

# HBV 相关慢加急性肝衰竭合并细菌感染患者 AFP、PCT、CRP、IL-6 的变化及临床意义

梁艳华, 兰剑锋, 谭国玉

深圳市第三人民医院感染二区, 广东 深圳 518000

**【摘要】** 目的 检测乙型肝炎病毒(HBV)相关慢加急性肝衰竭(ACLF)合并细菌感染患者甲胎蛋白(AFP)、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、白介素 6 (IL-6)水平,并探讨其临床意义。**方法** 选择 2015 年 11 月至 2020 年 10 月深圳市第三人民医院收治的 50 例 HBV-ACLF 患者为研究对象,将其中 27 例发生感染者设为感染组,23 例未发生感染设为未感染组。检测两组患者的 AFP、PCT、CRP、IL-6 水平,对比上述各项指标单独检测与联合检测的灵敏度、特异性,并采用 Pearson 相关性分析法分析 HBV-ACLF 合并细菌感染患者血清 PCT 与 CRP、IL-6 及 PCT、CRP、IL-6 与 AFP 之间相关性。**结果** 感染组患者的 PCT、CRP、IL-6 水平分别为(11.23±3.21) μg/L、(19.21±3.98) mg/L、(34.21±4.11) ng/L,明显高于未感染组的(3.98±0.72) μg/L、(7.21±2.11) mg/L、(21.98±3.12) ng/L,而 AFP 水平为(88.21±11.76) ng/L,明显低于未感染组的(132.31±21.76) ng/L,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );感染组患者 PCT 检测 HBV-ACLF 合并细菌感染的灵敏度为 65.00%、特异度为 42.86%,AFP 检测 HBV-ACLF 合并细菌感染的灵敏度为 70.00%、42.86%,CRP 检测 HBV-ACLF 合并细菌感染的灵敏度为 70.00%、特异性为 57.14%,IL-6 检测 HBV-ACLF 合并细菌感染的灵敏度为 75.00%、特异性为 71.43%,均低于 PCT+AFP+CRP+IL-6 联合检测 HBV-ACLF 合并细菌感染的灵敏度(90.00%)和特异性(85.71%),差异均有统计学意义( $P<0.05$ );经 Pearson 相关性分析结果显示,HBV-ACLF 合并细菌感染患者的血清 PCT 与 CRP、IL-6 呈正相关( $r=0.651, 0.548, P<0.05$ ),CRP 与 IL-6 呈正相关( $r=0.491, P<0.05$ );PCT、CRP、IL-6 与 AFP 呈负相关( $r=-0.871, -0.712, -0.593, P<0.05$ )。**结论** HBV-ACLF 合并细菌感染患者的 PCT、CRP、IL-6 水平明显升高,AFP 水平降低,各项指标联合检测的灵敏度、特异性最高。

**【关键词】** 乙型肝炎病毒;慢加急性肝衰竭;细菌感染;甲胎蛋白;降钙素原;C 反应蛋白;白介素 6

**【中图分类号】** R512.6<sup>2</sup> **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2022)16-2056-04

**Changes and clinical significance of alpha fetoprotein, procalcitonin, C-reactive protein, and interleukin-6 in patients with HBV-related chronic and acute liver failure complicated with bacterial infection.** LIANG Yan-hua, LAN Jian-feng, TAN Guo-yu. *Infection Zone II, Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong, CHINA*

**【Abstract】 Objective** To detect the levels of alpha fetoprotein (AFP), procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and interleukin-6 (IL-6) in patients with hepatitis B virus (HBV)-related chronic and acute liver failure (ACLF) complicated with bacterial infection, and to explore their clinical significance. **Methods** Fifty patients with HBV-ACLF admitted to Shenzhen Third People's Hospital from November 2015 to October 2020 were selected as the research objects. Among them, 27 patients with infection were set as the infection group, and 23 patients without infection were set as the non-infection group. The levels of AFP, PCT, CRP, and IL-6 in the two groups were detected, and the sensitivity and specificity of the above indexes were compared between the single detection and the combined detection. The correlation between serum PCT and CRP, IL-6, PCT, CRP, IL-6 and AFP in patients with HBV-ACLF complicated with bacterial infection was analyzed by Pearson method. **Results** The levels of PCT, CRP, and IL-6 in the infection group were (11.23±3.21) μg/L, (19.21±3.98) mg/L, and (34.21±4.11) ng/L, respectively, which were significantly higher

