

# 血清甲胎蛋白水平对乙肝相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的评判作用分析

张磐, 杨爽, 周彧来

中南大学湘雅三医院, 湖南 长沙 410013

**摘要:** **目的** 研究血清甲胎蛋白 (serum alpha-fetoproteins, AFP) 与终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分的相关性及其在乙肝相关慢加急性肝衰竭患者预后评判中的作用。 **方法** 选取乙肝相关慢加急性肝衰竭患者 80 例, 检测其血清 AFP 并进行 MELD 评分, 分层比较两者与病死率的关系及其相关性。 **结果** MELD 评分与病死率之间呈正相关性 ( $r=0.939, P=0.006$ ); 血清 AFP 与 MELD 评分之间呈负相关性 ( $r=-0.261, P=0.038$ ); 血清 AFP 与病死率之间呈负相关性 ( $r=-0.983, P=0.003$ ); MELD<20 分和  $20 \leq \text{MELD} < 30$  分的患者血清 AFP 水平明显高于  $30 \leq \text{MELD} < 40$  分和  $\text{MELD} \geq 40$  分的患者, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。 **结论** 血清 AFP 对评判乙肝相关慢加急性肝衰竭患者的病情严重程度和预后具有一定的临床参考价值。

**关键词:** 甲胎蛋白; MELD 评分; 乙肝相关慢加急性肝衰竭; 预后

**中图分类号:** R512.6<sup>+</sup>2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2017)07-0875-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2017.07.033

## Role of serum alpha-fetoprotein level in the judgement of short-term prognoses of patients with hepatitis B virus associated acute-on-chronic liver failure

ZHANG Pan, YANG Shuang, ZHOU Yu-lai

The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410013, China

**Abstract:** **Objective** To explore the correlation between serum alpha-fetoprotein (AFP) and the model for end-stage liver disease (MELD) scoring system, and to study whether serum AFP can be used clinically as a sensitive and valuable biomarker predicting the short-term prognosis of hepatitis B virus associated acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF). **Methods** Eighty patients with HBV-ACLF were enrolled in this study. Serum AFP was detected, and MELD scores were evaluated. All the patients were divided into four groups according to their AFP levels and MELD scores, and then the relationship was analyzed between MELD scores and the fatality rate, between serum AFP and the fatality rate as well as between MELD scores and serum AFP accordingly. **Results** MELD scores were positively correlated with the fatality rate ( $r=0.939, P=0.006$ ). Serum AFP was negatively correlated with MELD scores ( $r=-0.261, P=0.038$ ) as well as with the fatality rate ( $r=-0.983, P=0.003$ ). Serum AFP levels of patients with MELD scores <20 or between 20 and 30 were significantly higher than those with MELD scores between 30 and 40 or  $\geq 40$ , and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum AFP may be a clinical referential biomarker for predicting the severity and short-term prognosis of the patients with HBV-ACLF.

**Key words:** AFP; MELD score; hepatitis B virus associated acute-on-chronic liver failure; prognosis

据统计,全世界每年有超过 140 万的患者死于病毒性肝炎<sup>[1]</sup>。2015 年我国报告的病毒性肝炎发病数多达 121 万,其中乙型病毒性肝炎占 76.6%,目前用于乙肝治疗费用甚至高于灾难性支出<sup>[2]</sup>。乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染后的乙肝相关慢加急性肝衰竭具有病程进展快、病情重、预后差、病死率高

等特点。目前乙肝相关慢加急性肝衰竭的治疗方案以综合治疗为主,但对其预后评判的研究仍处在探索水平。终末期肝病模型 (model for end stage liver disease, MELD) 评分作为判断终末期肝病患者的指标,同时用来预测肝移植术后和终末期肝病患者短期生存率已被大多数学者所认可。但在预测 1 年及更长时间生存情况时,其准确性欠佳。另外, MELD 评分尚未考虑到患者术前电解质紊乱、腹水、出血、肝性脑病等并发症对肝移植术后生存率的影响<sup>[3]</sup>。研究发现血清 AFP 与肝细胞再生有关,临床也观察到血清 AFP 较高的乙肝相关慢加急性肝衰竭患者预后相对较好。因此本文研

