

肝衰竭合并自发性腹膜炎抗感染短期效果预测因素的回顾性研究

周扬梅, 李朵朵, 陈丽敏, 刘振国, 周鹏程

(中南大学湘雅三医院感染科, 长沙 410013)

[摘要] 目的: 自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是肝功能衰竭常见并发症, 具有较高的病死率。本研究旨在探究影响肝衰竭合并SBP患者抗感染疗效的相关因素, 以期为患者个体化抗生素选择提供临床依据。方法: 采用回顾性研究设计, 分析2015至2021年中国2所三级教学医院263例合并SBP的肝功能衰竭患者抗感染的短期效果。根据初始使用的抗菌药物种类将患者分为3组: 第3代头孢菌素(third-generation cephalosporin, TGC)组、 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂组、碳青霉烯类组, 并根据短期抗感染疗效分为改善组或恶化组。分析比较不同抗菌治疗组的基线临床数据(包括年龄、性别、肝衰竭病因构成)、治疗前后实验室指标变化值(血常规、肝功能指标、凝血功能指标等)及短期疗效(改善/恶化)的差异; 并对比改善组与恶化组初始实验室指标(血常规、肝功能、凝血功能相关指标等)水平的差异。建立二项Logistic回归模型分析影响疗效的独立影响因素, 并在此基础上进行亚组分析。进一步采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估影响因素对疗效的预测价值, 计算曲线下面积(area under the curve, AUC)及模型预测准确率。结果: 研究共纳入52例TGC患者(19.8%)、138例 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂患者(52.5%)、73例碳青霉烯类药物患者(27.8%), 其组间疗效及治疗后生化指标差异均无显著性(均 $P>0.05$)。与改善组(172例, 65.4%)相比, 恶化组(91例, 34.6%)的总胆红素($P=0.012$)、直接胆红素浓度($P=0.045$)和凝血酶原时间($P=0.015$)、国际标准化比值($P=0.044$)显著较高, 血红蛋白水平($P=0.009$)和凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)($P=0.034$)显著较低。Logistic回归分析表明: 血红蛋白水平($OR=0.982$, $P=0.006$)为影响疗效的独立保护因素, 凝血酶原时间($OR=1.051$, $P=0.002$)是独立危险因素。该预测模型的准确率为68.1%, AUC为0.651。亚组分析结果表明: 在 $30\%\leq PTA<40\%$ 的患者中, 碳青霉烯类抗菌药物疗效较其他抗生素好。结论: PTA、血红蛋白水平是预测肝衰竭合并SBP抗感染治疗短期效果的重要指标, 其中PTA对于指导临床合理选用抗生素具有一定的参考价值。

[关键词] 肝衰竭; 自发性细菌性腹膜炎; 抗菌药物; 疗效; 碳青霉烯类; 凝血酶原活动度; 回顾性队列研究; 抗微生物药物管理; 治疗结局; 危险因素

Predictors of short-term antimicrobial treatment outcomes in patients with liver failure complicated by spontaneous bacterial peritonitis: A retrospective study

ZHOU Yangmei, LI Duoduo, CHEN Limin, LIU Zhenguo, ZHOU Pengcheng

(Department of Infectious Disease, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

收稿日期(Date of reception): 2025-07-14

第一作者(First author): 周扬梅, Email: persuingit@qq.com, ORCID: 0009-0005-3570-4299; 李朵朵, Email: liduoddt@163.com, ORCID: 0009-0004-1223-5015

通信作者(Corresponding author): 周鹏程, 副教授, Email: xypcz@csu.edu.cn, ORCID: 0000-0003-1536-8732

基金项目(Foundation item): 湖南省自然科学基金(2024JJ5538, 2023JJ30831)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Hunan Province, China (2024JJ5538, 2023JJ30831).

开放获取(Open access): 本文遵循知识共享许可协议, 允许第三方用户按照署名-非商业性使用-禁止演绎4.0(CC BY-NC-ND 4.0)的方式, 在任何媒介以任何形式复制、传播本作品(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)。

ABSTRACT

Objective: Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a common complication of liver failure and is associated with high mortality. This study aims to identify factors associated with the effectiveness of antimicrobial therapy in patients with liver failure complicated by SBP, thereby providing clinical evidence for individualized antibiotic selection.

Methods: In this retrospective study, the short-term antimicrobial treatment outcomes of 263 patients with liver failure complicated by SBP admitted to 2 tertiary teaching hospitals in China between 2015 and 2021 were analyzed. According to the initial antimicrobial regimen, patients were divided into three groups: the third-generation cephalosporin (TGC) group, the β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination group, and the carbapenem group. Based on short-term treatment outcomes, patients were further classified into an improvement group or a deterioration group. Baseline clinical characteristics (including age, sex, and etiologies of liver failure), changes in laboratory parameters before and after treatment (including complete blood count, liver function indices, and coagulation parameters), and short-term treatment outcomes (improvement or deterioration) were compared among the three antimicrobial treatment groups. Differences in baseline laboratory parameters between the improvement and deterioration groups were also analyzed. A binary Logistic regression model was established to identify independent factors associated with treatment outcomes, followed by subgroup analyses. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the predictive value of these factors, and the area under the curve (AUC) and model prediction accuracy were calculated.

