

# 自发性腹膜炎相关检测技术的研究进展

肖斌青<sup>1</sup>, 李勇忠<sup>2</sup>, 黄大元<sup>1</sup>

<sup>1</sup>吉首大学医学院, 湖南 吉首

<sup>2</sup>湖南医药学院总医院感染病中心, 湖南 怀化

收稿日期: 2024年5月28日; 录用日期: 2024年6月23日; 发布日期: 2024年6月29日

## 摘要

自发性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)作为肝硬化腹水患者常见的严重并发症。延迟诊断、错误诊断和未能及时采用有效的抗生素, 可严重影响患者的预后。SBP的诊断主要依赖于有创性检测方式, 其存在感染、低效能等局限性, 相对无创及更高检测效能的生物标志物和技术逐渐发展为该领域的热点。合理使用相关检测技术对实现该病的综合管理具有重要的临床意义。本文基于SBP相关检测技术进行阐述, 旨在为临床诊治SBP提供一些依据。

## 关键词

自发性腹膜炎, 检测技术, 疾病管理

# Advances in Detection Techniques Related to Spontaneous Peritonitis

Binqing Xiao<sup>1</sup>, Yongzhong Li<sup>2</sup>, Dayuan Huang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical College of Jishou University, Jishou Hunan

<sup>2</sup>Centre for Infectious Diseases, General Hospital of Hunan University of Medicine, Huaihua Hunan

Received: May 28<sup>th</sup>, 2024; accepted: Jun. 23<sup>rd</sup>, 2024; published: Jun. 29<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a common and serious complication in patients with cirrhotic ascites. Delayed diagnosis, misdiagnosis and failure to use effective antibiotics in time can seriously affect the prognosis of patients. The diagnosis of SBP mainly relies on invasive testing, which has limitations such as infection and inefficiency, and relatively non-invasive biomarkers and techniques with higher detection efficacy are gradually developing as hotspots in this field. The rational use of relevant detection technologies is of great clinical significance in achieving comprehensive management of the disease. This article is based on SBP related detection techniques and aims to provide some basis for clinical diagnosis and treatment of SBP.

## Keywords

### Spontaneous Peritonitis, Detection Techniques, Disease Management

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

Harold Conn 等[1]学者于 1964 年将肝硬化患者出现发热、寒战、腹部不适等症状归为存在腹水感染的表现,并基于腹腔穿刺技术提出了 SBP 的概念。目前认为 SBP 是指:在没有直接腹腔内脏器感染源头下发生的腹腔感染[2],是导致肝硬化患者病情恶化、肝硬化晚期死亡的重要原因之一[3]。

SBP 患者早期症状缺乏特异性,需积极寻找腹水感染依据。2021 年美国肝病实践指南[4]指出对于住院的腹水患者,均应行腹水诊断性穿刺以明确诊断。有研究[5]得出 SBP 患者延迟腹腔穿刺与院内死亡率增加密切相关,同时研究发现每延迟 1 小时治疗,死亡率将增加 10% [6]。但腹水相关指标涉及有创操作,频繁使用腹水指标评估治疗效果和病情变化可能受限,且多次腹腔穿刺可能增加穿刺部位感染等并发症的风险[7],OR 值达 1.6 [8],需更多创伤小,准确度更高的指标去指导临床工作。

## 2. 诊断标准

当目前 SBP 的诊断标准,主要有国外多国标准(含英、美、意大利)和国内的中华标准,具体见表 1:

Table 1. Diagnostic standards

表 1. 诊断标准

美国肝病研究协会[4] (AASLD)	英国胃肠病学学会与肝脏 研究协会[9]	意大利肝病学会[10] (AISF)	中华医学会肝病分会[11]
腹水 PMN 计数 > 250/mm <sup>3</sup> 或腹水培养阳性,并排除继发性腹膜炎	腹水 PMN 计数 > 250/mm <sup>3</sup> 或腹水培养阳性,并排除继发性腹膜炎	腹水 PMN 计数 > 250/mm <sup>3</sup> 或腹水培养阳性,并排除继发性腹膜炎	有典型腹膜炎症状和(或)体征,并符合下列一项或多项: ① 腹水 PMN > 250/mm <sup>3</sup> ; ② 腹水培养阳性; ③ PCT > 0.5 ng/mL, 排除其他部位感染。

