

• 论著 •

# 血清 CCL16 对乙型肝炎肝硬化失代偿期患者预后预测的临床价值

田婉婷 吴光辉 王超智

**【摘要】 目的** 探讨血清 CC 趋化因子配体 16 (CCL16) 对乙型肝炎肝硬化失代偿期患者预后预测的临床价值。**方法** 选择 2021 年 9 月至 2022 年 9 月三二〇一医院收治的 100 例乙型肝炎肝硬化失代偿期患者作为研究对象。根据 Child-Pugh 评分及分级标准, 将患者分为 Child-Pugh A 级组 ( $n=30$ )、Child-Pugh B 级组 ( $n=38$ )、Child-Pugh C 级组 ( $n=32$ ); 根据随访 6 个月的预后情况, 将患者分为生存组 ( $n=58$ ) 和死亡组 ( $n=42$ )。比较各组血清 CCL16 水平及相关指标; 采用 logistic 回归模型分析探讨影响乙型肝炎肝硬化失代偿期患者预后的因素; 采用 ROC 曲线分析血清 CCL16 对乙型肝炎肝硬化失代偿期患者预后的预测效能。**结果** Child-Pugh A 级组、Child-Pugh B 级组、Child-Pugh C 级组的血清 CCL16 水平依次降低, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。与生存组相比, 死亡组的白细胞计数、HBV-DNA、总胆红素 (TBil) 水平、Child-Pugh 评分均显著升高, 血清 CCL16 水平显著降低 ( $P$  均  $<0.05$ )。多因素 logistic 回归模型分析结果显示, 血清 CCL16、白细胞计数、HBV-DNA、TBil、Child-Pugh 评分均是乙型肝炎肝硬化失代偿期患者预后的影响因素 ( $P$  均  $<0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示, 血清 CCL16 预测乙型肝炎肝硬化失代偿期患者预后的曲线下面积 (AUC) 为 0.921, 特异度为 97.62%, 敏感度为 74.14%。**结论** 血清 CCL16 水平与乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的病情严重程度及预后密切相关, 其随着患者病情严重程度的加重而显著降低, 并且其对患者预后的预测效能较高。

**【关键词】** CC 趋化因子配体 16; 乙型肝炎肝硬化; 失代偿期; 预后; 临床价值

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2024. 03. 005

**Clinical value of serum CCL16 in prognosis prediction of patients with decompensated hepatitis B cirrhosis** TIAN Wanting, WU Guanghui, WANG Chaozhi. Department of Gastroenterology,

3201 Hospital, Hanzhong 723000, China

**【Abstract】 Objective** This paper intends to explore the clinical value of serum chemokine CC motif ligand 16 (CCL16) in predicting the prognosis of patients with decompensated hepatitis B cirrhosis. **Methods** A hundred patients with decompensated hepatitis B cirrhosis admitted to 3201 Hospital from September 2021 to September 2022 were selected as the study subjects. According to the Child-Pugh score and grading criteria, the patients were divided into the Child-Pugh A group ( $n=30$ ), the Child-Pugh B group ( $n=38$ ), and the Child-Pugh C group ( $n=32$ ). Based on the 6-month follow-up prognosis, the patients were assigned into the survival group ( $n=58$ ) and the death group ( $n=42$ ). The serum CCL16 levels and other related indicators of each group were compared. The logistic regression analysis was conducted to explore the factors affecting the prognosis of patients with decompensated hepatitis B cirrhosis. The ROC curve analysis was performed to predict the prognostic efficacy of serum CCL16 in patients with decompensated

