

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.004

消化系统疾病专题

血清 SEMA6B、ETS2 与 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者炎症反应及预后的相关性

张湘 彭莉 李文丽 丁琳 胡甜

基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2021JJ30526)

作者单位: 410000 长沙 湖南中医药大学第一附属医院肝病科

通信作者: 胡甜 E-mail: 1027368421@qq.com



【摘要】 目的 探讨血清信号素 6B (SEMA6B)、E26 转化特异性因子 2 (ETS2) 与乙型肝炎病毒 (HBV) 相关慢加急性肝衰竭 (ACLF) 患者炎症反应及预后的相关性。方法 选取 2023 年 1 月—2025 年 8 月湖南中医药大学第一附属医院肝病科收治的 HBV-ACLF 患者 139 例为 HBV-ACLF 组,将 HBV-ACLF 患者根据肝衰竭分期分为早期亚组 58 例、中期亚组 44 例、晚期亚组 37 例,再根据 90 d 预后分为死亡亚组 61 例与存活亚组 78 例;另按照 1:1 比例选取同期医院健康体检者 139 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 SEMA6B、ETS2 水平及炎症因子 [白介素 (IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)] 水平; Pearson/Spearman 相关分析 HBV-ACLF 患者血清 SEMA6B、ETS2 水平与炎症指标、肝衰竭分期的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 HBV-ACLF 患者预后不良的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线评价血清 SEMA6B、ETS2 水平对 HBV-ACLF 患者预后不良的预测效能。结果 HBV-ACLF 组血清 SEMA6B、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均高于健康对照组,ETS2 水平低于健康对照组 ($t/P=10.021/<0.001$ 、 $18.332/<0.001$ 、 $24.142/<0.001$ 、 $32.238/<0.001$ 、 $13.053/<0.001$); 早期亚组、中期亚组、晚期亚组 HBV-ACLF 患者血清 SEMA6B、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平依次升高,ETS2 水平依次降低 ($F/P=196.132/<0.001$ 、 $132.220/<0.001$ 、 $273.083/<0.001$ 、 $232.329/<0.001$ 、 $299.660/<0.001$); 死亡亚组血清 SEMA6B 高于存活亚组,ETS2 低于存活亚组 ($t/P=7.286/<0.001$ 、 $5.987/<0.001$); HBV-ACLF 患者血清 SEMA6B 水平与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、肝衰竭分期呈正相关 [$r(r_s)/P=0.769/<0.001$ 、 $0.736/<0.001$ 、 $0.800/<0.001$ 、 $0.802/<0.001$], ETS2 水平与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、肝衰竭分期呈负相关 [$r(r_s)/P=-0.734/<0.001$ 、 $-0.796/<0.001$ 、 $-0.761/<0.001$ 、 $-0.883/<0.001$]; ACLF 分期中晚期、上消化道出血、国际标准化比值 (INR) 高、终末期肝病模型 (MELD) 评分高、IL-6 高、SEMA6B 高为 HBV-ACLF 患者死亡的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=2.328(1.077\sim5.031)$ 、 $3.717(1.026\sim13.470)$ 、 $4.991(1.663\sim14.982)$ 、 $1.239(1.093\sim1.404)$ 、 $1.155(1.024\sim1.303)$ 、 $2.166(1.421\sim3.302)$]; ETS2 高为独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.284(0.149\sim0.540)$]; 血清 SEMA6B、ETS2 水平单独及二者联合预测 HBV-ACLF 患者预后不良的 AUC 分别为 0.805、0.796、0.898,二者联合预测的 AUC 大于各指标单独预测 ($Z/P=3.358/<0.001$ 、 $3.295/<0.001$)。结论 HBV-ACLF 患者血清 SEMA6B 水平升高,ETS2 水平降低,两指标与 HBV-ACLF 患者预后死亡的发生密切相关,二者联合检测可提高对 HBV-ACLF 预后的预测价值。

【关键词】 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭; 信号素 6B; E26 转化特异性因子 2; 炎症反应; 预后; 相关性**【中图分类号】** R512.6⁺2; R575.3**【文献标识码】** A

Association of serum SEMA6B and ETS2 with inflammatory response and prognosis in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure Zhang Xiang, Peng Li, Li Wenli, Ding Lin, Hu Tian. Department of Hepatology, The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Hunan, Changsha 410000, China

Funding program: Hunan Provincial Natural Science Foundation Project (2021JJ30526)

Corresponding author: Hu Tian E-mail: 1027368421@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum semaphorin 6B (SEMA6B), E26 transformation-specific factor 2 (ETS2) and inflammatory response and prognosis in patients with hepatitis B virus (HBV)-related acute-on-chronic liver failure (ACLF). **Methods** A total of 139 patients with HBV-ACLF who were admitted to the Department of Hepatology, the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine from January 2023 to August 2025 were selected as the case group. According to the stage of liver failure, HBV-ACLF patients were divided into early subgroup (58 cases), middle subgroup (44 cases), and late subgroup (37 cases). In addition, 139 healthy individuals who underwent physical examina-

