



中华医学会第十一次全国病毒性肝炎慢性化 重症化基础与临床研究进展学术会议

11th National Symposium for Chronicity & Severity of Liver Disease

推陈出新——后新冠时期的肝病防治研究

论文汇编



主办单位：中华医学会
中华医学会感染病学分会
承办单位：陆军军医大学第一附属医院
西南大学附属公卫医院



感染性疾病学术 分享平台



- 最新感染资讯
- 权威专家访谈



国际会议

感染性疾病领域的线下会议/线上直播



直播回放

包括线上线下的会议直播回放



专家访谈

感染性疾病领域的专家采访



前沿资讯

肝病、新发突发传染病、AIDS、
真菌细菌、院内感控等资讯



共识与指南

感染性疾病专家共识及指南更新解读



病例分享

感染性疾病领域优秀病例的临床
诊疗分享及专家点评



文献解读

最新感染性疾病的文献解读

目 录

论文发言

OR-001	肝硬化失代偿期患者并发脓毒血症的临床特征分析 ----- 朱鹏	1
OR-002	Histopathological improvement and application of P-I-R score in hepatitis C virus patients after successful therapy of direct-acting antivirals.-----黄睿,饶慧瑛,杨明等	1
OR-003	Dicoumarol, an inhibitor of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1), blocks cccDNA transcription by promoting degradation of the hepatitis B virus X protein -----程胜桃,陈娟	2
OR-004	Transcriptomic analysis of a porcine serum-based model of acute-on-chronic liver failure in rats-----Hozeifa Mohamed Hassan,Qun Cai,Xi Liang 等	3
OR-005	Antibiotics exposure in acute-on-chronic liver failure disrupted gut microbiota, induced hepatitis inflammation and reduced survival rate -----杨淑娟,王静,姚耐娟等	4
OR-006	丙型肝炎持续病毒应答对脂质参数的影响:meta 分析 -----梅婷婷,张文彦,汤珊等	5
OR-007	乙肝相关性肝硬化患者发生 HBV 再激活可增加死亡风险----- 祝应	6
OR-008	NA 经治慢乙肝患者 NK-Treg 细胞调节通路的鉴定及其与临床疗效和疾病转归的关系研究 -----原伟,黄达,严伟明等	6

壁报交流

PO-001	AMPK activation in response to HEV infection inhibited viral replication by attenuating autophagy and promoting innate immunity ----- 王艺瑾	8
PO-002	MELD-Na score as a predictor of 90-day readmission in HBV-related decompensated cirrhosis -----郑杏容,吴和维,莫志硕等	9
PO-003	PICT1 基因对乙型肝炎病毒复制及转录影响的研究 -----王芸,成军	10
PO-004	乙型肝炎病毒相关肝脏疾病的肝内基因表达及免疫细胞浸润特征 -----丰姝,钟佳伶,杨永长	10
PO-005	PolyG 通过巨噬细胞受体 MARCO 介导 TLR3-TRIF-NF κ B 轴缓解自身免疫性肝炎炎症 --- 蔡昕晨	11
PO-006	Renal safety in HCV infected patients treated with sofosbuvir-based regimens: a 144-week follow-up -----闫涛涛,任丹凤,朱丽等	12
PO-007	The role of BRD4 and its potential mechanism in mouse liver fibrosis--- 李颖, Da Cheng, Lei Fu 等	12
PO-008	基于 PCR-CRISPR/Cas13 技术检测乙型肝炎病毒共价闭合环状 DNA 方法的建立和评价----- 张向颖,田原,徐玲 等	13
PO-009	血清睾酮及雌二醇作为乙肝相关慢加急性肝衰竭预后的预测指标 -----孙舒宁,邓国宏	14
PO-010	Comprehensive transcriptome profiling of PBMCs identifies host immune dysfunction involved in HBV-ACLF outcomes----- 李君, Jiang Li, Xin Chen 等	15
PO-011	Hepatitis B Virus PreS1 Promotes Hepatocellular Carcinoma Development by Activating GP73 to Repress the Innate Immune Response-----刘龙,刘志新	16
PO-012	Topology analysis reveals hsa-miR-20a-5p and hsa-miR-340-5p as hub nodes of fibrogenesis regulatory network in hepatitis B virus related liver cirrhosis ----- 姚恒, Jing Jiang, Jiaojiao Xin 等	17
PO-013	Genetic variants in KIR/HLA-I genes are associated with the susceptibility to HCV infection in a high-risk Chinese population----- 邵建国,沈超,葛志军等	18
PO-014	Significant histologic changes are not rare in treatment-naive hepatitis B patients with normal ALT: A Meta-analysis-----张驰, Hong Zhao, Gui-Qiang Wang	19

