

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.007

论著·临床

血清上皮细胞稳态-信号转导标志物对肝硬化患者发生临床显著性门静脉高压的预测价值

燕慧, 史美琴, 刘浩然, 洪慧杰, 原辉东, 李琴



基金项目: 山西省卫生健康科研课题(2022045)

作者单位: 037001 山西大同, 国药同煤总医院消化内科

通信作者: 李琴, E-mail: liqin203100@126.com

【摘要】目的 探讨血清上皮细胞稳态-信号转导标志物细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-I)、 β -抑制素 2(β -arrestin-2) 对肝硬化患者发生临床显著性门静脉高压(CSPH)的预测价值。**方法** 选取 2021 年 4 月—2025 年 10 月国药同煤总医院消化内科收治的肝硬化患者 287 例作为肝硬化组, 根据肝静脉压力梯度(HVPG)检测结果将肝硬化患者分为 CSPH 亚组 80 例和非 CSPH 亚组 207 例, 另选取同期医院健康体检者 287 例作为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 CYFRA21-I、 β -arrestin-2 水平; Pearson 分析血清 CYFRA21-I、 β -arrestin-2 水平与 HVPG 值的相关性; 多因素 Logistic 回归分析肝硬化患者发生 CSPH 的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CYFRA21-I、 β -arrestin-2 水平预测肝硬化患者发生 CSPH 的价值。**结果** 肝硬化组患者血清 CYFRA21-I、 β -arrestin-2 水平高于健康对照组($t/P=23.097/<0.001$ 、 $26.485/<0.001$); CSPH 亚组血清 CYFRA21-I、 β -arrestin-2 水平高于非 CSPH 亚组($t/P=13.927/<0.001$ 、 $10.981/<0.001$); 血清 CYFRA21-I、 β -arrestin-2 水平与 HVPG 呈正相关($r/P=0.615/<0.001$ 、 $0.553/<0.001$); CSPH 亚组食管胃底静脉曲张、Child-Pugh 分级 C 级比例及肝脏硬度值、FIB-4 指数、INR 高于非 CSPH 亚组, Alb、PLT 低于非 CSPH 亚组($\chi^2/t/P=22.182/<0.001$ 、 $26.093/<0.001$ 、 $22.177/<0.001$ 、 $14.979/<0.001$ 、 $12.222/<0.001$ 、 $11.280/<0.001$ 、 $18.463/<0.001$); 肝脏硬度值高、CYFRA21-I 高、 β -arrestin-2 高是肝硬化患者发生 CSPH 的危险因素 [$OR(95\%CI)=1.203(1.087\sim1.332)$ 、 $1.844(1.286\sim2.645)$ 、 $2.450(1.498\sim4.008)$], PLT 高是保护因素 [$OR(95\%CI)=0.972(0.955\sim0.990)$]; 血清 CYFRA21-I、 β -arrestin-2 水平单独及二者联合诊断肝硬化患者发生 CSPH 的曲线下面积(AUC)分别为 0.794、0.799、0.884, 二者联合诊断的 AUC 高于单独诊断($Z/P=3.738/<0.001$ 、 $2.713/0.006$)。 **结论** 肝硬化患者血清 CYFRA21-I、 β -arrestin-2 水平显著升高, 且与 HVPG 及 CSPH 发生均密切相关, 二者联合检测对肝硬化患者发生 CSPH 具有较高的预测价值。

【关键词】 肝硬化; 门静脉高压; 临床显著性门静脉高压; 细胞角蛋白 19 片段; β -抑制素 2; 信号转导; 诊断价值**【中图分类号】** R575.2**【文献标识码】** A

Predictive value of serum epithelial cell homeostasis-signal transduction markers for clinically significant portal hypertension in patients with liver cirrhosis Yan Hui, Shi Meiqin, Liu Haoran, Hong Huijie, Yuan Huidong, Li Qin. Department of Gastroenterology, Sinopharm Tongmei General Hospital, Shanxi, Datong 037001, China

Funding program: Shanxi Province Health Research Project (2022045)

