

• 论 著 •

血清 sTFR 联合 Bikunin 对 HBV-ACLF 患者近期预后的评估价值*

陶丰宝¹, 杨红园^{1△}, 刘金凤², 陈建红³

1. 潍坊市人民医院感染性疾病科, 山东潍坊 261000; 2. 潍坊高新区人民医院妇产科, 山东潍坊 261071; 3. 潍坊市人民医院肝胆胰医学中心, 山东潍坊 261000

摘要:目的 探讨血清可溶性转铁蛋白受体(sTFR)、尿胰蛋白酶抑制剂(Bikunin)对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者近期预后的评估价值。方法 收集 2019 年 1 月至 2022 年 12 月潍坊市人民医院收治的 103 例 HBV-ACLF 患者为 HBV-ACLF 组, 根据疾病进展分为早期组($n=46$)、中期组($n=34$)、晚期组($n=23$), 根据患者入院后 30 d 临床结局分为预后良好组($n=67$)和预后不良组($n=36$), 并收集同期 65 例慢性 HBV 感染患者作为慢性乙型肝炎组和 65 例健康志愿者作为对照组。收集各组研究对象入院时临床病历资料, 采用酶联免疫吸附试验检测血清 sTFR 和 Bikunin 水平, Spearman 秩相关分析血清 sTFR、Bikunin 与疾病进展的关系, 多因素 Logistic 回归分析 HBV-ACLF 患者短期预后不良的影响因素, 受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 sTFR、Bikunin 对预后的预测价值。结果 HBV-ACLF 组、慢性乙型肝炎组血清 sTFR、Bikunin 水平低于对照组, 且 HBV-ACLF 组低于慢性乙型肝炎组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。HBV-ACLF 组、慢性乙型肝炎组终末期肝病模型(MELD)评分高于对照组, 且 HBV-ACLF 组高于慢性乙型肝炎组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。与早期组比较, 中期组和晚期组血清 sTFR、Bikunin 水平降低, 且晚期组低于中期组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 中期组和晚期组 MELD 评分增加, 且晚期组高于中期组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。HBV-ACLF 患者血清 sTFR、Bikunin 与 MELD 评分相关($r_s=-0.638, -0.592, P<0.05$), 与病情严重程度相关($r_s=-0.722, -0.671, P<0.05$)。乙型肝炎病毒表面抗原升高、HBV DNA 定量升高、HBV-ACLF 中期和晚期、MELD 评分升高是 HBV-ACLF 患者短期预后不良的独立危险因素($OR>1, P<0.05$), 血清 sTFR 和 Bikunin 升高是 HBV-ACLF 患者短期预后不良的保护因素($OR<1, P<0.05$)。血清 sTFR、Bikunin 对短期预后不良均有一定预测价值, 联合预测价值大于单一指标($Z=2.139, 2.165, P<0.05$)。结论 HBV-ACLF 患者血清 sTFR、Bikunin 降低, 并与病情进展及短期预后密切相关, 早期联合检测可预测入院后 30 d 患者预后不良发生风险。

关键词: 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭; 慢性乙型肝炎病毒; 可溶性转铁蛋白受体; 尿胰蛋白酶抑制剂; 短期预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.21.006 中图法分类号:R512.62;R575.3
文章编号:1673-4130(2024)21-2588-07 文献标志码:A

Assessment value of serum sTFR combined with Bikunin on the short-term prognosis of patients with hepatitis B virus related acute on chronic liver failure*

TAO Fengbao¹, YANG Hongyuan^{1△}, LIU Jinfeng², CHEN Jianhong³

1. Department of Infectious Diseases, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong 261000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Weifang High-tech Zone People's Hospital, Weifang, Shandong 261071, China; 3. Hepatobiliary and Pancreatic Medical Center, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong 261000, China

Abstract: Objective To explore the value of serum soluble transferrin receptor (sTFR) and urinary trypsin inhibitor (Bikunin) in assessing the short-term prognosis of patients with hepatitis B virus related acute on chronic liver failure (HBV-ACLF). **Methods** A total of 103 patients with HBV-ACLF admitted to Weifang People's Hospital from January 2019 to December 2022 were collected as HBV-ACLF group, who were classified into early stage group ($n=46$), middle stage group ($n=34$) and late stage group ($n=23$) according to the disease progression, and classified into good prognosis group ($n=67$) and poor prognosis group ($n=36$)

