

• 论 著 •

乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者预后预测模型的构建*

李日林¹, 谢忠恕¹, 杨秀珍², 余东明², 刘志娟², 麻芝英², 袁淑芳^{2△}

1. 广西医科大学研究生院, 广西南宁 530022; 2. 柳州市人民医院感染性疾病科, 广西柳州 545006

摘要:目的 探讨肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)血清甲胎蛋白(AFP)、CXC 型趋化因子配体 1(CXCL1)、N-myc 和 STAT 相互作用蛋白(NMI)水平,并构建疾病预后预测模型。方法 选择柳州市人民医院 2017 年 3 月至 2022 年 3 月收治的 151 例 HBV-ACLF 患者作为研究对象,根据随访 90 d 预后情况分为存活组、死亡组;另选取同期体检的 30 例健康志愿者作为对照组。比较 3 组血清 AFP、CXCL1 及 NMI 水平。采用单因素及多因素 Logistic 回归分析 HBV-ACLF 预后的影响因素,并建立 HBV-ACLF 预后预测模型,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 AFP、CXCL1 及 NMI 联合预后预测模型及终末期肝病模型(MELD)、慢性肝衰患者序贯性器官功能衰竭评分(CLIF-SOFA)对 HBV-ACLF 患者预后的预测价值。结果 死亡组、存活组 AFP、CXCL1、NMI 水平显著高于对照组($P < 0.05$);死亡组患者血清 AFP 显著低于存活组($P < 0.05$),CXCL1、NMI 水平显著高于存活组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归结果显示,较大的年龄、腹水、肝性脑病、细菌感染、较低的血清 AFP 水平、较高的血清 CXCL1、NMI 水平均与 HBV-ACLF 患者预后较差(死亡)相关($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,基于血清 AFP、CXCL1、NMI 联合检测构建的 HBV-ACLF 患者预后预测模型具有较高的灵敏度、特异度、准确度。结论 血清 AFP 低水平、CXCL1、NMI 高水平是 HBV-ACLF 患者预后较差的危险因素,血清 AFP、CXCL1、NMI 联合建立的模型可预测患者预后,对于指导临床治疗和预后评估有一定价值。

关键词:乙型肝炎病毒; 慢加急性肝衰竭; 甲胎蛋白; CXC 型趋化因子配体 1; N-myc 和 STAT 相互作用蛋白; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.19.013

中图法分类号:R512.6+2;R575.3

文章编号:1673-4130(2023)19-2370-07

文献标志码:A

Construction of prognosis prediction model for patients with hepatitis B virus-associated chronic and acute liver failure*

LI Rilin¹, XIE Zhongshu¹, YANG Xiuzhen², SHE Dongming²,
LIU Zhijuan², MA Zhiying², YUAN Shufang^{2△}

1. Graduate School of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530022, China;

2. Department of Infectious Diseases, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou, Guangxi 545006, China

Abstract: Objective To explore the levels of serum alpha-fetoprotein (AFP), CXC type chemokine ligand 1 (CXCL1), N-myc and STAT interaction protein (NMI) in hepatitis virus-associated chronic and acute liver failure (HBV-ACLF), and to construct the disease prognosis prediction model. **Methods** A total of 151 HBV-ACLF patients admitted to Liuzhou People's Hospital from March 2017 to March 2022 were selected as the study subjects, and were divided into survival group and death group according to the prognosis during 90 days of follow-up. Another 30 healthy volunteers who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. The levels of serum AFP, CXCL1 and NMI in 3 groups were compared. Univariate and multivariate Logistic regression were used to analyze the prognostic factors of HBV-ACLF, and a prognosis prediction model for HBV-ACLF was established. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum AFP, CXCL1 and NMI combined prognostic model, end-stage liver disease model (MELD) and sequential organ failure score (CLIF-SOFA) in HBV-ACLF patients.

