

• 论 著 •

自发性细菌性腹膜炎患者外周血感染学指标分析及实验室诊断模型的建立^{*}

党 燕, 姜金丽[△], 于艳华, 严 艳, 陈俊梅, 魏 红

(首都医科大学附属北京佑安医院临床检验中心, 北京 100069)

摘 要:目的 分析多项外周血感染学指标对自发性细菌性腹膜炎(SBP)的诊断价值,建立实验室外周血联合诊断模型,研究 SBP 患者更好的实验室外周血辅助诊断方案。**方法** 收集 73 例肝硬化伴腹腔积液患者全血及血浆标本,合并 SBP 患者设为 SBP 组(23 例),其他患者设为非 SBP 组(50 例)。检测 2 组患者全血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞、淋巴细胞、中性粒细胞/淋巴细胞、中性粒细胞 CD64 指数、血浆 C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素(IL)-6。分析不同外周血感染学指标单独及联合应用时对 SBP 的诊断价值,并采用 Logistic 回归建立外周血联合诊断模型并分析其效果。**结果** 与非 SBP 组患者比较,SBP 组患者全血 WBC、中性粒细胞、中性粒细胞/淋巴细胞、外周血中性粒细胞 CD64 指数、血浆 CRP、PCT、IL-6 水平均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。利用受试者特征曲线(ROC 曲线)分析外周血不同指标对 SBP 的诊断价值,曲线下面积(AUC)较大者为外周血中性粒细胞和中性粒细胞 CD64 指数。通过 Logistic 回归筛选变量,建立了 3 种 SBP 实验室外周血辅助诊断模型。ROC 曲线显示,第 1 种诊断模型(全血 WBC、中性粒细胞、中性粒细胞/淋巴细胞、外周血中性粒细胞 CD64 指数、血浆 CRP、血浆 PCT、血浆 IL-6 联合检测)AUC 最大,第 2 种诊断模型(外周血中性粒细胞 CD64 指数、全血 WBC、中性粒细胞、血浆 IL-6 联合检测)敏感度更高,第 3 种诊断模型(外周血中性粒细胞 CD64 指数、血浆 IL-6 联合检测)总体评价更有优势。3 种诊断模型的 AUC、敏感度均大于各指标单独检测结果,但特异度未优于中性粒细胞 CD64 指数的检测结果。**结论** 多项外周血检测指标中,中性粒细胞及中性粒细胞 CD64 指数对 SBP 的诊断价值较大。多项外周血指标联合诊断模型可提高诊断的敏感度,但特异度未优于中性粒细胞 CD64 指数的检测结果。临床应用中需结合临床需求和经济因素综合分析,选择更适合的实验室诊断方案。

关键词:肝硬化; 自发性细菌性腹膜炎; 感染指标; 诊断模型**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2017.22.002 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)22-3282-05

Analysis of peripheral blood infectious indexes in patients with spontaneous bacterial peritonitis and establishment of laboratory diagnostic model^{*}

DANG Yan, LOU Jinli[△], YU Yanhua, YAN Yan, CHEN Junmei, WEI Hong

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract: **Objective** To analyze the diagnostic value of multiple peripheral blood infectious indicators in spontaneous bacterial peritonitis(SBP), to establish the laboratory peripheral blood combined diagnostic model and to study better laboratory peripheral blood assisted diagnostic scheme for SBP patients. **Methods** The whole blood and plasma samples were collected from 73 cases of liver cirrhosis complicating ascites. The cases of complicating SBP served as the SBP group(23 cases) and other cases as the non-SBP group(50 cases). The white blood cells(WBC) count, neutrophils count, lymphocytes count, neutrophils/lymphocytes, neutrophil CD64 index, C-reactive protein(CRP), procalcitonin(PCT) and interleukin(IL)-6 were detected in the two groups. The values of single use and combined use of different peripheral blood indexes for diagnosing SBP were analyzed, moreover the Logistic regression was adopted to establish the peripheral blood combined diagnostic model, then its effect was analyzed. **Results** Compared with the non-SBP group, whole blood WBC count, neutrophils count, neutrophils/lymphocytes, neutrophil CD64 index, plasma CRP, PCT and IL-6 in the SBP group were significantly increased, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The receiver operating characteristic(ROC) curves were used to analyze the value of different peripheral blood indexes for diagnosing SBP. The larger areas under the curve(AUC) were peripheral blood neutrophils count and neutrophil CD64 index. The 3 kinds of laboratory peripheral blood assisted diagnostic model were established by using the Logistic regression variables screening. The ROC curve showed that the first diagnostic model(combined detection of whole blood WBC count, neutrophils count, neutrophil CD64 index, plasma CRP, PCT and IL-6) had maximal AUC. The second diagnostic model(combined detection of whole blood WBC count, peripheral blood neutrophils count, neutrophil CD64 index and plasma IL-6) had the maximal sensitivity. The third diagnostic model(combined detection of peripheral blood neutrophil CD64 index and plasma IL-6) had more advantage in the overall evaluation. AUC and sensitivity of 3 kinds of diagnostic model were greater than those of single index detection results, but their specificity was not superior to that of neutrophil CD64 index. **Conclusion** Among multiple peripheral blood detection indexes, neutrophils count and neutrophil