对比以上诊断标准,我们可观察到国内诊断标准更重视症状学的临床诊断和肯定了降钙素原对于 SBP 的诊断意义。

同时,以上标准都对自发性腹膜炎特殊类型进行了描述,具体表述见表 2:

Table 2. Special types of spontaneous peritonitis

表 2. 自发性腹膜炎特殊类型

	腹水 PMN > 250/mm <sup>3</sup>	腹水 PMN < 250/mm <sup>3</sup>
腹水培养阳性	典型 SBP	细菌性腹水(BA)
腹水培养阴性	中性粒细胞增多性腹水(CNNA)	无菌性腹水(SA)

综合目前检测技术原理, 协助 SBP 诊疗相关指标主要集中在三个方向: 中心粒细胞相关; 病原学; 非特异性炎症指标并排除诊断。以下对经典指标及目前研究较热指标进行阐述。

### 3. 检测指标

#### 3.1. 中心粒细胞相关指标

##### 3.1.1. 腹水中心粒细胞计数

中性粒细胞, 又名多形核白细胞(polymorphonuclear, PMN), 现有研究认为, 其可通过识别机体感染灶中产生的趋化信号, 聚集于感染部位, 进而吞噬入侵的细菌, 是先天免疫与细胞免疫的重要基石[12]。腹水 PMN 计数  $> 250/\text{mm}^3$  是诊断 SBP 的金标准, 并对评估抗生素疗效有一定价值[2] [4] [13]。但临床工作中, 该指标容易受多方面影响, 如患者既往抗菌药物的使用、腹水量、脾功能亢进、中心粒细胞自溶等[14]。其次, 也有学者[15]指出以当前 PMN 界值并不能鉴别如细菌性腹水、中性粒细胞增多性腹水(culture negative neutrocytic ascites, CNNA) [16]等特殊的自发性腹膜炎类型, 而这些特殊类型预后多不佳, 需结合临床实际进行分析。郑俊福等学者[17]研究指出, 将诊断标准阈值设为  $100/\text{mm}^3$  时灵敏度可提高至 93.2%, 有助于早期临床决策, 改善预后。如上也体现了该检测手段目前仍有一定临床使用上的争议性。

##### 3.1.2. 乳铁蛋白与钙卫蛋白

乳铁蛋白作为一种主要在中心粒细胞合成的阳离子铁结合糖蛋白[18], 可经人体多种体液运输, 通过其耦合的阳离子铁及本身所带电荷等结构发挥抗菌、免疫调节等作用[19] [20], 已有不少研究认可其在 SBP 方面的相关价值。一项前瞻性研究[21]中得出乳铁蛋白在 SBP 组与非 SBP 组之间具有明显统计学差异, 并对指导抗生素治疗后随访有一定临床意义。Lee 等学者[22]得出: 当腹水乳铁蛋白检测含量达  $51.4 \text{ ng/ml}$  时, 对于诊断 SBP 有重要价值(灵敏度 95.8%, 特异度 74.4%), ROC 曲线下面积达到了 0.898, 同时对于单纯肝硬化腹水患者, 乳铁蛋白升高对预测肝硬化癌变也有一定作用。

钙卫蛋白, 是一种钙锌结合蛋白, 主要来源于中性粒细胞和巨噬细胞, 可反应急性炎症细胞活化, 继而评估机体炎症情况[23], 在肠道炎症和肠屏障受损时常呈升高趋势。现有研究认为检测粪便中的钙卫蛋白水平有助于评估 SBP 患者的肠道屏障状态和细菌易位的风险[24]。而检测腹水中该指标水平可反应 SBP 的发生与复发情况。研究得出腹水钙卫蛋白  $\geq 550 \text{ ng/ml}$  时, 能在一定程度预测 SBP 的复发[25], 且当腹水钙卫蛋白  $> 1570 \text{ ng/ml}$  时, 对于诊断 SBP 有极高的敏感度(87.8%)和特异度(97.9%), 同时针对血清 - 腹水白蛋白梯度  $> 11 \text{ g/l}$  的患者, 钙卫蛋白测定可增加 SBP 诊断的敏感性和减少阴性预测值[26]。