* 基金项目: 山东省医药卫生计划项目(2020WS120)。
作者简介: 陶丰宝, 男, 主治医师, 主要从事传染性疾病方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: 18053688646@163.com。

according to clinical outcomes at 30 d after hospital admission. At the same time, 65 patients with chronic hepatitis B virus infection were selected as chronic hepatitis B group and 65 healthy volunteers were selected as control group were enrolled in the study. The clinical medical records of research objects were collected at the time of admission. Serum sTFR and Bikunin levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Spearman rank correlation analysis was performed to analyze the association between serum sTFR, Bikunin and disease progression. Multivariate Logistic regression analysis was performed to analyze factors affecting short-term poor prognosis of patients with HBV-ACLF. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the predictive value of serum sTFR and Bikunin on prognosis. **Results** Serum sTFR and Bikunin levels were lower in HBV-ACLF group and chronic hepatitis B group than those in control group, and those in HBV-ACLF group were lower than those in chronic hepatitis B group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score was higher in HBV-ACLF group and chronic hepatitis B group than that in control group, and that in HBV-ACLF group was higher than that in chronic hepatitis B group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with early stage group, serum sTFR and Bikunin levels decreased in middle stage group and late stage group, and those in late stage group were lower than those in middle stage group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). MELD score increased in middle stage group and late stage group, and that in late stage group was higher than that in middle stage group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Serum sTFR and Bikunin in HBV-ACLF patients were associated with MELD score ($r = -0.638, -0.592, P < 0.05$), which were also associated with severity of disease ($r_s = -0.722, -0.671, P < 0.05$). Elevated HBsAg, elevated quantitative HBV DNA, middle and late stages of HBV-ACLF and elevated MELD score were independent risk factors for poor short-term prognosis in patients with HBV-ACLF ($OR > 1, P < 0.05$), while elevated serum sTFR and Bikunin were protective factors for poor short-term prognosis in patients with HBV-ACLF ($OR < 1, P < 0.05$). Serum sTFR and Bikunin both had some predictive value for poor short-term prognosis, and the predictive value of the combination was greater than that of single indicator ($Z = 2.139, 2.165, P < 0.05$). **Conclusion** Serum sTFR and Bikunin levels are decreased in patients with HBV-ACLF, which are associated with disease progression and short-term prognosis. Early combined detection of two indicators could predict the risk of poor prognosis in patients with HBV-ACLF at 30 d after hospital admission.

Key words: hepatitis B virus related acute on chronic liver failure; chronic hepatitis B virus infection; soluble transferrin receptor; urinary trypsin inhibitor; short-term prognosis

乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭 (HBV-ACLF) 是由慢性 HBV 感染引起肝功能短期内出现急性或亚急性失代偿所致的终末期肝病, 该病进展快, 短期内可引起多器官功能衰竭, 病死率高^[1]。早期评估 HBV-ACLF 病情严重程度并预判患者短期内预后有助于临床制订精准治疗方案, 改善患者预后。终末期肝病模型 (MELD) 是评估肝病患者短期预后的常见指标, 但适用对象主要为酒精性肝病, 对评估 HBV-ACLF 短期预后的价值有待考证^[2]。可溶性转铁蛋白受体 (sTFR) 是一种由转铁蛋白受体经蛋白水解裂解后形成的跨膜糖蛋白, 肝细胞受损或肝脏炎症反应导致机体铁过载, 转铁蛋白受体 1 (TFR1) 降解速度加快且在细胞膜上表达减少, 致使其降解产物 sTFR 水平降低^[3], 有研究显示, 乙型肝炎患者血清 sTFR 表达下调, 并与病情严重程度密切相关^[4]。HBV-ACLF 患者肝功能受损严重, 肝脏无法正常调控体内铁代谢而致铁过度积聚, 但是 sTFR 与该疾病关系的报道尚不多见。尿胰蛋白酶抑制剂 (Bikunin) 是从人体尿液中提炼得到的糖蛋白, 属于丝氨酸蛋白

