

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.07.014

论著 · 临床

乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者血清 CXCL1、CXCL16 与肝衰竭分期及短期预后的关系研究

彭昱锦 杨琴 廖德超 严英 郎清



基金项目: 四川省卫生健康委员会科研课题普及应用项目(20PJ0311)

作者单位: 635000 四川省达州市中心医院肝病科

通信作者: 郎清, E-mail: 13320828633@163.com

【摘要】 目的 探讨乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者血清 C-X-C 基序趋化因子配体(CXCL)1、CXCL16 与肝衰竭分期及短期预后的关系。方法 选取 2018 年 1 月—2023 年 6 月达州市中心医院肝病科收治的 HBV-ACLF 患者 170 例纳入病例组,再根据肝衰竭分期分为早期亚组(71 例)、中期亚组(54 例)、晚期亚组(45 例),根据患者 90 d 预后分为死亡亚组(60 例)和存活亚组(110 例),另选取同期健康体检者 100 例纳入健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 CXCL1、CXCL16 水平;单因素及多因素 Logistic 回归分析 HBV-ACLF 患者死亡的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 CXCL1、CXCL16 和终末期肝病模型(MELD)评分对 HBV-ACLF 患者死亡的预测效能。结果 与健康对照组比较,病例组患者血清 CXCL1、CXCL16 水平显著升高($t/P = 30.816 / < 0.001$, $29.811 / < 0.001$);早期亚组、中期亚组、晚期亚组血清 CXCL1、CXCL16 水平依次升高($F/P = 317.656 / < 0.001$, $211.391 / < 0.001$);与存活亚组比较,死亡亚组患者血清 CXCL1、CXCL16 水平显著升高($t/P = 7.775 / < 0.001$, $7.137 / < 0.001$);肝衰竭分期晚期和 MELD 评分高、CXCL1 升高、CXCL16 升高为 HBV-ACLF 患者死亡的独立危险因素[OR(95% CI) = 5.069(1.322 ~ 19.441)、1.548(1.174 ~ 2.042)、1.914(1.162 ~ 3.153)、3.423(1.468 ~ 7.980)];血清 CXCL1、CXCL16 联合 MELD 评分预测 HBV-ACLF 患者死亡的 ROC 曲线下面积为 0.927,大于血清 CXCL1、CXCL16 和 MELD 评分单独预测的 0.786、0.781、0.784($Z = 4.594, 4.261, 4.288$, P 均 < 0.001)。结论 HBV-ACLF 患者血清 CXCL1、CXCL16 水平升高,与肝衰竭分期及短期不良预后有关,在 MELD 评分基础上联合血清 CXCL1、CXCL16 对 HBV-ACLF 患者短期预后进行预测具有较高的价值。

【关键词】 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭; C-X-C 基序趋化因子配体; 肝衰竭分期; 预后**【中图分类号】** R575.3; R512.6⁺2 **【文献标识码】** A

Relationship between serum CXCL1, CXCL16 and liver failure stage and short-term prognosis in patients with hepatitis B virus-acute-on-chronic liver failure Peng Yujin, Yang Qin, Liao Dechao, Yan Ying, Lang Qing. Department of Hepatic, Dazhou Central Hospital, Sichuan Province, Dazhou 635000, China

Funding program: Popularization and Application Project of Scientific Research Projects of Sichuan Provincial Health and Health Commission(20PJ0311)

Corresponding author: Lang Qing, E-mail: 13320828633@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum C-X-C motif chemokine ligand (CXCL) 1, CXCL16 and liver failure stage and short-term prognosis in patients with hepatitis B virus-acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF). **Methods** A total of 170 HBV-ACLF patients admitted to the Hepatology Department of Dazhou Central Hospital from January 2018 to June 2023 were included in the study group. According to the stages of liver failure, HBV-ACLF patients were divided into early subgroup (71 cases), middle subgroup (54 cases) and late subgroup (45 cases). According to the 90-day prognosis, the patients were divided into death subgroup (60 cases) and survival subgroup (110 cases), and another 100 healthy subjects were selected to be included in the control group. Serum CXCL1 and CXCL16 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The influencing factors of death in HBV-ACLF patients were analyzed by univariate and multivariate Logistic regression. The predictive effect of serum CXCL1, CXCL16, and model of end-stage liver disease (MELD) scores in HBV-ACLF patients was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** Compared with the control group, the serum CXCL1 and CXCL16 levels in the study group were significantly increased ($t/P = 30.$

