

# 血清巨噬细胞炎症蛋白 3 $\alpha$ 联合受体相互作用蛋白激酶 3 水平对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的预测效能

李品青<sup>1</sup> 姚煜<sup>2</sup> 丁凯<sup>1</sup> 薛晨祺<sup>1</sup> 邱洁<sup>1</sup>

1.南京中医药大学附属南京医院 南京市第二医院肿瘤与血管疾病介入一科 江苏南京 210003 ;

2.南京中医药大学附属南京医院 南京市第二医院肿瘤与血管疾病介入二科 江苏南京 210003

[摘要] 目的 探讨血清巨噬细胞炎症蛋白 3 $\alpha$ (MIP-3 $\alpha$ )联合受体相互作用蛋白激酶 3(RIPK3)对乙型肝炎病毒相关的慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者短期预后的预测效能。方法 选择 2021 年 2 月至 2022 年 7 月南京市第二医院收治的 246 例 HBV-ACLF 患者,检测血清 MIP-3 $\alpha$ 、RIPK3 水平,根据患者 30 d 内存活情况将其分为死亡组(73 例)和存活组(173 例)。比较两组临床资料,分析影响 HBV-ACLF 患者短期预后的因素及 MIP-3 $\alpha$ 、RIPK3 对 HBV-ACLF 患者预后的预测价值。结果 死亡组血清白蛋白水平低于存活组,国际标准化比值、终末期肝病模型(MELD)评分、并发脑病比例及血清总胆红素、MIP-3 $\alpha$ 、RIPK3 水平高于存活组( $P < 0.05$ )。MELD 评分( $OR=3.347$ , 95% $CI$ :1.844~6.073)及血清 MIP-3 $\alpha$ ( $OR=2.079$ , 95% $CI$ :1.307~3.309)、RIPK3( $OR=2.004$ , 95% $CI$ :1.312~3.060)是 HBV-ACLF 患者短期预后的影响因素( $P < 0.05$ )。MELD 评分及血清 MIP-3 $\alpha$ 、RIPK3 联合预测 HBV-ACLF 患者预后的受试者操作特征曲线下面积高于三者单独预测的曲线下面积( $P < 0.05$ )。结论 HBV-ACLF 患者血清 MIP-3 $\alpha$ 、RIPK3 水平升高,且与短期内死亡有关,MELD 评分及血清 MIP-3 $\alpha$ 、RIPK3 联合分析有助于提示患者预后。

[关键词] 巨噬细胞炎症蛋白 3 $\alpha$ ;受体相互作用蛋白激酶 3;乙型肝炎病毒相关的慢加急性肝衰竭;预后

[中图分类号] R512.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2023)11(a)-0097-05

DOI:10.20047/j.issn1673-7210.2023.31.20

## Predictive efficacy of serum macrophage inflammatory protein-3 $\alpha$ combined with receptor interacting protein kinase 3 levels for the short-term prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure

LI Pinqing<sup>1</sup> YAO Yu<sup>2</sup> DING Kai<sup>1</sup> XUE Chenqi<sup>1</sup> QIU Jie<sup>1</sup>

1.The First Department of Tumor and Vascular Disease Intervention, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine the Second Hospital of Nanjing, Jiangsu Province, Nanjing 210003, China; 2.the Second Department of Tumor and Vascular Disease Intervention, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine the Second Hospital of Nanjing, Jiangsu Province, Nanjing 210003, China

[Abstract] **Objective** To investigate the predictive efficacy of serum macrophage inflammatory protein-3 $\alpha$  (MIP-3 $\alpha$ ) combined with receptor interacting protein kinase 3 (RIPK3) on the short-term prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF). **Methods** A total of 246 patients with HBV-ACLF admitted to the Second Hospital of Nanjing from February 2021 to July 2022 were selected. The serum levels of MIP-3 $\alpha$  and RIPK3 were detected. According to the survival situation within 30 days, the patients were divided into the death group (73 cases) and the survival group (173 cases). The clinical data of the two groups were compared, and the factors affecting the

