

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.006  
View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.006>

## 血清 MMP-2, AFP 与 MELD 评分对 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者预后的评估价值

杨君<sup>1</sup>, 黄洋辉<sup>2</sup>

(1. 巴中市中医医院内一科, 四川巴中 636000; 2. 成都大学附属医院急诊科, 成都 610081)

**[摘要]** 目的: 探讨基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)水平与终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分对HBV相关慢加急性肝衰竭(HBV-related acute on chronic liver failure, HBV-ACLF)患者预后评估价值。方法: 根据患者临床转归情况将90例HBV-ACLF患者分为生存组和死亡组。比较两组患者血清MMP-2, AFP水平与MELD评分差异, logistic回归分析各指标与患者预后的关系, 分析MMP-2、AFP水平与MELD评分对HBV-ACLF患者预后的评估价值。结果: 死亡组血清MMP-2水平及MELD评分均高于生存组, 而血清AFP水平则显著低于生存组( $P<0.05$ )。血清MMP-2水平和MELD评分升高、AFP水平下降是导致HBV-ACLF患者病死率的重要因素( $P<0.05$ )。HBV-ACLF患者血清AFP水平与MMP-2水平、MELD评分均呈负相关, 而MMP-2水平与MELD评分则呈正相关( $P<0.05$ )。MMP-2, AFP水平及MELD评分预测HBV-ACLF患者近期预后的ROC曲线下面积分别为0.832, 0.846, 0.858。MMP-2, AFP水平及MELD评分联合检测的预测敏感度显著高于单独检测( $P<0.05$ ); 而联合检测的特异度较单独检测无统计学差异( $P>0.05$ )。结论: 血清MMP-2, AFP水平及MELD评分是影响HBV-ACLF患者预后的重要危险因素, 可作为评估患者预后转归的参考依据。

**[关键词]** 慢加急性肝衰竭; 基质金属蛋白酶-2; 甲胎蛋白; 终末期肝病模型

## Value of serum MMP-2, AFP and MELD score in prognosis assessment of patients with HBV-related acute on chronic liver failure

YANG Jun<sup>1</sup>, HUANG Yanghui<sup>2</sup>

(1. First Department of Internal Medicine, Bazhong Traditional Chinese Medicine Hospital, Bazhong Sichuan 636000;  
2. Emergency Department, Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu 610081, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the value of serum matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), alpha fetoprotein (AFP) and model for end-stage liver disease (MELD) score in prognosis assessment of patients with HBV-related acute on chronic liver failure (HBV-ACLF). **Methods:** Clinical data of 90 HBV-ACLF patients were collected. The patients

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-18

通信作者 (Corresponding author): 杨君, Email: congyameituzhan@163.com

were divided into a survival group and a death group according to the clinical outcome. The differences of serum MMP-2 and AFP levels and MELD scores between the 2 groups were compared. Logistic regression analysis of the relationship between the indicators and the prognosis of patients and the prognostic value of MMP-2, AFP level and MELD score in patients with HBV-ACLF were analyzed. **Results:** The serum MMP-2 level and MELD score of death group were higher than those in the survival group, while the serum AFP level was significantly lower than the survival group ( $P<0.05$ ). Serum MMP-2 level, AFP level and MELD score were important factors affecting the prognosis of HBV-ACLF patients ( $P<0.05$ ). Serum AFP level in HBV-ACLF patients was significantly negatively correlated with MMP-2 level and MELD score, while MMP-2 level was positively correlated with MELD score ( $P<0.05$ ). The area under the ROC curve of MMP-2, AFP level and MELD score predicting the short-term prognosis of HBV-ACLF patients was 0.832, 0.846 and 0.858, respectively. The predictive sensitivity of combined test of MMP-2, AFP level and MELD score was significantly higher than single test ( $P<0.05$ ), while the specificity of combined test was not statistically different from single test ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Serum MMP-2, AFP level and MELD score are important risk factors affecting the prognosis of HBV-ACLF patients. The detection of these indicators is helpful to evaluate the prognosis of patients.

