

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.19.039

乙型肝炎肝硬化失代偿期并发肝功能衰竭患者血清 Copeptin、HIF-1 α 、Beclin1 检测及其临床意义分析*

安建欣¹ 胡焯^{1 Δ} 刘锋² 罗勤¹ 曾庆凌¹

(1 四川大学华西医院眉山医院检验科 四川眉山 620000; 2 四川大学华西医院眉山医院感染科 四川眉山 620000)

摘要 目的:探讨乙型肝炎肝硬化失代偿期(HBV-DC)并发肝功能衰竭患者血清和肽素(Copeptin)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、Beclin1 表达水平及其临床意义。**方法:**HBV-DC 并发肝功能衰竭的患者 141 例纳入病例组,另选同期 73 例体检的健康对象纳入对照组。根据随访 12 个月内患者的生存状况将病例组分为存活组和死亡组。检测血清 Copeptin、HIF-1 α 、Beclin1 水平。多因素 Logistic 回归分析 HBV-DC 并发肝功能衰竭患者死亡的相关影响因素。**结果:**病例组血清 Copeptin、HIF-1 α 、Beclin1 水平高于对照组($P<0.05$)。死亡组血清 Copeptin、HIF-1 α 、Beclin1 高于存活组($P<0.05$)。终末期肝病模型(MELD)评分、Copeptin、HIF-1 α 、Beclin1 升高是 HBV-DC 并发肝功能衰竭患者死亡的危险因素($P<0.05$)。**结论:**HBV-DC 并发肝功能衰竭患者血清 Copeptin、HIF-1 α 、Beclin1 水平升高,是患者死亡的独立危险因素。

关键词:乙肝;肝硬化失代偿期;肝功能衰竭;Copeptin;HIF-1 α ;Beclin1;临床意义

中图分类号:R575.2;R575.3 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)19-3751-04

Detection and Clinical Significance of Serum Copeptin, HIF-1 α and Beclin1 in Patients with Decompensated Hepatitis B Cirrhosis and Liver Failure*

AN Jian-xin¹, HU Xuan^{1 Δ} , LIU Feng², LUO Qin¹, ZENG Qing-ling¹

(1 Department of Clinical Laboratory, Meishan Hospital of West China Hospital of Sichuan University, Meishan, Sichuan, 620000, China;

2 Department of Infectious Diseases, Meishan Hospital of West China Hospital of Sichuan University, Meishan, Sichuan, 620000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression levels and clinical significance of serum copeptin (Copeptin), hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) and Beclin1 (Beclin1) in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis (HBV-DC) and liver failure. **Methods:** 141 patients with HBV-DC and liver failure were selected as case group, and 73 healthy subjects who underwent physical examination during the same period were included in control group. Case group was divided into survival group and death group according to the survival status of the patients within 12 months of follow-up. The levels of serum Copeptin, HIF-1 α and Beclin1 were detected. The related influencing factors of death in patients with HBV-DC and liver failure were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results:** The levels of serum Copeptin, HIF-1 α and Beclin1 in case group were higher than those in control group ($P<0.05$). The serum levels of Copeptin, HIF-1 α and Beclin1 in death group were higher than those in survival group ($P<0.05$). The elevated of model for end-stage liver disease (MELD) score, Copeptin, HIF-1 α , and Beclin1 were risk factors for death in patients with HBV-DC and liver failure ($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of serum Copeptin, HIF-1 α and Beclin1 in patients with HBV-DC and liver failure are increase, which are independent risk factors for death.

Key words: Hepatitis B; Decompensated cirrhosis; Liver failure; Copeptin; Hypoxia inducible factor-1 α ; Beclin1; Clinical significance

Chinese Library Classification(CLC): R575.2; R575.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)19-3751-04

前言

目前临床上对乙型肝炎肝硬化失代偿期(HBV-DC)并发肝功能衰竭患者尚无特效治疗方案,通常采用对症支持治疗^[1],因此探讨新的生物标志物及预后评估指标对该病的临床诊疗具有重要意义。和肽素(Copeptin)是精氨酸血管加压素(AVP)前体

