

# 高迁移率族蛋白 B1 和角蛋白 18 对慢性药物性肝损伤生物化学未缓解的预测价值

杨武才<sup>1</sup>, 熊渝婷<sup>2</sup>, 王春艳<sup>1</sup>, 王文畅<sup>1</sup>, 李旭阳<sup>1</sup>, 郭畅<sup>1</sup>, 付懿铭<sup>1</sup>, 王建军<sup>1</sup>, 纪冬<sup>1</sup>(1. 中国人民解放军总医院肝病医学部, 北京 100039; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院 高压氧科, 北京 100070)

**摘要:** 目的 探讨高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB-1) 和角蛋白 18 (keratin 18, K18) 对慢性药物性肝损伤 (chronic drug-induced liver injury, cDILI) 患者生物化学未缓解的预测价值。方法 以 2016 年 1 月 1 日至 2024 年 3 月 31 日解放军总医院第五医学中心收治的初治 cDILI 患者为研究对象, 进行 12 个月随访。采集患者入院次日空腹血, 采用酶联免疫吸附法检测血浆 HMGB-1 浓度, 采用磁微粒化学发光免疫分析法检测血清 caspase 裂解的 K18 片段 (caspase-cleaved keratin 18, ccK18) 和全长 K18 (full-length keratin 18, FL-K18) 浓度, 计算凋亡指数 (ccK18/FL-K18)。收集患者入院时年龄、性别、体重指数 (body mass index, BMI)、血小板计数 (platelet, PLT)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶 (gamma-glutamyl transferase, GGT)、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 等。根据随访结果将患者分为生物化学缓解组和生物化学未缓解组。比较两组患者上述指标的差异。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析生物化学未缓解的影响因素。结果 最终纳入 269 例 cDILI 患者, 中位年龄 51.1 岁, 女性占 78.1% (210 例), 中位 HMGB-1 水平为 5.5  $\mu\text{g/L}$ , ccK18 为 342.4 U/L, FL-K18 为 723.4 U/L。生物化学未缓解组患者年龄 (中位数: 49.9 岁比 53.9 岁) 和 BMI [(23.2  $\pm$  3.1)  $\text{kg/m}^2$  比 (24.2  $\pm$  3.5)  $\text{kg/m}^2$ ] 显著低于生物化学缓解组, ALT (中位数: 116.0 U/L 比 32.0 U/L)、AST (中位数: 175.0 U/L 比 32.0 U/L)、ALP (中位数: 121.5 U/L 比 91.0 U/L)、GGT (中位数: 97.5 U/L 比 47.0 U/L)、TBil (中位数: 23.3  $\mu\text{mol/L}$  比 13.4  $\mu\text{mol/L}$ )、PT (中位数: 11.9 s 比 11.5 s) 及 IgG (中位数: 14.6 g/L 比 12.7 g/L) 水平显著高于生物化学缓解组 ( $P$  均  $< 0.05$ )。生物化学未缓解组患者 HMGB-1 (中位数: 5.6 U/L 比 5.2 U/L)、ccK18 (中位数: 676.6 U/L 比 190.4 U/L) 及 FL-K18 (中位数: 1 434.5 U/L 比 401.6 U/L) 水平均显著高于生物化学缓解组, 凋亡指数显著低于生物化学缓解组 (中位数: 0.45 比 0.50), 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析表明, HMGB-1 水平 ( $OR = 1.085$ , 95% $CI$ : 1.022~1.152,  $P = 0.007$ )、IgG 水平 ( $OR = 1.030$ , 95% $CI$ : 1.011~1.049,  $P = 0.002$ )、AST 水平 ( $OR = 1.002$ , 95% $CI$ : 1.000~1.004,  $P = 0.037$ )、肝细胞损伤型 ( $OR = 2.642$ , 95% $CI$ : 1.190~5.864,  $P = 0.017$ ) 是 cDILI 患者生物化学未缓解的独立危险因素, 凋亡指数是独立保护因素 ( $OR = 0.085$ , 95% $CI$ : 0.010~0.749,  $P = 0.026$ )。结论 高 HMGB-1、高 IgG、高 AST、低凋亡指数及肝细胞损伤型是 cDILI 患者生物化学未缓解的独立危险因素, HMGB-1 和 K18 可作为预测 cDILI 患者预后的新型标志物。