**基金项目:** 湖南省自然科学基金 (14JJ3043); 中南大学大学生自由探索项目 (ZY2015799)

**作者简介:** 张磐 (1974-), 女, 博士, 副主任医师, 研究方向: 病毒性肝炎及肝纤维化。

究了乙肝相关慢加急性肝衰竭患者血清 AFP 与 MELD 评分的相关性及血清 AFP 与患者病死率的关系,旨在探讨血清 AFP 在评估乙肝相关慢加急性肝衰竭病情严重程度及预后中的作用,期望为乙肝相关慢加急性肝衰竭患者预后的评判提供一定的参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2013 年 1 月-2015 年 12 月在中南大学湘雅三医院感染科住院治疗的乙肝相关慢加急性肝衰竭患者 80 例为研究对象,其中男性 64 例,女性 16 例,年龄 26~71 岁,平均 (39.6±4.3) 岁;选取标准:符合 2015 年版《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[4]</sup> 中乙肝相关慢加急性肝衰竭诊断标准。排除标准:(1) 合并 HBV 以外的其它病毒性肝炎;(2) 合并有代谢性肝病、酒精性肝病、药物性肝损伤、自身免疫性肝病、原发性肝癌及肝硬化。

1.2 观察指标 在同一时间段内 (不超过 3 d) 对患者采血检测,检测项目包括 AFP (放免法测定)、血常规、肝功能、肾功能、凝血功能、血清总胆红素、白蛋白等。MELD 计算公式:MELD 分值=3.8×ln(总胆红素 mg/dl)+11.2×ln(INR)+9.6×ln(肌酐 mg/dl)+6.4×病因学(胆汁淤积或酒精为 0,其他为 1)<sup>[5]</sup>。

1.3 预后 观察患者在整个住院期间直至 3 个月后的病情转归,病情好转出院或者稳定至 3 个月者归入生存组,病情恶化濒临死亡而自行出院经追踪确认死亡者和住院期间死亡者归入死亡组。生存组 48 例,死亡组 32 例。

1.4 治疗方法 采用内科综合疗法,包括抗病毒、护肝、退黄、促进肝细胞再生、调节免疫功能等,积极预防肝性脑病、上消化道出血、肝肾综合征及感染等并发症及合并症,相关支持对症处理。

1.5 统计学方法 采用 SPSS19.0 统计软件。计量资料用 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示,两组均数间比较采 *t* 检验,率的比较采用  $\chi^2$  检验,相关性用 Pearson 相关系数检验。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 乙肝相关慢加急性肝衰竭病情转归与 MELD 评分的关系 在 80 例患者中,10 分≤MELD<15 分 13 例,死亡 2 例 (15.38%);15 分≤MELD<20 分 25 例,死亡 2 例 (8.00%);20 分≤MELD<25 分 23 例,死亡 13 例 (56.52%);25 分≤MELD<30 分 11 例,死亡 7 例 (63.64%);MELD≥30 分 8 例,死亡 8 例 (100.00%)。MELD 评分与病死率的 Pearson 相关性系数为 0.939,

有统计学意义 ( $P=0.006$ ),MELD 评分与病死率之间呈显著的正相关性。见表 1。

表 1 MELD 评分与病死率的分布

MELD 评分	平均 MELD 评分( $\bar{x}\pm s$ )	总例数	死亡例数	病死率 (%)
10≤MELD<15	13.13±1.45	13	2	15.38
15≤MELD<20	17.59±1.65	25	2	8.00
20≤MELD<25	22.55±1.43	23	13	56.52
25≤MELD<30	27.36±1.54	11	7	63.64
MELD≥30	38.71±1.58	8	8	100.00

