

syndromes[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2020, 20(1):450-459.

[9] HELLSTROM-LINDBERG E, TOBIASSON M, GREE-NBERG P. Myelodysplastic syndromes: moving towards personalized management[J]. Haematologica, 2020, 105(7):1765-1779.

[10] LI H, HU F, GALE RP, et al. Myelodysplastic syn-dromes[J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8(1):74-76.

[11] CANDELARIO N, KLEIN C. Megaloblastic anemia due to severe vitamin B₁₂ deficiency[J]. Cleve Chn J Med, 2022, 89(1):8-9.

[12] WU Q, LIU J, XU X, et al. Mechanism of megaloblastic anemia combined with hemolysis [J]. Bioengineered, 2021, 12(1):6703-6712.

[13] OSTER H S, CARMİ G, KOLOMANSKY A, et al. Is bone marrow examination always necessary to establish the diagnosis of myelodysplastic syndromes? A proposed non-invasive diagnostic model[J]. Leukemia Lymphoma, 2018, 59(9):2227-2232.

[14] 朱晓华, 王建成, 程彦, 等. 外周血涂片骨髓细胞形态及骨髓活检联合检测对骨髓增生异常综合征的诊断价值[J]. 河北医学, 2021, 27(6):906-910.

[15] FATTIZZO B, GIANNOTTA J A, BARCELLINI W. Mesenchymal stem cells in aplastic anemia and myelo-dysplastic syndromes: the "Seed and Soil" crosstalk[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15):5438.

[16] DURRANI J, MACIEJEWSKI J P. Idiopathic aplastic a-nemia vs hypocellular myelodysplastic syndrome[J]. He-matology, 2019, 2019(1):97-104.

[17] 2015 中医药行业科研专项再生障碍性贫血项目专家组. 成人重型和输血依赖的非重型再生障碍性贫血中西医结合

合诊疗专家共识[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3):1513-1521.

[18] 贺元, 张娟, 李玉芹, 等. 三种自身免疫性疾病血液学异常分析[J]. 四川医学, 2020, 41(12):1233-1237.

[19] 中华医学会计划生育学分会, 中国优生优育协会生育健康与出生缺陷防控专业委员会, 顾向应, 等. 终止合并常见自身免疫性疾病的早中期妊娠中国专家共识(2023 年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(10):1003-1008.

[20] NORTHUP J K, GADRE S A, GE Y, et al. Do cytoenetic abnormalities precede morphological abnormalities in a developing malignant condition [J]. Eur J Haematol, 2007, 78(2):152-156.

[21] INVERNIZZI R, QUAGLIA F, PORTA M G. Impor-tance of classical morphology in the diagnosis of myelo-dysplastic syndrome[J]. Mediterr J Hematol Infect Dis 2015, 7(1):e2015035.

[22] GIAGOUNIDIS A, MORPHOLOGY H D. Cytogenetics and classification of MDS [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2012, 26(4):337-353.

[23] 宗晓燕, 寇剑成. 血细胞形态分析在骨髓增生异常综合征患者病情分析及预后评估中的价值[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(8):1132-1134.

[24] JAJOSKY A N, SADRI N, MEYERSON H J, et al. cyto-penia of undetermined significance (CCUS) with dyspla-sia is enriched for MDS-type molecular findings compared to CCUS without dysplasia[J]. Eur J Haematol, 2021, 106(4):500-507.

(收稿日期:2024-04-12 修回日期:2024-05-19)

(上接第 2200 页)

[8] SIDDIQI K, LAMERT M L, WALLEY J. Clinical diagno-sis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-in-come countries: the current evidence [J]. Lancet Infect Dis, 2003, 3(5):288-296.

[9] SINSHAW W, KEBEDE A, BITEWITEW A, et al. Effect of sputum quality and role of Xpert[®] MTB/RIF assay for detection of smear-negative pulmonary tuberculosis in same-day diagnosis strategy in Addis Ababa, Ethiopia[J]. Afr J Lab Med, 2022, 11(1):1671-1677.

[10] JIANG Q, JI L, QIU Y, et al. A randomised controlled trial of stepwise sputum collection to increase yields of confirmed tuberculosis[J]. Int J Tuberculosis Lung Dis, 2019, 23(6):685-691.

[11] 智深深, 陶俊吉, 丁燕, 等. 五种临床常用结核分枝杆菌检测方法的应用性评价[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(21):2587-2591.