**关键词:** 慢性药物性肝损伤; 生物化学未缓解; 高迁移率族蛋白 B1; 角蛋白 18

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2026.01.002

基金项目: 首都卫生发展科研专项 (首发 2024-2-5068); 解放军总医院青年自主创新科学基金项目 (22QNQCZ023)

通信作者: 纪冬 Email: jidg302@126.com

### Predictive value of high mobility group box-1 protein and keratin 18 for biochemical nonresolution in chronic drug-induced liver injury

Yang Wucui<sup>1</sup>, Xiong Yuting<sup>2</sup>, Wang Chunyan<sup>1</sup>, Wang Wenchang<sup>1</sup>, Li Xuyang<sup>1</sup>, Guo Chang<sup>1</sup>, Fu Yiming<sup>1</sup>, Wang Jianjun<sup>1</sup>, Ji Dong<sup>1</sup> (1. Senior Department of Hepatology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 2. Department of Hyperbaric Oxygenation, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

**Abstract: Objective** To investigate the predictive value of high mobility group box-1 protein (HMGB-1) and keratin 18 (K18) for biochemical nonresolution (BNR) in patients with chronic drug-induced liver injury (cDILI). **Methods** Initial treatment patients with cDILI admitted to the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital from the January 1st, 2016 to March 31st, 2024 were enrolled and followed up for 12 months. Fasting blood samples were collected on the day after admission. HMGB-1 concentration was measured by enzyme-linked immunosorbent assay, caspase-cleaved keratin 18 (ccK18) and full-length K18 (FL-K18) were detected by magnetic particle based chemiluminescence immunoassay, the apoptotic index (ccK18/FL-K18) was calculated. Baseline clinical data at admission were collected, including age, gender, body mass index (BMI), platelet count (PLT), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT), total bilirubin (TBil), prothrombin time (PT) and immunoglobulin G (IgG). The patients were divided into biochemical resolution (BR) group and BNR group according to follow-up outcomes. Differences in the above indicators between the two groups were compared, and univariate and multivariate Logistic regression analysis were performed to identify the influencing factors for BNR. **Results** A total of 269 patients were included with a median age of 51.1 years and 78.1% (210 cases) were female. The median HMGB-1 concentration was 5.5  $\mu\text{g/L}$ , median ccK18 was 342.4 U/L, and median FL-K18 was 723.4 U/L. Patients in BNR group had significantly lower age (median: 49.9 years vs. 53.9 years) and BMI [ (23.2  $\pm$  3.1)  $\text{kg/m}^2$  vs. (24.2  $\pm$  3.5)  $\text{kg/m}^2$ ] than those in the BR group. Meanwhile, the levels of ALT (median: 116.0 U/L vs. 32.0 U/L), AST (median: 175.0 U/L vs. 32.0 U/L), ALP (median: 121.5 U/L vs. 91.0 U/L), GGT (median: 97.5 U/L vs. 47.0 U/L), TBil (median: 23.3  $\mu\text{mol/L}$  vs. 13.4  $\mu\text{mol/L}$ ), PT (median: 11.9 s vs. 11.5 s) and IgG (median: 14.6 g/L vs. 12.7 g/L) were significantly higher in the BNR group (all  $P < 0.05$ ). Patients in BNR group had significantly higher levels of HMGB-1 (median: 5.6 U/L vs. 5.2 U/L), ccK18 (median: 676.6 U/L vs. 190.4 U/L) and FL-K18 (median: 1434.5 U/L vs. 401.6 U/L) than those in the BR group, while the apoptosis index was significantly lower in the BNR group (median: 0.45 vs. 0.50). All the above differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). Multivariate analysis showed that HMGB-1 ( $OR = 1.085$ , 95% $CI$ : 1.022~1.152,  $P = 0.007$ ), IgG ( $OR = 1.030$ , 95% $CI$ : 1.011~1.049,  $P = 0.002$ ), AST ( $OR = 1.002$ , 95% $CI$ : 1.000~1.004,  $P = 0.037$ ) and hepatocellular damage pattern ( $OR = 2.642$ , 95% $CI$ : 1.190~5.864,  $P = 0.017$ ) were independent risk factors for BNR, and apoptotic index was a protective factor ( $OR = 0.085$ , 95% $CI$ : 0.010~0.749,  $P = 0.026$ ). **Conclusions** Elevated HMGB-1, elevated IgG, elevated AST, decreased apoptotic index and the hepatocellular damage pattern were risk factors for BNR of patients with cDILI. HMGB-1 and K18 could serve as novel biomarkers for predicting prognosis in cDILI.

