

本文引用格式:南照林,孙玉,张彦敏,等.代谢相关脂肪性肝病患者血清YKL-40 NOX2表达与肝纤维化的关系[J].安徽医学,2023,44(8):923-928.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.08.010

代谢相关脂肪性肝病患者血清 YKL-40 NOX2 表达与肝纤维化的关系

南照林 孙 玉 张彦敏 边 宁

[摘要] **目的** 探究代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)患者血清几丁质酶样蛋白40(YKL-40)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2(NOX2)表达水平,并分析其与肝纤维化的关系。**方法** 选取2020年4月至2021年12月于保定市人民医院就诊的108例MAFLD患者为MAFLD组,选取同期该院108例健康体检者为对照组。肝纤维化程度评估根据瞬时弹性成像技术所得肝脏硬度值分为非纤维化组(60例,肝脏硬度值 <8.0 kPa)和纤维化组(48例,肝脏硬度值 ≥ 8.0 kPa)。比较研究对象YKL-40、NOX2及临床资料差异。logistic回归分析MAFLD患者发生肝纤维化的影响因素。受试者工作特征(ROC)曲线评价YKL-40、NOX2对肝纤维化的预测效能。**结果** MAFLD组血清YKL-40、NOX2水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。纤维化组YKL-40、NOX2水平高于非纤维化组,差异有统计学意义($P<0.05$)。回归分析显示,年龄($OR=1.647$, 95%CI: 1.053~2.575, $P=0.029$)、HOMA-IR($OR=1.758$, 95%CI: 1.083~2.853, $P=0.022$)、YKL-40($OR=2.016$, 95%CI: 1.237~3.284, $P=0.004$)、NOX2($OR=2.292$, 95%CI: 1.388~3.786, $P=0.001$)是MAFLD患者发生肝纤维化的影响因素($P<0.05$)。YKL-40、NOX2单独预测MAFLD患者肝纤维化的曲线下面积(AUC)分别为0.833、0.838, YKL-40联合NOX2预测MAFLD患者肝纤维化的AUC为0.922, 优于单一指标($Z_{二者联合-YKL-40}=2.268$, $P=0.023$, $Z_{二者联合-NOX2}=1.999$, $P=0.046$)。**结论** YKL-40、NOX2在MAFLD患者血清中水平增加,且与肝纤维化相关,YKL-40联合NOX2可作为预测肝纤维化的生物标志物。

[关键词] 代谢相关脂肪性肝病;几丁质酶样蛋白40;烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2;肝纤维化

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.08.010

Relationship between serum YKL-40 and NOX2 expression and liver fibrosis in patients with metabolic-associated fatty liver disease

NAN Zhaolin¹, SUN Yu¹, ZHANG Yanmin¹, BIAN Ning²

1.Department of Liver Disease, Baoding People's Hospital, Baoding 071000, China

2.Department of Radiology, Baoding People's Hospital, Baoding 071000, China

Funding Project: Baoding Science and Technology Plan Project(No.2141ZF286)

Corresponding author: SUN Yu, qvben73@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the expression levels of serum chitinase-like protein 40 (YKL-40) and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2 (NOX2) in patients with metabolism-associated fatty liver disease (MAFLD), and to analyze their relationship with liver fibrosis. **Methods** From April 2020 to December 2021, 108 MAFLD patients (MAFLD group) and 108 healthy subjects (control group) who were treated in Baoding People's Hospital were gathered. The evaluation of liver fibrosis degree was divided into non-fibrosis group (60 cases, liver stiffness value <8.0 kPa) and fibrosis group (48 cases, liver stiffness value ≥ 8.0 kPa) according to the liver stiffness value obtained by transient elastography. The differences in YKL-40, NOX2 and the clinical data were compared. Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of liver fibrosis in MAFLD patients. The predictive power of YKL-40 and NOX2 for liver fibrosis was evaluated by ROC curve. **Results** The serum levels of YKL-40 and NOX2 in the MAFLD group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The levels of YKL-40 and NOX2 in fibrosis group were significantly higher than those in non-fibrosis group ($P<0.05$). Regression analysis showed that, age ($OR=1.647$, 95%CI: 1.053~2.575, $P=0.029$), HOMA-IR ($OR=1.758$, 95%CI: 1.083~2.853, $P=0.022$), YKL-40 ($OR=2.016$, 95%CI: 1.237~3.284, $P=0.004$), NOX ($OR=2.292$, 95%CI: 1.388~3.786, $P=0.001$) were the influencing factors of hepatic fibrosis in MAFLD patients ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of YKL-40 and NOX2 independently predicted liver fibrosis in MAFLD patients was 0.833