* 基金项目:广西壮族自治区柳州市科学技术局项目(2020NBAB0821)。

作者简介:李日林,男,硕士研究生在读,主要从事病毒性肝炎、肝硬化方向研究。△ 通信作者, E-mail:962655199@qq.com。

Results The levels of AFP, CXCL1 and NMI in death and survival groups were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). The serum AFP of death group was significantly lower than that of survival group ($P < 0.05$), and the levels of CXCL1 and NMI were significantly higher than those of survival group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression results showed that older age, ascites, hepatic encephalopathy, bacterial infection, lower serum AFP level, higher serum CXCL1 and NMI levels were associated with poor prognosis (death) in HBV-ACLF patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the HBV-ACLF prognosis prediction model based on serum AFP, CXCL1 and NMI combined detection had high sensitivity, specificity and accuracy. **Conclusion** Low serum AFP level, high CXCL1 and NMI levels are risk factors for poor prognosis in patients with HBV-ACLF. The combined model established by serum AFP, CXCL1 and NMI can predict the prognosis of patients with HBV-ACLF, which has certain value for guiding clinical treatment and prognosis evaluation.

Key words: hepatitis B virus; acute-on-chronic liver failure; alpha-fetoprotein; CXC chemokine ligand 1; N-myc and STAT interacting protein; prognosis

慢加急性肝衰竭(ACLF)是指在慢性肝脏疾病基础上,由于各种原因导致患者出现急性肝脏损害症候群,常出现肝脏的合成、排泄、解毒和生物转化等功能障碍,是肝衰竭的常见类型^[1]。在我国乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)是 ACLF 的常见类型,约占 ACLF 的 80%^[2]。有报道显示,HBV-ACLF 发病迅速、病情变化快,预后较差,患者病死率高达 50%~90%^[3],对 HBV-ACLF 患者预后进行预测有助于制订合理的治疗方案,改善患者预后。目前,临床上常用终末期肝病模型(MELD)评分、慢性肝衰患者序贯性器官功能衰竭评分(CLIF-SOFA)对 HBV-ACLF 患者预后进行评估^[4-5],但由于二者均是基于传统的临床指标建立的模型,对 HBV-ACLF 预后的预测敏感性和特异性有限。随着研究的深入,临床上用于预测 HBV-ACLF 患者预后的指标逐渐增多,根据新的标志物构建 HBV-ACLF 患者预后预测模型成为研究的热点。甲胎蛋白(AFP)是目前临床上常用的诊断肝癌的指标^[6]。有研究发现,AFP 可以评价肝细胞的再生能力,与 ACLF 预后有一定关系^[7]。CXC 趋化因子配体 1(CXCL1)是 CXC 趋化因子家族的重要成员,在肿瘤发生、血管生成、炎症反应疾病中发挥重要作用^[8]。有研究发现,血清 CXCL1 是 HBV-ACLF 的预后影响因素^[9]。N-myc 和 STAT 相互作用蛋白(NMI)是一种由炎症介质介导的蛋白质,也是第一个被鉴定的与 N-myc 基因相关的转录蛋白^[10]。有研究表明,NMI 主要在肝脏中表达,参与了肝脏抗病毒反应,与 HBV-ACLF 的严重程度和预后相关^[11-12]。然而,目前关于 AFP、CXCL1、NMI 用于构建 HBV-ACLF 患者预后预测模型报道仍较少。因此,本研究探讨血清 AFP、CXCL1、NMI 在 HBV-ACLF 患者预后预测模型构建中的应

用及其临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择柳州市人民医院(以下简称本院)2017 年 3 月至 2022 年 3 月收治的 151 例 HBV-ACLF 患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合《肝衰竭诊治指南中 ACLF 诊断标准(2018 年版)》^[13]及《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》^[14];(2)患者乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性,乙型肝炎病毒(HBV)感染超过 6 个月;(3)初次诊断为 HBV-ACLF;(4)年龄 ≥ 18 岁;(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并甲型、丙型、戊型肝炎病毒,人类免疫缺陷性病毒(HIV),以及 EB 病毒感染;(2)合并酒精性肝病、胆汁淤积性肝病、自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病;(3)合并原发性肝癌等恶性肿瘤、血液系统疾病及免疫系统疾病;(4)妊娠期及哺乳期女性;(5)合并多器官功能衰竭;(6)90 d 随访期间失访。151 例 HBV-ACLF 患者中,男 86 例,女 65 例;年龄 25~72 岁,平均 (52.87 ± 7.02) 岁;基础疾病:慢性乙型肝炎 63 例,代偿期乙型肝炎肝硬化 88 例;并发症:腹水 104 例,上消化道出血 13 例,肝性脑病 40 例,细菌感染 92 例,肝肾综合征 12 例。另选取同期于本院体检的健康志愿者 30 例作为对照组,男 18 例,女 12 例;年龄 28~70 岁,平均 (51.92 ± 5.51) 岁。本研究通过本院伦理委员会批准,所有患者或家属对本研究知情同意,并签署书面文件。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集临床资料,包括性别、年龄、基础疾病、并发症,以及患者确诊时的实验室指标:白细胞计数(WBC)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板计数(PLT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白

