

血清IL-12、IL-18、CRP联合检测 对肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎 患者预后的评估价值

刘志慧, 牛兴杰, 张建华 (承德医学院附属医院 感染性疾病科, 河北 承德 067000)

摘要: **目的** 探讨血清白细胞介素12 (interleukin 12, IL-12)、白细胞介素18 (interleukin 18, IL-18)、C反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 联合检测对肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, SBP) 患者的预后评估价值。**方法** 选择2021年8月至2022年8月在承德医学院附属医院确诊并接受治疗的120例肝硬化并发SBP患者为研究对象, 均给予相应的对症治疗, 分别于入院当天和治疗14 d后采集患者空腹肘静脉血5 ml, 采用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清IL-12、IL-18水平, 采用速率散射免疫比浊法检测血清CRP水平, 分析治疗前后患者血清IL-12、IL-18、CRP水平变化情况。治疗结束后随访90 d, 根据预后将患者分为存活组和死亡组, 比较两组患者各项临床资料并采用Cox回归分析影响肝硬化并发SBP患者90 d内死亡的危险因素, 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估血清IL-12、IL-18、CRP联合检测对肝硬化并发SBP患者预后的预测价值。**结果** 120例患者均完成治疗, 随访期间死亡21例, 存活99例。治疗后患者血清IL-12 [(36.67 ± 4.57) ng/L比 (67.53 ± 8.16) ng/L]、IL-18 [(60.19 ± 7.04) ng/L比 (111.06 ± 12.58) ng/L]、CRP [(19.56 ± 2.24) mg/L比 (42.65 ± 5.53) mg/L] 水平均较治疗前显著降低 (P 均 < 0.05)。死亡组患者肝性脑病 [33.33% (7/21) 比14.14% (14/99)]、肝肾综合征 [42.86% (9/21) 比18.18% (18/99)] 比例以及白蛋白 [(22.34 ± 2.52) g/L比 (25.53 ± 2.64) g/L]、总胆红素 [(47.56 ± 4.90) μ mol/L比 (33.34 ± 3.58) μ mol/L]、治疗后IL-12 [(40.01 ± 4.16) ng/L比 (35.96 ± 4.02) ng/L]、治疗后IL-18 [(65.28 ± 7.02) ng/L比 (59.11 ± 6.31) ng/L]、治疗后CRP [(23.19 ± 3.34) mg/L比 (18.79 ± 2.36) mg/L] 水平均高于存活组 (P 均 < 0.05)。Cox回归分析显示, 肝性脑病 ($HR = 1.893$, 95% CI : 1.379~2.406, $P < 0.001$)、肝肾综合征 ($HR = 1.749$, 95% CI : 1.225~2.273, $P < 0.001$)、低白蛋白 ($HR = 1.756$, 95% CI : 1.108~2.404, $P < 0.001$)、治疗后IL-12 ($HR = 1.996$, 95% CI : 1.226~2.765, $P < 0.001$)、IL-18 ($HR = 1.564$, 95% CI : 1.117~2.010, $P < 0.001$)、CRP ($HR = 2.385$, 95% CI : 1.856~2.913, $P < 0.001$) 水平高均是导致肝硬化并发SBP患者90 d内死亡的危险因素。治疗后血清IL-12、IL-18、CRP水平联合预测肝硬化并发SBP患者90 d内死亡的ROC曲线下面积为0.906, 约登指数为0.638, 高于治疗后单独血清IL-12、IL-18、CRP预测的ROC曲线下面积 (0.791、0.805、0.802; z 值分别为2.996、2.819、2.847, P 值分别为0.022、0.031、0.027)。**结论** 血清IL-12、IL-18、CRP水平升高与肝硬化并发SBP患者90 d内死亡有关, 可用于预测肝硬化并发SBP患者的死亡风险, 三者联合的预测价值更高。

关键词: 肝硬化; 自发性细菌腹膜炎; 白细胞介素12; 白细胞介素18; C反应蛋白

Prognostic assessment value of combined serum IL-12, IL-18 and CRP detection in liver cirrhosis patients complicated with spontaneous bacterial peritonitis

Liu Zhihui, Niu Xingjie, Zhang Jianhua (*Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Hebei Chengde 067000, China*)