酶抑制剂, 可抑制多种丝氨酸蛋白酶活性, Bikunin 还具有抗炎功能, 通过抑制炎症细胞因子活性可减轻炎症反应对细胞的损伤, 通过降低炎症因子水平并减少氧自由基释放可保护肝脏免受缺血再灌注损伤^[5]。免疫损伤和炎症反应贯穿 HBV-ACLF 疾病进展全过程^[6], Bikunin 在其中扮演什么角色尚未见报道。本研究旨在探讨血清 sTFR、Bikunin 在 HBV-ACLF 患者中的水平及两指标联合检测对短期预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2022 年 12 月潍坊市人民医院 (下称本院) 收治的 103 例确诊为 HBV-ACLF 患者 (HBV-ACLF 组) 为研究对象, 其中男 62 例、女 41 例; 年龄 46~75 岁, 平均 (61.38 ± 10.29) 岁; 体重指数 (BMI) 21~25 kg/m², 平均 (23.04 ± 2.35) kg/m²。所有患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版)》^[7] 和《肝衰竭诊治指南 (2018 年版)》^[8]。纳入标准: (1) 符合 HBV-ACLF 诊断标准; (2) 年龄 ≥ 18 岁。排除标准: (1) 心、肾等重要脏器功能不全患者; (2) 妊娠期及哺乳期的女性患者; (3) 甲、

丙、丁型肝炎病毒感染所致肝衰竭患者；(4)急、慢性炎症反应性疾病患者及自身免疫性疾病患者；(5)脂肪肝、酒精肝等肝病患者；(6)恶性肿瘤患者及精神病患者；(7)其他可能影响本研究结果的疾病。

并分别随机选取同期本院收治的 65 例性别、年龄与 HBV-ACLF 组相近的慢性 HBV 感染患者为慢性乙型肝炎组,65 例健康志愿者为对照组。慢性乙型肝炎组患者均经 HBV 血清标记物检查确诊,并符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》^[7] 诊断标准,所有患者排除标准与 HBV-ACLF 相同。健康志愿者无任何基础疾病,近期末服用任何治疗药物。慢性乙型肝炎组男 37 例、女 28 例;年龄 49~76 岁,平均(62.14±11.38)岁;BMI 21~25 kg/m²,平均(22.79±2.21) kg/m²;根据疾病进展分为早期组(*n*=46)、中期组(*n*=34)、晚期组(*n*=23)。对照组男 35 例、女 30 例;年龄 47~75 岁,平均(62.05±10.92)岁;BMI 21~25 kg/m²,平均(22.94±2.10) kg/m²。3 组性别构成比、年龄及 BMI 比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。所有研究对象均签署知情同意书,本研究符合《赫尔辛基宣言》,并得到医院伦理委员会的批准(KYLL20240313-3)。

1.2 方法

1.2.1 治疗和短期预后评估 所有 HBV-ACLF 患者入院后均接受规范治疗^[7-8],包括保肝、抗病毒、退黄、促肝细胞生长及免疫调节等。以入院时间为起点对患者进行随访,统计患者入院后 30 d 内预后情况,并分为预后良好组(*n*=67)和预后不良组(*n*=36),其中预后良好是指患者病情稳定或好转,已经达到出院标准等,预后不良是指患者死亡或者病情危重已经濒临死亡等。

1.2.2 血清 sTFR、Bikunin 水平检测 采集 HBV-ACLF 患者入院次日治疗前的空腹肘静脉血 4 mL,慢性乙型肝炎组和对照组于入院当日采集空腹肘静脉血,室温下静置 1 h,以 3 000 r/min 的转速离心 15 min,离心半径 12.5 cm,分离得到血清并保存在-80 ℃冰箱中,留待检测。采用酶联免疫吸附试验检测血清 sTFR、Bikunin 水平,检测仪器为 Epoch 酶标仪(美国 BioTek 公司),试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供。检测过程严格按照试剂盒上说明进行。

1.2.3 其他病历资料收集 采用自制调查问卷收集研究对象人口学资料和实验室指标。(1)人口学资料:性别、年龄、身高、体重等,以及并发症发生情况,包括感染、肝性脑病、消化道出血、腹水、肝硬化;(2)实验室指标:肝功能指标包括白蛋白、总胆红素、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、谷氨酰转移酶、碱性磷酸酶,血常规包括白细胞计数、红细胞计数、血小板计数,乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、HBV DNA 定量;(3)计算 MELD 评分^[9] [MELD 评