基金项目:保定市科技计划项目(编号:2141ZF286)

作者单位:071000 河北保定 保定市人民医院肝病科(南照林,孙玉,张彦敏),放射科(边宁)

通信作者:孙玉, qvben73@163.com

and 0.838, respectively, and the AUC of YKL-40 combined with NOX2 predicted liver fibrosis in MAFLD patients was 0.922. It was better than a single index ($Z_{\text{both combined-YKL-40}}=2.268, P=0.023, Z_{\text{both combined-NOX2}}=1.999, P=0.046$). **Conclusions** The serum levels of YKL-40 and NOX2 in MAFLD patients rise, and they are related to liver fibrosis. YKL-40 combined with NOX2 can be used as a biomarker for predicting liver fibrosis.

[**Key words**] Metabolism-related fatty liver disease; Chitinase-like protein 40; Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2; Liver fibrosis

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD) 是一种威胁人类健康的慢性肝病, 2018 年中国 MAFLD 发病率上升至 32.9%^[1-2]。肝纤维化是肝硬化的前期, 具有可逆性^[3], 与 MAFLD 患者长期预后密切相关, 且早期干预有较高的临床获益^[4-5]。MAFLD 的早期具有可逆性, 若未及时干预治疗将导致肝细胞损伤, 随后发展为非酒精性脂肪性肝炎, 推动其他慢性肝病进展, 甚至形成肝癌^[6]。几丁质酶样蛋白 40 (chitinase like protein 40, YKL-40) 是一种 40 kDa 肝素和几丁质结合糖蛋白, 参与炎症、组织重塑过程, 在多种肝病患者血清中水平增加^[7-9]。近年来研究^[10]表明, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 一方面通过炎症反应、细胞凋亡调控肝纤维化, 另一方面可以直接推动其进展, 而烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX) 通过介导氧化应激在肝纤维化中起着重要作用。其中, NOX2 是 NOX 家族成员之一, 在肝纤维化患者血清中表达升高^[11]。但 YKL-40、NOX2 与 MAFLD 患者发生肝纤维化的相关性报道较少。本研究纳入 108 例

MAFLD 患者, 检测血清 YKL-40、NOX2 水平, 探讨 YKL-40、NOX2 与 MAFLD 患者肝纤维化的相关性, 旨在为挖掘临床诊断 MAFLD 的有效生物标志物及临床治疗 MAFLD 提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 4 月至 2021 年 12 月于保定市人民医院就诊的 108 例 MAFLD 患者作为 MAFLD 组, 依据 2018 版《瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识》^[12] 中非酒精性脂肪肝病肝脏硬度值 < 8.0 kPa 考虑排除进展期肝纤维化, 将 MAFLD 患者分为非纤维化组 (肝脏硬度值 < 8.0 kPa, 60 例)、纤维化组 (肝脏硬度值 ≥ 8.0 kPa, 48 例)。选取同期在保定市人民医院体检的 108 例健康者作为对照组, 健康体检者的肝脏体检报告均无异常。两组性别、年龄、身体质量指数 (body mass index, BMI) 比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。本研究经本医院伦理委员会批准 (批号: 20200403)。

表 1 两组研究对象一般资料比较

组别	例数	性别(男/女, 例)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	糖尿病(例)
MAFLD 组	108	61/47	47.36 ± 11.04	24.52 ± 3.48	14
对照组	108	52/56	46.85 ± 9.27	23.89 ± 3.06	0
χ^2/t 值		1.503	0.368	1.413	-
P 值		0.220	0.713	0.159	<0.001 ^①