hepatitis B cirrhosis. **Results** The serum CCL16 levels in the Child-Pugh A group, the Child-Pugh B group, and the Child-Pugh C group decrease sequentially, with a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). Compared with the survival group, the white blood cell count, the HBV-DNA, the TBil level, and the Child-Pugh score are significantly increased, while the serum CCL16 level is significantly decreased ( $P < 0.05$ ). The results of multivariate logistic regression analysis shows that the serum CCL16, the white blood cell count, the HBV-DNA, the TBil level, and the Child-Pugh scores are influencing factors for the prognosis of patients with decompensated hepatitis B cirrhosis ( $P < 0.05$ ). The ROC curve analysis indicates that the area under the curve (AUC) of serum CCL16 predicting the prognosis of patients with decompensated hepatitis B cirrhosis is 0.921, with a specificity of 97.62% and a sensitivity of 74.14%. **Conclusions** The serum CCL16 level is closely related to the severity and prognosis of patients with decompensated hepatitis B cirrhosis. It significantly decreases with the severity of the patient's condition, and its predictive power for patient prognosis is high.

**【Key words】** Chemokine CC motif ligand 16; Hepatitis B cirrhosis; Decompensation; Prognosis; Clinical value

慢性乙型肝炎是常见的慢性病毒性肝炎，全球患病率约为 3.9%，其可进展为代偿期肝硬化，当病情进展至超出肝功能代偿能力时，为失代偿期乙型肝炎肝硬化<sup>[1-2]</sup>。乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的临床表现为腹水、消化道静脉曲张、出血、肝性脑病等，可进展为肝细胞癌甚至死亡<sup>[3]</sup>。在中国，每年约有 3% 乙型肝炎肝硬化代偿期患者进展为失代偿期，患者的 5 年生存率仅为 15%<sup>[4-5]</sup>。因此，探索预测乙型肝炎肝硬化失代偿期患者病情进展和预后的生物标志物具有重要临床意义。Child-Pugh 评分是目前临床上应用较多的肝功能储备分级评价指标，分为 Child-Pugh A 级（肝功能良好）、Child-Pugh B 级（肝功能中度受损）和 Child-Pugh C 级（严重肝功能障碍）<sup>[6-7]</sup>。CC 趋化因子配体 16（CCL16）是一种小细胞因子，主要由肝脏、胸腺和脾脏产生，通常以高浓度存在于正常血浆中，通过与细胞表面趋化因子受体互相作用对细胞发挥作用<sup>[8]</sup>。CCL16 对单核细胞和淋巴细胞具有趋化特性，与慢性肾脏疾病、溃疡性结肠炎、肺炎及心血管疾病等多种炎症性疾病有关<sup>[9]</sup>。然而，目前尚未见 CCL16 在乙型肝炎肝硬化失代偿期患者血清中表达水平的相关研究报道。本研究通过检测不同病情严重程度和预后的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的血清 CCL16 水平，分析其对患者预后的预测价值，为提高疗效和改善预后提供参考依据。

## 1 研究对象与方法

### 1.1 研究对象

选择 2021 年 9 月至 2022 年 9 月三二〇一医院收治的 100 例乙型肝炎肝硬化失代偿期患者作为

研究对象，收集患者的年龄、性别、BMI 等基本资料。根据 Child-Pugh 评分及分级标准<sup>[10]</sup>进行分组，5~6 分者纳入 Child-Pugh A 级组（ $n=30$ ）、7~9 分者纳入 Child-Pugh B 级组（ $n=38$ ）、10~15 分者纳入 Child-Pugh C 级组（ $n=32$ ）。采用门诊复查、微信或电话等方式对所有患者进行为期 6 个月的随访，以患者死亡为随访终点，根据随访结果将患者分为生存组（ $n=58$ ）和死亡组（ $n=42$ ）。纳入标准：（1）符合乙型肝炎肝硬化失代偿期相关诊断标准<sup>[11]</sup>；（2）经过影像学检查确诊；（3）签署知情同意书。排除标准：（1）合并恶性肿瘤；（2）合并原发性肾脏疾病；（3）有肝移植手术史；（4）合并自身免疫病。本研究经医院医学伦理委员会批准（批件号 2021-0027），遵循《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 样本收集