816 , <0.001 , 29.811 , <0.001) . Serum CXCL1 and CXCL16 levels in early subgroup , middle subgroup and late subgroup were increased successively ($F/P = 317.656$, <0.001 , 211.391 , <0.001) . Compared with the survival subgroup , the serum CXCL1 and CXCL16 levels in the death subgroup were significantly increased ($t/P = 7.775$, <0.001 , 7.137 , <0.001) . Advanced stages of liver failure [$OR(95\% CI) = 5.069(1.322 - 19.441)$] , MELD score [$OR(95\% CI) = 1.548(1.174 - 2.042)$] , CXCL1 [$OR(95\% CI) = 1.914(1.162 - 3.153)$] , CXCL16 [$OR(95\% CI) = 3.423(1.468 - 7.980)$] elevation were independent risk factors for death in patients with HBV-ACLF. The area under the curve of serum CXCL1 and CXCL16 combined with MELD score predicted the death of HBV-ACLF patients was 0.927 , which was larger than 0.786 , 0.781 and 0.784 predicted by serum CXCL1 , CXCL16 and MELD score alone ($Z = 4.594$, 4.261 , 4.288 , all $P < 0.001$) .

Conclusion The levels of serum CXCL1 and CXCL16 in HBV-ACLF patients are increase , which are relate to liver failure stage and short-term poor prognosis , the combination of serum CXCL1 and CXCL16 on the basis of MELD score has a high value in predicting the short-term prognosis of HBV-ACLF patients.

【Key words】 Hepatitis B virus-acute-on-chronic liver failure; C-X-C motif chemokine ligand; Liver failure stage; Prognosis

乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus-acute-on-chronic liver failure ,HBV-ACLF) 是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus ,HBV) 感染所致的肝衰竭表现综合征 ,国内亚急性肝衰竭多为 HBV-ACLF^[1-2]。HBV-ACLF 病情进展迅速 ,90 d 病死率可达 30% 以上^[3]。研究表明 ,炎性反应在 HBV-ACLF 发生发展中扮演重要角色^[4]。C-X-C 基序趋化因子配体(C-X-C motif chemokine ligand ,CXCL) 1 是一种中性粒细胞趋化因子 ,能结合其受体介导中性粒细胞的募集和激活 ,协调中性粒细胞依赖性免疫促进炎症反应发生发展^[5]。有研究报道 ,CXCL1 在 ACLF 小鼠肝脏和血清中升高^[6]。CXCL16 是一种多功能趋化细胞因子 ,能结合其受体介导 T 细胞募集和激活 ,通过 T 细胞途径参与炎症反应发生发展^[7]。有学者报道 ,CXCL16 的基因多态性与 HBV 相关急性肝衰竭发生有关^[8] ,然而关于 HBV-ACLF 患者血清 CXCL1、CXCL16 与肝衰竭分期及短期预后的关系仍不清楚 ,本研究旨在为 HBV-ACLF 患者疾病进展及预后评估寻找可靠的指标 ,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 1 月—2023 年 6 月达州市中心医院肝病科收治的 HBV-ACLF 患者 170 例纳入病例组 ,男 100 例 ,女 70 例 ,年龄 30 ~ 64 (47.95 ± 6.68) 岁; HBV 感染时间 2 ~ 17 年 ,中位数 6.00 (4.00 9.00) 年; 疾病类型: 慢性乙型肝炎 27 例 ,乙型肝炎肝硬化 143 例; 合并糖尿病 28 例 ,高血压 18 例。另选取医院同期健康体检者 100 例纳入健康对照组 ,女 33 例 ,男 67 例 ,年龄 25 ~ 65 (47.51 ± 6.60) 岁。2 组性别和年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) ,具有可比性。本研究已经获得达州市中心医院伦理委员会的审批同意(17469) ,受试者或家属对本研究知情