分=3.78×In 总胆红素+11.2×In 国际标准化比值+9.57×In 血肌酐+6.43×病因(酒精性或淤胆性=0,其他=1)]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,定量资料经正态性检验符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 描述,两组比较采用 *t* 检验,多组比较采用方差分析,两两比较采用 Dunnett-*t* 检验,资料不满足方差齐性则采用 Kruskal-Wallis 非参数检验,计数资料以例数或百分率描述,采用 χ^2 检验比较,Spearman 秩相关或者 Pearson 积矩相关分析血清 sTFR、Bikunin 与疾病严重程度、MELD 评分的相关性,多因素 Logistic 回归分析 HBV-ACLF 患者短期预后不良的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)评估血清 sTFR、Bikunin 对短期预后不良的预测价值,指标间 AUC 比较采用 *Z* 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 sTFR、Bikunin 水平及 MELD 评分比较 HBV-ACLF 组、慢性乙型肝炎组血清 sTFR、Bikunin 水平低于对照组,且 HBV-ACLF 组低于慢性乙型肝炎组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。HBV-ACLF 组、慢性乙型肝炎组 MELD 评分高于对照组,且 HBV-ACLF 组高于慢性乙型肝炎组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 各组血清 sTFR、Bikunin 水平及 MELD 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	sTFR (mg/L)	Bikunin (μg/mL)	MELD 评分 (分)
HBV-ACLF 组	103	0.91±0.30* [△]	7.39±3.57* [△]	59.67±16.21* [△]
慢性乙型肝炎组	65	1.05±0.32*	12.86±3.98*	34.34±11.76*
对照组	65	1.34±0.36	18.72±4.13	2.75±1.02
<i>F/Z</i>		35.422	174.623	98.382
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,**P*<0.05;与慢性乙型肝炎组比较,[△]*P*<0.05。

2.2 HBV-ACLF 不同严重程度患者血清 sTFR、Bikunin 水平及 MELD 评分比较 与早期组比较,中期组和晚期组血清 sTFR、Bikunin 水平降低,且晚期组低于中期组,差异有统计学意义(*P*<0.05);与早期组比较,中期组和晚期组 MELD 评分增加,且晚期组高于中期组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 血清 sTFR、Bikunin 与 MELD 评分、疾病严重程度的相关性 经 Pearson 积矩相关分析,HBV-ACLF 患者血清 sTFR、Bikunin 与 MELD 评分相关(*r*=-0.638,-0.592,*P*<0.05);经 Spearman 秩相关分析,血清 sTFR、Bikunin 与病情严重程度相关(*r_s*=-0.722,-0.671,*P*<0.05)。

2.4 预后良好组和预后不良组临床资料比较 与预

后良好组比较,预后不良组消化道出血和肝硬化比例更高、总胆红素水平降低、HBsAg 和 HBV DNA 定量水平升高、病情更严重、MELD 评分更高、血清 sTFR 和 Bikunin 水平降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.5 HBV-ACLF 患者短期预后不良影响因素分析 以 HBV-ACLF 患者短期是否发生预后不良为因变量(0=不发生,1=发生),表 3 中差异有统计学意义的变量为自变量($P<0.05$)构建多因素 Logistic 回归分析,筛选变量采用逐步回归法($\alpha_{\text{入}}=0.05, \alpha_{\text{出}}=0.10$),结果显示,HBsAg 升高、HBV DNA 定量升高、HBV-ACLF 中期和晚期、MELD 评分升高是 HBV-ACLF 患者短期预后不良的独立危险因素($OR>1, P<0.05$),血清 sTFR 和 Bikunin 升高是 HBV-ACLF 患者短期预后不良的保护因素($OR<1, P<0.05$)。见表 4。

2.6 血清 sTFR 联合 Bikunin 对短期预后不良的预测价值 以 HBV-ACLF 患者短期预后不良为阳性样

本,以预后良好为阴性样本绘制 ROC 曲线并计算 AUC,结果显示,血清 sTFR、Bikunin 对短期预后不良均有一定预测价值,AUC 分别为 0.824、0.826,两指标通过 Logistic 回归拟合获得返回预测概率 Logit (P),并将其作为检验变量进行分析,联合预测的 AUC 为 0.916,大于单一指标的预测价值($Z=2.139, 2.165, P<0.05$)。见表 5。

表 2 HBV-ACLF 不同严重程度患者血清 sTFR、Bikunin 水平及 MELD 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	sTFR (mg/L)	Bikunin (μg/mL)	MELD 评分 (分)
早期组	46	1.07±0.23	9.05±3.19	46.61±18.56
中期组	34	0.85±0.25 [*]	7.03±2.86 [*]	62.72±20.49 [*]
晚期组	23	0.69±0.26 ^{*△}	4.62±2.04 ^{*△}	81.29±21.03 ^{*△}
<i>F</i>		20.341	18.772	24.194
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与早期组比较,^{*} $P<0.05$;与中期组比较,[△] $P<0.05$ 。