一项循证医学资料[27]综合论证了两者对于早期诊断 SBP 均有较高的准确性, 有望成为诊断 SBP 的有力指标。但是两项指标高检验效能是否与市场中多种检测试剂导致界定范围宽泛相关, 需进一步研究明确。

##### 3.1.3. 肝素结合蛋白

肝素结合蛋白(heparine-binding protein, HBP)又名 azurocidin 或 CAP37, 是一种化学引诱剂, 可激活中性粒细胞、T 淋巴细胞和单核细胞, 从而促进细胞因子释放及发挥吞噬作用, 并诱导血管渗漏, 在人体的炎症反应和血管通透性调节中起着重要作用[28], 可为诊断和监控感染性疾病提供重要的临床信息[29]。研究发现[30], HBP 相较于 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)等非特异性炎症指标具有更高的敏感性和特异性, 同时通过连续测量 HBP 水平显示, 其可在脓毒症诊断前至少 24 小时显著升高, 这也意味着其水平升高可对感染预后不良提供一定依据。目前已有少许研究探讨其在 SBP 中的临床意义, 但对于其价值褒贬不一。Tomase 等[31]学者研究得出 HBP 的测定对于明确 SBP 的诊断没有显著益处, 但研究发现[32]腹水中 HBP 升高水平与患者预后差呈正相关。故其可能用于评估 SBP 的预后情况。

### 3.1.4. CD64

CD64 为免疫球蛋白 G Fc 段的一个高亲和力位点, 易在感染灶中激活, 进而在中性粒细胞上快速而强烈的诱导表达, 使其在追踪细菌感染临床进展和评估抗生素疗效方面优于 PCT 和其他常规指标 [33]-[35]。目前对于 CD64 的表达是否会受到感染部位影响尚不明确 [36], 在 SBP 患者中是否会有特殊表达意义值得进一步研究。现有研究得出 CD64 [37], 尤其是 CD64 指数 [38], 在 SBP 的诊断中显示出显著优势, 敏感性和特异性 (95.3% 和 92.3%), AUC 达 0.93, 这一发现使其成为区分这两组的有用生物学标志物。一项涉及 123 例肝硬化腹水患者的研究表明, CD64 指数与腹水 PMN 呈强正相关。此外, 在诊断效果方面, CD64 指数对 SBP 患者的敏感性和特异性分别为 80.49% 和 93.90% [39]。同时不少研究观察到该指数在抗生素治疗后下降明显, 表明其在监测治疗反应方面也有潜在的价值 [35] [39]-[41]。目前没有明确提到 CD64 指数用于预测 SBP 预后的相关研究。现有研究较为认可 CD64 在脓毒血症方向的临床价值, 是否可成为 SBP 患者预后不良的预测因素值得进一步探讨。

### 3.1.5. 中性粒细胞与淋巴细胞比值

中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR) 反映了机体在感染时免疫系统的状态。中性粒细胞是炎症前线细胞, 其增多可能表示炎症程度加剧。淋巴细胞是免疫系统的重要组成部分, 其减少可能暗示免疫功能下降。故监测 NLR 可以帮助评估感染的严重程度, 并为治疗和预后评估提供重要信息 [42]。一项涵盖 14 项研究的 META 分析发现 [43], 在肝硬化腹水患者中, NLR 在 SBP 患者中检测出更高水平。这些研究包括 2786 名住院的肝硬化患者, 其中 934 人存在感染, 而 1573 名肝硬化腹水患者中, 便有 557 人为 SBP 患者。研究 [44] 得出  $NLR > 3.38$  可用于预测肝硬化腹水中 SBP 的发生, 敏感性达 94%, 特异性为 80%, 并且随着 NLR 每增加一个单位, SBP 的发生概率将增加 2.75 倍。当血清 NLR 界值取 3.50 时, 协助诊断 SBP 敏感度甚至可达 100% [45], 更有研究 [46] 认为对于血流动力学紊乱的患者, 建议使用 NLR 作为预后/诊断因素。但在实际临床应用中, NLR 的测量可能受到包括患者的整体健康状况、实验室测量的准确性等多种因素的影响, 需综合患者情况及其他指标进行解读。

