

• 论 著 •

血清 sST2 联合 MELD 评分等多指标在 ALSS 治疗前预测乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者治疗结局^{*}

强 锐¹, 朱 莉², 胥 萍^{1,3}, 朱传武², 陈 洁¹, 刘轩妙¹, 徐俊驰^{1,3△}

1. 苏州大学苏州医学院附属传染病医院, 江苏苏州 215000; 2. 苏州大学附属传染病医院肝病科, 江苏苏州 215000; 3. 苏州大学附属传染病医院检验中心, 江苏苏州 215000

摘 要:目的 探讨人工肝支持系统(ALSS)治疗前血清可溶性致瘤抑制蛋白 2(sST2)与乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者治疗结局的关系。方法 选取 2017 年 10 月至 2021 年 7 月苏州大学附属传染病医院收治并经过 ALSS 治疗的 HBV-ACLF 患者 30 例为 HBV-ACLF 组,乙型肝炎病毒相关肝硬化(HBV-LC)患者 20 例为 HBV-LC 组,另选取该院体检健康者 25 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 sST2、白细胞介素(IL)-2、IL-12、IL-17、干扰素(IFN)- γ 水平,收集相关临床数据并采用受试者工作特征(ROC)曲线、Kaplan-Meier 生存曲线分析各指标和患者治疗结局的关系。结果 血清 sST2 水平在 HBV-ACLF 组中升高,明显高于对照组和 HBV-LC 组($P<0.05$)。利用 ROC 曲线获得 sST2 最佳临界值,并根据其将 30 例 HBV-ACLF 患者分为高值组 and 低值组,结果发现低值组患者 30 d 生存率明显高于高值组($P<0.05$)。sST2 联合终末期肝病模型(MELD)评分和炎症相关指标 IL-12 具有较高的预测价值,其曲线下面积为 0.775,明显高于其他指标联合检测结果。结论 外周血 sST2 水平可以预测 ALSS 疗效,sST2 联合 MELD 评分和 IL-12 可以有效预测 ALSS 治疗效果,提示 sST2 可作为一种新型生物标志物协助临床预测 ACLF 患者治疗结局。

关键词:可溶性致瘤抑制蛋白 2; 慢加急性肝衰竭; 治疗结局

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.23.011 **中图法分类号:**R575.3

文章编号:1673-4130(2023)23-2868-06 **文献标志码:**A

Serum sST2 combined with MELD score and other indicators before ALSS therapy predict the treatment outcome of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure patients^{*}

QIANG Rui¹, ZHU Li², XU Ping^{1,3}, ZHU Chuanwu², CHEN Jie¹, LIU Xuanmiao¹, XU Junchi^{1,3△}

1. Affiliated Infectious Diseases Hospital, Suzhou Medical College of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China; 2. Department of Hepatology, the Affiliated Infectious Diseases Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China; 3. Department of Inspection Center, the Affiliated Infectious Diseases Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum soluble tumor suppressor protein 2 (sST2) and the treatment outcome of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF) patients before artificial liver support system (ALSS) treatment. **Methods** A total of 30 patients with HBV-ACLF treated with ALSS in the Affiliated Infectious Diseases Hospital of Soochow University from October 2017 to July 2021 were selected as the HBV-ACLF group. A total of 20 patients with hepatitis B virus-related liver cirrhosis (HBV-LC) were selected as HBV-LC group, and 25 healthy people were selected as control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum sST2, interleukin (IL)-2, IL-12, IL-17, interferon (IFN)- γ levels. The relevant clinical data were collected, and the receiver operating characteristic (ROC) curve and Kaplan-Meier survival curve were used to analyze the relationship between the indicators and the treatment outcome of patients. **Results** Serum sST2 level in HBV-ACLF group was significantly higher than that in control group and HBV-LC group ($P<0.05$). According to the optimal cut-off value of sST2 obtained by ROC curve, 30 patients with HBV-ACLF were divided into high-value group and low-value group. The results showed that the 30 d survival rate of patients in the low-value group was significantly higher than that in the high-value group ($P<0.05$). sST2 combined with model for end-stage liver disease (MELD) score and IL-12 had a high predictive value, and the area under the curve was 0.775, which was sig-

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81900577);苏州市科技计划(SYS2020192);苏州市卫生人才培养项目(GSW2019067)。

作者简介:强锐,男,硕士研究生在读,主要从事感染免疫相关研究。△ 通信作者,E-mail:xujunchi19850504@126.com。

nificantly higher than that of other indicators. **Conclusion** Peripheral blood sST2 level could predict the therapeutic effect of ALSS, and sST2 combined with MELD score and IL-12 could effectively predict the therapeutic effect of ALSS, suggesting that sST2 could be used as a new biomarker to predict the therapeutic outcome of ACLF patients.