tion in the hospital during the same period were selected as the healthy control group at a 1:1 ratio. Serum levels of SEMA6B, ETS2, and inflammatory factors [interleukin (IL)-1 β , IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α)] were detected and compared between groups. The correlation between serum SEMA6B and ETS2 levels and inflammatory indexes and liver failure stage in patients with HBV-ACLF was analyzed. Based on 90-day outcomes, HBV-ACLF patients were divided into a death subgroup and a survival subgroup. Factors influencing poor prognosis and the predictive efficacy of serum SEMA6B and ETS2 levels for poor prognosis were analyzed. **Results** Compared with the healthy control group, serum levels of SEMA6B, IL-1 β , IL-6, and TNF- α were significantly increased, while ETS2 level was significantly decreased in the case group ($t=10.021, 18.332, 24.142, 32.238, 13.053$, all $P<0.001$). Serum levels of SEMA6B, IL-1 β , IL-6, and TNF- α progressively increased across the early, middle, and late subgroups, while ETS2 level progressively decreased ($F=196.132, 132.220, 273.083, 232.329, 299.660$, all $P<0.001$). Serum SEMA6B level was positively correlated with IL-1 β , IL-6, TNF- α , and liver failure stage in HBV-ACLF patients ($r_s=0.769, 0.736, 0.800, 0.802$, all $P<0.001$). ETS2 level was negatively correlated with IL-1 β , IL-6, TNF- α , and liver failure stage ($r_s=-0.734, -0.796, -0.761, -0.883$, all $P<0.001$). The 90-day mortality rate of the 139 patients with HBV-ACLF was 43.88% (61/139). Advanced ACLF stage, upper gastrointestinal bleeding, increased INR, increased MELD score, increased IL-6, and increased SEMA6B were independent risk factors for death in HBV-ACLF patients, while elevated ETS2 was a protective factor [OR (95%CI) = 2.328 (1.077-5.031), 3.717 (1.026-13.470), 4.991 (1.663-14.982), 1.239 (1.093-1.404), 1.155 (1.024-1.303), 2.166 (1.421-3.302), 0.284 (0.149-0.540)]. The areas under the ROC curve for serum SEMA6B, ETS2, and their combination in predicting poor prognosis were 0.805, 0.796, and 0.898, respectively. The combined prediction demonstrated superior predictive efficacy ($\chi^2=3.358, 3.295$, both $P<0.001$). **Conclusion** Increased serum SEMA6B and decreased ETS2 levels are associated with aggravated inflammatory response and advanced liver failure stage, and are independent influencing factors for mortality. The combination of serum SEMA6B and ETS2 levels provides high predictive efficacy for prognosis.

【Key words】 Hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure; Semaphorin 6B; E26 transformation-specific factor 2; Inflammatory response; Prognosis; Correlation

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关慢加急性肝衰竭(HBV-related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)是在HBV感染引起的乙型肝炎或肝硬化基础上出现的一种临床综合征^[1-3]。其病程急骤, 28 d、90 d病死率分别为33%、46%, 是导致慢性肝病患者死亡的重要原因^[4]。炎症反应在HBV-ACLF发生发展中发挥核心作用^[5]。信号素6B(semaphorin 6B, SEMA6B)是一种免疫调控分子, 能调控巨噬细胞功能, 促进炎症反应^[6]。Zhou等^[7]报道, 外周血单核细胞中SEMA6B高表达有助于HBV-ACLF的诊断。E26转化特异性因子2(E26 transformation-specific factor 2, ETS2)是一种转录因子, 能调控多种炎症相关基因的表达, 进而调控炎症反应^[8]。Li等^[9]通过外周血单核细胞转录组学分析发现, ETS2是HBV-ACLF免疫代谢障碍的差异表达基因之一。但关于二者与HBV-ACLF患者炎症反应及预后的相关性仍缺乏系统研究, 鉴于此, 本研究拟分析如下, 以期临床干预提供新的潜在指标。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2023年1月—2025年8月湖南中医药大学第一附属医院肝病科收治的HBV-ACLF患者139例为HBV-ACLF组, 男80例, 女59例; 年龄

28~70(48.55 $\pm$ 8.66)岁; BMI 17.45~31.42(22.58 $\pm$ 2.37) kg/m²; HBV感染时间3~17(9.03 $\pm$ 3.11)年。根据肝衰竭分期^[10]将HBV-ACLF患者分为早期亚组58例、中期亚组44例、晚期亚组37例。另按照1:1比例选取同期医院健康体检者139例为健康对照组, 男79例, 女60例; 年龄24~70(48.36 $\pm$ 8.45)岁; BMI 18.12~28.11(22.60 $\pm$ 2.40) kg/m²。2组性别、年龄、BMI比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(20221204), 受试者和/或家属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HBV-ACLF诊断标准^[10]; ②年龄 ≥ 18 岁; ③临床资料完整。(2) 排除标准: ①自身免疫性疾病或近3个月内使用免疫制剂者; ②急性心脑血管疾病患者; ③血液系统疾病患者; ④恶性肿瘤患者; ⑤其他肝衰竭类型或合并其他病毒感染患者; ⑥精神病患者; ⑦不能进行随访; ⑧妊娠及哺乳期妇女。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集基础疾病、肝肺综合征、肝肾综合征、肝性脑病、感染、电解质紊乱、肝腹水、上消化道出血、HBV感染类型、HBV感染时间、ACLF分期、乙型肝炎e抗原阳性、HBV脱氧核糖核酸(DNA)

载量、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBil)、乳酸脱氢酶(LDH)、纤维蛋白原(Fib)、国际标准化比值(INR)、终末期肝病模型(MELD)评分等。