同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②HBV 感染符合《慢性乙型肝炎基层诊疗指南(2020)》^[9] 诊断标准; ③ACLF 符合《肝衰竭诊治指南(2018 年版)》^[10] 诊断标准; ④有完整的临床资料。(2) 排除标准: ①哺乳期、妊娠期妇女; ②合并人类免疫缺陷性病毒、巨细胞病毒等其他病毒感染; ③恶性肿瘤; ④自身免疫性肝病或肝移植史; ⑤肝毒性物质、代谢异常等其他原因所致肝衰竭; ⑥血液系统疾病; ⑦急性肝衰竭、慢性肝衰竭; ⑧酒精性肝病、药物性肝损伤。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 CXCL1、CXCL16 水平检测: 采集 HBV-ACLF 患者治疗前和健康对照组体检时空腹肘静脉血 2 ml ,静置 2 h 离心留取血清 ,置于 -80℃ 冷藏器中保存备用。以双抗体酶联免疫吸附法检测血清 CXCL1 和 CXCL16 的水平 ,CXCL1 检测试剂盒购于美国 R&D 公司(批号: USKJ7749536) ,CXCL16 检测试剂盒购于武汉伊艾博科技股份有限公司(批号: HB20194325788)。

1.3.2 相关生化指标检测: 以全自动生化分析仪(Celercare M1 ,天津微纳芯科技股份有限公司) 检测血小板计数(PLT) 、白细胞计数(WBC) 、中性粒细胞/淋巴细胞计数比值(NLR) 、总胆红素(TBil) 、天门冬氨酸氨基转移酶(AST) 、丙氨酸氨基转移酶(ALT) 、纤维蛋白原(Fib) 、国际标准化比值(INR) 、凝血酶原活动度(PTA) 、HBV-脱氧核糖核酸(DNA) 载量、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg) 。

1.3.3 终末期肝病模型(MELD) 评分^[11]: 评分计算公式 = 3.8 × ln [胆红素(mg/dl)] + 11.2 × ln [国际标准化比值(INR)] + 9.6 × ln [肌酐(mg/dl)] + 6.4 × 病因(胆汁性或酒精性 0 ,其他 1) 。其分值小于 8 分提示

病情较好 $\beta \sim 14$ 分提示病情低危; $15 \sim 18$ 分提示病情中危; > 18 分提示病情高危。

1.3.4 肝衰竭分期和预后分组: HBV-ACLF 患者入院后根据《肝衰竭诊治指南(2018 年版)》^[10] 进行肝衰竭分期,其中早期亚组(71 例),中期亚组(54 例),晚期亚组(45 例)。所有患者均进行一般支持治疗(营养支持、感染预防、病情监护等)和对症治疗(抗病毒、护肝、抗炎、退黄、人工肝支持等)根据入院 90 d 内预后情况分为死亡亚组(60 例)和存活亚组(110 例)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 28.0 软件进行数据统计分析。计数资料以频数或率(%)表示,2 组比较行 χ^2 检验,等级资料采用 U 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组比较行 t 检验,多组比较行 F 检验,多重比较行 Bonferroni 修正;偏态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,2 组间比较采用 U 检验;多因素 Logistic 回归分析 HBV-ACLF 患者死亡的影响因素;受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估血清 CXCL1、CXCL16 和 MELD 评分对 HBV-ACLF 患者死亡的预测效能,DeLong 检验比较曲线下面积(area under the curve, AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康对照组及病例组血清 CXCL1、CXCL16 水平比较 与健康对照组比较,病例组血清 CXCL1、CXCL16 水平升高 ($P < 0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组及病例组血清 CXCL1、CXCL16 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 1 Comparison of serum CXCL1 and CXCL16 levels between healthy control group and case group

组别	例数	CXCL1	CXCL16
健康对照组	100	1.20 \pm 0.36	1.04 \pm 0.20
病例组	170	5.31 \pm 1.68	4.05 \pm 1.29
t 值		30.816	29.811
P 值		<0.001	<0.001

2.2 3 亚组 HBV-ACLF 患者血清 CXCL1、CXCL16 水平比较 早期亚组、中期亚组、晚期亚组血清 CXCL1、CXCL16 水平依次升高 ($P < 0.01$),见表 2。

2.3 存活亚组和死亡亚组 HBV-ACLF 患者在不同临床/病理特征中差异比较 170 例 HBV-ACLF 患者 90 d 死亡 60 例,病死率为 35.29% (60/170)。与存活亚组比较,死亡亚组肝衰竭中晚期、肝性脑病比例、上消化道出血比例、NLR、INR、MELD 评分、CXCL1、CXCL16 均升高 ($P < 0.01$),见表 3。

表 2 不同肝衰竭分期 HBV-ACLF 患者血清 CXCL1、CXCL16 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 2 Comparison of serum CXCL1 and CXCL16 levels in HBV-ACLF patients with different stages of liver failure