(ALB)、总胆红素(TBIL)、血氨、血肌酐、国际标准化比值(INR)、凝血酶原活动度(PTA)、HBV DNA 定量、HBsAg 定量、MELD 评分、CLIF-SOFA 评分等。MELD 评分 = $3.78 \times \ln [\text{TBIL}(\text{mg/dL})] + 11.2 \times \ln (\text{INR}) + 9.57 \times \ln [\text{血肌酐}(\text{mg/dL})] + 6.43$ 。该评分可评价终末期肝病的严重程度,并对终末期肝病短期、中期病死率进行预测,评分越高提示预后越差^[15]。CLIF-SOFA 评分根据患者肝脏、肾脏、凝血、神经、呼吸、循环等进行评分,每项评分 0~4 分,总分 41 分,评分越高表明死亡风险越高^[16]。

1.2.2 血清 AFP、CXCL1 及 NMI 水平检测 患者于入院次日、对照组于体检当日采集清晨空腹外周静脉血 10 mL, 3 500 r/min 离心 10 min 分离血清,离心半径 12 cm。应用电化学发光法检测血清 AFP 水平,仪器为德国罗氏 Cobas E601 全自动电化学发光分析仪,试剂为罗氏公司生产的配套试剂。应用酶联免疫吸附试验检测血清 CXCL1 及 NMI 水平,试剂盒分别购自迪信泰检测科技(北京)有限公司和北京贝尔生物有限公司,严格按照试剂盒操作说明进行。

1.2.3 随访及预后观察 所有患者于治疗期间进行为期 90 d 随访,随访截止时间为 2022 年 6 月 30 日,随访终止事件为随访到期或患者死亡。根据患者 90 d 随访预后情况分为存活组和死亡组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较应用单因素方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验;两组比较采用成组 *t* 检验或校正 *t* 检验;计数资料以例数或率表示,比较采用 χ^2 检验。应用单因素及多因素 Logistic 回归分析 HBV-ACLF 患者预后和相关指标的关系,并建立相关指标的 HBV-ACLF 预后预测模型。应用受试者工作特征(ROC)曲线分析基于血清 AFP、CXCL1、NMI 的联合预后预测模型与 MELD、CLIF-SOFA 对 HBV-ACLF 患者预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 AFP、CXCL1、NMI 水平比较 151 例 HBV-ACLF 患者经过 90 d 随访,无失访,存活 67 例,死亡 84 例,病死率为 55.63%。死亡组、存活组 AFP、CXCL1、NMI 水平显著高于对照组($P < 0.05$);死亡组患者血清 AFP 显著低于存活组,差异有统计

学意义($P < 0.05$),CXCL1、NMI 水平显著高于存活组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 HBV-ACLF 患者预后相关因素的单因素分析

死亡组年龄、NLR、血肌酐、INR、MELD 评分、CLIF-SOFA 评分显著高于存活组,PTA 水平低于存活组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);腹水、肝性脑病、细菌感染、血清 AFP $< 239.56 \mu\text{g/L}$ 、血清 CXCL1 $\geq 67.07 \text{ pg/mL}$ 、血清 NMI $\geq 322.15 \text{ pg/mL}$ 比例显著高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。死亡组和存活组性别、基础疾病、上消化道出血、肝肾综合征构成比及 WBC、PLT、ALT、AST、ALB、TBIL、血氨、HBV DNA、HbsAg 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 各组血清 AFP、CXCL1、NMI 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	AFP ($\mu\text{g/L}$)	CXCL1 (pg/mL)	NMI (pg/mL)
对照组	30	149.75 $\pm$ 24.83	34.27 $\pm$ 6.15	167.37 $\pm$ 38.28
存活组	67	304.57 $\pm$ 69.37 ^a	46.43 $\pm$ 10.24 ^a	238.73 $\pm$ 52.37 ^a
死亡组	84	188.38 $\pm$ 44.92 ^{ab}	83.31 $\pm$ 18.75 ^{ab}	387.82 $\pm$ 85.28 ^{ab}
<i>F</i>		125.056	185.232	58.191
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与存活组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 HBV-ACLF 患者预后相关因素的多因素 Logistic 回归分析