[基金项目] 江苏省卫生健康委员会科研项目(M2020088)。

[作者简介] 李品青(1989.1-),男,硕士,研究方向:肝脏肿瘤的综合治疗。

[通讯作者] 邱洁(1972.6-),女,硕士,主任医师,研究方向:肝脏疾病。

short-term prognosis of patients with HBV-ACLF and the predictive value of MIP-3 $\alpha$  and RIPK3 for the prognosis of patients with HBV-ACLF were analyzed. **Results** The serum albumin level in the death group was lower than that in the survival group, the international normalized ratio, model for

end-stage liver disease (MELD) score, the proportion of complicated encephalopathy, and the serum total bilirubin, MIP-3 $\alpha$ , and RIPK3 levels were higher than those in the survival group ( $P<0.05$ ). MELD score ( $OR=3.347$ , 95% $CI$ : 1.844-6.073), and serum MIP-3 $\alpha$  ( $OR=2.079$ , 95% $CI$ : 1.307-3.309), RIPK3 ( $OR=2.004$ , 95% $CI$ : 1.312-3.060) were influential factors for short-term prognosis of HBV-ACLF patients ( $P<0.05$ ). MELD score combined with serum MIP-3 $\alpha$  and RIPK3 predicted the prognosis of HBV-ACLF patients with higher area under the receiver operator characteristic curve than the area under the curve predicted by the three alone ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Serum MIP-3 $\alpha$  and RIPK3 levels are elevated in HBV-ACLF patients, and are associated with short-term death. Combined analysis of MELD score and serum MIP-3 $\alpha$ , RIPK3 helped to indicate the prognosis of patients.

**[Key words]** Macrophage inflammatory protein-3 $\alpha$ ; Receptor-interacting protein kinase 3; Hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure; Prognosis

乙型肝炎病毒相关的慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)是在慢性乙型肝炎背景的基础上发生的急性损伤,其特征是潜在的慢性肝病迅速恶化并伴器官衰竭,28 d 内死亡率为 40%~50%<sup>[1-2]</sup>。巨噬细胞炎症蛋白 3 $\alpha$  (macrophage inflammatory protein-3 $\alpha$ , MIP-3 $\alpha$ )是一种在肝脏、结肠和皮肤中生理表达的趋化因子,通过与特异性受体 C-C 趋化因子受体 6 结合,参与炎症、感染性疾病、肝细胞癌等疾病过程<sup>[3-4]</sup>。受体相互作用蛋白激酶 3 (receptor-interacting protein kinase 3, RIPK3)可促使细胞因子/趋化因子的产生,诱导免疫抑制,与感染、炎症疾病发病有关<sup>[5-6]</sup>。本研究拟检测 HBV-ACLF 患者血清 MIP-3 $\alpha$ 、RIPK3 水平,分析其与患者短期预后的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2021 年 2 月至 2022 年 7 月南京市第二医院收治的 246 例 HBV-ACLF 患者,其中男 148 例,女 98 例,年龄 51~74 岁,平均(60.34 $\pm$ 8.92)岁;体重指数 20~25 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.93 $\pm$ 1.65)kg/m<sup>2</sup>。纳入标准:①符合《肝衰竭诊治指南》<sup>[7]</sup>中 ACLF 诊断标准;②HBV 表面抗原阳性时间 $\geq$ 6 个月;③年龄 18~80 岁。排除标准:①接受肝移植;②伴有肝细胞癌或其他实体器官恶性肿瘤;③存在其他肝炎。本研究已经获得南京市第二医院医学伦理委员会批准(2021-LS-ky014)。