1.3.2 血清 SEMA6B、ETS2 及炎症因子水平检测: 采集治疗前患者和健康对照组体检时肘静脉血 4 ml, 离心提取上清, 采用酶联免疫吸附法检测 SEMA6B(武汉科鹿生物科技有限责任公司试剂盒, 货号 Q9H3T3)、ETS2(南京博研生物科技有限公司试剂盒, 货号 BY-EH117622)、白介素(IL)-1 β (上海翌圣生物科技股份有限公司试剂盒, 货号 97028ES96)、IL-6(杭州联科生物技术股份有限公司试剂盒, 货号 EK106)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)(上海雅酶生物医药科技有限公司试剂盒, 货号 HJ110)水平。

1.3.3 HBV-ACLF 患者预后分组: HBV-ACLF 患者根据指南接受统一标准化治疗, 通过门诊或电话随访 90 d, 每 30 d 随访 1 次, 根据入院后 90 d 生存状态将 HBV-ACLF 患者分为死亡亚组 61 例与存活亚组 78 例。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。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, 多组间比较采用 F 检验; Pearson 相关分析 HBV-ACLF 患者血清 SEMA6B、ETS2 水平与炎症指标的相关性, Spearman 相关分析其与肝衰竭分期的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 HBV-ACLF 患者预后不良的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 SEMA6B、ETS2 水平对 HBV-ACLF 患者预后不良的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 SEMA6B、ETS2 及炎症指标水平比较

HBV-ACLF 组血清 SEMA6B、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平高于健康对照组, ETS2 水平低于健康对照组($P < 0.001$), 见表 1。

2.2 不同肝衰竭分期 HBV-ACLF 患者血清 SEMA6B、ETS2 水平及炎症指标比较 早期亚组、中期亚组、晚期亚组 HBV-ACLF 患者血清 SEMA6B、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平依次升高, ETS2 水平依次降低($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 不同预后 HBV-ACLF 患者临床资料及血清 SEMA6B、ETS2 水平比较 HBV-ACLF 患者 139 例 90 d 死亡率为 43.88%(61/139)。与存活亚组比较, 死亡亚组 ACLF 分期中晚期、肝性脑病、上消化道出血比例以及 MELD 评分增加, INR、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、SEMA6B 水平升高, ETS2 水平降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 见表 3。

2.4 血清 SEMA6B、ETS2 水平与炎症指标、肝衰竭分期的相关性分析 Pearson/Spearman 相关分析显示, HBV-ACLF 患者血清 SEMA6B 水平与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、肝衰竭分期呈正相关, ETS2 水平与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、肝衰竭分期呈负相关($P < 0.01$), 见表 4。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 HBV-ACLF 患者预后不良的影响因素 以 HBV-ACLF 患者预后不良为因变量(赋值: 是为“1”; 否为“0”), 以上述结果中 $P < 0.05$ 项目: ACLF 分期(中晚期为“1”; 早期为“0”)、肝性脑病(有为“1”; 无为“0”)、上消化道出血(有为“1”; 无为“0”)、INR、MELD 评分、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、SEMA6B、ETS2(连续变量, 原值代入)为自变量, 进行多因素

表 1 健康对照组与 HBV-ACLF 组血清 SEMA6B、ETS2 及炎症指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of serum SEMA6B, ETS2, and inflammatory indicator levels between the case group and the healthy control group

组 别	例数	SEMA6B($\mu\text{g/L}$)	ETS2($\mu\text{g/L}$)	IL-1 β (ng/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)
健康对照组	139	3.12 $\pm$ 1.36	6.06 $\pm$ 1.84	1.66 $\pm$ 0.60	3.77 $\pm$ 1.36	6.71 $\pm$ 2.43
HBV-ACLF 组	139	5.00 $\pm$ 1.74	3.58 $\pm$ 1.27	4.10 $\pm$ 1.45	13.22 $\pm$ 4.41	112.22 $\pm$ 38.51
t 值		10.021	13.053	18.332	24.142	32.238
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同肝衰竭分期 HBV-ACLF 患者血清 SEMA6B、ETS2 及炎症指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum SEMA6B, ETS2, and inflammatory indicator levels in HBV-ACLF patients at different stages of liver failure

组 别	例数	SEMA6B($\mu\text{g/L}$)	ETS2($\mu\text{g/L}$)	IL-1 β (ng/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)
早期亚组	58	3.58 $\pm$ 1.17	4.70 $\pm$ 0.87	3.37 $\pm$ 1.23	6.81 $\pm$ 2.36	59.00 $\pm$ 20.86
中期亚组	44	5.30 $\pm$ 0.97	3.35 $\pm$ 0.60	4.29 $\pm$ 1.67	13.41 $\pm$ 4.50	123.00 $\pm$ 42.41
晚期亚组	37	6.87 $\pm$ 1.19	2.12 $\pm$ 0.50	5.01 $\pm$ 1.75	23.06 $\pm$ 7.86	182.82 $\pm$ 62.54
F 值		196.132	299.660	132.220	273.083	232.329
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 存活亚组与死亡亚组 HBV-ACLF 患者临床资料及血清 SEMA6B、ETS2 水平比较

Tab.3 Comparison of clinical data and serum SEMA6B and ETS2 levels between the survival subgroup and the death subgroup of HBV-ACLF patients