**Keywords** acute on chronic liver failure; matrix metalloproteinase-2; alpha fetoprotein; model for end-stage liver disease

慢加急性肝衰竭(acute on chronic liver failure, ACLF)是一种在慢性肝病基础上,由于急性诱因导致的严重肝功能失代偿疾病,主要表现为黄疸、凝血障碍、感性脑病以及腹水等<sup>[1]</sup>。ACLF起病急,疾病进展快,预后差,病死率高,极大威胁患者生命健康<sup>[2]</sup>。HBV是诱发ACLF的主要病因,HBV相关ACLF(HBV-related acute on chronic liver failure, HBV-ACLF)占肝衰竭发生率的70%以上,且HBV-ACLF患者病死率高达50%~60%<sup>[3]</sup>。内科治疗对HBV-ACLF的效果有限,部分HBV-ACLF危重患者需及时接受肝移植或人工肝等治疗<sup>[4]</sup>。因此,及早评估肝衰竭患者预后,对选择有效治疗手段尤为重要。本研究对90例不同预后的HBV-ACLF患者血清基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)水平及终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分情况进行分析,探讨这些指标对HBV-ACLF患者近期预后的预测价值,以辅助指导临床医师选择合理治疗方案。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取2016年1月至2018年1月巴中市中医医院收治的90例HBV-ACLF患者为研究对象。纳入标准:1)HBsAg阳性,且病程超过6个月;2)ACLF诊断依据2012版《肝衰竭诊治指南》<sup>[5]</sup>。

排除标准:1)肝细胞癌及肝脏恶性肿瘤者;2)近1个月内服用过激素、免疫抑制剂等药物者;3)合并细菌感染、血液系统、免疫系统以及代谢性疾病者;4)心、肺、肾等重要脏器功能不全者;5)妊娠期和哺乳期女性。所有入选HBV-ACLF患者根据3个月后临床转归情况分为生存组和死亡组,生存组49例,其中男33例,女16例;年龄30~67( $49.75\pm9.68$ )岁;乙肝病程4~27( $11.68\pm5.68$ )年。死亡组41例,男30例,女11例;年龄28~66( $49.86\pm9.72$ )岁;乙肝病程4~29( $11.75\pm5.83$ )年。两组性别、年龄以及病程等资料差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究获得巴中市中医医院医学委员会批准,所有研究对象及家属知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

所有患者入院后卧床休息,静脉注射护肝药物、促肝细胞生长素,维持水电解质平衡,同时给予核苷类似物抗HBV治疗。

#### 1.2.2 血清 MMP-2, AFP 水平检测

患者入院后次日采集空腹静脉血检测血常规、肾功能、凝血功能以及血清MMP-2, AFP水平。采用酶联免疫法检测MMP-2水平,试剂盒由上海精美公司提供,检测仪器为ELX800型酶标仪;采用放射免疫法测定血清AFP水平,试剂盒购于北方试剂公司,检测仪器为日立7000型生化分析仪。

### 1.2.3 MELD 评分

根据 Mayo 小组的 MELD 评估公式<sup>[6]</sup>计算 MELD 值, MELD 评分 =  $3.8 \times \ln[\text{TBil}(\text{mg/dL})] + 9.6 \times \ln[\text{Scr}(\text{mg/dL})] + 11.2 \times \ln[\text{国际标准化比值(INR)}] + 6.4 \times \text{病因(胆汁性或酒精性为1, 其他为0)}$ 。

### 1.3 统计学处理

应用SPSS 19.0软件进行数据分析, 计量数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述, 采用t检验; 计数资料用率(%)描述, 采用 $\chi^2$ 分析; 以患者预后情况为因变量, 以MMP-2, AFP水平及MELD评分为自变量, 采用logistic回归分析3项指标与患者预后的关系; 采用Pearson分析3项指标间的相关性; 绘制ROC曲线分析MMP-2, AFP水平及MELD评分对HBV-ACLF患者预后的预测价值; 另外根据logistics回归分析得出概率预测值, 根据概率预测值绘制联合检测的ROC曲线。P<0.05表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同预后患者血清 MMP-2, AFP 水平及 MELD 评分比较