裂解产物,与慢性肝功能衰竭^[2]、非酒精性脂肪肝^[3]等疾病病理过程有密切的关系。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)是一种核转录因子,与乙型肝炎病毒相关肝病患者病情及肝纤维化状态密切相关^[4]。Beclin1 是一种与肝损伤密切相关的因子,其参与了乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭的进展过程^[5],本文探讨 HBV-DC 并发肝功能衰竭患者血清 Copeptin、HIF-1 α 、Beclin1

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会计划项目(18PJ003)

作者简介:安建欣(1983-),男,本科,主管检验师,研究方向:临床生化检验,E-mail:ajx2024@163.com

Δ 通讯作者:胡焯(1973-),男,本科,副主任检验师,研究方向:临床生化检验,E-mail:18180095471@163.com

(收稿日期:2024-05-05 接受日期:2024-05-30)

表达水平及与患者预后的关系,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择我院 2019 年 1 月至 2022 年 6 月收治的 HBV-DC 并发肝功能衰竭患者 141 例纳入病例组,其中男 99 例,女 42 例;年龄 32~77 岁,平均(55.85±9.94)岁;体质指数(BMI) 17.03~28.34 kg/m²,平均(23.18±1.83)kg/m²;肝功能 Child-Pugh 分级:B 级 57 例,C 级 84 例。本研究经我院伦理委员会审核批准。纳入标准:(1)符合 HBV-DC 的诊断标准^[6];(2)符合肝功能衰竭的诊断标准^[7];(3)入院前未接受相关治疗。排除标准:(1)其他类型肝炎者;(2)合并肾、心、肺等脏器严重疾病者;(3)合并恶性肿瘤者;(4)存在认知功能障碍或严重心理疾病。另选择同期体检的健康对象 73 例纳入对照组,男 47 例,女 26 例;年龄 30~79 岁,平均年龄(54.83±12.65)岁;BMI 水平为 16.60~33.10 kg/m²,平均(22.98±3.20)kg/m²。两组一般资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$),均衡可比。

1.2 方法

1.2.1 血清 Copeptin、HIF-1 α 、Beclin1 水平检测 病例组于入院后采集清晨空腹静脉血 5 mL,对照组体检当日采集空腹静脉血 5 mL,血标本采集后室温静置 30 min 后在 3000 r/min 下离心 15 min,有效离心半径 10cm,分离留取血清,保存于 -80℃ 冰箱。采用酶联免疫吸附法检测两组对象血清 Copeptin、HIF-1 α 、Beclin1 水平。

1.2.2 临床资料收集 收集病例组 Child-Pugh 分级、性别、

BMI、血小板计数(PLT)、年龄、白细胞计数(WBC)、终末期肝病模型(MELD)评分、血肌酐(Scr)、碱性磷酸酶(ALP)、红细胞计数(RBC)、白蛋白(ALB)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、血尿素氮(BUN)、谷草转氨酶(AST)、中性粒细胞与淋巴细胞计数比值(NLR)、凝血酶原时间(PT)、谷氨酰转氨酶(GGT)、纤维蛋白原(FIB)资料。

1.2.3 预后分组 以 HBV-DC 并发肝功能衰竭的患者入院当日为随访起点,随访 12 个月,记录患者生存状态及生存时间,每 3 个月门诊和电话随访 1 次以患者死亡或随访到期(2023 年 6 月)为随访终点,根据随访期间内生存情况将患者分为存活组与死亡组。

1.3 统计学方法

采用 SPSS26.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述,两组比较采用独立样本 t 检验;计数资料用率(%)表示,两组比较用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 HBV-DC 并发肝功能衰竭患者死亡的影响因素,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组血清 Copeptin、HIF-1 α 、Beclin1 水平比较

病例组 141 例患者随访 12 个月期间,2 例失访者剔除,获访的 139 例纳入统计分析。病例组血清 Copeptin、HIF-1 α 、Beclin1 水平高于对照组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 1。