**Keywords:** Chronic drug-induced liver injury; Biochemical nonresolution; High mobility group box-1 protein; Keratin 18

慢性药物性肝损伤(chronic drug-induced liver injury, cDILI)是急性药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)患者肝损伤延迟恢复的重要转归,发生率为8%~20%<sup>[1-3]</sup>。临床观察显示,即使经保肝治疗后肝酶恢复正常,仍有19.3%的cDILI患者出现生物化学未缓解,并可进一步进展为肝硬化、肝衰竭等终末期肝病<sup>[1,4]</sup>。目前,cDILI的临床管理面临特异性诊断标志物缺乏的困境,亟需开发具有更高敏感度和特异度的新型标志物以提升疾病诊断和预后评估效能<sup>[5,6]</sup>。现有研究表明,高迁移率族蛋白B1(high mobility group box-1 protein, HMGB-1)和角蛋白18(keratin 18, K18)等在急性DILI诊断中的敏感度显著优于传统标志物<sup>[7,8]</sup>,但这些标志物在cDILI中的临床应用价值尚未明确。因此,本研究旨在评估HMGB-1及K18在cDILI预后预测中的临床价值,并探索生物化学未缓解的临床特征及影响因素,以期对cDILI患者的精准分层管理和个体化治疗提供科学依据。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 以2016年1月1日至2024年3月31日于解放军总医院第五医学中心住院治疗的初次诊断为cDILI的患者为研究对象,cDILI的诊断参考《中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)》<sup>[9]</sup>。纳入标准:①诊断为cDILI;②年龄≥18岁;③病程≥6月;④鲁塞尔-尤克拉夫因果关系评估法(Roussel-Uclaf causality assessment method, RUCAM)>6分。排除标准:①合并其他病因,如病毒性肝炎、酒精性肝病、代谢相关脂肪性肝病、自身免疫性肝病、胆道梗阻或吉尔伯特综合征等;②合并严重心、肾等脏器功能不全;③恶性肿瘤病史;④妊娠或哺乳期女性;⑤临床资料不完整。本研究获得解放军总医院第五医学中心伦理委员会批准(KY-2024-3-53-1),所有患者均签署知情同意书。

1.2 资料收集 查阅电子病历收集患者入院时基本信息,包括年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、用药史及合并症等,实验室指标包括血小板计数(platelet, PLT)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶( $\gamma$ -glutamyl transferase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)等,肝脏影像学及组织学资料。

1.3 HMGB-1和K18的检测 使用无菌真空采血管(EDTA-K<sub>2</sub>抗凝管及分离胶促凝管)采集患者入院次日清晨空腹静脉血,采集后30 min内于室温(20~25℃)下以2 000×g离心10 min以分离血浆及血清,-80℃保存待用。血浆HMGB-1浓度采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,E-EL-H1554)测定;血清caspase裂解的K18片段(caspase-cleaved keratin 18, ccK18)和全长K18(full-length keratin 18, FL-K18)浓度分别使用人K18-M30(北京热景生物技术股份有限公司,20222400198)和人K18-M65(北京热景生物技术股份有限公司,20222400197)磁微粒化学发光免疫分析试剂盒测定。检测过程严格遵循各试剂盒操作说明,每批次实验均设置标准曲线和质控样本。凋亡指数为ccK18与FL-K18的比值<sup>[10]</sup>。

1.4 随访 所有患者均完成12个月的规范化随访,每3个月进行1次临床评估,以评估生物化学未缓解的发生情况。生物化学未缓解需同时满足:①经保肝治疗后1个月内连续2次检测显示ALT、AST和ALP均<正常值上限(upper limit of normal, ULN);②12个月内再次出现血清ALT或AST>1.5×ULN,或ALP>1.1×ULN;③排除其他病因所致肝损伤<sup>[4]</sup>。根据随访结果将患者分为生物化学缓解组及生物化学未缓解组,比较两组患者的基本信息、基线指标及新型标志物的差异,并分析生物化学未缓解的影响因素。

1.5 统计学处理 采用R软件(4.3.2, <http://www.r-project.org/>)进行统计学分析。BMI为符合正态分布的计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,年龄、病程、PLT等不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。性别等计数资料以例数和(或)百分数表示,两间比较采用Pearson  $\chi^2$ 检验。通过单因素和多因素Logistic回归分析cDILI患者生物化学未缓解的独立影响因素。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 共纳入269例初治cDILI患者,中位年龄为51.1岁,女性占78.1%(210例),BMI为(23.5±3.3) kg/m<sup>2</sup>。中草药相关肝损伤占比最高(35.7%, 96例),其次为混合用药(29.0%, 78例)和化学合成药(27.5%, 74例)。合并症方面,16.0%(43例)患者合并高血脂,14.9%(40例)合并高血压,5.94%(16例)合并糖尿病。随访12个月,