注: BMI 为身体质量指数; ^① 采用 Fisher 确切概率法。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: ① MAFLD 组患者满足 2020 年《代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介》^[13] 中 MAFLD 相关诊断标准, 即: 经组织学 (肝活检)、影像学或血液生物标志物检查提示存在脂肪肝; 同时满足超重/肥胖、T2DM、代谢功能障碍 3 项条件之一; ② 能正常行瞬时弹性扫描检测者; ③ 无肝移植手术; ④ 患者及家属自愿签署知情同意书; ⑤ 年龄均 ≥ 18 岁。排除标准: ① 近期右上腹伤口未愈合; ② 过量饮酒史, 即女性乙醇 > 140 克/周, 男性 > 210 克/周; ③ 药物性肝病; ④ 近期有服用降脂药物; ⑤ 急性活动性肝炎; ⑥ 病毒性肝病患者; ⑦ 自身免疫性肝病患者。

1.3 方法

1.3.1 血清 YKL-40、NOX2 水平检测 采集 MAFLD 组患者清晨空腹 8~12 h 的外周肘部静脉血 5 mL, 对照

组在体检时采集空腹外周肘部静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离得上层血清, 并贮存在 -80℃ 备用。采用上海酶联生物公司的 ELISA 试剂盒检测血清 YKL-40、NOX2 水平 (货号 ml058707、ml060674), 按照说明书操作。

1.3.2 血液指标检测方法 采用全自动生化分析仪检测血清丙氨酸氨基转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、低密度脂蛋白-胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、清蛋白 (albumin, ALB)、三酰甘油 (triglycerides, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、血肌酐 (serum creatinine, Scr)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、天冬氨酸氨基转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 表达水平。采用全自动生化分析仪 (迈瑞 BS2000) 检测血清空腹血糖 (fasting

blood glucose, FPG),全自动化学发光免疫分析仪(西门子 ADVIA Centaur® XP)检测血清空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)。采用稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)评估胰岛素抵抗: $HOMA-IR = FINS(\mu U/mL) \times FPG(mmL/L) / 22.5^{[14]}$ 。

1.3.3 肝纤维化指标检测方法 采用南京建成生物工程研究所的ELISA试剂盒检测血清肝纤维化指标:Ⅲ型前胶原肽(typeⅢ procollagen, PCⅢ, 货号:H212)、层粘连蛋白(laminin, LN, 货号:H148)、透明质酸(hyaluronic-acid, HA, 货号:H141-1-2)、IV型胶原肽(typeⅣ procollagen, PCⅣ, 货号:H145-1-2),严格按照试剂盒配套说明书操作。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0进行统计分析。符

合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;多因素logistic回归分析MAFLD患者发生肝纤维化影响因素;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析YKL-40、NOX2单独及二者联合对肝纤维化预测效能,曲线下面积(areas under curve, AUC)比较采用 Z 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MAFLD组与对照组分析指标比较 MAFLD组与对照组间Scr、TC、TG、FPG、ALB、HA、AST、PCⅢ、LN、ALT、PCⅣ、HbA1c、FPG、FINS、HOMA-IR水平相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 MAFLD组与对照组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	MAFLD组($n=108$)	对照组($n=108$)	t 值	P 值
Scr($\mu mol/L$)	69.92 ± 10.47	62.30 ± 11.54	5.082	<0.001
TC($mmol/L$)	4.92 ± 1.13	3.62 ± 0.90	9.352	<0.001
LDL-C($mmol/L$)	2.60 ± 0.56	2.47 ± 0.62	1.617	0.107
TG($mmol/L$)	1.83 ± 0.35	1.65 ± 0.41	3.470	0.001
Hb(g/L)	144.69 ± 15.50	143.94 ± 16.76	0.341	0.733
HbA1c(%)	8.21 ± 1.59	5.06 ± 1.14	16.732	<0.001
FPG($mmol/L$)	8.58 ± 1.36	5.49 ± 1.28	17.194	<0.001
FINS($\mu U/mL$)	11.03 ± 1.58	7.15 ± 1.06	21.193	<0.001
ALB(g/L)	41.86 ± 5.90	46.49 ± 4.93	6.258	<0.001
ALT(U/L)	61.67 ± 13.12	26.72 ± 5.37	25.621	<0.001
AST(U/L)	56.33 ± 9.45	23.07 ± 5.82	31.144	<0.001
PCⅢ(ng/mL)	103.78 ± 11.09	96.26 ± 8.74	5.535	<0.001
PCⅣ(ng/mL)	65.17 ± 7.99	53.71 ± 6.90	11.281	<0.001
LN(ng/mL)	97.61 ± 10.93	76.43 ± 17.49	10.672	<0.001
HA(ng/mL)	87.63 ± 10.24	78.82 ± 16.04	4.811	<0.001
HOMA-IR	4.48 ± 0.49	1.74 ± 0.36	46.831	<0.001