PO-015	国产和原研恩替卡韦治疗中国成人慢性乙型病毒性肝炎患者的短期疗效及安全性评估 -----	虞琳,吴亚,景雪等	20
PO-016	一例无症状青年患者的巨大冬氨酸氨基转移酶血症的诊治 -----	吴东波,唐红	21
PO-017	以索非布韦为基础的 DAA 治疗失代偿期丙肝肝硬化的疗效及安全性-----	张文彦,汤珊,梅婷婷等	21
PO-018	吡喹酮 (IPA) 对四氯化碳 (CCl ₄) 诱导的小鼠肝纤维的作用及机制研究 -----	刘菲,孙长峰,陈远芳等	22

书面交流

PU-001	Alterations of hepatitis B virus load in hepatocellular carcinoma patients treated with anti-programmed cell death-1 immunotherapy-----	郑杏容,彭建新,刘波等	23
PU-002	TMEM2 binds to CSK23 to inhibit HBV infection via activation of the JAK/STAT pathway-----	周虎,朱翔,彭亮	24
PU-003	唾液乳杆菌 LI01 预防大鼠急性肝损伤模型中铁死亡发生的机制研究 -----	袁音,倪硕,诸葛傲翔等	25
PU-004	青春双歧杆菌 CGMCC 15058 抑制肝细胞铁死亡发生的机制研究 -----	倪硕,袁音,禹宝庆	25
PU-005	慢性丙型肝炎的抗病毒治疗研究进展 -----	张幸,刘亚昕	26
PU-006	Title: Multiplex Immunoassay of Cytokines for the Short-Term Prognosis Predictive Value of Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure-----	郑永园,Genglin Zhang,Lina Wu 等	27
PU-007	慢加急性肝衰竭患者血清可能通过削弱间充质干细胞的免疫抑制功能降低细胞移植效率 -----	郑永园,朱姝,郑杏容等	28
PU-008	乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者的自然杀伤细胞亚群及功能变化 -----	李华杰,徐若男,王福生	28
PU-009	瘦素基因缺乏加重 LPS 诱导的小鼠内毒素血症 -----	李圣洁	29
PU-010	阿克曼菌和奥贝胆酸联用对小鼠非酒精性脂肪性肝病的预防治疗作用研究 -----	诸葛傲翔,李兰娟	29
PU-011	探索慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者中 QTc 间期延长的发生率及影响因素-----	张柔,付梦琚,李娟等	30
PU-012	原发性肝神经内分泌瘤误诊为胆管囊腺瘤 1 例 -----	王锦	31
PU-013	¹⁸ F-FDG PET/CT 辅助诊断卵巢癌肝包膜钙化性转移病例分享及思考-----	王锦	32
PU-014	探讨新冠肺炎相关慢性肝损伤的防治策略 -----	王锦	32
PU-015	非酒精性脂肪肝患者血清 β 2 微球蛋白测定及临床意义 -----	彭旸,吴莉莉,覃刚等	33
PU-016	肝纤维化中 FBXO31 通过促进 Smad7 泛素化调控 TGF-β 信号通路的分子机制研究-----	郭金伟	34
PU-017	疏肝化湿汤治疗乙型肝炎肝纤维化肝郁脾虚证疗效及 Fibro Scan 变化的临床观察 -----	李斌华	34
PU-018	HBx 通过调控 SIRT1 促进乙肝相关性肝癌的发生-----	王晴,程胜桃,陈娟	35
PU-019	基于生物信息技术对活血化瘀法治疗非酒精性脂肪肝病的用药规律以及作用机制研究 -----	潘赐明	36
PU-020	Liver volume based prediction model for patients with hepatitis B virus - related acute - on - chronic liver failure-----	胡春花,Na Jiang,Huihong Huang 等	36
PU-021	某院 2009-2016 年体检者脂肪肝患病率变化及影响因素分析-----	邓江,张永红,党双锁等	38
PU-022	Kinetic Pattern of HBsAg in Patients with Chronic Hepatitis B under Different Disease States Treated with Long-acting Pegylated Interferon: A Hospital-based Real-world Data Analysis-----	黄广宇	38
PU-023	抗凝血酶 III 活性和慢加急性肝衰竭患者人工肝治疗结局相关性的研究 -----	周学士,毛燕群,王霞等	39
PU-024	Short-term and long-term safety and efficacy of tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate and entecavir treatment of acute - on - chronic liver failure associated with hepatitis B-----	李娟,胡春花,陈怡等	40