[12] RODRIGUEZ-MARQUEZ I, MONTES F, UPEGUI L D, et al. Delays in diagnosing pulmonary tuberculosis

within a context of medium incidence, Medellin, Colom-bia, 2017: an operational research [J]. BMC Public Health, 2020, 20(1):757-767.

[13] LV D, LIU Y, GUO F, et al. Combining interferon- γ re-lease assays with lymphocyte enumeration for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection[J]. J Int Med Res, 2020, 48(6):300060520925660.

[14] BAI X J, YANG Y R, LIANG J Q, et al. Diagnostic per-formance and problem analysis of commercial tuberculo-sis antibody detection kits in China[J]. Mil Med Res, 2018, 5(1):10-18.

[15] 国家卫生健康委员会疾病预防控制局, 医政医管局, 基层卫生健康司, 等. 国家卫生健康委办公厅关于印发中国结核病预防控制工作技术规范(2020 年版)的通知[EB/OL]. [2024-01-16]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202004.shtml>.

(收稿日期:2024-04-26 修回日期:2024-07-09)

• 论 著 •

血清 HMGB1、GP73、IL-37 与 HBV-ACLF 患者 HBV-DNA 载量的关系及对预后的预测价值*

刘秀红¹, 宋清玲², 郭 苗¹, 王 聪¹, 雷达鑫^{1△}1. 中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院检验科, 河北石家庄 050000; 2. 联勤保障部队
临潼康复疗养中心检验病理科, 陕西西安 710000

摘要:目的 探究乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、高尔基体蛋白 73(GP73)、白细胞介素-37(IL-37)与 HBV-DNA 载量的关系及对预后的预测价值。方法 选取 2018 年 7 月至 2023 年 7 月中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院收治的 112 例 HBV-ACLF 患者的临床资料进行回顾性分析, 根据 HBV-CALF 患者入院 90 d 内临床结局分为死亡组(42 例)与生存组(70 例)。比较两组临床资料及血清 HMGB1、GP73、IL-37 水平, 分析 HBV-CALF 患者预后的影响因素, 分析血清 HMGB1、GP73、IL-37 与 HBV-DNA 载量的关系, 评价血清 HMGB1、GP73、IL-37 对 HBV-CALF 患者预后的预测价值。结果 死亡组在病情分期、腹膜炎、肝性脑病、肺部感染、HBV-DNA 载量、终末期肝病评分模型(MELD)评分方面与生存组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 死亡组血清 HMGB1、GP73、IL-37 水平均较生存组高($P < 0.05$)。病情分期、腹膜炎、肝性脑病、肺部感染、HBV-DNA 载量、MELD 评分及血清 HMGB1、GP73、IL-37 水平均为 HBV-ACLF 患者预后的独立影响因素($P < 0.05$)。HBV-ACLF 患者血清 HMGB1、GP73、IL-37 水平均与 HBV-DNA 载量呈负相关($P < 0.05$)。血清 HMGB1、GP73、IL-37 预测 HBV-ACLF 患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.781、0.790、0.782, 三者联合预测的 AUC 最大, 为 0.944, 灵敏度、特异度分别为 86.33%、91.43%。结论 血清 HMGB1、GP73、IL-37 水平与 HBV-CALF 患者 HBV-DNA 载量及预后密切相关, 3 项指标联合检测有助于提高对预后的预测效能。

关键词:慢加急性肝衰竭; 乙型肝炎病毒; 高迁移率族蛋白 B1; 高尔基体蛋白 73; 白细胞介素-37; HBV-DNA 载量

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.18.006

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2024)18-2206-06

文献标志码:A

Relationship between serum HMGB1, GP73, IL-37 and HBV-DNA load in patients with HBV-ACLF and their prognostic value*