^{*} 基金项目: 中医药防治重大传染病临床科研基地与技术平台建设资助项目(2012ZX10005010)。作者简介: 党燕, 女, 技师, 主要从事腹腔积液感染实验室诊断方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: loujinli@163.com。

CD64 index have greater value for SBP diagnosis. The multiple peripheral blood indexes combined diagnostic model can increase the diagnostic sensitivity, but the specificity is not superior to that of single index detection results. Clinical use should comprehensively analyze by combining with clinical demands and economic factors to select more suitable laboratory diagnostic scheme.

Key words: liver cirrhosis; spontaneous bacterial peritonitis; infectious index; diagnostic model

自发性细菌性腹膜炎(SBP)又称原发性细菌性腹膜炎,是失代偿期肝硬化伴腹腔积液患者常见的并发症,发生率占肝硬化腹腔积液患者的10%~30%。其发病机制是通过肠道屏障和肠系膜淋巴结的细菌转移,引起腹膜细菌感染,也有少数是由受损的免疫系统和明确的腹腔感染源或恶性肿瘤导致血液转移,造成腹腔感染^[1]。SBP早期临床表现多隐匿、不典型,待临床症状明显、细菌培养呈阳性时,治疗往往难以奏效,住院病死率高达20%~30%。近年来,抗菌药物的临床应用使SBP感染相关的病死率明显下降,但未经治疗的患者病死率仍高达50%。为缓解肝硬化腹腔积液患者的病情,临床上常经验性使用抗菌药物,容易造成抗菌药物滥用,使患者产生耐药性,不利于患者的长期治疗。因此,早期、快速地诊断SBP,及时给予恰当治疗,指导合理应用抗菌药物,对于降低病死率,改善患者预后具有重要意义。由于腹腔积液穿刺检测具有一定的危险性和局限性,且操作繁琐,难以做到及时、有效地诊断,而患者外周血的采集和检测操作便捷,因此,笔者拟通过分析能快速、准确诊断SBP的外周血辅助诊断指标及其联合诊断价值,进一步提高外周血检测诊断SBP的敏感度和特异度,提高实验室诊断效能。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院肝硬化腹腔积液患者73例。确诊合并SBP的患者(SBP组)23例,平均年龄(56.94±10.97)岁;男14例,女9例。未合并SBP的患者(非SBP组)50例,平均年龄(58.65±10.32)岁;男35例,女15例。肝硬化的确诊依据为病理学检查或基于体征、超声、计算机断层扫描(CT)、生化检查等临床诊断。SBP的诊断依据为2010年欧洲肝脏研究学会肝硬化腹腔积液指南^[2]。具备下述指标中的2项且除去继发性感染者可诊断为SBP:(1)临床表现发热、腹痛,查体呈腹部压痛、反跳痛等腹腔内感染的症状与体征;(2)腹腔积液常规检查多形核粒细胞大于0.25×10⁹/L;(3)腹腔积液细菌培养阳性。排除标准:(1)其他部位感染和腹内其他感染;(2)有结核病史,患结核性腹膜炎;(3)各种创伤及术后患者;(4)除肝

癌外,患其他恶性肿瘤及免疫系统疾病。

1.2 仪器与试剂 全血细胞计数的检测采用Sysmex公司(日本)的XT-4000i全自动血液分析仪及其配套试剂;外周血中性粒细胞CD64指数的检测采用BD公司(美国)的FACS Calibur流式细胞仪及CD14 FITC/CD64 PE双色试剂;血浆降钙素原(PCT)及白细胞介素(IL)-6的检测采用罗氏公司(瑞士)的cobas 6000全自动免疫分析仪及PCT检测试剂盒和IL-6检测试剂盒;血浆C-反应蛋白(CRP)的检测采用QuikRead go快速CRP测试仪(芬兰)及CRP检测试剂盒。