### 1.2 血清 MIP-3 $\alpha$ 、RIPK3 水平检测

采集患者空腹静脉血 3 ml 注入干燥试管,待血液凝固后取上层液离心(相对离心力为 3 260  $g$ ,时间为 5 min)获得血清样本。采用 Varioskan LUX 多功能酶标仪(美国赛默飞公司)应用酶联免疫吸附试验检测血清 MIP-3 $\alpha$ 、RIPK3 水平,MIP-3 $\alpha$  试剂盒购自南京博研生物科技有限公司(批号 200532),RIPK3 试剂盒购自上海晶抗生物科技有限公司(批号 201342)。

### 1.3 临床资料收集

根据患者生存情况将其分为死亡组(73 例)和存活组(173 例)。收集患者年龄、性别、体重指数、吸烟史、饮酒史、基础疾病、肝功能[总胆红素(total bilirubin, TBil)、谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, GPT)、谷草转氨酶(glutamic oxalacetic transaminase, GOT)、血脂[总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、白蛋白(albumin, ALB)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)(患者凝血酶原时间与正常对照凝血酶原时间之比值的国际敏感度指数次方)、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分<sup>[8]</sup>、并发腹水、并发脑病情况。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,比较采用  $t$  检验;计数资料采用例数和百分率表示,比较采用  $\chi^2$  检验。采用 logistic 回归模型分析影响因素,受试者操作特征曲线分析预测价值。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HBV-ACLF 患者短期预后的影响因素分析

死亡组血清 ALB 水平低于存活组,INR、MELD 评分、并发脑病比例及血清 TBil、MIP-3 $\alpha$ 、RIPK3 水平高于存活组( $P<0.05$ )。见表 1。以 HBV-ACLF 患者短期预后为因变量(死亡=1,存活=0),ALB、INR、MELD 评分、并发脑病(是=1,否=0)及血清 TBil、MIP-3 $\alpha$ 、RIPK3 水平为自变量进行多因素分析,结果显示,MELD 评分及血清 MIP-3 $\alpha$ 、RIPK3 水平均为 HBV-ACLF 患者短期预后的影响因素( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.2 HBV-ACLF 患者短期预后的预测效能分析

MELD 评分及血清 MIP-3 $\alpha$ 、RIPK3 联合预测 HBV-ACLF 患者短期预后的曲线下面积高于三者单独指标检测( $Z=3.531$ 、 $3.694$ 、 $3.655$ ,  $P<0.001$ )。见图 1、表 3。

表 1 两组临床资料比较

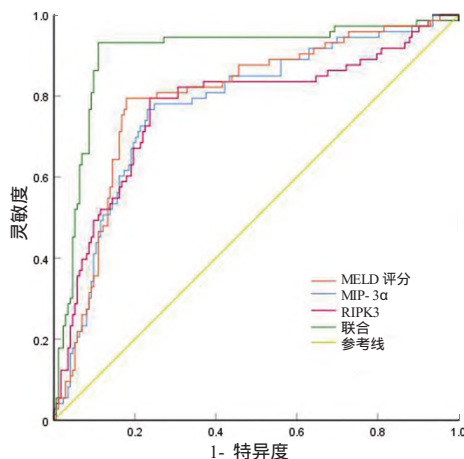
项目	死亡组(73 例)	存活组(173 例)	$t/\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁 $\bar{x}\pm s$ )	61.25± 5.19	59.96± 9.03	1.143	0.254
性别[例(%)]			0.095	0.758
男	45(61.64)	103(59.54)		
女	28(38.36)	70(40.46)		
体重指数(kg/m <sup>2</sup> $\bar{x}\pm s$ )	23.01± 1.02	22.98± 1.13	0.196	0.845
吸烟史[例(%)]	35(47.95)	85(49.13)	0.029	0.865
饮酒史[例(%)]	45(61.64)	96(55.49)	0.794	0.373
基础疾病[例(%)]				
高血压	32(43.84)	59(34.10)	2.086	0.149
糖尿病	34(46.58)	60(34.68)	3.076	0.079
高脂血症	26(35.62)	41(23.70)	3.679	0.055
TBil( $\mu$ mol/L $\bar{x}\pm s$ )	326.35± 62.35	260.42± 32.95	10.802	<0.001
GPT(U/L $\bar{x}\pm s$ )	302.12± 23.67	296.42± 24.08	1.705	0.090
GOT(U/L $\bar{x}\pm s$ )	251.35± 24.08	248.12± 21.08	1.052	0.294
TC(mmol/L $\bar{x}\pm s$ )	5.36± 0.49	5.30± 0.51	1.279	0.202
TG(mmol/L $\bar{x}\pm s$ )	1.79± 0.21	1.73± 0.23	1.917	0.056
ALB(g/L $\bar{x}\pm s$ )	31.05± 2.65	33.05± 3.11	4.806	<0.001
INR( $\bar{x}\pm s$ )	2.38± 0.61	1.86± 0.32	8.734	<0.001
MELD 评分(分 $\bar{x}\pm s$ )	27.05± 4.32	22.46± 4.19	7.777	<0.001
并发腹水[例(%)]	9(12.33)	18(10.40)	0.195	0.659
并发脑病[例(%)]	12(16.44)	10(5.78)	7.161	0.007
MIP-3 $\alpha$ (pg/ml $\bar{x}\pm s$ )	28.12± 1.63	23.78± 2.04	16.128	<0.001
RIPK3(pg/ml $\bar{x}\pm s$ )	171.23± 9.21	146.68± 10.16	17.787	<0.001