## 3.2. 病原学指标

### 3.2.1. 腹水培养

细菌培养及药敏试验是临床常用细菌学检测技术, 对于明确病原菌及指导抗生素使用有着重要的临床意义。目前对于 SBP 相关指南均认可腹水培养在 SBP 诊疗的重要价值。综合目前临床使用情况, 该技术存在以下缺陷: ① 耗时长, 往往需要 3~5 个工作日, 且受微生物生长情况影响明显; ② 需要较高的取样规范和送检时限要求 [47]; ③ 阳性检出率有待提高, 在目前使用血培养瓶接种条件下, 阳性率仍波动在 10%~20%, 临床实际甚至更低 [11] [48] [49]。即时检验技术 (Point of Care Testing, POCT) 可能优化以上缺陷, 但仍需较长时间发展及较大临床投入 [50]。

### 3.2.2. 二代测序

二代测序技术 (next-generation sequencing, NGS) 是一项通过读取核酸序列进而鉴别生物类别的技术, 能够在单次实验中同时分析数百到数百万个基因片段, 提供远高于传统测序技术的处理能力, 对于疑似感染但现有检测技术阴性或罕见病原体感染的患者可起到较大的协助诊断意义 [51] [52]。现有学者研究指出 [53], 在肝硬化合并疑似腹水感染患者中, NGS 能检测到更广泛的病原体从而更好地指导临床用药。但目前临床工作运用 NGS 仍有价格昂贵、数据库不完整等多种不足 [54], 且对于区分定植菌和病原菌不如传统细菌培养, 需人为判断 [55] [56], 也是限制肝硬化腹水患者早期接受 NGS 检测的原因之一。

### 3.3. 非特异性炎症指标

#### 白介素-6 及 C-反应蛋白

炎症因子类血清学指标在临床运用广泛, 尤其以白介素 6 (IL-6)、C 反应蛋白(CRP)最为常见, 对于判断细菌感染已获得多数临床医师的普遍认可[57]。一些研究尝试论证这类指标在 SBP 患者中的价值, 如董倩学者[58]通过测定药物治疗 SBP 患者前后 IL-6 水平, 发现组内前后具有明显差异, 且随着治疗的进展发生了同向性改变。目前的机制研究[59]认为, 这种改变可能与 IL-6 在调节感染过程中的氧化应激水平有关。一项研究[60]发现, 与非 SBP 组相比, SBP 组的患者血清中的 CRP 水平显著升高。有趣的是, 这项研究也表明, 将 CRP 与 PCT 结合使用并不能提高 SBP 诊断准确性。IL-6 和 CRP 是急性反应蛋白, 它们在体内的多种炎症和感染状态下都会升高[61], 这种广泛的反应性可能导致它们在 SBP 的诊疗中缺乏特异性, 所以这类炎症标志物不是协助 SBP 相关诊疗的理想生物学标志物。

### 4. 小结及展望

SBP 作为一种肝硬化潜在致命的并发症, 其早期诊断和及时治疗对改善患者预后具有决定性影响。腹水 PMN 计数、腹水培养作为诊断 SBP 的金标准, 仍存在临床应用受限, 新兴生物标志物如 HBP 及 CD64 等在早期诊断和监测治疗反应方面展现出不错潜力, 相关指数如 NLR 提供了一种简便易得的方式来评估 SBP 的严重程度和治疗反应, 但新兴检测指标的可接受性和成本效益, 仍是当前需要克服的主要障碍。未来研究应侧重于验证 SBP 诊疗相关新兴生物标志物和技术的应用价值, 探索出更有效的组合诊断策略, 以提高 SBP 早期诊断的准确性和管理效能。