Abstract: Objective To investigate the prognostic assessment value of combined serum interleukin 12 (IL-12), interleukin 18 (IL-18), and C-reactive protein (CRP) detection in liver cirrhosis patients complicated with spontaneous bacterial peritonitis (SBP). **Methods** Total of 120 liver cirrhosis patients complicated with SBP in Affiliated Hospital of Chengde Medical College from August 2021 to August 2022 were selected. The patients were given corresponding symptomatic treatment and 5 ml fasting elbow venous blood was collected on the day of admission and 14 d after treatment, serum IL-12 and IL-18 level was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and serum CRP levels were measured by rate-scattering immunoturbidimetry, the changes of serum IL-12, IL-18 and CRP levels were analyzed before and after treatment. At the end of treatment, patients were followed up for 90 d and divided into survival group and death group according to their prognosis, clinical data was compared between the two groups and Cox regression analysis was used to analyze the risk factors affecting death within 90 d in liver cirrhosis patients complicated with SBP. The predictive value of serum IL-12, IL-18 and CRP on prognosis of liver cirrhosis patients complicated with SBP was assessed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** All of the 120 patients completed the treatment, 21 cases died and 99 cases survived during the follow-up period. The serum IL-12 [(36.67 ± 4.57) ng/L vs. (67.53 ± 8.16) ng/L], IL-18 [(60.19 ± 7.04) ng/L vs. (111.06 ± 12.58) ng/L] and CRP [(19.56 ± 2.24) mg/L vs. (42.65 ± 5.53) mg/L] levels of patients after treatment were significantly lower than those before treatment (all $P < 0.05$). The proportion of hepatic encephalopathy [33.33% (7/21) vs. 14.14% (14/99)], proportion of hepatorenal syndrome [42.86% (9/21) vs. 18.18% (18/99)], albumin [(22.34 ± 2.52) g/L vs. (25.53 ± 2.64) g/L], total bilirubin [(47.56 ± 4.90) μmol/L vs. (33.34 ± 3.58) μmol/L], IL-12 after treatment [(40.01 ± 4.16) ng/L vs. (35.96 ± 4.02) ng/L], IL-18 after treatment [(65.28 ± 7.02) ng/L vs. (59.11 ± 6.31) ng/L] and CRP after treatment [(23.19 ± 3.34) mg/L vs. (18.79 ± 2.36) mg/L] were significantly higher in death group than those in survival group (all $P < 0.05$). Cox regression analysis showed that hepatic encephalopathy ($HR = 1.893$, 95%CI: 1.379~2.406, $P < 0.001$), hepatorenal syndrome ($HR = 1.749$, 95%CI: 1.225~2.273, $P < 0.001$), low albumin ($HR = 1.756$, 95%CI: 1.108~2.404, $P < 0.001$) and high IL-12 ($HR = 1.996$, 95%CI: 1.226~2.765, $P < 0.001$), IL-18 ($HR = 1.564$, 95%CI: 1.117~2.010, $P < 0.001$) and CRP ($HR = 2.385$, 95%CI: 1.856~2.913, $P < 0.001$) levels after treatment were risk factors for death within 90 d in liver cirrhosis patients complicated with SBP. The area under ROC curve of serum IL-12, IL-18 and CRP combined detection on death within 90 d in liver cirrhosis patients with SBP was 0.906 (Youden index was 0.638), which was significantly higher than that of IL-12 (0.791), IL-18 (0.805) and CRP (0.802) alone ($z = 2.996, 2.819, 2.847$; $P = 0.022, 0.031, 0.027$). **Conclusions** Elevated serum IL-12, IL-18 and CRP levels are associated with death within 90 d in liver cirrhosis patients complicated with SBP and can be used to predict the risk of death in 90 d, and the predictive value of combination of IL-12, IL-18 and CRP was higher.

Keywords: Liver cirrhosis; Spontaneous bacterial peritonitis; Interleukin 12; Interleukin 18; C-reactive protein