Results: A total of 263 patients were included, comprising 52 patients (19.8%) in the TGC group, 138 patients (52.5%) in the β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination group, and 73 patients (27.8%) in the carbapenem group. No significant differences were observed among the three groups regarding treatment outcomes or post-treatment biochemical parameters (all $P>0.05$). Compared with the improvement group (172 patients, 65.4%), the deterioration group (91 patients, 34.6%) had significantly higher levels of total bilirubin ($P=0.012$), direct bilirubin ($P=0.045$), prothrombin time (PT) ($P=0.015$), and international normalized ratio (INR) ($P=0.044$), as well as significantly lower hemoglobin concentrations ($P=0.009$) and prothrombin activity (PTA) ($P=0.034$). Logistic regression analysis demonstrated that hemoglobin concentration ($OR=0.982$, $P=0.006$) was an independent protective factor for treatment efficacy, whereas prothrombin time ($OR=1.051$, $P=0.002$) was an independent risk factor. The predictive model achieved an accuracy of 68.1% and an AUC of 0.651. Subgroup analysis showed that among patients with $30\%\leq PTA<40\%$, carbapenem therapy was associated with better treatment outcomes than other antibiotic regimens.

Conclusion: PTA and hemoglobin concentration are important predictors of short-term antimicrobial treatment outcomes in patients with liver failure complicated by SBP. Among these, PTA may provide useful guidance for the rational selection of antibiotics in clinical practice.

KEY WORDS

liver failure; spontaneous bacterial peritonitis; antimicrobial agents; treatment efficacy; carbapenems; prothrombin activity; retrospective cohort study; antimicrobial stewardship; treatment outcome; risk factors

自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是肝衰竭常见且重要的并发症,也是导致患者肝功能恶化和死亡的主要原因之一^[1-2]。SBP的病原体通常来自肠道细菌的易位^[3-4]。临床表现以发热、腹胀、腹痛、压痛、反跳痛等为主,腹水培养结果中可检测到病原体^[5-6]。最常见的病原体有大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、肺炎链球菌、变形杆菌属、其他链球菌、葡萄球菌属及假单胞菌属等^[7]。目前指南^[8]推荐使用第3代头孢菌素(third-generation cephalosporin, TGC)、 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂或碳青霉烯类药物治疗SBP患者。然而,少有研究关注这3种药物的疗效差异及影响其疗效的因素。本研究旨在探索肝功能衰竭合并SBP患者抗菌药物治疗不佳的危险因素,为存在特定高危因素的患者制订个体化初始治疗方案提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 伦理声明

本研究已获得中南大学湘雅三医院医学伦理委员会批准(审批号:2024-S029)。研究符合《赫尔辛基宣言》精神,严格遵守相关的伦理原则和法律法规,对数据采取了去标识化或匿名化等措施,确保受试者的权益和尊严得到保障。研究团队建立了严格的数据安全管理体系和技术保护措施,以确保数据存储、使用和共享过程中的安全性和个人信息保护。

1.2 资料

回顾性收集2015年1月1日至2021年12月31日于中南大学湘雅医院、湘雅三医院接受治疗的263例被诊断为肝衰竭合并SBP的患者的临床信息,包括性别、年龄、病因、白细胞计数、血小板计数、血红蛋白、中性粒细胞比例,谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、直接胆红素、血清白蛋白水平,凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、凝血酶原时间及国际标准化比值(international normalized ratio, INR)等。所有患者在入院后立即接受经验性抗菌药物治疗。数据收集于2个时点:入院后使用初始抗菌药物之前、抗菌药物启用后72 h。

1.3 纳入和排除标准

纳入标准:1)符合《肝衰竭诊治指南(2024年版)》^[9]中肝衰竭诊断标准;2)符合SBP诊断标准:腹水中中性粒细胞计数 >250 个/ mm^3 ,伴有或不伴有腹

水培养结果呈阳性;3)降钙素原 >0.5 ng/mL,且未发现其他部位感染;4)入院前2周内未接受过抗菌药物治疗;5)初始抗菌药物治疗采用TGC、 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂或碳青霉烯类药物,且用法用量在说明书推荐范围内;6)年龄为18~75岁^[10];7)入院72 h内进行了实验室检查,且数据完整;8)上述3类抗菌药物治疗持续时间 ≥ 72 h。

排除标准:1)合并恶性肿瘤;2)有继发性腹膜炎的证据;3)72 h内治疗方案改变或与其他抗菌药物(如喹诺酮类、替考拉宁、氟康唑等)联合使用;4)在SBP发作前1个月内有腹部手术史;5)腹水样本中培养出真菌;6)合并其他严重的基础疾病,如终末期肾病或心力衰竭;7)主要数据缺失。