101例患者生物化学缓解,168例患者生物化学未缓解。生物化学未缓解组患者的年龄和BMI显著低于生物化学缓解组,ALT、AST、ALP、GGT、TBil、PT及IgG水平显著高于生物化学缓解组( $P$ 均 $<0.05$ ),两组间性别、病程、可疑药物、肝硬化比例等差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ),见表1。

2.2 两组间HMGB-1、ccK18及FL-K18水平 生物化学未缓解组患者HMGB-1(中位数:5.6 U/L比5.2 U/L)、ccK18(中位数:676.6 U/L比190.4 U/L)及FL-K18(中位数:1434.5 U/L比401.6 U/L)水平均显著高于生物化学缓解组,凋亡指数显著低于生物化学缓解组(中位数:0.45比0.50),差异均

有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ ),见表1、图1。

2.3 生物化学未缓解的影响因素 通过组间比较(表1中 $P<0.2$ 的指标)、共线性分析和单因素分析(表2)筛选潜在变量进行多因素Logistic回归分析,结果表明,MGB-1水平( $OR=1.085$ , 95%CI: 1.022~1.152,  $P=0.007$ )、IgG水平( $OR=1.030$ , 95%CI: 1.011~1.049,  $P=0.002$ )、AST水平( $OR=1.002$ , 95%CI: 1.000~1.004,  $P=0.037$ )、肝细胞损伤型( $OR=2.642$ , 95%CI: 1.190~5.864,  $P=0.017$ )是cDILI患者生物化学未缓解的独立危险因素,凋亡指数是独立保护因素( $OR=0.085$ , 95%CI: 0.010~0.749,  $P=0.026$ ),见表3。