1.3 方法 临床诊断采集腹腔积液后6 h内抽取患者静脉血3 mL,使用血细胞分析仪进行细胞计数,使用流式细胞仪进行CD64表达的检测。以3 000 r/min离心5 min,分离血浆,检测血浆PCT、IL-6及CRP。采用试剂配套质控品严格做好质量控制。

1.4 统计学处理 采用Microsoft Excel软件采集数据并汇总整理,采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_{25}, Q_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。感染指标诊断价值采用受试者特征曲线(ROC曲线)进行分析。采用Logistic回归筛选变量,建立回归方程,产生新变量 Y 。新模型诊断效果评价采用ROC曲线分析。模型验证采用四格表 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SBP患者外周血感染学指标分析

2.1.1 2组患者外周血感染学指标单因素分析 分别检测SBP组、非SBP组患者全血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞CD64指数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞与淋巴细胞比值、血浆CRP、血浆PCT、血浆IL-6,进行非参数检验。结果显示,与非SBP组患者比较,SBP组患者除淋巴细胞外各项指标均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 2组患者外周血感染学指标检测结果 [$M(Q_{25}, Q_{75})$]

指标	SBP组($n=23$)	非SBP组($n=50$)	Z	P
中性粒细胞CD64指数	4.48(2.35,13.29)	0.75(0.39,1.43)	-4.691	<0.05
全血WBC($\times 10^9/L$)	10.17(5.62,14.96)	4.72(3.69,6.83)	-4.121	<0.05
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	8.51(4.61,13.26)	3.26(2.40,5.12)	-4.720	<0.05
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	0.70(0.52,1.35)	0.86(0.52,1.17)	-0.232	>0.05
中性粒细胞/淋巴细胞	8.72(6.00,17.08)	3.87(2.77,6.79)	-4.121	<0.05
血浆CRP(mg/L)	27.00(13.00,61.00)	8.00(5.00,20.00)	-3.803	<0.05
血浆PCT(ng/mL)	1.14(0.25,2.18)	0.16(0.08,0.37)	-4.164	<0.05
血浆IL-6(pg/mL)	95.44(52.85,194.00)	27.27(14.03,49.07)	-4.334	<0.05

2.1.2 外周血感染学指标对SBP的诊断价值 采用ROC曲线分析外周血感染学指标对肝硬化患者合并SBP的诊断价

值。结果显示,中性粒细胞 CD64 指数、全血 WBC、中性粒细胞、中性粒细胞/淋巴细胞、血浆 CRP、血浆 PCT、血浆 IL-6 曲线下面积(AUC)分别为 0.843、0.802、0.846、0.802、0.778、0.805、0.817;敏感度和特异度最大的指标均为中性粒细胞 CD64 指数。见表 2。

表 2 患者外周血感染学指标的 诊断价值					
指标	AUC	95%置信区间 (CI)	P	敏感度 (%)	特异度 (%)
中性粒细胞 CD64 指数	0.843	0.726~0.961	<0.05	82.60	92.00
全血 WBC	0.802	0.684~0.920	<0.05	65.20	90.00
中性粒细胞	0.846	0.742~0.949	<0.05	73.90	84.00
中性粒细胞/淋巴细胞	0.802	0.702~0.901	<0.05	91.30	58.00
血浆 CRP	0.778	0.666~0.890	<0.05	73.90	70.00
血浆 PCT	0.805	0.703~0.907	<0.05	73.90	76.00
血浆 IL-6	0.817	0.703~0.932	<0.05	78.30	78.00

2.2 SBP 患者外周血实验室诊断模型的建立

2.2.1 筛选不同变量建立的 3 个诊断模型 将肝硬化伴腹腔

积液患者有无合并 SBP 作为因变量,根据外周血感染学指标单因素分析,将外周血中有差异的 7 个感染学指标均作为自变量带入 Logistic 回归方程,建立 SBP 实验室外周血第 1 种诊断模型。

$$\text{Logit}(P)=0.257X_1-2.183X_2+2.920X_3-0.162X_4+0.016X_5-0.067X_6+0.012X_7-2.345。$$