通讯作者:梁艳华, E-mail:liangyanh14@126.com

\*\*\*\*\*

胰腺炎患者病情及预后的评估价值[J]. 山东医药, 2020, 60(1): 21-24.

[15] 董玉, 闫凯, 程海玲, 等. TREM-1、H2S 联合 ACE2 检测对重症急性胰腺炎预后的评估价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(2): 284-287.

[16] 左艳艳, 李云伟, 康焰. 三种评分系统对重症急性胰腺炎患者预后预测价值的比较[J]. 华西医学, 2019, 34(11): 1233-1238.

[17] ZENG L, XI F, YANG Y, et al. Relationship between levels of serum gastric inhibitory polypeptide (GIP), soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and disease condition and prognosis of patients with severe acute pancreatitis [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(6): 6786-6792.

[18] COATE KC, CHA J, SHRESTHA S, et al. SARS-CoV-2 cell entry factors ACE2 and TMPRSS2 are expressed in the microvasculature and ducts of human pancreas but are not enriched in β cells [J]. *Cell Metab*, 2020, 32(6): 1028-1040.e4.

[19] 吴海龙, 孙建兵, 王建祥. 急性胰腺炎患者血清微管相关蛋白 1 轻链 3 水平变化及意义[J]. 山东医药, 2017, 57(30): 88-89.

(收稿日期:2021-09-02)

than (3.98±0.72) μg/L, (7.21±2.11) mg/L, and (21.98±3.12) ng/L in the non-infection group, while the level of AFP was (88.21±11.76) ng/L in the infection group, which was significantly lower than (132.31±21.76) ng/L in the non-infection group, with statistically significant difference ( $P<0.05$ ). In the infection group, the sensitivity and specificity were 65.00% and 42.86% for PCT, 70.00% and 42.86% for AFP, 70.00% and 57.14% for CRP, 75.00% and 71.43% for IL-6, which were all significantly lower than 90.00% and 85.71% for PCT+AFP+CRP+IL-6 combined detection ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that the serum PCT in HBV-ACLF patients with bacterial infection was positively correlated with CRP and IL-6 ( $r=0.651, 0.548, P<0.05$ ), CRP was positively correlated with IL-6 ( $r=0.491, P<0.05$ ), and PCT, CRP, and IL-6 were negatively correlated with AFP ( $r=-0.871, -0.712, -0.593, P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of PCT, CRP, and IL-6 in patients with HBV-ACLF complicated with bacterial infection were significantly increased, while the level of AFP was decreased, and the combined detection of various indicators had the highest sensitivity and specificity, which was recommended to be popularized in clinical practice.

**【Key words】** Hepatitis B virus; Chronic and acute liver failure; Bacterial infection; Alpha-fetoprotein; Procalcitonin; C-reactive protein; Interleukin-6

乙型肝炎为国内外广泛流行的传染性疾病,据统计我国约 1.3 亿患者均携带有慢性乙型肝炎病毒(HBV),是诱导肝硬化出现的主要原因<sup>[1]</sup>。慢加急性肝衰竭(ACLF)指有慢性肝病史患者,短期内因多种因素影响出现急性肝功能损伤,危及患者生命安全<sup>[2]</sup>。由 HBV 感染所引起的 ALCF (HBV-ACLF)是我国最主要的 ALCF 类型,其病情发展迅速,病死率高,预后差<sup>[3]</sup>。随着 HBV-ACLF 病情的发展,患者的肝脏、免疫功能出现不同程度损害,降低内、外源性病原体抗体能力,机体组织对侵入病原菌的免疫防范能力逐渐减弱,此时患者易发生细菌感染<sup>[4]</sup>。研究表明,细菌性感染在 HBV-ACLF 中最常见,可导致患者病情加重,故早期发现并控制感染对改善 HBV-ACLF 合并细菌感染患者的预后尤为重要<sup>[5]</sup>。目前,降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、白介素 6 (IL-6)被认为是诊断感染性疾病的常用炎症指标,对 HBV-ACLF 合并细菌感染患者的早期诊断有重要意义<sup>[6]</sup>。甲胎蛋白(AFP)属于白蛋白家族,有免疫调节、细胞增殖调控作用,在肝癌疾病的诊断中运用广泛<sup>[7]</sup>。本研究旨在检测 HBV-ACLF 合并细