Corresponding author: Li Qin, E-mail: liqin203100@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the predictive value of serum epithelial cell homeostasis-signal transduction markers—cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-I) and β -arrestin-2—for the development of clinically significant portal hypertension (CSPH) in patients with liver cirrhosis. **Methods** A total of 287 patients with liver cirrhosis admitted to the Department of Gastroenterology, Sinopharm Tongmei General Hospital from April 2021 to October 2025 were enrolled as the cirrhosis group, and 287 healthy individuals undergoing physical examinations at the same hospital during the same period were selected as the healthy control group. The cirrhosis group was further divided into a CSPH subgroup (80 cases) and a non-CSPH subgroup (207 cases) based on hepatic venous pressure gradient (HVPG) measurements. Serum levels of CYFRA21-I and β -arrestin-2 were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation analysis was performed to assess the correlation between CYFRA21-I, β -arrestin-2, and HVPG values. Multivariate logistic regression analysis was used to identify risk factors for CSPH in patients with liver cirrhosis. Receiver operating characteristic (ROC) curves were applied to evaluate the value of CYFRA21-I and β -arrestin-2 in predicting CSPH in cirrhotic patients. **Results** Serum levels of CYFRA21-I and β -arrestin-2 in the cirrhosis group were significantly higher than those in the healthy control group ($t =$

23.097, 26.485; both $P < 0.001$). Serum levels of CYFRA21-I and β -arrestin-2 in the CSPH subgroup were significantly higher than those in the non-CSPH subgroup ($t = 13.927, 10.981$; both $P < 0.001$). Serum CYFRA21-I and β -arrestin-2 levels were positively correlated with HVPG values ($r = 0.615, 0.553$; both $P < 0.001$). The proportions of esophagogastric varices, Child-Pugh grade C, liver stiffness measurement, FIB-4 index, and INR in the CSPH subgroup were significantly higher than those in the non-CSPH subgroup, while albumin and platelet counts were significantly lower ($\chi^2/t = 22.182, 26.093, 22.177, 14.979, 12.222, 11.280, 18.463$; all $P < 0.001$). High CYFRA21-I, high β -arrestin-2, and high liver stiffness measurement were independent risk factors for CSPH in patients with cirrhosis, while high platelet count was an independent protective factor [OR (95%CI) = 1.844 (1.286–2.645), 2.450 (1.498–4.008), 1.203 (1.087–1.332), 0.972 (0.955–0.990)]. The AUCs of serum CYFRA21-I, β -arrestin-2, and their combination for diagnosing CSPH in patients with cirrhosis were 0.794, 0.799, and 0.884, respectively. The combined diagnosis showed significantly higher AUC than either single marker ($Z = 3.738, 2.713$; $P < 0.001, 0.006$). **Conclusion** Serum levels of CYFRA21-I and β -arrestin-2 are significantly elevated in patients with liver cirrhosis and are closely associated with HVPG and the development of CSPH. Combined detection of these two markers demonstrates high predictive value for CSPH in cirrhotic patients.

【Key words】 Liver cirrhosis; Portal hypertension; Clinically significant portal hypertension; Cytokeratin 19 fragment; β -Arrestin-2; Signal transduction; Diagnostic value

肝硬化是各类慢性肝病进展的终末阶段,门静脉高压(portal hypertension, PH)及其导致的失代偿是病程进展的关键环节。当进展至临床显著性门静脉高压(clinically significant portal hypertension, CSPH)时,患者发生静脉曲张破裂出血、肝性脑病及腹水等并发症的风险显著增加,预后明显恶化^[1-3]。早期精准预测肝硬化患者 CSPH 的发生,对于优化诊疗策略、延缓病情进展及改善预后具有重要临床意义。目前,肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)检测仍是评估门静脉压力的金标准,但其作为侵入性操作,存在并发症风险,且操作复杂、费用较高,难以作为常规筛查手段广泛开展^[4]。细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-I)主要表达于胆管上皮细胞及肝祖细胞,可反映上皮细胞损伤与再生,其在失代偿期肝硬化患者中显著升高^[5]。已有研究证实, CYFRA21-I 在失代偿期乙型肝炎肝硬化患者血清中显著升高,可作为评估肝硬化病情严重程度的潜在指标^[6]。 β -抑制素 2(β -arrestin-2)作为信号转导适配蛋白,参与细胞增殖、凋亡及血管生成,其上调可加速肝纤维化进程^[6-7]。然而,目前尚缺乏 CYFRA21-I、 β -arrestin-2 与肝硬化 CSPH 相关性的系统研究。鉴于此,本研究拟以二者为核心标志物,探讨其与肝硬化患者 CSPH 发生的相关性,旨在为 CSPH 早期筛查与个体化诊疗提供理论依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 4 月—2025 年 10 月国药同煤总医院消化内科收治的肝硬化患者 287 例作为肝硬化组,男 180 例,女 107 例;年龄 41~68(54.00 $\pm$ 10.95)岁;体质指数 19.32~28.34(23.74 $\pm$ 3.29) kg/m²;肝硬化病因:乙型肝炎 150 例,丙型肝炎