其中, X_1 为中性粒细胞 CD64 指数的变量值, X_2 为全血 WBC 的变量值, X_3 为中性粒细胞的变量值, X_4 为中性粒细胞/淋巴细胞的变量值, X_5 为血浆 CRP 的变量值, X_6 为血浆 PCT 的变量值, X_7 为血浆 IL-6 的变量值。见表 3。

第 1 种诊断模型的运算结果中,中性粒细胞/淋巴细胞、血浆 CRP 和血浆 PCT 差异无统计学意义($P>0.05$)。因此,将其从自变量中筛除,再进行 Logistic 回归,建立 SBP 实验室外周血第 2 种诊断模型。

$$\text{Logit}(P)=0.239X_1-1.070X_2+1.509X_3+0.015X_4-3.431。$$

其中, X_1 为外周血中性粒细胞 CD64 指数的变量值, X_2 为全血 WBC 的变量值, X_3 为中性粒细胞的变量值, X_4 为血浆 IL-6 的变量值。见表 4。

表 3 外周血第 1 种诊断模型运算步骤的结果

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
中性粒细胞 CD64 指数	0.257	0.139	3.420	>0.05	1.293	0.985~1.699
全血 WBC	-2.183	1.585	1.896	>0.05	0.113	0.005~2.521
中性粒细胞	2.920	1.969	2.200	>0.05	18.547	0.391~879.083
中性粒细胞/淋巴细胞	-0.162	0.197	0.678	>0.05	0.850	0.578~1.251
血浆 CRP	0.016	0.024	0.436	>0.05	1.016	0.969~1.066
血浆 PCT	-0.067	0.307	0.048	>0.05	0.935	0.512~1.708
血浆 IL-6	0.012	0.008	2.696	>0.05	1.012	0.998~1.028
常量	-2.345	1.737	1.822	>0.05	—	—

注:—表示无数据

表 4 外周血第 2 种诊断模型运算步骤的结果

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
中性粒细胞 CD64 指数	0.239	0.127	3.562	>0.05	1.270	0.991~1.628
全血 WBC	-1.070	0.728	2.164	>0.05	0.343	0.082~1.427
中性粒细胞	1.509	0.859	3.088	>0.05	4.521	0.840~24.322
血浆 IL-6	0.015	0.007	4.597	<0.05	1.015	1.001~1.030
常量	-3.431	0.996	11.880	<0.05	—	—

注:—表示无数据

第 2 种诊断模型的运算结果中,全血 WBC 和中性粒细胞的 P 值相对较大。因此,将其从自变量中筛除,继续进行 Logistic 回归,建立 SBP 实验室外周血第 3 种诊断模型。

$$\text{Logit}(P)=0.295X_1+0.019X_2-2.983。$$

其中, X_1 为外周血中性粒细胞 CD64 指数的变量值, X_2 为血浆 IL-6 的变量值。见表 5。

2.2.2 3 个诊断模型的 ROC 曲线 利用外周血 3 个诊断模型所产生的新变量为检验变量,绘制 ROC 曲线,3 个诊断模型 AUC 分别为 0.945、0.943 和 0.886,均大于外周血各感染指标

单独检测的 AUC。见表 6。

表 5 外周血第 3 种诊断模型运算步骤的结果

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
中性粒细胞 CD64 指数	0.295	0.109	7.271	<0.05	1.343	1.084~1.665
血浆 IL-6	0.019	0.007	7.843	<0.05	1.019	1.006~1.032
常量	-2.983	0.625	22.785	<0.05	—	—

注:—表示无数据

表 6 3 种外周血诊断模型的诊断价值					
诊断模型	AUC	95%CI	P	敏感度(%)	特异度(%)
第 1 种	0.945	0.897~0.993	<0.05	82.60	92.00
第 2 种	0.943	0.893~0.992	<0.05	100.00	74.00
第 3 种	0.886	0.795~0.978	<0.05	87.00	84.00

2.2.3 最适 cut-off 值的选取 外周血第 1 种诊断模型的最适 cut-off 值为 0.397,其所对应的敏感度为 82.6%,特异度为 92.0%;外周血第 2 种诊断模型的最适 cut-off 值为 0.129,其所对应的敏感度为 100.0%,特异度为 74.0%;外周血第 3 种诊断模型的最适 cut-off 值为 0.185,其所对应的敏感度为 87.0%,特异度为 84.0%。