组别	例数	CXCL1	CXCL16
早期亚组	71	3.76 \pm 0.97	2.87 \pm 0.68
中期亚组	54	5.92 \pm 0.88	4.73 \pm 1.07
晚期亚组	45	7.02 \pm 1.03	5.11 \pm 0.60
F 值		317.656	211.391
P 值		<0.001	<0.001

2.4 Logistic 回归分析 HBV-ACLF 患者死亡的影响因素 以 HBV-ACLF 预后(死亡/存活 = 1/0) 为因变量,表 3 中 $P < 0.001$ 的项目[肝衰竭分期(早期/中期/晚期 = 1/2/3)、MELD 评分、CXCL1、CXCL16(连续变量均原值录入)] 为自变量,进行 Logistic 回归分析。结果显示:肝衰竭分期晚期和 MELD 评分、血清 CXCL1、CXCL16 升高为 HBV-ACLF 患者死亡的独立危险因素 (P 均 < 0.05),见表 4。

表 4 Logistic 回归分析 HBV-ACLF 患者死亡的影响因素

Tab. 4 Logistic regression analysis of influencing factors on mortality in HBV-ACLF patients

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
肝衰竭晚期	1.623	0.686	5.602	0.018	5.069	1.322 ~ 19.441
MELD 评分高	0.437	0.141	9.601	0.002	1.548	1.174 ~ 2.042
CXCL1 升高	0.649	0.255	6.495	0.011	1.914	1.162 ~ 3.153
CXCL16 升高	1.231	0.432	8.121	0.004	3.423	1.468 ~ 7.980

2.5 血清 CXCL1、CXCL16 和 MELD 评分对 HBV-ACLF 患者死亡的预测效能 绘制血清 CXCL1、CXCL16 和 MELD 评分预测 HBV-ACLF 患者死亡的 ROC 曲线,并计算 AUC。结果显示:血清 CXCL1、CXCL16 联合 MELD 评分预测 HBV-ACLF 患者死亡的 AUC 为 0.927,大于血清 CXCL1、CXCL16 和 MELD 评分单独预测的 0.786、0.781、0.784 ($Z = 4.594、4.261、4.288$ P 均 < 0.001),见表 5、图 1。

表 5 血清 CXCL1、CXCL16 和 MELD 评分对 HBV-ACLF 患者死亡的预测效能

Tab. 5 Predictive efficacy of serum CXCL1, CXCL16, and MELD scores on mortality in HBV-ACLF patients

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
CXCL1	6.03 $\mu\text{g/L}$	0.786	0.717 ~ 0.845	0.617	0.800	0.417
CXCL16	4.98 $\mu\text{g/L}$	0.781	0.711 ~ 0.841	0.517	0.946	0.462
MELD 评分	25.55 分	0.784	0.715 ~ 0.844	0.567	0.891	0.458
三者联合		0.927	0.878 ~ 0.962	0.833	0.873	0.706

表 3 存活亚组与死亡亚组 HBV-ACLF 患者在不同临床/病理特征中差异比较

Tab. 3 Comparison of differences in clinical/pathological characteristics among HBV-ACLF patients in the survival subgroup and death subgroup