41 例,酒精性肝病 41 例,非酒精性脂肪性肝病 28 例,自身免疫性肝病 16 例,其他 11 例;基础疾病:糖尿病 59 例,高血压 80 例,高脂血症 37 例。另选取同期医院健康体检者 287 例作为健康对照组,男 192 例,女 95 例;年龄 40~67(54.34 $\pm$ 11.27)岁;体质指数 20.02~28.21(23.19 $\pm$ 3.42) kg/m²。2 组性别、年龄、体质指数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2021-K-51),受试者和/或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①符合《肝硬化诊治指南》相关诊断标准^[8];②年龄 18~75 岁,性别不限;③入院后 1 周内完成 HVPG 检测,可明确是否存在 CSPH;④自愿参与研究,能配合完成血清标志物检测、临床资料采集。(2) 排除标准:①合并肝细胞癌、肝脓肿、胆道梗阻等其他肝脏相关疾病;②合并严重心、脑、肾、肺等重要器官功能衰竭,或凝血功能障碍、自身免疫性疾病、恶性肿瘤;③近 3 个月内接受过抗病毒、抗纤维化、介入或手术治疗;④合并严重感染、胃肠道出血、肝性脑病等肝硬化急性并发症;⑤妊娠期、哺乳期女性;⑥精神疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:通过查阅电子病历系统及检验报告获取,所有指标均以患者入组时或 HVPG 测定前 1 周内的最新结果为准,收集人口学特征、实验室指标、无创门静脉高压评估指标及肝脏储备功能评分等。(1) 一般资料与生命体征:性别、年龄、体质指数、入院时收缩压、舒张压、心率;(2) 肝硬化病因及基础疾病:病因(乙型肝炎、丙型肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝病、其他)、基础疾病(糖尿病、高血压、高脂血症);(3) 并发症,食管胃底静脉曲张

张、腹水; (4) 无创肝纤维化指标: 肝脏硬度值(采用瞬时弹性成像技术检测)、FIB-4 指数 [基于年龄、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)及 PLT 计算] [8]; (5) 实验室指标: Alb、总胆红素(TBil)、ALT、AST、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、国际标准化比值(INR)、凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血活酶时间(APTT)、Hb、白细胞计数(WBC)、PLT、中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)、血钠、血钾; (6) 肝脏储备功能: Child-Pugh 分级 [9]、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD) 评分。

1.3.2 血清 CYFRA21-1、 β -arrestin-2 水平检测: 于患者入院/健康者体检时采集空腹肘静脉血 5 ml, 离心留取血清置于不含抗凝剂的真空采血管中待测。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清 CYFRA21-1(武汉益普生物科技有限公司试剂盒, 货号 E-EL-H2077)、 β -arrestin-2 水平(美国 My BioSource 公司试剂盒, 货号 MBS765831), 以 Infinite Eplex Plus 全自动酶标仪(瑞士 Tecan 公司)于 450 nm 波长处测定各孔吸光度值, 根据待测样本吸光度值从标准曲线计算相应浓度, 样本最终浓度乘以稀释倍数即为血清 CYFRA21-1、 β -arrestin-2 实际浓度。所有样本均设置复孔检测, 取平均值作为最终结果。

1.3.3 CSPH 评估: 患者于入院 1 周内完成 HVPG 检测, 患者取仰卧位, 经右侧股静脉或颈内静脉穿刺, 置入血管造影导管至肝右静脉, 依次测定肝静脉楔压与自由肝静脉压, $HVPG = \text{肝静脉楔压} - \text{自由肝静脉压}$, 连续测量 3 次取平均值作为最终结果。以 $HVPG \geq 10 \text{ mmHg}$ 诊断为 CSPH, $HVPG < 10 \text{ mmHg}$ 为非 CSPH [11]。以 HVPG 检测结果将肝硬化组进一步分为 CSPH 亚组 80 例和非 CSPH 亚组 207 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS28.0 软件进行数据整理与统计学分析。计数资料以频数或构成比(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验; Pearson 分析血清 CYFRA21-1、 β -arrestin-2 水平与 HVPG 值的相关性; 多因素 Logistic 回归分析肝硬化患者发生 CSPH 的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CYFRA21-1、 β -arrestin-2 水平预测肝硬化患者发生 CSPH 的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 CYFRA21-1、 β -arrestin-2 水平比较 肝硬化组患者血清 CYFRA21-1、 β -arrestin-2 水平高于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 健康对照组与肝硬化组血清 CYFRA21-1、 β -arrestin-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.1 Comparison of serum CYFRA21-1 and β -arrestin-2 levels between the liver cirrhosis group and the healthy control group