项 目	存活亚组 (n=78)	死亡亚组 (n=61)	χ^2/t 值	P 值
男[例(%)]	43(55.13)	37(60.66)	0.428	0.513
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	47.45 $\pm$ 7.92	49.97 $\pm$ 9.39	1.714	0.089
BMI($\bar{x} \pm s$ kg/m ²)	22.38 $\pm$ 2.40	22.83 $\pm$ 2.32	1.099	0.274
基础疾病[例(%)]				
糖尿病	14(17.95)	14(22.95)	0.532	0.466
高血压	8(10.26)	10(16.39)	1.144	0.285
HBV 感染类型[例(%)]				
慢性乙型肝炎	12(15.38)	10(16.39)	0.026	0.872
乙型肝炎肝硬化	66(84.62)	51(83.61)		
HBV 感染时间($\bar{x} \pm s$, 年)	8.64 $\pm$ 2.99	9.52 $\pm$ 3.17	1.677	0.096
ACLF 分期[例(%)]				
早期	48(61.54)	10(16.39)	5.732	<0.001
中期	21(26.92)	23(37.70)		
晚期	9(11.54)	28(45.90)		
乙型肝炎 e 抗原阳性 [例(%)]	31(39.74)	23(37.70)	0.060	0.807
HBV DNA 载量 ($\bar{x} \pm s$ log ₁₀ IU/ml)	4.01 $\pm$ 1.49	4.03 $\pm$ 1.40	0.066	0.947
肝肺综合征[例(%)]	8(10.26)	9(14.75)	0.645	0.422
肝肾综合征[例(%)]	10(12.82)	13(21.31)	1.787	0.181
肝性脑病[例(%)]	8(10.26)	17(27.87)	7.198	0.007
感染[例(%)]	27(34.62)	28(50.82)	1.823	0.177
电解质紊乱[例(%)]	34(43.59)	31(50.82)	0.719	0.397
肝腹水[例(%)]	33(42.31)	35(57.38)	3.111	0.078
上消化道出血[例(%)]	3(3.85)	10(16.39)	6.357	0.012
WBC($\bar{x} \pm s$ $\times 10^9$ /L)	8.26 $\pm$ 2.80	8.83 $\pm$ 2.95	1.163	0.247
PLT($\bar{x} \pm s$ $\times 10^9$ /L)	93.43 $\pm$ 34.08	83.64 $\pm$ 28.85	1.796	0.075
AST($\bar{x} \pm s$ U/L)	354.64 $\pm$ 128.83	338.37 $\pm$ 117.39	0.768	0.444
ALT($\bar{x} \pm s$ U/L)	325.37 $\pm$ 109.72	329.04 $\pm$ 118.76	0.189	0.851
TBil($\bar{x} \pm s$ μ mol/L)	309.36 $\pm$ 101.92	345.92 $\pm$ 116.56	1.970	0.051
LDH($\bar{x} \pm s$ U/L)	252.70 $\pm$ 87.22	271.76 $\pm$ 97.48	1.214	0.227
Fib($\bar{x} \pm s$ g/L)	1.24 $\pm$ 0.43	1.10 $\pm$ 0.47	1.829	0.070
INR($\bar{x} \pm s$)	2.04 $\pm$ 0.77	2.37 $\pm$ 0.83	2.423	0.017
MELD 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	21.10 $\pm$ 7.05	27.43 $\pm$ 9.28	4.571	<0.001
IL-1 β ($\bar{x} \pm s$ ng/L)	3.70 $\pm$ 1.32	4.61 $\pm$ 1.67	3.589	<0.001
IL-6($\bar{x} \pm s$ ng/L)	9.88 $\pm$ 3.35	17.49 $\pm$ 5.91	9.579	<0.001
TNF- α ($\bar{x} \pm s$ ng/L)	85.73 $\pm$ 30.03	146.08 $\pm$ 51.02	8.701	<0.001
SEMA6B($\bar{x} \pm s$ μ g/L)	4.19 $\pm$ 1.52	6.04 $\pm$ 1.43	7.286	<0.001
ETS2($\bar{x} \pm s$ μ g/L)	4.32 $\pm$ 0.74	2.63 $\pm$ 0.53	5.987	<0.001

Logistic 回归分析 结果显示: ACLF 分期中晚期、上消化道出血、INR 高、MELD 评分高、IL-6 高、SEMA6B 高为 HBV-ACLF 患者死亡的独立危险因素, ETS2 高为独立保护因素($P < 0.05$) , 见表 5。

2.6 血清 SEMA6B、ETS2 水平对 HBV-ACLF 患者预后不良的预测效能 绘制血清 SEMA6B、ETS2 水平预测 HBV-ACLF 患者预后不良的 ROC 曲线, 并计算

AUC 结果显示: 血清 SEMA6B、ETS2 水平单独及二者联合预测 HBV-ACLF 患者预后不良的 AUC 分别为 0.805、0.796、0.898, 二者联合预测的 AUC 较大($Z/P = 3.358 / <0.001$ 、 $3.295 / <0.001$) , 见表 6、图 1。

表 4 血清 SEMA6B、ETS2 水平与炎症指标、肝衰竭分期的相关性分析

Tab.4 Correlation of serum SEMA6B and ETS2 levels with inflammatory indicators and stages of liver failure

指 标	SEMA6B		ETS2	
	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值
IL-1 β	0.769	<0.001	-0.734	<0.001
IL-6	0.736	<0.001	-0.796	<0.001
TNF- α	0.800	<0.001	-0.761	<0.001
肝衰竭分期	0.802	<0.001	-0.883	<0.001

