

# 血清 LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9 水平与老年急性肝衰竭并发肝性脑病患者临床结局的相关性分析

况玲芝<sup>1</sup>, 周敏<sup>1\*</sup>, 傅钢<sup>1</sup>, 邬小萍<sup>2</sup>, 袁松松<sup>2</sup>, 张俊勇<sup>1</sup>

<sup>1</sup>新余市人民医院感染科, 江西新余 338000; <sup>2</sup>南昌大学第一附属医院感染性疾病科, 江西南昌 330006

[中图分类号] R575.3 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0940.2025.1208

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 况玲芝, 周敏, 傅钢, 等. 血清 LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9 水平与老年急性肝衰竭并发肝性脑病患者临床结局的相关性分析[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(3): 402-409.

[收稿日期] 2025-05-15 [录用日期] 2025-09-09 [上线日期] 2025-12-08

**[摘要]** **目的** 探讨血清脂质运载蛋白-2(LCN-2)、可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)、钙卫蛋白(S100A8/A9)与老年急性肝衰竭(ALF)并发肝性脑病(HE)患者临床结局的关系。**方法** 收集2018年5月—2024年5月新余市人民医院感染科收治的242例ALF患者的临床资料进行回顾性分析。排除关键变量缺失超过20%的病例, 采用倾向性评分匹配法以1:1的比例分为HE组( $n=100$ )与非HE组( $n=100$ )。检测患者血清 LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9 水平, 统计 ALF 并发 HE 患者的临床结局并依此将患者分为结局不良组( $n=55$ )与结局良好组( $n=45$ )。采用多因素 logistic 回归分析影响 ALF 并发 HE 患者临床结局的因素, 受试者操作特征(ROC)曲线分析 LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9 预测 ALF 并发 HE 患者临床结局的价值。Hosmer-Lemeshow 检验评估模型的拟合优度。**结果** HE 组血清 LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9 水平明显高于非 HE 组( $P<0.05$ )。100 例 ALF 并发 HE 患者中, 结局良好 45 例, 均为好转; 结局不良 55 例, 其中恶化 36 例, 死亡 19 例。结局不良组血清 LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9 水平高于结局良好组( $P<0.05$ )。West-Haven 分级、国际标准化比值(INR)、LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9 是 ALF 并发 HE 患者临床结局不良的危险因素( $P<0.05$ )。LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9 预测 ALF 并发 HE 患者临床结局的曲线下面积(AUC)分别为 0.763、0.784、0.757, 联合预测 AUC 为 0.937, 高于单项指标预测( $P<0.05$ )。Hosmer-Lemeshow 检验显示模型拟合良好( $\chi^2=5.326$ ,  $P=0.326$ )。**结论** ALF 并发 HE 患者血清 LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9 水平升高与不良结局有关, 联合三项指标在不良结局预测中具有较高价值。

**[关键词]** 急性肝衰竭; 肝性脑病; 老年; 临床结局; 脂质运载蛋白-2; 可溶性髓系细胞触发受体-1; 钙卫蛋白

## Relationship between serum levels of LCN-2, sTREM-1, S100A8/A9 and clinical outcomes in elderly patients with acute liver failure complicated by hepatic encephalopathy

Kuang Ling-Zhi<sup>1</sup>, Zhou Min<sup>1\*</sup>, Fu Gang<sup>1</sup>, Wu Xiao-Ping<sup>2</sup>, Yuan Song-Song<sup>2</sup>, Zhang Jun-Yong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Infection Department, Xinyu City People's Hospital, Xinyu, Jiangxi 338000, China

<sup>2</sup>Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China

\*Corresponding author, E-mail: zhouminao@126.com

This work was supported by the Natural Science Foundation of Jiangxi Province (20212ACB2026010)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the relationship between serum Lipocalin-2 (LCN-2), soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1), calprotectin (S100A8/A9) and clinical outcomes in elderly patients with acute liver failure (ALF) complicated by hepatic encephalopathy (HE). **Methods** Clinical data of 242 ALF patients admitted to the Department of Infectious Diseases, Xinyu City People's Hospital from May 2018 to May 2024 were collected for retrospective analysis. After excluding cases with missing key variables exceeding 20%, the propensity score matching method was used to assign patients to HE group ( $n=100$ ) and non-HE group ( $n=100$ ) at a 1:1 ratio. Serum levels of LCN-2, sTREM-1, and S100A8/A9 were measured. The

[基金项目] 江西省自然科学基金(20212ACB2026010)