注 TBil:总胆红素;GPT:谷丙转氨酶;GOT:谷草转氨酶;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;ALB:白蛋白;INR:国际标准化比值;MELD:终末期肝病模型;MIP-3 $\alpha$ :巨噬细胞炎症蛋白 3 $\alpha$ ;RIPK3:联合受体相互作用蛋白激酶 3。

表 2 HBV-ACLF 患者预后的多因素分析

项目	$\beta$	S.E.	Wald $\chi^2$	OR 值(95%CI)	P 值
TBil	0.326	0.298	1.196	1.385(0.773~2.485)	0.649
ALB	0.064	0.051	1.574	1.066(0.965~1.178)	0.346
INR	0.243	0.205	1.405	1.275(0.853~1.906)	0.425
并发脑病	0.311	0.281	1.224	1.364(0.787~2.367)	0.503
MELD 评分	1.208	0.304	15.790	3.347(1.844~6.073)	<0.001
MIP-3 $\alpha$	0.732	0.237	9.539	2.079(1.307~3.309)	<0.001
RIPK3	0.695	0.216	10.353	2.004(1.312~3.060)	<0.001

注 HBV-ACLF:乙型肝炎病毒相关的慢加急性肝衰竭;TBil:总胆红素;ALB:白蛋白;INR:国际标准化比值;MELD:终末期肝病模型;MIP-3 $\alpha$ :巨噬细胞炎症蛋白 3 $\alpha$ ;RIPK3:联合受体相互作用蛋白激酶 3。



MELD:终末期肝病模型;MIP-3 $\alpha$ :巨噬细胞炎症蛋白 3 $\alpha$ ;RIPK3:联合受体相互作用蛋白激酶 3;HBV-ACLF:乙型肝炎病毒相关的慢加急性肝衰竭。

图 1 MELD 评分及血清 MIP-3 $\alpha$ 、RIPK3 预测 HBV-ACLF 患者短期预后的受试者操作特征曲线

### 3 讨论

全身炎症反应在 HBV-ACLF 疾病进展中起着至关重要的作用,炎症介质释放介导肝细胞凋亡、坏死,诱发全身炎症反应综合征,导致器官和组织低灌,继而引发器官功能衰竭<sup>[9-11]</sup>。MIP-3 $\alpha$  又称趋化因子配体 20,由内皮细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等多种类型细胞分泌<sup>[12-13]</sup>。研究显示,人类免疫缺陷病毒感染时,血液中 MIP-3 $\alpha$  浓度增加,可能介导细胞免疫失衡<sup>[14-15]</sup>。MIP-3 $\alpha$  在健康个体和隐匿性乙型肝炎病毒感染患者中表达相似,但在慢性乙型肝炎中表达较高<sup>[16]</sup>。本研究发现,死亡组血清 MIP-3 $\alpha$  水平高于存活组,提示 MIP-3 $\alpha$  参与 HBV-ACLF 进展过程。可能原因为 HBV-ACLF 患者巨噬细胞中核因子  $\kappa$ B 通路激活, MIP-3 $\alpha$  及促炎性细胞因子等大量合成和释放,促使