LIU Xiuhong¹, SONG Qingling², GUO Miao¹, WANG Cong¹, LEI Daxin^{1△}1. Department of Clinical Laboratory, 980th Hospital, PLA Joint Logistic Support
Force, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; 2. Department of Laboratory
Pathology, Lintong Rehabilitation and Nursing Center of Joint Logistic
Support Force, Xi'an, Shaanxi 710000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum high mobility group protein B1 (HMGB1), Golgi protein 73 (GP73), interleukin-37 (IL-37) and HBV-DNA load in patients with hepatitis B virus-associated chronic plus acute liver failure (HBV-ACLF) and the value of predicting prognosis. **Methods** A total of 112 HBV-ACLF patients from the 980th Hospital of PLA Joint Logistic Support Force from July 2018 to July 2023 were retrospectively analyzed, and were divided into death group ($n=42$) and survival group ($n=70$) according to the clinical outcomes of HBV-CALF patients within 90 days after admission. The clinical data and serum levels of HMGB1, GP73 and IL-37 of the two groups were compared, the prognostic factors of the HBV-CALF patient were analyzed, and the relationship between serum HMGB1, GP73 and IL-37 and HBV-DNA load was analyzed. The prognostic value of serum HMGB1, GP73 and IL-37 in HBV-CALF patients were evaluated. **Results** There were significant differences in disease stage, peritonitis, hepatic encephalopathy, pulmonary infection, HBV-DNA load and MELD score between the death group and

* 基金项目:河北省重点研发科研计划(20109378D)。

作者简介:刘秀红,女,主管技师,主要从事感染性疾病分子免疫机制及临床诊断研究。△ 通信作者, E-mail:leidx10@163.com。

the survival group ($P<0.05$). Serum levels of HMGB1, GP73 and IL-37 in death group were higher than those in survival group ($P<0.05$). Disease stage, peritonitis, hepatic encephalopathy, pulmonary infection, HBV-DNA load, MELD score and serum HMGB1, GP73 and IL-37 levels were all independent prognoses of HBV-ACLF patients ($P<0.05$). The levels of serum HMGB1, GP73 and IL-37 in HBV-ACLF patients were negatively correlated with HBV-DNA load ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) values of serum HMGB1, GP73 and IL-37 in predicting the prognosis of HBV-ACLF patients were 0.781, 0.790 and 0.782, respectively. The AUC value of the combined prediction was the largest (0.944), and the sensitivity and specificity were 86.33% and 91.43%, respectively. **Conclusion** Serum HMGB1, GP73 and IL-37 levels are closely related to HBV-DNA load and prognosis of HBV-CALF patients, and the combined detection of these three indexes is helpful to improve prognosis prediction efficiency.

Key words: chronic acute liver failure; hepatitis B virus; high mobility group protein B1; Golgi protein 73; interleukin-37; HBV-DNA load

慢加急性肝衰竭(ACLF)是临床最常见的肝衰竭类型,在我国,乙型肝炎病毒(HBV)感染是引起ACLF最常见原因,被称为HBV相关ACLF(HBV-ACLF)^[1]。据调查,约90%ACLF患者属于HBV-ACLF,该病病情进展迅速,疗效差,病死率高,发病90 d内病死率高达40%以上,严重威胁患者生命安全^[2-3]。寻找预测HBV-ACLF患者预后的敏感指标,有助于指导治疗方案制订,降低病死率,是临床研究热点。近年研究显示,炎症反应、免疫损伤等可能参与HBV-ACLF的发生发展^[4-5]。高迁移率族蛋白B1(HMGB1)作为晚期炎症因子,可诱导促炎因子释放,刺激炎症细胞活化,是细胞凋亡及炎症反应关键信号之一^[6]。高尔基体蛋白73(GP73)属于机体重要跨膜糖蛋白,有研究显示,肝脏疾病患者血液中GP73水平异常升高,可能与其在机体炎症反应及肝脏组织损伤调控方面发挥重要作用有关^[7]。白细胞介素-37(IL-37)作为机体固有免疫抑制剂,参与炎症及免疫反应,已有研究表明其在病毒性肝炎相关肝硬化中呈过表达状态^[8]。现阶段,临床关于HBV-ACLF患者血清HMGB1、GP73、IL-37水平的研究多集中于发病及病情诊断方面,关于其在预后预测中的应用方面研究相对较少。本研究通过观察HBV-ACLF患者血清HMGB1、GP73、IL-37水平变化,分析其与HBV-DNA载量及预后的关系,旨在为患者预后预测提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年7月至2023年7月中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院(以下简称本院)收治的112例HBV-ACLF患者进行回顾性分析。纳入标准:(1)均符合CALF诊断标准^[9],HBV感染病史>6个月;(2)年龄18~65岁;(3)临床资料完整,可追踪临床结局。排除标准:(1)其他类型肝炎病毒感染引起的肝炎患者;(2)合并中毒性、寄生虫性等其他病因引起的肝损伤患者;(3)慢性肝衰竭或急性肝衰竭患者;(4)合并艾滋病、结核患者;(5)合并心、肾及肺等其他重要脏器功能异常者;(6)妊娠期、