Key words: soluble tumor suppressor protein 2; acute-on-chronic liver failure; treatment outcomes

慢加急性肝衰竭(ACLF)是一组在慢性肝病基础上由多种因素(细菌感染、病毒激活、酒精中毒、药物等)诱发导致的肝功能严重急性受损的临床症候群,其病情重、进展快、病死率高^[1]。目前,东西方研究协会对于 ACLF 定义具有争议,主要表现在急性诱发因素、诊断或排除标准、肝功能损伤类型和肝病分期等方面^[2-3],而针对 ACLF 的治疗主要集中在内科支持治疗、人工肝系统支持(ALSS)治疗和肝移植等^[4]。致瘤抑制蛋白 2(ST2)是 Toll 样受体超家族的成员,分为两种亚型,其膜型 ST2 表达于多种免疫细胞表面,可溶性 ST2(sST2)分布于血清中。白细胞介素(IL)-33 是 IL-1 超家族的成员,作为 ST2 的配体,主要由内皮细胞、上皮细胞和成纤维细胞等合成,是炎症时期组织来源的核细胞因子^[5]。有研究表明,IL-33/ST2 轴在促进伤口愈合和组织修复中起关键作用,然而,过度激活的炎症反应会使其失去平衡,导致细胞或组织向坏死方向发展^[6]。当细胞或组织发生损伤或坏死时,IL-33 由细胞内释放,通过细胞膜表面 ST2 定位于多个器官如肝、肾、肺等^[7];或被多种蛋白酶裂解成具有更高生物活性的成熟 IL-33,进而激活下游细胞通路以增强多种免疫细胞功能,介导下游的炎症反应^[8],而 sST2 的存在与 IL-33 结合,可减少炎症细胞浸润,证明血清 sST2 可以阻断 IL-33 的功能,以防止 IL-33 发挥作用^[9]。相反,VOLAREVIC 等^[10]研究发现,通过激活 IL-33/ST2 轴可减轻由伴刀豆球蛋白 A 诱导的肝功能损伤。现阶段鲜有 ACLF 患者血清 sST2 与 ALSS 治疗效果的相关研究,本研究通过收集 ALSS 治疗前 ACLF 患者血清,试图进一步弄清楚血清 sST2 是否可作为 ACLF 患者 ALSS 治疗疗效及预后检测的可靠生物标志物,这将有助于更进一步阐明 ACLF 的发展和预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 10 月至 2021 年 7 月于苏州大学附属传染病医院接受过 ALSS 治疗的乙型肝炎病毒(HBV)相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者 30 例为 HBV-ACLF 组,HBV 相关肝硬化(HBV-LC)患者 20 例为 HBV-LC 组。HBV-ACLF 患者纳入标准:患者符合《肝衰竭诊治指南(2018 年版)》诊断标准^[1],且感染 HBV 超过 6 个月。HBV-LC 患者纳入标准:患者均符合《肝硬化诊治指南》^[11]。排除标准:(1)严重的免疫缺陷或接受免疫抑制剂治疗;(2)合并自身免疫性疾病;(3)合并其他肝炎病毒

