

• 论 著 •

MELD 评分及血清 DcR3、RIPK3、hBD-1 水平对慢加急性肝衰竭患者预后的预测价值*

郭永木, 刘双平, 王丽惠, 苏亚勇[△]

中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院/厦门大学附属东南医院感染科, 福建漳州 363000

摘要:目的 探讨终末期肝病模型(MELD)评分及血清诱骗受体 3(DcR3)、受体相互作用蛋白激酶 3(RIPK3)、人 β -防御素-1(hBD-1)水平对慢加急性肝衰竭(ACLF)患者预后的预测价值。方法 选择 2017 年 6 月至 2020 年 1 月在该院接受治疗的 115 例 ACLF 患者(观察组)、80 例慢性乙型肝炎患者(肝炎组)及同期 80 例健康体检健康志愿者(对照组)作为研究对象。检测并比较 3 组血清 DcR3、RIPK3、hBD-1 水平。收集 ACLF 患者临床资料,根据入院 30 d 时 ACLF 患者生存情况将其分为死亡组(34 例)和存活组(81 例),比较两组的临床资料、MELD 评分及血清 DcR3、RIPK3、hBD-1 水平。采用多因素 Logistic 回归模型分析影响 ACLF 患者预后的危险因素,利用受试者工作特征(ROC)曲线分析 MELD 评分、DcR3、RIPK3、hBD-1 对 ACLF 患者预后的预测价值。结果 观察组血清 DcR3、RIPK3、hBD-1 水平高于肝炎组、对照组,肝炎组血清 DcR3、RIPK3、hBD-1 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。死亡组国际标准化比值、MELD 评分及血清总胆红素、DcR3、RIPK3、hBD-1 水平高于存活组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归模型分析结果显示,高 MELD 评分及高水平 DcR3、RIPK3、hBD-1 是 ACLF 患者死亡的独立危险因素($OR > 1, P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,MELD 评分、DcR3、RIPK3、hBD-1 单独和联合检测预测 ACLF 患者死亡的曲线下面积分别为 0.759、0.818、0.796、0.775、0.910。结论 高 MELD 评分及高水平 DcR3、RIPK3、hBD-1 是 ACLF 患者死亡的独立危险因素,可作为评估 ACLF 患者短期预后的参考指标。

关键词:诱骗受体 3; 受体相互作用蛋白激酶 3; 人 β -防御素-1; 慢加急性肝衰竭; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.15.003

中图法分类号:R575.3;R446.9

文章编号:1673-4130(2022)15-1802-05

文献标志码:A

Predictive value of MELD scores and serum levels of DcR3, RIPK3 and hBD-1 on prognosis of patients with chronic-on-acute liver failure*

GUO Yongmu, LIU Shuangping, WANG Lihui, SU Yaying[△]

Department of Infectious Diseases, the 909 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army/Southeast Hospital Affiliated to Xiamen University, Zhangzhou, Fujian 363000, China

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of model for end-stage liver disease (MELD) score and serum levels of decoy receptor 3 (DcR3), receptor-interacting protein kinase 3 (RIPK3) and human β -defensin-1 (hBD-1) on prognosis of patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF). **Methods** From June 2017 to January 2020, 115 patients with ACLF (the observation group) and 80 patients with chronic hepatitis B (the hepatitis group) who were treated in this hospital and 80 physical examination healthy volunteers (the control group) were selected as the research objects. The serum levels of DcR3, RIPK3 and hBD-1 were detected and compared among the three groups. The clinical data of ACLF patients were collected and divided into the death group (34 cases) and the survival group (81 cases) according to the survival of ACLF patients at 30 days after admission. The clinical data, MELD score and serum levels of DcR3, RIPK3 and hBD-1 were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression model was used to analyze the risk factors affecting the prognosis of ACLF patients, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of MELD score, DcR3, RIPK3 and hBD-1 on the prognosis of patients with ACLF. **Results** The serum levels of DcR3, RIPK3 and hBD-1 in the observation group were higher than those in the