1.4 分组

根据初始选择的抗菌药物类型将患者分为3组:TGC组、 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂组、碳青霉烯类组。比较3组短期疗效的差异。TGC包括头孢曲松、头孢噻肟、头孢他啶; β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂包括头孢哌酮舒巴坦和哌拉西林他唑巴坦;碳青霉烯类药物包括亚胺培南西司他丁钠和美罗培南。

根据疗效将患者分为2组:改善组和恶化组。对比2组患者短期疗效的影响因素。短期抗感染效果评估指标依据治疗反应而定,即患者在治疗开始72 h后腹水中性粒细胞计数较基线降低25%,且临床症状和体征(如发热、腹胀、腹痛、压痛、反跳痛)有所改善,被定义为病情好转并纳入改善组,否则归入恶化组^[11-12]。

1.5 统计学处理

采用EpiData 3.1软件收集与整理数据,采用SPSS 26.0统计学软件对数据进行分析。计数资料(分类变量)以频数和率表示,组间比较采用 χ^2 检验,若多组间比较总检验 $P<0.05$,则进一步采用Bonferroni法进行多重比较。对计量资料进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,多组比较采用单因素方差分析;不符合正态分布的计量资料以中位数(第1四分位数,第3四分位数)表示,多组比较采用Kruskal-Wallis检验,2组比较采用Mann-Whitney检验。

采用Logistic回归筛选影响抗感染治疗疗效的因素,构建预测模型,并将预测结果与患者实际临床疗效对比,计算模型预测准确率;采用受试者操作特征曲线计算曲线下面积,以评估预测模型的区分效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同抗菌治疗组基线特征

在纳入研究的263例患者中, 男性占绝大多数(92.4%), 患者中位年龄为46.0岁。肝衰竭的主要病因是乙型肝炎病毒(77.9%)。所有患者按初始选择的抗菌药物类型分为TGC组(52例, 19.8%)、 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂组(138例, 52.5%)及碳青霉烯类药物组(73例, 27.8%)。对3组

患者的基线临床资料进行比较, 结果显示年龄、性别、肝衰竭病因分布等组间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), 提示3组基线具有可比性(表1)。

2.2 不同抗菌治疗组疗效比较

3组抗菌治疗组患者临床改善的比例无显著性差异($P>0.05$)。在实验室指标方面, 除治疗后白细胞计数的变化差异有统计学意义($P<0.05$)外, 其他生化指标的变化差异均无显著性(均 $P>0.05$, 表2)。

表1 不同抗菌治疗组基线临床数据比较

Table 1 Comparison of baseline clinical data among different antibacterial treatment groups

组别	<i>n</i>	年龄/岁	性别/[例/(%)]		肝衰竭病因/[例/(%)]			
			男	女	乙型肝炎病毒相关	乙醇相关	药物相关	其他
总体	263	46.0(37.0, 54.0)	243(92.4)	20(7.6)	205(77.9)	28(10.6)	16(6.1)	14(5.3)
第3代头孢菌素组	52	47.5(36.3, 54.0)	46(88.5)	6(11.5)	39(75.0)	5(9.6)	2(3.8)	6(11.5)
β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂组	138	46.0(36.0, 55.0)	130(94.2)	8(5.8)	109(79.0)	14(10.1)	9(6.5)	6(4.3)
碳青霉烯类组	73	46.0(39.0, 52.5)	67(91.8)	6(8.2)	57(78.1)	9(12.3)	5(6.8)	2(2.7)
χ^2/H		0.482	1.826			5.833		
<i>P</i>		0.786	0.401			0.442		

计数资料或等级资料采用频数(率)描述, 比较采用 χ^2 检验; 非正态分布的计量资料采用中位数(第1四分位数, 第3四分位数)描述, 比较采用Kruskal-Wallis检验。

表2 不同抗菌治疗组短期疗效比较

Table 2 Comparison of short-term therapeutic effects in different antimicrobial treatment groups