感染导致的肝脏疾病;(4)败血症、哮喘或过敏反应等全身系统性疾病。所有入组 HBV-ACLF 患者在住院期间都接受了相同的标准治疗方案,给予支持性治疗、对症治疗、病因治疗(包括抗病毒治疗),同时所有 HBV-ACLF 患者均进行了血浆置换型 ALSS 治疗,并长期随访,得到患者 ALSS 治疗后结局(好转或死亡)。同期选取苏州大学附属传染病医院体检中心的体检健康者 25 例为对照组,纳入标准:既往无糖尿病、冠心病、高血压、传染性疾病等病史,血常规、肝肾功能检查均正常。本研究得到了苏州大学附属传染病医院伦理审查和科学调查委员会的批准(2020 院伦理审字 010 号),并且所有参与者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 所有研究对象抽取外周静脉血,2 000 r/min 离心 15 min 后分离得到 1~2 mL 血清转移至 EP 管,长期于-80 ℃冰箱冻存。HBV-ACLF 组标本是在 ALSS 治疗前 48 小时内采集接受 ALSS 治疗的患者的血清标本,以测量血清 sST2、IL-2、IL-12、IL-17 和干扰素(IFN)-γ 水平。对照组和 HBV-LC 组的血清标本,收集后同样保存于-80 ℃备用。酶联免疫吸附试验(ELISA)操作均按照 R&D 公司 Human ST2/IL-33 ELISA 试剂盒(DST200)、优宁维公司 Human IL-2 ELISA 试剂盒(abs510001)、优宁维公司 Human IL-12 ELISA 试剂盒(abs510011)、优宁维公司 Human IL-17 ELISA 试剂盒(abs510019)、dldevelop 公司 Human IFN-γ ELISA 试剂盒(DL-IF-NG-Hu)说明书进行测量。

1.2.2 数据采集 除了实验测得的各种指标外,还收集了患者 ALSS 治疗前 48 h 的相关临床数据。血清总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和肌酐(Cr)水平由日立 7600 全自动临床生化分析仪测量,国际标准化比值(INR)、凝血酶原时间(PT)和凝血酶原活动度(PTA)由自动凝血分析仪(法国斯塔戈诊断)测量。通过瑞士罗氏荧光定量 PCR 仪 Light cycler 480 检测血清 HBV-DNA。通过美国雅培 A3600 免疫自动化仪器检测乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)。使用国际修正标准公式计算终末期肝病模型(MELD)评分: $R = 3.8 \times \ln[TBIL(mg/dL)] + 11.2 \times \ln[INR] + 9.6 \times \ln[Cr(mg/dL)] + 6.4 \times (\text{胆汁性或酒精性原因记为 } 0, \text{其他原因记为 } 1)$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 和 GraphPad

Prism8.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较采用 t 检验, 多组比较采用单因素方差分析; 不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组比较采用 Wilcoxon 配对秩和检验或 Mann-Whitney U 检验, 多组比较采用 Kruskal-Wallis H 检验; 计数资料以例数和百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线和 Kaplan-Meier 生存分析曲线评定 sST2、临床指标、炎症相关指标对 HBV-ACLF 患者

结局的预测能力。所有比较均使用双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组一般资料比较 各组性别比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 HBV-ACLF 组和 HBV-LC 组平均年龄均高于对照组 ($P = 0.001$), 且 HBV-ACLF 组 TBIL、DBIL、IBIL、ALT、AST 水平明显高于对照组和 HBV-LC 组 ($P < 0.001$), 见表 1。

表 1 各组一般资料比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	对照组 ($n=25$)	HBV-LC 组 ($n=20$)	HBV-ACLF 组 ($n=30$)	P
年龄 (岁)	30.44±8.13	53.25±10.21	51.80±14.93	0.001
男	16(64.0)	17(85.0)	24(80.0)	0.210
HBeAg(+)	—	3(15.00)	10(33.33)	0.148
HBV-DNA(IU/mL)	—	118(10,6480)	9.41×10 ⁵ (1.19×10 ⁵ , 1.58×10 ⁷)	<0.001
TBIL (μmol/L)	12.00(7.90, 21.00)	26.25(15.45, 42.83)	330.80(204.80, 404.80)	<0.001
DBIL (μmol/L)	3.80(2.85, 7.25)	13.25(7.38, 24.75)	209.00(139.30, 269.30)	<0.001
IBIL (μmol/L)	7.30(5.10, 13.65)	13.70(8.58, 19.95)	104.50(65.50, 132.20)	<0.001
ALT (U/L)	16.00(10.50, 20.50)	31.50(26.00, 47.75)	320.00(126.50, 1105.00)	<0.001
AST (U/L)	18.00(16.00, 21.50)	40.50(31.25, 46.75)	240.00(116.50, 483.50)	<0.001