PU-025	LncRNA HOTAIR modulates hepatitis B virus transcription and replication by enhancing SP1 transcription factor-----	任放,谭明,秦一萍等	41
PU-026	双歧杆菌活菌制剂联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化临床疗效的 Meta 分析 -----	陈欢,袁慧鑫,李秀惠	42
PU-027	慢性 HBV 感染者肝脏弹性长期动态演变的观察-----	任丹凤,闫涛涛,刘锦锋等	42
PU-028	植物乳杆菌微胶囊和裸菌在预防小鼠肝性脑病中效果的对比研究 -----	楼鹏程,李博,朱雪灵等	43
PU-029	小剂量阿加曲班补救治疗人工肝治疗中出现的 肝素介导性血小板减少症分析 -----	李红,卫飞燕,张缙云	44
PU-030	中国东南部丙型肝炎病毒感染血清流行病学调查: 多中心研究 -----	陈平,蔡毓博,靳超磊等	44
PU-031	乙型肝炎慢加急性肝衰竭临床特征及新型预测模型应用价值 -----	汤玉会,张潇潇,张思雨等	45
PU-032	Investigation of hepatitis B virus infection with viral particles produced from an optimized transient transfection system-----	张全,刘婷婷	46
PU-033	非酒精性脂肪肝的非侵入性诊断研究进展综述 -----	张春兰,陈茂伟	47
PU-034	一例药物性肝损害病例及文献复习 -----	王红燕	47
PU-035	FibroScan 在原发性肝癌中的诊断效能分析 -----	曾祥华,王宇明	48
PU-036	利用干细胞移植构建的人源化小鼠模型阐明肝细胞发育机制 -----	石东燕,梁茜,江静等	48
PU-037	Breg 细胞可通过 IL-35 依赖途径调控慢乙肝 T 细胞功能-----	刘亚允,罗迎,朱彤等	49
PU-038	浙江义乌地区体检人群成人非酒精性脂肪性肝病的流行特点及危险因素分析 -----	赵康路	50
PU-039	GDH1 介导的谷氨酰胺分解在糖剥夺条件下 维持肝癌细胞的增殖和生长 -----	周玉姣,余海波,程胜桃等	50
PU-040	两组组治疗后血糖(GLU)、总胆固醇(TG)、甘油三酯(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)改善程度明显优于治疗前,差异有统计学意义(P0.05); 且观察组患者治疗后 GLU、TG、TC、HDL-C、LDL-C 改善明显优于对照组, 差异有统计学意义(P0.05)。-----	魏思忱,侯宝洲	51
PU-041	CXCL1 在慢加急性肝衰竭动物模型中的机制研究 -----	唐诗玛	52
PU-042	基于 CRISPR/Cas13a 新技术检测乙型肝炎病毒 pgRNA 方法建立与评价 -----	徐玲,田原,范子豪等	53
PU-043	miRNAs 作为慢加急性肝衰竭早期预警潜在生物标志物的研究-----	范子豪,张向颖,田原等	53
PU-044	基于 RAA-CRISPR/Cas13a 新技术的 HBV DNA 快速检测新方法的建立和评价 -----	田原,徐玲,范子豪等	54
PU-045	糖尿病合并侵袭性肺炎克雷伯菌肝脓肿综合征 2 例报告 -----	吴航,林冬梅,陈建能等	55
PU-046	基于微滴数字 PCR 技术建立乙型肝炎病毒共价闭合环状 DNA 检测方法-----	陈思思,田原,徐玲等	55
PU-047	Development and validation of a new prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure -----	李佳琪,Xi Liang,Shaoli You 等	56
PU-048	蛋白质组学鉴定组织工程肝脏的功能性血管 -----	郭蓓蓓,周倩,江静等	57
PU-049	LncRNA 在肝纤维化中的机制研究 -----	吴正洁,李兰娟	58
PU-050	Matrine exerts anti-virus and anti-tumor molecular effects by down regulating PKC and PKA protein kinase family activities-----	孙锁锋,周燊,高婧等	58
PU-051	基于 CRISPR 技术联合重组聚合酶等温扩增技术 (RPA) 检测 HBV cccDNA 方法的建立与评价-----	曹亚玲,张向颖,田原等	59
PU-052	线粒体 DNA 在慢性肝病发病机制中作用的研究进展-----	张兴,胡洋洋,罗越等	60
PU-053	不同组织来源间充质干细胞在肝再生中共同作用机制研究 -----	李倩	61
PU-054	HBV 相关慢加急性肝衰竭患者血清 sCD40L 表达及其意义 -----	周红霞,张沙沙	61