考虑到本研究的样本量较少,对回归分析的目的进行了限制,即建立非条件 Logistic 回归模型,综合分析部分指标与 HBV-ACLF 患者预后的关系。回归分析方法:以 HBV-ACLF 患者预后情况为应变量,赋值死亡=1,存活=0。自变量选自前述单因素分析中 $P < 0.10$ 的指标,针对样本量较少的特点,经临床和统计专家分析,临床上常用且有共识的几个指标(NLR、血肌酐、PTA、INR)不纳入回归,2 个主观评分(MELD 评分、CLIF-SOFA 评分)将单独进行预测价值分析,也不纳入回归。各自变量的赋值设计见表 3,回归过程采用逐步后退法,以进行自变量的选择和剔除,设定 $\alpha_{\text{剔除}} = 0.10$, $\alpha_{\text{入选}} = 0.05$ 。结果显示,较大的年龄、腹水、肝性脑病、细菌感染、较低的血清 AFP 水平、较高的血清 CXCL1 及 NMI 水平均与 HBV-ACLF 患者预后(死亡)显著相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 HBV-ACLF 患者预后相关因素的单因素分析[*n*(%)或 $\bar{x} \pm s$]

因素	死亡组(<i>n</i> =84)	存活组(<i>n</i> =67)	χ^2/t	<i>P</i>
性别			0.510	0.475
男	50(59.52)	36(53.73)		

续表 2 HBV-ACLF 患者预后相关因素的单因素分析[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

因素	死亡组($n=84$)	存活组($n=67$)	χ^2/t	P
女	34(40.48)	31(46.27)		
年龄(岁)	56.07 $\pm$ 4.05	48.86 $\pm$ 3.82	11.144	<0.001
基础疾病			1.024	0.312
慢性乙型肝炎	32(38.10)	31(46.27)		
代偿期乙肝肝硬化	52(61.90)	36(53.73)		
并发症				
腹水	75(89.29)	29(43.28)	36.792	<0.001
上消化道出血	8(9.52)	5(7.46)	0.201	0.654
肝性脑病	30(35.71)	10(14.93)	8.272	0.002
细菌感染	64(76.19)	28(41.79)	18.527	<0.001
肝肾综合征	8(9.52)	4(5.97)	0.643	0.422
WBC($\times 10^9/L$)	9.52 $\pm$ 3.01	8.89 $\pm$ 2.89	1.301	0.195
NLR	4.01 $\pm$ 0.67	3.47 $\pm$ 0.52	5.421	<0.001
PLT($\times 10^9/L$)	104.06 $\pm$ 20.27	99.11 $\pm$ 18.37	1.554	0.122
ALT(U/L)	292.34 $\pm$ 63.28	279.26 $\pm$ 50.26	1.380	0.170
AST(U/L)	315.26 $\pm$ 71.63	299.65 $\pm$ 65.84	1.379	0.170
ALB(g/L)	28.81 $\pm$ 4.27	29.62 $\pm$ 3.78	1.218	0.225
TBIL(μ mol/L)	287.52 $\pm$ 30.15	283.25 $\pm$ 27.27	1.958	0.052
血氨(μ mol/L)	283.25 $\pm$ 46.75	270.24 $\pm$ 40.45	1.802	0.074
血肌酐(μ mol/L)	221.17 $\pm$ 38.26	193.27 $\pm$ 32.46	4.757	<0.001
PTA(%)	60.27 $\pm$ 5.18	64.13 $\pm$ 4.14	4.964	<0.001
INR(%)	1.62 $\pm$ 0.23	1.25 $\pm$ 0.17	10.987	<0.001
HBV-DNA(IgIU)	5.87 $\pm$ 0.56	5.78 $\pm$ 0.53	1.005	0.317
HBsAg(IgCOI)	3.56 $\pm$ 0.33	3.62 $\pm$ 0.38	1.038	0.301
血清 AFP(μ g/L)			55.980	<0.001
<239.56	64(76.19)	10(14.93)		
$\geq$ 239.56	20(23.81)	57(85.07)		
血清 CXCL1(pg/mL)			31.276	<0.001
<67.07	23(27.38)	49(73.13)		
$\geq$ 67.07	61(72.62)	18(26.87)		
血清 NMI(pg/mL)			32.040	<0.001
<322.15	25(29.79)	51(76.12)		
$\geq$ 322.15	59(70.21)	16(23.88)		
MELD 评分(分)	24.65 $\pm$ 3.01	21.05 $\pm$ 2.11	8.623	<0.001
CLIF-SOFA 评分(分)	10.87 $\pm$ 2.56	5.16 $\pm$ 1.02	18.669	<0.001

