

肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎的研究进展

蔡 昕¹, 郑积才¹, 赵冬冬^{1,2}, 曾如雪^{1*}

¹江山市人民医院感染科, 浙江 江山

²浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染科, 浙江 杭州

收稿日期: 2025年10月4日; 录用日期: 2025年10月28日; 发布日期: 2025年11月6日

摘 要

自发性细菌性腹膜炎(Spontaneous Bacterial Peritonitis, SBP)是肝硬化腹水患者常见且严重的并发症, 因其临床表现不典型、起病隐匿, 诊断常面临挑战。部分患者病情进展迅猛, 病死率高, 故早期识别与干预对改善预后至关重要。本文围绕肝硬化并发SBP的发病机制、诊断策略、治疗进展及预防措施进行综述, 重点探讨肠道菌群失调、免疫微环境改变在SBP发生中的作用, 以及新型生物标志物、微生态调节等前沿方向, 以期为临床防治提供新视角和参考依据。

关键词

肝硬化, 自发性细菌性腹膜炎, 诊断, 防治, 新型生物标志物

Advances in Liver Cirrhosis Complicated with Spontaneous Bacterial Peritonitis

Xin Cai¹, Jicai Zheng¹, Dongdong Zhao^{1,2}, Ruxue Zeng^{1*}

¹Department of Infectious Diseases, Jiangshan People's Hospital, Jiangshan Zhejiang

²Department of Infectious Diseases, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang

Received: October 4, 2025; accepted: October 28, 2025; published: November 6, 2025

Abstract

Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP) is a common and serious complication in patients with ascites due to liver cirrhosis. Due to its atypical clinical manifestations and insidious onset, diagnosis often faces challenges. Some patients experience rapid disease progression and a high mortality

*通讯作者。

文章引用: 蔡昕, 郑积才, 赵冬冬, 曾如雪. 肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 679-685. DOI: 10.12677/acm.2025.15113146

rate. Therefore, early identification and intervention are crucial for improving prognosis. This review summarizes current understanding of the pathogenesis, diagnostic strategies, treatment progress and preventive measures of liver cirrhosis complicated with SBP. We particularly focus on discussing the role of intestinal flora imbalance and changes in the immune microenvironment in the occurrence of SBP, as well as emerging areas including novel biomarkers and microecological modulation, with the aim of providing new perspectives and a reference basis for clinical prevention and treatment.

Keywords

Liver Cirrhosis, Spontaneous Bacterial Peritonitis, Diagnosis, Prevention and Treatment, Novel Biomarkers

Copyright © 2025 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

腹水是肝硬化失代偿期常见且严重的并发症，一旦出现 1 年和 5 年病死率分别约为 20%和 44% [1] [2]。肝硬化腹水患者细菌感染发生率是普通人群的 5 倍，其中最常见的类型为 SBP。SBP 是指无任何腹腔内直接污染途径、感染来源和外科损伤的前提下，细菌异位至腹腔而引起的腹膜感染[3]。

SBP 起病多隐匿，临床表现缺乏特异性，最典型的临床表现为发热、腹痛、腹部压痛、反跳痛等，大部分患者无明显的临床表现和症状。而 SBP 可迅速发展为肝肾功能衰竭，导致病情进一步恶化甚至死亡，因此早期识别、及时诊断和精准治疗是减少腹腔感染并发症、优化肝硬化腹水管理的重要环节。

2. 发病机制

SBP 的发生是肠道屏障功能受损、全身及局部免疫缺陷共同作用的结果，其核心病理生理过程可概括为“肠道源性的细菌易位”。

2.1. 肠源性感染与细菌易位

肝硬化患者，门静脉高压可导致交感神经兴奋及胃肠功能紊乱，从而影响小肠动力，内容物留置时间过长，小肠细菌大量繁殖；同时，门脉高压继发的肠壁淤血、水肿以及胆汁酸减少，严重削弱了肠道的物理和化学屏障功能；最终，过度生长的细菌得以穿过受损的肠壁，通过淋巴管或血液系统易位至腹腔，成为感染的源头。肠道菌群失调，机体正常菌群稳态被打破，有害细菌过度生长，激发机体自身炎症反应、机体易感性增加，无法有效清除细菌最终，易位的细菌在腹腔定植，引发 SBP [4]。