注: (+) 表示阳性; — 为此项无数据。

2.2 各组血清 sST2 水平比较 HBV-ACLF 组血清 sST2 水平为 [387 000(181 500, 943 500)] pg/mL, HBV-LC 组血清 sST2 水平为 [23 522(18 127, 28 755)] pg/mL, 对照组血清 sST2 水平为 [17 202(13 725, 19 916)] pg/mL, HBV-ACLF 组血清 sST2 水平明显高于对照组和 HBV-LC 组, HBV-LC 组血清 sST2 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 1。

低于 0.600, 预测患者治疗结局较弱。MELD 评分的 AUC 为 0.605, 低于 sST2 的 AUC。见表 2。

表 2 单个指标在 ALSS 治疗前预测 ACLF 患者 ALSS 治疗结局的效能

指标	AUC(95%CI)	最佳临界值	P
sST2	0.643(0.431~0.855)	312 500 pg/mL	0.190
TBIL	0.508(0.280~0.736)	269.10 μmol/L	0.945
DBIL	0.554(0.330~0.778)	139.30 μmol/L	0.629
IBIL	0.503(0.281~0.724)	111.30 μmol/L	0.982
ALT	0.605(0.392~0.818)	228.00 U/L	0.345
AST	0.639(0.428~0.849)	214.50 U/L	0.214
PT	0.528(0.306~0.751)	29.75 s	0.800
PTA	0.518(0.296~0.740)	25.50 %	0.872
INR	0.523(0.301~0.745)	2.27	0.836
IL-2	0.505(0.284~0.726)	0.82 pg/mL	0.963
IL-12	0.515(0.278~0.752)	15.34 pg/mL	0.890
IL-17	0.574(0.358~0.790)	8.51 pg/mL	0.505
IFN-γ	0.531(0.309~0.753)	1.43 pg/mL	0.783
MELD 评分	0.605(0.392~0.818)	8.37 分	0.345

2.4 生存曲线分析 进一步根据每个指标各自的最佳临界值将患者分为高值组和低值组并绘制生存曲线, 发现 sST2、PTA、IL-17 高值组和低值组 30 d 生存率比较, 差异有统计学意义 (Log-rank $P = 0.0198$ 、