死亡组血清MMP-2水平及MELD评分均高于生存组, 而血清AFP水平则显著低于生存组( $P<0.05$ , 表1)。

### 2.2 多因素 logistic 回归分析

Logistic回归分析显示: 血清MMP-2水平升高、 AFP水平下降及MELD评分增加是影响HBV-ACLF患者预后的重要影响因素( $P<0.05$ , 表2)。

### 2.3 MMP-2, AFP 水平及 MELD 评分的相关性分析

Pearson相关性分析显示: 血清AFP水平与MMP-2水平及MELD评分均呈负相关, 而MMP-2水平与MELD评分则呈正相关( $P<0.05$ , 表3)。

### 2.4 MMP-2, AFP 水平及 MELD 评分对 HBV-ACLF 患者预后评估价值

ROC曲线分析显示: MMP-2, AFP水平及MELD评分均能够有效预测HBV-ACLF患者近期预后状况( $P<0.05$ ), ROC曲线下面积分别为0.832, 0.846, 0.858, 取MMP-2<1.76 μg/L, AFP>129.06 μg/L及MELD评分<25.29为临界值, 三者诊断敏感度和特异度差异无统计学意义( $P>0.05$ ; 表4, 图1, 图2)。

### 2.5 联合检测对预后的评估价值

以MMP-2, AFP水平及MELD评分任何一项异常即判定为患病, 分析联合检测的评估价值。联合检测的敏感度较单独检测均有所提高, 其中三者联合检测的敏感度显著高于单独检测( $\chi^2=9.584$ ,  $P=0.003$ ;  $\chi^2=11.499$ ,  $P=0.001$ ;  $\chi^2=5.357$ ,  $P=0.003$ ); 联合检测的特异度较单独检测差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ ; 表5)。

**表1 不同预后患者血清MMP-2, AFP水平及MELD评分比较( $\bar{x} \pm s$ )**

**Table 1 Comparison of serum MMP-2, AFP levels and MELD score in patients with different prognosis ( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	MMP-2/(μg·L <sup>-1</sup> )	AFP/(μg·L <sup>-1</sup> )	MELD评分
生存组	49	1.32 ± 0.58	180.77 ± 76.57	21.28 ± 4.15
死亡组	41	2.39 ± 0.88	86.39 ± 39.23	28.26 ± 6.58
F		7.609	7.202	7.035
P		<0.001	<0.001	<0.001

**表2 MMP-2, AFP水平及MELD评分的多因素logistic回归分析**

**Table 2 Multivariate logistic regression analysis of MMP-2, AFP levels and MELD score**

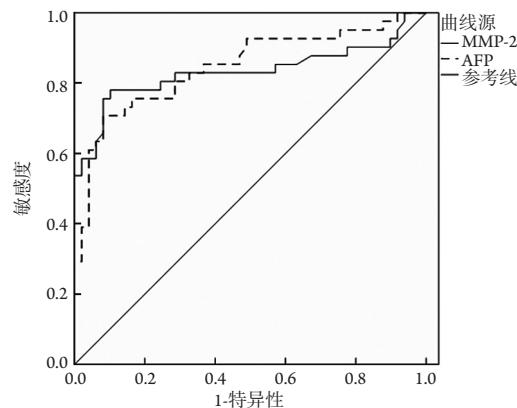
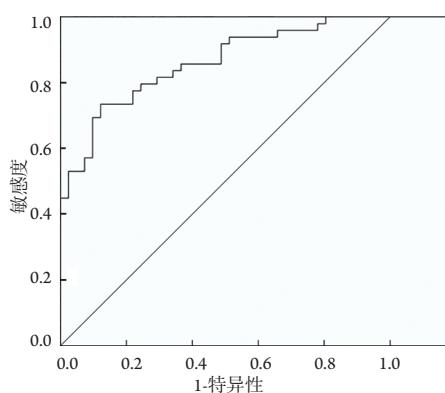
项目	β	S.E.	Wald's	P	OR
MMP-2	2.830	0.826	11.743	0.001	16.949
AFP	-0.050	0.017	8.475	0.004	0.952
MELD评分	0.543	0.179	9.222	0.002	1.720