表 5 多因素 Logistic 回归分析 HBV-ACLF 患者预后不良的影响因素

Tab.5 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing poor prognosis in HBV-ACLF patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-8.748	2.402	13.267	<0.001	<0.001	-
ACLF 分期中晚期	0.845	0.393	4.619	0.032	2.328	1.077~5.031
肝性脑病	0.737	0.728	1.026	0.311	2.090	0.502~8.699
上消化道出血	1.313	0.657	3.994	0.046	3.717	1.026~13.470
INR 高	1.608	0.561	8.217	0.004	4.991	1.663~14.982
MELD 评分高	0.215	0.064	11.286	<0.001	1.239	1.093~1.404
IL-1 β 高	0.987	0.511	3.725	0.054	2.683	0.985~7.308
IL-6 高	0.144	0.061	5.512	0.019	1.155	1.024~1.303
TNF- α 高	0.001	0.007	0.038	0.845	1.001	0.988~1.015
SEMA6B 高	0.773	0.215	12.911	<0.001	2.166	1.421~3.302
ETS2 高	-1.259	0.328	14.755	<0.001	0.284	0.149~0.540

表 6 血清 SEMA6B、ETS2 水平对 HBV-ACLF 患者预后不良的预测效能

Tab.6 ROC curve comparison of serum SEMA6B and ETS2 for predicting poor prognosis in patients with HBV-ACLF

指 标	截断值 (μ g/L)	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登 指数
SEMA6B	5.32	0.805	0.729~0.867	0.656	0.795	0.451
ETS2	3.24	0.796	0.720~0.860	0.952	0.563	0.515
二者联合		0.898	0.835~0.943	0.885	0.808	0.693

3 讨 论

尽管近年来相关治疗手段取得一定进展, 但 HBV-ACLF 患者病死率仍然居高不下^[11]。本研究中 HBV-ACLF 患者 90 d 病死率为 43.88%, 这与黄彤等^[12]报道的 44.78% 相近, 也提示 HBV-ACLF 患者短期预后不理想。当前临床上对 HBV-ACLF 预后的评

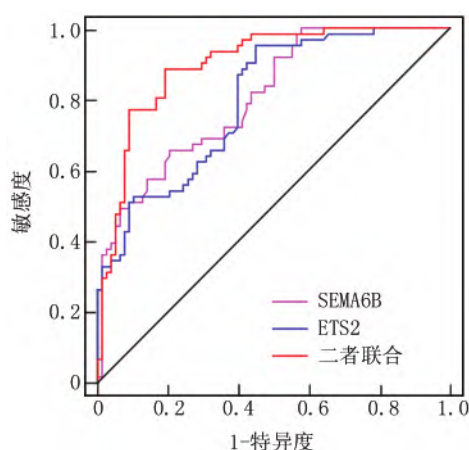


图 1 血清 SEMA6B、ETS2 水平预测 HBV-ACLF 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum SEMA6B and ETS2 levels for predicting poor prognosis in patients with HBV-ACLF

估主要依赖 MELD 评分、亚太肝病学会-ACLF 评分、Child-Turcotte-Pugh 评分等,但其计算过程相对复杂,部分受人为因素和主观判断影响^[13]。

HBV 感染可持续激活免疫反应,诱导大量炎症细胞因子,损伤肝细胞并导致肝细胞坏死和凋亡,从而促进 HBV-ACLF 的发生发展^[5]。SEMA6B 是由单核/巨噬细胞等免疫细胞表达的一种信号分子,能通过与受体介导的信号转导,促进炎症细胞募集和激活,从而放大局部及系统性炎症反应^[14]。Zhou 等^[7]首次通过外周血单核细胞转录学发现,外周血单核细胞 SEMA6B 表达对 HBV-ACLF 具有一定诊断价值。Papic 等^[15]报道,慢性丙型肝炎患者血清 SEMA6B 水平升高,与肝纤维化分期增加相关。Wang 等^[16]通过单细胞 RNA 测序也发现,SEMA6B 是 HBV-ACLF 特异性免疫应答过程中被激活的单核细胞功能标志。但既往研究大多局限于细胞研究,尚不明确血清 SEMA6B 水平对 HBV-ACLF 患者的临床价值。本研究结果显示,HBV-ACLF 患者血清 SEMA6B 水平升高,这符合上述报道。进一步分析发现,HBV-ACLF 患者血清 SEMA6B 水平升高与炎症反应及肝衰竭分期加重有关,是死亡的独立危险因素。SEMA6B 在 HBV-ACLF 中主要富集于肝脏单核/巨噬细胞,其表达上调能结合受体激活炎症信号通路,促进 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子释放,放大局部及系统性炎症反应,加剧肝脏及其他器官组织损害,导致 HBV-ACLF 患者肝衰竭分期加重及预后不良^[15-17]。同时,SEMA6B 介导的炎症反应还能通过抑制细胞增殖和 G0/G1 细胞周期阻滞诱导肝细胞凋亡,进一步降低肝细胞数量和功能,肝