项 目		存活亚组 (n = 110)	死亡亚组 (n = 60)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别 [例(%)]	男	61 (55.45)	39 (65.00)	1.460	0.227
	女	49 (44.55)	21 (35.00)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)		47.58 \pm 5.99	48.63 \pm 7.80	0.909	0.366
HBV 感染时间 [M (Q ₁ , Q ₃), 年]		6.00 (3.00, 8.00)	6.00 (4.00, 10.00)	1.766	0.077
基础疾病 [例(%)]	糖尿病	14 (12.73)	14 (23.33)	3.174	0.075
	高血压	8 (7.27)	10 (16.67)		
	肝衰竭分期 [例(%)]	早期	69 (35.45)		
中期	30 (27.27)	24 (40.00)			
晚期	11 (10.00)	34 (56.67)			
疾病类型 [例(%)]	慢性乙型肝炎	17 (15.45)	10 (16.67)	0.043	0.836
	肝硬化	93 (84.55)	50 (83.33)		
HBV-DNA ($\bar{x} \pm s$, lg IU/ml)		4.26 \pm 1.50	3.94 \pm 1.39	1.376	0.171
HBeAg 阳性 [例(%)]		28 (25.45)	23 (38.33)	3.066	0.080
肝腹水 [例(%)]		47 (42.73)	35 (58.33)	3.787	0.052
肝性脑病 [例(%)]		11 (10.00)	18 (30.00)	11.162	0.001
上消化道出血 [例(%)]		4 (3.64)	11 (18.33)	10.424	0.001
PLT ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)		91.17 \pm 18.14	87.86 \pm 21.08	1.073	0.285
NLR ($\bar{x} \pm s$)		4.83 \pm 1.55	5.62 \pm 1.59	3.147	0.002
WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)		7.72 \pm 2.06	8.01 \pm 2.28	0.844	0.400
TBil ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)		321.96 \pm 99.43	364.96 \pm 180.48	1.712	0.091
AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)		246.85 \pm 79.35	248.16 \pm 81.58	0.102	0.919
ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)		247.96 \pm 81.95	256.27 \pm 84.26	0.626	0.532
Fib ($\bar{x} \pm s$, g/L)		1.25 \pm 0.23	1.19 \pm 0.38	1.117	0.267
INR ($\bar{x} \pm s$)		2.24 \pm 0.38	2.52 \pm 0.70	2.944	0.004
PTA [M ($\bar{x} \pm s$, %)]		30.03 \pm 8.32	28.42 \pm 7.51	1.247	0.214
MELD 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)		21.16 \pm 4.02	27.59 \pm 7.24	6.363	<0.001
CXCL1 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)		4.68 \pm 1.46	6.47 \pm 1.41	7.775	<0.001
CXCL16 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)		3.58 \pm 1.06	4.92 \pm 1.23	7.137	<0.001

注: HBV-DNA, 病毒载量; NLR, 中性粒细胞/淋巴细胞计数比值; TBil, 总胆红素; AST, 天门冬氨酸氨基转移酶; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; INR, 国际标准化比值; PTA, 凝血酶原活动度; MELD, 终末期肝病模型。

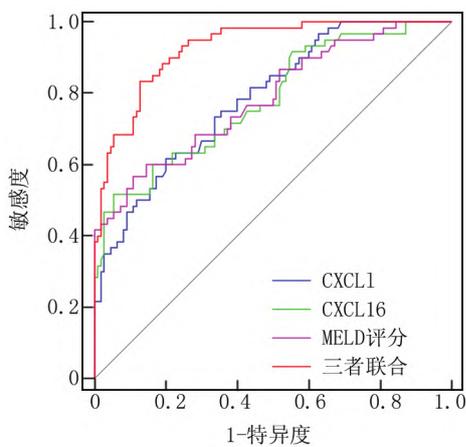


图 1 血清 CXCL1、CXCL16 和 MELD 评分预测 HBV-ACLF 患者死亡的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of serum CXCL1, CXCL16, and MELD scores predicting mortality in HBV-ACLF patients

3 讨论

HBV-ACLF 是由 HBV 感染因素(慢性乙型肝炎或肝硬化)导致的肝细胞坏死性病变,常表现为腹水、消化道出血、肝性脑病等,此类患者病情危重、进展迅速。目前缺乏针对性的特效内科治疗手段,肝移植是其唯一治愈手段,但受肝源和费用的限制,导致 HBV-ACLF 患者整体预后极差^[12-13]。及早评估 HBV-ACLF 患者肝衰竭分期及预后,对早期采取有效干预措施逆转肝功能损伤,降低患者病死率非常重要。虽然目前已有多种评分系统被用于 HBV-ACLF 患者的预后评估,如 MELD 评分、MELD-血清钠评分、Child-Pugh 改良评分等,但该类评分操作复杂、主观性强、准确度较差^[14]。血清学检测具有取材简便、价廉、受外界因素影响小和能真实反映机体生理情况等优势,寻找与 HBV-ACLF 患者预后相关的血清标志物是临床研究的热点。