注:ALT为丙氨酸氨基转氨酶,LDL-C为低密度脂蛋白-胆固醇,ALB为清蛋白,TG为三酰甘油,TC为总胆固醇,Scr为血肌酐,Hb为血红蛋白,AST为天冬氨酸氨基转氨酶,HbA1c为糖化血红蛋白,FPG为空腹血糖,FINS为空腹胰岛素,HOMA-IR为稳态模型胰岛素抵抗指数,PCⅢ为Ⅲ型前胶原肽,LN为层粘连蛋白,HA为透明质酸,PCⅣ为Ⅳ型胶原肽。

2.2 MAFLD组与对照组血清YKL-40、NOX2水平比较 两组血清YKL-40、NOX2水平比较显示,MAFLD组血清YKL-40、NOX2水平均高于对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.3 MAFLD组不同肝纤维化程度患者临床资料比较 非纤维化组与纤维化组间ALB、年龄、Hb、Scr、HA、AST、PCⅢ、LN、ALT、PCⅣ、HbA1c、FPG、FINS、HOMA-IR及YKL-40、NOX2水平相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.4 MAFLD患者发生肝纤维化的多因素logistic回归分析 以MAFLD患者发生肝纤维化为因变量(发生肝

表3 MAFLD组与对照组血清YKL-40、NOX2比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	YKL-40(ng/mL)	NOX2(ng/mL)
MAFLD组	108	90.64 ± 10.72	12.74 ± 3.09
对照组	108	57.34 ± 8.15	4.82 ± 0.64
t 值		25.699	26.083
P 值		<0.001	<0.001

注:YKL-40为几丁质酶样蛋白40;NOX2为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2。

纤维化=1,未发生肝纤维化=0),将单因素分析中差异有统计学意义的ALB、年龄、Hb、Scr、PCⅢ、ALT、LN、PCⅣ、HA、AST、HOMA-IR及YKL-40、NOX2作为自