[作者简介] 况玲芝, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事感染性疾病学方面的研究

[通信作者] 周敏, E-mail: zhouminao@126.com

clinical outcomes of ALF patients complicated by HE were analyzed, and based on these outcomes, the patients were categorized into poor outcome group ( $n=55$ ) and good outcome group ( $n=45$ ). Multivariate logistic regression was used to analyze factors influencing clinical outcomes in ALF patients complicated by HE. The value of LCN-2, sTREM-1, and S100A8/A9 in predicting clinical outcomes was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Hosmer-Lemeshow test was employed to evaluate the goodness-of-fit of the model. **Results** Serum levels of LCN-2, sTREM-1 and S100A8/A9 in HE group were higher than those in non-HE group ( $P<0.05$ ). Among the 100 ALF patients with HE, 45 cases had good outcomes (all showed improvement), while 55 had poor outcomes (36 deteriorated and 19 died). Serum levels of LCN-2, sTREM-1, and S100A8/A9 in poor outcome group were significantly higher than those in good outcome group ( $P<0.05$ ). West-Haven grade, international standardized ratio (INR), LCN-2, sTREM-1, and S100A8/A9 were identified as risk factors for poor clinical outcomes in ALF patients with HE ( $P<0.05$ ). The areas under the ROC curve (AUC) for LCN-2, sTREM-1, and S100A8/A9 in predicting clinical outcome were 0.763, 0.784, and 0.757, respectively. The combined prediction model yielded an AUC of 0.937, which was significantly higher than that of any single indicator ( $P<0.05$ ). Hosmer-Lemeshow test results showed a good model fit ( $\chi^2=5.326, P=0.326$ ). **Conclusion** Elevated serum levels of LCN-2, sTREM-1, and S100A8/A9 in elderly ALF patients with HE are associated with adverse clinical outcomes, and the combination of these three biomarkers demonstrates high predictive value for poor outcomes.

**[Key words]** acute liver failure; hepatic encephalopathy; elderly; clinical outcome; lipocalin-2; soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1; calprotectin

急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)是多种因素导致的肝功能快速严重损害,好发于感染肝炎病毒、药物中毒、食物中毒、代谢异常等人群,以凝血异常、精神状态改变、外周血管舒张、全身炎症反应和多器官衰竭为特征,病死率高,预后差<sup>[1-3]</sup>。肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是ALF的常见并发症,常在ALF起病数日内由轻度意识错乱迅速陷入昏迷,显著增加ALF患者的死亡风险<sup>[4]</sup>。老年人群大多存在共病,虚弱且免疫功能差,临床治疗难度更大,预后更差,因此,探讨老年ALF并发HE患者临床结局的相关因素及标志物,有助于识别高危患者并采取预防措施,改善其生存质量和临床结局。脂质运载蛋白-2(lipocalin-2, LCN-2)是一种具有促炎和趋化特性的糖蛋白,参与炎症、代谢紊乱、胰岛素抵抗和纤维化等过程,与急性肝损伤、非酒精性脂肪性肝病、肝硬化等肝脏疾病密切相关<sup>[5]</sup>。LCN-2过表达可诱导神经炎症,降低神经突触的可塑性,抑制神经发生<sup>[6]</sup>,与神经系统疾病密切相关。可溶性髓系细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1)是髓系细胞触发受体-1的可溶性形式,在抗原识别和促炎介质的释放中发挥重要作用,既往研究认为其水平升高不仅是肝硬化急性失代偿患者发生ALF和死亡的独立预测因子<sup>[7]</sup>,而且还与创伤性颅脑损伤有关<sup>[8]</sup>。钙卫蛋白(calprotectin, S100A8/A9)是由S100A8和S100A9蛋白组成的异二聚体复合物,在炎症过程中其表达上调,驱使白细胞迁移和浸润,形成促炎微环境。已有证据显示, S100A8/A9水平升高与肝硬化急性失代偿患者病死率增高有关<sup>[9]</sup>,其参与神经炎症过程,是癫痫、阿尔茨海默病、脑动脉瘤等神经系统疾病的标志物<sup>[10]</sup>。然而,目前关于LCN-2、sTREM-1

及S100A8/A9的报道多集中于感染、神经系统疾病或一般性肝损伤,在ALF并发HE中的研究仍相对有限。鉴于此,本研究拟通过检测ALF并发HE患者血清中LCN-2、sTREM-1及S100A8/A9水平,探讨三者与患者临床结局的相关性,旨在评估其在患者预后判断中的潜在应用价值,以期为ALF相关HE的早期预警和预后评估提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 本研究为单中心回顾性研究。收集2018年5月—2024年5月新余市人民医院感染科收治的ALF患者。纳入标准:(1)符合《肝衰竭诊治指南(2018年版)》中ALF诊断标准<sup>[11]</sup>;(2)符合《肝硬化肝性脑病诊疗指南(2018年,北京)》中HE的A型诊断标准<sup>[12]</sup>;(3)年龄 $\geq 60$ 岁。排除标准:(1)入院时存在HE;(2)患有其他可能干扰研究结果的重大疾病,如心血管疾病、肺部疾病或恶性肿瘤;(3)合并代谢性脑病、精神疾病、颅脑受伤、阿尔茨海默病、帕金森或脑卒中等。本研究获新余市人民医院伦理委员会审批(S2018073)。