组别	例数	CYFRA21-1	β -arrestin-2
健康对照组	287	1.92 $\pm$ 0.45	1.32 $\pm$ 0.23
肝硬化组	287	3.49 $\pm$ 1.06	2.31 $\pm$ 0.59
t 值		23.097	26.485
P 值		<0.001	<0.001

2.2 2 亚组血清 CYFRA21-1、 β -arrestin-2 水平比较 肝硬化患者 287 例中发生 CSPH 80 例(27.87%), CSPH 亚组血清 CYFRA21-1、 β -arrestin-2 水平高于非 CSPH 亚组($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 非 CSPH 亚组和非 CSPH 亚组血清 CYFRA21-1、 β -arrestin-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.2 Comparison of serum CYFRA21-1 and β -arrestin-2 levels between CSPH subgroup and non-CSPH subgroup

组别	例数	CYFRA21-1	β -arrestin-2
非 CSPH 亚组	207	3.02 $\pm$ 0.67	2.13 $\pm$ 0.41
CSPH 亚组	80	4.69 $\pm$ 1.35	2.79 $\pm$ 0.56
t 值		13.927	10.981
P 值		<0.001	<0.001

2.3 血清 CYFRA21-1、 β -arrestin-2 水平与 HVPG 的相关性分析 Pearson 相关分析显示分析, 血清 CYFRA21-1、 β -arrestin-2 水平与 HVPG 呈正相关($r/P = 0.615 / <0.001, 0.553 / <0.001$)。

2.4 2 亚组临床资料比较 CSPH 亚组食管胃底静脉曲张、Child-Pugh 分级 C 级比例及肝脏硬度值、FIB-4 指数、INR 高于非 CSPH 亚组, Alb、PLT 低于非 CSPH 亚组($P < 0.01$); 2 亚组其他临床资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

2.5 多因素 Logistic 回归分析肝硬化患者发生 CSPH 的影响因素 以肝硬化患者发生 CSPH 为因变量(赋值: 是为“1”; 否为“0”), 以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 肝脏硬度值高、CYFRA21-1 高、 β -arrestin-2 高是肝硬化患者发生 CSPH 的危险因素, PLT 高是保护因素($P < 0.01$), 见表 4。

2.6 血清 CYFRA21-1、 β -arrestin-2 水平预测肝硬化患者发生 CSPH 的价值 绘制血清 CYFRA21-1、 β -arrestin-2 水平预测肝硬化患者发生 CSPH 的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示: 血清 CYFRA21-1、 β -arrestin-2 水平单独及二者联合诊断肝硬化

表 3 非 CSPH 亚组与 CSPH 亚组临床资料比较

Tab.3 Comparison of clinical data between CSPH subgroup and non-CSPH subgroup of patients