表 4 MAFLD 组不同肝纤维化程度患者临床资料比较

项目	非纤维化组(n=60)	纤维化组(n=48)	t/χ^2 值	P值
男/女(例)	35/25	26/22	0.188	0.664
年龄(岁)	44.69 ± 10.85	50.70 ± 11.28	2.810	0.006
BMI(kg/m ²)	24.37 ± 3.36	24.71 ± 3.63	0.504	0.615
糖尿病(例)	6	8	1.050	0.305
Scr(μmol/L)	71.84 ± 10.04	67.52 ± 11.00	2.129	0.036
TC(mmol/L)	4.90 ± 1.13	4.94 ± 1.12	0.184	0.855
LDL-C(mmol/L)	2.54 ± 0.56	2.67 ± 0.56	1.199	0.233
TG(mmol/L)	1.81 ± 0.33	1.85 ± 0.37	0.593	0.554
Hb(g/L)	145.26 ± 16.53	143.98 ± 14.22	0.425	0.672
HbA1c(%)	7.69 ± 1.44	8.86 ± 1.77	3.789	<0.001
FPG(mmol/L)	8.17 ± 1.30	9.10 ± 1.44	3.521	0.001
FINS(μU/mL)	10.16 ± 1.50	12.12 ± 1.67	6.416	<0.001
ALB(g/L)	43.75 ± 5.86	39.49 ± 5.95	3.729	<0.001
ALT(U/L)	58.49 ± 12.93	65.64 ± 13.35	2.815	0.006
AST(U/L)	53.92 ± 9.62	59.35 ± 9.23	2.968	0.004
PC III(ng/mL)	90.04 ± 9.26	120.95 ± 13.38	14.158	<0.001
PC IV(ng/mL)	53.82 ± 7.79	79.36 ± 8.25	16.492	<0.001
LN(ng/mL)	83.90 ± 8.53	114.74 ± 13.92	14.164	<0.001
HA(ng/mL)	80.39 ± 9.04	96.68 ± 11.73	8.152	<0.001
HOMA-IR	3.83 ± 0.40	5.30 ± 0.60	15.222	<0.001
YKL-40(ng/mL)	83.41 ± 9.07	99.68 ± 12.78	7.728	<0.001
NOX2(ng/mL)	10.57 ± 2.53	15.46 ± 3.79	8.013	<0.001

注: BMI 为身体质量指数, ALT 为丙氨酸氨基转氨酶, LDL-C 为低密度脂蛋白-胆固醇, ALB 为清蛋白, TG 为三酰甘油, TC 为总胆固醇, Scr 为血肌酐, Hb 为血红蛋白, AST 为天冬氨酸氨基转氨酶, HbA1c 为糖化血红蛋白, FPG 为空腹血糖, FINS 为空腹胰岛素, HOMA-IR 为稳态模型胰岛素抵抗指数, PC III 为Ⅲ型前胶原肽, LN 为层粘连蛋白, HA 为透明质酸, PC IV 为Ⅳ型胶原肽, YKL-40 为几丁质酶样蛋白 40, NOX2 为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2。

变量(均为连续变量), 纳入多因素 logistic 回归, 年龄、HOMA-IR、YKL-40、NOX2 是 MAFLD 患者发生肝纤维化的影响因素($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 血清 YKL-40、NOX2 预测 MAFLD 患者肝纤维化的 ROC 曲线 以血清 YKL-40、NOX2 单独及二者联合检测(并联)作为检验变量, 是否发生肝纤维化作为状态变量绘制 ROC 曲线。结果显示, YKL-40 预测 MAFLD 患者肝纤维化的 AUC 为 0.833 (95%CI: 0.756~0.910), 截断值为 93.91 ng/mL, 灵敏度为 70.80%, 特异性为 85.00%; NOX2 预测 MAFLD 患者肝纤维化的 AUC 为 0.838 (95%CI: 0.759~0.917), 截断值为 13.72 ng/mL, 灵敏度为 70.80%, 特异性为 86.70%; YKL-40 联合 NOX2 预测 MAFLD 患者肝纤维化的 AUC 为 0.922 (95%CI: 0.871~0.972), 灵敏度为 91.70%, 特异性为 83.33%。二者联合预测的 AUC 优于 YKL-40、NOX2 单独指标 ($Z_{\text{二者联合-YKL-40}} = 2.268, P = 0.023; Z_{\text{二者联合-NOX2}} = 1.999, P = 0.046$)。见图 1。

3 讨论

MAFLD 是非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的新定义, 以更为准确地反映代谢功能障碍和脂肪肝患者的发病机制^[6]。据统计, 23%~44% 的 MAFLD 患者会发展为非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 随后导致肝纤维化, 伴随疾病进展, 40%~60% 的患者在 5~7 年内发生肝衰竭, 2.4%~12% 患者在 3~7 年内发生肝癌^[15]。此外, 肝纤维表现为肝细胞内出现过度沉积的细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 属于多数慢性肝脏疾病的中间环节, 纤维化程度越严重, 则患者死亡风险越高, 而早期的临床干预具有疾病逆转性^[16]。因此, MAFLD 疾病中的肝纤维化仍是当前形势下急需解决的难题。