表 1 病例组与对照组血清 Copeptin、HIF-1 α 、Beclin1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum Copeptin, HIF-1 α and Beclin1 levels between case group and control group ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Copeptin(pmol/L)	HIF-1 α (μ g/L)	Beclin1(ng/mL)
Control group	73	5.76±2.13	2.18±0.69	7.94±1.27
Case group	139	12.48±3.15	5.73±1.82	11.28±3.15
t		16.360	31.573	8.688
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 HBV-DC 并发肝功能衰竭患者死亡的单因素分析

获访的 139 例患者中,死亡 76 例(54.68%),存活 63 例(45.32%)。死亡组 Child-Pugh 分级为 C 级占比、MELD 评分、TBIL、ALT、Copeptin、HIF-1 α 、Beclin1 高于存活组($P<0.05$)。年龄、BMI 等其他资料无统计学差异($P>0.05$)。详见表 2。

2.3 HBV-DC 并发肝功能衰竭患者死亡的多因素 Logistics 回归分析

以随访结果患者的生存状况为因变量(死亡=1,生存=0),以 Child-Pugh 分级(B 级=0,C 级=1)及 MELD 评分、TBIL、ALT、Copeptin、HIF-1 α 、Beclin1(连续变量,原值录入)为自变量进行多因素 Logistics 回归分析。结果显示,MELD 评分[OR(95%CI)=1.376(0.924~2.246), $P<0.001$]、Copeptin [OR(95%CI)=1.786(1.566~2.037), $P<0.001$]、HIF-1 α [OR(95%CI)=1.298(1.011~1.667), $P=0.041$]、Beclin1 [OR(95%CI)=1.235(1.156~1.318), $P<0.001$] 升高是 HBV-DC 并发肝功能衰竭患

者死亡的危险因素($P<0.05$)。

3 讨论

本研究显示,HBV-DC 并发肝功能衰竭患者血清 Copeptin 水平较健康者升高,且死亡组血清 Copeptin 水平明显高于存活组,表明 Copeptin 参与了 HBV-DC 并发肝功能衰竭的病理过程,且与患者的生存有关。随着 HBV-DC 并发肝功能衰竭病理进展,患者门静脉高压、肝静脉压力梯度增加和心输出量减少等全身血流动力学改变,导致相关调节系统被激活,促进垂体后叶释放 AVP,AVP 与血小板结合裂解释放 Copeptin,导致血液 Copeptin 含量增加^[8]。本研究结果也显示,Copeptin 水平升高是 HBV-DC 并发肝功能衰竭患者死亡的危险因素。Copeptin 在与机体血管张力和体液平衡方面密切相关,其水平与肝纤维化分期程度呈正相关,血清 Copeptin 水平越高,患者肝硬化、肝功能衰竭病情更严重,临床治疗更加困难,患者死亡风险更高^[9]。

表 2 HBV-DC 并发肝功能衰竭患者死亡的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of death in patients with HBV-DC and liver failure

Projects	Survival group(n=63)	Death group(n=76)	χ^2/t	P	
Gender [n(%)]	Male(n=97)	42(66.67)	55(72.37)	0.531	0.466
	Female(n=42)	21(33.33)	21(27.63)		
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	55.65 \pm 8.41	55.91 \pm 8.43	-0.181	0.857	
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.09 \pm 1.81	23.25 \pm 1.84	-0.514	0.608	
Child-Pugh classify [n(%)]	B(n=57)	37(58.73)	20(26.32)	14.853	<0.001
	C(n=82)	26(41.27)	56(73.68)		
MELD score(score, $\bar{x} \pm s$)	22.36 \pm 2.85	31.48 \pm 5.17	-12.509	<0.001	
PLT($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	74.95 \pm 11.25	75.78 \pm 11.78	-0.422	0.674	
WBC($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	4.95 \pm 1.22	5.34 \pm 1.27	-1.835	0.069	
RBC($\times 10^{12}/L$, $\bar{x} \pm s$)	3.21 \pm 1.02	3.45 \pm 1.04	-1.366	0.174	
NLR(% , $\bar{x} \pm s$)	5.67 \pm 0.64	5.87 \pm 0.65	-1.819	0.071	
TBIL($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	74.43 \pm 3.24	76.58 \pm 3.51	-3.722	<0.001	
ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	30.22 \pm 5.36	30.09 \pm 5.27	0.144	0.886	
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	70.73 \pm 4.57	73.53 \pm 4.65	-3.562	0.001	
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	98.72 \pm 21.65	99.12 \pm 22.43	-0.106	0.915	
ALP(U/L, $\bar{x} \pm s$)	154.97 \pm 23.58	155.33 \pm 24.55	-0.088	0.930	
GGT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	112.57 \pm 21.64	112.86 \pm 22.58	-0.077	0.939	
Scr(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	79.56 \pm 13.56	80.45 \pm 15.83	-0.352	0.725	
BUN(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	7.58 \pm 1.37	7.96 \pm 1.48	-1.558	0.121	
PT(s, $\bar{x} \pm s$)	17.98 \pm 3.19	18.18 \pm 3.25	-0.364	0.716	
FIB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	2.37 \pm 0.63	2.17 \pm 0.65	1.831	0.069	
Copeptin(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	9.82 \pm 2.76	14.69 \pm 3.68	-8.673	<0.001	
HIF-1 α ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	4.38 \pm 1.69	6.84 \pm 1.94	-7.885	<0.001	
Beclin1(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	8.35 \pm 2.95	13.71 \pm 4.63	-7.946	<0.001	