项 目	非 CSPH 亚组 (n = 207)	CSPH 亚组 (n = 80)	t/Z /χ ² 值	P 值
性别 例(%)			0.051	0.822
男	129(62.32)	51(63.75)		
女	78(37.68)	29(36.25)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	53.87±11.02	54.32±10.45	0.315	0.753
体质量指数($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.82±3.45	23.54±3.21	0.629	0.530
基础疾病 例(%)				
糖尿病	41(19.81)	18(22.50)	0.256	0.613
高血压	58(28.02)	22(27.50)	0.008	0.930
高脂血症	27(13.04)	10(12.50)	0.015	0.902
入院时 SBP($\bar{x}\pm s$, mmHg)	126.12±14.97	124.36±15.28	0.888	0.375
入院时 DBP($\bar{x}\pm s$, mmHg)	77.21±10.03	76.43±9.74	0.595	0.552
入院时心率($\bar{x}\pm s$, 次/min)	74.92±11.86	75.68±12.34	0.481	0.631
肝硬化病因 例(%)			3.217	0.667
乙型肝炎	108(52.17)	42(52.50)		
丙型肝炎	29(14.01)	12(15.00)		
酒精性肝病	31(14.98)	10(12.50)		
非酒精性脂肪性肝病	20(9.66)	8(10.00)		
自身免疫性肝病	11(5.31)	5(6.25)		
其他	8(3.86)	3(3.75)		
并发症 例(%)				
食管胃底静脉曲张	41(19.81)	38(47.50)	22.182	<0.001
腹水	53(25.60)	22(27.50)	0.108	0.743
肝脏硬度值($\bar{x}\pm s$, kPa)	15.32±3.46	32.46±9.65	22.177	<0.001
FIB-4 指数($\bar{x}\pm s$)	3.28±1.17	6.60±2.58	14.979	<0.001
Alb($\bar{x}\pm s$, g/L)	37.68±4.93	30.15±5.42	11.280	<0.001
TBil($\bar{x}\pm s$, μmol/L)	17.88±3.95	18.89±4.16	1.914	0.057
ALT($\bar{x}\pm s$, U/L)	42.38±6.49	43.05±6.59	0.781	0.436
AST($\bar{x}\pm s$, U/L)	47.56±8.42	48.13±9.35	0.498	0.619
GGT($\bar{x}\pm s$, U/L)	52.16±6.42	53.09±6.29	1.107	0.269
ALP($\bar{x}\pm s$, U/L)	81.74±7.09	83.45±7.42	1.808	0.072
INR($\bar{x}\pm s$)	1.12±0.18	1.48±0.31	12.222	<0.001
PT($\bar{x}\pm s$, s)	13.97±2.05	14.34±3.12	1.174	0.242
APTT($\bar{x}\pm s$, s)	37.25±5.48	38.02±6.73	0.999	0.319
Hb($\bar{x}\pm s$, g/L)	112.78±18.92	110.45±20.36	0.916	0.361
WBC($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)	4.56±0.57	4.48±0.65	1.024	0.307
PLT($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)	148.73±30.48	82.36±16.35	18.463	<0.001
NEUT($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)	2.59±0.45	2.70±0.43	1.880	0.061
LYM($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)	1.39±0.31	1.35±0.29	0.998	0.319
血钠($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	135.91±3.75	136.26±4.83	0.652	0.515
血钾($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	3.49±0.47	3.52±0.51	0.473	0.636
Child-Pugh 分级 例(%)			26.093	<0.001
A 级	108(52.17)	20(25.00)		
B 级	68(32.85)	28(35.00)		
C 级	31(14.98)	32(40.00)		
MELD 评分($\bar{x}\pm s$, 分)	9.59±3.02	10.23±2.95	1.620	0.106

化患者发生 CSPH 的 AUC 分别为 0.794、0.799、0.884，二者联合诊断的 AUC 高于单独诊断($Z/P = 3.738 / < 0.001$ 、2.713/0.006)，见表 5、图 1。

3 讨 论

CSPH 作为肝硬化进展至失代偿期的关键病理生

表 4 多因素 Logistic 回归分析肝硬化患者发生 CSPH 的影响因素

Tab.4 Collinearity analysis of risk factors for developing CSPH in patients with liver cirrhosis using multivariate Logistic regression equation

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常数项	-5.123	1.234	17.240	<0.001	-	-
食管胃底静脉曲张	0.263	0.241	1.1909	0.275	1.301	0.811~2.086
肝脏硬度值高	0.185	0.052	12.656	<0.001	1.203	1.087~1.332
FIB-4 指数高	0.182	0.162	1.262	0.261	1.199	0.873~1.648
Alb 高	-0.072	0.063	1.306	0.253	0.930	0.822~1.053
INR 高	0.065	0.051	1.624	0.202	1.067	0.966~1.179
PLT 高	-0.028	0.009	9.679	0.002	0.972	0.955~0.990
Child-Pugh 分级 C 级	0.302	0.276	1.197	0.274	1.352	0.787~2.323
CYFRA21-1 高	0.612	0.184	11.062	0.001	1.844	1.286~2.645
β-arrestin-2 高	0.896	0.251	12.739	<0.001	2.450	1.498~4.008

表 5 血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平预测肝硬化患者发生 CSPH 的价值

Tab.5 Comparison of the value of serum CYFRA21-1 and β-arrestin-2 in predicting the occurrence of CSPH in patients with liver cirrhosis

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
CYFRA21-1	3.97 μg/L	0.794	0.723~0.865	0.613	0.928	0.540
β-arrestin-2	2.49 μg/L	0.799	0.737~0.861	0.613	0.884	0.497
二者联合		0.884	0.831~0.938	0.788	0.874	0.662