YKL-40 又称作几丁质酶 3 样蛋白 1(chitinase 3 like protein 1, CHI3L1)、人类软骨糖蛋白-39(human cartilage glycoprotein-39, HCgp-39), 是一种较为保守的蛋白, 主要来自于中性粒细胞、巨噬细胞和平滑肌细

表 5 MAFLD 患者发生肝纤维化的多因素 logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
Scr	0.232	0.174	1.776	0.183	1.261	0.897~1.773
年龄	0.499	0.228	4.789	0.029	1.647	1.053~2.575
Hb	0.274	0.172	2.535	0.111	1.315	0.939~1.842
ALB	0.431	0.235	3.366	0.067	1.539	0.971~2.439
ALT	0.380	0.211	3.240	0.072	1.462	0.967~2.211
AST	0.437	0.246	3.155	0.076	1.548	0.956~2.507
PC III	0.267	0.183	2.128	0.145	1.306	0.912~1.869
PC IV	0.357	0.190	3.530	0.060	1.429	0.985~2.074
LN	0.316	0.174	3.289	0.070	1.371	0.975~1.928
HA	0.143	0.205	0.488	0.485	1.154	0.772~1.725
HOMA-IR	0.564	0.247	5.217	0.022	1.758	1.083~2.853
YKL-40	0.701	0.249	7.928	0.004	2.016	1.237~3.284
NOX2	0.829	0.256	10.497	0.001	2.292	1.388~3.786
常量	-6.074	0.744	66.597	<0.001	0.002	

注:ALT为丙氨酸氨基转氨酶,ALB为清蛋白,TG为三酰甘油,TC为总胆固醇,Scr为血肌酐,Hb为血红蛋白,AST为天冬氨酸氨基转氨酶,HOMA-IR为稳态模型胰岛素抵抗指数,PC III为Ⅲ型前胶原肽,LN为层粘连蛋白,HA为透明质酸,PC IV为Ⅳ型胶原肽,YKL-40为几丁质酶样蛋白40,NOX2为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2。

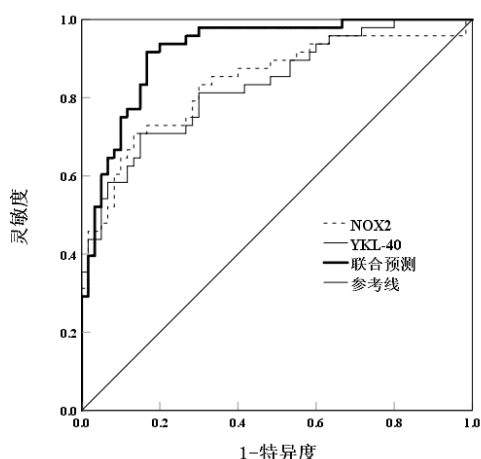


图 1 血清 YKL-40、NOX2 预测肝纤维化的 ROC 曲线

胞,在炎症、氧化应激、细胞增殖与分化、组织重塑、血管生成和内脏脂肪堆积中有重要作用^[17-18]。研究^[19]发现,YKL-40 与许多慢性肝病的肝纤维化程度和 ECM 合成有关,包括慢性乙型肝炎、酒精性肝炎和非酒精性脂肪肝。付丽坤等^[20]研究发现,随着 YKL-40 含量水平的升高,相应肝组织脂肪含量下降,研究认为,YKL-40 上调通过介导细胞因子转化及炎症反应促进肝纤维化发展。YKL-40 是在肝脏器官中特异表达的蛋白,其表达水平随着肝组织纤维化程度加重而升高^[9]。本研究结果显示,MAFLD 组血清 YKL-40 水平较对照组升高,纤维化组血清 YKL-40 水平较肺纤维化组升高,提示血清 YKL-40 与 MAFLD 患者肝纤维化密切相关。分析原因可能与 MAFLD 患者肝组织损伤上调 ROS 表

