

# 慢加急性肝衰竭患者血清 Clusterin 和 CCR5 表达水平及其对预后预测价值研究

阎冬梅<sup>1</sup>, 庞文艳<sup>2</sup>, 赵莲蕊<sup>1</sup> (1.唐山市传染病医院, 河北唐山 063000; 2.唐山市中心医院, 河北唐山 063000)

**摘要:** 目的 探讨血清丛生蛋白(Clusterin)及趋化因子受体5(CCR5)在慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者中的表达以及两者联合检测对 ACLF 患者预后的预测价值。方法 选取2018年1月~2020年12月唐山市传染病医院收治的84例 ACLF 患者作为观察组, 同期选择在该院体检的80例健康体检者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定患者血清中 Clusterin 和 CCR5 水平; 根据患者预后28天情况, 将其分为存活组( $n=48$ )和死亡组( $n=36$ )。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析血清 Clusterin 与 CCR5 联合检测对 ACLF 患者预后的预测价值; Spearman 相关性分析血清 Clusterin 和 CCR5 水平与终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分、慢性肝衰竭-序贯器官衰竭评分(chronic liver failure-sequential organ failure assessment, CLIF-SOFA)的相关性; 采用多因素 Logistic 回归分析 ACLF 患者预后的影响因素。结果 与对照组相比, 观察组 Clusterin ( $87.37 \pm 9.99 \mu\text{g/ml}$  vs  $104.85 \pm 15.14 \mu\text{g/ml}$ ) 及 CCR5 ( $11.55 \pm 2.86 \mu\text{g/ml}$  vs  $15.68 \pm 3.01 \mu\text{g/ml}$ ) 水平降低, 差异具有统计学意义( $t=8.767, 9.010$ , 均  $P<0.05$ )。与存活组相比, 死亡组 Clusterin ( $77.40 \pm 9.26 \mu\text{g/ml}$  vs  $94.85 \pm 10.54 \mu\text{g/ml}$ ) 及 CCR5 ( $8.58 \pm 1.98 \mu\text{g/ml}$  vs  $13.78 \pm 3.52 \mu\text{g/ml}$ ) 水平降低, 差异具有统计学意义( $t=7.904, 7.962$ , 均  $P<0.05$ )。ROC 曲线显示, 血清 Clusterin 与 CCR5 联合预测的曲线下面积(area under curve, AUC) (0.927) 最大, 其敏感度和特异度分别为 88.90% 和 83.30%。经 Spearman 相关性分析 Clusterin 与 MELD, CLIF-SOFA 评分呈负相关( $r=-0.524, -0.457$ , 均  $P<0.05$ ), CCR5 与 MELD, CLIF-SOFA 评分呈负相关( $r=-0.611, -0.358$ , 均  $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示, 血清 Clusterin, CCR5 及 IL-6 为 ACLF 患者预后不良的影响因素(均  $P<0.05$ )。结论 Clusterin 及 CCR5 在 ACLF 患者血清中表达下调, 且联合检测二者在预测 ACLF 患者短期预后方面具有良好的参考价值。

**关键词:** 丛生蛋白; 趋化因子受体5; 慢加急性肝衰竭

中图分类号: R575.3; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2023)03-134-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.03.024

## Predictive Value of Combined Detection of Serum Clusterin and CCR5 Levels for Prognosis of Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure

YAN Dong-mei<sup>1</sup>, PANG Wen-yan<sup>2</sup>, ZHAO Lian-rui<sup>1</sup>

(1. Tangshan Infectious Diseases Hospital, Hebei Tangshan 063000, China; 2. Tangshan Central Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression levels of serum Clusterin and C-C chemokine receptor 5 (CCR5) in patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) and the predictive value of their combined detection for the prognosis of ACLF patients. **Methods** A total of 84 ACLF patients admitted to Tangshan Infectious Disease Hospital from January 2018 to December 2020 were taken as the observation group, and 80 healthy subjects in the hospital were taken as the control group. The levels of Clusterin and CCR5 in serum of patients were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). According to the 28-day prognosis of patients, they were grouped into a survival group ( $n=48$ ) and a death group ( $n=36$ ). Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the predictive value of serum Clusterin and CCR5 combined detection on the prognosis of ACLF patients. Spearman correlation was applied to analyze the correlation between serum Clusterin and CCR5 levels, model of end-stage liver disease (MELD) score and chronic liver failure-sequential organ failure assessment (CLIF-SOFA) score. Multivariate Logistic regression was applied to analyze the prognostic factors of ACLF patients. **Results** Compared with the control group, the levels of Clusterin ( $87.37 \pm 9.99 \mu\text{g/ml}$  vs  $104.85 \pm 15.14 \mu\text{g/ml}$ ) and CCR5 ( $11.55 \pm 2.86 \mu\text{g/ml}$  vs  $15.68 \pm 3.01 \mu\text{g/ml}$ ) in the observation group were lower, and the differences were statistically significant ( $t=8.767, 9.010$ , all

**基金项目:** 2020年河北省医学科学研究课题计划项目(编号:20201438):人工肝血浆置换治疗肝衰竭的疗效及成本效果分析。

**作者简介:** 阎冬梅(1975-), 本科, 女, 主治医师, 研究方向:人工肝血浆置换治疗肝衰竭疗效及成本及效果分析, E-mail: yandongmei1975@163.com。

**通讯作者:** 赵莲蕊(1971-), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向:人工肝血浆置换治疗肝衰竭疗效及效果分析, E-mail: buyf92@163.com。

$P<0.05$ ). Compared with the survival group, the Clusterin ( $77.40 \pm 9.26 \mu\text{g/ml}$  vs  $94.85 \pm 10.54 \mu\text{g/ml}$ ) and CCR5 ( $8.58 \pm 1.98 \mu\text{g/ml}$  vs  $13.78 \pm 3.52 \mu\text{g/ml}$ ) levels in the death group were lower ( $t=7.904, 7.962$ , all  $P<0.05$ ). The ROC curve showed that the area under the curve (0.927) of the combined prediction of serum Clusterin and CCR5 was the largest, and the sensitivity and specificity were 88.90% and 83.30%, respectively. The Spearman correlation analysis showed that Clusterin was negatively correlated with MELD and CLIF-SOFA scores ( $r=-0.524, -0.457$ , all  $P<0.05$ ), and CCR5 was negatively correlated with MELD and CLIF-SOFA scores ( $r=-0.611, -0.358$ , all  $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that serum Clusterin, CCR5 and IL-6 were the influencing factors of poor prognosis in ACLF patients (all  $P<0.05$ ). **Conclusion** The expressions of Clusterin and CCR5 were down-regulated in the serum of ACLF patients, and the combined detection of the two has a good reference value in predicting the short-term prognosis of ACLF patients.

**Keywords:** clusterin; C-C chemokine receptor 5; acute-on-chronic liver failure

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)指以慢性肝病为基础发生急性肝功能严重损伤的综合征。ACLF患者在短期内病死率高,约有30%~70%的患者在未进行肝移植时死亡<sup>[1]</sup>。因此,早期准确预测ACLF患者预后,积极采取合理有效治疗措施,对改善ACLF患者预后具有重要临床意义。丛生蛋白(Clusterin)是一种由多种氨基酸构成的多功能蛋白,研究表明其具有抗凋亡的作用,参与细胞保护、上皮细胞分化等生物过程<sup>[2]</sup>。Clusterin在肝细胞中分泌较多,肝损伤的程度直接影响Clusterin合成程度<sup>[3]</sup>。趋化因子受体5(CCR5)主要表达于单核细胞和T细胞,调控单核细胞和T细胞的迁移和免疫功能<sup>[4]</sup>。目前关于Clusterin和CCR5在ACLF患者中的表达以及对该疾病预后预测价值鲜有报道,因此本研究旨在探讨Clusterin和CCR5在ACLF患者血清中的表达情况及其对患者预后的预测价值,从而为患者的治疗和预后分析提供新的参考依据。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2018年1月~2020年12月唐山市传染病医院收治的84例ACLF患者作为观察组,其中男性44例,女性40例,年龄56~74( $65.00 \pm 5.14$ )岁;同期选择到该院体检的80例健康体检者作为对照组,其中男性41例,女性39例,年龄52~72( $63.00 \pm 6.48$ )岁。纳入标准:①符合《肝衰竭诊疗指南(2018版)》中ACLF的诊断标准<sup>[5]</sup>;②临床资料完整。排除标准:①心肺肾器官功能不全者;②存在自身免疫缺陷病者;③并发有其他恶性肿瘤者。慢性肝衰竭-序贯器官衰竭评分(chronic liver failure-sequential organ failure assessment, CLIF-SOFA)标准<sup>[5]</sup>包括:循环系统、肾脏以及肝脏系统等评分,每项计0~4分,所得分值越高,表示器官衰竭越严重。终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分计算参考文献[6]。两组受试者年龄、性别比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究通过河北省唐山市传染病医院伦理委员会审批,患者以