共纳入ALF患者242例,其中并发HE 118例(设为HE组),未并发HE 124例(设为非HE组)。为保证数据质量,排除临床资料缺失 $>20\%$ 的病例后,经1:1倾向性评分匹配后,两组各纳入100例。

**1.2 临床资料收集** 收集患者性别、年龄、体重指数、基础疾病(高血压、糖尿病、高脂血症)、HE距ALF发病时间、病因(包括肝炎病毒感染、药物中毒、食物中毒、酒精中毒、其他)、West-Haven分级<sup>[13]</sup>、终末期肝病评分模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分<sup>[14]</sup>、并发症(包括消化道出血、感染、电解质紊乱、腹水)和实验室指标[白细胞计

数、总胆红素、白蛋白、血清肌酐、血钠、血氨、尿素氮、甲胎蛋白、国际标准化比值(INR)]等临床资料。高血压参考《中国急诊高血压诊疗专家共识(2017修订版)》中高血压的诊断标准<sup>[15]</sup>,糖尿病参考《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》中糖尿病的诊断标准<sup>[16]</sup>,高血脂症参考《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》中血脂血症的诊断标准<sup>[17]</sup>。肝炎病毒感染包括甲型、乙型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒;药物中毒包括对乙酰氨基酚、抗结核药物等引起的药物中毒;食物中毒包括毒蕈、鱼胆、霉变甘蔗、黄曲霉毒素等导致的中毒;酒精中毒指一次或多次大量饮酒或长期酗酒引起的中枢神经系统抑制状态及器官损害<sup>[11]</sup>。MELD评分= $0.378\ln$ [总胆红素(mg/dl)]+ $1.12\ln$ (INR)+ $0.95\ln$ [肌酐(mg/dl)]+0.64(病因:胆汁性或酒精性0,其他1),评分越高,肝病严重程度越重<sup>[14]</sup>。

### 1.3 血清 LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9 水平检测

从病历系统中收集患者确诊后24h内的血液检测指标。将血标本注入无抗凝剂试管中,采用自然沉降法(室温下放置至血液自然凝固,上层液为血清)获取血清,离心(2500 r/min,半径10 cm,时间5 min)取上清液于-80℃保存,48h内完成检测。应用Epoch酶标仪(美国BioTek公司)以酶联免疫吸附法检测血清 LCN-2(ZK-2568,上海臻科生物科技有限公司)、sTREM-1(YS-HUM80846,上海研生实业有限公司)、S100A8/A9(AL-356862,上海双赢生物科技有限公司)水平,所有检测均按照试剂盒说明书进行。

**1.4 住院结局** 统计ALF并发HE患者出院时病情恢复及存活状况<sup>[18]</sup>。(1)好转:症状和体征消失,肝功能明显改善(血清总胆红素及谷丙转氨酶较基线下降50%以上);(2)恶化:症状和体征无改善,肝功能无改善或自动出院;(3)死亡:住院期间经抢救无效后宣布临床死亡。以好转为结局良好,恶化和死亡为结局不良。根据临床结局将患者分为结局不良组( $n=55$ )与结局良好组( $n=45$ )。

**1.5 统计学处理** 采用SPSS 29.0软件进行统计分析。计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用Student's *t*检验。计数资料以例(%)表示,两组间比较采用 $\chi^2$ 检验。构建多因素logistic回归方程,分析影响ALF并发HE患者临床结局的因素。绘制受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,分析 LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9水平预测ALF并发HE患者临床结局的价值,采用Delong *Z*检验分析曲线下面积(AUC)的差异, Hosmer-Lemeshow检验评估模型的拟合优度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组临床资料比较** HE组West-Haven分级2~4级比例, MELD评分, 总胆红素、血氨、LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9水平, 以及INR高于非HE组, 白蛋白水平低于非HE组( $P<0.05$ )。两组患者性别、年龄、病因、体重指数等临床资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )(表1)。

### 2.2 ALF 并发 HE 患者临床结局的影响因素分析

100例ALF并发HE患者中, 结局不良55例(包括恶化36例, 死亡19例), 结局良好45例(好转)。结局不良组与结局良好组患者的年龄、性别、体重指数、HE距ALF发病时间、病因、并发症等临床资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 结局不良组West-Haven分级2~4级比例, MELD评分, 总胆红素、血氨、LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9水平, 以及INR明显高于结局良好组( $P<0.05$ )(表2)。

以ALF并发HE患者临床结局为因变量(赋值: 0=良好, 1=不良), 以West-Haven分级、MELD评分、总胆红素、血氨、INR、LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9(West-Haven分级赋值: 0=0~1级, 1=2~4级; MELD评分、总胆红素、血氨、INR、LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9为连续变量, 原值代入)为自变量纳入多因素logistic回归方程中, 通过向后逐步法排除无关变量后, West-Haven分级2~4级、INR增高、LCN-2增高、sTREM-1增高、S100A8/A9增高为ALF并发HE患者临床结局不良的危险因素( $P<0.05$ , 表3)。