所有患者于入院次日清晨抽取静脉血 3~5 mL，置于干燥试管离心 10 min（离心半径为 12 cm），分离血清后放入 -20℃ 冰箱保存待检。

#### 1.2.2 血清 CCL16 水平及相关生物化学指标检测

应用 AU680 型全自动生物化学分析仪 [购自贝克曼库尔特商贸（中国）有限公司] 检测血清总胆红素（TBil）、前白蛋白、血红蛋白；应用 XT-4000i 型标准血细胞分析仪（购自日本 SYSMEX 公司）进行白细胞计数，并计算血细胞比容；应用 RAC-1800 型全自动凝血分析仪（购自深圳雷杜生命科学股份有限公司）检测凝血酶原时间；应用 cobas z 480 型全自动荧光 PCR 分析仪（购自瑞士 ROCHE 公司）定量检测 HBV-DNA；应用 CCL16

ELISA 试剂盒 (货号 ml261517, 购自上海酶联生物科技有限公司) 和 Varioskan LUX 多功能酶标仪 (购自美国 Thermo 公司) 于 450 nm 波长处检测血清 CCL16 水平。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。数据经正态性检验符合正态分布, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 2 组间比较采用独立样本  $t$  检验, 多组间比较采用单因素方差分析 (进一步两两比较行 SNK- $q$  检验)。本研究中性别为计数资料, 计数资料以例 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用多因素 logistic 回归模型分析探讨影响乙型肝炎肝硬化失代偿期患者预后的因素。采用 ROC 曲线分析血清 CCL16 对乙型肝炎肝硬化失代偿期患者预后的预测价值。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病情严重程度的患者的血清 CCL16 水平比较

Child-Pugh A 级组、Child-Pugh B 级组和 Child-Pugh C 级组的血清 CCL16 水平依次降低, 分别为

( $10.48 \pm 3.14$ ) ng/mL、( $6.73 \pm 2.85$ ) ng/mL 和 ( $4.95 \pm 2.16$ ) ng/mL, 差异有统计学意义 ( $F = 32.666$ ,  $P = 0.000$ )。

2.2 不同预后的患者的一般资料比较

与生存组相比, 死亡组的白细胞计数、TBil 水平、Child-Pugh 评分、HBV-DNA 均显著升高, 血清 CCL16 水平显著降低 ( $P$  均  $< 0.05$ )。2 组的年龄、性别、BMI、血红蛋白、凝血酶原时间、血细胞比容及前白蛋白的差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 1。

2.3 影响患者预后的多因素 logistic 回归模型分析

以乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的预后为因变量 (死亡 = 1, 生存 = 0), 以表 1 中差异显著的指标——血清 CCL16、白细胞计数、HBV-DNA、TBil、Child-Pugh 评分 (均为实测值) 为自变量, 进行多因素 logistic 回归模型分析, 结果显示血清 CCL16、白细胞计数、HBV-DNA、TBil、Child-Pugh 评分均是乙型肝炎肝硬化失代偿期患者预后的影响因素 ( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 2。

表 1 不同预后的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的一般资料比较

项目	生存组 ( $n=58$ )	死亡组 ( $n=42$ )	统计值	$P$ 值
年龄 / 岁	$50.39 \pm 7.85$	$51.06 \pm 7.90$	$t=0.420$	0.675
性别 / 例 (%)			$\chi^2=0.011$	0.916
男	31 (58.49)	22 (41.51)		
女	27 (57.45)	20 (42.55)		
BMI/kg·m <sup>-2</sup>	$22.75 \pm 3.75$	$22.94 \pm 3.81$	$t=0.248$	0.804
血红蛋白 /g·L <sup>-1</sup>	$113.48 \pm 13.62$	$108.95 \pm 12.76$	$t=1.685$	0.095
血细胞比容 /%	$37.12 \pm 3.21$	$35.94 \pm 3.19$	$t=1.819$	0.072
白细胞计数 / $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	$4.46 \pm 1.65$	$6.38 \pm 2.29$	$t=4.876$	0.000
前白蛋白 /mg·L <sup>-1</sup>	$105.14 \pm 19.92$	$87.79 \pm 43.85$	$t=1.804$	0.074
TBil/ $\mu\text{mol} \cdot L^{-1}$	$53.84 \pm 21.23$	$89.52 \pm 28.69$	$t=7.151$	0.000
HBV-DNA/ $\times 10^2 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$	$68.53 \pm 7.82$	$83.27 \pm 8.49$	$t=8.974$	0.000
凝血酶原时间 /s	$16.13 \pm 3.47$	$17.25 \pm 3.52$	$t=1.583$	0.117
Child-Pugh 评分 / 分	$8.03 \pm 2.18$	$10.84 \pm 2.46$	$t=6.027$	0.000
CCL16/ng·mL <sup>-1</sup>	$9.53 \pm 3.58$	$4.19 \pm 2.04$	$t=8.691$	0.000