过度炎症反应是 HBV-ACLF 发生发展的重要原

因 HBV 作为嗜肝 DNA 病毒侵入肝细胞后可依靠自身多种蛋白成分启动机体免疫应答, 激活炎性因子以损伤肝细胞, 随着炎性反应持续增强, 能加剧肝损害促进 HBV-ACLF 发生发展^[4]。中性粒细胞是先天免疫系统激活的标志, 在维持体内免疫与炎性反应平衡中发挥至关重要的作用, 异常活化的中性粒细胞可引起过度炎性反应, 导致肝损伤^[15]。CXCL1 是主要由中性粒细胞、巨噬细胞和上皮细胞表达的一种对中性粒细胞具有强烈趋化活性的趋化因子, 又称中性粒细胞激活蛋白, 能结合其唯一受体 C-X-C 基序趋化因子受体 (C-X-C motif chemokine receptor, CXCR) 2, 激活和募集中性粒细胞并诱导中性粒细胞迁移, 进而在宿主免疫应答中发挥关键作用^[5]。实验报道^[16], CXCL1 在 HBV 感染小鼠血清中升高。刀豆蛋白诱导的严重急性肝损伤小鼠中, 敲低 CXCL1 能减少肝脏中性粒细胞浸润, 进而抑制肝脏炎性反应损伤^[17]。结肠炎诱导的肝炎大鼠模型中, 肝脏中 CXCL1 表达上调伴随中性粒细胞大量募集和浸润, 抑制 CXCL1 表达可以减少中性粒细胞活化显著减轻肝损伤^[18]。这些研究表明, CXCL1 介导的中性粒细胞活化与肝损伤密切相关。有学者通过转录组测序技术发现^[19], CXCL1 是急性肝衰竭过程中关键的免疫相关基因之一, 因此推测血清 CXCL1 可能与 HBV-ACLF 患者发病有关。本研究结果显示, HBV-ACLF 患者血清 CXCL1 水平升高, 并随着肝衰竭分期增加而升高, 是 HBV-ACLF 患者死亡的独立危险因素, 说明血清 CXCL1 水平升高与肝衰竭进展和不良预后密切相关。究其原因, CXCL1 作为重要的中性粒细胞趋化因子, 能结合 CXCL2 募集大量的中性粒细胞迁移至肝脏, 浸润肝脏并通过炎性反应加剧肝脏损伤, 进而导致分期增加和预后不良。基础实验也表明, 敲低 CXCL1 能减少 ACLF 小鼠肝脏中性粒细胞浸润, 进而降低炎性因子表达和肝细胞凋亡, 从而改善肝损伤^[3]。

T 细胞是适应性免疫系统激活的标志, 在免疫应答和炎性反应中起着关键作用, T 细胞异常活化可增强炎性细胞免疫功能驱动炎性反应发展^[20]。CXCL16 是主要由肝细胞、成纤维细胞、单核细胞、树突状细胞、内皮细胞等表达的一种 T 细胞趋化因子, 能结合受体 CXCR6 激活细胞外调节蛋白激酶/丝裂原活化蛋白激酶-磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号轴, 诱导 T 细胞募集和趋化^[7]。既往研究指出, CXCL16 的基因多态性参与急性肝衰竭发生^[8]。慢性乙型肝炎中, 阻断 CXCL16 能降低肝脏中自然杀伤 T 细胞浸润, 减少肝脏炎性反应^[21]。敲低 CXCL16 抑制 CXCL16/CXCR6

信号传导能以组织依赖性方式减少肝脏中自然杀伤 T 细胞募集, 进而抑制非酒精性脂肪性肝病小鼠肝脏炎性细胞因子表达, 改善肝脏损伤^[22-23]。这些研究表明 CXCL16 介导的 T 细胞活化与肝损伤密切相关。有学者报道^[24], 血清 CXCL16 水平升高与乙型病毒性肝炎患者肝损害加重有关, 但关于血清 CXCL16 与 HBV-ACLF 患者肝衰竭进展及预后的关系尚未可知。本研究结果显示, HBV-ACLF 患者血清 CXCL16 水平升高, 并随着肝衰竭分期增加而升高, 是 HBV-ACLF 患者死亡的独立危险因素, 说明血清 CXCL16 水平升高与肝衰竭进展及不良预后密切相关。究其原因, CXCL16 能结合 CXCR6 趋化大量 T 细胞迁移至肝脏并浸润, 异常活化的 T 细胞导致肝脏炎性反应持续增强, 诱导肝细胞凋亡而导致分期增加和预后不良^[20], 同时 CXCL16/CXCR6 还能诱导肝星状细胞迁移、活化, 促进 HBV-ACLF 患者肝纤维化, 影响肝组织修复, 进而影响疾病进展和预后^[25-26]。