### 参考文献

- [1] Haque, L.Y. and Garcia-Tsao, G. (2021) A Historical Overview of Spontaneous Bacterial Peritonitis: From Rare to Resistant. *Clinical Liver Disease*, **18**, 63-75. <https://doi.org/10.1002/cld.1122>
- [2] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等.肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南(2017, 北京) [J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2018, 5(1): 1-17.
- [3] King, J.J., Halliday, N., Mantovani, A., Gerussi, A., Wey, E.Q., Tan, J., et al. (2023) Bacterascites Confers Poor Patient Prognosis Beyond MELD Prediction. *Liver Transplantation*, **29**, 356-364. <https://doi.org/10.1097/lt.000000000000068>
- [4] Biggins, S.W., Angeli, P., Garcia-Tsao, G., Ginès, P., Ling, S.C., Nadim, M.K., et al. (2021) 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. *Hepatology*, **74**, 1014-1048. <https://doi.org/10.1002/hep.31884>
- [5] Kim, J.J., Tsukamoto, M.M., Mathur, A.K., Ghomri, Y.M., Hou, L.A., Sheibani, S., et al. (2014) Delayed Paracentesis Is Associated with Increased In-Hospital Mortality in Patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis. *American Journal of Gastroenterology*, **109**, 1436-1442. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.212>
- [6] Khan, S. and Linganna, M. (2023) Diagnosis and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis, and Hepatorenal Syndrome. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, **90**, 209-213. <https://doi.org/10.3949/ccjm.90a.22028>
- [7] Smith-Hanratty, B. (2023) Performing Abdominal Paracentesis. *The Journal for Nurse Practitioners*, **19**, Article ID: 104534. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2022.104534>
- [8] 王燕, 陈萍, 段晓菲, 等. 某传染病医院患者医院感染危险因素及其风险级别分析[J]. 预防医学情报杂志, 2020, 36(1): 58-61.
- [9] Aithal, G.P., Palaniyappan, N., China, L., Härmälä, S., Macken, L., Ryan, J.M., et al. (2020) Guidelines on the Management of Ascites in Cirrhosis. *Gut*, **70**, 9-29. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321790>
- [10] Bruno, R., Caraceni, C., D'Amico, P., Grattagliano, G., La Mura, I., Riggio, V., Schepis, O., Senzolo, F., Angeli, M. and Paolode Franchis, R. (2021) Portal Hypertension and Ascites: Patient- and Population-Centered Clinical Practice Guidelines by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Digestive and Liver Disease*, **53**, 1089-1104.
- [11] 徐小元, 丁惠国, 贾继东, 等. 肝硬化腹水诊疗指南(2023 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(8): 813-824.