表 3 比较预后良好组和预后不良组临床资料[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

指标	预后良好组($n=67$)	预后不良组($n=36$)	χ^2/t	<i>P</i>
性别			0.080	0.777
男	41(61.19)	21(58.33)		
女	26(38.81)	15(41.67)		
年龄(岁)	60.87±10.46	62.34±10.92	0.972	0.505
BMI(kg/m ²)	22.81±2.51	23.46±2.70	1.229	0.225
并发症				
感染	27(40.30)	19(52.78)	1.476	0.225
肝性脑病	18(26.87)	15(41.67)	2.356	0.125
消化道出血	33(49.25)	26(72.22)	5.049	0.025
腹水	21(31.34)	12(33.33)	0.043	0.836
肝硬化	15(22.39)	16(44.44)	5.415	0.020
白蛋白(g/L)	31.04±5.89	28.76±5.21	1.954	0.054
总胆红素(mg/dL)	16.29±3.11	12.04±2.56	7.023	<0.001
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	251.60±82.15	243.00±75.34	0.521	0.603
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	334.57±89.27	356.90±104.75	1.146	0.258
谷氨酰转移酶(U/L)	82.50±27.04	91.34±32.56	1.479	0.144
碱性磷酸酶(U/L)	138.22±37.16	145.93±43.58	0.940	0.347
白细胞计数($\times 10^9/L$)	7.09±1.61	7.25±1.97	0.459	0.655
红细胞计数($\times 10^9/L$)	3.96±0.52	4.17±0.61	1.843	0.069
血小板计数($\times 10^9/L$)	105.63±21.58	98.16±19.37	1.735	0.086
HBsAg	3.20±0.56	3.79±0.83	4.291	<0.001
HBV DNA 定量($\times 10^3/mL$)	4.12±1.43	4.90±1.65	2.509	0.014
病情严重程度			30.870	<0.001
早期	41(61.19)	5(13.89)		
中期	21(31.34)	13(36.11)		

续表 3 比较预后良好组和预后不良组临床资料[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

指标	预后良好组(<i>n</i> =67)	预后不良组(<i>n</i> =36)	χ^2/t	<i>P</i>
晚期	5(7.46)	18(50.00)		
MELD 评分(分)	49.46±10.50	78.65±13.72	12.064	<0.001
sTFR(mg/L)	0.99±0.29	0.75±0.27	4.103	<0.001
Bikunin(μg/mL)	9.06±3.14	4.28±2.55	7.841	<0.001

表 4 HBV-ACLF 患者短期预后不良影响因素的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	<i>SE</i> (β)	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
消化道出血	0.139	0.075	3.435	0.053	1.149	0.992~1.331
肝硬化	0.304	0.164	3.436	0.053	1.355	0.983~1.869
总胆红素	0.117	0.082	2.036	0.092	1.124	0.957~1.320
HBsAg	0.469	0.157	8.924	0.001	1.598	1.175~2.174
HBV DNA 定量	0.531	0.192	7.649	0.004	1.701	1.167~2.478
病情严重程度	—	—	56.087	<0.001	—	—
中期	0.258	0.056	21.226	<0.001	1.294	1.160~1.444
晚期	0.611	0.140	19.047	<0.001	1.842	1.400~2.424
MELD 评分	0.592	0.207	8.179	0.001	1.808	1.205~2.712
sTFR	−0.207	0.063	10.796	<0.001	0.813	0.719~0.920
Bikunin	−0.168	0.094	21.778	<0.001	0.845	0.788~0.907

注:—表示无数据。

表 5 血清 sTFR 联合 Bikunin 对短期预后不良的预测价值

指标	AUC	95% <i>CI</i>	截断值	灵敏度	特异度	约登指数
sTFR	0.824	0.752~0.896	0.82 mg/L	0.83	0.66	0.49
Bikunin	0.826	0.758~0.894	6.17 μg/mL	0.86	0.62	0.48
联合检测	0.916	0.866~0.965	—	0.92	0.82	0.74