**2.3 LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9 预测 ALF 并发 HE 患者临床结局的价值** ROC曲线分析显示, LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9预测ALF并发HE患者临床结局的AUC分别为0.763、0.784、0.757, 基于logistic回归构建联合预测概率值 $\text{Logit}(P)=3.064+0.265\times\text{LCN-2}+0.359\times\text{sTREM-1}+0.229\times\text{S100A8/A}$ , 联合预测模型经Hosmer-Lemeshow检验拟合良好( $\chi^2=5.326$ ,  $P=0.326$ ), 且联合模型预测ALF并发HE患者临床结局的AUC为0.937, 高于单独指标预测( $Z=3.865$ 、 $3.649$ 、 $4.214$ ,  $P<0.05$ )(图1、表4)。

## 3 讨 论

ALF是一种危及生命的疾病, 其特征为肝功能突然恶化、器官衰竭和短期高死亡风险, HE是ALF患者常见并发症和死亡的主要原因之一, 以大脑中神经毒性氨水平升高为特征, 氨水平升高可引发细胞肿胀、氧化应激、炎症反应、线粒体功能障碍、谷氨酸系统受损, 导致血脑屏障功能障碍、神经元凋亡和神经功能损伤, 继而诱导和加重HE症状<sup>[19]</sup>。

表1 两组ALF患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between two groups of ALF patients

项目	非HE组(n=100)	HE组(n=100)	t/ $\chi^2$	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	68.2 $\pm$ 8.2	69.1 $\pm$ 9.0	0.739	0.461
性别[男,例(%)]	62(62.0)	65(65.0)	0.194	0.659
病因[例(%)]			0.934	0.920
肝炎病毒感染	36(36.0)	34(34.0)		
药物中毒	23(23.0)	27(27.0)		
食物中毒	20(20.0)	21(21.0)		
酒精中毒	16(16.0)	15(15.0)		
其他	5(5.0)	3(3.0)		
体重指数(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x}\pm s$ )	22.84 $\pm$ 1.80	22.97 $\pm$ 1.71	0.524	0.601
基础疾病[例(%)]				
高血压	50(50.0)	53(53.0)	0.180	0.671
糖尿病	55(55.0)	57(57.0)	0.081	0.776
高脂血症	42(42.0)	45(45.0)	0.183	0.669
HE距ALF发病时间(d, $\bar{x}\pm s$ )	-	9.42 $\pm$ 2.27	-	-
West-Haven分级[例(%)]			56.410	<0.001
0~1级	100(100.0)	56(56.0)		
2~4级	0	44(44.0)		
MELD评分(分, $\bar{x}\pm s$ )	12.54 $\pm$ 3.21	16.02 $\pm$ 3.78	7.017	<0.001
并发症[例(%)]				
消化道出血	8(8.0)	16(16.0)	3.030	0.082
感染	15(15.0)	21(21.0)	1.220	0.269
电解质紊乱	6(6.0)	12(12.0)	2.198	0.138
腹水	6(6.0)	13(13.0)	2.850	0.091
白细胞计数( $\times 10^9/L$ , $\bar{x}\pm s$ )	12.51 $\pm$ 2.53	13.10 $\pm$ 3.06	1.486	0.139
总胆红素( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x}\pm s$ )	250.32 $\pm$ 18.51	325.58 $\pm$ 20.02	27.602	<0.001
白蛋白(g/L, $\bar{x}\pm s$ )	32.53 $\pm$ 3.84	30.78 $\pm$ 4.05	3.136	0.002
血清肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	79.87 $\pm$ 8.24	81.88 $\pm$ 9.05	1.642	0.102
血钠(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	135.16 $\pm$ 2.30	134.62 $\pm$ 2.49	1.593	0.113
血氨( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x}\pm s$ )	75.27 $\pm$ 5.14	95.58 $\pm$ 6.16	25.315	<0.001
尿素氮(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	5.96 $\pm$ 1.30	6.30 $\pm$ 1.49	1.719	0.087
INR( $\bar{x}\pm s$ )	1.55 $\pm$ 0.31	2.40 $\pm$ 0.57	13.100	<0.001
LCN-2( $\mu\text{g/L}$ , $\bar{x}\pm s$ )	159.65 $\pm$ 38.47	206.35 $\pm$ 42.16	8.182	<0.001
sTREM-1(ng/ml, $\bar{x}\pm s$ )	79.35 $\pm$ 18.38	116.98 $\pm$ 25.04	12.115	<0.001
S100A8/A9(ng/ml, $\bar{x}\pm s$ )	968.42 $\pm$ 287.38	1516.56 $\pm$ 395.42	11.214	<0.001