注:血清 AFP、CXCL1、NMI 3 项指标的分组临界值为本研究中相应指标的平均值。

2.4 基于血清 AFP、CXCL1、NMI 构建 HBV-ACLF 患者预后预测模型 以死亡组为阳性样本($n=84$),以存活组为阴性样本($n=67$),以前述 Logistic 回归结果,建立预后预测模型,以其虚拟概率 $\text{Log}(P/1-P)=-0.064 \times \text{血清 AFP} + 0.090 \times \text{血清 CXCL1} + 0.051 \times \text{血清 NMI}$ 为联合预测模型,再行 ROC 曲线

分析。分析结果显示:MELD 评分、CLIF-SOFA 评分评估预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.686、0.765,也有一定的预测价值;与血清 AFP、CXCL1、NMI、MELD 评分、CLIF-SOFA 评分单独应用比较,3 项血清指标联合模型的预测效能更高,灵敏度、特异度、准确度均较各血清指标、MELD 评分、CLIF-SOFA 评分

单独应用时有明显提升($P<0.05$)。见表 4 和图 1。

表 3 HBV-ACLF 患者预后相关因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
常数	—	-0.176	0.087	4.119	0.042	—
年龄	≥ 50 岁=1,<50 岁=0	0.446	0.178	6.251	0.012	1.562(1.101~2.216)
腹水	有=1,无=0	0.906	0.244	13.773	<0.001	2.475(1.533~3.993)
肝性脑病	有=1,无=0	0.268	0.107	6.304	0.012	1.307(1.061~1.612)
细菌感染	有=1,无=0	0.419	0.100	17.562	<0.001	1.521(1.250~1.850)
血清 AFP	连续数值原型输入	-0.064	0.018	12.172	<0.001	0.938(0.905~0.972)
血清 CXCL1	连续数值原型输入	0.090	0.025	13.376	<0.001	1.094(1.043~1.148)
血清 NMI	连续数值原型输入	0.051	0.013	15.354	<0.001	1.052(1.026~1.080)

注:—表示此项无数据。

表 4 HBV-ACLF 患者预后的 ROC 曲线分析结果

指标	AUC(95%CI)	cut-off 值	灵敏度	特异度	准确度	约登指数
血清 AFP	0.733(0.518~0.920)	240 $\mu\text{g/L}$	0.726	0.687	0.709	0.413
血清 CXCL1	0.745(0.522~0.951)	70 pg/mL	0.702	0.746	0.722	0.448
血清 NMI	0.746(0.523~0.957)	320 pg/mL	0.750	0.716	0.735	0.466
3 项血清指标联合	0.869(0.736~0.969)	—	0.845	0.821	0.834	0.666
MELD 评分	0.686(0.412~0.966)	22 分	0.667	0.716	0.689	0.383
CLIF-SOFA 评分	0.765(0.601~0.920)	8 分	0.738	0.776	0.755	0.514