菌感染患者 AFP、PCT、CRP、IL-6 的水平,并探讨其临床意义,现将结果报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 11 月至 2020 年 10 月深圳市第三人民医院收治的 50 例 HBV-ACLF 患者为研究对象,将其中 27 例发生感染者设为感染组,23 例未发生感染设为未感染组。纳入标准:①符合《肝衰竭防治指南》<sup>[8]</sup>相关标准;②患者表现为脾大、呕血、腹水等,且伴有乏力或消化道出血;③符合 2001 年国际全身性感染定义发挥制定的全身性感染诊断标准。排除标准:①合并肿瘤、创伤、术后等病史;②因其他原因所致的感染;③合并代谢性疾病、免疫性疾病或其他疾病所致的神志及行为异常;④因原发性肝癌或各种原因的肝脏衰竭。感染组患者中,肺炎链球菌感染 9 例,铜绿假单胞菌感染 8 例,大肠埃希菌感染 6 例,金黄葡萄球菌感染 4 例。两组患者的基线资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准。

表 1 两组患者的临床资料比较[ $\bar{x}\pm s$ ,例(%)]

组别	例数	性别		年龄(岁)	血清胆红素(μmol/L)	肝功能分级			HBV 家族史
		男	女			A 级	B 级	C 级	
感染组	27	11 (40.74)	16 (59.26)	56.98±4.19	16.21±3.12	6 (22.22)	14 (51.85)	7 (25.93)	6 (22.22)
未感染组	23	13 (56.52)	10 (43.48)	56.59±4.26	16.54±3.88	5 (21.74)	12 (52.17)	6 (26.09)	4 (17.39)
$t/\chi$ 值		1.239		0.325	0.327	0.002			0.182
$P$ 值		0.266		0.746	0.745	0.999			0.670

1.2 检测方法 采集所有受试者空腹静脉血 5 mL,静置 30 min 后以 3 000 r/min 的速度离心处理 10 min ( $r=4$  cm)后分离血清。采用免疫荧光干式定量法检测血清中的 PCT,试剂盒由武汉宏兴科技公司提供。采用 ELISA 法检测血清 IL-6、CRP 含量,试剂盒由美国 Beckman 公司提供,采用免疫比浊法检测 AFP,试剂盒由德国西门子医学公司提供,检测步骤均严格按照试剂盒说明书进行。用抗生素前留取相应部位的标本,包括血液、腹水,各取 8~10 mL 注入血培

养瓶后,送实验室经 BacT/Alert 全自动血培养仪培养。阳性报警后传血平皿分离,细菌鉴定采用法国梅里埃公司生产的 VitekII 微生物鉴定仪和 API 鉴定系统进行鉴定,步骤按说明书进行。

1.3 观察指标 (1)比较两组患者的 AFP、PCT、CRP、IL-6 水平;(2)分析 AFP、PCT、CRP、IL-6 各项指标单独及联合检测 HBV-ACLF 合并细菌感染的灵敏度和特异性。(3)分析 HBV-ACLF 合并细菌感染患者血清 PCT 与 CRP、IL-6 及 PCT、CRP、IL-6 与 AFP 之间