细胞炎症反应和细胞凋亡协同作用加速 HBV-ACLF 患者肝功能恶化,最终导致肝衰竭加重及死亡风险增加^[18]。

ETS2 是由多种细胞表达的一类调控基因转录蛋白,能与 DNA 上特定顺式作用元件结合,调控下游多种基因表达从而参与多种病理生理过程^[19]。ETS2 在不同疾病环境中发挥不同作用,如 ETS2 在多种自身免疫和炎症疾病中高度活化,能调控促炎细胞表达以放大炎症反应,抑制 ETS2 能减轻炎症反应^[20]。但在肝衰竭小鼠模型中,敲除 ETS2 可导致 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子表达,从而增强肝脏炎症反应^[21]。同时肝纤维化模型中,敲低 ETS2 可导致纤维化基因表达上调,促进小鼠肝损伤后肝纤维化发展^[22]。这些研究提示 ETS2 对肝脏具有保护作用。但既往研究多基于动物模型,缺乏系统的临床血清水平验证及与 HBV-ACLF 预后关联分析。本研究显示,HBV-ACLF 患者血清 ETS2 水平降低,这符合上述报道^[21]。进一步分析发现,HBV-ACLF 患者血清 ETS2 水平升高与炎症反应减轻及肝衰竭分期降低有关,ETS2 升高是死亡的独立保护因素,其原因可能与 ETS2 的抗炎和抑制纤维化作用有关。ETS2 升高能负向调控高迁移率族蛋白 B1 表达,抑制核因子- κ B 信号通路,减少 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子表达,减轻肝脏局部及系统性炎症反应,从而降低肝衰竭进展并改善预后^[21]。同时,ETS2 升高能通过环磷腺苷效应元件结合蛋白调节转录共激活因子 2/过氧化物酶体增殖物激活受体信号通路,维持肝星状细胞静息表型和减缓肝纤维化进程,保护肝脏组织结构和功能,进一步降低 HBV-ACLF 患者死亡风险^[22-23]。

本研究还发现,除 MELD 评分外,上消化道出血和 INR 升高为 HBV-ACLF 患者死亡的独立危险因素,这与既往报道一致^[24-25]。上消化道出血可导致急性失血和血流动力学不稳定,加重肝功能失代偿及肝外器官损伤,从而影响 HBV-ACLF 患者预后;INR 升高反映凝血功能严重障碍,提示肝合成功能衰竭及血液凝血系统失衡,易导致出血并发症和微循环灌注不足,加速肝脏损伤进展而影响预后^[24-25]。本研究 ROC 曲线显示,血清 SEMA6B、ETS2 水平及二者联合预测 HBV-ACLF 患者预后的 AUC 分别为 0.805、0.796、0.898,二者联合预测的 AUC 显著增加。同时大于既往研究报道的 MELD 评分(0.702)、中国重症肝炎协作组-ACLF 评分(0.682)、中国重症肝炎协作组-ACLF II 评分(0.775)、同济预后预测模型评分(0.642)、 Δ TBil-甲胎蛋白评分(0.796)预测^[26-27]。这

提示血清 SEMA6B、ETS2 水平可能成为 HBV-ACLF 患者预后的辅助预测指标,且二者联合具有更高的预测效能。

4 结 论

综上所述,血清 SEMA6B 水平升高和 ETS2 水平降低与 HBV-ACLF 患者炎症反应增强、肝衰竭分期加重及预后不良有关,二者联合预测预后的效能较高。但本研究为单中心小样本研究,可能存在选择偏倚;其次,仅检测治疗前血清 SEMA6B、ETS2 水平,未能动态观察其随病情变化的趋势,难以全面反映其在疾病进展中的作用;此外,未进一步结合分子实验验证 SEMA6B、ETS2 在 HBV-ACLF 免疫炎症反应调控中的具体机制。未来可通过多中心大样本研究,并结合动态监测及基础实验加以验证,以提高血清 SEMA6B、ETS2 水平的临床应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张湘:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;彭莉:实施研究过程,分析试验数据;李文丽:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;丁琳:进行统计学分析;胡甜:提出研究思路,论文审核

参考文献

- [1] Liu Z, Lin C, Mao X, et al. Changing prevalence of chronic hepatitis B virus infection in China between 1973 and 2021: A systematic literature review and meta-analysis of 3740 studies and 231 million people[J]. Gut, 2023, 72(12): 2354-2363. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330691.
- [2] 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组,中华医学会肝病学会分会终末期肝病营养与再生学组.慢加急性肝衰竭诊治指南(2025 年版)[J].中华肝脏病杂志,2025,33(4): 329-339. DOI: 10.3760/ema.j.cn501113-20250312-00089.
- [3] 彭昱锦,杨琴,廖德超,等.乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者血清 CXCL1、CXCL16 与肝衰竭分期及短期预后的关系研究[J].疑难病杂志,2024,23(7): 834-839. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.07.014.
- [4] Yuan S, Taozhu W, Liu J, et al. High glycosylated serum protein to high density lipoprotein cholesterol ratios are predictive of worse acute on chronic liver failure prognoses[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 14288. DOI: 10.1038/s41598-025-91779-2.
- [5] Goran LG, Lita Cofaru FA, Fierbinteanu-Braticevici C. Acute-on-chronic liver failure: Steps towards consensus[J]. Diagnostics (Basel), 2025, 15(6): 751. DOI: 10.3390/diagnostics15060751.
- [6] Yi S, Hu S, Li W, et al. Knocking down hypoxia-induced Semaphorin 6B may attenuate the progression of cervical cancer through regulating macrophage M2 polarization[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 776. DOI: 10.1186/s12967-025-06692-z.
- [7] Zhou Q, Ding W, Jiang L, et al. Comparative transcriptome analysis of peripheral blood mononuclear cells in hepatitis B-related acute-on-

chronic liver failure[J]. Sci Rep, 2016, 6: 20759. DOI: 10.1038/srep20759.