表 2 影响乙型肝炎肝硬化失代偿期患者预后的多因素 logistic 回归模型分析

项目	$\beta$ 值	标准误	Wald 值	$P$ 值	OR 值	95%CI
CCL16	-0.420	0.135	9.682	0.002	0.657	0.504~0.856
白细胞计数	0.509	0.209	5.922	0.015	1.663	1.104~2.504
HBV-DNA	0.457	0.173	6.972	0.008	1.579	1.125~2.216
TBil	1.203	0.459	6.872	0.009	3.331	1.355~8.190
Child-Pugh 评分	0.700	0.261	7.087	0.008	2.014	1.203~3.372

## 2.4 血清 CCL16 对患者预后的预测价值

如图 1 所示, 血清 CCL16 预测乙型肝炎肝硬化失代偿期患者预后的曲线下面积 (AUC) 为 0.921 (95%CI: 0.850~0.966), 最佳截断值为 7.53 ng/mL, 特异度为 97.62%, 敏感度为 74.14%, 最大约登指数为 0.718。

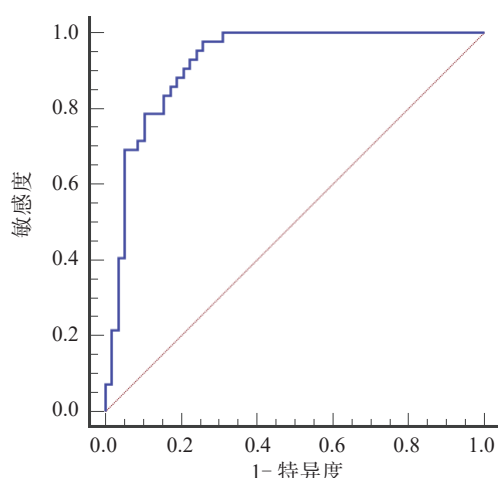


图 1 血清 CCL16 预测乙型肝炎肝硬化失代偿期患者预后的 ROC 曲线

## 3 讨论

失代偿期肝硬化是 HBV 感染的终末期, 患者的生存时间从代偿期肝硬化的 10 余年减少至 2 年, 且肝移植率、病死率和肝细胞癌发生率均较高, 预后较差, 给患者家庭和社会带来了巨大负担<sup>[12-13]</sup>。然而, 在慢性 HBV 感染的自然病程中, 部分患者直到肝功能失代偿时才出现症状, 且病情进展迅速<sup>[14]</sup>。乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的病情不断进展, 如能早期住院治疗, 则治愈率和生存率均会大幅提高。因此, 临床上亟待寻找能够早期预测乙型肝炎肝硬化失代偿期患者病情进展和预后的高效能指标, 这对于疗效的改善及生存时间的延长具有重要意义。

趋化因子家族是一组近 50 种细胞因子, 可激活 20 多种受体, 在免疫系统的多种细胞中诱导趋化作用<sup>[15]</sup>。CCL16 位于 CC 簇的巨噬细胞炎症蛋白区域, 含有 120 个氨基酸, 可与 CC 趋化因子受体 2 (CCR2) 结合, 激活蛋白激酶 B/糖原合酶激酶 3 $\beta$  (AKT/GSK-3 $\beta$ ) 信号通路, 并促进  $\beta$ -连环蛋白核转位, 引起细胞内信号转导<sup>[16]</sup>。Hayatbakhsh 等<sup>[17]</sup>的研究发现, 肠易激综合征患者的血清 CCL16 水

