[14] SCHERPEREEL A, DEPONTIEU F, GRIG*OR*IU B, *et al*. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis[J]. Crit Care Med, 2006, 34(2): 532-537. DOI:10.1097/01.ccm.0000198525.82124.74.

[15] HSIAO S Y, KUNG C T, TSAI N W, *et al*. Concentration and value of endocan on outcome in adult patients after severe sepsis[J]. Clin Chim Acta, 2018, 483: 275-280. DOI:10.1016/j.cca.2018.05.007.

[16] ZUWALA-JAGIELLO J, SIMON K, KUKLA M, *et al*. Increased circulating endocan in patients with cirrhosis: relation to bacterial infection and severity of disease[J]. J Physiol Pharmacol, 2017, 68(2): 273-282.

[17] European Association for the Study of the Liver. 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.004.

[18] PLEGUEZUELO M, BENITEZ J M, JURADO J, *et al*. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis[J]. World J Hepatol, 2013, 5(1): 16-25. DOI:10.4254/wjh.v5.i1.16.

[19] 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. DOI:10.1111/liv.12795.

[20] BURRI E, SCHULTE F, MUSER J, *et al*. Measurement of calprotectin in ascitic fluid to identify elevated polymorphonuclear cell count[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(13): 2028-2036. DOI:10.3748/wjg.v19.i13.2028.

[21] PARSI M A, SAADEH S N, ZEIN N N, *et al*. Ascitic fluid lactoferrin for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis[J]. Gastroenterology, 2008, 135(3): 803-807. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.045.

[22] 潘红英, 孙洪运, 谌翠容,等. 16S rRNA 基因检测在自

发性细菌性腹膜炎快速诊断中的应用[J]. 中国医学科学院学报, 2010(05):85-88. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2010.05.017.
PAN H Y, SUN H Y, CHEN C R, *et al*. Determination of ascitic bacterial 16S rRNA gene in the rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis[J]. Acta Acad Med Sin, 2010, 32(5): 557-560. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2010.05.017.

[23] MENDLER M H, AGARWAL A, TRIMZI M, *et al*. A new highly sensitive point of care screen for spontaneous bacterial peritonitis using the leukocyte esterase method[J]. J Hepatol, 2010, 53(3): 477-483. DOI:10.1016/j.jhep.2010.04.011.

[24] 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. DOI:10.1007/s10096-015-2556-x.

[25] RUNYON B A. Strips and tubes: improving the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis[J]. Hepatology, 2003, 37(4): 745-747. DOI:10.1053/jhep.2003.50178.

[26] RUNYON B A. The evolution of ascitic fluid analysis in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis[J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(8): 1675-1677. DOI:10.1111/j.1572-0241.2003.07600.x.

[27] Chinese Society of Hepatology of Chinese Medical Association, XU X Y, DUAN Z P, *et al*. Chinese guidelines on the management of ascites and its related complications in cirrhosis[J]. Hepatol Int, 2019, 13(1): 1-21. DOI:10.1007/s12072-018-09923-2.

[28] GAUDET A, CHENEVIER-GOBEAUX C, PARMENTIER E, *et al*. Endocan is a stable circulating molecule in ICU patients[J]. Clin Biochem, 2017, 50(15): 870-877. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2017.04.011.

[29] AFSAR B, TAKIR M, KOSTEK O, *et al*. Endocan: a new molecule playing a role in the development of hypertension and chronic kidney disease? [J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2014, 16(12): 914-916. DOI:10.1111/jch.12440.

(收稿:2020-02-15;修回:2020-04-17)
(编辑 邓强庭)

(上接1330页)

[14] PENG R, HUANG X Y, ZHANG C, *et al*. Overexpression of UHRF2 in intrahepatic cholangiocarcinoma and its clinical significance[J]. Oncotargets Ther, 2017, 10: 5863-5872. DOI:10.2147/ott.s149361.

[15] JIN C, XIONG D, LI H R, *et al*. Loss of UHRF2 is associated with non-small cell lung carcinoma progression[J]. J Cancer, 2018, 9(17): 2994-3005. DOI:10.7150/jca.25876.

[16] IGUCHI T, UEDA M, MASUDA T, *et al*. Identification of UHRF2 as a negative regulator of epithelial-mesenchymal transition and its clinical significance in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Oncology, 2018, 95(3): 179-187. DOI:10.1159/000488860.

[17] YANG S X, POLLEY E, LIPKOWITZ S. New insights on PI3K/AKT pathway alterations and clinical outcomes in breast cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2016, 45: 87-96. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.03.004.

[18] AKKOÇ Y, BERRAK Ö, ARıSAN E D, *et al*. Inhibition of PI3K signaling triggered apoptotic potential of curcumin which is hindered by Bcl-2 through activation of autophagy in MCF-7 cells[J]. Biomedecine Pharmacother, 2015, 71: 161-171. DOI:10.1016/j.biopha.2015.02.029.

[19] REDDY D, KUMAVATH R, TAN T Z, *et al*. Peruvoside targets apoptosis and autophagy through MAPK Wnt/β-catenin and PI3K/AKT/mTOR signaling pathways in human cancers[J]. Life Sci, 2020, 241: 117147. DOI:10.1016/j.lfs.2019.117147.

[20] FU X, WEN H Q, JING L, *et al*. MicroRNA-155-5p promotes hepatocellular carcinoma progression by suppressing PTEN through the PI3K/Akt pathway[J]. Cancer Sci, 2017, 108(4): 620-631. DOI:10.1111/cas.13177.

[21] MOHAMED E A, AHMED H I, ZAKY H S. Protective effect of irbesartan against doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats: implication of AMPK, PI3K/Akt, and mTOR signaling pathways[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2018, 96(12): 1209-1217. DOI:10.1139/cjpp-2018-0259.

[22] HOROWITZ J C, OSTERHOLZER J J, MARAZIOTI A, *et al*. "Scar-cinoma": viewing the fibrotic lung mesenchymal cell in the context of cancer biology[J]. Eur Respir J, 2016, 47(6): 1842-1854. DOI:10.1183/13993003.01201-2015.

(收稿:2020-02-13;修回:2020-02-18)
(编辑 汪勤俭)