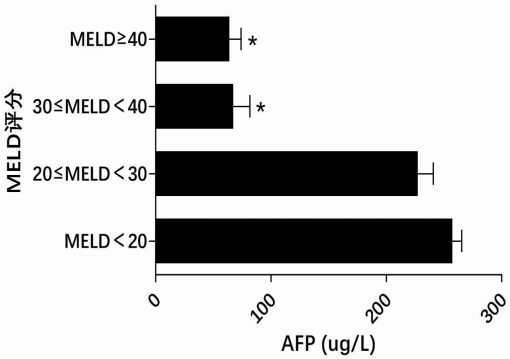
2.2 病情转归与 AFP 的关系 在 80 例患者中,AFP<100 μg/L 49 例,死亡 22 例 (45%);100 μg/L≤AFP<200 μg/L 10 例,死亡 4 例 (40%);200 μg/L≤AFP<300 μg/L 3 例,死亡 1 例 (33%);300 μg/L≤AFP<400 μg/L 7 例,死亡 2 例 (29%);AFP≥400 μg/L 11 例,死亡 3 例 (27%)。AFP 与病死率的 Pearson 相关性系数为-0.983,有统计学意义 ( $P=0.003$ ),AFP 与病死率之间呈显著的负相关性。见表 2。

表 2 AFP 与病死率的分布

AFP (μg/L)	平均 AFP ( $\bar{x}\pm s$ )	总例数	死亡例数	病死率 (%)
AFP<100	23.39±4.74	49	22	44.89
100≤AFP<200	146.12±26.92	10	4	40.00
200≤AFP<300	267.69±25.80	3	1	33.33
300≤AFP<400	335.28±27.79	7	2	28.57
AFP≥400	633.67±81.87	11	3	27.27

2.3 AFP 与 MELD 评分的关系 血清 AFP 与 MELD 评分的 Pearson 相关性系数为-0.261,有统计学意义 ( $P=0.038$ ),AFP 与 MELD 评分之间呈显著的负相关性。

2.4 MELD 评分分级与 AFP 水平的关系 MELD<20 分和 20 分≤MELD<30 分的患者血清 AFP 水平明显高于 30 分≤MELD<40 分和 MELD≥40 分的患者,差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见图 1。



\* MELD<20 分和 20 分≤MELD<30 分组血清 AFP 水平明显高于 30 分≤MELD<40 分和 MELD≥40 分组, $P<0.05$ 。

图 1 MELD 评分分级与 AFP 水平的关系

### 3 讨论

AFP 是肝细胞粗面内质网核糖颗粒合成的一种糖蛋白。胎儿期由卵黄囊和肝脏产生,其生成量与肝细胞再生时分裂细胞数量有关,有促肝细胞增殖作用。AFP 浓度在胎儿血清中最高,出生后 1~2 年内降到成人水平( $<10\text{ ng/ml}$ )。成人正常肝组织中极少有 AFP 表达。Zhang 等<sup>[6]</sup>的研究表明 AFP 能显著地引起细胞内钙离子浓度升高,通过和细胞膜上的受体结合,激发细胞对钙离子通透性的改变,引起 cAMP 浓度的升高,进而导致细胞内各种蛋白质的磷酸化和(或)去磷酸化,促进变异型蛋白的表达和肝细胞再生。研究<sup>[7-8]</sup>表明肝脏中的肝前体细胞的数量和肝组织损伤的严重程度相关且与血清 AFP 浓度呈正相关,肝损伤导致的肝功能的持续下降可以抑制肝前体细胞的增殖。同时,肝前体细胞可以通过多种信号通路诱导 AFP 的高表达。Yu 等<sup>[9]</sup>的研究也发现 AFP 的值与目前预测乙肝相关慢加急性肝衰竭患者的病死率的方法中敏感性和特异性最高的 TGF- $\beta$ 1/IL-31 通路的表达上调呈正性相关。综上所述,AFP 与肝细胞再生能力以及肝组织炎症坏死程度相关,本文推测 AFP 极有可能影响乙肝相关慢加急性肝衰竭患者的预后。Liu 等<sup>[10]</sup>通过连续检测 619 例乙肝相关慢加急性肝衰竭患者的血清 AFP 值,肝细胞炎症损伤指标值(如 AST、ALT),肝组织的炎症分级和肝纤维化分期,发现乙肝相关慢加急性肝衰竭患者的血清 AFP 值随肝组织的炎症分级和肝纤维化分期的进展而逐渐上升,而且随着 AFP 值增加乙肝相关慢加急性肝衰竭患者的预后较好。