变量		总体	第3代头孢菌素组	β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂组	碳青霉烯类组	χ^2/H	<i>P</i>
实验室指标	Δ 白细胞	0.7(-0.6, 2.0)	0.0(-1.1, 1.6)	0.6(-0.5, 1.7)	1.0(-0.0, 2.7)	10.114†	0.006
	Δ 血红蛋白	8.0(2.0, 15.0)	9.0(4.0, 15.0)	6.5(1.0, 13.3)	11.0(2.0, 18.5)	4.013†	0.134
	Δ 血小板	11.0(-3.0, 28.0)	12.0(-2.8, 27.5)	8.0(-4.0, 28.0)	13.0(-1.0, 35.0)	1.119†	0.572
	Δ 中性粒细胞计数	5.0(-0.4, 10.4)	3.1(-1.1, 9.8)	4.1(-2.0, 9.8)	7.1(1.5, 13.4)	4.448†	0.106
	Δ 谷丙转氨酶	113.0(19.0, 434.0)	160.5(55.0, 683.3)	93.0(17.8, 376.0)	94.0(19.0, 408.5)	4.723†	0.094
	Δ 谷草转氨酶	59.0(5.0, 246.0)	124.5(6.3, 343.3)	42.5(4.8, 234.3)	66.0(-0.5, 189.0)	2.969†	0.227
	Δ 总胆红素	-2.0(-62.7, 65.8)	12.8(-48.3, 66.8)	-2.9(-62.2, 64.6)	-2.2(-92.9, 71.3)	1.077†	0.584
	Δ 直接胆红素	-0.1(-31.7, 37.2)	7.6(-24.7, 41.0)	-2.3(-33.4, 32.4)	0.3(-32.6, 46.9)	1.106†	0.575
	Δ 白蛋白	-0.4(-3.6, 2.7)	-0.1(-3.7, 2.9)	-0.6(-3.6, 2.3)	-0.7(-3.9, 2.7)	0.307†	0.858
	Δ 凝血酶原活动度	-1.2(-8.8, 4.3)	-1.8(-9.2, 3.2)	-1.4(-9.5, 4.7)	-0.2(-8.3, 4.5)	0.868†	0.648
	Δ 凝血酶原时间	0.3(-1.8, 2.5)	0.5(-1.3, 3.1)	0.4(-1.2, 2.3)	0.1(-2.7, 3.0)	1.468†	0.480
	Δ 国际标准化比值	0.0(-0.2, 0.2)	0.1(-0.1, 0.3)	0.0(-0.1, 0.2)	-0.0(-0.3, 0.3)	1.476†	0.487
疗效/[例(%)]	改善	172(65.4)	33(63.5)	90(65.2)	49(67.1)	0.184*	0.912
	恶化	91(34.6)	19(36.5)	48(34.8)	24(32.9)		

Δ =治疗前基线值-治疗后72 h值。*计数资料或等级资料采用频数(率)描述, 比较采用 χ^2 检验; †非正态分布的计量资料采用中位数(第1四分位数, 第3四分位数)描述, 比较采用Kruskal-Wallis检验。

2.3 不同疗效组的基线实验室指标差异

患者按治疗效果分为改善组(172例)和恶化组(91例),组间基线指标比较显示,改善组基线血红蛋白水平和PTA均显著高于恶化组(均 $P<0.05$),而基线总胆红素水平、直接胆红素水平、凝血酶原时间和INR均显著低于恶化组(均 $P<0.05$,表3)。

2.4 疗效影响因素的多变量分析

将单因素分析有统计学意义的指标纳入多因素

Logistic回归模型,结果(表4)显示,血红蛋白水平($\beta=-0.018$, $OR=0.982$, $P=0.006$)、凝血酶原时间($\beta=0.049$, $OR=1.051$, $P=0.002$)为疗效的独立影响因素。基于最终拟合的预测模型构建预测公式, $y(P)=0.381-0.018\times Hb+0.049\times PT$ 。其中, Hb 为血红蛋白, PT 为凝血酶原时间。该模型的预测准确率为68.1%。受试者操作特征曲线下面积为0.651(95% CI 0.581~0.722)(图1)。

表3 不同疗效组的基线实验室指标比较

Table 3 Comparison of initial laboratory indicators in patients with different therapeutic efficacy groups

变量	总体	改善组	恶化组	Z	P
白细胞	6.3(5.0, 8.3)	6.1(5.0, 8.2)	6.5(5.0, 8.5)	-0.157	0.875
血红蛋白	124.0(110.0, 136.0)	127.0(114.0, 138.0)	122.0(99.0, 134.0)	-2.612	0.009
血小板	99.0(67.0, 132.0)	99.5(70.5, 133.0)	98.0(63.0, 128.0)	-1.412	0.155
中性粒细胞计数	71.6(65.2, 78.7)	72.0(64.8, 78.6)	71.1(66.8, 78.9)	-0.164	0.870
谷丙转氨酶	255.0(108.0, 716.0)	263.5(108.0, 748.3)	232.0(102.0, 555.0)	-0.232	0.817
谷草转氨酶	209.0(118.0, 433.0)	193(107.3, 420.8)	217.0(128.0, 467.0)	-0.562	0.574
总胆红素	384.9(255.8, 492.2)	361.8(232.6, 471.4)	408.0(288.4, 546.0)	-2.514	0.012
直接胆红素	221.6(153.3, 276.0)	214.7(141.7, 268.0)	236.2(160.6, 299.0)	-2.005	0.045
白蛋白	30.6(27.5, 33.2)	30.9(27.9, 33.7)	29.9(27.1, 32.3)	-1.658	0.097
凝血酶原活动度	38.2(28.0, 50.0)	38.9(29.9, 51.9)	37.7(24.6, 46.8)	-2.123	0.034
凝血酶原时间	20.8(17.1, 26.3)	20.3(16.7, 24.7)	21.9(18.3, 28.9)	-2.434	0.015
国际标准化比值	1.8(1.5, 2.2)	1.8(1.5, 2.2)	1.9(1.6, 2.6)	-2.012	0.044

非正态分布的计量资料采用中位数(第1四分位数,第3四分位数)描述,比较采用Mann-Whitney检验。

表4 肝衰竭SBP患者疗效预测因素的多因素Logistic回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of predictive factors for therapeutic efficacy in patients with SBP in hepatic failure