的相关性。

1.4 统计学方法 应用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验;采用受试者工作特征曲线(ROC)比较曲线下方面积(AUC),采用 Pearson 相关性分析法分析血清 PCT 与 CRP、IL-6 及 PCT、CRP、IL-6 与 AFP 之间相关性。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的 AFP、PCT、CRP、IL-6 水平比较 感染组患者的 PCT、CRP、IL-6 水平明显高于未感染组,而 AFP 水平低于未感染组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

### 2.2 AFP、PCT、CRP、IL-6 单独检测与联合检测

的灵敏度和特异性比较 感染组患者 PCT 检测的 AUC 为 0.539、灵敏度为 65.00%、特异度为 42.86%,AFP 检测的 AUC 为 0.564,灵敏度为 70.00%、42.86%,CRP 检测的 AUC 为 0.732、灵敏度为 70.00%、特异性为 57.14%,IL-6 检测的 AUC 为 0.636、灵敏度为 75.00%、特异性为 71.43%,均低于 PCT+AFP+CRP+IL-6 联合检测(AUC 为 0.879、灵敏度 90.00%、特异性 85.71%),差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3 和图 1。

表 2 两组患者的 AFP、PCT、CRP、IL-6 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	AFP (ng/L)	PCT ( $\mu\text{g/L}$ )	CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)
感染组	27	88.21±11.76	11.23±3.21	19.21±3.98	34.21±4.11
未感染组	23	132.31±21.76	3.98±0.72	7.21±2.11	21.98±3.12
<i>t</i> 值		9.087	10.606	12.988	11.947
<i>P</i> 值		0.001	0.001	0.001	0.001

表 3 感染组 AFP、PCT、CRP、IL-6 单独检测与联合检测灵敏度、特异性比较

检查项目	分类	病理结果(例)		$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	AUC	灵敏度(%)	特异性(%)
		阳性	阴性					
PCT	阳性	13	4	1.053	0.539	65.00	42.86	0.305
	阴性	7	3					
AFP	阳性	14	4	0.992	0.564	70.00	42.86	0.319
	阴性	6	3					
CRP	阳性	14	3	0.070	0.732	70.00	57.14	0.791
	阴性	6	4					
IL-6	阳性	15	2	0.438	0.636	75.00	71.43	0.508
	阴性	5	5					
PCT+AFP+CRP+IL-6	阳性	18	1	11.830	0.919	90.00	85.71	0.001
	阴性	2	6					

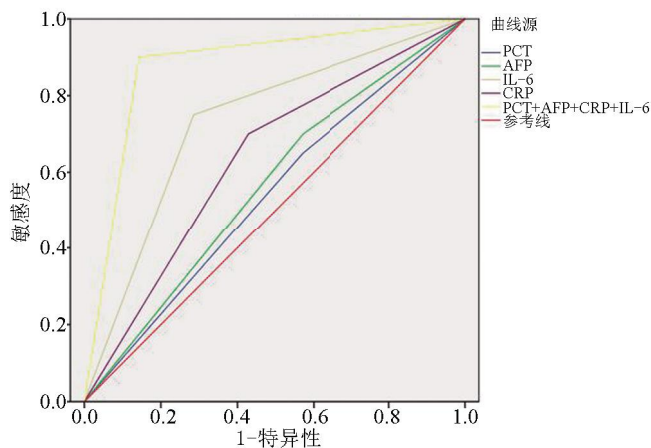


图 1 AFP、PCT、CRP、IL-6 单独检测与联合检测的 ROC 曲线

2.3 血清 PCT 与 CRP、IL-6 及 PCT、CRP、IL-6 与 AFP 之间的相关性 经 Pearson 相关性分析结果显示,HBV-ACLF 合并细菌感染患者的血清 PCT 与 CRP、IL-6 呈正相关( $r=0.651、0.548,P<0.05$ ),CRP 与 IL-6 呈正相关( $r=0.491,P<0.05$ );PCT、CRP、IL-6 与 AFP 呈负相关( $r=-0.871、-0.712、-0.593,P<0.05$ )。