自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是由肺炎链球菌、大肠埃希菌等致病菌经肠道、血液或者淋巴系统引起的一种肝硬化患者失代偿期最主要、最常见的感染并发症,发病率为10%~47%^[1-3]。由于部分SBP患者缺乏典型的临床表现,且国内外关于SBP的诊断标准存在差异,导致误诊、漏诊现象时有发生,延误治疗时机,危及患者生命^[4,5]。随着临床诊疗水平的提高,肝硬化合并SBP患者的病死率有所下降,但仍高达20%~40%^[6]。由于缺乏特定的感染源,与常见的继发性感染相比,目前尚缺乏针对SBP早期诊断的标志物,因此,探寻可早期识别SBP的分子标志物,提高其早期诊断率,进而早期干预,可改善患者预后,减轻疾病负担。研究证实,炎症反应和免疫系统的激活在SBP发病过程中发挥重要作用^[7,8]。白细胞介素12(interleukin 12, IL-12)和白细胞介素18(interleukin 18, IL-18)主要由激活的炎性细胞产生,与多种炎性肝脏疾病的发生发展有关^[9,10]。有研究表明,C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)对肝硬化并发SBP有一定预测价值^[11]。但三者是否与肝硬化并发SBP患者的病情进展有关以及是否对患者的预后评估有应用价值目前尚不明确。鉴于此,本研究首次将血清IL-12、IL-18、CRP联合用于肝硬化并发SBP患者的预后评估中,此3个指标测定简单,结果回报快,可连续监测,基层医院也可适用,有助于早期判断患者死亡风险、优化治疗策略。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2021年8月至2022年8月在承德医学院附属医院确诊并接受治疗的120例肝硬化并发SBP患者为研究对象。纳入标准:①符合肝硬化^[12]及SBP^[13]的诊断标准;②年龄>18岁;③依从性高,自愿参加本课题研究,签署知情同意书。排除标准:①重度腹水、肝性脑病、肝硬化失代偿期、Child-Pugh分级C级、合并肝癌者;②继发SBP患者;③心脏、肾脏等重要器官功能不全、恶性肿瘤或其他严重的内外科疾病者;④其他急慢性感染性疾病、免疫性疾病者;⑤近1个月内曾使用过微生态制剂、免疫调节剂治疗者;⑥对头孢哌酮钠舒巴坦等过敏者;⑦近3个月内参加过其他临床试验者。所有患者及其家属均知情同意并签署同意书。本研究获得医院伦理委员会批准(编号CYFYLL2022444)。

1.2 治疗方法 所有患者均在护肝、利尿、限制水钠摄入及补充血浆、白蛋白、抗感染等治疗的基础上,给予头孢哌酮钠舒巴坦钠2.0 g,使用100 ml、

0.9%氯化钠注射液溶解后静脉滴注,滴注时间为30~60 min,2次/d,连续治疗14 d。其中抗感染治疗根据患者病情选用抗生素,100例一般感染患者首选注射用头孢他啶抗感染(4~6 g/d,分2~3次静脉滴注或静脉注射),20例重症患者选用注射用亚胺培南西司他丁钠抗感染(1~2 g/d,分1~2次静脉滴注)。

1.3 血清IL-12、IL-18、CRP水平检测 所有患者均在入院当天、治疗14 d后分别采集清晨空腹静脉血5 ml,离心处理5 min(转速为3500 r/min,离心半径10 cm),吸取上层血清,置于-20℃冰箱中待检。应用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清IL-12、IL-18水平,以速率散射免疫比浊法检测血清CRP水平,试剂盒拟购自武汉博士德生物工程公司,所有操作均严格遵守试剂盒使用说明书。

1.4 临床资料收集和分组 收集患者一般资料[性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、饮酒史、糖尿病、高血压、肝硬化病因、肝硬化病程、肝功能分级、合并消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征、腹水持续时间情况]、实验室指标(血清白蛋白、血清总胆红素、血清IL-12、IL-18、CRP水平)。电话随访患者治疗结束后90 d内存活情况,分为死亡组(21例)和存活组(99例)。

1.5 统计学处理 采用SPSS 26.0进行数据分析,IL-12、IL-18、CRP等正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对样本 t 检验。性别、饮酒史、肝性脑病等计数资料以例数或百分数表示,两组间比较采用Pearson χ^2 检验。采用Cox回归分析影响肝硬化并发SBP患者90 d内死亡的危险因素。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估血清IL-12、IL-18、CRP联合检测对肝硬化并发SBP患者预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后血清IL-12、IL-18、CRP水平 120例患者均完成治疗,治疗后患者血清IL-12、IL-18、CRP水平均较治疗前降低($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组临床资料 死亡组患者肝性脑病、肝肾综合征比例以及白蛋白、总胆红素、治疗后IL-12、治疗后IL-18、治疗后CRP水平均高于存活组(P 均 < 0.05);两组间性别、年龄、BMI、饮酒史、糖尿病、高血压、肝硬化病因、肝硬化病程、肝功能分级、合并消化道出血、腹水持续时间以及治疗前