ALF. 急性肝衰竭; HE. 肝性脑病; MELD. 终末期肝病评分模型; INR. 国际标准化比值; LCN-2. 脂质运载蛋白-2; sTREM-1. 可溶性髓系细胞触发受体-1; S100A8/A9. 钙卫蛋白

因此, 识别老年ALF并发HE不良结局的高危患者可延缓HE的进展, 改善患者预后。

本研究发现, HE组血清LCN-2水平高于非HE组, 表明LCN-2水平升高可能参与并促进ALF并发HE的过程。LCN-2是一种在中性粒细胞中表达的糖蛋白, 由肝、肺和肾等各种器官分泌, 参与铁稳态、葡萄糖代谢、细胞死亡、神经突生长和神经发生等病理生理过程<sup>[20]</sup>。研究显示, LCN-2过表达可促进炎症基因如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$ 和单核

细胞趋化蛋白的表达, 激活转化生长因子- $\beta$ 信号转导, 导致肝纤维化<sup>[21]</sup>。除肝脏疾病以外, LCN-2还被证实在神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞中高表达, 通过募集和激活免疫细胞和神经胶质细胞来促进神经炎症反应, 与神经系统疾病存在密切关联<sup>[22]</sup>。LCN-2参与ALF并发HE的可能机制为: LCN-2在肝损伤过程中分泌增加, 通过激活核转录因子(NF)- $\kappa$ B信号通路, 增加大脑中炎性细胞因子如白细胞介素(IL)-6和IL-1 $\beta$ 的分泌, 诱发神经炎症反应,

表2 结局良好组与结局不良组ALF并发HE患者的基线资料比较

Tab.2 Comparison of baseline data between good outcome group and poor outcome group of patients with ALF complicated with HE

项目	结局良好组(n=45)	结局不良组(n=55)	t/ $\chi^2$	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	68.8 $\pm$ 9.0	69.4 $\pm$ 8.4	0.320	0.749
性别[男, 例(%)]	29(64.4)	36(65.5)	0.011	0.916
体重指数(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x}\pm s$ )	22.87 $\pm$ 1.52	23.05 $\pm$ 1.65	0.562	0.575
基础疾病[例(%)]				
高血压	23(51.1)	30(54.6)	0.117	0.732
糖尿病	26(57.8)	31(56.4)	0.020	0.887
高血脂	20(44.4)	25(45.5)	0.010	0.920
HE距ALF发病时间(d, $\bar{x}\pm s$ )	9.51 $\pm$ 2.30	9.35 $\pm$ 2.24	0.351	0.726
病因[例(%)]			0.639	0.959
肝炎病毒感染	15(33.3)	19(34.6)		
药物中毒	12(26.7)	15(27.3)		
食物中毒	9(20.0)	12(21.8)		
酒精中毒	7(15.6)	8(14.6)		
其他	2(4.4)	1(1.8)		
West-Haven 分级[例(%)]			9.976	0.002
0~1级	33(73.3)	23(41.8)		
2~4级	12(26.7)	32(58.2)		
MELD 评分(分, $\bar{x}\pm s$ )	13.52 $\pm$ 3.06	18.24 $\pm$ 4.13	6.367	<0.001
并发症[例(%)]				
消化道出血	6(13.3)	10(18.2)	0.433	0.511
感染	9(20.0)	12(21.8)	0.049	0.824
电解质紊乱	5(11.1)	7(12.7)	0.061	0.805
腹水	5(11.1)	8(14.6)	0.258	0.611
白细胞计数( $\times 10^9/L$ , $\bar{x}\pm s$ )	12.91 $\pm$ 2.86	13.26 $\pm$ 3.26	0.564	0.574
总胆红素( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x}\pm s$ )	294.24 $\pm$ 16.39	351.23 $\pm$ 23.65	13.692	<0.001
白蛋白(g/L, $\bar{x}\pm s$ )	31.45 $\pm$ 3.98	30.24 $\pm$ 4.12	1.484	0.141
血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	80.19 $\pm$ 8.41	83.26 $\pm$ 9.68	1.673	0.098
血钠(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	135.06 $\pm$ 2.56	134.26 $\pm$ 2.41	1.606	0.112
血氨( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x}\pm s$ )	93.42 $\pm$ 5.47	97.35 $\pm$ 6.85	3.119	0.002
尿素氮(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	6.28 $\pm$ 1.47	6.32 $\pm$ 1.51	0.133	0.894
INR( $\bar{x}\pm s$ )	2.03 $\pm$ 0.52	2.71 $\pm$ 0.61	5.921	<0.001
LCN-2( $\mu\text{g/L}$ , $\bar{x}\pm s$ )	181.90 $\pm$ 14.09	226.35 $\pm$ 13.65	15.964	<0.001
sTREM-1(ng/ml, $\bar{x}\pm s$ )	108.72 $\pm$ 9.71	123.74 $\pm$ 10.65	7.298	<0.001
S100A8/A9(ng/ml, $\bar{x}\pm s$ )	1305.01 $\pm$ 104.21	1689.65 $\pm$ 163.85	13.644	<0.001