本研究显示,HBV-DC 并发肝功能衰竭患者血清 HIF-1 α 水平较健康者升高,且死亡组血清 HIF-1 α 水平明显高于存活组,表明 HIF-1 α 参与了 HBV-DC 并发肝功能衰竭的病理过程,且与患者的生存有关。在正常氧浓度下,希佩尔林道病肿瘤抑制蛋白介导的泛素-蛋白酶可迅速降解 HIF-1 α ,使机体 HIF-1 α 保持在正常水平^[10,11];随着肝硬化及肝功能衰竭的病理进展,肝脏的血流动力学情况异常改变,使肝细胞处于相对缺氧的状态,缺氧状态下 HIF-1 α 降解受到抑制,使其堆积并释放入血,导致血液 HIF-1 α 浓度增加^[12]。本研究也显示,血清 HIF-1 α 是 HBV-DC 并发肝功能衰竭患者死亡的独立危险因素。分析原因,随着患者肝功能衰竭进展,肝脏缺氧更严重,脂多糖以依赖活性氧的方式诱导并激活 HIF-1 α ,HIF-1 α 作为氧依赖性转录激活因子,可使肝脏细胞和组织发生病理改变,参与肝硬化及肝功能衰竭病理生理过程,HIF-1 α 水平越高表明患者缺氧状态更严重,提示肝硬化及肝功能衰竭更严重,死亡风险更高。

本研究还显示,HBV-DC 并发肝功能衰竭患者血清 Be-

clin1 水平较健康者升高,且死亡组血清 Beclin1 水平明显高于存活组,表明 Beclin1 参与了 HBV-DC 并发肝功能衰竭的病理过程,且与患者的生存有关。肝硬化、肝功能衰竭伴随着慢性炎症方法,导致肝细胞内环境异常改变,另外乙型肝炎病毒感染均可诱导细胞自噬反应加剧,促使 Beclin1 分泌增加^[13]。本研究也发现,血清 Beclin1 是 HBV-DC 并发肝功能衰竭患者死亡的独立危险因素。HBV-DC 并发肝功能衰竭肝细胞损伤明显,肝细胞损伤可激活自噬引起的 Beclin1 表达水平升高,Beclin1 可被已激活的 Caspase 蛋白剪切促进细胞色素 C 释放,导致肝细胞凋亡,加重肝硬化及肝功能衰竭过程^[14];另外,Beclin1 水平升高会导致细胞的过度自噬,肝细胞自噬性死亡加重了肝损伤,加重了肝功能衰竭进程,导致患者死亡风险增高^[15]。

综上所述,HBV-DC 并发肝功能衰竭患者血清 Copeptin、HIF-1 α 、Beclin1 升高,是患者死亡的独立危险因素。

参考文献(References)

- [1] 司进枚,王茜,陈氏,等. 乙肝失代偿期肝硬化并发肝功能衰竭患者的生存现状及影响因素分析 [J]. 海军医学杂志, 2021, 42(2): 208-210.