**表3 MMP-2, AFP水平及MELD评分的相关性分析****Table 3 Correlation analysis of MMP-2, AFP levels and MELD score**

项目	MMP-2		AFP		MELD评分	
	r	P	r	P	r	P
MMP-2	—	—	-0.391	<0.001	0.301	0.004
AFP	-0.391	<0.001	—	—	-0.280	0.007
MELD评分	0.301	0.004	-0.280	0.007	—	—

**表4 MMP-2, AFP水平及MELD评分对HBV-ACLF患者预后的评估价值****Table 4 Prognostic value of MMP-2, AFP levels and MELD score in HBV-ACLF patients**

指标	临界值	敏感度/%	特异度/%	Youden指数	AUC	95%CI
MMP-2	1.76 μg/L	73.1	87.8	0.609	0.832	0.735~0.929
AFP	129.06 μg/L	70.7	91.8	0.625	0.846	0.761~0.931
MELD评分	25.29	78.0	89.8	0.678	0.858	0.782~0.933

**图1 MMP-2, AFP检测的ROC曲线****Figure 1 ROC curve of MMP-2 and AFP****图2 MELD评分的ROC曲线****Figure 2 ROC curve of MELD score****表5 联合检测对预后的评估价值****Table 5 Prognostic value of combined test**

指标	敏感度/%	特异度/%
MMP-2+AFP	82.9	85.7
AFP+MELD评分	85.4	87.8
MMP-2+MELD评分	85.4	83.7
MMP-2+AFP+MELD评分	90.2	83.7

### 3 讨论

ACLF的病因主要有病毒性、酒精性、免疫性、药物性以及中毒性等，中国是慢性乙型肝炎疾病的高发地区，HBV感染基础上发生的急性炎

症活动是导致ACLF的主要原因，HBV-ACLF同时也是传染病死亡的重要原因<sup>[7-8]</sup>。HBV-ACLF患者病情进展迅速，其临床治疗存在较多阻碍，治疗效果有待提高。有研究<sup>[9]</sup>表明：HBV-ACLF患者肝损伤具有潜在的可逆性，及时合理的干预和治疗，

肝功能可能会恢复到疾病恶化前状态。因此，准确评估HBV-ACLF患者预后对选择治疗方案有着重要的指导意义。

MMP是一类金属依赖性蛋白水解酶，在细胞浸润、转移、血管生成以及炎症反应等方面发挥重要作用<sup>[10]</sup>。MMP-2是基质金属蛋白酶的重要亚型，其在肝纤维化过程中被活化，进入肝组织并引起肝损伤；另外，MMP-2可介导白细胞在炎症部位集聚，扩大炎症反应并加重肝损伤程度<sup>[11]</sup>。有研究<sup>[12]</sup>表明：MMP-2在肝炎活动期的表达明显增加，可作为判断慢性乙肝患者病情的参考指标。AFP是胎儿时期在肝和卵黄囊等分泌产生的一类糖蛋白，对肝细胞增殖具有促进作用。正常成人肝中没有AFP表达，在肝细胞受损或出现癌变时， AFP表达基因被激活，导致AFP在肝中大量合成<sup>[13]</sup>。有研究<sup>[14-15]</sup>表明： AFP的表达水平能够反映肝细胞坏死后的修复情况，可作为判断ACLF患者预后的参考指标之一。MELD评分是临幊上评估肝病患者预后情况的一个完善评分系统，该模型以血肌酐、胆红素和INR等客观变量作为评分依据，可对终末期肝病患者中短期预后情况进行有效预测<sup>[16]</sup>。石新星等<sup>[17]</sup>研究指出：MELD评分是影响ACLF患者1年内病死率的独立危险因素。本研究结果显示：HBV-ACLF死亡组患者血清MMP-2水平及MELD评分均高于生存组，而血清AFP水平则显著低于生存组；说明血清MMP-2， AFP水平及MELD评分与HBV-ACLF患者近期预后密切相关；另外， logistic回归分析证实：血清MMP-2水平和MELD评分升高、 AFP水平下降是影响HBV-ACLF患者近期生存状况的重要影响因素。