- [12] Kalafati, L., Hatzioannou, A., Hajishengallis, G. and Chavakis, T. (2022) The Role of Neutrophils in Trained Immunity. *Immunological Reviews*, **314**, 142-157. <https://doi.org/10.1111/imr.13142>
- [13] 高方博, 白朝辉, 林苏, 等. 《2020年英国胃肠病学会与英国肝病学会指南: 肝硬化腹水管理》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(2): 302-303.
- [14] 韩晶, 刘强, 周晓琳. 肝硬化原发性腹膜炎早期诊断的研究进展[J]. 中国当代医药, 2023, 30(8): 54-58.
- [15] Popoiag, R., Suceveanu, A., Suceveanu, A., Micu, S., Voinea, F., Mazilu, L., et al. (2021) Predictors of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Romanian Adults with Liver Cirrhosis: Focus on the Neutrophil-to-lymphocyte Ratio. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **22**, Article No. 983. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10415>
- [16] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(1): 21-31.
- [17] 郑俊福, 李磊. 放宽肝硬化腹水中性多核粒细胞的诊断标准对自发性细菌性腹膜炎的早期诊断价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(7): 740-743.
- [18] Xiao, Z., Shen, D., Lan, T., Wei, C., Wu, W., Sun, Q., et al. (2022) Reduction of Lactoferrin Aggravates Neuronal Ferroptosis after Intracerebral Hemorrhagic Stroke in Hyperglycemic Mice. *Redox Biology*, **50**, Article ID: 102256. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102256>
- [19] Sabra, S. and Agwa, M.M. (2020) Lactoferrin, a Unique Molecule with Diverse Therapeutical and Nanotechnological Applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, **164**, 1046-1060. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.167>
- [20] Kowalczyk, P., Kaczyńska, K., Kleczkowska, P., Bukowska-Ośko, I., Kramkowski, K. and Sulejczak, D. (2022) The Lactoferrin Phenomenon—A Miracle Molecule. *Molecules*, **27**, Article 2941. <https://doi.org/10.3390/molecules27092941>
- [21] El-Nodeety, M., Abuelfadl, S., Heikl, A. and Rashed, L. (2018) Does Ascitic Fluid Lactoferrin Has a Role in the Diagnosis and Follow up of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Hepatitis C Virus Cirrhotic Patients. *Kasr Al Ainy Medical Journal*, **24**, 53. [https://doi.org/10.4103/kamj.kamj\\_27\\_17](https://doi.org/10.4103/kamj.kamj_27_17)
- [22] Lee, S.S., Min, H.J., Choi, J.Y., Cho, H.C., Kim, J.J., Lee, J.M., et al. (2016) Usefulness of Ascitic Fluid Lactoferrin Levels in Patients with Liver Cirrhosis. *BMC Gastroenterology*, **16**, Article No 132. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0546-9>
- [23] Sprenkeler, E.G.G., Zandstra, J., van Kleef, N.D., Goetschalckx, I., Verstegen, B., Aarts, C.E.M., et al. (2022) S100A8/A9 Is a Marker for the Release of Neutrophil Extracellular Traps and Induces Neutrophil Activation. *Cells*, **11**, Article 236. <https://doi.org/10.3390/cells11020236>
- [24] Fortuny, M., Sarrias, M., Torner, M., Iborra, I., Clos, A., Ardèvol, A., et al. (2023) Systematic Review of the Role of Calprotectin in Cirrhosis. *European Journal of Clinical Investigation*, **54**, e14111. <https://doi.org/10.1111/eci.14111>
- [25] Abdel-Razik, A., Abdelsalam, M., Gad, D.F., Abdelwahab, A., Tawfik, M., Elzehery, R., et al. (2020) Recurrence of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhosis: Novel Predictors. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **32**, 718-726. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001578>
- [26] Fernandes, S.R., Santos, P., Fatela, N., Baldaia, C., Tato Marinho, R., Proença, H., et al. (2016) Ascitic Calprotectin Is a Novel and Accurate Marker for Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **30**, 1139-1145. <https://doi.org/10.1002/jcla.21994>
- [27] Patel, K.P., Korbitz, P.M., Gallagher, J.P., Schmidt, C., Ingviya, T. and Manatsathit, W. (2022) Ascitic Calprotectin and Lactoferrin for Detection of Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, **7**, 37-37. <https://doi.org/10.21037/tgh-20-323>
- [28] Fisher, J. and Linder, A. (2017) Heparin-Binding Protein: A Key Player in the Pathophysiology of Organ Dysfunction in Sepsis. *Journal of Internal Medicine*, **281**, 562-574. <https://doi.org/10.1111/joim.12604>
- [29] Kong, Y., Ye, Y., Ma, J. and Shi, G. (2022) Accuracy of Heparin-Binding Protein for the Diagnosis of Nosocomial Meningitis and Ventriculitis. *Critical Care*, **26**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03929-x>
- [30] Wu, Y., Yo, C., Hsu, W., Qian, F., Wu, B., Dou, Q., et al. (2020) Accuracy of Heparin-Binding Protein in Diagnosing Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*, **49**, e80-e90. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004738>
- [31] Mikuła, T., Sapuła, M., Jabłońska, J., Kozłowska, J., Stańczak, W., Krankowska, D., et al. (2018) Significance of Heparin-Binding Protein and D-Dimers in the Early Diagnosis of Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Mediators of Inflammation*, **2018**, Article ID: 1969108. <https://doi.org/10.1155/2018/1969108>
- [32] 张晨. 肝硬化腹水伴自发性细菌性腹膜炎患者腹水 HBP、CRP 水平及其对预后的影响[J]. 河南医学研究, 2021, 30(18): 3329-3332.
- [33] 韩丽娜, 荣义辉. 感染性疾病应用中性粒细胞 CD64 的研究进展[J]. 中国继续医学教育, 2021, 13(14): 195-198.