注:—表示无数据。

3 讨 论

HBV-ACLF 伴有不同程度肝衰竭及其他器官系统衰竭,患者常因肝性脑病、感染及消化道出血等并发症而预后不良,90 d 内病死率高达 60%^[10]。早期预测预后有助于临床制订精准干预措施减轻肝功能损伤,逆转病情,降低病死率。MELD 可评估 HBV-ACLF 病情严重性及预后,评分越高预后越差,中国重型乙型肝炎研究组-慢加急性肝衰竭标准也是评估 HBV-ACLF 常见手段,但该标准基于多种因素对肝衰竭进行复杂评估,临床操作难度大^[11]。有研究显示,宿主与 HBV 相互作用产生免疫反应激活并活化多种免疫细胞,诱导机体释放大量炎性因子形成炎症级联反应是 HBV-ACLF 发生发展主要机制^[12]。寻找简单易得的血液生化指标辅助临床评估病情及预测预后有潜在价值。

sTFR 是在蛋白水解酶催化下由转铁蛋白分解形成的存在于细胞外的片段,通过胞饮作用把铁类物质运输到细胞内发挥生理作用。sTFR 是监测机体铁含量的敏感性指标,缺铁性贫血患者血清 sTFR 表达上

调,铁缺乏不仅可刺激铁调节蛋白与 mRNA 铁响应元件特异性结合后抑制 TFR1 翻译而增加 sTFR 合成,还可减慢 TFR1 降解速度并在细胞膜上表达增加,增加释放入血的 sTFR 水平^[13-14]。血清 sTFR 水平还与贫血严重程度呈正相关^[15]。乙型肝炎患者存在不同程度肝细胞受损和炎症反应,肝脏正常铁代谢紊乱,细胞内铁过度积聚出现铁过载,游离铁离子浓度增加,sTFR 合成受到抑制,因此,乙型肝炎患者血清 sTFR 水平异常降低^[16]。本研究结果显示血清 sTFR 水平降低参与了 HBV-ACLF 发生、发展。HBV-ACLF 感染侵犯肝脏,引起免疫系统剧烈炎症反应,激活淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等免疫细胞,释放大量炎性因子造成肝功能损伤,同时患者伴有明显肝衰竭,肝脏作为重要的铁代谢器官,肝功能受损导致肝脏无法存储和释放铁元素,造成机体铁代谢紊乱,干扰了转铁蛋白受体合成和表达,致使进入肝细胞的铁转运减少,导致血清 sTFR 水平降低^[17-19]。sTFR 还与 HBV-ACLF 患者病情严重程度呈正相关,提示通过早期检测血清 sTFR,可辅助临床

评估病情进程,进而指导临床制订治疗方案。

Bikunin 是由 146 个氨基酸残基组成的相对分子质量为 67×10^3 的硫酸软骨素蛋白多糖,具有多种生物学功能,可抑制丝氨酸蛋白酶及脂类水解酶活性,通过抑制中性粒细胞中弹性蛋白酶及组织蛋白 G 活性可保护肝细胞免受损伤。Bikunin 还具有抗炎作用,通过抑制炎性介质和细胞因子产生可阻止其与中性粒细胞相互作用,防止中性粒细胞激活以减少对机体组织的损伤。有研究显示,Bikunin 可抑制中性粒细胞弹力蛋白酶,减少细胞外信号调节蛋白激酶以及早期生长反应因子-1,抑制肿瘤坏死因子- α 而保护全身性炎症反应所致的急性肾损伤^[20]。Bikunin 通过抑制氧自由基的产生可阻断心肌顿抑因子等内源性休克因子生成,从而抑制肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 等炎症介质产生,阻止炎症因子与白细胞相互作用而改善微循环^[21]。Bikunin 还可调节重症结核患者细胞免疫而减轻机体炎症因子释放,改善患者预后^[22]。本研究发现 HBV-ACLF 患者血清 Bikunin 水平降低,可能是因为肝细胞是合成和释放 Bikunin 的主要靶器官,HBV-ACLF 损伤肝细胞导致其无法维持正常的 Bikunin 水平而使其降低,此外,炎症反应过度激活导致 Bikunin 被大量消耗,也会降低其水平。结果还发现,血清 Bikunin 与病情严重程度有关,提示早期监测该指标在机体中的水平可反映 HBV-ACLF 病情进程。