表1 生物化学缓解组与生物化学未缓解组cDILI患者的基线资料

项目	总体 (269例)	生物化学缓解组 (101例)	生物化学未缓解组 (168例)	统计量值	P值
年龄[ $M(P_{25}, P_{75})$ , 岁]	51.1 (43.6, 57.0)	53.9 (45.4, 60.2)	49.9 (42.5, 55.2)	$z=2.539$	0.011
女性[例(%)]	210 (78.1)	80 (79.2)	130 (77.4)	$\chi^2=0.039$	0.843
病程[ $M(P_{25}, P_{75})$ , 月]	13.0 (9.9, 17.5)	16.0 (9.5, 18.3)	13.0 (11.0, 16.7)	$z=1.527$	0.127
BMI( $\bar{x}\pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	23.5 $\pm$ 3.3	24.2 $\pm$ 3.5	23.2 $\pm$ 3.1	$t=2.430$	0.016
可疑药物[例(%)]					
中草药	96 (35.7)	34 (33.7)	62 (36.9)		
化学合成药	74 (27.5)	29 (28.7)	45 (26.8)		
混合用药	78 (29.0)	32 (31.7)	46 (27.4)	$\chi^2=1.394$	0.707
其他	21 (7.8)	6 (5.9)	15 (8.9)		
合并症[例(%)]					
高脂血症	43 (16.0)	12 (11.9)	31 (18.5)	$\chi^2=1.568$	0.210
高血压	40 (14.9)	18 (17.8)	22 (13.1)	$\chi^2=0.771$	0.380
糖尿病	16 (5.9)	8 (7.9)	8 (4.8)	$\chi^2=0.631$	0.427
肝损伤模式[例(%)]					
肝细胞损伤型	82 (30.5)	16 (15.8)	66 (39.3)		
胆汁淤积型	107 (39.8)	61 (60.4)	46 (27.4)	$\chi^2=30.600$	$<0.001$
混合型	80 (29.7)	24 (23.8)	56 (33.3)		
PLT[ $M(P_{25}, P_{75})$ , $\times 10^9/L$ ]	175.0 (130.0, 217.0)	187.0 (133.0, 238.0)	170.5 (127.0, 205.3)	$z=1.564$	0.118
ALT[ $M(P_{25}, P_{75})$ , U/L]	75.0 (30.0, 179.0)	32.0 (18.0, 84.0)	116.0 (54.0, 240.0)	$z=-6.822$	$<0.001$
AST[ $M(P_{25}, P_{75})$ , U/L]	112.0 (35.0, 252.0)	32.0 (23.0, 90.0)	175.0 (92.5, 329.8)	$z=-8.715$	$<0.001$
ALP[ $M(P_{25}, P_{75})$ , U/L]	112.0 (82.0, 150.0)	91.0 (68.0, 118.0)	121.5 (99.8, 166.3)	$z=-5.411$	$<0.001$
GGT[ $M(P_{25}, P_{75})$ , U/L]	76.0 (34.0, 150.0)	47.0 (25.0, 92.0)	97.5 (58.8, 172.8)	$z=-5.639$	$<0.001$
TBil[ $M(P_{25}, P_{75})$ , $\mu\text{mol/L}$ ]	19.0 (12.3, 40.7)	13.4 (10.2, 20.9)	23.3 (14.8, 57.1)	$z=-5.481$	$<0.001$
PT[ $M(P_{25}, P_{75})$ , s]	11.8 (11.1, 12.8)	11.5 (10.9, 12.2)	11.9 (11.2, 13.0)	$z=-2.963$	0.003
IgG[ $M(P_{25}, P_{75})$ , g/L]	13.9 (11.6, 16.5)	12.7 (10.5, 14.9)	14.6 (12.2, 17.5)	$z=-3.883$	$<0.001$
肝硬化 <sup>a</sup> [例(%)]	44 (16.4)	19 (18.8)	25 (14.9)	$\chi^2=0.712$	0.399
HMGB-1[ $M(P_{25}, P_{75})$ , $\mu\text{g/L}$ ]	5.5 (2.7, 9.1)	5.2 (2.6, 7.2)	5.6 (2.8, 10.7)	$z=-2.212$	0.027
ccK18[ $M(P_{25}, P_{75})$ , U/L]	342.4 (180.6, 957.4)	190.4 (138.5, 320.5)	676.6 (283.2, 1691.3)	$z=-8.145$	$<0.001$
FL-K18[ $M(P_{25}, P_{75})$ , U/L]	723.4 (373.4, 2087.0)	401.6 (257.1, 677.2)	1434.5 (566.5, 3979.6)	$z=-8.313$	$<0.001$
凋亡指数 <sup>b</sup> [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]	0.48 (0.41, 0.53)	0.50 (0.44, 0.62)	0.45 (0.40, 0.52)	$z=4.522$	$<0.001$