- [34] van de Ven, N.L.M., Bongers, S.H., Spijkerman, R., Koenderman, L., Leenen, L.P.H., Hietbrink, F., *et al.* (2023) Point-of-Care Neutrophil CD64 as a Rule in Diagnostic Test for Bacterial Infections in the Emergency Department. *BMC Emergency Medicine*, **23**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1186/s12873-023-00800-2>
- [35] Gao, Y., Lin, L., Zhao, J., Peng, X. and Li, L. (2022) Neutrophil CD64 Index as a Superior Indicator for Diagnosing, Monitoring Bacterial Infection, and Evaluating Antibiotic Therapy: A Case Control Study. *BMC Infectious Diseases*, **22**, Article No. 892. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07725-4>
- [36] Liu, Q., Gao, Y., Yang, T., Zhou, Z., Lin, K., Zhang, W., *et al.* (2022) Ncd64 Index as a Novel Inflammatory Indicator for the Early Prediction of Prognosis in Infectious and Non-Infectious Inflammatory Diseases: An Observational Study of Febrile Patients. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 905060. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.905060>
- [37] Nabel, Y., Barakat, G. and Abed, S. (2019) Serum CD64 and Ascitic Fluid Calprotectin and Microrna-155 as Potential Biomarkers of Spontaneous Bacterial Peritonitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **31**, 1064-1069. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001443>
- [38] 齐林, 王亚丽, 付建珠, 等. 中性粒细胞 CD64 表达的影响因素研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(9): 2180-2186.
- [39] Dang, Y., Lou, J., Yan, Y., Yu, Y., Chen, M., Sun, G., *et al.* (2016) The Role of the Neutrophil Fc $\gamma$  Receptor I (CD64) Index in Diagnosing Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients. *International Journal of Infectious Diseases*, **49**, 154-160. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.06.021>
- [40] 李隼, 易清平, 潘金平, 等. 外周血 PCT、SAA、白细胞计数、CRP、CD64 及腹水 CD64 联合检测对肝硬化并 SBP 的临床疗效研究[J]. 黑龙江医药科学, 2022, 45(6): 32-33.
- [41] 李晓丹, 徐立勇, 杜识博, 等. CD32、CD64 和 PCT 在肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎患者腹水中的水平及诊断意义[J]. 河北医药, 2019, 41(15): 2304-2306, 2310.
- [42] 高小梅, 冷雪芹. 自发性细菌性腹膜炎的血清学标志物研究进展[J]. 中国医学创新, 2022, 19(28): 173-176.
- [43] Seyedi, S.A., Nabipoorashrafi, S.A., Hernandez, J., Nguyen, A., Lucke-Wold, B., Nourigheimasi, S., *et al.* (2022) Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Spontaneous Bacterial Peritonitis among Cirrhotic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **2022**, Article ID: 8604060. <https://doi.org/10.1155/2022/8604060>
- [44] Ashish Baweja., Rajat Jhamb., Roshan Kumar., Seema Garg, and Priyanka Gogoi, (2021) Clinical Utility of Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) as a Marker of Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP) in Patients with Cirrhosis—An Exploratory Study. *International Journal of Science and Research Archive*, **3**, 31-42. <https://doi.org/10.30574/ijrsra.2021.3.2.0131>
- [45] Awad, S.A., Ahmed, E.S. and Mohamed, E.E. (2020) Role of Combined Blood Neutrophil-Lymphocyte Ratio and C-Reactive Protein in Diagnosis of Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Benha Journal of Applied Sciences*, **5**, 1-7. <https://doi.org/10.21608/bjas.2020.137134>
- [46] Ngo, H. and Gantioque, R. (2017) Predictors of Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP) in Liver Cirrhosis: Current Knowledge and Future Frontiers. *Open Journal of Gastroenterology*, **7**, 297-307. <https://doi.org/10.4236/ojgas.2017.712031>
- [47] 祁艳东. 规范微生物标本采集流程在微生物检验中的应用效果分析[J]. 中文科技期刊数据库(文摘版)医药卫生, 2023(1): 1-3.
- [48] Arzivian, A. and Duong, T. (2023) The Incidence of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Cirrhosis-Related Ascites Undergoing Elective Outpatient Large-Volume Paracentesis. *Cureus*, **15**, e50191. <https://doi.org/10.7759/cureus.50191>
- [49] Runyon, B.A., Canawati, H.N. and Akriviadis, E.A. (1988) Optimization of Ascitic Fluid Culture Technique. *Gastroenterology*, **95**, 1351-1355. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(88\)90372-1](https://doi.org/10.1016/0016-5085(88)90372-1)
- [50] 郭彦彤, 刘仲明, 张海燕, 等. 分子即时检测(POCT)技术及其在新发传染病中的应用[J]. 中国生物工程杂志, 2022, 42(9): 50-57.
- [51] Deurenberg, R.H., Bathoorn, E., Chlebowicz, M.A., Couto, N., Ferdous, M., García-Cobos, S., *et al.* (2017) Application of Next Generation Sequencing in Clinical Microbiology and Infection Prevention. *Journal of Biotechnology*, **243**, 16-24. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2016.12.022>
- [52] 卢美伊, 朱志军, 胡开明, 等. 高通量测序技术在病原体检测中的临床应用进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(1): 107-110.
- [53] Wu, H., Wei, F., Zhang, W., Han, J., Guo, S., Wang, Z., *et al.* (2023) Clinical Evaluation of Metagenomic Next-Generation Sequencing Method for the Diagnosis of Suspected Ascitic Infection in Patients with Liver Cirrhosis in a Clinical Laboratory. *Microbiology Spectrum*, **11**, e0294622. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02946-22>