注:—表示此项无数据。

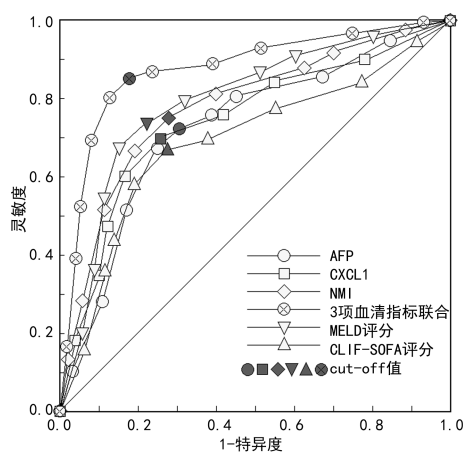


图 1 各指标预测 HBV-ACLF 患者预后的 ROC 曲线

3 讨 论

我国是 HBV 感染大国,有研究报道目前我国有 HBV 携带者超过 8 600 万人,HBV-ACLF 是造成肝衰竭的主要原因^[17]。近年来,虽然我国在抗 HBV 及肝衰竭的治疗上取得了一定进展,但 HBV-ACLF 的病死率仍居高不下。在 HBV-ACLF 发病早期对患者预后进行预测有助于制订合理的治疗方案,从而改善 HBV-ACLF 预后,提高患者生存率。有研究建立了 HBV-ACLF 预测模型,试图对 HBV-ACLF 的预后进行评估和预测,但现有的模型并不统一,预测效果也

存在一定差异^[18-19]。MELD 评分和 CLIF-SOFA 评分是两种较为常用的 HBV-ACLF 患者预后评估模型^[20-21]。MELD 评分具有指标获得简单、客观等优点^[22],CLIF-SOFA 评分具有客观、简便、数据易于采集等优点^[23],但二者对 HBV-ACLF 预后进行预测价值有限,其灵敏度、特异度欠佳。选择与 HBV-ACLF 疾病发展和预后相关的指标,并相互结合构建预后预测模型则有助于提高疾病预后的预测价值。

本研究探讨 AFP、CXCL1、NMI 构建 HBV-ACLF 患者预后预测模型的价值,其中 AFP 属于清蛋白家族重要成员,主要由胎儿的卵黄囊和肝细胞合成,并在胎儿血液循环中保持较高水平,当胎儿出生后血液 AFP 逐渐降低^[24]。有研究表明,AFP 与肝细胞再生有密切关系,当成年人肝细胞受损时,肝细胞再生可以导致机体 AFP 水平升高^[25]。耿华等^[26]报道,AFP 与 ACLF 的严重程度相关,血清 AFP、FT3 联合 NLR 对接受人工肝治疗 HBV-ACLF 患者的 90 d 预后情况具有一定预测价值。作为 CXCL 趋化因子家族的重要成员,CXCL1 在免疫和炎症反应中发挥重要作用^[27]。有研究表明,CXCL1 可以通过与 CXCL 受体 2(CXCR2)结合起到募集中性粒细胞的作用,是中性粒细胞活化的关键分子^[28],而中性粒细胞活化在

HBV-ACLF 的发展中也起重要作用^[29]。XIAO 等^[9]报道, HBV-ACLF 患者血清 CXCL1 水平会升高, CXCL1 可作为指示疾病严重程度和预后的生物标志物。NMI 是一种广泛表达于机体细胞质中的蛋白, 肝脏是其主要表达部位^[12]。有研究发现, NMI 可以通过调节 STAT 基因表达从而抑制 T 细胞、自然杀伤(NK)细胞和巨噬细胞功能^[12]。有报道显示, NMI 高水平可以促进机体炎症反应和肝脏损伤^[31]。XIONG 等^[12]报道, NMI 对 HBV-ACLF 的严重程度和预后具有一定价值。本研究中, 死亡组、存活组 AFP、CXCL1、NMI 水平显著高于对照组, 死亡组患者血清 AFP 显著低于存活组, CXCL1、NMI 水平显著高于存活组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 表明在 HBV-ACLF 患者中虽然存在 AFP、CXCL1、NMI 水平异常升高。但不同预后 HBV-ACLF 患者表达并不相同, 血清 AFP、CXCL1、NMI 水平与 HBV-ACLF 患者预后有关, 血清 AFP 低水平和 CXCL1、NMI 高水平患者预后较差。分析其原因主要与以下几方面有关: (1) AFP 与肝细胞再生有密切关系, 存活组 HBV-ACLF 患者血清 AFP 较高提示患者肝细胞虽然受损, 但肝脏再生功能较好, 促进了血清 AFP 水平的升高^[31]; 死亡组 HBV-ACLF 患者肝细胞未发生很好的再生与修复, 导致预后较差; (2) CXCL1 可以与 CXCR2 结合起到活化中性粒细胞, 促进炎症反应的作用^[32], 而死亡组 HBV-ACLF 患者肝脏炎症反应更为严重, CXCL1 保持较高水平, 并与 CXCR2 结合, 引起炎症级联反应, 患者预后较差; (3) NMI 高水平的 HBV-ACLF 患者, NMI 可以通过作用于 STAT 基因, 抑制 T 细胞、NK 细胞和巨噬细胞功能, 而 T 细胞、NK 细胞和巨噬细胞在抗病毒及肝脏损伤中起到重要的作用, 一旦 T 细胞、NK 细胞和巨噬细胞被抑制则机体抗 HBV 的作用降低, 患者预后较差。