变量	β	SE	Wald χ^2	df	P	OR (95% CI)
血红蛋白	-0.018	0.007	7.562	1	0.006	0.982(0.970~0.995)
凝血酶原时间	0.049	0.016	9.387	1	0.002	1.051(1.018~1.085)
常数项	0.381	0.862	0.195	1	0.658	—

SBP:自发性细菌性腹膜炎。

2.5 基于PTA分级的抗菌药物疗效亚组分析

进一步根据血红蛋白水平、PTA对3类抗菌药物疗效进行亚组分析,结果显示,仅基于PTA分层存在组间疗效差异(表5):当 $PTA<20\%$ 、 $20\%\leq PTA<30\%$ 时,3类抗菌药物的治疗改善率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);当 $30\%\leq PTA<40\%$ 时,3类药物疗效整体差异有统计学意义($P=0.004$)。事后Bonferroni多重比较显示,当 $30\%\leq PTA<40\%$ 时,TGC组改善

率(21.4%)显著低于 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂组(63.2%, $P=0.008$)和碳青霉烯组(77.8%, $P=0.002$), β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂组与碳青霉烯组改善率差异无统计学意义($P=0.274$),提示该亚组人群优先选择碳青霉烯类或 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂可获得更优疗效。基于血红蛋白分层未发现组间疗效差异。

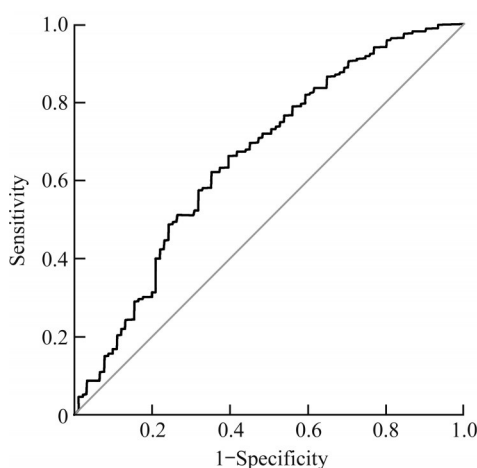


图1 通过 ROC 曲线对二项 Logistic 回归分析模型的拟合效果进行测试

Figure 1 Test for binomial regression fitting effect by ROC curve

ROC: Receiver operating characteristic.

表5 不同PTA亚组抗菌药物疗效分析

Table 5 Analysis of the therapeutic effects of antibiotics in different PTA subgroups

PTA 分层	第3代头孢菌素组/ [例(%)]		β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂 复方制剂组/[例(%)]		碳青霉烯类组/ [例(%)]		χ^2	P
	改善	恶化	改善	恶化	改善	恶化		
PTA<20%	0(0)	3(100.0)	4(80.0)	1(20.0)	2(28.6)	5(71.4)	5.714	0.057
20%≤PTA<30%	8(53.3)	7(46.7)	11(55.0)	9(45.0)	19(70.4)	8(29.6)	1.672	0.433
30%≤PTA<40%	3(21.4)	11(78.6)	24(63.2)	14(36.8)	14(77.8)	4(22.2)	11.025	0.004

PTA: 凝血酶原活动度。

3 讨论

本研究结果揭示了2个重要的发现。首先,从总体上来看,3类抗菌药物在肝衰竭患者的总体疗效差异不大。然而,基于对PTA亚组的分析,碳青霉烯类在30%≤PTA<40%时疗效最佳。其次,研究发现血红蛋白水平和PTA是预测肝衰竭合并SBP患者短期抗感染效果的关键因素。

SBP与住院病死率密切相关^[13-15],因此选择合适的抗菌药物进行初始经验性治疗至关重要。研究人员对SBP患者首选抗菌药物进行了深入研究,但至今仍未达成统一的认识。一些研究者^[16]认为,SBP患者对TGC的耐药率正在逐渐上升,建议在社区获得性SBP患者中优先使用能覆盖多重耐药菌的抗菌药物,而非使用TGC;另有研究者^[17-20]从降低耐药性、保护抗生素的角度,认为TGC应在SBP患者中作为初始治疗药物。此外,对于重症患者和因医源性原因导致的SBP患者,使用碳青霉烯类药物的全因死

亡率显著低于使用TGC的情况,这可能与患者发展为SBP时的疾病严重程度有关。不恰当的抗菌药物治疗会导致医疗成本增加、细菌耐药性增强及抗菌药物相关并发症^[21-22]。临床医师如何为SBP患者选择合适的初始抗菌药物仍存在争议。有研究者^[23]认为在对大数据进行统计分析之后,还需要进行更多基于证据的研究。

本次研究结果显示,3组抗菌药物之间的疗效差异没有统计学意义,这一发现并不能表明哪种类型的抗菌药物具有更好的疗效。因为在治疗前,3组的感染严重程度或肝病的严重程度可能存在差异,即与TGC组和β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂组相比,碳青霉烯组患者的病情更为严重。Mathen等^[24]和Kim等^[25]建议将碳青霉烯类药物作为重症患者的首选药物,并建议临床医师根据患者病情的严重程度合理选择抗菌药物。本次研究与该理念一致,且将这一人群精准定位至肝衰竭且30%≤