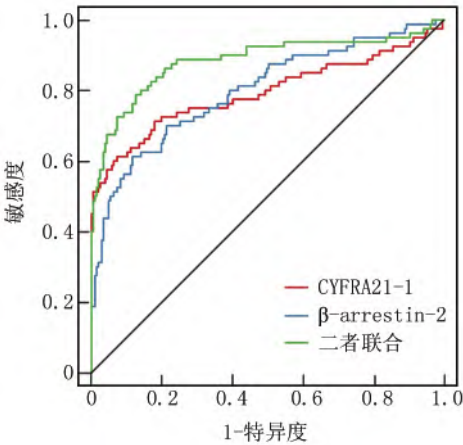


图 1 血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平预测肝硬化患者发生 CSPH 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum CYFRA21-1 and β-arrestin-2 for predicting the occurrence of CSPH in patients with liver cirrhosis

理节点,其发生机制复杂,涉及肝内结构与肝外血管功能的协同改变:一方面,肝硬化进程中持续的肝损伤触发胆管反应与异常组织修复,增生的胆管上皮细胞及活化的肝祖细胞分泌大量促纤维化因子,导致细胞外基质过度沉积与肝小叶结构扭曲,肝内血管阻力随之

升高;另一方面,全身性血管功能障碍进一步加剧门静脉系统血流淤滞,内脏血管舒张及高动力循环状态使门静脉血流量显著增加,二者共同推动门静脉压力持续攀升^[12]。CSPH 患者发生食管胃底静脉曲张破裂出血、难治性腹水、肝肾综合征等致死性并发症的风险急剧上升,生存质量严重受损,病死率显著增高^[13]。因此,早期识别 CSPH 高危人群并实施分层管理,对延缓肝硬化进展、改善患者预后具有重要临床价值。

CYFRA21-1 作为胆管上皮细胞及肝祖细胞骨架的重要组成部分,在维持细胞形态完整性及上皮屏障功能中发挥关键作用^[14]。生理状态下,胆管上皮细胞更替缓慢,CYFRA21-1 极少释放入血,但当肝脏遭受持续性损伤时,胆管上皮细胞及肝祖细胞被异常激活并大量增殖,形成典型的胆管反应,这一过程中细胞增殖旺盛,同时伴随凋亡或坏死增加,导致角蛋白 19 骨架降解,其裂解片段 CYFRA21-1 随之释放进入血液循环,因此,血清 CYFRA21-1 水平可视为反映肝内胆管反应强度及上皮细胞稳态破坏程度的敏感指标^[15]。既往研究表明,晚期慢性肝病患者血清 CYFRA21-1 水平显著增高,并与不良预后有关^[16]。在乙型肝炎肝硬化患者中,CYFRA21-1 不仅与 Child-Pugh 分级密切相关,其对失代偿期肝硬化的识别价值亦被证实,可作为评估病情严重程度的潜在血清学指标^[9]。本研究在既往基础上进一步探讨 CYFRA21-1 与肝硬化 CSPH 的相关性,发现 CYFRA21-1 水平越高,门静脉压力越高,CSPH 发生风险也随之增加。多因素回归分析进一步证实,CYFRA21-1 高是肝硬化患者发生 CSPH 的危险因素。可能机制在于:肝纤维化是导致肝内血管阻力升高、门静脉压力增高的核心病理基础,增生的胆管上皮细胞及活化的肝祖细胞通过分泌转化生长因子- β 等促纤维化因子,激活肝星状细胞,促进细胞外基质沉积与纤维间隔形成,直接增加肝内血管阻力^[17]。CYFRA21-1 作为上皮细胞稳态破坏的标志物,其水平升高直接反映肝上皮细胞损伤、肝祖细胞活化及肝纤维化进展,从而与门静脉压力的升高形成内在关联。

β -arrestin-2 是抑制素家族的重要成员,隶属于 arrestin 蛋白家族,其核心功能是介导 G 蛋白偶联受体 (GPCRs) 的脱敏与内吞,同时可作为信号枢纽,参与调控细胞增殖、凋亡、血管生成及炎症反应等多种病理生理过程,是维持细胞信号转导稳态的关键分子^[18]。近年来, β -arrestin-2 在慢性肝病中的作用日益受到关注,研究显示, β -arrestin-2 在自身免疫性肝炎组织中表达增高,抑制 β -arrestin-2 表达可阻止巨噬细胞浸润受