- [8] Ben-Aicha S, Ramos G. Unravelling inflammation: The critical role of ETS2 in macrophage activation and chronic disease [J]. Cardiovasc Res, 2025, 121(6): 833-835. DOI: 10.1093/cvr/cvaf072.
- [9] Li J, Liang X, Jiang J, et al. PBMC transcriptomics identifies immune-metabolism disorder during the development of HBV-ACLF [J]. Gut, 2022, 71(1): 163-175. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323395.
- [10] 中国中西医结合学会传染病专业委员会,中国中西医结合学会肝病专业委员会,中华中医药学会肝胆病分会.HBV 相关慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗推荐意见[J].中西医结合肝病杂志, 2019, 29(2): 1215-1221. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.06.009.
- [11] Choudhury A, Kulkarni AV, Arora V, et al. Acute-on-chronic liver failure (ACLF): The 'Kyoto Consensus'-steps from Asia[J]. Hepatol Int, 2025, 19(1): 1-69. DOI: 10.1007/s12072-024-10773-4.
- [12] 黄彤,赵昱博,杨玲.COSSH-ACLF II 评分对 HBV 相关慢加急性肝衰竭合并肝性脑病患者短期预后的预测价值[J].临床肝胆病杂志, 2025, 41(8): 1615-1619. DOI: 10.12449/JCH250821.
- [13] Xu Y, Li F, Liu B, et al. A short-term predictive model for disease progression in acute-on-chronic liver failure: Integrating spectral CT extracellular liver volume and clinical characteristics[J]. BMC Med Imaging, 2025, 25(1): 69. DOI: 10.1186/s12880-025-01600-9.
- [14] Qamar T, Misra DP, Kar S. Semaphorins and its receptors: Emerging cellular biomarkers and therapeutic targets in autoimmune and inflammatory disorders[J]. Life Sci, 2025, 361: 123281. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.123281.
- [15] Papic N, Zidovec Lepej S, Gorenec L, et al. The association of semaphorins 3C, 5A and 6D with liver fibrosis stage in chronic hepatitis C [J]. PLoS One, 2018, 13(12): e0209481. DOI: 10.1371/journal.pone.0209481.
- [16] Wang Y, Hao Z, Liu J, et al. Case report: Single-cell RNA sequencing of PBMCs highlights monocyte gene expression alterations in a type A HBV-ACLF patient [J]. Heliyon, 2024, 10(20): e38344. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e38344.
- [17] 宋香芋.Semaphorin 家族调控 APC 与 T 细胞相互作用的研究进展[J].海南医学, 2021, 32(3): 346-349. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2021.03.021.
- [18] Yang H, Cai Q, Xin J, et al. SEMA6B induces macrophage-mediated inflammation and hepatocyte apoptosis in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. Theranostics, 2024, 14(13): 5200-5218. DOI: 10.7150/thno.97007.
- [19] Stankey CT, Lee JC. The role of ETS2 in macrophage inflammation [J]. DNA Cell Biol, 2025, 44(7): 339-344. DOI: 10.1089/dna.2025.0064.
- [20] Stankey CT, Bourges C, Haag LM, et al. A disease-associated gene desert directs macrophage inflammation through ETS2 [J]. Nature, 2024, 630(8016): 447-456. DOI: 10.1038/s41586-024-07501-1.

(下转 799 页)