哺乳期女性。根据HBV-CALF患者入院90 d内临床结局分为死亡组(42例)与生存组(70例)。本研究经本院伦理学委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集患者年龄、病情分期、腹膜炎、肝性脑病、肺部感染、性别、腹水、体重指数、长期抗病毒治疗药物、发病前病程、人工肝治疗情况及终末期肝病评分模型(MELD)评分等资料。

1.2.2 血清指标检测 于患者入院后第2天清晨采集5 mL空腹静脉血,于医院检验科2 h内统一测定乙肝血清标志物、HBV-DNA载量及血清HMGB1、GP73、IL-37水平。采用罗氏公司提供电化学发光试剂盒测定天门冬氨酸转移酶(AST)、胆碱酯酶(CHE)及丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平;采用北京泰格科信生物有限公司提供聚合酶链反应试剂盒测定HBV-DNA载量,采用美国Bio-Rad公司提供的相应酶联免疫吸附试验试剂盒测定血清HMGB1、GP73、IL-37水平。操作严格遵循试剂盒说明书进行。

1.3 观察指标 比较两组临床资料及血清HMGB1、GP73、IL-37水平,分析HBV-CALF患者预后影响因素,分析血清HMGB1、GP73、IL-37与HBV-DNA载量的关系,评价血清HMGB1、GP73、IL-37对HBV-CALF患者预后的预测价值。

1.4 统计学处理 采用SPSS26.0软件分析研究数据,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较行秩和检验,HBV-CALF患者预后因素采用Logistic回归分析,血清HMGB1、GP73、IL-37与HBV-DNA载量的关系采用Pearson相关性分析,血清HMGB1、GP73、IL-37对HBV-CALF患者预后的预测价值采用受试者工作特征(ROC)曲线评价。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 死亡组在病情分期、腹膜炎、肝性脑病、肺部感染、HBV-DNA载量、MELD评分方面与生存组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

见表 1。亡组血清 HMGB1、GP73、IL-37 水平均较生存组高
2.2 两组血清 HMGB1、GP73、IL-37 水平比较 死 (P<0.05)。见图 1。

表 1 两组临床资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

项目	死亡组(n=42)	生存组(n=70)	χ^2/t	P
性别			0.051	0.822
男	32(76.19)	52(74.29)		
女	10(23.81)	18(25.71)		
年龄(岁)	48.27±10.24	46.55±8.19	0.978	0.330
发病前病程(年)	3.54±1.02	3.29±1.15	1.161	0.248
体重指数(kg/m ²)	22.94±2.09	23.52±2.41	1.294	0.198
病情分期			2.282	0.023
早期	6(14.29)	26(37.14)		
中期	21(50.00)	28(40.00)		
晚期	15(35.71)	16(22.86)		
腹膜炎			25.317	<0.001
有	26(61.90)	11(15.71)		
无	16(38.10)	59(84.29)		
肝性脑病			12.619	<0.001
有	22(52.38)	14(20.00)		
无	20(47.62)	56(80.00)		
肺部感染			7.491	0.006
有	32(76.19)	35(50.00)		
无	10(23.81)	35(50.00)		
腹水			0.655	0.419
有	34(80.95)	52(74.29)		
无	8(19.05)	18(25.71)		
抗病毒治疗药物			0.896	0.344
恩替卡韦	13(30.95)	16(20.86)		
阿德福韦酯	3(7.14)	7(10.00)	0.264	0.608
人工肝治疗			0.207	0.649
是	8(19.05)	11(15.71)		
否	34(80.95)	59(84.29)		
HBV-DNA 载量(×10 ³ copy/mL)	3.09±0.24	4.57±0.43	20.453	<0.001
MELD 评分(分)	27.25±5.18	22.14±4.79	5.301	<0.001
肝功能指标				
AST(U/L)	132.42±12.87	130.26±12.04	0.896	0.372
ALT(U/L)	213.69±10.98	210.69±12.14	1.311	0.192
CHE(U/L)	94.62±5.06	95.11±4.78	0.514	0.608