IL-12、治疗前IL-18、治疗前CRP水平差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表2。

2.3 患者90 d内死亡的Cox回归分析 以肝硬化并发SBP患者90 d内死亡情况作为因变量（死亡= 1，存活= 0），以表2中差异有统计学意义的因素：肝性脑病（有= 1，无= 0）、肝肾综合征（有= 1，无= 0）以及白蛋白（连续变量）、总胆红素（连续变量）、治疗后IL-12（连续变量）、治疗后IL-18（连续变量）、治疗后CRP（连续变量）作为自变量，进行Cox回归分析，结果显示肝性脑病，肝肾综合征，低白蛋白，治疗后IL-12、IL-18、CRP水平高均是肝硬化并发SBP患者90 d内死亡的危险因

素（ $P < 0.05$ ），见表3。

2.4 血清IL-12、IL-18、CRP预测患者90 d内死亡的价值 ROC曲线显示，治疗后血清IL-12、IL-18、CRP预测肝硬化并发SBP患者90 d内死亡的最佳截断值分别为39.12 ng/L、64.13 ng/L、22.16 mg/L，曲线下面积分别为0.791、0.805、0.802，约登指数分别为0.352、0.430、0.322；治疗后血清IL-12 + IL-18 + CRP联合预测肝硬化并发SBP患者90 d内死亡的ROC曲线下面积为0.906，约登指数为0.638，高于治疗后单独血清IL-12、IL-18、CRP预测的ROC曲线下面积（ z 值分别为2.996、2.819、2.847， P 值分别为0.022、0.031、0.027），见图1、表4。

表1 肝硬化并发 SBP 患者治疗前后血清 IL-12、IL-18、CRP 水平（ $\bar{x} \pm s$ ）

时间	例数	IL-12（ng/L）	IL-18（ng/L）	CRP（mg/L）
治疗前	120	67.53 ± 8.16	111.06 ± 12.58	42.65 ± 5.53
治疗后	120	36.67 ± 4.57	60.19 ± 7.04	19.56 ± 2.24
t 值		26.146	38.655	42.393
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

表2 死亡组和存活组肝硬化并发 SBP 患者临床资料

临床资料	死亡组（21例）	存活组（99例）	统计量值	P 值
男/女（例）	15/6	56/43	$\chi^2 = 1.584$	0.208
年龄（ $\bar{x} \pm s$ ，岁）	61.15 ± 7.88	59.94 ± 6.84	$t = 0.717$	0.475
BMI（ $\bar{x} \pm s$ ，kg/m ² ）	22.23 ± 2.54	23.04 ± 2.61	$t = 1.298$	0.197
饮酒史[例（%）]	13（61.90）	48（48.48）	$\chi^2 = 1.248$	0.264
糖尿病[例（%）]	10（47.62）	39（39.39）	$\chi^2 = 0.485$	0.486
高血压[例（%）]	12（57.14）	36（36.36）	$\chi^2 = 3.117$	0.077
肝硬化病因[例（%）]				
乙型肝炎肝硬化	12（57.14）	42（42.42）	$\chi^2 = 3.626$	0.163
丙型肝炎肝硬化	8（38.10）	35（35.35）		
酒精性肝硬化	1（4.76）	22（22.22）		
肝硬化病程（ $\bar{x} \pm s$ ，年）	5.53 ± 1.14	5.28 ± 1.22	$t = 0.862$	0.390
肝功能Child-Pugh分级[例（%）]				
B级	8（38.10）	53（53.54）	$\chi^2 = 1.653$	0.199
C级	13（61.90）	46（46.46）		
合并消化道出血[例（%）]	9（42.86）	44（44.44）	$\chi^2 = 0.018$	0.894
肝性脑病[例（%）]	7（33.33）	14（14.14）	$\chi^2 = 4.420$	0.036
肝肾综合征[例（%）]	9（42.86）	18（18.18）	$\chi^2 = 6.049$	0.014
腹水持续时间（ $\bar{x} \pm s$ ，d）	12.34 ± 1.93	11.69 ± 2.01	$t = 1.355$	0.178
白蛋白（ $\bar{x} \pm s$ ，g/L）	22.34 ± 2.52	25.53 ± 2.64	$t = 5.068$	< 0.001
总胆红素（ $\bar{x} \pm s$ ，μmol/L）	47.56 ± 4.90	33.34 ± 3.58	$t = 13.260$	< 0.001
治疗前IL-12（ $\bar{x} \pm s$ ，ng/L）	68.94 ± 7.45	67.23 ± 7.03	$t = 1.002$	0.318
治疗前IL-18（ $\bar{x} \pm s$ ，ng/L）	115.31 ± 16.63	110.16 ± 14.48	$t = 1.442$	0.152
治疗前CRP（ $\bar{x} \pm s$ ，mg/L）	44.01 ± 5.52	42.36 ± 4.87	$t = 1.377$	0.171
治疗后IL-12（ $\bar{x} \pm s$ ，ng/L）	40.01 ± 4.16	35.96 ± 4.02	$t = 3.910$	< 0.001
治疗后IL-18（ $\bar{x} \pm s$ ，ng/L）	65.28 ± 7.02	59.11 ± 6.31	$t = 3.990$	< 0.001
治疗后CRP（ $\bar{x} \pm s$ ，mg/L）	23.19 ± 3.34	18.79 ± 2.36	$t = 7.174$	< 0.001