及家属参与本研究并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 仪器:全自动血液分析仪与全自动凝血分析仪(日本希森美康公司,型号: XN-9000, Sysmex CS-5100),生化分析仪(瑞士罗氏公司,型号: cobas c702), Clusterin试剂盒(北京百普赛斯生物科技股份有限公司,货号: CLU-H5227-100  $\mu\text{g}$ ), CCR5试剂盒(武汉博欧特生物科技有限公司,货号: FAB180F),白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)试剂盒(武汉华美生物工程有限公司,货号: CSB-E04638h)。

## 1.3 方法

1.3.1 观察指标:使用全自动血液分析仪检测全血细胞计数:白细胞(white blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, HB)、红细胞比容(hematocrit, HCT)等;使用生化分析仪检测生化指标:总胆红素(total bilirubin, TBil)、肌酐(creatinine, Cr)、 $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ 等;使用全自动凝血分析仪检测凝血功能:国际标准化比率(international normalized ratio, INR)。

1.3.2 血清 Clusterin 及 CCR5 检测:采集患者入院后24 h内以及健康体检者清晨空腹时静脉血5 ml, 4 000 r/min离心10 min,取上清液,置于 $-80^\circ\text{C}$ 冰箱保存待测。采用ELISA法测定患者血清中 Clusterin 及 CCR5 水平,具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.3 随访:根据患者预后28天情况将其分为存活组( $n=48$ )和死亡组( $n=36$ )。

1.4 统计学分析 采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料采用百分比表示,组间比较采用卡方检验。预测价值采用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析,曲线下面积(area under curve, AUC)采用 $Z$ 检验;Spearman相关性分析血清 Clusterin 和 CCR5 水平与 MELD 评分, CLIFSOFA 的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析影响 ACLF 患者预后的危险因素,  $P<0.05$

为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 观察组与对照组血清中 Clusterin 与 CCR5 水平比较 与对照组比较, 观察组 Clusterin ( $87.37 \pm 9.99 \mu\text{g/ml}$  vs  $104.85 \pm 15.14 \mu\text{g/ml}$ ) 及 CCR5 ( $11.55 \pm 2.86 \mu\text{g/ml}$  vs  $15.68 \pm 3.01 \mu\text{g/ml}$ ) 水平降低, 差异具有统计学意义 ( $t=8.767, 9.010$ , 均  $P<0.05$ )。

2.2 死亡组与存活组血清中 Clusterin 与 CCR5 水平比较 与存活组比较, 死亡组 Clusterin ( $77.40 \pm 9.26 \mu\text{g/ml}$  vs  $94.85 \pm 10.54 \mu\text{g/ml}$ ) 及 CCR5 ( $8.58 \pm 1.98 \mu\text{g/ml}$  vs  $13.78 \pm 3.52 \mu\text{g/ml}$ ) 水平降低, 差异具有统计学意义 ( $t=7.904, 7.962$ , 均  $P<0.05$ )。

2.3 ACLF 患者死亡组与存活组临床资料比较 见表1。死亡组 WBC, IL-6, TBil, INR 水平、MELD 评分、CLIFSOFA 评分均高于存活组, 差异有统计学意义 (均  $P<0.05$ ), 死亡组 HB, HCT, Cr,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$  与存活组比较, 差异无统计学意义 (均  $P>0.05$ )。