HE. 肝性脑病; ALF. 急性肝衰竭; MELD. 终末期肝病评分模型; INR. 国际标准化比值; LCN-2. 脂质运载蛋白-2; sTREM-1. 可溶性髓系细胞触发受体-1; S100A8/A9. 钙卫蛋白

并抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号转导导致神经细胞凋亡, 从而加剧神经功能损伤<sup>[23]</sup>和 HE 的发生。本研究进一步分析结果显示, 结局不良组血清 LCN-2 水平高于结局良好组, LCN-2 水平升高是 ALF 并发 HE 患者结局不良的危险因素, 推测 LCN-2 作为神经炎症的参与者, 可能通过加剧神经炎症和神经元凋亡, 引起 HE 病情进展和不良结局的发生。

本研究结果显示, ALF 并发 HE 患者血清 sTREM-1

水平明显升高。sTREM-1 由髓系细胞触发受体-1 经金属蛋白酶裂解形成, 主要在中性粒细胞、巨噬细胞和成熟单核细胞表面表达, 参与炎症信号转导和炎症介质释放过程<sup>[24]</sup>。既往研究显示, 在肝脏疾病过程中 sTREM-1 通过与轴突导向受体蛋白 2 结合激活下游 Smad2/3、PI3K/Akt 信号通路, 促进肝星状细胞激活和肝纤维化<sup>[25]</sup>。sTREM-1 也参与神经损伤过程, 如缺血性脑卒中患者血浆 sTREM-1 水平明显升高, 通过触发神经炎症加剧缺血介导的脑损伤<sup>[26]</sup>。

表3 影响ALF并发HE患者临床结局的因素

Tab.3 Factors influencing the clinical outcomes of patients with ALF complicated with HE

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR(95%CI)	P
常量	6.432	2.952	4.747	-	0.001
West-Haven 分级	0.672	0.317	4.493	1.958(1.052~3.645)	0.003
INR	0.502	0.236	4.525	1.652(1.040~2.624)	0.005
LCN-2	0.342	0.142	5.800	1.407(1.066~1.860)	<0.001
sTREM-1	0.495	0.196	6.378	1.640(1.117~2.409)	<0.001
S100A8/A9	0.285	0.108	6.963	1.329(1.076~1.643)	<0.001

HE. 肝性脑病; ALF. 急性肝衰竭; INR. 国际标准化比值; LCN-2. 脂质运载蛋白-2; sTREM-1. 可溶性髓系细胞触发受体-1; S100A8/A9. 钙卫蛋白

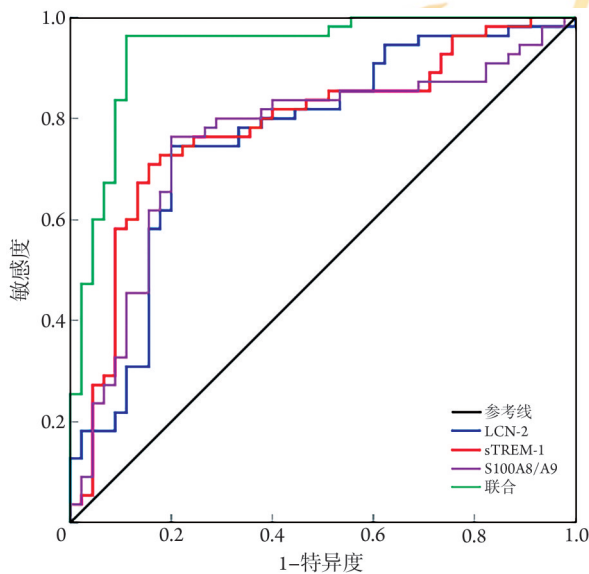


图1 LCN-2、sTREM-1、S100A8/A单独或联合预测ALF并发HE患者临床结局的ROC曲线

Fig.1 ROC curves of LCN-2, sTREM-1 and S100A8/A alone or in combination for predicting the clinical outcomes of patients with ALF complicated with HE

HE. 肝性脑病; ALF. 急性肝衰竭; LCN-2. 脂质运载蛋白-2; sTREM-1. 可溶性髓系细胞触发受体-1; S100A8/A9. 钙卫蛋白; ROC. 受试者操作特征

本研究结果还显示, 血清sTREM-1水平升高与ALF并发HE患者不良结局有关, 提示sTREM-1过度合成

表4 LCN-2、sTREM-1、S100A8/A单独或联合预测ALF并发HE患者临床结局的价值

Tab.4 Value of LCN-2, sTREM-1 and S100A8/A alone or in combination for predicting the clinical outcomes of patients with ALF complicated with HE