* 基金项目:福建省自然科学基金项目(2019368)。

作者简介:郭永木,男,主治医师,主要从事肝病方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: mxjlx@163.com。

hepatitis group and the control group, and the serum levels of DcR3, RIPK3 and hBD-1 in the hepatitis group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The international normalized ratio, MELD score and serum levels of total bilirubin, DcR3, RIPK3 and hBD-1 in the death group were higher than those in the survival group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression model analysis showed that high MELD score and high levels of DcR3, RIPK3 and hBD-1 were independent risk factors for death in ACLF patients ($OR > 1, P < 0.05$). The ROC curve analysis results showed that the areas under the curve of MELD score, DcR3, RIPK3, hBD-1 alone and in combined detection to predict the death of ACLF patients were 0.759, 0.818, 0.796, 0.775 and 0.910, respectively. **Conclusion** High MELD score and high levels of DcR3, RIPK3 and hBD-1 are independent risk factors for death in patients with ACLF, and they can be used as reference indicators to evaluate the short-term prognosis of patients with ACLF.

Key words: Decoy receptor 3; receptor-interacting protein kinase 3; human β -defensin-1; acute-on-chronic liver failure; prognosis

慢加急性肝衰竭(ACLF)是临床上较为常见的危重症肝病,是在慢性原发性肝病的基础上由多种病因引起的肝细胞大量坏死所致的急性肝功能失代偿,并以黄疸、腹水、肝性脑病等为主要表现的临床综合征^[1]。据报道,ACLF 患者发病短期内的病死率高达 43.1%,比其他慢性肝病高 15 倍^[2]。诱骗受体 3(DcR3)是一种分泌型的蛋白,具有调节免疫功能及诱导血管生成等作用,并通过与凋亡相关因子(如 Fas)等蛋白分子配体相结合,介导肝细胞的凋亡过程。研究表明,DcR3 水平在慢性乙型肝炎患者中明显升高,且与患者病情进展密切相关^[3]。受体相互作用蛋白激酶 3(RIPK3)是程序性坏死中关键的蛋白质分子,可介导肝细胞的程序性坏死,并在乙型肝炎相关肝衰竭患者病情进展过程中起重要作用^[4]。 β -防御素家族在宿主防御病毒感染中发挥作用,研究发现,人 β -防御素-1(hBD-1)在慢性病毒性肝炎患者血清中表达水平明显升高,并在肝衰竭患者中过度表达^[5]。终末期肝病模型(MELD)评分是临床上评估肝病预后情况的一个完善的评分系统,对 ACLF 患者的预后较好的预测价值^[6]。DcR3、RIPK3、hBD-1 均在肝癌的发生、发展过程中起重要作用,但是,关于 DcR3、RIPK3、hBD-1 与 ACLF 患者病情及预后关系的报道较少。因此,本研究通过评估 ACLF 患者 MELD 评分并检测血清 DcR3、RIPK3、hBD-1 水平,分析这些指标对 ACLF 患者近期预后的预测价值,为患者临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 6 月至 2020 年 1 月在本院接受治疗的 115 例 ACLF 患者作为观察组,其中男 68 例,女 47 例;年龄 38~75 岁,平均 (59.47 ± 6.81) 岁;体质指数(BMI) $20 \sim 27 \text{ kg/m}^2$,平均 $(24.89 \pm 2.10) \text{ kg/m}^2$ 。选择同期 80 例慢性乙型肝炎患者作为肝炎组,其中男 46 例,女 34 例;年龄 30~76