PTA<40%的亚组。

本研究以PTA作为临界值,发现在 $30\% \leq \text{PTA} < 40\%$ 的SBP患者中,选择碳青霉烯类药物作为初始抗菌药物治疗,其临床改善率最高,疗效显著优于TGC,在数值上也明显高于 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂,但碳青霉烯类药物与 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂两者间的差异未达到统计学意义。这一方面可能源于该亚组样本量相对有限,使得检验效能不足;另一方面,也客观反映出 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂自身具备广谱且强大的抗菌活性,其抗菌谱足以覆盖常见耐药病原体,能够取得与碳青霉烯类媲美的临床疗效。然而,碳青霉烯类在改善率上表现出的数值优势仍值得关注,如扩大样本量可能获得有统计学差异的结果。在感染危重或耐药风险极高的情况下,碳青霉烯类仍可能保留其潜在的治疗地位。对于肝衰竭的分期评估,PTA是最重要的指标之一。根据本研究结果,在肝功能衰竭的早期阶段使用碳青霉烯类药物进行积极干预可能使SBP得到早期控制,从而逆转整个病情。碳青霉烯类药物因其具有强大的杀菌作用、广泛的抗菌谱以及对 β -内酰胺酶极高的稳定性,能够更快速、更强效地杀灭病原体及耐药菌,从而可能中断炎症反应对肝功能的进一步打击。因此,对于 $30\% \leq \text{PTA} < 40\%$ 的SBP患者,早期使用碳青霉烯类药物是一种在病情恶化前的优势治疗选择策略。而PTA<30%的患者亚组未显示类似差异,这很可能是其肝功能已达终末期,患者病情过于严重,肝脏无法有效清除体内的毒素,如氨、药物代谢产物等。血氨水平升高可导致肝性脑病,患者出现意识障碍、行为异常、昏迷等症状。同时,体内其他毒素的蓄积也会进一步加重病情,导致多脏器功能衰竭,此时患者的预后更多取决于肝衰竭及多器官功能衰竭,而非抗菌药物^[6]。因而,即使使用强效抗菌药物也无法从根本上逆转疾病,这导致3种药物的疗效没有显著差异。但同样值得注意的是,该亚组疗效无差异亦可能受样本量较小、统计效力不足影响,未来需更大样本量进一步验证。

SBP最常见的病原体是肠道细菌,约占病例的67%。因此,对于患有SBP的患者,首选的抗菌药物应主要针对肠道细菌^[26],除非有强有力的证据表明存在其他病原体。就抗菌药物敏感性而言,大多数肠道细菌对TGC、 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂以及碳青霉烯类药物均敏感。然而,在

临床应用,具有广谱 β -内酰胺酶或碳青霉烯耐性的肠道细菌以及对细菌毒力的错误高估可能会导致初始抗菌药物治疗失败,使用高阶抗菌药物会导致更严重的细菌耐药性。

在实际情况下,腹水培养的阳性率较低^[27-29],阴性培养结果更为常见。此外,腹水培养需要时间,因此无法为初始抗菌药物选择提供及时的指导,尤其是对于需要早期治疗以降低死亡风险的重症患者而言。因此,基于临床指标评估治疗成功的可能性对指导初始用药具有重要意义。

本研究发现血红蛋白水平能够预测肝功能衰竭合并SBP患者的抗菌药物疗效。血红蛋白是一种含氧蛋白质,降低血液中的血红蛋白含量会导致氧气供应减少,从而减少组织和器官的氧气摄入和代谢,最终促进感染的发生并导致抗菌药物疗效不佳。也有研究^[30-31]表明,当血红蛋白水平降低时,发生炎症的可能性会更高。这种机制可能是血红蛋白自然分解并释放出碎片进入血液形成“血红蛋白肽库”,从而产生“抗菌血红蛋白衍生肽”,这能够减轻细菌引起的炎症^[32]。本研究结果表明,较高的血红蛋白水平与肝功能衰竭合并SBP患者抗菌药物疗效的改善密切相关。

肝衰竭患者通常会出现异常增强的促炎反应。在这些患者中,血清中的促炎因子如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6水平显著升高与疾病的严重程度密切相关。凝血功能与肝功能衰竭的严重程度密切相关,凝血功能越差,提示肝损伤越严重、炎症程度越高、血流动力学稳定性越差,从而导致预后越差。因此,肝功能衰竭的程度越严重,SBP出现的可能性就越大,抗菌药物疗效也会越差。

此外,本研究还建立了一个预测抗菌药物短期疗效的模型以指导早期抗菌药物的选择。部分研究^[33-34]表明,即使对治疗成功率的初步评估不够理想,但及时纠正比如白蛋白水平等也能降低病死率、提高生存率,并提高抗菌药物治疗的成功率。这种方法与目前发现的低白蛋白水平是导致抗菌药物治疗失败的风险因素这一结论是一致的。