表2 血清 Clusterin 与 CCR5 对 ACLF 患者预后的预测价值分析 (%)

项目	AUC	特异度	敏感度	临界值	约登指数	阳性预测值	阴性预测值
Clusterin	0.848	91.70	75.00	85.470 $\mu\text{g/ml}$	0.667	52.94	72.73
CCR5	0.824	75.00	91.70	12.195 $\mu\text{g/ml}$	0.618	86.84	93.48
两者联合	0.927	83.30	88.90	-	0.750	72.73	90.00

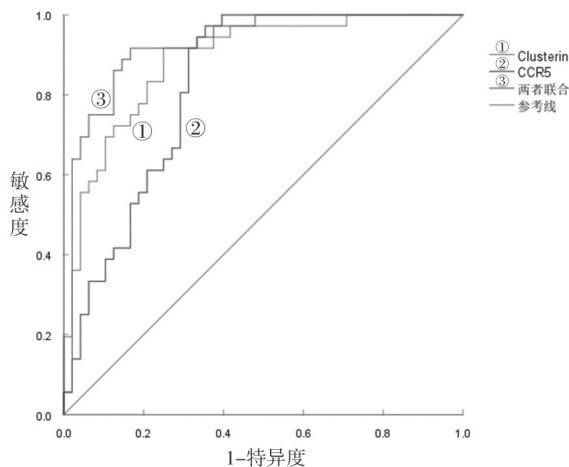


图1 血清 Clusterin 与 CCR5 对 ACLF 患者预后的预测价值分析

2.5 血清 Clusterin 和 CCR5 水平与 CLIF-SOFA, MELD 评分的相关性分析 经 Spearman 相关性分析, Clusterin 与 MELD, CLIF-SOFA 评分呈负相关 ( $r=-0.524, -0.457$ , 均  $P<0.05$ ), CCR5 与 MELD, CLIFSOFA 评分呈负相关 ( $r=-0.611, -0.358$ , 均  $P<0.05$ )。

2.6 多因素 Logistic 回归分析影响 ACLF 患者预后的危险因素 见表3。以 ACLF 患者预后为因变量,

表1 ACLF 患者死亡组与存活组临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	死亡组 (n=36)	存活组 (n=48)	t 值	P 值
WBC( $\times 10^9/L$ )	$8.57 \pm 2.11$	$6.15 \pm 1.43$	6.262	0.000
HB(g/L)	$140.54 \pm 30.39$	$152.52 \pm 30.48$	1.785	0.078
IL-6(pg/ml)	$6.03 \pm 1.55$	$3.52 \pm 0.85$	9.488	0.000
HCT(%)	$36.53 \pm 5.77$	$34.15 \pm 5.48$	1.926	0.058
Cr(mmol/L)	$62.45 \pm 10.52$	$58.14 \pm 9.83$	1.930	0.057
TBil( $\mu\text{mol/L}$ )	$236.45 \pm 21.36$	$210.47 \pm 18.56$	5.950	0.000
$\text{Na}^+$ (mmol/L)	$133.56 \pm 18.69$	$135.48 \pm 20.45$	0.442	0.660
$\text{Cl}^-$ (mmol/L)	$97.32 \pm 16.25$	$102.54 \pm 18.42$	1.351	0.180
$\text{K}^+$ (mmol/L)	$3.54 \pm 0.96$	$3.86 \pm 0.88$	1.586	0.117
INR	$2.88 \pm 0.64$	$2.53 \pm 0.49$	2.840	0.006
MELD 评分(分)	$4.63 \pm 1.11$	$3.14 \pm 0.52$	8.190	0.000
CLIF-SOFA 评分(分)	$7.05 \pm 1.89$	$3.97 \pm 0.98$	9.697	0.000

2.4 血清 Clusterin 与 CCR5 对 ACLF 患者预后的预测价值分析 见表2, 图1。ROC 曲线显示, 血清 Clusterin 及 CCR5 联合预测 ACLF 患者预后的 AUC 值 (0.927) 大于 Clusterin, CCR5 单独预测的 AUC 值 (0.848, 0.824), 差异均有统计学意义 ( $Z=1.738, 1.924, P=0.037, 0.025$ )。