岁,平均 (57.28 ± 9.36) 岁;BMI $21 \sim 27 \text{ kg/m}^2$,平均 $(24.16 \pm 1.75) \text{ kg/m}^2$ 。另选择同期本院 80 例体检健康志愿者作为对照组,其中男 40 例,女性 40 例;年龄 35~70 岁,平均 (56.92 ± 7.14) 岁;BMI $21 \sim 26 \text{ kg/m}^2$,平均 $(24.35 \pm 1.81) \text{ kg/m}^2$ 。3 组受试者性别、年龄、BMI 相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已通过医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)观察组均符合中华医学会感染病学分会及肝病学会制定的《肝衰竭诊疗指南(2018 版)》中 ACLF 诊断标准^[7];(2)观察组及肝炎组均有乙型肝炎病毒(HBV)感染病史;(3)年龄 > 18 岁;(4)患者及家属均签署知情同意书。排除标准:(1)甲、丙、丁型肝炎病毒感染性肝炎患者;(2)恶性肿瘤患者;(3)自身免疫性疾病、造血系统疾病患者;(4)严重心、肺、肾功能异常患者;(5)妊娠及哺乳期妇女;(6)严重精神疾病,不能配合研究者。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 ACLF 患者均给予营养支持、抗病毒、促进肝细胞生长、改善肝脏微循环和凝血功能、血液制品(人血清蛋白、新鲜血浆)及血浆置换等治疗。

1.3.2 血清 DcR3、RIPK3、hBD-1 水平检测 观察组、肝炎组于入院后 24 h 内,对照组于体检时抽取空腹外周静脉血 5 mL,以转速 3 000 r/min,离心半径 15 cm 离心 15 min,留取上清液,置于一 70 °C 冰箱保存待检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 DcR3、RIPK3、hBD-1 水平,DcR3 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,RIPK3 试剂盒购自南京海克尔生物科技有限公司,hBD-1 试剂盒上海沪鼎生物科技有限公司。检测操作严格按照试剂盒说明书要求的步骤进行。

1.3.3 临床资料收集 收集 ACLF 患者临床资料,包括吸烟史、饮酒史、慢性基础疾病(如高血压、冠心

病、糖尿病)、入院 24 h 内的实验室指标[总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、清蛋白(ALB)、国际标准化比值(INR)]及 MELD 评分等。根据入院 30 d 时 ACLF 患者生存情况分为死亡组(34 例)和存活组(81 例)。

1.4 统计学处理 应用 SPSS20.0 统计学软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;两组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归模型分析影响 ACLF 患者预后的危险因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析 MELD 评分、DcR3、RIPK3、hBD-1 对 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 对照组、肝炎组和观察组血清 DcR3、RIPK3、hBD-1 水平比较 观察组血清 DcR3、RIPK3、hBD-1 水平高于肝炎组、对照组,肝炎组血清 DcR3、RIPK3、hBD-1 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 对照组、肝炎组和观察组血清 DcR3、RIPK3、hBD-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	DcR3(ng/mL)	RIPK3(pg/mL)	hBD-1(ng/mL)
对照组	80	0.29±0.11	30.45±6.22	4.78±1.39
肝炎组	80	0.65±0.23 ^a	71.50±14.89 ^a	10.62±2.54 ^a
观察组	115	1.37±0.40 ^{ab}	169.82±29.13 ^{ab}	35.11±7.26 ^{ab}
<i>F</i>		31.867	176.695	92.501
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与肝炎组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 临床资料在死亡组和生存组间的比较 死亡组 TBIL、INR 高于生存组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而两组年龄、BMI、性别构成,有吸烟史、饮酒史、糖尿病、高血压、冠心病的患者比例及 ALT、AST、ALB 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 死亡组与生存组 MELD 评分及血清 DcR3、RIPK3、hBD-1 水平比较 死亡组 MELD 评分及血清 DcR3、RIPK3、hBD-1 水平高于生存组,差异均有统计

学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 影响 ACLF 患者预后的多因素 Logistic 回归模型分析 多因素 Logistic 回归模型分析结果显示,高 MELD 评分及高水平 DcR3、RIPK3、hBD-1 是 ACLF 患者死亡的独立危险因素($OR > 1, P < 0.05$),见表 4。

2.5 MELD 评分、DcR3、RIPK3、hBD-1 对 ACLF 患者预后的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,MELD 评分、DcR3、RIPK3、hBD-1 单独和联合检测预测 ACLF 患者死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.759、0.818、0.796、0.775、0.910。见表 5、图 1。

表 2 临床资料在死亡组和生存组间的比较($\bar{x} \pm s$ 或 *n*)