3 讨 论

肝硬化伴腹腔积液患者合并 SBP 的早期临床症状多隐匿,且由于肝硬化患者免疫力低下,对炎症反应刺激反应弱,早期体温升高不明显,大量腹腔积液又使患者腹部体征不典型。因此,SBP 的诊断多依赖于实验室腹腔积液检查,而感染的“金标准”——腹腔积液微生物学培养假阴性较高^[3],耗时较长,易受多因素干扰;腹腔积液穿刺为侵入性检查,具有一定危险性,操作繁琐,难以及时、便捷地获取结果。因此,有必要研究实验室外周血感染学指标辅助诊断 SBP。为进一步提高诊断的敏感度和特异度,笔者研究了多种外周血感染学指标的诊断价值,并以此建立联合诊断模型。

CRP 是常见的血清非抗体性蛋白质,是机体在炎症反应、感染或组织损伤后由细胞因子介导肝脏产生的急性时相蛋白。CRP 对于各种炎症反应过程、感染、组织损伤及坏死的判断、监测、病情评估与疗效考核等都具有重要临床价值。研究表明,细菌、支原体和衣原体感染均可使血清 CRP 水平升高,而病毒感染 CRP 升高不明显。CRP 特异度较高,但早期敏感度不高,临床应用时需连续测定才能有较好的诊断价值。有报道称 CRP 可用于 SBP 患者的诊断、病情监测和预后评估^[4-5]。

PCT 是由 116 个氨基酸组成的糖蛋白物质,是降钙素的前肽物质,在正常情况下由甲状腺 C 细胞分泌产生。在炎症反应刺激特别是脓毒症或细菌感染状态下,机体各个组织、多种细胞类型均可产生 PCT,并同时释放进入血液循环系统。PCT 在健康人群血液中的水平较低,小于 0.05 ng/mL。PCT 还可用于抗菌药物治疗效果评价,指导临床抗菌药物的合理使用^[6]。PCT 作为感染标志物,水平不受非感染因素影响,在细菌感染发生的局部感染和全身感染的诊断中具有指导意义^[7]。已有研究证实,PCT 水平与 SBP 有一定相关性^[8],在诊断腹腔积液感染时具有极大价值,优于内毒素^[9]。

IL-6 作为一种细胞因子,最早发现在白细胞中表达作为细胞间信号传递的手段。IL-6 由 2 条糖蛋白链组成:一条为 α 链,相对分子质量为 80×10³;另一条为 β 链,相对分子质量为 130×10³。IL-6 主要由 T 细胞、B 细胞和巨噬细胞等多种细胞产生,可调节多种细胞的生长与分化,具有急性期反应、调节免疫应答及造血功能,在机体的抗感染免疫反应中起重要作用。在内毒素刺激的人体试验中,IL-6 的水平增高先于 PCT 和 CRP,说明 IL-6 作为生物标志物可能具有早期诊断的价值。已有报道显示,血浆 IL-6 可在 SBP 患者中上升^[10],表明 IL-6 可用于临床预测。

近年来,CD64 作为一项新的感染学指标受到大量关注和研究。CD64 即 Fcγ R1,是 IgG 高亲和力受体,属免疫球蛋白超家族的成员,是唯一的高亲和力受体。CD64 稳定表达于巨噬细胞、单核细胞和树突细胞上,在淋巴细胞、正常中性粒细胞上呈低表达。当中性粒细胞接触微生物细胞壁成分时,中性粒细胞 CD64 表达上调。研究证实,外周血中性粒细胞 CD64 表达可被用于诊断细菌感染,诊断价值优于传统的血液学检测及 PCT、CRP 等其他生物标志物^[11]。外周血中性粒细胞 CD64 指数可作为肝硬化伴腹腔积液患者是否合并 SBP 的有效辅助诊断指标,具有较高的敏感度和特异度。外周血中性粒细胞 CD64 指数随着抗菌药物的有效治疗而下降,在疗效评估中也具有一定价值^[12]。

本研究结果显示,SBP 患者全血 WBC、中性粒细胞 CD64 指数、血浆 CRP、血浆 PCT、血浆 IL-6 明显上升,均可提示肝硬化伴腹腔积液患者合并 SBP。其中,中性粒细胞 CD64 指数诊断价值最大,与其他感染学指标比较具有较高特异度。