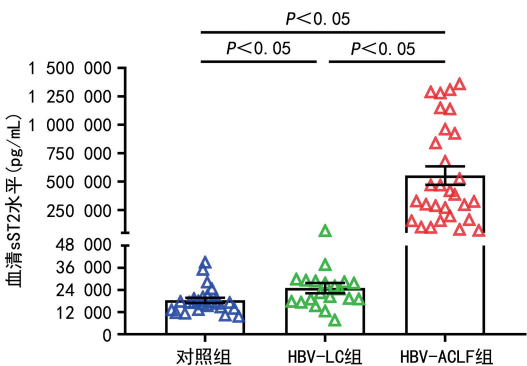
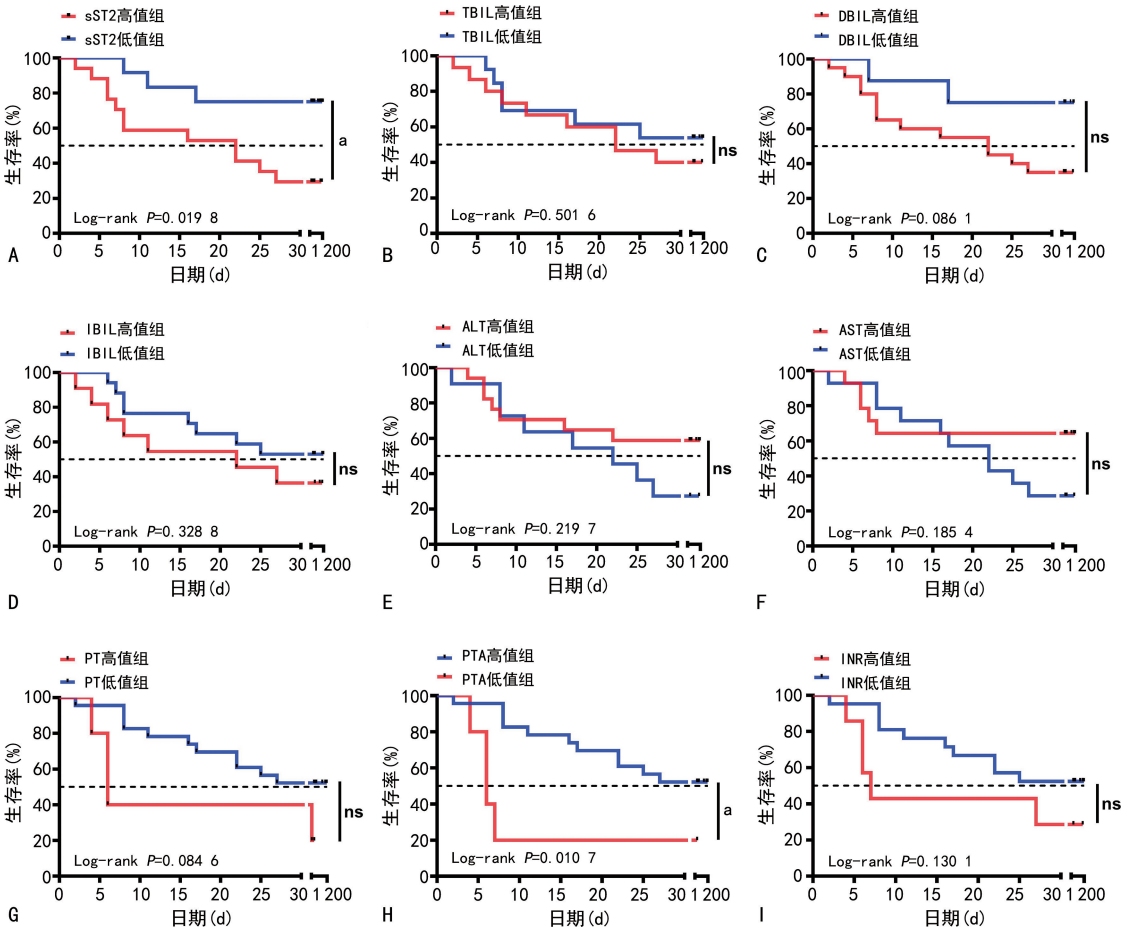


图 1 各组血清 sST2 水平比较

2.3 单个指标在 ALSS 治疗前预测 ACLF 患者 ALSS 治疗结局的效能 结果显示, sST2 在 ALSS 治疗前预测 HBV-ACLF 患者治疗结局的曲线下面积 (AUC) 为 0.643, 高于肝功能代谢指标 TBIL、DBIL、IBIL、ALT、AST 和凝血功能指标 PT、PTA、INR, 同时炎症相关指标 IL-2、IL-12、IL-17、IFN-γ 的 AUC 均

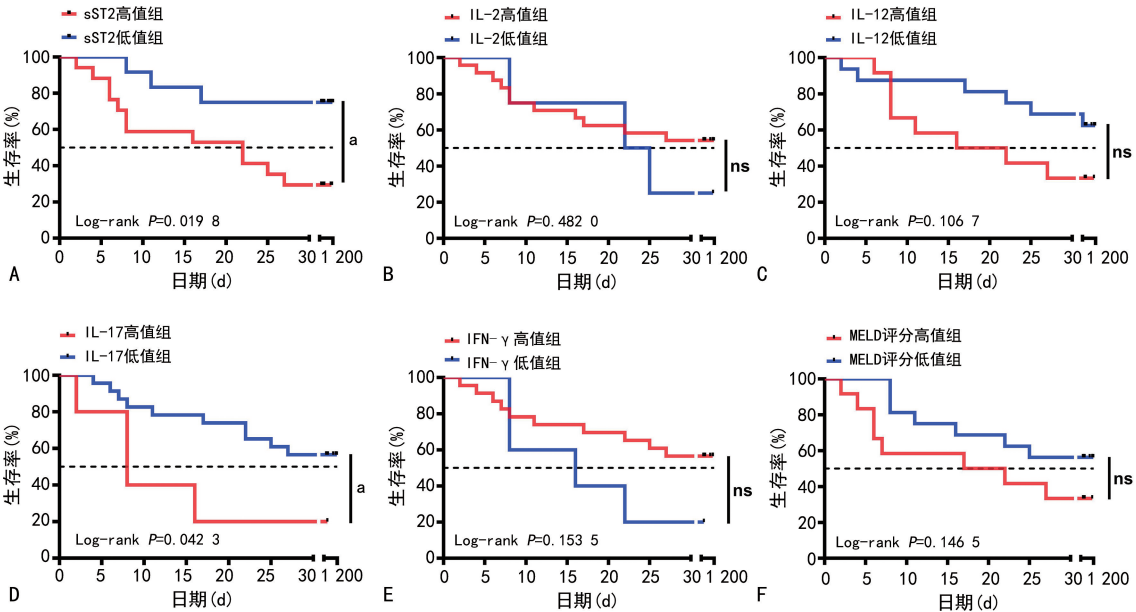
0.010 7、0.042 3),而其他指标高低值组在 30 d 生存率上比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见