注:<sup>a</sup>腹部彩超提示肝硬化;<sup>b</sup>凋亡指数为ccK18与FL-K18的比值。

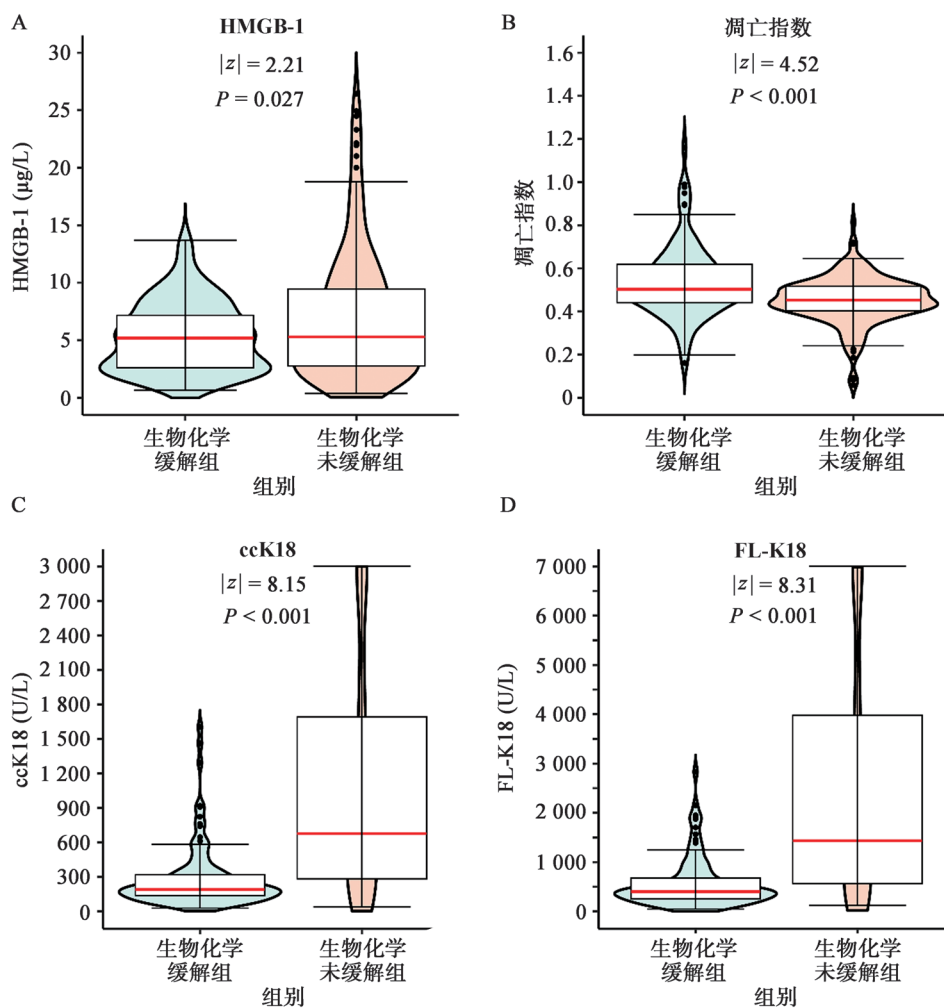


图1 生物化学缓解组与生物化学未缓解组 cDILI 患者 HMGB-1、ccK18、FL-K18 及凋亡指数比较

表2 cDILI 患者生物化学未缓解的单因素 Logistic 回归分析

项目	参数估计	标准误	Wald $\chi^2$	OR 值	95%CI	P 值
年龄	-0.024	0.013	3.517	0.977	0.953~1.001	0.061
BMI	-0.094	0.039	5.700	0.911	0.843~0.983	0.017
肝损伤模式						
胆汁淤积型				Ref		
肝细胞损伤型	1.824	0.339	28.954	6.195	3.188~12.039	< 0.001
混合型	1.314	0.341	14.813	3.720	1.905~7.262	< 0.001
PLT	-0.002	0.002	1.911	0.998	0.994~1.001	0.167
AST	0.008	0.001	30.941	1.008	1.005~1.010	< 0.001
ALP	0.010	0.003	13.000	1.010	1.004~1.015	< 0.001
GGT	0.004	0.001	7.447	1.004	1.001~1.006	0.006
TBil	0.011	0.004	9.249	1.011	1.004~1.019	0.002
PT	0.098	0.078	1.545	1.102	0.945~1.286	0.214
IgG	0.114	0.031	13.467	1.120	1.054~1.191	< 0.001
HMGB-1	0.091	0.030	9.433	1.095	1.033~1.160	0.002
ccK18	0.003	0.0005	28.367	1.003	1.002~1.003	< 0.001
FL-K18	0.001	0.0002	28.328	1.001	1.001~1.002	< 0.001
凋亡指数	-5.260	1.166	20.362	0.005	0.001~0.051	< 0.001

注: Ref 为参考项。

表3 cDILI患者生物化学未缓解的多因素 Logistic 回归分析

项目	参数估计	标准误	Wald $\chi^2$	OR 值	95%CI	P 值
凋亡指数	2.464	1.110	4.929	0.085	0.010~0.749	0.026
PT	-0.089	0.080	1.217	0.915	0.782~1.071	0.270
BMI	-0.060	0.045	1.821	0.942	0.863~1.028	0.177
年龄	-0.016	0.015	1.217	0.984	0.956~1.013	0.270
PLT	-0.004	0.002	3.464	0.996	0.992~1.000	0.063
GGT	0.000	0.001	0.159	1.000	0.998~1.003	0.690
AST	0.002	0.001	4.368	1.002	1.000~1.004	0.037
TBil	0.004	0.003	2.209	1.004	0.999~1.009	0.137
IgG	0.029	0.009	9.762	1.030	1.011~1.049	0.002
HMGB-1	0.082	0.030	7.239	1.085	1.022~1.152	0.007
肝损伤模式						
胆汁淤积型				Ref		
肝细胞损伤型	0.972	0.407	5.703	2.642	1.190~5.864	0.017
混合型	0.602	0.373	2.604	1.825	0.879~3.790	0.107
常量	3.294	1.727	3.638	-	-	0.056

注: Ref 为参考项;“-”为无相关数据。

### 3 讨论

本研究对 269 例初治 cDILI 患者进行了为期 12 个月的随访,旨在探索生物化学未缓解患者的临床特征及相关新型标志物的预测价值。研究表明,AST、IgG、HMGB-1、凋亡指数(ccK18/FL-K18)以及肝细胞损伤型是 cDILI 患者生物化学未缓解的影响因素。