笔者进一步分析中性粒细胞 CD64 指数结合多项感染学指标的联合诊断价值,利用 Logistic 回归筛选变量,建立了 3 种 SBP 实验室外周血诊断模型。第 1 种诊断模型为全血 WBC、中性粒细胞、中性粒细胞/淋巴细胞、外周血中性粒细胞 CD64 指数、血浆 CRP、血浆 PCT 和血浆 IL-6 联合诊断,第 2 种诊断模型为外周血中性粒细胞 CD64 指数、全血 WBC、中性粒细胞和血浆 IL-6 的联合诊断,第 3 种诊断模型为外周血中性粒细胞 CD64 指数和血浆 IL-6 的联合诊断。ROC 曲线显示,第 1 种诊断模型和第 2 种诊断模型的 AUC 相近,均大于第 3 种诊断模型;3 种诊断模型的 AUC 均大于各指标单独检测,具有较好的诊断价值,有利于临床便捷有效地诊断疾病。

通过 3 种诊断模型,最终筛选出来的诊断指标为中性粒细胞 CD64 指数和 IL-6,这 2 项指标虽已有成熟的检测方法和相关试剂,但尚未在 SBP 的诊断中得到临床应用。本研究结果提示,肝硬化腹腔积液患者合并 SBP 时,结合中性粒细胞 CD64 指数和 IL-6 检测可更方便、快捷地进行临床诊断。

综合分析不同模型和单指标检测的敏感度和特异度,结果显示,第 1 种诊断模型的特异度较高;第 2 种诊断模型的敏感度更高,但特异度较弱;第 3 种诊断模型在总体分析上更具优势。3 种诊断模型的敏感度均大于各指标单独检测结果,但特异度未优于中性粒细胞 CD64 指数的检测结果,提示临床应用中需结合临床需求和经济因素综合分析,选择更适合的实验室诊断方案。

笔者利用计算机软件对外周血诊断模型的多项数据进行挖掘,采用 Logistic 回归分析方法综合考虑每例患者的各项指标情况,避免单一指标的片面性和临床医师经验判断的主观性,充分地实现了个性化诊断,提高了诊断的敏感度。

本研究对 SBP 患者的多项外周血感染学指标进行检测及分析,建立了 Logistic 回归诊断模型。但本研究样本数量有限,所建立的外周血诊断模型只是初步研究结果。以后,笔者还将进一步扩大样本量,建立更加完善的数学模型,提高诊断系统的成熟性。

参考文献

[1] Lippi G,Danese E,Cervellin G,et al. Laboratory diagnostics of spontaneous bacterial peritonitis[J]. Clin Chim Ac-

- ta, 2014, 20(430):164-170.
- [2] Runyon BA, AASLD. Introduction to the revised American Association for the study of liver diseases practice guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis[J]. Hepatol, 2013, 57(4):1651-1653.
 - [3] Lutz P, Nischalke HD, Strassburg CP, et al. Spontaneous bacterial peritonitis: The clinical challenge of a leaky gut and a cirrhotic liver[J]. World J Hepatol, 2015, 7(3):304-314.
 - [4] Preto-Zamperlini M, Farhat SC, Perondi MB, et al. Elevated C-reactive protein and spontaneous bacterial peritonitis in children with chronic liver disease and ascites[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014, 58(1):96-98.
 - [5] Cho Y, Park SY, Lee JH, et al. High-sensitivity C-reactive protein level is an independent predictor of poor prognosis in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis [J]. J Clin Gastroenterol, 2014, 48(5):444-449.
 - [6] Maseda E, Suarez-De-La-Rica A, Anillo VA, et al. Procalcitonin-guided therapy may reduce length of antibiotic treatment in intensive care unit patients with secondary peritonitis; a multicenter retrospective study [J]. J Crit Care, 2015, 30(3):537-542.
 - [7] 鲁炳怀, 时琰丽, 李雪清, 等. 血清降钙素原在诊断老年肺部感染中的临床价值[J]. 首都医科大学学报, 2014, 35(4):456-462.
 - [8] Cekin Y, Cekin AH, Duman A, et al. The role of plasma procalcitonin levels in predicting ascitic fluid infection in hospitalized cirrhotic and non-cirrhotic patients[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(10):1367-1374.
 - [9] 党燕, 于艳华, 刘新, 等. 血清降钙素原和内毒素在肝硬化患者腹腔积液感染中的诊断价值[J]. 首都医科大学学报, 2014, 35(4):452-455.
 - [10] Abdel-Razik A, Mousa N, Elhammady D, et al. Ascitic fluid calprotectin and serum procalcitonin as accurate diagnostic markers for spontaneous bacterial peritonitis [J]. Gut Liver, 2016, 10(4):624-631.
 - [11] Li S, Huang X, Chen Z, et al. Neutrophil CD64 expression as a biomarker in the early diagnosis of bacterial infection; a meta-analysis[J]. Int J Infect Dis, 2013, 17(1):e12-23.
 - [12] Dang Y, Lou JL, Yan Y, et al. The role of the neutrophil Fcγ receptor I (CD64) index in diagnosing spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients[J]. Int J Infect Dis, 2016, 49(1):154-160.