乙肝相关慢加急性肝衰竭是指在慢性肝病基础上发生的肝脏大范围肝细胞坏死引起的慢加急性肝功能衰竭,出现以黄疸、肝性脑病和腹水等为主要表现的临床综合征。我国为 HBV 感染的高发区,导致以慢加急性肝功能衰竭为主要表现的终末期肝病成为我国 HBV 感染者的主要死因之一。慢加急性肝功能衰竭易合并肝性脑病、肝肾综合征、消化道出血等严重并发症,乙肝相关慢加急性肝衰竭的发病机制尚不完全清楚,其发病急,病情凶险,病死率高,预后极差<sup>[11-12]</sup>。目前, MELD 评分系统采用血清胆红素、血肌酐、凝血酶原时间的国际化比值和肝病原发病因作为参数进行量化得出分值,可得出患者在不同阶段的预计生存率数据,对肝移植术后终末期肝病短期生存率有良好的预测价值<sup>[13-14]</sup>。但是 MELD 评分计算繁琐,临床应用不便,并且该系统没有包括除肝、肾及凝血系统以外系统的情况,而肝衰竭合并多器官衰竭是肝衰竭患者的主要死因之一。临床上能预测乙肝相关慢加急性肝衰

竭患者肝细胞再生能力的实验检测不多,而利用 MELD 评分体系判断慢性肝炎患者的预后相对来说比较繁琐。所以本文试图通过收集和统计分析湘雅三医院感染科 2013-2015 年住院病人的血清 AFP 值和同一时间的 MELD 评分,研究 AFP 这一与肝细胞再生密切相关的指标与评价乙肝相关慢加急性肝衰竭患者预后的 MELD 评分体系对 HBV 感染患者预后的评估效果以及两者之间的相关性,分析乙肝相关慢加急性肝衰竭患者血清 AFP 水平测定是否可作为判断预后的敏感指标。

乙肝相关慢加急性肝衰竭患者肝损伤的病理学机制还不十分明确,目前被用于解释进展性的慢性肝损伤和肝功能不全有“三重打击”假说(即免疫损伤、缺氧血症、内毒素血症)<sup>[15]</sup>,其中关于免疫损伤和内毒素血症的研究被越来越重视。研究表明,乙肝病毒相关慢加急性肝衰竭(HBV-associated acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLFL)患者肝组织内可见大量细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)浸润,针对 HBV 各类抗原表位的特异性 CTL 作为主要的效应细胞,与病毒清除和细胞损伤直接相关,而由超强 CTL 活化继而触发一系列炎症效应是肝细胞大量坏死从而形成乙肝相关慢加急性肝衰竭的分子细胞机制之一<sup>[16-17]</sup>。目前认为与参与乙型肝炎重症化机制的多种因素,均直接或者间接调节并影响 T 细胞免疫应答,从而最终导致乙肝相关慢加急性肝衰竭的发生。乙肝相关慢加急性肝衰竭患者由于机体免疫应答增强,造成肝细胞大量坏死,使得患者血清 AFP 水平代偿性的升高,从而抑制机体过度炎症反应,改善乙肝相关慢加急性肝衰竭患者的预后。