- [2] Kerbert AJC, Verspaget HW, Navarro AA, et al. Copeptin in acute decompensation of liver cirrhosis: relationship with acute-on-chronic liver failure and short-term survival[J]. Crit Care, 2017, 21(1): 321.
- [3] Barchetta I, Enhörning S, Cimmini FA, et al. Elevated plasma copeptin levels identify the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in obesity[J]. BMC Med, 2019, 17(1): 85.
- [4] 张岩岩, 陈晓彤, 陈俊辉, 等. HBV 相关肝病患者外周血中 HIF-1 α 表达及其潜在临床意义[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(4):427-432.
- [5] 陈崇高, 符厚莹, 王小智, 等. Beclin1 及 miRNA-130a 与 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者预后的相关性[J]. 肝脏, 2021, 26(2): 125-127.
- [6] 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(11): 846-865.
- [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] Tawfik AK, Helmy A, Yousef M, et al. Copeptin as a novel marker predicting prognosis of liver cirrhosis and its major complications[J]. Hepat Med, 2018, 4(10): 87-93.
- [9] 窦红佳, 韩钧凌, 黄轶华, 等. 血清 Copeptin 在慢性肝病显著纤维化和肝硬化中的诊断价值 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(1): 78-82.
- [10] 蔡欣, 辛春红, 牛洪凯, 等. 代谢相关脂肪性肝病患者血清 HIF-1 α 、Chemerin 和脂联素水平变化及临床意义探讨[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(5): 654-657.
- [11] 李妍, 陆伦根, 蔡晓波. HIF-1 α 对非酒精性脂肪性肝病小鼠肝组织的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(5): 665-668.
- [12] 梁楚婷, 郭炜骅, 谭理, 等. 低氧诱导因子 -1: 细胞适应氧供应改变的关键蛋白 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2019, 46(11): 1041-1049.
- [13] Prerna K, Dubey VK. Beclin1-mediated interplay between autophagy and apoptosis: New understanding [J]. Int J Biol Macromol, 2022, 15(204): 258-273.
- [14] 陈崇高, 符厚莹, 王小智, 等. Beclin1 及 miRNA-130a 与 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者预后的相关性[J]. 肝脏, 2021, 26(2): 125-127.
- [15] 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.

(上接第 3730 页)

- [3] 郭艳明, 马永平, 张丹, 等. 成人骨性 I 类, II 类高角患者上前牙区骨开窗及骨开裂的 CBCT 研究 [J]. 现代口腔医学杂志, 2023, 1(5): 6-9, 15.
- [4] Rupprecht RD, Horning GM, Nicoll BK, et al. Prevalence of dehiscences and fenestrations in modern American skulls [J]. J Periodontol, 2001, 72(6): 722-729.
- [5] 张懿范, 孙佳桢, 王钰雳, 等. 基于锥形束 CT 的骨性 III 类错患者牙槽骨骨开裂和骨开窗发生率研究 [J]. 中国实用口腔科杂志, 2023, 16(5): 564-569.
- [6] Zhou L, Li WR. Evaluation of alveolar bone defects on anterior region in patients with bimaxillary protrusion by using cone-beam CT [J]. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2015, 47(3): 514-520.
- [7] 谢黎, 诸灵祺, 林万昌, 等. 髓芯减压植骨联合富血小板血浆与髓芯减压植骨治疗非创伤性股骨头坏死的 Meta 分析 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2023, 38(4): 343-347.
- [8] Evangelista K, Vasconcelos KDF, Bumann A, et al. Dehiscence and fenestration in patients with Class I and Class II Division 1 malocclusion assessed with cone-beam computed tomography[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2010, 138(2): 131-133.
- [9] Nimigean VR, Nimigean V, Bencze MA, et al. Alveolar bone dehiscences and fenestrations: an anatomical study and review [J]. Rom J Morphol Embryol, 2009, 50(3): 391-397.
- [10] 原辉婷, 刘燕, 马一涵. 牙种植体植入同步 Bio-Oss 骨粉覆盖对牙槽骨骨量缺损患者种植成功率, 牙槽神经功能及新骨形成的影响 [J]. 四川生理科学杂志, 2023, 3(3): 458-460.