本研究还发现 sTfR 升高是短期预后不良的保护因素,即血清 sTfR 越低预示着肝功能损伤越严重恢复越差,血清 sTfR 水平降低打破机体铁代谢平衡,肝细胞内铁大量蓄积,损伤机体,导致患者预后不良,血清 sTfR 降低同时也预示着免疫调节功能下降,患者更易受到感染和炎症相关并发症影响,加重肝衰竭而影响预后,因此,促进血清 sTfR 表达上调可纠正机体铁代谢紊乱,调控免疫应答,保护肝功能,改善预后。Bikunin 升高是短期预后不良的保护因素,血清 Bikunin 水平越高则表明其对炎症反应的抑制能力越强,可以调节免疫细胞功能和活性,促使免疫系统激活与抑制处于动态平衡,有利于患者预后。绘制 ROC 曲线发现,血清 sTfR 和 Bikunin 对患者短期预后均有预测价值,AUC 分别为 0.824 和 0.826,但是特异度相对较低,联合检测对短期预后不良预测价值显著提高,尤其可以改善预测的特异度。说明构建两指标的联合预测模型可以显著改善对患者短期预后的预测价值,从而指导临床实践。

综上所述,HBV-ACLF 患者血清 sTfR 和 Bikunin 异常降低,两指标与病情进展及短期预后不良密切相关,早期联合检测构建的预测模型可有效预测患者短期预后,为临床评估患者预后提供了新的策略。由于本研究为单中心小样本研究,所得结论需扩大样本量开展前瞻性队列研究进一步验证。

参考文献

- [1] ZHANG S, YU J, RAO K, et al. Liver-derived extracellular vesicles from patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure impair hepatic regeneration by inhibiting on FGFR2 signaling via miR-218-5p [J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(4): 833-849.
- [2] 张文佳, 赵丽娟, 吴基洲. MELD、AARC、COSSH 评分系统对乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭 90 天预后的评估价值[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(4): 813-817.
- [3] TARANCON-DIEZ L, GENEBA T M, ROMAN-ENRY M, et al. Threshold ferritin concentrations reflecting early iron deficiency based on hepcidin and soluble transferrin receptor serum levels in patients with absolute iron deficiency[J]. *Nutrients*, 2022, 14(22): 4739.
- [4] 孙静芳, 续薇. HBV 感染患者血清铁代谢指标与肝损伤关系的探讨[J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(2): 249-252.
- [5] QIN G, WANG B, ZHANG G, et al. Bikunin: a promising prognostic biomarker for acute-on-chronic liver failure in patients with viral hepatitis B [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 5765-5775.
- [6] ZHANG Y, TAN W, WANG X, et al. Metabolic biomarkers significantly enhance the prediction of HBV-related ACLF occurrence and outcomes [J]. *J Hepatol*, 2023, 79(5): 1159-1171.
- [7] 王贵强, 王福生, 庄辉, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(12): 2648-2669.
- [8] 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.
- [9] 陈永泰, 许峰峰, 王明, 等. 终末期肝病模型评分及 MELD-Na 评分评估肝衰竭肝移植短期预后的对比观察[J/CD]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2020, 14(3): 195-199.
- [10] 海兰, 李凤. 血清 Beclin1 水平联合 PNI 对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者预后的预测价值[J]. *山东医药*, 2023, 63(28): 9-13.
- [11] 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.
- [12] ZHANG L, HU J, GOU C, et al. Serum interleukins as potential prognostic biomarkers in HBV-Related acute-on-chronic liver failure [J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 7794890.
- [13] 王娟, 韩利, 许娇, 等. 首发精神分裂症患者血清 sTfR、FGF22 水平与临床症状的关系及其诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(2): 224-228.
- [14] RATNANINGSIH T, SUKIRTO N W, WAHYUNINGSIH A T. Soluble transferrin receptor (sTfR) identifies iron deficiency anemia (IDA) in pulmonary tuberculosis patients [J]. *Acta Med Indones*, 2020, 52(4): 334-343.
- [15] TARANGO C, QUINN C T, AUGSBURGER B, et al. Iron status and burden of anemia in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa [J]. *Pediatr Dermatol*, 2023, 40(2): 288-293.