以血清 Clusterin, CCR5, WBC, IL-6, TBil, INR 水平为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示 Clusterin, CCR5 及 IL-6 为 ACLF 患者预后不良的影响因素 (均  $P < 0.05$ )。

表3 多因素 Logistic 回归分析影响 ACLF 患者预后的危险因素

类别	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR	95% 置信区间	P
Clusterin	0.093	0.045	4.316	1.098	1.005 ~ 1.999	0.038
CCR5	0.063	0.030	4.406	1.065	1.004 ~ 1.129	0.036
WBC	0.191	0.148	1.673	1.211	0.906 ~ 1.619	0.196
IL-6	0.068	0.033	4.204	1.070	1.003 ~ 1.414	0.040
TBil	0.042	0.025	2.836	1.043	0.993 ~ 1.095	0.092
INR	0.273	0.227	1.447	1.314	0.842 ~ 2.050	0.228

## 3 讨论

ACLF 是一种在慢性肝病基础上发生的肝功能急性恶化疾病, 若出现细菌、病毒感染时, 则肝硬化迅速恶化, 导致 ACLF 的发生<sup>[7]</sup>。ACLF 发病机制复杂, 临床表现多样, 对人类健康造成严重威胁。目前对于 ACLF 的发病机制尚不十分明确, 但 ACLF 预后性差, 因此及早诊断 ACLF 对于患者治疗以及预后具有重要意义。

有报道称炎症反应与 ACLF 的发生密切相关<sup>[8]</sup>。Clusterin 是凋亡抑制蛋白家族成员之一,可参与脂质代谢以及炎症等的反应<sup>[9]</sup>。邓盈等<sup>[3]</sup>研究发现乙型肝炎相关性慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者血清 Clusterin 水平明显降低,并且其低水平与患者死亡率密切相关。LIU 等<sup>[10]</sup>研究发现,HBV-ACLF 患者的血清 Clusterin 水平显著低于健康对照组,其低水平直接反映了 ACLF 患者肝损伤的严重程度。本研究发现观察组患者血清 Clusterin 在 ACLF 患者中呈低表达,提示 Clusterin 参与了 ACLF 的发生和发展,且在该疾病中发挥着重要作用。

CCR5 作为  $\beta$  趋化因子受体超家族之一,可作为免疫反应的调节因子受体调节机体内的炎症反应,且在调节免疫细胞的运动和功能方面发挥重要作用。王友强等<sup>[11]</sup>研究发现 CCR5 可降低炎症因子的表达,减轻大鼠滑膜细胞中的炎症反应。LI 等<sup>[12]</sup>研究发现 CCR5 鉴定为肝损伤发病机制中先天免疫调节的关键因子。本研究中观察组 CCR5 在 ACLF 患者中表达显著降低,提示低水平 CCR5 可能与 ACLF 的炎症反应有关,CCR5 增多有利于对炎症细胞因子的清除,从而减少对肝功能的损伤。

MELD 评分与 CLIFSOFA 评分是临床上应用较为广泛的评分,二者可评估肝病预后及预测价值<sup>[13-14]</sup>。本研究发现血清 Clusterin, CCR5 与 MELD 评分、CLIFSOFA 评分均呈负相关,提示 Clusterin, CCR5 与 ACLF 患者预后密切相关。研究表明 IL-6 是一种强效的促炎因子,朱立娜等<sup>[15]</sup>研究发现 IL-6 促炎性细胞因子与 ACLF 的病情程度密切相关。本研究进一步多因素 Logistic 回归分析显示 Clusterin, CCR5 和 IL-6 是 ACLF 患者预后的影响因素,提示应尽早采取有效的干预措施,降低患者的死亡率。ROC 曲线结果显示,血清 Clusterin, CCR5 联合预测的 AUC 值大于 Clusterin 及 CCR5 单独预测的 AUC 值,提示血清 Clusterin, CCR5 联合检测对 ACLF 患者预后具有较高临床预测价值。