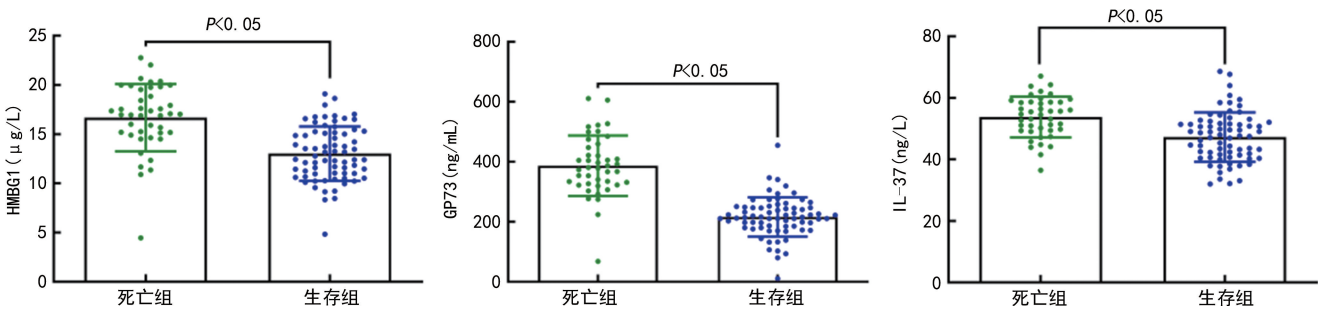


图 1 两组血清 HMGB1、GP73、IL-37 水平比较

2.3 多因素 Logistic 回归分析 HBV-ACLF 患者预后的影响因素 以 HBV-ACLF 患者预后为因变量,腹膜炎、病情分期、肝性脑病、HBV-DNA 载量、肺部感染、MELD 评分及血清指标作为自变量,Logistic 回归分析显示,腹膜炎、病情分期、肝性脑病、HBV-DNA 载量、MELD 评分及血清 HMGB1、GP73、IL-37 水平均为 HBV-ACLF 患者预后的独立影响因素($P < 0.05$),见表 2、3。

2.4 血清 HMGB1、GP73、IL-37 水平与 HBV-DNA 载量的关系 Pearson 相关性分析显示,HBV-ACLF 患者血清 HMGB1、GP73、IL-37 水平均与 HBV-DNA 载量呈负相关($P < 0.05$)。见图 2。

2.5 血清 HMGB1、GP73、IL-37 对 HBV-ACLF 患者预后的预测价值 绘制 ROC 曲线,结果可见血清 HMGB1、GP73、IL-37 预测 HBV-ACLF 患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.781、0.790、0.782,三者

联合预测的 AUC 最大,为 0.944,灵敏度、特异度分别为 86.33%、91.43%。见表 4、图 3。

表 2 变量赋值情况

编号	变量	变量说明	赋值
X1	病情分期	有序变量	轻度=1,中度=2,重度=3
X2	腹膜炎	分类变量	无=0,有=1
X3	肝性脑病	分类变量	无=0,有=1
X4	肺部感染	分类变量	无=0,有=1
X5	HBV-DNA 载量	连续变量	按照实际值
X6	MELD 评分	连续变量	按照实际值
X7	HMGB1	连续变量	按照实际值
X8	GP73	连续变量	按照实际值
X9	IL-37	连续变量	按照实际值
Y	预后	分类变量	生存=0,死亡=1

表 3 HBV-ACLF 患者预后的影响因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
病情分期	1.251	0.452	7.664	<0.001	3.495	1.345~9.082
腹膜炎	1.143	0.392	8.497	<0.001	3.135	1.451~6.774
肝性脑病	1.398	0.325	18.504	<0.001	4.047	2.037~8.041
肺部感染	1.126	0.392	8.248	<0.001	3.083	1.892~5.023
HBV-DNA 载量	-0.786	0.299	6.908	<0.001	0.456	0.345~0.602
MELD 评分	1.541	0.403	14.620	<0.001	4.669	2.415~9.026
HMGB1	1.347	0.387	12.118	<0.001	3.847	1.887~7.841
GP73	1.394	0.352	15.687	<0.001	4.031	2.016~8.062
IL-37	1.301	0.452	8.289	<0.001	3.674	1.926~7.009