PU-055	血清可溶性 MAdCAM-1 是肝硬化急性失代偿期内皮功能损伤的一种新的标志物 -----	付珊,倪天智,张蒙蒙等	62
PU-056	间充质干细胞治疗炎性肝病的疗效及机制研究 -----	张芬,肖兰兰,周梦豪等	62
PU-057	内镜/介入手术治疗肝移植术后食管胃静脉曲张破裂出血的效果评估 -----	艾英杰,黄晓铨,陈世耀	63
PU-058	Effects of <i>Pediococcus pentosaceus</i> LI05 on immunity and metabolism in germ-free rats -----	蒋诗漫	64
PU-059	Optimization and Application of GPR Score for the Prediction of Advanced Liver Fibrosis and Cirrhosis in patients with CHB -----	李强,许伟,胡乾坤等	65
PU-060	核苷类似物治疗慢性乙型肝炎发生病毒学突破的预测因素 (摘要) -----	腾广玉,陈红蕊,甄真	65
PU-061	慢性丙型肝炎肝硬化合并 POEMS 综合症 1 例 -----	腾广玉,甄真	66
PU-062	聚乙二醇干扰素 α -2a 对慢性乙肝患者 HBsAg 阴转的疗效影响因素分析 -----	俞嫣青,聂红明,汪蓉	67
PU-063	卵圆拟杆菌 ATCC 8483 可通过改善肠道屏障功能改善小鼠对于酒精性肝病的易感性 -----	王镛强,李兰娟	67
PU-064	1 例 TFR2 基因突变相关血色病 -----	刘小花,郑素军,高原等	68
PU-065	HBV 感染高病毒载量孕妇应用富马酸替诺福韦酯进行母婴阻断的疗效和停药后的安全性临床研究 -----	李思颖,孙杨芳,史金凤等	69
PU-066	慢性病毒性肝炎并发再生障碍性贫血 8 例案例分析 -----	赵宝银,于晓辉	69
PU-067	HSD17B13 rs72613567: TA 等位基因变异与肝病的关系的 meta 分析 -----	汤珊,梅婷婷,张文彦等	70
PU-068	QT 间期延长对 ACLF 患者预后影响的研究 -----	付梦珺	70
PU-069	慢加急性肝衰竭毒热瘀结证与湿热蕴结证患者的生存分析 -----	王泽宇,王晓忠	71
PU-070	非酒精性脂肪性肝病患者血浆中外泌体差异蛋白的分析 -----	张文彦,于海滨,张晶等	72
PU-071	中西医结合治疗肝性脑病的安全性及疗效分析 -----	冯志鹏,刘晨光,屈艳平	72
PU-072	免疫耐受期慢性乙型肝炎病毒感染者的临床病理分析 -----	胡爱荣,蒋素文,石小军等	73
PU-073	慢性乙型肝炎不同抗病毒治疗适应证的临床病理比较 -----	胡爱荣,蒋素文,石小军等	73
PU-074	基于 NLR 建立肝硬化合并肝性脑病患者短期死亡率的优化预测模型 -----	陈远芳,刘菲,强丽等	74
PU-075	核苷经治慢乙肝患者序贯 Peg-IFN 治疗过程中病毒学突破的免疫学机制探讨 -----	黄达,严伟明,原伟等	75
PU-076	乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者中细菌感染发生预测模型的建立与验证 -----	张忠威,杨中原,程秋瑜等	75
PU-077	MELD \geq 20 是乙肝相关慢加急性肝衰竭患者质子泵抑制剂治疗中自发性腹膜炎发生的高危因素 -----	张梦,徐欣,刘薇等	76
PU-078	肝脏上皮样血管内皮瘤伴慢性血吸虫病: 病例报道及文献复习 -----	尤洁,李建莎,韩梅芳	77