综上所述,血清 Clusterin 及 CCR5 在 ACLF 患者表达下调,二者联合检测对 ACLF 患者预后具有一定的预测价值,有望作为评估 ACLF 预后的生物标志物,本研究不足之处在于所研究样本数量较少,研究范围相对集中,后期应扩大样本研究数量对二者在该疾病中的作用机制进一步探讨。

#### 参考文献:

- [1] ARROYO V, MOREAU R, JALAN R. Acute-on-chronic liver failure[J]. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382(22): 2137-2145.
- [2] WILSON M R, ZOUBEIDI A. Clusterin as a

- therapeutic target[J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2017, 21(2): 201-213.
- [3] 邓盈,王若宇. HBV 相关慢加急性肝衰竭患者血清 Clusterin, S1P 水平变化及临床意义 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(9): 1564-1567, 1613.
- DENG Ying, WANG Ruoyu. Changes in serum clusterin, S1P levels in patients with HBV associated with acute liver failure and their clinical significances[J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2021, 28(9): 1564-1567, 1613.
- [4] 江璇,叶焰,丘梅清,等. 支气管哮喘患者血清 CCR5, eotaxin 水平变化及其对免疫 Th17, Treg 细胞平衡的影响 [J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(11): 1001-1006.
- JIANG Xuan, YE Yan, QIU Meiqing, et al. Changes in serum levels of CCR5 and eotaxin in bronchial asthma patients and their effects on Th17/Treg balance [J]. *Immunological Journal*, 2021, 37(11): 1001-1006.
- [5] 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]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(2): 164-171.
- Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure [J]. *Journal of Practical Hepatology*, 2019, 22(2): 164-171.
- [6] KONG Fanhua, MIAO Xiongying, ZOU Heng, et al. End-stage liver disease score and future liver remnant volume predict post-hepatectomy liver failure in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(22): 3734-3741.
- [7] OLSON J C. Acute-on-chronic liver failure: management and prognosis.[J]. *Current Opinion in Critical Care*, 2019, 25(2): 165-170.
- [8] 刘英辉,周东方,金国华,等. 血清胃泌素与胃动素及炎症因子联合 SIRS 评分评估 HBV-ACLF 并发细菌感染的临床价值 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(11): 1601-1606.
- LIU Yinghui, ZHOU Dongfang, JIN Guohua, et al. Clinical value of serum gastrin, motilin, inflammatory factors combined with SIRS score in evaluating HBV-ACLF complicated with bacterial infection[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2021, 31(11): 1601-1606.
- [9] 王静,罗怡,斯洁骊. 血清簇集蛋白、水通道蛋白 4、载脂蛋白 H 与 2 型糖尿病患者认知功能障碍的相关性分析 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(3): 468-472.
- WANG Jing, LUO Yi, SI Jieli. Correlation analysis of serum Cluster protein, Aquaporin-4, Apolipoprotein H and cognitive impairment in type 2 diabetic mellitus patients[J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2019, 26(3): 468-472.