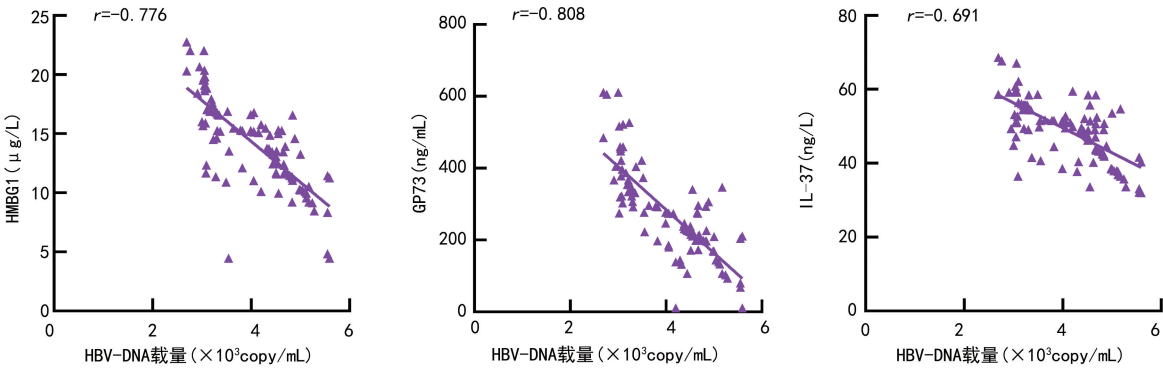


图 2 血清 HMGB1、GP73、IL-37 水平与 HBV-DNA 载量的关系

表 4 血清 HMGB1、GP73、IL-37 对 HBV-ACLF 患者预后的预测价值

指标	AUC(95%CI)	AUC	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	P
HMGB1	0.781(0.693~0.854)	5.874	14.34 μg/L	85.71	62.86	<0.001
GP73	0.790(0.703~0.861)	6.295	364.77 ng/mL	59.52	84.17	<0.001
IL-37	0.782(0.695~0.855)	5.654	46.06 ng/L	71.43	80.00	<0.001
三者联合	0.944(0.884~0.979)	22.468	—	86.33	91.43	<0.001

注:—表示此项无数据。

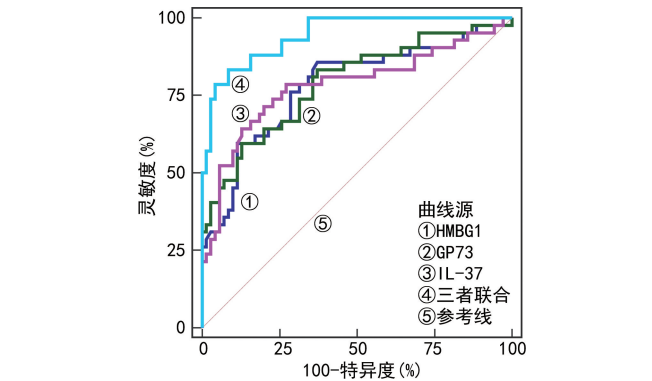


图 3 血清 HMGB1、GP73、IL-37 预测 HBV-ACLF 患者预后的 ROC 曲线

3 讨 论

由于 HBV-ACLF 患者个体差异较大,加之发病诱因不同,现阶段除肝移植外尚无有效治疗手段,但在我国肝源缺乏、医疗费用昂贵,应用相对受限,导致该病病死率居高不下^[10]。HBV-ACLF 过度的炎症反应致使机体免疫异常亢进,肝细胞大量坏死、凋亡,伴有严重内毒素代谢紊乱、高胆红素血症及凝血因子、白蛋白合成障碍,继而导致全身多器官病理损害^[11-12]。准确预测 HBV-ACLF 患者预后,有助于调整治疗方案,延长患者生存期。

本研究中,Logistic 回归分析显示,腹膜炎、病情分期、肺部感染、肝性脑病、HBV-DNA 载量、MELD 评分及血清 HMGB1、GP73、IL-37 水平均为 HBV-ACLF 患者预后独立影响因素,其中腹膜炎、病情分期、肺部感染、肝性脑病、MELD 评分作为 HBV-CALF 患者预后独立影响因素已有较多研究证实。值得注意的是,HBV-DNA 载量是 HBV-CALF 患者预后的保护因子,分析原因可能是由于肝衰竭患者免疫反应异常亢进,尤其是重症患者,免疫反应亢进致使 HBV-DNA 被清除,呈现出低水平 HBV-DNA 载量^[13]。