绘制ROC曲线分析发现：MMP-2， AFP水平及MELD评分均能够有效预测HBV-ACLF患者近期预后状况，三者ROC曲线下面积分别为0.832， 0.846， 0.858，且三者在预测敏感度和特异度方面差异无统计学意义；采取联合检测评估后，诊断敏感度较单独检测有显著提高，而诊断特异度则无明显变化；另外，相关性分析显示：HBV-ACLF患者血清AFP水平与MMP-2水平、 MELD评分均呈负相关，MMP-2水平与MELD评分则呈正相关；说明MMP-2， AFP水平及MELD评分之间存在一定联系，MMP-2， AFP指标联合MELD模型有助于评估HBV-ACLF患者近期预后状况。

综上所述，血清MMP-2， AFP检测联合MELD评分对HBV-ACLF预后评估有重要意义，可作为判断患者预后的参考指标。但本研究也存在一定不

足，如缺少对血清MMP-2， AFP的动态观察，以及样本量较少等，今后需要进一步扩大样本量和改进研究方案，以期更为准确地评估HBV-ACLF患者预后。

## 参考文献

- Tasneem AA, Luck NH. Acute-on-chronic liver failure: causes, clinical characteristics and predictors of mortality[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2017, 27(1): 8-12.
- Jin L, Gao Y, Ye J, et al. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. Clin Lab, 2017, 63(9): 1403-1410.
- 张辉, 贾雷, 姚士伟, 等. MELD-Na评分对我国HBV相关慢加急性肝衰竭短期预后预测价值的Meta分析[J]. 临幊肝胆病杂志, 2018, 34(9): 1950-1955.
- ZHANG Hui, JIA Lei, YAO Shiwei, et al. Value of MELD combined with serum sodium concentration in predicting the short-term outcome of patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure in China: a meta-analysis[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2018, 34(9): 1950-1955.
- 钱志平, 陈楠, 张宇一, 等. 血浆透析滤过治疗HBV相关慢加急性肝衰竭预后的影响因素分析[J]. 肝脏, 2017, 22(2): 111-115.
- QIAN Zhiping, CHEN Nan, ZHANG Yuyi, et al. Plasmadialfiltration in treatment of hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure: analysis of prognostic factors[J]. Chinese Hepatology, 2017, 22(2): 111-115.
- 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2012, 5(6): 321-327.
- Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Severe Liver Disease and Artificial Liver Group. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure[J]. Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases, 2012, 5(6): 321-327.
- Szygula-Jurkiewicz B, Zakliczynski M, Szczerk W, et al. Predictive value of the model for end-stage liver disease score excluding international normalized ratio one year after orthotopic heart transplantation[J]. Transplant Proc, 2016, 48(5): 1703-1707.
- 杨方集, 彭亮, 高志良. 乙型肝炎慢加急性肝衰竭诊疗的新策略与新进展[J]. 中华临床感染病杂志, 2017, 10(2): 101-106.
- YANG Fangji, PENG Liang, GAO Zhiliang. New strategies and advances on diagnosis and treatment of patients with HBV related acute-on-chronic liver failure[J]. Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases, 2017, 10(2): 101-106.
- 郭世民, 魏巍, 张自然, 等. 血清M30及M65水平用于HBV