达水平,激活炎症小体,引起机体慢性炎症反应,介导中性粒细胞、巨噬细胞及平滑肌细胞活化分泌 YKL-40,增加 ECM 的沉积,导致肝纤维化形成。多因素分析显示,YKL-40 是影响 MAFLD 患者肝纤维化的因素之一,表明检测 YKL-40 水平变化能够为临床诊断和治疗 MAFLD 患者肝纤维化提供参考。本研究 ROC 结果显示,YKL-40 预测肝纤维化发生的 AUC 为 0.833,表明 YKL-40 单独预测 MAFLD 患者肝纤维化的效能良好,YKL-40 可灵敏区分肝纤维化严重程度,是无创纤维化诊断的有效生物标志物^[7]。

NOX 是一种 NADPH 氧化酶,同时是细胞 ROS 的主要生产者,其主要在肝星状细胞和枯否细胞中表达,NOX2 是 NOX 亚型,通过介导 ROS 诱导肝星状细胞激活、巨噬细胞活化^[10]刺激肝细胞凋亡、增加 ECM 的沉积、调控炎症反应,最终导致肝纤维化。许俊等^[21]研究显示,NOX2 在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B,CHB)患者中水平升高,且其表达水平随病情加重而升高,且是重度 CHB 的影响因素。在 NAFLD 患儿中,NOX2 过度激活,表达水平与肝损伤程度正相关^[22]。本研究发现,NOX2 在 MAFLD 组中表达水平较对照组升高,提示 NOX2 表达水平与 MAFLD 发生发展有关。谭莉霞等^[11]研究显示,NOX2 在肝纤维化患者血清中上调表达,进一步通过细胞实验发现 NOX2 可能通过 Nod 样受体蛋白 3(nodlike receptor protein 3,NLPR3),引起炎症因子分泌,进而参与肝纤维化过程。本研究发现,与非纤维化组相比,纤维化组 NOX2 水平升高,与谭莉霞等^[11]研究结果一致。回归分析显示,NOX2 是 MAFLD

患者肝纤维化的影响因素。表明 MAFLD 患者血清 NOX2 表达增加,通过介导 ROS 激活肝星状细胞活化刺激肝细胞凋亡,调控炎症细胞因子分泌,导致炎症反应加重,促进肝细胞内 ECM 过度沉积,导致肝纤维化。YKL-40、NOX2 预测肝纤维化的 AUC 分别为 0.833、0.838,均小于联合预测的 AUC(0.922),提示联合预测能够提高对 MAFLD 患者肝纤维化的预测效能。

MAFLD 病理机制较复杂,机体脂质代谢紊乱及过度氧化是 MAFLD 患者肝纤维化的影响因素。本研究结果显示,ALT、ALB、AST 在肝纤维化 MAFLD 患者中水平升高。ALT 参与机体新陈代谢过程,当肝脏细胞受损时,ALT 大量释放进入血循环。AST 水平升高与肝脏损伤程度及炎症反应程度有关^[23]。提示早期患者肝细胞损伤后,外周血 ALT、AST 含量逐渐升高,激活机体炎症细胞释放炎症因子,介导机体炎症反应和免疫应答,YKL-40、NOX2 含量增加,促进 ROS 激活肝星状细胞活化,增加 ECM 沉积,致使肝纤维化。