表 3 MELD 评分及血清 MIP-3 $\alpha$ 、RIPK3 预测 HBV-ACLF 患者短期预后的预测效能

项目	曲线下面积(95%CI)	P 值	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
MELD 评分	0.796(0.733~0.859)	<0.001	25.12 分	79.45	82.08	0.615 3
MIP- 3 $\alpha$	0.777(0.720~0.828)	<0.001	25.46 pg/ml	76.71	76.88	0.535 9
RIPK3	0.770(0.713~0.821)	<0.001	162.35 pg/ml	79.45	74.57	0.540 2
联合预测	0.903(0.856~0.934)	<0.001	6.19	93.17	88.50	0.816 7

注 MELD 终末期肝病模型 ;MIP- 3 $\alpha$  :巨噬细胞炎症蛋白 3 $\alpha$  ;RIPK3 联合受体相互作用蛋白激酶 3 ;HBV- ACLF :乙型肝炎病毒相关的慢加急性肝衰竭。

中性粒细胞、单核细胞、T 淋巴细胞和自然杀伤细胞趋化迁移,浸润于肝脏感染部位,加剧肝损伤<sup>[17]</sup>。

RIPK3 是一种主要的坏死调节因子,RIPK3 激活可促使混合系列蛋白激酶样结构域蛋白磷酸化,诱导其低聚和转位到质膜,在质膜中引起膜通透性增加和细胞坏死<sup>[18-19]</sup>。RIPK3 介导的坏死细胞通过释放损伤相关分子模式的内源性信号,形成适应性免疫,导致慢性炎症<sup>[20-21]</sup>。研究显示,非酒精性脂肪性肝病患者血清 RIPK3 水平增高,与肝脏炎症、脂肪沉积和肝硬化相关<sup>[22]</sup>。本研究发现,RIPK3 与 HBV- ACLF 短期预后有关。研究显示,程序性坏死参与炎症肝细胞死亡及肝病的发病和进展,是肝脏疾病进展中的关键<sup>[23]</sup>。肝细胞坏死过程中,肿瘤坏死因子- $\alpha$  刺激肿瘤坏死因子膜受体 1 产生,肿瘤坏死因子膜受体 1 招募 RIPK1 发出信号,在半胱氨酸蛋白酶 8 抗原缺失的情况下,RIPK1 招募 RIPK3 并形成坏死体,然后通过磷酸化激活混合系列蛋白激酶样结构域蛋白,导致细胞坏死<sup>[24]</sup>。可见 RIPK3 可能通过介导肝细胞程序性坏死而参与 HBV- ACLF 的病变过程。

此外,本研究显示,MELD 评分与 HBV- ACLF 患者短期预后有关,与既往研究一致<sup>[25-26]</sup>。受试者操作特征曲线分析显示联合 MELD 评分及血清 MIP- 3 $\alpha$ 、RIPK3 预测 HBV- ACLF 患者短期内死亡具有较高效能,为临床 HBV- ACLF 预后分析提供了新的标志物。

综上,HBV- ACLF 短期内死亡患者血清 MIP- 3 $\alpha$ 、RIPK3 水平升高,联合检测有助于预测患者预后。本研究局限性在于仅通过临床试验证实 MIP- 3 $\alpha$ 、RIPK3 与 HBV- ACLF 病情进展和预后的关系,但具体机制尚不能确定,仍需开展基础研究。