通过对比研究 AFP 与 MELD 评分体系对乙肝相关慢加急性肝衰竭患者预后评估效果,本文发现血清 AFP 水平与 MELD 评分间存在显著的负相关性( $P<0.05$ ),而且当患者的 MELD 评分处于 20~40 分时,其血清 AFP 值有明显转折,分析可能原因有:(1)慢性肝损伤导致肝细胞数量和功能持续下降,使 AFP 合成总量减少,残存的肝前体细胞功能受损,合成 AFP 水平降低;(2)AFP 在抑制超强 CTL 活化的过程中被大量消耗。

此外,AFP 分子的第三个结构域中存在一个异二聚体化的基本序列,可以与多种核受体超家族在序列上相互匹配,形成异二聚体,其中与维甲酸受体(retinoic acid receptor, RAR)家族的匹配程度最高。维甲酸(retinoic acid, RA)通过与 RAR 结合,激活受体,导致 RAR 核转位激发其转录活性,导致细胞凋亡增加并促



进细胞增殖等生物学功能。在慢性炎症反应中,乙肝相关慢加急性肝衰竭患者 AFP 可以影响 RAR 的核转位,通过与 RAR 相互作用阻止 RA-RAR 信号通路的传导<sup>[18]</sup>,导致 RAR 入核减少,与下游目的基因 Fn14 的 DNA 结合能力减弱,使得靶基因干扰了肿瘤坏死因子样凋亡的微弱诱导剂(tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK)的唯一受体 Fn14 的转录,使其蛋白质表达减少,导致 TWEAK/Fn14 通路活性降低,细胞抗凋亡能力增加<sup>[19]</sup>。在慢性炎症反应中,TWEAK/Fn14 信号通路通过持续刺激树突状细胞(dendritic cell, DC)抗原呈递介导免疫炎症反应后加重了慢性炎症反应,病理性增生和血管生成,甚至通过阻止肝前体细胞的分化破坏组织的修复<sup>[20-21]</sup>。HBV 所致的慢加急性肝衰竭发生后,肝细胞损伤、坏死,在肝脏严重受损,成熟肝细胞增殖受抑制或增殖不能满足肝脏代偿时,由肝脏成体干细胞增殖分化为成熟肝细胞。近年来有研究表明,TWEAK-Fn14 信号通路在慢性肝损伤中对成熟的肝细胞的生存能力没有影响<sup>[22]</sup>。本文推测,乙肝相关慢加急性肝衰竭患者 AFP 升高可能干扰了 RA-RAR 信号通路使得 Fn14 基因的转录活性降低从而降低 TWEAK-Fn14 信号通路的活性,在不影响成熟肝细胞的存活能力的条件下减缓了 TWEAK-Fn14 信号通路在慢性炎症反应中介导的病理作用,改善了乙肝相关慢加急性肝衰竭患者的预后。目前国内外研究 AFP 影响乙肝相关慢加急性肝衰竭患者预后的机制的相关信息十分有限,对于 AFP 能否通过对 TWEAK-Fn14 信号通路抑制典型 NF- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B 1),非典型 NF- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B 2)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,从而抑制过度炎症进而改善乙肝相关慢加急性肝衰竭预后还需要进一步的研究。

本文通过收集和追踪 80 例临床病例,初步发现乙肝相关慢加急性肝衰竭患者血清 AFP 水平和病死率呈负相关。慢加急性肝衰竭是在慢性肝病的基础上,发生新的和程度不等的肝细胞坏死,AFP 可以出现代偿性增加以促使肝细胞再生。这种作用可能通过改变细胞膜对  $\text{Ca}^{2+}$  的通透性来促进肝细胞再生,也可能通过抑制 TWEAK-Fn14 信号通路所介导的慢性炎症反应来实现的。AFP 作为临床常用的检测指标,可能对乙肝相关慢加急性肝衰竭患者的短期预后具有一定的预测价值。