2.2. 机体免疫功能低下

肝硬化患者肝脏合成免疫物质能力下降，血清补体蛋白水平降低、调理素活性减弱、单核巨噬细胞系统及淋巴细胞功能受抑制，细胞免疫和体液免疫功能降低，机体免疫功能受损，无法有效清除入侵细菌[5]。2025 年的一项研究[6]发现，SBP 患者腹水中 IL-36 受体拮抗剂(IL-36RA)水平显著升高。它通过抑制 CD8⁺T 细胞的穿孔素、颗粒酶 B 表达，并上调 PD-1、TIM-3 等免疫检查点分子，导致其功能耗竭，无法有效清除病原体。这为免疫检查点抑制剂作为 SBP 的辅助治疗提供了理论依据。

2.3. 腹水抗菌能力降低

腹水蛋白含量低,补体、纤维连接蛋白等抗菌成分减少,免疫球蛋白与补体蛋白浓度低,调理素活性不足,吞噬细胞功能受抑制,无法有效中和细菌毒素;大量腹水能稀释抗菌物质,使腹水成为细菌繁殖的良好培养基,促进细菌繁殖,增加了感染风险。有研究表明[7],SBP患者腹水中会发生“载脂蛋白重构”:腹水ApoA-II水平升高且ApoA-II/ApoA-I比值增高。高腹水ApoA-II水平($>45\mu\text{g/ml}$)与IL-6介导的腹膜炎反应强烈相关,是90天内死亡或肝移植的独立危险因素。这揭示了腹水成分本身在炎症调控中的新作用。

2.4. 门体分流与“绕行效应”[8]

门静脉高压使门静脉血液分流到体循环静脉的侧支血管,侧支循环形成,肠道细菌绕过肝脏单核巨噬细胞系统,直接进入体循环并到达腹腔,增加感染机会。

3. 诊断

国内外腹水管理指南[3][9]一致指出,SBP的诊断需满足以下标准:1)腹水多形核白细胞(polymorphonuclear leukocytes, PMNs)计数 $\geq 0.25 \times 10^9/\text{L}$,此为诊断的核心依据;2)腹水细菌培养可呈阳性,但并非诊断必要条件;3)患者可伴有发热、腹胀、腹痛、肝性脑病或肾功能恶化等感染或炎症表现,查体可能出现腹部压痛或反跳痛,但部分患者症状与体征可不典型甚至缺如;4)排除其他继发感染。

腹水培养可为SBP的诊断获得病原学依据并提供药物敏感性依据,但由于腹水培养周期较长、阳性率低,在腹水PMN计数增高的患者中,至少有60%腹水培养结果阴性[10]。有研究者[11]提出降钙素原、C反应蛋白联合白细胞介素-6对自身SBP诊断价值优于其各项单独及两两联合检测。2022年的一项荟萃分析[12]提出,腹水乳铁蛋白 $>29.1\mu\text{g/mL}$ 诊断SBP的AUC为0.91,敏感性高达96%。其优势在于不易像PMN那样在送检过程中溶解,结果更稳定,尤其适合资源有限、送检时间长的医院。

北京佑安医院另一项关于放宽肝硬化腹水PMN的诊断标准的研究[13]结论显示,当 $\text{PMN} \geq 250/\mu\text{l}$ 时可以确诊SBP,但漏诊率可高达19.1%。意味着以 $\text{PMN} \geq 250$ 个/ μl 为诊断标准,仍有很大一部分患者可能无法及时得到应该的经验性抗菌治疗。北京佑安医院的这项回顾性研究指出如放宽PMN的诊断标准,以 $\text{PMN} \geq 100/\mu\text{l}$ 诊断SBP可明显降低SBP的漏诊率,同时具有较高的特异性。但是放宽标准可能导致抗生素过度使用,因而对PMN处于100~250/ μL 这个“灰色地带”的疑似患者,应结合症状、炎症标志物变化(如PCT动态升高)或新型标志物(如乳铁蛋白)尽早干预。

4. 鉴别诊断

SBP是肝硬化患者主要为肠道菌群异位所致,无腹腔内原发感染灶,其腹水往往以 $\text{PMN} (\geq 0.25 \times 10^9/\text{L})$ 为主,但蛋白通常较低($<25\text{ g/L}$),且糖和LDH正常;而继发性腹膜炎由脏器穿孔或脓肿引起,腹水特征为高蛋白、低糖、高LDH,且多为多种微生物(包括厌氧菌)感染,常需外科干预;与结核性腹膜炎的鉴别依靠ADA显著升高和慢性病程;与癌性腹水的区别在于后者多为血性并可找到癌细胞,影像学可见腹膜种植结节。在临床上,结合病史、腹水分析及影像学检查是鉴别的核心。