#### [参考文献]

- [1] Chen L,Dai J,Xie Q, *et al.* Metabolic Risk Factors Are Associated with the Disease Severity and Prognosis of Hepatitis B Virus- Related Acute on Chronic Liver Failure [J]. *Gut Liver*, 2022, 16(3): 456- 464.
- [2] Wang K,Zhang Z,Mo ZS, *et al.* Gut microbiota as prognosis markers for patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1- 15.
- [3] Kadomoto S,Izumi K,Mizokami A. The CCL20- CCR6 Axis in Cancer Progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5186.
- [4] 符晓,朱巍.巨噬细胞炎症蛋白 1 $\alpha$ 、碱性成纤维细胞生长因子对肺癌转移临床诊疗的意义[J].*癌症进展*, 2021, 19(8): 795- 797, 863.
- [5] Liu S,Joshi K,Denning MF, *et al.* RIPK3 signaling and its role in the pathogenesis of cancers [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(23): 7199- 7217.
- [6] 夏思颖,杨亚楠,闫香珍,等.受体相互作用蛋白激酶 1 在小鼠实验性牙周炎模型中的作用[J].*实用口腔医学杂志*, 2021, 37(5): 596- 600.
- [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分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): E001.
- [8] Wiesner R,Edwards E,Freeman R, *et al.* Model for end- stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(1): 91- 96.
- [9] Ma S,Xie Z,Zhang L, *et al.* Identification of a Potential miRNA- mRNA Regulatory Network Associated With the Prognosis of HBV- ACLF [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 657631.
- [10] 韩成美,任运华,丁雷.COSSH- ACLF 评分联合血清白细胞介素 - 37 水平对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者近期预后的评估价值[J].*实用医学杂志*, 2021, 37(4): 472- 476.
- [11] 张蕾,贺建勋,范雪松,等.抗凝血酶 活性联合 CLIF- C OFs 评分对 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者预后的评估价值[J].*疑难病杂志*, 2022, 21(1): 36- 40, 45.
- [12] Zhang F,Sun L,Lafferty MK, *et al.* Decreased MIP- 3 $\alpha$  Production from Antigen- Activated PBMCs in Symptomatic HIV- Infected Subjects [J]. *Pathogens*, 2021, 11(1): 7.
- [13] 逯玲.急性呼吸窘迫综合征病人血清可溶性髓样细胞触发受体 1、巨噬细胞炎症蛋白 - 1 $\alpha$  的表达[J].*安徽医药*, 2021, 25(7): 1442- 1446.
- [14] Aziz N,Detels R,Chang LC, *et al.* Macrophage Inflammatory Protein- 3 Alpha (MIP- 3 $\alpha$ )/CCL20 in HIV- 1- Infected Individuals [J]. *J AIDS Clin Res*, 2016, 7(7): 587.
- [15] Yang CY,Kuo YH,Chen M, *et al.* Pleural cytokines MIF and MIP- 3 $\alpha$  as novel biomarkers for complicated parapneumonic effusions and empyema [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1763.

(下转第 105 页)