损肝脏,减轻肝细胞凋亡^[19]。 β -arrestin-2 在肝硬化患者肝组织中表达显著升高,且与 α -平滑肌肌动蛋白、血小板-内皮细胞黏附分子等纤维化指标,以及血小板源性生长因子、血管内皮生长因子血管新生指标呈正相关,提示其可能通过促进肝窦内皮细胞血管生成而加速肝硬化进程^[20]。本研究结果显示,肝硬化患者血清 β -arrestin-2 水平增高与门静脉压力的升高密切相关,且随着 β -arrestin-2 表达升高,门静脉压力呈现同步升高趋势。多因素回归分析进一步证实, β -arrestin-2 高是肝硬化患者发生 CSPH 的危险因素。原因可能是:(1) β -arrestin-2 通过激活血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体 2 途径促进肝窦内皮细胞血管新生,加剧肝内血管结构紊乱与纤维化进程,直接增加肝内血管阻力^[21];(2) β -arrestin-2 通过介导血管 GPCR 脱敏、G 蛋白功能障碍和 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶抑制,导致内脏血管对缩血管物质反应性降低,促进高动力循环状态的形成与维持,从而增加门静脉血流量^[22],二者共同推动门静脉压力升高。因此, β -arrestin-2 作为信号转导功能紊乱的关键标志物,其水平升高综合反映了肝内外血管功能障碍的严重程度,与门静脉压力的升高形成密切相关。

回归分析显示,除 CYFRA21-1 与 β -arrestin-2 外,PLT、肝脏硬度值亦与 CSPH 的发生密切相关,因为:肝硬化门静脉高压导致脾静脉回流受阻,长期脾淤血可引起脾脏肿大及脾功能亢进,进而导致血小板在脾脏内过度滞留及破坏增加,引起外周血 PLT 下降^[23]。因此,PLT 降低是门静脉高压已经存在并导致脾脏血流动力学改变的间接标志,PLT 越低,往往提示脾功能亢进越严重,门静脉压力越高。肝脏硬度值作为肝纤维化程度的量化指标,其升高直接反映肝内结构重塑程度加重,肝内血流阻力及门静脉压力升高^[24]。ROC 曲线分析显示,CYFRA21-1、 β -arrestin-2 鉴别肝硬化患者发生 CSPH 均具有中等偏上的诊断效能,且二者联合检测鉴别 CSPH 的 AUC 高于任一单一标志物,提示联合检测可显著提升对 CSPH 的鉴别能力,有望实现对肝硬化患者 CSPH 风险更精准地识别与分层,为早期干预提供依据。

4 结 论

综上,肝硬化患者血清 CYFRA21-1、 β -arrestin-2 水平显著增高,且与 HVPG 增高以及 CSPH 的发生密切相关,二者联合检测对肝硬化患者发生 CSPH 具有较高的诊断价值,有望为肝硬化患者 CSPH 的早期识别与风险分层提供新的无创评估手段。然而,本研究尚存在以下局限性:第一,本研究纳入的样本量较小,且所有病例来源于同一研究中心,可能存在选择偏倚,

未来需开展多中心、大样本的前瞻性研究,以验证本研究结果的稳定性和普适性。第二,本研究仅检测了单一时点的血清标志物水平,无法明确 CYFRA21-1、 β -arrestin-2 升高与 CSPH 发生的时间先后关系及动态演变规律,未来应开展纵向队列研究,动态监测肝硬化患者血清 CYFRA21-1 与 β -arrestin-2 水平变化及其与门静脉压力进展的时序关联,以进一步揭示二者的因果关系。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

燕慧: 设计研究方案,实施研究过程,论文撰写; 史美琴: 提出研究思路,分析试验数据,论文审核; 刘浩然: 实施研究过程,资料搜集整理,论文修改; 洪慧杰: 进行统计学分析; 原辉东: 实施研究过程,资料搜集整理; 李琴: 进行文献调研与整理