本研究也存在一些局限性。首先,该研究采用的是回顾性队列设计,因此TGC、 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂以及碳青霉烯类治疗组之间存在显著的基线差异,为了克服这一局限性,该研究没有直接比较治疗后的指标,而是比较了患者组在治疗后临床数据变化的差异。其结论仅提示

相关性而非因果关系,且可能存在未被测量的混杂偏倚[如未记录终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)3.0评分^[35-36]、感染源控制时机及抗菌药物暴露史等],且实验室间差异可能导致测量偏倚。其次,该研究的样本量较小,仅涵盖了2家医院的患者。由于不同地理区域的耐药菌分布情况存在差异,这些结果无法直接推广到其他地区的患者身上,必须开展多中心前瞻性研究以证实这些发现。最后,统计学方法层面,采用传统的变量筛选方法、同时纳入高度相关凝血指标,可能影响模型的稳健性。因此,本研究所提出的“对于30%≤PTA<40%的亚组患者,初始碳青霉烯治疗或更具优势”的结论,应视为一项探索性发现。这一策略的最终确立,需在前瞻性研究中结合更全面的偏倚控制、更严格的抗菌药物管理框架以及成本-效益评估来加以验证。

综上,PTA、血红蛋白水平是预测肝衰竭合并SBP抗感染治疗短期效果的重要指标。对于肝衰竭且30%≤PTA<40%的早期肝衰竭患者在出现SBP时,初始选择碳青霉烯类药物可能达到更好的短期抗感染效果。

作者贡献声明: 周扬梅 研究实施,数据收集;李朵朵 数据分析,论文撰写;陈丽敏、刘振国 数据分析,论文指导;周鹏程 研究设计与实施,数据收集与分析,论文撰写与修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

利益冲突声明: 作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdharmong D. Bacterial infections in cirrhosis: a critical review and practical guidance[J]. World J Hepatol, 2016, 8(6): 307. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i6.307>.
- [2] Yang L, Wu T, Li J, et al. Bacterial infections in acute-on-chronic liver failure[J]. Semin Liver Dis, 2018, 38(2): 121-133. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1657751>.
- [3] Tranah TH, Edwards LA, Schnabl B, et al. Targeting the gut-liver-immune axis to treat cirrhosis[J]. Gut, 2021, 70(5): 982-994. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320786>.
- [4] Arab JP, Martin-Mateos RM, Shah VH. Gut-liver axis, cirrhosis and portal hypertension: the chicken and the egg[J]. Hepatol Int, 2018, 12(1): 24-33. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9798-x>.
- [5] Zhang G, Jazwinski Faust A. Spontaneous bacterial peritonitis [J]. Jama, 2021, 325(11): 1118. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10292>.
- [6] Song DS. Spontaneous bacterial peritonitis[J]. Korean J Gastroenterol, 2018, 72(2): 56. <https://doi.org/10.4166/kjg.2018.72.2.56>.
- [7] Smith SM, Carpenter CF. Peritonitis: Spontaneous bacterial peritonitis, secondary peritonitis and intraperitoneal catheter-associated peritonitis[EB/OL]. (2025-06-23) [2025-07-07]. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540430/all/Peritonitis__Spontaneous_Bacterial_&__Secondary.
- [8] Biggins SW, 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. <https://doi.org/10.1002/hep.31884>.
- [9] 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组,中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组.肝衰竭诊治指南(2024年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(12): 2371-2387. <https://doi.org/10.12449/JCH241206>.
Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure(2024 version)[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2024, 40(12): 2371-2387. <https://doi.org/10.12449/JCH241206>.
- [10] An J, Cai D, Chen G, et al. Chinese guidelines on the management of ascites and its related complications in cirrhosis [J]. Hepatol Int, 2019, 13(1): 1-21. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-09923-2>.
- [11] 吴海清,王晖.肝硬化腹水伴自发性细菌性腹膜炎的诊断及治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(9): 651-653. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2012.09.005>.
WU Haiqing, WANG Hui. Diagnosis and treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver ascites [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2012, 28(9): 651-653. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2012.09.005>.
- [12] 何玉兰.不同抗菌药物治疗肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎的临床效果比较[J]. 现代诊断与治疗, 2024, 35(22): 3387-3389. <https://doi.org/10.20246/j.cnki.issn.1001-8174.2024.22.008>.
HE Yulan. Comparison of clinical effects of different antibacterial drugs in the treatment of liver cirrhosis complicated with spontaneous bacterial peritonitis[J]. Modern Diagnosis and Treatment, 2024, 35(22): 3387-3389. <https://doi.org/10.20246/j.cnki.issn.1001-8174.2024.22.008>.
- [13] Shizuma T. Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: a literature review[J]. World J Hepatol, 2018, 10(2): 254-266. <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i2.254>.
- [14] Marciano S, Díaz JM, Dirchwolf M, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence,