综上所述,YKL-40、NOX2 在 MAFLD 患者血清中水平增加,且与肝纤维化相关,YKL-40 联合 NOX2 可作为预测肝纤维化的生物标志物。

参考文献

- [1] ROZANSKII G, PHEBY D, NEWTON J L. Effect of different types of intermittent fasting on biochemical and anthropometric parameters among patients with metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) -a systematic review[J]. *Nutrients*, 2021, 14(1):91-103.
- [2] REBLEOS E, IOZZO P, GUZZARDI M A, et al. Brain-gut-liver interactions across the spectrum of insulin resistance in metabolic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(30):4999-5018.
- [3] 姚翀,张超学.组织声学结构定量技术在酒精性肝纤维化诊断中的应用[J]. *安徽医药*, 2020, 24(11):2150-2152, 2333.
- [4] HEYENS L J M, BUSSCHOTS D, KOEK G H, et al. Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: from liver biopsy to non-invasive biomarkers in diagnosis and treatment[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8(1):1-20.
- [5] ZHOU J, ZHOU F, WANG W, et al. Epidemiological feature of NAFLD from 1999 to 2018 in China[J]. *Hepatology*, 2020, 71(5):1851-1864.
- [6] CHEN X, ZHOU J, WU L, et al. MAFLD is associated with the risk of liver fibrosis and inflammatory activity in hbeag-negative CHB patients[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15(1):673-683.
- [7] JIANG Z, WANG S, JIN J, et al. The clinical significance of serum chitinase 3-like 1 in hepatitis B-related chronic liver diseases[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(5):1-8.
- [8] SHAN Z, LI L, ATKINS C L, et al. Chitinase 3-like-1 contributes to acetaminophen-induced liver injury by promoting hepatic platelet recruitment[J]. *Elife*, 2021, 10(1):1-24.
- [9] 石文达,崔志新,张丹,等.血清 YKL-40、肝/脾 CT 值与非酒精性脂肪性肝炎严重程度的相关性研究[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2022, 32(3):269-271.
- [10] YANG Y M, CHO Y E, HWANG S. Crosstalk between oxidative stress and inflammatory liver injury in the pathogenesis of alcoholic liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2):1-24.
- [11] 谭莉霞,魏书堂,闫春晓,等. NOX2、NLRP3 在肝纤维化患者血清中的表达及其生物学意义[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2022, 32(3):221-224.
- [12] 薛芮,范建高.代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(6):1224-1227.
- [13] 中国肝炎防治基金会,中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会和中国研究型医院学会肝病专业委员会.瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018 年更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(3):182-191.
- [14] 张冉,刘琪,师朝岭,等.超声 E 成像检查与胰岛素抵抗和 IL-6 在非酒精性脂肪性肝病中的相关性研究[J]. *河北医药*, 2022, 44(11):1685-1687, 1691.
- [15] KUMAR R, PRIYADARSHI R N, ANAND U. Non-alcoholic fatty liver disease: growing burden, adverse outcomes and associations[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2020, 8(1):76-86.
- [16] HYDES T J, SUMMERS N, BROWN E, et al. Mechanisms, screening modalities and treatment options for individuals with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2020, 37(11):1793-1806.
- [17] NGERNYUANG N, SHAO R, SUWANNARURK K, LIMPAIBOON T. Chitinase 3 like 1 (CHI3L1) promotes vasculogenic mimicry formation in cervical cancer[J]. *Pathology*, 2018, 50(3):293-297.
- [18] SUN Y, SHI Z, LIU B, et al. YKL-40 mediates airway remodeling in asthma via activating FAK and MAPK signaling pathway[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(11):1378-1390.
- [19] HIGASHIYAMA M, TOMITA K, SUGIHARA N, et al. Chitinase 3-like 1 deficiency ameliorates liver fibrosis by promoting hepatic macrophage apoptosis[J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(11):1316-1328.
- [20] 付丽坤,盛丽娜,邹春燕,等.非酒精性脂肪性肝病患者血清肝纤维化指标与肝内脂肪含量的相关性研究[J]. *中华普外科手术学杂志(电子版)*, 2019, 13(4):385-387.
- [21] 许俊,谢国艳,黄敏.慢性乙型肝炎患者血清可溶性 E-钙黏蛋白表达与氧化应激的相关性分析[J]. *肝脏*, 2021, 26(1):19-21, 26.
- [22] LOFFREDO L, ZICARI A M, PERRI L, et al. Does Nox2 Overactivate in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease? [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30(10):1325-1330.
- [23] 王航宇,杨文义,韩大正,等.miR-223/Fosl2/NGP 调控非酒精性脂肪性肝炎小鼠肝纤维化作用[J]. *安徽医学*, 2022, 43(4):371-376.

(2022-09-22 收稿)

(本文编校:朱岚,张迪)