HMGB-1 水平在生物化学未缓解组患者中显著升高,并被证实为独立危险因素( $OR = 1.085$ )。HMGB-1 作为损伤相关分子模式及核蛋白,参与脱氧核糖核酸构象调控及基因表达<sup>[11,12]</sup>。当肝细胞受损时, HMGB-1 被动释放到细胞外,通过激活 Toll 样受体和晚期糖基化终末产物受体等模式识别受体,触发先天免疫应答<sup>[13,14]</sup>。动物实验证实, HMGB-1 在肝损伤早期即显著升高,且升高程度与肝组织病理损伤严重程度呈正相关<sup>[15]</sup>。临床研究显示,与传统肝酶相比, HMGB-1 对肝损伤的敏感性更高<sup>[7,8]</sup>。这些证据表明, HMGB-1 不仅是肝损伤的早期标志物,还通过维持持续的炎症微环境,阻碍肝脏修复进程,最终增加生物化学未缓解的风险。HMGB-1 水平升高反映了更严重的细胞损伤和持续的炎症状态,可能是 cDILI 进展的重要驱动因素。

K18 在肝细胞及胆管细胞中高度表达,是评估肝损伤的潜在标志物<sup>[16,17]</sup>。ccK18 与 FL-K18 比值构成的凋亡指数反映了细胞凋亡与坏死的相对程度<sup>[10]</sup>。已有研究证实, K18 对 DILI 的敏感度显著

优于传统标志物<sup>[16,18]</sup>,且凋亡指数与疾病严重程度和预后密切相关<sup>[8,19]</sup>。本研究表明,生物化学未缓解组患者 ccK18 和 FL-K18 水平均显著升高,而凋亡指数显著降低,这一结果提示坏死性细胞死亡在生物化学未缓解中发挥关键作用。从病理机制角度看,以坏死为主的细胞死亡模式会释放大量损伤相关分子模式,触发更强烈的炎症级联反应<sup>[20,21]</sup>,这可能是导致肝损伤修复延迟的重要原因。这些发现不仅深化了对 cDILI 发病机制的认识,更为临床干预提供了新思路:调控细胞死亡方式可能成为改善 cDILI 预后的潜在治疗策略。

IgG 水平升高是生物化学未缓解的危险因素( $OR = 1.030$ ),提示免疫反应可能参与 cDILI 的长期进程。这与既往研究发现的自身免疫样特征在 DILI 中的作用相符<sup>[22-25]</sup>,提示免疫调节可能是未来干预的潜在靶点。

本研究对 cDILI 的临床精准诊疗具有一定指导意义。首先,创新性地发现较高的 HMGB-1 和 IgG 水平、较低的凋亡指数可作为早期识别 cDILI 患者不良预后高风险的客观指标,为分层管理提供科学依据。其次,为理解 cDILI 的病理生理机制提供了新的视角,尤其是细胞死亡方式与预后的关系,为开发新的治疗策略提供了潜在的探索方向。然而,本研究存在以下局限性:首先,单中心研究且随访时间有限,可能在一定程度上影响了结果的代表性和长期预测效能;其次,虽尝试对 HMGB-1 及 K18 进行多时间点动态监测,但因随访血样本缺失

率高,为避免误导性结论,仅分析了基线数据。未来需通过多中心合作延长随访周期,并优化样本采集策略,以深入揭示标志物的动态变化规律及临床价值。

综上,AST、IgG、HMGB-1、凋亡指数及肝细胞损伤型可作为预测cDILI长期预后的潜在生物标志物。这些发现有助于早期识别cDILI生物化学未缓解的高风险患者,为临床个体化治疗提供依据,并为开发新的干预策略指明方向。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**人工智能使用声明** 本文未使用任何人工智能相关工具对文字、表格及图片进行处理