论文发言

OR-001

肝硬化失代偿期患者并发脓毒血症的临床特征分析

朱鹏

遂宁市第一人民医院（遂宁市红十字医院）

目的 探讨肝硬化失代偿期患者并发脓毒血症的临床特征及预后情况。

方法 纳入 2018 年 10 月至 2020 年 10 月在我院住院的肝硬化失代偿期的患者 120 名，根据住院期间是否并发脓毒血症分为脓毒血症组（n=56）及无脓毒血症组（n=64）。两组患者年龄、性别、病因之间无统计学差异，具有可比性。收集患者一般情况、实验室常规指标等。所有患者均留取血培养及耐药分析。脓毒血症患者采取经验性抗生素治疗与药敏结果指导的抗生素治疗相结合，观察患者短期预后情况。

结果 两组患者在糖尿病史、SBP 病史、30 天内抗生素暴露、Child-Pugh 分级、MELD 评分、30 天内发生消化道出血、HGB、PCT 等指标方面统计学差异。Logistic 回归分析显示，MELD 评分（OR=2.310，95%CI: 1.586-5.145）、Child-Pugh 分级（OR=3.217，95%CI: 1.236-7.159）、30 天内发生消化道出血（OR=5.596，95%CI: 1.798-17.322）30 天内抗生素暴露（OR=3.358，95%CI: 2.519-11.198）是发生脓毒血症的独立危险因素。脓毒血症患者中血培养阳性患者 23 名（41.1%），分离病原菌 23 株，其中革兰氏阴性菌 18 株（78.2%），革兰氏阳性菌 5 株（21.8%）。革兰氏阴性菌主要为：大肠埃希菌（n=12，66.7%）、铜绿假单胞菌（n=4，22.2%）、肺炎克雷伯菌（n=2，11.1%）。革兰氏阳性菌主要为：金黄色葡萄球菌（n=3，60.0%）、表皮葡萄球菌（n=1，20.0%）、草绿色链球菌（n=1，20.0%）。

结论 多种危险因素可能导致肝硬化失代偿期患者并发脓毒血症，近期消化道出血及抗生素暴露可能增加患者的易感性。革兰氏阴性菌仍是肝硬化失代偿期患者并发脓毒血症的最常见致病菌，有助于指导经验性抗生素使用。

OR-002

Histopathological improvement and application of P-I-R score in hepatitis C virus patients after successful therapy of direct-acting antivirals.