本研究结果还发现, 除 MELD 评分外, 肝衰竭分期晚期的 HBV-ACLF 患者死亡风险更高, 考虑原因, 肝衰竭晚期的 HBV-ACLF 患者病情更加危急, 因此死亡风险更高。这与贾学友等^[27]报道一致, 但该研究将凝血五项纳入预后不良研究, 与本研究侧重点不同。ROC 曲线显示, 血清 CXCL1、CXCL16 联合 MELD 评分预测 HBV-ACLF 患者死亡的 AUC 为 0.927, 大于血清 CXCL1、CXCL16 和 MELD 评分单独预测的 0.786、0.781、0.784。提示血清 CXCL1、CXCL16 水平有助于 HBV-ACLF 患者短期预后的预测, 并可以在传统 MELD 评分的基础上进一步提升对 HBV-ACLF 患者预后的预测价值。

综上所述, 血清 CXCL1、CXCL16 水平升高与 HBV-ACLF 患者肝衰竭分期进展及短期不良预后密切相关, 在 MELD 评分基础上联合血清 CXCL1、CXCL16 水平预测 HBV-ACLF 患者短期预后的价值较高, 但本研究仍存在样本量较少和随访时间较短等不足, 还需进一步扩大样本量和延长随访时间, 验证血清 CXCL1、CXCL16 水平应用于 HBV-ACLF 患者的临床价值。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

彭昱锦: 设计研究方案, 论文撰写, 论文修改; 杨琴: 实施研究过程, 资料搜集整理; 廖德超、严英: 收集数据, 统计学处理; 郎清: 提出研究思路, 分析试验数据, 论文终审

参考文献

- [1] Liu Z, Lin C, Mao X, et al. Changing prevalence of chronic hepatitis B virus infection in China between 1973 and 2021: A systematic literature review and meta-analysis of 3740 studies and 231 million