- 
- [54] 马潇泉, 牟干, 刘玲, 等. 感染性病原体二代测序技术研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(11): 1754-1760.
- [55] Natoli, R.M., Marinos, D.P., Montalvo, R.N., Degani, Y., Ochenjele, G., Griffith, C., *et al.* (2022) Poor Agreement between Next-Generation DNA Sequencing and Bacterial Cultures in Orthopaedic Trauma Procedures. *Journal of Bone and Joint Surgery*, **104**, 497-503. <https://doi.org/10.2106/jbjs.21.00785>
- [56] 沈婉林. 病原宏基因组学二代测序技术在肺部感染性疾病鉴别诊断中的临床应用研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2021.
- [57] Xia, Z.F. and Wu, G.S. (2019) [Role of Cytokines in Sepsis and Its Current Situation of Clinical Application]. *Chinese Journal of Burns*, **35**, 3-7.
- [58] Qian, D. and Zhang, Y. (2021) Influence of Xuebijing Injection Combined with Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium in Treating Hepatitis B-Induced Liver Cirrhosis Complicated by Spontaneous Bacterial Peritonitis: TNF- $\alpha$ , IL-18, IL-6, and Hepatic Function. *American Journal of Translational Research*, **13**, 2907-2914.
- [59] Zhai, W., Wang, Z., Ye, C., Ke, L., Wang, H. and Liu, H. (2023) IL-6 Mutation Attenuates Liver Injury Caused by *Aeromonas Hydrophila* Infection by Reducing Oxidative Stress in Zebrafish. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 17215. <https://doi.org/10.3390/ijms242417215>
- [60] Verma, R., Satapathy, S.K. and Bilal, M. (2022) Procalcitonin and C-Reactive Protein in the Diagnosis of Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, **7**, 36-36. <https://doi.org/10.21037/tgh-19-297>
- [61] Del Giudice, M. and Gangestad, S.W. (2018) Rethinking IL-6 and CRP: Why They Are More than Inflammatory Biomarkers, and Why It Matters. *Brain, Behavior, and Immunity*, **70**, 61-75. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.02.013>