黄睿¹、饶慧瑛¹、杨明²、高莹卉¹、王剑¹、金茜¹、马丹丽¹、魏来²

1. 北京大学人民医院

2. 清华大学附属北京清华长庚医院

Objective Histological change after direct-acting antivirals (DAAs) therapy in hepatitis C virus (HCV) patients has not been deeply stated. Whether predominantly progressive, indeterminate and predominately regressive (P-I-R) score, evaluating fibrosis activity in hepatitis B virus patients keeps predictive value in HCV patients has not been explored. We aimed to indicate histological change after DAAs therapy and to evaluate predictive value of P-I-R score in HCV patients.

Methods Chronic HCV patients with paired liver biopsy before and after DAAs treatment were included. SVR was defined as an undetectable serum HCV RNA level 24 weeks after treatment cessation. Ishak system and P-I-R score were assessed. Inflammation improvement was defined as ≥ 2 -points decrease in the histology activity index (HAI) score. Fibrosis regression was defined as ≥ 1 -point decrease in the Ishak fibrosis score, whereas ≥ 1 -point increase was considered as

fibrosis progression. Histologic improvement was defined as a reduction in HAI score of ≥ 2 -points without worsening of the Ishak fibrosis score after SVR. P-I-R score was also assessed. "Absolutely reversing or advancing" was defined as same directionality implied by both change of Ishak score and posttreatment P-I-R score; and "probably reversing or advancing" was defined as only one parameter showed directionality.

Results 38 chronic HCV patients with paired liver biopsy before and after DAAs treatment were included. The mean age was 40.9 ± 14.6 years with 53% (20/38) males. 34% (13/38) patients were cirrhotic. 82% (31/38) patients achieved inflammation improvement. Medians of HAI score decreased significantly after SVR (pretreatment 7.0 & posttreatment 2.0, $Z = -5.146$, $P = 0.000$). 37% (14/38) patients achieved fibrosis improvement. Medians of Ishak score decreased significantly after SVR (pretreatment 4.0 & posttreatment 3.0, $Z = -2.354$, $P = 0.019$). 82% (31/38) patients reached histological improvement. P-I-R score were evaluated in 61% (23/38) patients. The progressive group showed the lower platelet ($P = 0.024$) and higher HAI scores ($P = 0.070$) before treatment. The comparison of posttreatment P-I-R fibrosis quality with changes in Ishak fibrosis stage between pretreatment and posttreatment are shown in table 1. In the 4 of 23 (17%) patients whose Ishak score decreased by 1 stage, none showed progressive injury after treatment, with 25% (1/4) and 75% (3/4) showing regressive and indeterminate, respectively. In those with stable Ishak stages, progressive injury after treatment was seen in 22% (4/18) patients, 33% (6/18) were classified as indeterminate and regressive changes were seen in 44% (8/18) patients who are judged as probably reversing by Ishak and P-I-R systems. Only one patient with an increased Ishak stage in the posttreatment biopsy also showed progressive changes. 8 "probably reversing" cases were shown in table 2. The fibrosis staging of these patients were all stable after SVR. Histology of 2 "probably reversing" cases before and after SVR with DAA was shown in figure 1.

Conclusion Significant improvement of necroinflammation and partial remission of fibrosis in HCV patients occurred shortly after DAAs therapy. Usage of P-I-R score for prediction of fibrosis in HCV patients was potential.

OR-003

Dicoumarol, an inhibitor of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1), blocks cccDNA transcription by promoting degradation of the hepatitis B virus X protein

程胜桃、陈娟
重庆医科大学

Objective Current antiviral therapies help keep hepatitis B virus (HBV) under control, but they are not curative. A cure for chronic hepatitis B (CHB) is lacking due to the inability of current therapies to eliminate the intracellular viral replication intermediate termed covalently closed-circular DNA (cccDNA). Therefore, there is an urgent need to develop strategies to cure CHB. Functional silencing of cccDNA is a crucial curative strategy that may be achieved by targeting the viral protein HBx.