表 4 治疗后血清 IL-12、IL-18、CRP 水平预测肝硬化并发 SBP 患者 90 d 内死亡的效能分析

因素	ROC曲线下面积 (95%CI)	P值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
治疗后IL-12	0.791 (0.694~0.888)	< 0.001	85.70	49.50	0.352
治疗后IL-18	0.805 (0.696~0.914)	< 0.001	90.50	52.50	0.430
治疗后CRP	0.802 (0.679~0.924)	< 0.001	85.70	46.50	0.322
三项联合	0.906 (0.845~0.967)	< 0.001	81.00	82.80	0.638

表 3 影响肝硬化并发 SBP 患者 90 d 内死亡的 Cox 回归分析

因素	B	SE	Wald χ^2 值	HR (95%CI)	P值
肝性脑病	0.638	0.113	31.878	1.893 (1.379~2.406)	< 0.001
肝肾综合征	0.559	0.108	26.790	1.749 (1.225~2.273)	< 0.001
白蛋白	0.563	0.098	33.004	1.756 (1.108~2.404)	< 0.001
总胆红素	0.039	0.023	2.875	1.040 (0.856~1.224)	0.069
治疗后IL-12	0.691	0.163	17.971	1.996 (1.226~2.765)	< 0.001
治疗后IL-18	0.447	0.087	26.398	1.564 (1.117~2.010)	< 0.001
治疗后CRP	0.869	0.144	36.418	2.385 (1.856~2.913)	< 0.001

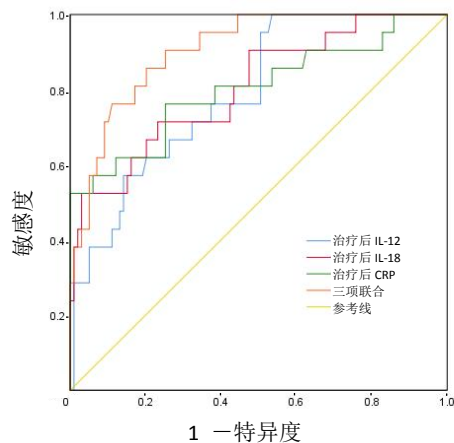


图 1 治疗后血清 IL-12、IL-18、CRP 水平预测肝硬化并发 SBP 患者 90 d 内死亡的 ROC 曲线

3 讨论

SBP主要是由肠腔内细菌增殖紊乱和细菌易位、肠黏膜屏障作用削弱和免疫系统功能损害等造成的腹膜感染和炎症性疾病，上述机制共同作用导致肝硬化患者病情进展^[14,15]。研究发现，因感染所致的肝硬化患者死亡风险显著升高，在感染后1年内约有30%的患者死亡^[16,17]。肝硬化并发SBP预后较差，但因其是可治疗的炎症性疾病，故临床早期诊断和预后评估可在一定程度上降低不良事件发生风险，改善患者预后^[18]。

近年来，研究发现血清因子随肝硬化的发生而出现变化。如张小红等^[19]和杨龙等^[20]研究表明，肝硬化及肝癌患者血清IL-12、IL-18表达水平升高，可在一定程度上反映肝细胞受损程度，与患者肝功能