图 2、3。



注:A~I 分别为 sST2、TBIL、DBIL、IBIL、ALT、AST、PT、PTA、INR 相应高低值组比较的生存曲线图;^a $P<0.05$;ns 为 $P>0.05$ 。

图 2 血清 sST2、肝功能代谢、凝血功能相关指标相应高低值组比较的生存曲线图



注:A~F 分别为 sST2、IL-2、IL-12、IL-17、IFN- γ 及 MELD 评分相应高低值组比较的生存曲线图;^a $P<0.05$;ns 为 $P>0.05$ 。

图 3 血清 sST2、炎症相关指标及 MELD 评分相应高低值组比较的生存曲线图

2.5 多个指标联合在 ALSS 治疗前预测 ACLF 患者 ALSS 治疗结局的效能 由于单因素指标 ROC 曲线

分析的 AUC 预测患者结局较弱,sST2、MELD 评分联合临床相关指标检测结果表明,sST2、MELD 评分

联合 IL-12 的 AUC 为 0.775,对预测患者预后具有相对较高的价值,见表 3。

表 3 多个指标联合在 ALSS 治疗前预测 ACLF 患者 ALSS 治疗结局的效能

项目	AUC(95%CI)	P
sST2+MELD+TBIL	0.593(0.375~0.812)	0.409
sST2+MELD+DBIL	0.604(0.388~0.821)	0.357
sST2+MELD+IBIL	0.621(0.404~0.837)	0.286
sST2+MELD+ALT	0.632(0.417~0.847)	0.244
sST2+MELD+AST	0.626(0.412~0.841)	0.264
sST2+MELD+PT	0.604(0.387~0.822)	0.357
sST2+MELD+PTA	0.610(0.394~0.826)	0.332
sST2+MELD+INR	0.610(0.393~0.826)	0.332
sST2+MELD+IL-2	0.582(0.362~0.803)	0.467
sST2+MELD+IL-12	0.775(0.592~0.957)	0.015
sST2+MELD+IL-17	0.648(0.435~0.862)	0.190
sST2+MELD+IFN-γ	0.620(0.406~0.836)	0.286

3 讨 论

ACLF 是肝硬化或慢性肝病患者出现急性肝功能恶化乃至危及生命的临床综合征,使患者发生全身炎症反应、多器官功能衰竭等现象。研究表明,ACLF 的发病机制与病原体相关分子模式和损伤相关分子模式等导致的“细胞因子炎症风暴”密切相关^[12],而严重的免疫炎症反应是 ACLF 患者死亡的关键。然而,ACLF 的治疗缺乏特效药物和手段,主要为基于器官衰竭的支持性治疗、病因治疗和 ALSS 治疗。对于危重症的患者,ALSS 治疗或肝移植是最有效的治疗方法,可提供良好的长期预后。而 ALSS 已被证明可以将 ACLF 的短期病死率降低 30%,并将 ACLF 患者的长期生存率提高 50%^[13-15]。国际主要科学协会提出了有关 ACLF 不同严重程度的等级划分标准和预后评分,通过单一指标和评分模型对 ACLF 进行评价^[16]。研究发现一些临床指标水平对 ALSS 治疗后 ACLF 患者的病死率具有独立的预测价值^[17]。现研究阶段 ALSS 治疗的评价体系仍较为缺乏,需要寻找更灵敏、更特异的生物检测指标来进一步完善和简化体系。