指标	死亡组 (<i>n</i> =34)	生存组 (<i>n</i> =81)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	61.25±6.39	58.72±9.11	0.314	0.706
BMI(kg/m ²)	24.45±1.76	25.07±2.18	0.203	0.811
性别			0.621	0.534
男	22	46		
女	12	35		
吸烟史			1.092	0.315
有	20	39		
无	14	42		
饮酒史			0.765	0.411
有	16	31		
无	18	50		
糖尿病			0.672	0.477
有	10	18		
无	24	63		
高血压			2.620	0.142
有	11	15		
无	23	66		
冠心病			1.292	0.263
有	7	10		
无	27	71		
TBIL(μ mol/L)	324.65±70.27	269.13±47.15	8.173	<0.001
ALT(U/L)	300.18±54.60	285.40±51.32	0.621	0.538
AST(U/L)	253.40±61.19	226.17±40.88	1.495	0.102
ALB(g/L)	31.79±2.85	33.52±3.41	0.910	0.326
INR	2.41±0.75	1.82±0.54	7.039	<0.001

表 3 死亡组与生存组 MELD 评分及血清 DcR3、RIPK3、hBD-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MELD 评分(分)	DcR3(ng/mL)	RIPK3(pg/mL)	hBD-1(ng/mL)
生存组	81	21.68±3.19	0.72±0.31	101.76±20.54	19.58±4.92
死亡组	34	27.15±6.02	2.89±1.05	331.95±62.81	72.10±15.33
<i>t</i>		8.669	15.681	19.493	21.702
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 影响 ACLF 患者预后的多因素 Logistic 回归模型分析

因素	β	P	OR	OR 的 95%CI
TBil	0.418	0.079	1.032	0.965~2.173
INR	0.370	0.115	1.148	0.901~1.812
MELD 评分	0.452	0.016	1.517	1.108~4.156
DcR3	0.296	0.008	2.025	1.437~6.320
RIPK3	0.311	0.001	1.369	1.052~3.814
hBD-1	0.509	0.001	2.114	1.378~5.026

表 5 MELD 评分、DcR3、RIPK3、hBD-1 对 ACLF 患者预后的预测价值

指标	cut-off 值	AUC	灵敏度	特异度
MELD 评分	26.12 分	0.759	0.776	0.693
DcR3	2.35 ng/mL	0.818	0.724	0.758
RIPK3	294.70 pg/mL	0.796	0.691	0.780
hBD-1	65.89 ng/mL	0.775	0.793	0.614
4 项指标联合	—	0.910	0.745	0.906

注：—表示无数据。

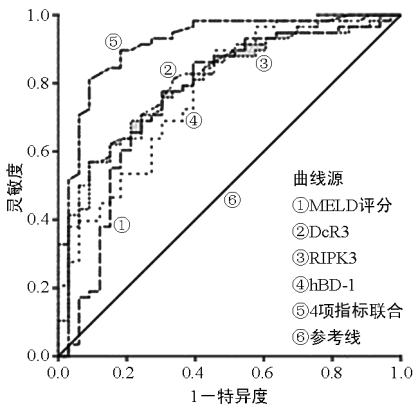


图 1 MELD 评分、DcR3、RIPK3、hBD-1 预测 ACLF 患者预后的 ROC 曲线

3 讨论

ACLF 是一种严重的急性肝功能失代偿，具有病情进展速度快、治疗困难、病死率高及预后差等特点。HBV 感染是我国 ACLF 主要病因，而 HBV 相关 ACLF 患者病死率高达 50%~90%^[8]。近年来，尽管肝移植、人工肝等治疗方法已不断完善，然而 ACLF 患者病死率仍很高。MELD 评分是临床上评估肝病预后最常用方法，但其易受生理波动或胆道梗阻等因素干扰，存在一定不足^[9]。因此，对 ACLF 患者预后进行准确评估，及时改进治疗方法，对患者预后改善尤为重要。