• 论 著 •

血清 lncRNA T342620 联合 AFP 对肝癌的诊断价值*

陈 敏^{1,2}, 张卫云², 徐宗琴², 肖 斌³, 刘娟子², 李 晓², 孙朝晖^{1,2,△}

1. 南方医科大学第一临床医学院, 广东广州 510515; 2. 中国人民解放军南部战区总医院检验科, 广东广州 510010; 3. 广州医科大学附属清远医院, 广东清远 511518

摘要:目的 探究肝癌患者血清长链非编码 RNA(lncRNA) T342620 的表达水平, 及其单独或联合甲胎蛋白(AFP)诊断肝癌的临床应用价值。方法 采用病例对照研究, 收集 2021 年 4 月至 2023 年 5 月在中国人民解放军南部战区总医院治疗的 69 例原发性肝癌患者(肝癌组)、32 例乙型肝炎患者(乙肝组)、20 例肝硬化患者(肝硬化组)、30 例原发性肝癌经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)术后患者(肝癌术后组)和同期进行体检的 50 例健康者(健康体检组)的血清, 提取血清总 RNA, 采用实时荧光定量 PCR 技术, 检测血清中 lncRNA T342620 的相对表达量; 结合患者临床诊疗资料, 分析其表达水平与病理特征和血清学相关指标的相关性; 运用受试者工作特征(ROC)曲线分析 lncRNA T342620 单独及联合 AFP 对肝癌诊断的特异度和灵敏度。根据 ROC 曲线下面积(AUC)判断诊断效能, 评估其在肝癌诊断中的应用价值。各组间比较采用 χ^2 检验, 相关性分析采用 Spearman 法。结果 lncRNA T342620 在肝癌组和肝癌术后组血清表达水平较健康体检组、乙肝组、肝硬化组高, 差异均具有统计学意义($P < 0.001$); 临床病理和血清学相关指标分析显示: 肿瘤越大, 血清 lncRNA-T342620 表达水平越高, 肝癌组血清 lncRNA T342620 表达水平与白蛋白(ALB)和白球比(A/G)呈负相关($P < 0.05$), 与 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)和 HBV-DNA 呈正相关($P < 0.05$), 肝癌术后组患者血清 lncRNA T342620 表达水平与总胆汁酸(TBA)呈正相关($P < 0.05$); ROC 曲线分析显示: 血清 lncRNA T342620 用于区别肝癌患者与健康者、乙肝和肝硬化患者时, 其灵敏度和特异度分别为 55.1% 和 94.1%, 具有较好的诊断价值; 和 AFP 联合检测时, 灵敏度和特异度分别为 91.3% 和 91.2%, 其灵敏度高于各单项指标诊断的灵敏度, 且联合检测诊断效能最高, AUC 为 0.954, 与 AFP 和 lncRNA-T342620 单独检测的 AUC(0.906、0.758)比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 血清 lncRNA T342620 有可能成为肝癌辅助诊断的新型血清分子标志物。

关键词: 肝癌; 长链非编码 RNA; 甲胎蛋白; 血清分子标志物; 实时荧光定量聚合酶链反应

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.21.007

中图法分类号: R735.7

文章编号: 1673-4130(2024)21-2594-06

文献标志码: A

Diagnostic value of serum lncRNA T342620 levels combined with AFP
for hepatocellular carcinoma*CHEN Min^{1,2}, ZHANG Weiyun², XU Zongqin², XIAO Bin³, LI Juanzi², LI Xiao², SUN Zhaohui^{1,2,△}

1. The First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China; 2. Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Southern Theatre Command of PLA, Guangzhou, Guangdong 510010, China; 3. Qingyuan Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Qingyuan, Guangdong 511518, China

Abstract: Objective To explore the expression level of serum long non-coding RNA (lncRNA) T342620 in patients with hepatocellular carcinoma(HCC) and the clinical value of single or combined detection with alpha-fetoprotein (AFP) for HCC. **Methods** Case-control studies were conducted. A total of 69 patients with primary hepatocellular carcinoma (HCC group), 32 patients with hepatitis B (hepatitis B group), 20 patients with liver cirrhosis (liver cirrhosis group), 30 patients after transcatheter hepatic arterial chemoembolization (TACE) for primary hepatocellular carcinoma (HCC postoperative group) and 50 healthy patients (health examination group) treated in the General Hospital of Southern Theatre Command of PLA from April 2021 to May 2023 were selected as the study objects. The serum total RNA was extracted and the relative expression level of lncRNA T342620 in serum was detected by real-time quantitative PCR. Combined with the clinical diagnosis and treatment data of patients, the correlation between its expression and pathological characteristics

* 基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目(B2022095); 广州市科技计划项目(202002030078)。

作者简介: 陈敏, 女, 技师, 主要从事肝癌血清分子诊断标志物研究。△ 通信作者, E-mail: zhaohui3@126.com。