- 相关慢加急性肝衰竭患者预后的临床价值[J]. 肝脏, 2018, 23(7): 607-611.
- GUO Shimin, WEI Wei, ZHANG Ziran, et al. The clinical value of serum M30 and M65 levels in the prognosis of patients with chronic HBV-associated acute liver failure[J]. Chinese Hepatology, 2018, 23(7): 607-611.
9. Cai YJ, Dong JJ, Dong JZ, et al. A nomogram for predicting prognostic value of inflammatory response biomarkers in decompensated cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 45(11): 1413-1426.
10. 李娟, 胡晓松, 周方方, 等. 肝细胞癌组织中Claudin-3、MMP-2表达观察[J]. 山东医药, 2017, 57(39): 45-47.
- LI Juan, HU Xiaosong, ZHOU Fangfang, et al. Expression of claudin-3 and MMP-2 in hepatocellular carcinoma[J]. Shandong Medical Science, 2017, 57(39): 45-47.
11. 张良, 周进学, 肖腾, 等. 肝内胆管癌中Wip1和MMP-2表达关系及临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(8): 1232-1235.
- ZHANG Liang, ZHOU Jinxue, XIAO Teng, et al. Expression of Wip1 and MMP-2 in intrahepatic cholangiocarcinoma and its clinical significance[J]. The Practical Journal of Cancer, 2018, 33(8): 1232-1235.
12. 徐玉玲, 罗宏伟, 丁沛. 鳖甲煎丸对慢性乙型肝炎早期肝硬化患者肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和基质金属蛋白酶-2的影响[J]. 世界中医药, 2017, 12(9): 2077-2079, 2083.
- XU Yuling, LUO Hongwei, DING Pei. Influence of turtle carapace decoction pill on chronic hepatitis B patients with earlier period cirrhosis on TNF- $\alpha$  and MMP-2[J]. World Chinese Medicine, 2017, 12(9): 2077-2079.
13. 王松, 方放, 潘剑, 等. 血清AFP和GP73在慢性乙型肝炎患者中的表达[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(2): 168-170.
- WANG Song, FANG Fang, PAN Jian, et al. Serum AFP and GP73 in patients with chronic hepatitis B[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2016, 25(2): 168-170.
14. 赵萍, 翟玉峰, 张怀宏. 血清甲胎蛋白和凝血酶原活动度水平对慢加急性肝衰竭患者预后的预测价值研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 230-231.
- ZHAO Ping, ZHAI Yufeng, ZHANG Huaihong. Application of serum alpha fetoprotein and prothrombin time activity in predicting prognosis of patients with acute- on- chronic liver failure[J]. Journal of Practical Hepatology, 2017, 20(2): 230-231.
15. 苗静, 吴素琼, 郭丽颖, 等. 甲胎蛋白和胆碱酯酶在乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者中应用价值的研究[J]. 中华危重症急救医学, 2016, 28(3): 257-261.
- MIAO Jing, WU Suqiong, GUO Liying, et al. The therapeutic value of alpha-fetoprotein and cholinesterase in patients with hepatitis B virus related acute onset chronic liver failure[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2016, 28(3): 257-261.
16. 吴杜娟, 金蕾, 邹玉峰, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对慢加急性肝衰竭患者短期预后的评估价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(9): 1945-1949.
- WU Dujuan, JIN Lei, GAO Yufeng, et al. Value of neutrophil-lymphocyte ratio in evaluating the short-time prognosis of patients with acute-on-chronic liver failure[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2018, 34(9): 1945-1949.
17. 石新星, 张艳琼, 朱鹏, 等. 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者预后的危险因素分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(4): 700-705.
- SHI Xinxing, ZHANG Yanqiong, ZHU Peng, et al. Prognostic risk factors in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2016, 32(4): 700-705.

**本文引用:** 杨君, 黄洋辉. 血清MMP-2, AFP与MELD评分对HBV相关慢加急性肝衰竭患者预后的评估价值[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(8): 1648-1653. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.006

**Cite this article as:** YANG Jun, HUANG Yanghui. Value of serum MMP-2, AFP and MELD score in prognosis assessment of patients with HBV-related acute on chronic liver failure[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(8): 1648-1653. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.006