- people[J]. Gut ,2023 ,72(12) : 2354-2363. DOI: 10. 1136/gutjnl-2023-330691.
- [2] 尼亚孜艾力·萨伊提,全斌,李倩. 乙肝病毒再激活致 Rh 血型阴性患者肝功能衰竭 1 例[J]. 锦州医科大学学报 ,2023 ,44(2) : 90-93. DOI: 10. 13847/j. cnki. lnmu. 2023. 02. 022.
- [3] 柳梅,亓敏,丁雷,等. 血浆髓样细胞触发受体 2 联合终末期肝病模型评分对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者近期预后的预测价值[J]. 实用医学杂志 ,2022 ,38(4) : 473-478. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2022. 04. 015.
- [4] 李佳琪,李君. 慢加急性肝衰竭: 定义、诊断与发病机制[J]. 中华肝脏病杂志 ,2022 ,30(2) : 121-126. DOI: 10. 3760/cma. j. cn501113-20211027-00522.
- [5] Korbecki J ,Maruszewska A ,Bosiacki M ,et al. The potential importance of CXCL1 in the physiological state and in noncancer diseases of the cardiovascular system ,respiratory system and skin [J]. Int J Mol Sci ,2022 ,24(1) : 205. DOI: 10. 3390/ijms24010205.
- [6] Tang S ,Zhang J ,Zhang L ,et al. Knockdown of CXCL1 improves ACLF by reducing neutrophil recruitment to attenuate ROS production and hepatocyte apoptosis [J]. Hepatol Commun ,2023 ,7(10) : e0257. DOI: 10. 1097/HCG. 0000000000000257.
- [7] Korbecki J ,Bajdak-Rusinek K ,Kupnicka P ,et al. The role of CXCL16 in the pathogenesis of cancer and other diseases [J]. Int J Mol Sci ,2021 ,22(7) : 3490. DOI: 10. 3390/ijms22073490.
- [8] Ajmera V ,Huang H ,Dao D ,et al. Host genetic variant in CXCL16 may be associated with hepatitis B virus-related acute liver failure [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol ,2019 ,7(2) : 477-479. e4. DOI: 10. 1016/j. jcmgh. 2018. 09. 018.
- [9] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 慢性乙型肝炎基层诊疗指南(2020 年) [J]. 中华全科医师杂志 ,2021 ,20(2) : 137-149. DOI: 10. 3760/cma. j. cn114798-20201218-01262.
- [10] 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分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018 年版) [J]. 中华肝脏病杂志 ,2019 ,27(1) : 18-26. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2019. 01. 006.
- [11] Kamath PS ,Wiesner RH ,Malinchoc M ,et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease [J]. Hepatology ,2001 ,33(2) : 464-470. DOI: 10. 1053/jhep. 2001. 22172.
- [12] 郭鸿雁,王蕊,刘庆峰. HBV-ACLF 患者血清 CCK-18、miR-122 和 HMGA2 水平表达意义及预后影响因素分析[J]. 标记免疫分析与临床 ,2023 ,30(6) : 907-913. DOI: 10. 11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2023. 06. 002.
- [13] 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. DOI: 10. 13241/j. cnki. pmb. 2022. 11. 014.
- [14] 刘晶雪,李树臣. 不同评分模型对肝衰竭患者预后的预测能力及其研究进展[J]. 肝脏 ,2023 ,28(7) : 857-861. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-1704. 2023. 07. 029.
- [15] Wang Y ,Liu Y. Neutrophil-induced liver injury and interactions between neutrophils and liver sinusoidal endothelial cells [J]. Inflammation ,2021 ,44(4) : 1246-1262. DOI: 10. 1007/s10753-021-01442-x.
- [16] Lin J ,Li J ,Xie P ,et al. Hepatitis B virus middle surface antigen loss promotes clinical variant persistence in mouse models [J]. Virulence ,2021 ,12(1) : 2868-2882. DOI: 10. 1080/21505594. 2021. 1999130.
- [17] Matsuo S ,Nabekura T ,Matsuda K ,et al. DNAM-1 immunoreceptor protects mice from concanavalin a-induced acute liver injury by reducing neutrophil infiltration [J]. J Immunol ,2023 ,211(6) : 954-963. DOI: 10. 4049/jimmunol. 2200705.
- [18] Wang Y ,Zhang Y ,Liu Y ,et al. Gut-liver axis: liver sinusoidal endothelial cells function as the hepatic barrier in colitis-induced liver injury [J]. Front Cell Dev Biol ,2021 ,6(9) : 702890. DOI: 10. 3389/fcell. 2021. 702890.
- [19] Chen L ,Yuan L ,Yang J ,et al. Identification of key immune-related genes associated with LPS/D-GalN-induced acute liver failure in mice based on transcriptome sequencing [J]. Peer J ,2023 ,5(11) : e15241. DOI: 10. 7717/peerj. 15241.
- [20] Barili V ,Boni C ,Rossi M ,et al. Metabolic regulation of the HBV-specific T cell function [J]. Antiviral Res ,2021 ,185: 104989. DOI: 10. 1016/j. antiviral. 2020. 104989.
- [21] Wan Y ,Mao M ,Li M ,et al. Serum CXCL16: A new predictor of liver inflammation in patients with chronic hepatitis B [J]. J Viral Hepat ,2024 ,31(2) : 107-119. DOI: 10. 1111/jvh. 13905.
- [22] Zhu H ,Zhang Q ,Chen G. CXCR6 deficiency ameliorates ischemia-reperfusion injury by reducing the recruitment and cytokine production of hepatic NKT cells in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease [J]. Int Immunopharmacol ,2019 ,7(72) : 224-234. DOI: 10. 1016/j. intimp. 2019. 04. 021.
- [23] 秦浩,汪洋,魏金刚,等. 半量血浆置换联合双重血浆分子吸附系统对慢加急性肝衰竭患者炎症反应、免疫功能及肝功能的影响 [J]. 疑难病杂志 ,2020 ,19(5) : 485-489 ,509. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 05. 012.
- [24] 赵小丽,高鹏,刘俊华,等. 乙型病毒性肝炎患者血清炎症因子及趋化因子表达及意义 [J]. 天津医科大学学报 ,2018 ,24(2) : 152-155.
- [25] 叶倩男,赵长青,平键,等. 红景天苷调控 CXCL16 抗肝纤维化的机制研究 [J]. 中国中药杂志 ,2021 ,6(11) : 2865-2870. DOI: 10. 19540/j. cnki. cjcm. 20201224. 401.
- [26] 张蕾,贺建勋,范雪松,等. 抗凝血酶 III 活性联合 CLIF-C OFs 评分对 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者预后的评估价值 [J]. 疑难病杂志 ,2022 ,21(1) : 36-40 ,45. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 01. 007.
- [27] 贾学友,晋晓丽,戴进前. 基于 Cox 风险回归预测模型判断 HBV-ACLF 短期预后的价值 [J]. 中西医结合肝病杂志 ,2022 ,32(4) : 357-360. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-0264. 2022. 04. 018.

(收稿日期: 2024-03-17)