5. 治疗

5.1. 经验性抗感染治疗

抗生素治疗是肝硬化并发SBP患者最重要的治疗手段,腹水培养及药敏可为抗生素的选择提供重要依据,但腹水培养周期较长,且阳性率低,经验性抗感染治疗是目前临床医师面临的一个巨大挑战。

SBP 的病原菌以革兰阴性杆菌为主,尤其是肠杆菌科细菌(如大肠埃希菌、克雷伯菌) [14],近年来,这些细菌的耐药性问题日益突出。有研究发现[9],产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)菌株在医院获得性 SBP 中的比例可达社区获得性病例的 2~3 倍。因此,区分社区感染与院内感染对于初始经验性抗菌药物的选择至关重要。基于此,目前指南[3] [9]推荐:对于轻中度社区获得性 SBP,可首选第三代头孢菌素,但应参考本地药敏数据;而对于存在预后不良或耐药高危因素的重度社区获得性 SBP 及所有的院内感染性 SBP,因其 ESBL 等耐药菌感染风险高,初始治疗应升级为以碳青霉烯类为基础的广谱方案。此外,若患者存在特定耐药菌定植或感染史,经验性方案需进一步调整[9]:若既往有过去已知耐万古霉素肠球菌(VRE)或胃肠道定植的证据,需联合覆盖 VRE 的药物(如达托霉素)。

5.2. 抗感染药物联合人血白蛋白

肝脏是人体中白蛋白的主要合成场所,肝硬化并发 SBP 患者白蛋白合成受阻,而白蛋白有抗炎、抗氧化、免疫调节、和物质运输功能等[14]。人血白蛋白可通过改善患者的低蛋白血症间接提高血浆胶体渗透压,促进肾血循环增加尿量,进而达到减少腹水的目的。

有研究[15] [16]表明白蛋白可以降低 SBP 患者的死亡率和急性肾损伤的发生率,建议在诊断后 6 小时内开始,连续 3 天输注白蛋白(第 1 天 1.5 g/kg,第 3 天改为 1.0 g/kg),该研究证实,白蛋白的益处主要体现在基线时已有肾功能不全(血肌酐 $> 88.4 \mu\text{mol/L}$ 或尿素氮 $> 10.7 \text{ mmol/L}$)或黄疸(总胆红素 $> 68.4 \mu\text{mol/L}$)的高危患者群体中。

5.3. 肠道菌群疗法

有研究表明[17],肠道菌群紊乱为肝硬化腹水患者并发 SBP 的独立因素。近几年,Lechner S 等[18]提出粪菌移植可能成为有效治疗肝脏疾病的整体治疗方法的重要组成部分。据研究发现[19],微生态调节剂可通过可调节菌群平衡,促进肠道黏膜屏障功能恢复,减轻炎症反应等方式,来缓解肝硬化 SBP 的病情进展,且具有较高的安全性。

5.4. 免疫调节治疗

基于发病机制的新发现[6],如靶向 IL-36 通路或使用免疫检查点抑制剂逆转 T 细胞耗竭,可能是未来治疗的新方向。

6. 预防

有 SBP 病史的肝硬化患者 12 个月内的 SBP 复发率高达 40%~70%,对于有 SBP 病史的肝硬化患者需进行二级预防,没有 SBP 病史的肝硬化患者仅需一级预防[3]。Yokoyama K [20]等发现利福昔明可广谱、强效抑制肠道内细菌生长,对肝硬化 SBP 的防治有较好的疗效。有研究[21]发现,与诺氟沙星相比,利福昔明在用作二级预防时显着减少了 SBP 和肝性脑病的事件,而对于一级预防,两者具有相似的效果。多项大型随机临床试验均证实了利福昔明的有效性和安全性,因此可进一步推广使用利福昔明,以改善肝硬化患者预后。在 2025 年,有一篇评论文章[22]尖锐指出,长期使用抗生素(如诺氟沙星)预防 SBP 缺乏明确的死亡率获益证据,且其带来的抗生素耐药和生态破坏等未知后果不容忽视。这呼吁临床医生更严格地把握预防指征,并探索非抗生素预防策略。