平显著降低, 其可作为区分腹泻型与混合型肠易激综合征的生物标志物。Paksoy 等<sup>[18]</sup>的研究发现, 鼻息肉患者经过标准化的医疗和手术治疗后, 血清 CCL16 水平显著升高。She 等<sup>[19]</sup>的研究发现, CCL16 可通过抑制小鼠肝星状细胞活化来缓解肝硬化, 抑制肝纤维化或肝硬化进展, 是肝脏疾病的保护因子。本研究发现, Child-Pugh A 级组、Child-Pugh B 级组和 Child-Pugh C 级组的血清 CCL16 水平依次显著降低, 死亡组的血清 CCL16 水平显著低于生存组, 提示血清 CCL16 对于初步评估乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的病情严重程度和预测预后具有一定意义。Zhuo 等<sup>[20]</sup>的研究结果显示, 慢性乙型肝炎和肝硬化患者的 CCL16 mRNA 表达水平显著降低, 其与 Child-Pugh 评分升高和预后较差有关, 血浆 CCL16 水平与肝功能障碍呈显著负相关, 这与本研究结果相似。本研究的 ROC 曲线分析结果显示, 血清 CCL16 对于乙型肝炎肝硬化失代偿期患者预后的预测效能较高, 提示 CCL16 可能通过抑制肝星状细胞活化来延缓病情进展。本研究的多因素 logistic 回归模型分析结果显示, 血清 CCL16 是乙型肝炎肝硬化失代偿期患者预后的影响因素。

多项研究表明, 白细胞计数、HBV-DNA、TBil 和 Child-Pugh 评分均是乙型肝炎肝硬化失代偿期患者病情及预后的相关因素<sup>[21-22]</sup>。本研究发现, 与生存组相比, 死亡组的白细胞计数、HBV-DNA、TBil、Child-Pugh 评分均显著升高, 提示这些指标均与乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的预后密切相关。崔丽娜等<sup>[23]</sup>的研究发现, 白细胞计数、HBV-DNA、TBil 和 Child-Pugh 评分在乙型肝炎肝硬化失代偿期患者经过自体外周血干细胞治疗后的 3 个月至 1 年逐步恢复, 并在后续为期 10 年的随访中长期处于较为稳定的理想水平。本研究的多因素 logistic 回归模型分析结果显示, 白细胞计数、HBV-DNA、TBil 和 Child-Pugh 评分均是乙型肝炎肝硬化失代偿期患者预后的影响因素, 提示应密切关注这些指标, 以便及时对患者采取干预措施, 从而改善患者的临床结局。

综上所述, 血清 CCL16 与乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的病情严重程度及预后密切相关, 其随着患者病情严重程度的加重而显著降低, 并且其对患者预后的预测效能较高。本研究存在不足之处, 如样本量较小, 未对 CCL16 参与乙型肝炎