指标	AUC(95%CI)	临界值	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数
LCN-2	0.763(0.667~0.842)	202.23 $\mu\text{g/L}$	74.55	80.00	0.546
sTREM-1	0.784(0.690~0.860)	130.94 ng/ml	70.91	84.44	0.554
S100A8/A9	0.757(0.661~0.837)	1541.78 ng/ml	76.36	80.00	0.564
联合	0.937(0.886~0.987)	0.53	94.55	88.89	0.834

HE. 肝性脑病; ALF. 急性肝衰竭; LCN-2. 脂质运载蛋白-2; sTREM-1. 可溶性髓系细胞触发受体-1; S100A8/A9. 钙卫蛋白

可能加剧ALF并发HE患者的病情进展, 导致不良结局的发生。sTREM-1在脑组织中表达, 尤其是在小胶质细胞中表达丰富, 当脑损伤发生时其表达明显上调, 小胶质细胞被激活并释放大量细胞因子和趋化因子, 诱导神经炎症反应和炎症相关性脑损伤<sup>[27]</sup>, 继而增加不良结局的风险。

本研究在ALF并发HE患者中也检测到血清S100A8/A9水平明显升高。S100A8/A9是炎症反应的关键介质, 存在于中性粒细胞和单核细胞中, 占中性粒细胞胞质蛋白含量的60%, 可通过与Toll样受体4、晚期糖基化终末产物受体结合促使中性粒细胞募集和活化, 诱导炎症介质释放, 扩大炎症反应<sup>[28]</sup>。已有研究证实, S100A8/A9通过重塑微丝促进骨髓来源的间充质基质细胞和肝星状细胞向受损的肝组织迁移, 导致肝损伤和纤维化<sup>[29]</sup>。S100A8/A9动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者中水平升高, 可预测发病3个月后神经预后不良的风险<sup>[30]</sup>。本研究logistic回归分析证实, 高水平S100A8/A9是ALF并发HE患者不良结局的危险因素, 表明S100A8/A9有望成为ALF并发HE的标志物。S100A8/A9可能通过与膜上Toll样受体4、晚期糖基化终末产物受体结合直接作用于小胶质细胞, 促使NF- $\kappa$ B p65核转位, 激活小胶质细胞促使其分泌肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和IL-6, 介导神经炎症反应, 加重神经细胞凋亡和神经功能损伤<sup>[31]</sup>, 继而增加ALF并发HE患者不良结局的风险。

本研究ROC曲线分析显示, LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9预测ALF并发HE患者不良结局的AUC分别为0.763、0.784、0.757, 表明LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9在ALF并发HE患者临床结局预测中具有较高价值, 联合LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9预测ALF并发HE患者临床结局的价值高于单项指标, 提示联合检测血清LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9水平有助于识别不良结局高危患者, 指导临床个性化治疗和干预。本研究logistic回归分析还显示, West-Haven分级、INR与ALF并发HE患者不良结局也有关, 分析原因可能是更高的West-Haven分级提示HE患者神经受损严重, INR增高提示肝实质和肝功能

严重受损,当肝功能越差、神经受损越严重时,患者的不良结局风险越高。

本研究中,感染作为ALF患者常见的并发症,其对血清LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9水平的潜在影响未被纳入混杂因素分析,存在一定局限性。LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9均为经典的炎症相关标志物,不仅参与肝脏损伤后的免疫激活,也可在细菌、病毒等感染刺激下表达增加。因此,本研究观察到HE组与非HE组LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9的水平差异可能部分受到感染状态的干扰。由于本研究未系统性地收集患者入院后感染的详细信息,难以通过分层分析或多因素模型进一步控制感染的混杂效应。未来研究需前瞻性纳入感染相关变量,以更精准地揭示LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9在HE中的特异性作用。

综上所述,本研究结果表明,ALF并发HE患者血清LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9水平明显升高,高水平LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9与不良结局有关,三者联合在ALF并发HE患者临床结局预测方面具有较高的价值。本研究仅聚焦于外周血中LCN-2、sTREM-1、S100A8/A9水平与ALF并发HE患者临床结局的关联,但尚未探索其直接参与神经炎症的分子机制,未来可借助动物模型、细胞模型、脑类器官模型开展相关机制研究,为改善HE患者预后提供新的思路与策略。