一项 2015 年的荟萃分析[23]指出使用 PPI 会增加肝硬化和腹水患者发生 SBP 和整体细菌感染的风险。《EASL 失代偿期肝硬化患者管理临床实践指南》[24]明确指出:PPIs 应仅在明确适应症下使用,因为它们会增加感染风险,包括 SBP,PPI 应在仔细评估肝硬化患者的适应证后进行。

7. 预后

除了 MELD、Child-Pugh 等传统指标，腹水生物标志物能提供更精准的预后信息。腹水 ApoA-II：如前所述，腹水 ApoA-II > 45 μg/mL 或 ApoA-II/ApoA-I 比值升高，强烈预示 90 天不良预后风险增加。炎症指标动态变化：治疗 72 小时后 PCT、IL-6 水平不降反升，常提示治疗失败或预后不良。

自发性细菌性腹膜炎诊断与预后相关传统与新型指标对比见表 1。

Table 1. Conventional versus emerging biomarkers for the diagnosis and prognosis of SBP
表 1. SBP 诊断与预后相关传统与新型指标对比

指标类型	传统指标	新型/探索性指标	新型指标的特点与优势
诊断性指标	腹水 PMN ≥ 250/μL	腹水 PMN ≥ 100/μL (灰色地带)	提高敏感性，减少漏诊，但特异性下降需结合其他指标
	腹水细菌培养	腹水乳铁蛋白(>29.1 μg/mL)	稳定性高，不受送检时间影响，快速便捷
		腹水 ApoA-II/ApoA-I 比值	反映感染状态下腹水微环境变化
预后性指标	MELD/Child-Pugh 评分	腹水 ApoA-II 水平(>45 μg/mL)	独立预测 90 天死亡/移植风险，反映局部炎症状态

8. 小结与未来研究方向

8.1. 新型生物标志物的临床转化验证

目前研究已初步明确腹水 ApoA-II (临界值：45 μg/mL)在 SBP 预后评估中的价值。未来可进一步开展前瞻性研究，重点验证动态监测腹水 ApoA-II 水平在评估治疗反应及预测短期死亡率方面的临床效用，推动其从实验室指标向实用工具的转化。

8.2. 免疫微环境与治疗靶点挖掘

需深入阐释 SBP 腹水微环境中免疫细胞功能耗竭的具体分子机制，特别是围绕 IL-36 通路或 PD-1 等关键信号开展机制研究，明确其在免疫抑制状态形成中的作用，为发展免疫辅助治疗策略提供理论依据。

8.3. 微生态干预替代抗生素预防

为应对长期抗生素预防导致的耐药菌增长，应积极探索基于微生态调控的替代方案。建议通过多中心随机对照试验，比较粪菌移植或特定益生菌配方与诺氟沙星/利福昔明在 SBP 一级/二级预防中的效果，重点评估其降低复发率、维持菌群平衡、规避耐药性发生的综合效益，并确立其在特定人群中的适用路径。

8.4. 适宜技术在不同医疗场景下的应用探索

针对基层医院诊断资源有限的现状，未来可致力于开发基于腹水乳铁蛋白快速检测试纸条或动态 PCT 检测的简易诊断流程，并在资源有限环境中验证其敏感性、特异性及临床可操作性，提升 SBP 的早期识别和分级诊疗能力。

基金项目

2022 年度江山市科技计划项目 JS2022D071、浙江省医药卫生科技计划项目 2023XY223。

参考文献

[1] Reiberger, T., Püspök, A., Schoder, M., Baumann-Durchschein, F., Bucsics, T., Datz, C., *et al.* (2017) Austrian