- 律的相关研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2020.
- NI Wuhua. A study of the correlation between gene methylation diurnal variation and sperm DNA integrity[D].Guangzhou: South Medical University, 2020.
- [9] 白晶莹. 禁欲天数、精液优化处理后放置时间及温度对精子DNA碎片的影响 [D]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- BAI Jingying. Effect of abstinence days, storage time after semen optimization and temperature on sperm DNA fragments[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2020.
- [10] 王家雄, 刘彩钊, 韩慕天, 等. 流式细胞术检测精液细胞异质性与精子质量的相关性研究 [J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(11): 1493-1498.
- WANG Jiexiong, LIU Caizhao, HAN Mutian, et al. Correlation between seminal cell heterogeneity detected by flow cytometry and sperm quality[J]. Journal of Reproductive Medicine, 2020, 29(11): 1493-1498.
- [11] 甄国志, 麦福劲, 林冰, 等. 探讨精子核蛋白组型转换异常对精子DNA碎片指数的影响 [J]. 中国实用医药, 2020, 15(22): 36-37.
- ZHEN Guozhi, MAI Fujin, LIN Bing, et al. Discussion on the influence of abnormal sperm nucleoprotein transition on sperm DNA fragment index[J]. China Practical Medicine, 2020, 15(22): 36-37.
- [12] 王晓涵. 采用-80℃冰箱冷冻保存人类精子的研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- WANG Xiaohan. Study on cryopreservation of human spermatozoa in -80℃ freezer[D].Hefei: Anhui Medical University, 2022.
- [13] 朱子珏, 刘士玮, 顾本宏, 等. 高原低氧环境中汉族与藏族精子的蛋白质组学研究 [J]. 高原科学研究, 2020, 4(4): 33-46.
- ZHU Zijue, LIU Shiwei, GU Benhong, et al. A proteomic research on spermatozoa of han Chinese and tibetans in high-altitude hypoxic environment[J]. Plateau Science Research, 2020, 4(4): 33-46.
- [14] 胡焯, 范宇平, 黄文强, 等. 精子DNA碎片指数对精子冷冻复苏率的影响 [J]. 中国男科学杂志, 2019, 33(2): 21-23, 46.
- HU Ye, FAN Yuping, HUANG Wenqiang, et al. The effects of sperm DNA fragmentation index on the recovery rate of sperm cryopreservation[J]. Chinese Journal of Andrology, 2019, 33(2): 21-23, 46.
- [15] 陆金春, 吴振波, 唐山山, 等. 流式细胞术检测精子DNA损伤的标准化与质量控制初步研究 [J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(2): 124-128.
- LU Jinchun, WU Zhenbo, TANG Shanshan, et al. Standardization and quality control for detection of sperm DNA damage by flow cytometry: A preliminary investigation[J]. National Journal of Andrology, 2021, 27(2): 124-128.

收稿日期: 2022-02-23

修回日期: 2023-02-01

(上接第137页)

- [10] LIU Huimin, LI Yuxin, GAO Fangyuan, et al. Serum clusterin: a potential marker for assessing the clinical severity and short-term prognosis of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. Disease Markers, 2020, 2020: 8814841.
- [11] 王友强, 兰由玉, 李世勇, 等. CCR5基因沉默对RA大鼠滑膜细胞炎症反应的影响 [J]. 西部医学, 2021, 33(9): 1300-1304, 1310.
- WANG Youqiang, LAN Youyu, LI Shiyong, et al. Effect of CCR5 gene silencing on inflammation of synovial cells in rats with rheumatoid arthritis[J]. Medical Journal of West China, 2021, 33(9): 1300-1304, 1310.
- [12] LI Meng, SUN Xuehua, ZHAO Jie, et al. CCL5 deficiency promotes liver repair by improving inflammation resolution and liver regeneration through M2 macrophage polarization[J]. Cellular & Molecular Immunology, 2020, 17(7): 753-764.
- [13] 蔡晓娟, 沈毅, 朱晓红, 等. 整合终末期肝病模型在慢加急性肝衰竭预后判断及治疗中的应用 [J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(5): 446-452.
- CAI Xiaojuan, SHEN Yi, ZHU Xiaohong, et al. Evaluation of integrated model for end-stage liver disease model in predicting prognosis of acute-on-chronic liver failure and the choice of treatment[J]. Chinese Journal of Experimental and Clinical Infectious Diseases(Electronic) Version, 2018, 12(5): 446-452.
- [14] 张蕾, 贺建勋, 范雪松, 等. 抗凝血酶Ⅲ活性联合CLIF-COFs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.
- ZHANG Lei, HE Jianxun, FAN Xuesong, et al. Prognostic value of antithrombin Ⅲ activity combined with CLIF-COFs score in patients with HBV related chronic plus acute liver failure[J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2022, 21(1): 36-40, 45.
- [15] 朱立娜, 唐源, 黄初军, 等. 慢加急性肝衰竭患者血清白介素-17、白介素-6及肿瘤坏死因子- $\alpha$ 的检测分析 [J]. 中国当代医药, 2019, 26(36): 44-46.
- ZHU Lina, TANG Yuan, HUANG Chujun, et al. Detection and analysis of serum interleukin-17, interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with acute on chronic liver failure[J]. China Modern Medicine, 2019, 26(36): 44-46.

收稿日期: 2022-09-09

修回日期: 2022-12-08