ACLF 的病理特征是肝细胞过度免疫反应导致大量肝细胞死亡，这种炎症反应不仅局限于肝脏，还会扩散到全身系统，导致全身炎症反应^[10]。DcR3 是

肿瘤坏死因子受体超家族成员之一，可调节机体的免疫反应，抑制细胞凋亡。研究表明 DcR3 作为癌基因参与 HBV 相关肝病的发生、发展^[11]。LIN 等^[12]报道外源性 DcR3 可减弱 Fas 配体诱导的暴发性肝损伤细胞凋亡并降低患者病死率。有研究发现，慢性肝病期间循环中 DcR3 水平升高，它与肝损伤的严重程度有关，且可作为肝纤维化严重程度及终末期肝病评估的重要指标^[13]。本研究发现，与肝炎组、对照组相比，观察组血清 DcR3 水平明显升高 ($P<0.05$)，说明血清 DcR3 水平升高与 ACLF 有关，与既往报道相一致^[12]。RIPK3 是 RIPK 家族中的成员，是坏死复合体的关键成分，可介导坏死性凋亡的发生，并在控制肝脏代谢、损伤、炎症、纤维化及致癌方面发挥重要作用。而坏死性凋亡参与炎症相关疾病的发病机制，并在动物模型肝损伤中起着至关重要的作用^[14]。肝细胞大量坏死及肝细胞再生障碍参与了 ACLF 发病过程^[15]。有研究发现，RIPK3 在脂肪性肝炎中水平明显升高，而 RIPK3 的诱导表达可促进肝细胞的坏死性凋亡^[16]。本研究发现，观察组血清 RIPK3 水平分别高于肝炎组、对照组，肝炎组血清 RIPK3 水平高于对照组，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)，提示 RIPK3 可通过介导肝细胞程序性坏死而参与肝病的病变过程，血清 RIPK3 水平升高与 ACLF 患者病情进展密切相关^[4]。HAN 等^[17]研究发现外周血单个核细胞中 RIPK3 mRNA 水平升高与 HBV 相关 ACLF 患者不良预后有关。hBD-1 是防御素的 6 种亚型之一，可参与机体适应性免疫反应，诱导细胞凋亡。有研究发现 hBD-1 表达降低可抑制慢性病毒性肝炎患者病情的进展^[18]。MANI 等^[19]报道称，与对照组相比，ACLF 患者血清 hBD-1 水平明显升高，血清 hBD-1 水平升高是 ACLF 患者死亡的独立预测因子。本研究也发现，ACLF 患者血清 hBD-1 水平明显高于肝炎组及对照组，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)，说明 ACLF 患者出现肝细胞受损时，大量 hBD-1 被释放入血，从而参与 ACLF 患者病情进展过程，这与既往报道相一致^[19]。

有研究显示，HBV ACLF 患者血清 RIPK3 水平明显升高，并与患者不良临床结果密切相关^[20]。LIN 等^[12]报道称，DcR3 水平在 ACLF 患者中呈高表达，其血清水平变化可预测 ACLF 患者的临床预后。本研究也发现，与生存组相比，死亡组 MELD 评分及血清 DcR3、RIPK3、hBD-1 水平均明显升高 ($P<0.05$)，表明 MELD 评分及血清 DcR3、RIPK3、hBD-1 水平变化与 ACLF 患者临床预后密切相关，与既往报道相似^[6,12,20]。ROC 曲线分析结果显示，MELD 评分、DcR3、RIPK3、hBD-1 联合检测预测 ACLF 患者死亡的 AUC 为 0.910，均高于这 4 项指标单独预测 ACLF

患者死亡的 AUC,提示 MELD 评分、DcR3、RIPK3、hBD-1 这 4 项指标联合检测对评估 ACLF 患者预后较高预测价值。MANI 等^[19]报道称,血清 hBD-1 水平升高对预测 ACLF 患者死亡有较高临床价值。多因素 Logistic 回归分析结果示,高水平 DcR3、RIPK3、hBD-1 是 ACLF 患者死亡的独立危险因素,说明入院时血清 DcR3、RIPK3、hBD-1 水平升高的 ACLF 患者,应高度警惕患者死亡风险,尽早采取干预措施,预防患者死亡。本研究存在一定的不足之处,如纳入样本量较小及单中心研究等,今后尚需进一步行大样本、多中心的前瞻性研究。