肝硬化失代偿期患者病情进展的具体机制进行探究。今后将开展大样本量、多中心研究,并拓展预后相关指标的分析,以进一步验证本研究结论,并针对相关机制进行深入研究。

### 参考文献

- 1 Zhao H, Wang Q, Luo C, et al. Recompensation of decompensated hepatitis B cirrhosis: Current status and challenges[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 9609731.
- 2 van Kleef LA, Choi HSJ, Brouwer WP, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease increases risk of adverse outcomes in patients with chronic hepatitis B[J]. JHEP Rep, 2021, 3(5): 100350.
- 3 Cheng HY, Lin HC, Lin HL, et al. Association between nonselective beta-blocker use and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B without cirrhosis and decompensation[J]. Front Pharmacol, 2022, 12: 805318.
- 4 Wu Q, Mao W. New prognostic factor for hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis: Ratio of monocytes to HDL-cholesterol[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(11): e24007.
- 5 Lee HM, Banini BA. Updates on chronic HBV: current challenges and future goals[J]. Curr Treat Options Gastroenterol, 2019, 17(2): 271-291.
- 6 Demirtas CO, D'Alessio A, Rimassa L, et al. ALBI grade: Evidence for an improved model for liver functional estimation in patients with hepatocellular carcinoma[J]. JHEP Rep, 2021, 3(5): 100347.
- 7 杜艳妮, 吕志彬, 关春爽, 等. 钆塞酸二钠增强 MRI 功能性肝脏影像评分影像征象与 Child-Turcotte-Pugh 分级评估肝功能的对照研究 [J]. 临床放射学杂志, 2021, 40(11): 2134-2138.
- 8 Shen W, Zhang X, Tang J, et al. CCL16 maintains stem cell-like properties in breast cancer by activating CCR2/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin/OCT4 axis[J]. Theranostics, 2021, 11(5): 2297-2317.
- 9 Weiergräber OH, Petrović D, Kislat A, et al. Structure and dynamics of human chemokine CCL16-implications for biological activity[J]. Biomolecules, 2022, 12(11): 1588.
- 10 García-Pagán JC, Saffo S, Mandorfer M, et al. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis?[J]. JHEP Rep, 2020, 2(4): 100122.
- 11 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.
- 12 Huang X, Yan M, Deng Z, et al. Natural history of decompensated cirrhosis with serum hepatitis B DNA < 2 000 IU/mL: a retrospective study[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 452.
- 13 Ye J, Huang Y, Sun Y, et al. Dynamic monitoring with shear wave elastography predicts outcomes of chronic hepatitis B patients with decompensated cirrhosis[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(21): 1613.
- 14 Gao F, Li X, Wan G, et al. Development and external validation of a prognostic nomogram for acute decompensation of chronic hepatitis B cirrhosis[J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18(1): 179.
- 15 Korbecki J, Kojder K, Barczak K, et al. Hypoxia alters the expression of CC chemokines and CC chemokine receptors in a tumor-A literature review[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16): 5647.
- 16 Neves F, Abrantes J, Lopes AM, et al. Evolution of CCL16 in glires (rodentia and lagomorpha) shows an unusual random pseudogenization pattern[J]. BMC Evol Biol, 2019, 19(1): 59.
- 17 Hayatbakhsh MM, Gowhari Shabgah A, Pishgouyi S, et al. The serum levels of CCL2 and CCL16 expression in patients with irritable bowel syndrome[J]. Rep Biochem Mol Biol, 2019, 8(1): 9-14.
- 18 Paksoy ZB, Cayonu M, Yucel C, et al. The treatment efficacy of nasal polyposis on olfactory functions, clinical scoring systems and inflammation markers[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2019, 276(12): 3367-3372.
- 19 She S, Ren L, Chen P, et al. Functional roles of chemokine receptor CCR2 and its ligands in liver disease[J]. Front Immunol, 2022, 13: 812431.
- 20 Zhuo JY, Lu D, Lin ZY, et al. CC motif chemokine ligand 16 inhibits the progression of liver cirrhosis via inactivating hepatic stellate cells[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2020, 19(5): 440-448.
- 21 Cheng JH, Yip CW, Jiang YK, et al. Clinical predictors impacting cryptococcal dissemination and poor outcome in patients with cirrhosis[J]. Open Forum Infect Dis, 2021, 8(7): ofab296.
- 22 唐蓉蓉, 胡承光, 周宇辰, 等. 乙型肝炎肝硬化合并糖尿病时发生肝细胞癌的风险: 一项随访 5 年的前瞻性队列研究 [J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(3): 313-318.
- 23 崔丽娜, 王秀芳, 孙瑞青, 等. 自体外周血干细胞回输对失代偿期肝硬化患者远期预后影响的研究 [J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(3): 279-284.

(收稿日期: 2023-05-30)

(本文编辑: 林磊)