#### 参考文献

- [1] WANG Q, HUANG A, WANG J B, et al. Chronic drug-induced liver injury:updates and future challenges[J]. *Front Pharmacol*,2021, 12:627133.
- [2] 孟尧,张萌萌,郭甜甜,等.《中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)》更新要点解读[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2023, 15(4):1-5.
- [3] 邓亚,王春艳,付懿铭,等.慢性药物性肝损伤的复发风险与肝纤维化程度高度相关[J]. *南方医科大学学报*,2022,42(11):1655-1661.
- [4] WANG C Y, DENG Y, LI P, et al. Prediction of biochemical nonresolution in patients with chronic drug-induced liver injury:a large multicenter study[J]. *Hepatology*,2022,75(6):1373-1385.
- [5] CHALASANI N P, MADDUR H, RUSSO M W, et al. ACG clinical guideline:diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*,2021,116(5):878-898.
- [6] ALLISON R, GURAKA A, SHAWA IT, et al. Drug induced liver injury - a 2023 update[J]. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*,2023,26(8):442-467.
- [7] DEAR J W, CLARKE J I, FRANCIS B, et al. Risk stratification after paracetamol overdose using mechanistic biomarkers:results from two prospective cohort studies[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2018,3(2):104-113.
- [8] CHURCH R J, KULLAK-UBLICK G A, AUBRECHT J, et al. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury:an international collaborative effort[J]. *Hepatology*,2019,69(2):760-773.
- [9] 马世武,刘成海,刘晓琰,等.中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J]. *胃肠病学*,2023,28(7):397-431.
- [10] KORVER S, BOWEN J, PEARSON K, et al. The application of cytokeratin-18 as a biomarker for drug-induced liver injury[J]. *Arch Toxicol*,2021,95(11):3435-3448.
- [11] KHAMBU B, YAN S, HUDA N, et al. Role of high-mobility group box-1 in liver pathogenesis[J]. *Int J Mol Sci*,2019,20(21):5314.
- [12] CLARKE J I, DEAR J W, ANTOINE D J. Recent advances in biomarkers and therapeutic interventions for hepatic drug safety - false dawn or new horizon?[J]. *Expert Opin Drug Saf*,2016,15(5):625-634.
- [13] HUEBENER P, PRADERE J P, HERNANDEZ C, et al. The HMGB1/RAGE axis triggers neutrophil-mediated injury amplification following necrosis[J]. *J Clin Invest*,2019,130(4):1802.
- [14] TANG D, KANG R, ZEH H J, et al. The multifunctional protein HMGB1: 50 years of discovery[J]. *Nat Rev Immunol*,2023,23(12):824-841.
- [15] TAKAI S, HIGUCHI S, YANO A, et al. Involvement of immune- and inflammatory-related factors in flucloxacillin-induced liver injury in mice[J]. *J Appl Toxicol*,2015,35(2):142-151.
- [16] CHURCH R J, WATKINS P B. The transformation in biomarker detection and management of drug-induced liver injury[J]. *Liver Int*,2017,37(11):1582-1590.
- [17] 胡盛龙,刘守胜,庄立琨,等.细胞角蛋白18在非酒精性脂肪性肝病风险预测和疾病进展评估中的研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2023,15(1):12-18.
- [18] TAMBER S S, BANSAL P, SHARMA S, et al. Biomarkers of liver diseases[J]. *Mol Biol Rep*,2023,50(9):7815-7823.
- [19] XIE Z, CHEN E, OUYANG X, et al. Metabolomics and cytokine analysis for identification of severe drug-induced liver injury[J]. *J Proteome Res*,2019,18(6):2514-2524.
- [20] QIAN Y, ZHAO J, WU H, et al. Innate immune regulation in inflammation resolution and liver regeneration in drug-induced liver injury[J]. *Arch Toxicol*,2025,99(1):115-126.
- [21] 颜敏,肖丽.血清细胞角蛋白18在慢性肝脏疾病中的应用[J]. *肝脏*,2024,29(4):475-478.
- [22] XIONG Y T, WANG J F, NIU X X, et al. Autoimmunity associates with severity of illness in elderly patients with drug-induced liver injury[J]. *Front Pharmacol*,2023,14:1071709.
- [23] XIONG Y T, WANG J F, LI L, et al. Risk factors related to significant hepatic inflammation in patients with acute drug-induced liver injury[J]. *iLIVER*,2024,3(2):100095.
- [24] ZHENG W, JIANG F, SHAN J, et al. Levels of serum IgG subclasses in patients with liver disease:a retrospective study[J]. *Exp Ther Med*,2021,21(1):45.
- [25] 孙月,曾湛,杨柳,等.药物性肝损伤合并自身免疫患者的临床特点[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2023,15(4):28-32.

收稿日期: 2025-05-23

杨武才,熊渝婷,王春艳,等.高迁移率族蛋白B1和角蛋白18对慢性药物性肝损伤生物化学未缓解的预测价值[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2026,18(1):9-15.