综上所述,MELD 评分及血清 DcR3、RIPK3、hBD-1 水平升高与 ACLF 患者不良预后有关,并对 ACLF 患者短期预后较高的预测价值。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 高飞,尹纪来,李浩,等. HBV 相关慢加急性肝衰竭患者血清 miRNA-130a 表达变化及其与病情严重程度和预后的相关性[J]. *山东医药*, 2018, 58(47): 65-67.
- [3] 曹辉,娄晓丽,侯彦强. DcR3 在慢性乙型肝炎患者中表达升高及其意义[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(11): 1466-1468.
- [4] 陈利文,闫蕾,曹竹君,等. RIPK3 介导肝细胞程序性坏死在乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭中的作用[J]. *肝脏*, 2018, 23(3): 214-216.
- [5] KALTSA G, BAMIAS G, SIAKAVELLAS S I, et al. Systemic levels of human β -defensin 1 are elevated in patients with cirrhosis[J]. *Ann Gastroenterol*, 2016, 29(1): 63-70.
- [6] 高心怡,陈丽,甘建和. MELD 评分联合血小板/白细胞比值对 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者预后的预测价值[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(5): 1070-1074.
- [7] 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.
- [8] WANG C, MA D Q, LUO S, et al. Incidence of infectious complications is associated with a high mortality in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(16): 2204-2216.
- [9] 张鸿,石新星,王林,等. 血清 IL-8 水平预测 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的临床研究[J]. *传染病信息*, 2020, 33(2): 136-139.
- [10] WU J, LIN S, WAN B, et al. Pyroptosis in liver disease: new insights into disease mechanisms[J]. *Aging Dis*, 2019, 10(5): 1094-1108.
- [11] 梁冬雨,侯彦强,娄晓丽. HBV 相关肝炎、肝硬化及肝癌患者 DcR3 的表达及其与 Fas 的关系[J]. *检验医学*, 2017, 32(3): 178-181.
- [12] LIN S, WU B, LIN Y, et al. Expression and clinical significance of decoy receptor 3 in acute-on-chronic liver failure[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 9145736.
- [13] BAMIAS G, GIZIS M, DELLADETSIMA I, et al. Elevated serum levels of the antiapoptotic protein decoy-receptor 3 are associated with advanced liver disease[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 2016: 2637010.
- [14] ROYCHOWDHURY S, MCMULLEN M R, PISANO S G, et al. Absence of receptor interacting protein kinase 3 prevents ethanol-induced liver injury [J]. *Hepatology*, 2013, 57(5): 1773-1783.
- [15] 蒋丽娜,赵景民. 肝衰竭的临床病理基础[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(9): 1916-1919.
- [16] 张梦迪,陈彩凤,段琪琪,等. RIPK3 在皮肤基底细胞癌中的表达及意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(17): 3105-3109.
- [17] HAN L, TENG Y, FAN Y, et al. Receptor-interacting protein kinase 3 (RIPK3) mRNA levels are elevated in blood mononuclear cells of patients with poor prognosis of acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2019, 247(4): 237-245.
- [18] LING Y M, CHEN J Y, GUO L, et al. β -defensin 1 expression in HCV infected liver/liver cancer: an important role in protecting HCV progression and liver cancer development[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13404.
- [19] MANI I, ALEXOPOULOU A, VASILIEVA L, et al. Human beta-defensin-1 is a highly predictive marker of mortality in patients with acute-on-chronic liver failure [J]. *Liver Int*, 2019, 39(2): 299-306.
- [20] CHEN L, CAO Z, YAN L, et al. Circulating receptor-interacting protein kinase 3 are increased in HBV patients with acute-on-chronic liver failure and are associated with clinical outcome[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 526.

(收稿日期:2021-08-09 修回日期:2022-05-29)