障碍和病情进展密切相关，对其进行检测有助于评估患者病情并指导临床治疗。相关动物实验表明，IL-18可直接作用于肝星状细胞促进肝纤维化的发展，未来IL-18可作为治疗肝纤维化的靶点^[21]。一项前瞻性研究显示，失代偿期肝硬化患者血清CRP水平高于代偿期患者，再住院患者血清CRP水平高于未住院患者，且CRP的增加值与住院次数呈正相关，证实CRP与肝硬化患者的预后关系密切^[22]。本研究表明，经治疗后肝硬化并发SBP患者血清IL-12、IL-18、CRP水平均较治疗前降低，且死亡组治疗后血清IL-12、IL-18、CRP水平均高于存活组，提示IL-12、IL-18、CRP参与肝硬化并发SBP患者的病情进展，治疗后持续高水平可能影响患者预后，死亡风险较高。进一步Cox回归分析证实，治疗后血清IL-12、IL-18、CRP水平高均是导致肝硬化并发SBP患者90 d内死亡的危险因素，其水平与患者预后关系密切，提示监测患者治疗前后血清IL-12、IL-18、CRP水平的变化有助于评估预后情况。

IL-12是由单核细胞、巨噬细胞、自然杀伤（natural killer, NK）细胞和B细胞等分泌的一种炎症性细胞因子，其主要作用是刺激T淋巴细胞和NK/T细胞分泌，促进CD4⁺ T细胞向Th1细胞分化，增强NK/T细胞和CD4⁺、CD8⁺阳性T细胞的杀伤作用，介导细胞毒肝脏炎症反应^[23-25]。IL-18是一种多功能细胞因子，可诱导免疫细胞分泌大量 γ 干扰素，刺激NK细胞及T细胞的增殖分化，促进T细胞增殖及Th1细胞的免疫应答，增加淋巴细胞毒性作用，最终造成肝脏受损^[26-28]。IL-12和IL-18具有协同作

用,可共同诱导CD4⁺T细胞分化为Th1细胞,增强炎症反应,损伤肝细胞^[29]。当机体被细菌感染尤其是在全身性感染中,血清IL-12、IL-18、CRP水平会迅速升高。本文中治疗后血清IL-12、IL-18、CRP预测肝硬化并发SBP患者90 d内死亡的ROC曲线下面积分别为0.791、0.805、0.802,提示上述指标可作为肝硬化并发SBP患者预后判断的生物学指标。为进一步提高准确性,本研究将治疗后血清IL-12、IL-18、CRP联合用于预测肝硬化并发SBP患者的预后,结果显示三项联合预测的ROC曲线下面积为0.906,约登指数为0.638,说明联合检测对预后的判断价值更高,提示治疗后血清IL-12、IL-18、CRP水平下降不明显可能意味着患者病情更严重,预后不良风险更大。