Methods Here, we screened 2000 small-molecule compounds for their ability to inhibit HiBiT-tagged HBx (HiBiT-HBx) expression by using a HiBiT lytic detection system. Briefly, cytotoxicity of the 2000 compounds were first evaluated by MTT assay in HepG2-NTCP cells. The working concentration was determined based on MTT results, and inhibitory effect of those compounds on HiBiT-HBx were determined by using a HiBiT lytic detection system. Next, the antiviral activity of dicoumarol on HBV RNAs, HBV DNA, HBsAg and HBc protein was determined in HBV-infected cells by using real time PCR, qRT-PCR and western blot, respectively. Further, underlying mechanism of its effect on cccDNA transcription were evaluated by ChIP assay. Finally, the

antiviral activity of dicoumarol and underlying mechanism of its effect on cccDNA transcription were evaluated in humanized liver mouse model.

Results Dicoumarol, an inhibitor of NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO1), significantly reduced HBx expression in a dose dependent manner. Moreover, dicoumarol showed potent antiviral activity against HBV RNAs, HBV DNA, HBsAg and HBe protein in HBV-infected HepG2-NTCP and PHH cells. Mechanistic study found that endogenous NQO1 binds to and protects HBx protein from 20S proteasome-mediated degradation. NQO1 knockdown or dicoumarol treatment significantly reduced the recruitment of HBx to cccDNA and inhibited cccDNA transcription activity, which was correlated with establishment of a repressive chromatin state. While, NQO1 overexpression significantly increased the recruitment of HBx to cccDNA and inhibited cccDNA transcription activity. Moreover, the absence of HBx markedly blocked the antiviral effect induced by NQO1 knockdown or dicoumarol treatment in HBV-infected cells. Finally, the antiviral activity of dicoumarol against HBV RNAs, HBV DNA, HBsAg and HBe protein were further confirmed in humanized liver mouse model.

Conclusion Current antiviral therapies are not curative due to their inability to eliminate cccDNA. Understanding HBx and advancing small molecules that target HBx is an important curative strategy to silence cccDNA transcription. Herein, we identified that the small molecule dicoumarol, a competitive NADPH quinone oxidoreductase (NQO1) inhibitor, could block cccDNA transcription by promoting HBx degradation in HBV-infected cells and a humanized liver mouse model.

OR-004

Transcriptomic analysis of a porcine serum-based model of acute-on-chronic liver failure in rats

Hozeifa Mohamed Hassan¹、Qun Cai¹、Xi Liang²、Jiaojiao Xin¹、Sihan Ruan²、Keke Ren¹、Jing Jiang¹、Dongyan Shi¹、Yingyan Lu³、Tan Li¹、Yuxin Shang⁴、Lulu He¹、Suwan Sun¹、Peng Li¹、Beibei Guo¹、Jiaxian Chen¹、Hui Yang¹、Wen Hu¹、Zhanglu An⁵、Xin Chen¹、Jun Li¹

1. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine

2. Taizhou Central Hospital (Taizhou University Hospital)

3. Tongde Hospital of Zhejiang Province

4. Imperial College London, South Kensington Campus

5. Hebei North University

Objective Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a rapidly deteriorating syndrome associated with a high mortality rate and lacking of effective and specific treatment, requiring developing a reliable ACLF animal model to capture the full detailed features of disease pathogenesis. At present, available animal models that accurately mimic ACLF are rare, and the currently available models are inconsistent with ACLF pathophysiology. Hence, in the present study, our goal was to establish an ACLF rat model on the basis of chronic liver cirrhosis (LC) that would replicate the pathological process of ACLF in humans. Following model establishment, a transcriptomic-based dataset from ACLF liver tissues collected at different disease stages was used to provide in-depth insights to reveal the biological pathways and molecular mechanisms that underlie ACLF development and progression.