(收稿日期:2017-05-14 修回日期:2017-08-02)

(上接第 3281 页)

DRFs 家族蛋白是肌动蛋白的成核因子, 促进游离态的肌动蛋白单体(G-actin)聚合成 F-actin, 从而稳定细胞骨架, 控制细胞形态、运动等生物效应。MAL 是血清反应因子(SRF)转录的辅助因子, 在细胞质中 MAL 与 G-actin 结合。当 G-actin 聚合成 F-actin 时, MAL 被释放, 进入核内与 SRF 结合, 激活其转录活性, 从而上调细胞骨架靶蛋白的合成。本研究中, 当 *fml2* 细胞的水平下降时, 影响细胞内肌动蛋白丝的形成, 进而使核内 MAL 蛋白减少, 血清应答因子的转录活性降低, 影响细胞骨架靶蛋白的合成。

综上所述, 笔者推测, *fml2* 在细胞内通过调控 RhoA 信号转导通路上游的某个环节, 影响 RhoA/Rock 的激活, 从而改变细胞侵袭和转移能力。同时, *fml2* 又可以通过促进肌动蛋白聚合, 激活 MAL-SRF 的转录活性, 影响细胞骨架靶蛋白的合成。Rho-GTP 酶可通过与 *fml2* 的 GBD 区结合, 改变其构象, 释放功能区, 激活 *fml2*。*fml2* 与 Rho 信号通路可能是一种正反馈机制。*fml2* 具体通过何种途径影响 Rho/Rock 信号通路尚需进一步的研究。

参考文献

- [1] Voudouri K, Nikitovic D, Berdiaki A, et al. Heparin regulates B6FS cell motility through a FAK/actin cytoskeleton axis[J]. Oncol Rep, 2016, 36(5):2471-2480.
- [2] Dhaliwal A, Maldonado M, Lin C, et al. Cellular cytoskeleton dynamics modulates non-viral gene delivery through RhoGTPases[J]. PLoS One, 2012, 7(4):e35046.
- [3] Ma L, Zhu Z, Liu T, et al. H₂O₂ inhibits proliferation and mediates suppression of migration via DLC1/RhoA signaling in cancer cells[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(4):1637-1642.
- [5] Lash L, Wallar J, Turner D, et al. Small-molecule intramimics of formin autoinhibition; a new strategy to target the cytoskeletal remodeling machinery in cancer cells [J]. Cancer Res, 2013, 73(22):6793-6803.
- [6] Louis F, Deroanne C, Nusgens B, et al. RhoGTPases as key players in mammalian cell adaptation to microgravity [J]. Biomed Res Int, 2015(29):747693-747694.
- [7] Fortin EP, Mathews T, Symons H, et al. Implications of Rho GTPase signaling in glioma cell invasion and tumor progression[J]. Front Oncol, 2013, 3(3):241-243.
- [8] Oconnor K, Chen M. Dynamic functions of RhoA in tumor cell migration and invasion[J]. Small Gtpases, 2014, 4(3):141-147.
- [9] Cai AP, Li LW, Zhou YL. Pathophysiological effects of RhoA and Rho-associated kinase on cardiovascular system[J]. J Hypertens, 2016, 34(1):3-10.
- [10] Ha JH, Ward JD, Radhakrishnan R, et al. Lysophosphatidic acid stimulates epithelial to mesenchymal transition marker Slug/Snail2 in ovarian cancer cells via Gai2, Src, and HIF1α signaling nexus[J]. Oncotarget, 2016, 7(25):37664-37679.

(收稿日期:2017-05-06 修回日期:2017-07-24)