综上,血清IL-12、IL-18、CRP水平与肝硬化并发SBP患者治疗疗效及预后均有关,可作为患者预后判断的标志物,联合三项指标可有效提高预后评估效能。

参考文献

- [1] BIGGINS S W, ANGELI P, GARCIA-TSAO G, et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the american association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2021,74(2):1014-1048.
- [2] ZHANG G, JAZWINSKI FAUST A. Spontaneous bacterial peritonitis[J]. *JAMA*, 2021,325(11):1118.
- [3] KOMOLAFE O, ROBERTS D, FREEMAN S C, et al. Antibiotic prophylaxis to prevent spontaneous bacterial peritonitis in people with liver cirrhosis: a network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020,1(1):CD013125.
- [4] MATTOS A A, WILTGEN D, JOTZ R F, et al. Spontaneous bacterial peritonitis and extraperitoneal infections in patients with cirrhosis[J]. *Ann Hepatol*, 2020,19(5):451-457.
- [5] 罗楠, 李荣宽. 肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎诊治现状[J]. *实用肝脏病杂志*, 2022,25(5):616-619.
- [6] PIMENTEL R, GREGÓRIO C, FIGUEIREDO P. Antibiotic prophylaxis for prevention of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis: systematic review[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2021,84(2): 333-342.
- [7] 侯环荣, 康谊. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎患者外周血和腹水CD100水平和免疫调节作用[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023,31(2):138-146.
- [8] 魏淑琴, 宗晓, 张俊英, 等. 自发性细菌性腹膜炎血清PCT和TLR4/MyD88/NF-κB信号通路表达及意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022,32(13):1936-1940.
- [9] DARMADI D, RUSLIE R H. Association between serum interleukin (IL)-12 level and severity of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Rom J Intern Med*, 2021,59(1):66-72.
- [10] HOHENESTER S, KANITZ V, SCHIERGENS T, et al. IL-18 but not IL-1 signaling is pivotal for the initiation of liver injury in murine non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(22):8602.
- [11] 扈登财, 杜莉, 曹成红, 等. 血清降钙素原和C-反应蛋白水平预测肝硬化患者发生自发性细菌性腹膜炎的价值分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2020,23(5):699-702.
- [12] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2018,69(2):406-460.
- [13] 中华医学会肝病学会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2017,9(4):6-21.
- [14] FIORE M, DI FRANCO S, ALFIERI A, et al. Spontaneous bacterial peritonitis due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Etiology and antibiotic treatment[J]. *World J Hepatol*, 2020, 12(12):1136-1147.
- [15] 郭晨旭, 焦桂清, 常彩芳, 等. TRAF6基因多态性与肝硬化自发性细菌性腹膜炎易感性的关联[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022,32(9):1307-1310.
- [16] DHANANI M, KRISHNAMOORTHY A, CIOLINO J D, et al. Prophylaxis against spontaneous bacterial peritonitis: too much or too little?[J]. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*, 2022,2(1):e95.
- [17] 郑雪梅, 雷萍, 李晓玲, 等. MASP-2基因多态性与肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎住院短期预后的关联[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022,32(15):2259-2263.
- [18] 江萍, 王玉珍, 豆仁成, 等. 白蛋白-胆红素评分联合腹水中性粒细胞计数及降钙素原对肝硬化腹水患者发生自发性细菌性腹膜炎的预测价值[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021,37(9):2097-2101.
- [19] 张小红, 李江, 张然蓉. 慢性乙肝、肝硬化及肝癌患者Treg细胞、IL-10、IL-12表达水平及临床意义[J]. *海南医学*, 2022,33(15):1921-1924.
- [20] 杨龙, 彭伟, 张洪涛, 等. 血清NLRP3炎性小体、IL-18、IL-1β水平与肝硬化、肝癌的相关性分析[J]. *解放军医药杂志*, 2021,33(5):24-28.
- [21] KNORR J, KAUFMANN B, INZAUGARAT M E, et al. Interleukin-18 signaling promotes activation of hepatic stellate cells in mouse liver fibrosis[J]. *Hepatology*, 2023,77(6):1968-1982.
- [22] STATE N. CRP and the prognosis of patients with cirrhosis[J]. *Maedica (Bucur)*, 2021,16(3):353-361.
- [23] REY I, EFFENDI-YS R. Association between serum IL-6, IL-10, IL-12, and IL-23 levels and severity of liver cirrhosis[J]. *Med Arch*, 2021,75(3):199-203.
- [24] DU B, TENG J, YIN R, et al. Increased circulating T follicular helper cells induced via IL-12/21 in patients with acute on chronic hepatitis B liver failure[J]. *Front Immunol*, 2021,12:641362.
- [25] DÜCHS M J, KRATZER R F, VIEYRA-GARCIA P, et al. Riboswitch-controlled IL-12 gene therapy reduces hepatocellular cancer in mice[J]. *Front Immunol*, 2024,15:1360063.
- [26] XU Y F, YAO Y, MA M, et al. The proinflammatory cytokines IL-18, IL-21, and IFN-γ differentially regulate liver inflammation and anti-mitochondrial antibody level in a murine model of primary biliary cholangitis[J]. *J Immunol Res*, 2022,2022:7111445.
- [27] TONG C, LI J, LIN W, et al. Inhibition of heat shock protein 90 alleviates cholestatic liver injury by decreasing IL-1β and IL-18 expression[J]. *Exp Ther Med*, 2021,21(3):241.
- [28] DOKUMACIOĞLU E, İSKENDER H, TERİM KAPAKIN KA, et al. Effect of betulinic acid administration on TLR-9/NF-κB /IL-18 levels in experimental liver injury[J]. *Turk J Med Sci*, 2021,51(3):1544-1553.
- [29] ZHOU F, XIONG H, ZHEN S, et al. Serum levels of IL-12, IL-18, and IL-21 are indicators of viral load in patients chronically infected with HBV[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2022,55:e12320.

收稿日期: 2023-03-22

刘志慧, 牛兴杰, 张建华. 血清IL-12、IL-18、CRP联合检测对肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎患者预后的评估价值[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2024,16(2): 1-6.