进一步分析发现, 较大的年龄、腹水、肝性脑病、细菌感染、较低的血清 AFP 水平、较高的血清 CXCL1、NMI 水平, 均和 HBV-ACLF 患者预后(死亡)显著关联。研究表明, 年龄是肝衰竭患者预后差的危险因素, 50 岁以上的肝衰竭患者预后较差^[33]。本研究结果显示, 年龄 ≥ 50 岁是 HBV-ACLF 患者预后的独立危险因素, 这可能与年龄较大的 HBV-ACLF 患者肝脏代偿功能降低, 肝功能受损更为严重有关。腹水、肝性脑病、细菌感染是 HBV-ACLF 的常见并发症, 也是严重的并发症, 并发腹水、肝性脑病的患者肝功能损伤严重, 同时循环系统和神经系统也会受到影响, 死亡风险增加; 细菌感染会增加 HBV-ACLF 患者的救治难度, 同时可能引发败血症等严重并发症, 增

加患者死亡风险^[34]。与耿华等^[26]、XIAO 等^[9]和 XIONG 等^[12]研究不同的是, 本研究将血清 AFP、CXCL1、NMI 结合, 并依据三者在疾病预测中的权重, 建立了 HBV-ACLF 患者预后预测模型, 这种模型可以避免患者基础疾病的不同导致单一变化的问题, 通过不同权重综合预测 HBV-ACLF 患者预后。与传统的 MELD 和 CLIF-SOFA 评分比较发现, 本研究建立的预后预测模型对 HBV-ACLF 患者 90 d 预后具有一定的预测价值, 且预测价值高于 MELD 评分和 CLIF-SOFA 评分。但值得注意的是, HBV-ACLF 是一种复杂的疾病, 患者的预后不仅仅取决于各项指标的基线水平, 在临床工作中 HBV-ACLF 患者的病情可能随时发生变化, 本研究仍存在病例数较少的不足, 因此预后模型的应用推广也需要后期大样本、多中心研究证实。

综上所述, 血清 AFP、CXCL1、NMI 水平与 HBV-ACLF 患者预后密切相关, 血清 AFP 低水平、CXCL1、NMI 高水平是 HBV-ACLF 患者预后较差的危险因素, 建立基于血清 AFP、CXCL1、NMI 构建的 HBV-ACLF 患者联合预后模型可以预测患者预后, 对于指导临床治疗具有一定价值。

参考文献

- [1] ARROYO V, JALAN R. Acute-on-chronic liver failure: definition, diagnosis, and clinical characteristics[J]. *Semin Liver Dis*, 2016, 36(2): 109-116.
- [2] 吴娟, 贾琳, 李元元, 等. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者器官功能衰竭的特点与预后[J]. *中华肝病杂志*, 2018, 26(10): 737-743.
- [3] BAJAJ J S, O'LEARY J G, LAI J C, et al. Acute-on-chronic liver failure clinical guidelines[J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117(2): 225-252.
- [4] 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*, 2017, 23(40): 7303-7309.
- [5] BOLIA R, SRIVASTAVA A, YACHHA S K, et al. Pediatric CLIF-SOFA score is the best predictor of 28-day mortality in children with decompensated chronic liver disease[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(3): 449-455.
- [6] 庞玉珍, 殷彦华, 王婷婷, 等. 彩超联合血清 AFP、CEA 及 HBV-DNA 对原发性肝癌的诊断价值[J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(2): 199-202.
- [7] JIAO Y, LU W, XU P, et al. Hepatocyte-derived exosome may be as a biomarker of liver regeneration and prognostic valuation in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(4): 957-969.