参考文献

- [1] 朱昌鹏,林勇,谢渭芬.肝硬化门静脉高压药物治疗现状与挑战[J].中华消化杂志, 2024, 44(11): 721-724.DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20240820-00316.
- [2] Mattos AA, Mattos AZ, Sartori GDP, et al. The role of elastography in clinically significant portal hypertension [J]. Arq Gastroenterol, 2023, 60(4): 525-535.DOI: 10.1590/S0004-2803.230402023-64.
- [3] 赖瑞敏,朱月永.门静脉高压症: 经颈静脉肝内门体分流术的合理应用及其相关并发症的预防和处理 [J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(1): 4-7.DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2023.01.002.
- [4] 黄燕,杨志勇,黄莺,等.肝内胆管细胞癌患者血清 CEA, CA125, CYFRA21-1 和 VEGF 水平判断预后价值研究 [J]. 实用肝脏病杂志, 2025, 28(3): 442-445.DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2025.03.031.
- [5] 夏笑笑,史冬涛.失代偿期乙型肝炎肝硬化患者血清 PA, MMP-2, CYFRA21-1 水平及意义 [J]. 医学临床研究, 2020, 17(11): 1691-1694.DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2020.11.028.
- [6] Iwakiri Y, Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy [J]. JHEP Rep, 2021, 3(4): 100316.DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100316.
- [7] Sun WY, Gu YJ, Li XR, et al. β -arrestin2 deficiency protects against hepatic fibrosis in mice and prevents synthesis of extracellular matrix [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(5): 389.DOI: 10.1038/s41419-020-2596-8.
- [8] 中华医学会肝病学分会.肝硬化诊治指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(11): 846-865.DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2020.02.062.
- [9] Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases [J]. Hepatology, 2017, 65(1): 310-335. DOI: 10.1002/hep.28906.
- [10] Rockey DC, Alsawas M, Duarte-Rojo A, et al. Noninvasive liver disease assessment to identify portal hypertension: Systematic and narrative reviews supporting the AASLD Practice Guideline [J]. Hepatology, 2025, 81(3): 1086-1104. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000841.
- [11] Sterling RK, Asrani SK, Levine D, et al. AASLD Practice Guideline on noninvasive liver disease assessment of portal hypertension [J]. Hepatology, 2025, 81(3): 1060-1085. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000844.
- [12] Trebicka J, Hernaez R, Shawcross DL, et al. Recent advances in the prevention and treatment of decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure (ACLF) and the role of biomarkers [J]. Gut, 2024, 73(6): 1015-1024.DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330584.
- [13] Rabiee A, Deng Y, Ciarleglio M, et al. Noninvasive predictors of clinically significant portal hypertension in NASH cirrhosis: Validation of ANTICIPATE models and development of a lab-based model [J]. Hepatol Commun, 2022, 6(12): 3324-3334. DOI: 10.1002/hep4.2091.
- [14] Li S, Wei W, Feng Z, et al. Role of serum CYFRA 21-1 in diagnosis and prognostic in colorectal liver metastases [J]. Cancer Manag Res, 2023, 15: 601-614.DOI: 10.2147/CMAR.S410477.
- [15] Cheng T, Chen J, Ying P, et al. Clinical risk factors of carbohydrate antigen-125, cytokeratin fragment 19, and neuron-specific enolase in liver metastases from elderly lung cancer patients [J]. Front Genet, 2022, 13: 1013253.DOI: 10.3389/fgene.2022.1013253.
- [16] 吴艳,宋亚佩,黄白艳,等.晚期慢性肝病患者血清 Apelin, CYFRA21-1, sMR 水平变化及其预后分析 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(6): 562-564. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2022.06.022.
- [17] Brown RS Jr, Brown KA, Flamm S, et al. Screening and management of portal hypertension and varices in cirrhosis: Expert perspectives [J]. Hepatol Commun, 2025, 9(4): e0682. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000682.
- [18] Yan JT, Zhu YZ, Liang L, et al. NE-activated β -AR/ β -arrestin 2/ Src pathway mediates duodenal hyperpermeability induced by water-immersion restraint stress [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2023, 324(1): C133-C141.DOI: 10.1152/ajpcell.00412.2022.
- [19] Chen TT, Li XQ, Li N, et al. β -arrestin2 deficiency ameliorates S-100-induced autoimmune hepatitis in mice by inhibiting infiltration of monocyte-derived macrophage and attenuating hepatocyte apoptosis [J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(10): 2048-2064.DOI: 10.1038/s41401-023-01103-9.
- [20] Gao F, Mu W, Fan J, et al. β -arrestin2 promotes angiogenesis of liver sinusoidal endothelial cells through the VEGF/VEGFR2 pathway to aggravate cirrhosis [J]. Toxicol Lett, 2024, 401: 1-12. DOI: 10.1016/j.toxlet.2024.08.011.
- [21] Chen W, Sang JY, Liu DJ, et al. Desensitization of G-protein-coupled receptors induces vascular hypocontractility in response to norepinephrine in the mesenteric arteries of cirrhotic patients and rats [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2013, 12(3): 295-304. DOI: 10.1016/s1499-3872(13) 60047-8.
- [22] 蒋帆荣,颜华东.基于肝静脉压力梯度测定的代偿期肝硬化患者临床显著性门静脉高压的相关危险因素分析 [J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(10): 995-1000. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210829-00437.
- [23] Liu C, You H, Zeng QL, et al. Carvedilol to prevent hepatic decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension stratified by new non-invasive model (CHESS2306) [J]. Clin Mol Hepatol, 2025, 31(1): 105-118. DOI: 10.3350/cmh.2024.0198.

(收稿日期: 2026-04-16)