近年来,IL-33/ST2 通路参与了肝脏疾病的发病机制,而越来越多的人建议将 sST2 作为预后的相关指标。然而,关于 IL-33/ST2 通路在 ACLF 方面的作用确切机制尚不清楚,部分观点颇具争议。sST2 水平在肝肾器官衰竭、免疫排斥反应、胃肠癌症、心血管疾病等方面与患者疾病的严重程度相关^[8]。YUAN 等^[18]在分析 HBV-ACLF 患者病程中发现,与慢性乙型肝炎组、ACLF 前期组比较,血清 sST2 水平在 ACLF 组是最高的,联合多项生物学指标可用于评估

患者肝脏复发的病程进展和病死率,而高水平的血清 sST2 与生存率呈负相关,并且治疗后 sST2 水平降低,患者出现好转,生存时间延长,因此,建议可将 sST2 作为预测患者生存时间的重要指标^[19]。研究者对血清 sST2 进行检测时发现其在急性肝衰竭^[20]、ACLF^[21]患者中水平升高,尽管其配体 IL-33 时常由于半衰期短、表达微弱难以检测^[22],但 sST2 仍在 ACLF 患者中保持较高水平,似乎与疾病严重程度保持一致,提示 sST2 可作为判断疾病严重程度的重要指标,有助于区分急、慢性肝衰竭或监测疾病的进程。

本研究发现 HBV-ACLF 患者存在 sST2 水平升高的现象,进一步利用 ROC 曲线区分 sST2 高低值组发现,当 HBV-ACLF 患者 ALSS 治疗前血清 sST2 水平≤312 500 pg/mL 时,其患者疗效好于血清 sST2 水平>312 500 pg/mL 的患者,提示 sST2 与 ALSS 的疗效存在相关性,同时生存分析曲线结果显示,sST2 高值组和低值组生存率有明显差异(Log-rank P=0.019 8)。于是,进一步通过多指标联合检测分析发现,sST2、MELD 评分联合炎症相关指标 IL-12 具有较高的预测价值,其 AUC 为 0.775,明显高于其他指标联合检测结果,为预测 ALSS 治疗的疗效提供了更准确、更灵敏、更早期的生物学指标和预测模型。

然而,由于本研究样本量较小,未能观察整个病程中血清 sST2 的水平变化,需要加入更多的样本量进行更深入的研究,从而进一步完善 ALSS 治疗的评价体系,为提高 ACLF 患者的生存率提供实验室依据。

参考文献

[1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(1):38-44.

[2] MOREAU R,JALAN R,GINES P,et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis[J]. Gastroenterology,2013,144(7):1426-1437.

[3] SARIN S K,CHOUDHURY A,SHARMA M K,et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL):an update[J]. Hepatol Int,2019,13(4):353-390.

[4] ARROYO V,MOREAU R,JALAN R. Acute-on-chronic liver failure[J]. N Engl J Med,2020,382(22):2137-2145.

[5] CAYROL C,GIRARD J P. Interleukin-33 (IL-33): a nuclear cytokine from the IL-1 family[J]. Immunol Rev,2018,281(1):154-168.

[6] KOTSIUO O S,GOURGOULIANIS K I,ZAROGIAN-NIS S G. IL-33/ST2 axis in organ fibrosis[J]. Front Immunol,2018,9:2432.