- [8] 阮强. CXCL1 在肿瘤发生发展中作用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(5): 497-501.
- [9] XIAO L, TANG S, ZHANG L, et al. Serum CXCL1 is a prognostic factor for patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. Front Med (Lanshan), 2021, 28(8): 657076.
- [10] CHOI J E, HYUN C L, JIN M S, et al. Downregulation of N-myc and STAT interactor protein predicts aggressive tumor behavior and poor prognosis in invasive ductal carcinoma[J]. J Breast Cancer, 2020, 23(1): 36-46.
- [11] ZHAO J, DONG Q Z, ZHONG F, et al. NMI promotes hepatocellular carcinoma progression via BDKRB2 and MAPK/ERK pathway[J]. Oncotarget, 2017, 8(7): 12174-12185.
- [12] XIONG L, DU Y, ZHOU T, et al. N-myc and STAT interactor correlates with severity and prognosis in acute-on-chronic liver failure of hepatitis B virus[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(10): 1800-1808.
- [13] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(6): 401-410.
- [14] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(3): 389-400.
- [15] KAMATH P S, KIM W R, Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD)[J]. Hepatology, 2007, 45(3): 797-805.
- [16] LEE M, LEE J H, OH S, et al. CLIF-SOFA scoring system accurately predicts short-term mortality in acutely decompensated patients with alcoholic cirrhosis: a retrospective analysis[J]. Liver Int, 2015, 35(1): 46-57.
- [17] LIU J, LIANG W, JING W, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China [J]. Bull World Health Organ, 2019, 97(3): 230-238.
- [18] 赵洁, 李力, 李秀惠, 等. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者短期预后模型的建立及预测价值研究[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(8): 988-993.
- [19] LUO Y, XU Y, LI M, et al. A new multiparameter integrated MELD model for prognosis of HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(34): e4696.
- [20] 李艳艳, 徐龙. 血清前白蛋白与总胆红素比值、ALBI 评分、MELD 评分与慢加急性肝衰竭患者预后的关系[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(5): 417-419.
- [21] LI N, HUANG C, YU K K, et al. Validation of prognostic scores to predict short-term mortality in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure: the CLIF-C OF is superior to MELD, CLIF-SOFA, and CLIF-C ACLF[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(17): e6802.
- [22] 邵玉峰, 吴玲. MELD 评分在终末期肝病中的应用[J]. 实用肝脏病杂志, 2010, 13(5): 393-396.
- [23] 马皖苏, 赵林, 李红生. CLIF-SOFA 评分对 HBV-ACLF 患者器官衰竭的评估价值[J]. 肝脏, 2020, 25(6): 578-581.
- [24] WU J T, BOOK L, SUDAR K. Serum alpha fetoprotein (AFP) levels in normal infants[J]. Pediatr Res, 1981, 15(1): 50-52.
- [25] ZHU A X, FINN R S, KANG Y K, et al. Serum alpha-fetoprotein and clinical outcomes in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with ramucirumab[J]. Br J Cancer, 2021, 124(8): 1388-1397.
- [26] 耿华, 徐曼曼, 周丽华, 等. 血清 AFP、FT3 联合 NLR 对人工肝治疗乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的评估价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(11): 2076-2080.
- [27] HONG S H, DING S S, XU Y, et al. Chemokine CXCL1 in serum mediates the antinociceptive effect of manual acupuncture at ST36[J]. Acupunct Med, 2021, 39(6): 673-680.
- [28] DE FILIPPO K, DUDECK A, HASENBERG M, et al. Mast cell and macrophage chemokines CXCL1/CXCL2 control the early stage of neutrophil recruitment during tissue inflammation [J]. Blood, 2013, 121(24): 4930-4937.
- [29] 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.
- [30] XIAHOU Z, WANG X, SHEN J, et al. NMI and IFP35 serve as proinflammatory DAMPs during cellular infection and injury[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 950.
- [31] JIN L, LONG L, GREEN M A, et al. The alpha-fetoprotein enhancer region activates the albumin and alpha-fetoprotein promoters during liver development[J]. Dev Biol, 2009, 336(2): 294-300.
- [32] 陈佳. IL-17 通过 CXCL1/CXCL2 途径介导中性粒细胞局部浸润加重实验性自身免疫性前列腺炎疼痛症状的研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [33] 周梅月, 薛亚春, 江宇泳, 等. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭预后危险因素分析[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(2): 170-172.
- [34] 吴小娜, 王剑. nomogram 模型在 HBV 相关 ACLF 预后危险因素中的应用及评估效能分析[J]. 重庆医学, 2022, 51(11): 1922-1926.