## 3 讨论

肝衰竭是肝病科常见疾病,其多因病毒、药物及酒精等引起。在我国肝衰竭的首要病因为乙肝

病毒感染,其中 HBV-ACLF 是肝衰竭中最常见的一种类型。ACLF 具有起病急、进展快等特点,随着病情进展,可导致多器官、多组织损伤,大大降低机体免疫力,难以抵抗细菌侵袭,进而导致病死率不断升高<sup>[9-10]</sup>。目前,临床上 HBV-ACLF 合并细菌感染难以早期诊断,且其症状易被肝衰竭相关症状所掩盖,因此寻找一种简单便捷且有效的早期诊断方法对改善患者预后至关重要。

研究表明,当机体组织遭受病毒、细菌侵袭或感染后,会诱导多种血清标志物出现变化,其中 PCT、CRP 是临床用于诊断、鉴别感染性疾病的标志性因子,根据其水平高低可判断病情严重程度<sup>[11]</sup>。PCT 属于降钙素前肽物质,正常情况下,其在人体血浆中的浓度小于 0.1 ng/mL。但当机体组织受到刺激或发生细菌感染时,其浓度会在短时间内快速升高。经治疗后细菌、病毒得到有效控制,其水平会随着病情缓解而逐渐降低。因此推断在正常情况下或非感染人群的血清之中几乎不存在 PCT<sup>[12]</sup>。CRP 属于一种非特异性急性期蛋白,经肝脏合成后释放进入血液之中,其代谢所产生的活性氧能够诱导细胞内出现氧化应激,从而激活核因子 NF- $\kappa$ B<sup>[13]</sup>。与 PCT 相同,CRP 在

正常人群的血清中含量极低,当机体组织受到刺激时期水平升高,出现炎症进而刺激肝细胞生成 CRP<sup>[14]</sup>。IL-6 与机体炎症反应程度关系密切,其主要存在于单核、巨噬及血管内皮细胞之中,随病情变化而变化。AFP 大多来自于肝细胞,对免疫及细胞增殖均具有调控作用<sup>[15]</sup>。在肝衰竭期间,AFP 明显升高则提示肝细胞再生活跃,且它的再生速度可反映患者的预后情况,故推断其在慢性乙型肝炎的诊断方面具有重要的临床价值<sup>[16-17]</sup>。本研究表明,感染组患者的 PCT、CRP、IL-6 表达水平明显低于未感染组患者,而 AFP 水平则高于未感染组患者,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。可见细菌感染的发生与 PCT、CRP、IL-6 及 AFP 表达水平密切相关。有研究发现,PCT、CRP、IL-6、AFP 在 HBV-ACLF 合并细菌感染患者中均异常表达,且上述指标对 HBV-ACLF 诊断的灵敏度、特异性均较高,但对合并细菌感染患者的诊断价值不明确<sup>[18-19]</sup>。为此,本研究观察分析了 PCT、CRP、IL-6、AFP 单独检测及联合检测对 HBV-ACLF 合并细菌感染患者的灵敏度及特异性。结果显示,PCT 检测灵敏度为 65.00%、特异度为 42.86%,AFP 检测灵敏度为 70.00%、特异性为 42.86%,CRP 检测灵敏度为 70.00%、特异性为 57.14%,IL-6 的灵敏度为 75.00%、特异性为 71.43%,均低于 PCT+AFP+CRP+IL-6 联合检测的灵敏度(90.00%)和特异性(85.71%),证实上述四项指标联合检测能够提高对 HBV-ACLF 合并细菌感染的检出率。此外,Pearson 相关性分析显示:HBV-ACLF 合并细菌感染患者的血清 PCT 与 CRP、IL-6 呈正相关( $r=0.651$ 、 $0.548$ , $P<0.05$ ),CRP 与 IL-6 呈正相关( $r=0.491$ , $P<0.05$ );PCT、CRP、IL-6 与 AFP 呈负相关( $r=-0.871$ 、 $-0.712$ 、 $-0.593$ , $P<0.05$ ),证实上述四项指标与 HBV-ACLF 合并细菌感染的发生关系密切,同时也为预测 HBV-ACLF 合并细菌感染提供了可能。