#### 【参考文献】

- Huang J, Xu T, Quan G, *et al.* Current progress on the microbial therapies for acute liver failure[J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1452663.
- 唐露露,陈怀珍,张静,等. Wilson病相关慢加急性肝衰竭患者预后影响因素及其预测价值[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(2): 131-136.
- 王岁晶,丁洋,张悦清,等. 慢加急性肝衰竭的诊治进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2024, 44(11): 947-952.
- Lin S, Wang X, Xu Z, *et al.* Construction of a prediction model for hepatic encephalopathy in acute-on-chronic liver failure patients[J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2410403.
- 廖争光,卫诗蕙,牡丹玉,等. 脂质运载蛋白2在肝脏疾病发生发展中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(9): 2177-2181.
- Siddiqui T, Cosacak MI, Popova S, *et al.* Nerve growth factor receptor (NGFR) induces neurogenic plasticity by suppressing reactive astroglial Lcn2/Slc22a17 signaling in Alzheimer's disease[J]. *NPJ Regen Med*, 2023, 8(1): 33.
- Yu SM, Li H, Deng GH, *et al.* sTREM-1 as promising prognostic biomarker for acute-on-chronic liver failure and mortality in patients with acute decompensation of cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(9): 1177-1188.
- 董霞,孙梓旭,郭晓玉. 重型颅脑损伤患者术后发生呼吸机相关性肺炎的影响因素分析[J]. *创伤外科杂志*, 2024, 26(7): 517-522.
- Matiollo C, Rateke ECM, Moura EQA, *et al.* Elevated calprotectin levels are associated with mortality in patients with acute decompensation of liver cirrhosis[J]. *World J Hepatol*, 2022, 14(11): 1964-1976.
- 凌园果,徐卡娅,仇文进,等. 钙卫蛋白S100A8/A9在神经系统疾病中作用的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(7): 1278-1283.
- 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.
- 徐小元,丁惠国,李文刚,等. 肝硬化肝性脑病诊疗指南(2018年,北京)[J]. *中华胃肠内镜电子杂志*, 2018, 5(3): 97-113.
- Ortiz M, Córdoba J, Doval E, *et al.* Development of a clinical hepatic encephalopathy staging scale[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(6): 859-867.
- Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from child to MELD. Mayo end-stage liver disease[J]. *Hepatology*, 2001, 33(2): 473-475.
- 中国医师协会急诊医师分会,中国高血压联盟,北京高血压防治协会. 中国急诊高血压诊疗专家共识(2017修订版)[J]. *中国急救医学*, 2018, 38(1): 1-13.
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.
- 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-950.
- 陈铿,李平红,李艳玲,等. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭合并肝性脑病患者临床特点及预后影响因素分析[J]. *肝脏*, 2023, 28(5): 568-571.
- 杨静,景丽瑾,周琪臻,等. 神经炎症在肝性脑病中的研究进展[J]. *国际免疫学杂志*, 2022, 45(2): 208-212.
- Li P, Chen J, Wang M, *et al.* High-fat diet-induced LCN2 exacerbates myocardial ischemia-reperfusion injury by enhancing platelet activation[J]. *Mol Med Rep*, 2024, 30(5): 205.
- Lee EH, Lee JH, Kim DY, *et al.* Loss of SREBP-1c ameliorates iron-induced liver fibrosis by decreasing lipocalin-2[J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(4): 1001-1012.
- Behrens V, Voelz C, Müller N, *et al.* Lipocalin 2 as a putative modulator of local inflammatory processes in the spinal cord and component of organ cross talk after spinal cord injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(11): 5907-5919.
- Jo D, Jung YS, Song J. Lipocalin-2 secreted by the liver regulates neuronal cell function through Akt-dependent signaling in hepatic encephalopathy mouse model[J]. *Clin Nutr Res*, 2023, 12(2): 154-167.
- Çakar SÇ, Dorum BA, Özkan H, *et al.* Investigation of the diagnostic value of cerebrospinal fluid and serum sTREM-1 levels in neonatal meningitis[J]. *Children (Basel)*, 2024, 11(8): 1026.
- Liu T, Chen S, Xie X, *et al.* Soluble TREM-1, as a new ligand for the membrane receptor Robo2, promotes hepatic stellate cells activation and liver fibrosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(24): 11113-11127.
- Salafia G, Carandina A, Sacco RM, *et al.* Soluble triggering receptors expressed on myeloid cells (sTREM) in acute ischemic stroke: a potential pathway of sTREM-1 and sTREM-2 associated with disease severity[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(14): 7611.
- Gu Y, Deng X, Liang C, *et al.* Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a serum biomarker of early neurologic

- deterioration and prognosis in acute supratentorial intracerebral hemorrhage[J]. Clin Chim Acta, 2021, 523: 290-296.
- [28] Tian Q, Li Z, Yan Z, *et al.* Inflammatory role of S100A8/A9 in the central nervous system non-neoplastic diseases[J]. Brain Res Bull, 2024, 218: 111100.
- [29] Chang N, Liu Y, Li W, *et al.* Neutrophil-secreted S100A8/A9 participates in fatty liver injury and fibrosis by promoting myofibroblast migration[J]. J Mol Med (Berl), 2024, 102(9): 1117-1133.
- [30] Wang C, Kou Y, Han Y, *et al.* Early serum calprotectin (S100A8/A9) predicts delayed cerebral ischemia and outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(5): 104770.
- [31] Chen B, Di B. Endogenous ligands of TLR4 in microglia: potential targets for related neurological diseases[J]. Curr Drug Targets, 2024, 25(14): 953-970.

(责任编辑: 纪方方)