- outcomes, and treatment strategies[J]. *Hepatic Med Evid Res*, 2019, 11: 13-22. <https://doi.org/10.2147/HMER.S164250>.
- [15] Ogurick AG, Intagliata NM. Management of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: a complex and moving target [J]. *Clin Liver Dis*, 2017, 10(6): 144-147. <https://doi.org/10.1002/cld.677>.
- [16] Sarwar S, Tarique S, Waris U, et al. Cephalosporin resistance in community acquired spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Pak J Med Sci*, 2018, 35(1): 4-9. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.1.17>.
- [17] Sunjaya DB, Lennon RJ, Shah VH, et al. Prevalence and predictors of third-generation cephalosporin resistance in the empirical treatment of spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(8): 1499-1508. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.12.036>.
- [18] Lutz P, Nischalke HD, Krämer B, et al. Antibiotic resistance in healthcare-related and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2017, 47(1): 44-52. <https://doi.org/10.1111/eci.12701>.
- [19] ELshamy RM, Oda MS, Saeed MA, et al. A comparative study on nosocomial and community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis at a university hospital [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 34(6): 655-663. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000002328>.
- [20] Ardolino E, Wang SS, Patwardhan VR. Evidence of significant ceftriaxone and quinolone resistance in cirrhotics with spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(8): 2359-2367. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05519-4>.
- [21] Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem[J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2014, 5(6): 229-241. <https://doi.org/10.1177/2042098614554919>.
- [22] Popoiag RE, Fierbințeanu-Braticevici C. Spontaneous bacterial peritonitis: update on diagnosis and treatment[J]. *Rom J Intern Med*, 2021, 59(4): 345-350. <https://doi.org/10.2478/rjim-2021-0024>.
- [23] Iogna Prat L, Wilson P, Freeman SC, et al. Antibiotic treatment for spontaneous bacterial peritonitis in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 9(9): CD013120[2025-07-07]. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013120.pub2>.
- [24] Mathen P, Sasidharan Nair G, Pillai M, et al. Initial choice of antibiotic in recurrent spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study[J]. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2019, 9(4): 187. https://doi.org/10.4103/ijciis.ijciis_49_18.
- [25] Kim SW, Yoon JS, Park J, et al. Empirical treatment with carbapenem vs third-generation cephalosporin for treatment of spontaneous bacterial peritonitis[J/OL]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(5): 976-986.e5[2025-07-07]. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.06.046>.
- [26] Tudorașcu DR, Bărbulescu AL, Cârțână ET, et al. Study of the etiological spectrum of spontaneous bacterial peritonitis in a group of patients suffering from liver cirrhosis[J]. *Curr Health Sci J*, 2016, 42(4): 365-371. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.42.04.06>.
- [27] Duah A, Nkrumah KN. Spontaneous bacterial peritonitis among adult patients with ascites attending Korle-bu Teaching Hospital[J]. *Ghana Med J*, 2019, 53(1): 37. <https://doi.org/10.4314/gmj.v53i1.6>.
- [28] Li B, Gao Y, Wang X, et al. Clinical features and outcomes of bacterascites in cirrhotic patients: a retrospective, multicentre study[J]. *Liver Int*, 2020, 40(6): 1447-1456. <https://doi.org/10.1111/liv.14418>.
- [29] Mittal H, Wyawahare M, Sistla S. Microbiological profile of pathogens in spontaneous bacterial peritonitis secondary to liver cirrhosis: a retrospective study[J]. *Trop Doct*, 2020, 50(2): 138-141. <https://doi.org/10.1177/0049475520905745>.
- [30] Li Y, Xu J, Zhao Y. Predictors of urinary tract infection in acute stroke patients: a cohort study[J/OL]. *Medicine*, 2020, 99(27): e20952[2025-07-07]. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000020952>.
- [31] Qi D, Peng M. Early hemoglobin status as a predictor of long-term mortality for sepsis patients in intensive care units[J]. *Shock*, 2021, 55(2): 215-223. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001612>.
- [32] Liepke C, Baxmann S, Heine C, et al. Human hemoglobin-derived peptides exhibit antimicrobial activity: a class of host defense peptides[J]. *J Chromatogr B*, 2003, 791(1/2): 345-356. [https://doi.org/10.1016/S1570-0232\(03\)00245-9](https://doi.org/10.1016/S1570-0232(03)00245-9).
- [33] Hung TH, Ko PH, Wang CY, et al. Effect of hypoalbuminemia on mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Tzu Chi Med J*, 2024, 36(1): 92-97. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_211_23.
- [34] Sumiyoshi S, Yamamoto S. Possibility of hypoalbuminemia itself as a risk for clinical failure[J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2024: e00367-e00324[2025-07-07]. <https://doi.org/10.1128/aac.00367-24>.
- [35] Putri AJ, Jiang DC, Czigany Z, et al. Validation of MELD 3.0 and ReMELD-Na scoring systems: a German clinical cohort study[J]. *Langenbeck's Arch Surg*, 2025, 410(1): 276. <https://doi.org/10.1007/s00423-025-03846-x>.
- [36] Guo G, Yang W, Li J, et al. The development and appraisal of meld 3.0 in liver diseases: good things never come easy[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2025, 13(1): 62-68. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2024.00303>.

(责任编辑 吴旭芳)