有研究证实, HMGB1 作为一种晚期炎症介质,可加剧炎症反应,在多种传染性、炎症性疾病演化中发挥重要作用^[14-15]。当机体受到感染刺激时,活化的免疫细胞将 HMGB1 释放至细胞外,其通过结合相关受体激发炎症反应,引起组织损伤;同时, HMGB1 还可刺激肿瘤坏死因子、IL-6 等炎症因子表达,导致炎症反应放大,进而参与机体器官损伤过程^[16-17]。有研究指出, HMGB1 水平升高在 HBV-CALF 患者并发症发生发展中扮演重要角色,且与 HBV-CALF 病情严重程度有关^[18]。本研究结果显示, HBV-CALF 患者 HMGB1 水平与 HBV-DNA 载量呈负相关,说明 HMGB1 水平参与 HBV-CALF 患者病情进展,与上述研究结果相符。此外,本研究结果还显示, HMGB1 为 HBV-CALF 患者预后的独立影响因素,分析原因在于 HMGB1 具有一定促进病情进展作用,随着其水平升高,会加重对机体靶器官损伤,从而增加病死风险。

有研究显示,血液中 GP73 水平与肝损伤具有明显相关性,可为其诊断提供新方向^[19]。GP73 作为一种高尔基体膜上扩膜蛋白,通常存在于高尔基复合体上,在正常肝脏组织中表达极少,且仅在胆管上皮细胞中表达,但当机体因各种原因引起肝脏损伤时,肝细胞及血液中 GP73 水平明显升高^[20]。有研究指出, GP73 表达强度与慢性 HBV 感染患者病情程度呈正相关^[21]。本研究中 HBV-CALF 患者 GP73 水平与 HBV-DNA 载量呈负相关,与上述研究结果存在明显差异,分析原因可能是由于慢性 HBV 感染患者自然杀伤(NK)细胞功能异常,导致免疫紊乱,随病情进展, HBV-DNA 载量持续增加,而 CALF 患者属于终末期肝病,此时机体免疫反应异常活跃,随着病情进展,免疫反应活跃程度持续增加,进而清除 HBV-DNA,导致其载量明显下降。本研究结果显示, GP73 是 HBV-CALF 患者预后的独立影响因素,提示其可作为临床预测 HBV-CALF 患者预后的潜在生化指标之一。

在 HBV-CALF 发生发展中机体内存在促炎及抗炎两类细胞因子,其中 IL-37 属于抗炎因子,其主要生理作用即为抗炎及免疫调节^[22]。既往研究已经证实, IL-37 参与了脓毒症、心血管炎症反应、肝脏炎症性疾病等多种炎症及免疫性疾病发生发展^[23-25]。沈敏等^[26]指出,相较于慢性乙型肝炎患者, HBV-CALF 患者血清 IL-37 水平明显升高,表明随着肝细胞损伤加剧, IL-37 大量释放,进而抑制机体炎症反应及免疫亢进。本研究中, IL-37 水平与 HBV-CALF 患者预后密切相关,其水平与 HBV-DNA 载量呈负相关,原因可能与 HBV-CALF 患者过度炎症反应及免疫失衡过程中 IL-37 代偿性增加以抑制炎症反应、调节免疫平衡、发挥肝保护作用有关。当然,关于 IL-37 在 HBV-CALF 中的具体作用,仍有待临床开展细胞学及组织学实验进一步明确。

本研究通过绘制 ROC 曲线发现,血清 HMGB1、GP73、IL-37 预测 HBV-ACLF 患者预后的 AUC 分别为 0.781、0.790、0.782,具有一定预测价值,说明血清 HMGB1、GP73、IL-37 均可作为 HBV-CALF 患者预后预测指标。血清 HMGB1、GP73、IL-37 三者联合预测的 AUC 达 0.944,预测效能较高。但本研究缺乏各指标的动态观察,结果存在一定局限性,有待后续扩大样本量,增设观测时间点,更全面地研究血清 HMGB1、GP73、IL-37 在 HBV-CALF 发展中的作用机制,为患者预后评价提供参考。

综上所述,血清 HMGB1、GP73、IL-37 水平与 HBV-CALF 患者 HBV-DNA 载量及预后密切相关,3 项指标联合检测有助于提高对患者预后的预测效能。

参考文献

[1] LI J, HU C H, CHEN Y, et al. Short-term and long-term