[7] MARVIE P,LISBONNE M,L' HELGOUALC' H A,et

- al. Interleukin-33 overexpression is associated with liver fibrosis in mice and humans[J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14 (6b): 1726-1739.
- [8] GRIESEN AUER B, PACZESNY S. The ST2/IL-33 axis in immune cells during inflammatory diseases[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 475.
- [9] MOLOFSKY A B, SAVAGE A K, LOCKSLEY R M. Interleukin-33 in tissue homeostasis, injury, and inflammation[J]. *Immunity*, 2015, 42(6): 1005-1019.
- [10] VOLAREVIC V, MITROVIC M, MILOVANOVIC M, et al. Protective role of IL-33/ST2 axis in con a-induced hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(1): 26-33.
- [11] 徐小元, 丁惠国, 李文刚. 肝硬化诊治指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(11): 2408-2425.
- [12] ARROYO V, MOREAU R, KAMATH P S, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16041.
- [13] HEEMANN U, TREICHEL U, LOOCK J, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study [J]. *Hepatology*, 2002, 36(4 Pt 1): 949-958.
- [14] MITZNER S R, STANGE J, KLAMMT S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial[J]. *Liver Transpl*, 2000, 6(3): 277-286.
- [15] SHEN Y, WANG X L, WANG B, et al. Survival benefits with artificial liver support system for acute-on-chronic liver failure: a time series-based meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(3): e2506.
- [16] MOREAU R, GAO B, PAPP M, et al. Acute-on-chronic liver failure: a distinct clinical syndrome[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(1): S27-S35.
- [17] CHEN Y S, WU Z W, HE J Q, et al. The curative effect of ALSS on 1-month mortality in AOCLF patients after 72 to 120 hours [J]. *Int J Artif Organs*, 2007, 30(10): 906-914.
- [18] YUAN W, MEI X, ZHANG Y Y, et al. High expression of interleukin-33/ST2 predicts the progression and poor prognosis in chronic hepatitis B patients with hepatic flare [J]. *Am J Med Sci*, 2020, 360(6): 656-661.
- [19] JIANG S W, WANG P, XIANG X G, et al. Serum soluble ST2 is a promising prognostic biomarker in HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2017, 16(2): 181-188.
- [20] ROTH G A, ZIMMERMANN M, LUBSCZYK B A, et al. Up-regulation of interleukin 33 and soluble ST2 serum levels in liver failure[J]. *J Surg Res*, 2010, 163(2): e79-e83.
- [21] GAO S, HUAN S L, HAN L Y, et al. Overexpression of serum sST2 is associated with poor prognosis in acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39(3): 315-323.
- [22] LEI Z, MO Z, ZHU J, et al. Soluble ST2 plasma concentrations predict mortality in HBV-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 535938.

(收稿日期: 2023-04-02 修回日期: 2023-09-24)

(上接第 2867 页)

- [3] TANAYAPONG P, KUNA S T. Sleep disordered breathing as a cause and consequence of stroke: a review of pathophysiological and clinical relationships [J]. *Sleep Med Rev*, 2021, 59: 101499.
- [4] 王增武, 刘静, 李建军, 等. 中国血脂管理指南 (2023 年) [J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(3): 237-271.
- [5] LUO D G, LUO Y M, ZOU Y H, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol may predict the cardio-cerebrovascular risk in patients on maintenance hemodialysis [J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1): 159.
- [6] LIU J L, HE J, ZHANG C. Clinical significance and value of serum homocysteine and urine 11 dehydrothromboxane b2 combined with transferrin-specific peptide in the diagnosis of cerebral apoplexy [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 6130413.
- [7] FENG Y Y, KANG K, XUE Q Q, et al. Value of plasma homocysteine to predict stroke, cardiovascular diseases, and new-onset hypertension: a retrospective cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(34): e21541.
- [8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [9] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南 (2019) [J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(12): 994-1005.
- [10] BREA A, HERNÁNDEZ-MIJARES A, MILLÁN J, et al. Non-HDL cholesterol as a therapeutic goal [J]. *Clin Investig Arterioscler*, 2019, 31(2): 28-33.
- [11] 陈柯霖, 王艺, 刘竞争, 等. Hcy, CRP, sdLDL-C 及血脂相关指标在不同脑卒中患者血清中的表达及诊断价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(18): 2190-2193.
- [12] 赵爱明, 李秋艳, 霍剑. 脑出血与脑梗死患者 D-二聚体同型半胱氨酸和凝血功能指标变化的临床研究 [J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(17): 2948-2950.
- [13] ZHANG N, SHI F, LIANG H, et al. The feasibility of using Hcy, CRP, and Cys-C to analyze AMI patients' disease conditions and prognoses [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4): 2724-2730.
- [14] 李春景, 刘蕾, 吴薇, 等. 中青年发生缺血性脑卒中相关危险因素分析 [J]. *沈阳医学院学报*, 2023, 25(2): 203-206.
- [15] 张英杰, 赵波, 刘璇, 等. 同型半胱氨酸和血脂循环水平与动脉粥样硬化性缺血性脑卒中的相关性研究 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25(3): 306-311.

(收稿日期: 2023-06-05 修回日期: 2023-10-11)