- tory drugs [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2019, 42(10): 622-623.
- [14] Gupta K, Chawla PA, Sharma D. Synthetic Strategies Towards Safer NSAIDs Through Prodrug Approach: A Review [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2021, 21(15): 2065-2102.
- [15] Lin Z, Bian H, Chen C, *et al.* Application of serum pepsinogen and carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) combined with gastrin-17 (G-17) detection in the screening, diagnosis, and evaluation of early gastric cancer [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12(3): 1042-1048.
- [16] Cai Q, Zhu C, Yuan Y, *et al.* Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the Chinese high-risk population: a nationwide multicentre study [J]. *Gut*, 2019, 68(9): 1576-1587.
- [17] 陈斌, 梁心慧, 曹刚, 等. 血清胃功能检测奥美拉唑治疗非甾体抗炎药相关胃黏膜损伤的机制[J]. *河北医药*, 2018, 40(15): 2302-2305.
- [18] Leja M, Linē A. Early detection of gastric cancer beyond endoscopy- new methods [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2021, 50(1): 101731-101741.
- [19] Di Mario F, Crafa P, Barchi A, *et al.* Pepsinogen in gastritis and *Helicobacter pylori* infection [J]. *Helicobacter*, 2022, 27(2): e12872- e12882.
- [20] 高宇飞, 李国熊, 方家恒, 等. 阿司匹林对胃黏膜癌前变化患者胃血清学活组织检查影响的临床研究[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(11): 778-781.
- [21] Lee MW, Katz PO. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Anticoagulation, and Upper Gastrointestinal Bleeding [J]. *Clin Geriatr Med*, 2021, 37(1): 31-42.
- [22] Shin S, Lee SH, Lee M, *et al.* Aspirin and the risk of hepatocellular carcinoma development in patients with alcoholic cirrhosis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(9): e19008- e19018.
- [23] Zhang M, Liu D, Wang Q, *et al.* Gastrointestinal bleeding in patients admitted to cardiology: risk factors and a new risk score [J]. *Hellenic J Cardiol*, 2021, 62(4): 291-296.
- [24] 陈金, 马建霞, 于晓峰, 等. 老年人非甾体抗炎药相关性上消化道出血的临床特点[J]. *中国临床药学杂志*, 2020, 29(3): 177-181.
- [25] 邓园园, 黄应文, 熊红, 等. 非甾体类抗炎药相关性上消化道出血的危险因素及凝血相关指标分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(7): 13-17, 21.

(收稿日期: 2023-06-12)

## (上接第 100 页)

- [16] Sosa- Jurado F, Sánchez- Reza L, Mendoza- Torres M<sup>a</sup>, *et al.* Serum Th17 and TNF- $\alpha$  distinguish between patients with occult hepatitis B infection, chronic hepatitis B infection and healthy individuals [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2021, 32(2): 23-30.
- [17] Zhang X, Zhang Y, Zhou P, *et al.* Down-regulated cylin-dromatosis enhances NF- $\kappa$ B activation and aggravates inflammation in HBV- ACLF patients [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 1586-1601.
- [18] Park HH, Kim HR, Park SY, *et al.* RIPK3 activation induces TRIM28 derepression in cancer cells and enhances the anti-tumor microenvironment [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 107.
- [19] Zhang T, Zhang Y, Cui M, *et al.* CaMKII is a RIP3 substrate mediating ischemia- and oxidative stress- induced myocardial necroptosis [J]. *Nat Med*, 2016, 22(2): 175-182.
- [20] Sureshbabu A, Patino E, Ma KC, *et al.* RIPK3 promotes sepsis- induced acute kidney injury *via* mitochondrial dysfunction [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(11): e98411.
- [21] Martín- Sanchez D, Guerrero- Mauvecin J, Fontecha- Barriuso M, *et al.* Bone Marrow- Derived RIPK3 Mediates Kidney Inflammation in Acute Kidney Injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(2): 357-373.
- [22] Afonso MB, Rodrigues PM, Mateus- Pinheiro M, *et al.* RIPK3 acts as a lipid metabolism regulator contributing to inflammation and carcinogenesis in non- alcoholic fatty liver disease [J]. *Gut*. 2021, 70(12): 2359-2372.
- [23] Shojaie L, Iorga A, Dara L. Cell Death in Liver Diseases: A Review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9682.
- [24] Günther C, He GW, Kremer AE, *et al.* The pseudokinase MLKL mediates programmed hepatocellular necrosis independently of RIPK3 during hepatitis [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(11): 4346-4360.
- [25] 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.
- [26] 柳梅, 元敏, 丁雷, 等. 血浆髓样细胞触发受体 2 联合终末期肝病模型评分对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者近期预后的预测价值[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(4): 473-478.

(收稿日期: 2023-02-15)