- 08.009.
- [4] Liu H , Xu L , Yue S , et al. Targeting N4-acetylcytidine suppresses hepatocellular carcinoma progression by repressing eEF2-mediated HMGB2 mRNA translation[J]. *Cancer Commun (Lond)* , 2024 ,44 (9) : 1018-1041. DOI: 10.1002/cac2.12595.
- [5] 王磊,郭继东,韩艺辉,等. HIF-1 α 诱导 m6A 阅读蛋白 YTHDF1 表达对缺氧复氧诱导的小鼠心肌细胞自噬的影响[J]. *中国老年学杂志* ,2023 ,43(14) : 3524-3529. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202.2023.14.048.
- [6] Han Y , Pu Y , Liu X , et al. YTHDF1 regulates GID8-mediated glutamine metabolism to promote colorectal cancer progression in m6A-dependent manner [J]. *Cancer Lett* , 2024 ,601(9) : 2171-2186. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.217186.
- [7] 贾锐亮,梁磊,李翰嵩,等. 血清 NF- κ B、PCSK9 联合幽门螺旋杆菌检测对早期胃癌的诊断价值[J]. *中国实验诊断学* ,2025 ,29 (11) : 1307-1311. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-4287.2025.11.011.
- [8] Zhang J , Zou S , Luo R , et al. Proposal of a novel stage grouping of the Eighth Edition of American Joint Committee on Cancer TNM Staging System for Gastric Cancer: Results from a retrospective study of 30 years clinical data from a single institute in China[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* , 2020 ,14(1) : 55-64. DOI: 10.1080/17474124.2019.1613152.
- [9] 高凯悦,李海文. 幽门螺旋杆菌与胃癌间关系的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病杂志* ,2025 ,34(4) : 582-585. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-5709.2025.04.021.
- [10] Xie L , Zhong X , Cao W , et al. Mechanisms of NAT10 as ac4C writer in diseases[J]. *Mol Ther Nucleic Acids* , 2023 ,32: 359-368. DOI: 10.1016/j.omtn.2023.03.023.
- [11] Wang H , Zhao B , Zhang J , et al. N4-acetylcytidine-mediated CD2BP2-DT drives YBX1 phase separation to stabilize CDK1 and promote breast cancer progression[J]. *Adv Sci (Weinh)* , 2025 ,12 (15) : e2411834. DOI: 10.1002/advs.202411834.
- [12] Lin Z , Chen Q , Zhou J , et al. Transcriptomic analysis reveals immune infiltration status and potential biomarkers of canine colorectal cancer[J]. *Vet Immunol Immunopathol* , 2023 ,262(5) : 1106-1122. DOI: 10.1016/j.vetimm.2023.110622.
- [13] Shenshen W , Yin L , Han K , et al. NAT10 accelerates pulmonary fibrosis through N4-acetylated TGF β 1-initiated epithelial-to-mesenchymal transition upon ambient fine particulate matter exposure[J]. *Environ Pollut* , 2023 ,322(6) : 1211-1229. DOI: 10.1016/j.envpol.2023.121149.
- [14] Chen E , Wang Q , Wang L , et al. NAT10 regulates tumor progression and immune microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma via the N4-acetylated LAMB3-mediated FAK/ERK pathway[J]. *Cancer Commun (Lond)* , 2025 ,45(9) : 1162-1187. DOI: 10.1002/cac2.70045.
- [15] Bai X , Huang Y , Huang W , et al. Wnt3a/YTHDF1 regulated oxaliplatin-induced neuropathic pain via TNF- α /IL-18 expression in the spinal cord [J]. *Cell Mol Neurobiol* , 2023 ,43(4) : 1583-1594. DOI: 10.1007/s10571-022-01267-8.
- [16] Xiong J , He J , Zhu J , et al. Lactylation-driven METTL3-mediated RNA m(6) A modification promotes immunosuppression of tumor-infiltrating myeloid cells [J]. *Mol Cell* , 2022 ,82(9) : 1660-1677. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.02.033.
- [17] Chen H , Yu Y , Yang M , et al. YTHDF1 promotes breast cancer progression by facilitating FOXM1 translation in an m6A-dependent manner[J]. *Cell Biosci* , 2022 ,12(1) : 19. DOI: 10.1186/s13578-022-00759-w.
- [18] Liu S , Lin C , Lin X , et al. NAT10 phase separation regulates YTHDF1 splicing to promote gastric cancer progression[J]. *Cancer Res* , 2024 ,84(19) : 3207-3222. DOI: 10.1158/0008-5472.
- [19] Wei Y , Wu Y , Zhang C , et al. The m(6) A modification in cancer: Roles , implications , and its potential in therapy[J]. *Mol Biomed* , 2025 ,6(1) : 67-84. DOI: 10.1186/s43556-025-00314-2.
- [20] 刘亚琴,邓柯,刘琦,等.胃癌细胞与肿瘤微环境信号交互机制研究进展[J].*疑难病杂志* ,2024 ,23(8) : 1011-1015 ,1024. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450.2024.08.023.
- [21] Xu Z , Zhu M , Geng L , et al. Targeting NAT10 attenuates homologous recombination via destabilizing DNA: RNA hybrids and overcomes PARP inhibitor resistance in cancers[J]. *Drug Resist Updat* , 2025 ,81(7) : 1012-1021. DOI: 10.1016/j.drugp.2025.101241.

(收稿日期: 2026-03-05)

(上接 793 页)

- [21] He L , Cai Q , Liang X , et al. ETS2 alleviates acute-on-chronic liver failure by suppressing excessive inflammation [J]. *J Med Virol* , 2023 ,95(4) : e28710. DOI: 10.1002/jmv.28710.
- [22] Lee W , Liu X , Rosenthal SB , et al. ETS1 suppresses hepatic stellate cell activation and liver fibrosis [J]. *JCI Insight* , 2025 ,10 (24) : e195242. DOI: 10.1172/jci.insight.195242.
- [23] Zhang LY , Tan Y , Luo XJ , et al. The roles of ETS transcription factors in liver fibrosis[J]. *Hum Cell* , 2023 ,36(2) : 528-539. DOI: 10.1007/s13577-022-00848-5.
- [24] 陈庆,陈雪英,段兴元.基于血清人 β 防御素-1、白细胞介素-6 和血小板-白蛋白-胆红素评分构建乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的预测模型[J].*传染病信息* ,2025 ,38(2) : 116-122. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-8134.2025.02.003.
- [25] 周慧敏,张懿德,沈琰.血栓弹力图最大振幅对 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者短期临床结局的预测[J].*肝脏* ,2025 ,30(11) : 1529-1533. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-1704.2025.11.020.
- [26] 陈含笑.国内不同预后评分模型对 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者的预测价值[D].南宁:广西中医药大学,2023.
- [27] 陈雨琪,李春燕,汤善宏. Δ 总胆红素-甲胎蛋白评分模型对 HBV 相关慢加急性肝衰竭短期预后的预测价值[J].*临床肝胆病杂志* ,2024 ,40(12) : 2399-2405. DOI: 10.12449/JCH241209.

(收稿日期: 2026-01-26)