综上所述,HBV 相关慢加急性肝衰竭合并细菌感染患者的 PCT、CRP、IL-6 水平明显升高,AFP 水平降低,各项指标联合检测的灵敏度、特异性最高,有助于提高诊断符合率。

#### 参考文献

- [1] 林佳成,马利节,陈博武,等. HBV 相关慢加急性肝衰竭的预测模型[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(2): 117-119, 124.
- [2] SATO N, WATANABE S, MIURA K, et al. Acute liver failure caused by the transmission of hepatitis B virus from the spouse after 38 years of marriage [J]. Intern Med, 2019, 58(20): 2963-2968.
- [3] 陈木兴,林涛发,谢丽平,等. 肠道菌群失衡对乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者血浆降钙素原升高的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(8): 880-884.
- [4] 顾静,王艳,陈丽,等. HBV 相关慢加急性肝衰竭患者血清 IL-32 和 IL-10 水平变化及意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(4): 801-805.
- [5] ZOU Z, XU D, ZHANG Z, et al. Imbalanced intrahepatic cytokine expression of interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-10 in patients with acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B virus infection [J]. J Clin Gastroenterol, 2019, 43(2): 182-190.
- [6] 韩光,于秀霞,国松,等. HBV 相关肝衰竭患者抗病毒治疗后免疫重建与 CCL3L1 及 CCL4L 基因表达的相关性[J]. 海南医学, 2019, 28(2): 191-195.
- [7] 熊克宫,柯坤宇,孔金峰,等. 中性粒细胞 CD64 联合降钙素原对慢加急性肝衰竭合并细菌感染患者的诊断及预后评估价值[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(18): 2914-2917.
- [8] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病病学分会重型肝病与人工肝学组,李兰娟,等. 肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(24): 3897-3904.
- [9] LENEY MM, FINK MP, MARSHALL JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [10] HUANG KW, TAM KW, LUO JC, et al. Efficacy and safety of lamivudine versus entecavir for treating chronic hepatitis B virus-related acute exacerbation and acute-on-chronic liver failure: a systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Gastroenterol, 2019, 51(6): 539-547.
- [11] 沈敏,吴坤亮,何晶,等. 血清白细胞介素-37 在乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者中的变化及其临床意义[J]. 天津医药, 2019, 47(7): 746-749.
- [12] 顾静,王艳,陈丽,等. HBV 相关慢加急性肝衰竭患者血清 IL-32 和 IL-10 水平变化及意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(4): 801-805.
- [13] KHANAM A, TREHANPATI N, RIESE P, et al. Blockade of neutrophil's chemokine receptors CXCR1/2 abrogate liver damage in acute-on-chronic liver failure [J]. Front Immunol, 2019, 24(20): 464-468.
- [14] 陈伟杰,何显科,宁丽. 慢性乙肝合并细菌感染患者血清 PCT、CRP 及 IL-6 水平变化的意义[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(6): 982-985.
- [15] WAI CT, FONTANA RJ, POLSON J, et al. Clinical outcome and virological characteristics of hepatitis B-related acute liver failure in the United States [J]. J Viral Hepat, 2020, 12(2): 192-198.
- [16] 揭方荣,郑嵘灵,邓泽润,等. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者外周血皮质醇水平及其临床意义[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 25(5): 383-385.
- [17] CHEN W, YOU J, CHEN J, et al. Modified model for end-stage liver disease improves short-term prognosis of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. World J Gastroenterol, 2019, 23(40): 7303-7309.
- [18] 谭立明,蒙仪妹,隆婷婷,等. 降钙素原、D-二聚体、C-反应蛋白对慢加急性肝衰竭患者并发感染的临床意义[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(3): 410-415.
- [19] 张晓艳,张海涛,杨立新,等. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎纤维化的有效性和安全性观察[J]. 海南医学, 2019, 28(21): 3540-3543.

(收稿日期:2021-08-17)