#### 参考文献

[1] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010; a system-

- atic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2013, 380(9859):2095-2128.
- [2] 卫生部统计信息中心. 2015 年中国卫生统计年鉴[Z]. 2015.
- [3] 张俊勇, 王宝恩, 贾继东. 终末期肝病模型评分与肝移植[J]. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13(3):235-237.
- [4] 中华医学会肝病学分会, 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.
- [5] 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.
- [6] Zhang H, Bai Z, Chen J, et al. Alpha-fetoprotein-specific transfer factors downregulate alpha-fetoprotein expression and specifically induce apoptosis in Bel7402 alpha-fetoprotein-positive hepatocarcinoma cells[J]. *Hepatol Res*, 2007, 37(7):557-567.
- [7] Kakisaka K, Kataoka K, Onodera M, et al. Alpha-fetoprotein: a biomarker for the recruitment of progenitor cells in the liver in patients with acute liver injury or failure[J]. *Hepatol Res*, 2015, 45(10).
- [8] Kordes C, Sawitz A, Götze S, et al. Hepatic stellate cells contribute to progenitor cells and liver regeneration[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(12):5503-5515.
- [9] Yu X, Guo R, Ming D, et al. The transforming growth factor  $\beta$ 1/interleukin-31 pathway is upregulated in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure and is associated with disease severity and survival[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2015, 22(5):484-492.
- [10] Liu Y, Lin B, Zeng D, et al. Alpha-fetoprotein level as a biomarker of liver fibrosis status: a cross-sectional study of 619 consecutive patients with chronic hepatitis B[J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14(1):1.
- [11] 李兰娟. 肝衰竭临床治疗中的难点和热点[J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(6):405-407.
- [12] Nie CY, Han T, Zhang L, et al. Cross-sectional and dynamic change of serum metabolite profiling for Hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure by UPLC/MS[J]. *J Viral Hepatitis*, 2014, 21(1):53-63.
- [13] Asrani SK, Kamath PS. Model for end-stage liver disease score and MELD exceptions: 15 years later[J]. *Hepatol Int*, 2015, 9(3):346-354.
- [14] Chen EQ, Zeng F, Zhou L Y, et al. Early warning and clinical outcome prediction of acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(42):11964.
- [15] Hu X, Ma S, Huang X, et al. Interleukin-21 is upregulated in hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure and associated with severity of liver disease[J]. *J Viral Hepatitis*, 2011, 18(7):458-467.
- [16] Guidotti LG, Ishikawa T, Hobbs MV, et al. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes[J]. *Immunity*, 1996, 4(1):25-36.
- [17] 楚玉兰, 顾洪立, 兰继, 等. 慢性乙型肝炎及后期肝病患者外周血 T 淋巴细胞亚群标志的研究[J]. *实用预防医学*, 2016, 23(7):873-876.
- [18] Li M, Li H, Li C, et al. Cytoplasmic alpha-fetoprotein functions as a co-repressor in RA-RAR signaling to promote the growth of human hepatoma Bel 7402 cells[J]. *Cancer Lett*, 2009, 285(2):190-199.
- [19] Wang S, Jiang W, Chen X, et al. Alpha-fetoprotein acts as a novel signal molecule and mediates transcription of Fn14 in human hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(2):322-329.
- [20] Burkly LC, Michaelson JS, Hahm K, et al. TWEAKing tissue remodeling by a multifunctional cytokine: role of TWEAK/Fn14 pathway in health and disease[J]. *Cytokine*, 2007, 40(1):1-16.
- [21] Tirmitz-Parker JE, Olynyk JK, Ramm GA. Role of TWEAK in coregulating liver progenitor cell and fibrogenic responses[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3):1198-1201.
- [22] Tirmitz-Parker JE, Viebahn CS, Jakubowski A, et al. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis is a mitogen for liver progenitor cells[J]. *Hepatology*, 2010, 52(1):291-302.

收稿日期:2016-12-12