- Consensus Guidelines on the Management and Treatment of Portal Hypertension (Billroth III). *Wiener klinische Wochenschrift*, **129**, 135-158. <https://doi.org/10.1007/s00508-017-1262-3>
- [2] 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>
- [3] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化腹水诊疗指南(2023 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(8): 813-826.
- [4] Maccauro, V., Airola, C., Santopaolo, F., Gasbarrini, A., Ponziani, F.R. and Pompili, M. (2023) Gut Microbiota and Infectious Complications in Advanced Chronic Liver Disease: Focus on Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Life*, **13**, Article 991. <https://doi.org/10.3390/life13040991>
- [5] Tuchendler, E., Tuchendler, P.K. and Madej, G. (2018) Immunodeficiency Caused by Cirrhosis. *Clinical and Experimental Hepatology*, **4**, 158-164. <https://doi.org/10.5114/ceh.2018.78119>
- [6] Yang, L., Liu, S., Qiu, C., Zhang, Q., Zhang, C. and Jin, Z. (2025) Elevated Ascitic Interleukin-36 Receptor Antagonist Mediates CD8⁺ T Cell Exhaustion *in Vitro* in Liver Cirrhotic Patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Immunology Letters*, **276**, Article ID: 107061. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2025.107061>
- [7] Murad, M., Reuken, P.A., Schubert, K., Reißing, J., Ibdapo-Obe, O., Große, K., *et al.* (2025) The Prognostic Significance of Hdl-Associated Apolipoproteins in Ascitic Fluid from Patients with Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 25714. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-08238-1>
- [8] Tapper, E.B. and Parikh, N.D. (2023) Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications. *JAMA*, **329**, 1589-1602. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.5997>
- [9] 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>
- [10] 李条焕, 李晓, 王洋. 自发性细菌性腹膜炎患者腹水中病原菌分布特点及药敏结果分析[J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(11): 1771-1772.
- [11] 段瑞娟, 血清降钙素原联合 C 反应蛋白及白细胞介素-6 对肝硬化腹水自发性腹膜炎的诊断价值[J]. 中国实用医刊, 2019, 46(3): 58-60.
- [12] 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**, Article 37. <https://doi.org/10.21037/tgh-20-323>
- [13] 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.
- [14] BSG: British Society of Gastroenterology (2021) Guidelines on the Management of Ascites in Cirrhosis. *Gut*, **70**, 9-29.
- [15] 李雅欣, 丁惠国. 人血白蛋白在肝硬化及其并发症中的应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(3): 409-414.
- [16] Ebied, A.M., Rattanasuwan, T., Chen, Y. and Khoury, A.P. (2021) Albumin Utilization in Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Journal of Pharmacy Practice*, **35**, 546-550. <https://doi.org/10.1177/0897190021997002>
- [17] 谢颖, 赵勇娜. 肝硬化腹水患者肠道菌群变化对自发性腹膜炎的预测效能分析[J]. 淮海医药, 2023, 41(6): 580-584.
- [18] Lechner, S., Yee, M., Limketkai, B.N. and Pham, E.A. (2020) Fecal Microbiota Transplantation for Chronic Liver Diseases: Current Understanding and Future Direction. *Digestive Diseases and Sciences*, **65**, 897-905. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06100-0>
- [19] 买热木古·阿布都热依木, 方法, 穆清爽, 等. 调节肠道菌群微生态对老年肝硬化患者腹膜炎治疗效果和预后的影响[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(3): 343-347.
- [20] Yokoyama, K., Fukuda, H., Yamauchi, R., Higashi, M., Miyayama, T., Higashi, T., *et al.* (2022) Long-Term Effects of Rifaximin on Patients with Hepatic Encephalopathy: Its Possible Effects on the Improvement in the Blood Ammonia Concentration Levels, Hepatic Spare Ability and Refractory Ascites. *Medicina*, **58**, Article 1276. <https://doi.org/10.3390/medicina58091276>
- [21] Praharaj, D.L., Premkumar, M., Roy, A., Verma, N., Taneja, S., Duseja, A., *et al.* (2022) Rifaximin vs. Norfloxacin for Spontaneous Bacterial Peritonitis Prophylaxis: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, **12**, 336-342. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.08.010>
- [22] Markley, J.D. and Bajaj, J.S. (2025) Rethinking Antibiotic Prophylaxis for Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Cirrhosis: First, Do No Harm. *Clinical Infectious Diseases*, **80**, 710-714. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaf047>
- [23] Xu, H.B., Wang, H.D., Li, C.H., Ye, S., Dong, M.S., Xia, Q.J., *et al.* (2015) Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genetics and Molecular*

Research, **14**, 7490-7501. <https://doi.org/10.4238/2015.july.3.25>

- [24] European Association for the Study of the Liver (2018) EASL Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Decompensated Cirrhosis. *Journal of Hepatology*, **69**, 406-460.