Methods An ACLF rat model was developed in two steps: intraperitoneal injection of porcine serum to induce LC and subsequent acute insult with D-galactosamine and lipopolysaccharide administration. Twenty-four and 72 hrs after D-gal/LPS administration, the rats were sacrificed under anaesthesia, and blood samples were collected for serum isolation. Liver samples were removed, snap-frozen in liquid nitrogen, and then stored for additional experiments. The generated ACLF rats were assessed for biochemistry, histopathology and transcriptomic analyses.

Results Histochemical and biochemical analyses indicated that the LC rats developed significant cirrhotic nodules surrounded by fibrotic septa 12 weeks after porcine serum injection. The pathophysiological characteristics of ACLF including liver dysfunction, cytokine storm (IL-6, IL-1 β , IL-10, etc.), hepatocyte damage, massive necrosis and cellular apoptosis, were typically observed after 24-72 hrs of acute insult with D-galactosamine and lipopolysaccharide administration. The functional synergy analysis based on liver tissue transcriptomics revealed that immune dysregulation was the most prominent change at the initial stage of ACLF-24h with significant upregulation of mast cell activation and myeloid leukocyte-mediated immunity related to the immuno-inflammatory response. A signature revealing metabolic disruption was observed, with components of proliferator-activated receptor signaling pathway and citrate cycle linked to lipid and glucose metabolisms significantly downregulated in ACLF-72h; these findings closely related and share the same known clinical findings of ACLF that highlighted by the two major prospective multicentre reports of ACLF to date, the chronic liver failure (CLIF) Consortium Acute-On-Chronic Liver Failure in Cirrhosis (CANONIC) study, and our recent large prospective multicentre study (Chinese Group on the Study of Severe Hepatitis B, COSSH) on hepatitis B virus-related ACLF (HBV-ACLF). Western blot and qPCR validation with typical targets confirmed the above findings, as validation of the expression profiles of randomly selected immune-related hepatic genes revealed significant overexpression of most abundant cytokines in the inflammatory microenvironment. In addition, analysis of hepatocyte death parameters revealed that apoptosis-related proteins were significantly overexpressed; these findings were further supported by the TUNEL assay in which significant massive cellular apoptosis and hepatic tissue damage were manifested in the ACLF-24h and ACLF-72h groups.

Conclusion Overall, we generated stable ACLF rat model that confirmed immune-metabolism disorder is indispensable in ACLF pathogenesis, which will be of great interest for hepatologists in providing approaches for understanding ACLF pathophysiology and improving intervention strategies.

OR-005

Antibiotics exposure in acute-on-chronic liver failure disrupted gut microbiota, induced hepatitis inflammation and reduced survival rate

杨淑娟^{1,3,4}、王静^{2,4}、姚耐娟^{2,1,4}、李娟^{2,1,4}、张艳³、王宏利³、陈天艳^{2,1,4}、赵英仁^{2,1,4}、何英利^{2,1,4}

1. 西安交通大学肝病研究所
2. 西安交通大学第一附属医院
3. 西安市第八医院（西安市肝病医院）
4. 陕西省感染性疾病临床研究中心

Objective The correlation between antibiotic exposure and the adverse outcome in the acute-on-chronic liver failure (ACLF) patients is still controversial. In this study, a prospective and retrospective study was conducted on the rat model of ACLF and patients with ACLF to further explore the relationship between antibiotic exposure and the prognosis of patients with ACLF as well as the underlying mechanism.

Methods The effect of antibiotics exposure on hepatic inflammation was evaluated using the D-galN/LPS induced ACLF rat model. The adverse outcome due to antibiotics exposure was assessed by a retrospective matched study of ACLF patients. The gut microbiota diversity and composition were sequenced by Illumina Miseq platform.

Results The correlation between antibiotic exposure and the adverse outcome in the acute-on-chronic liver failure (ACLF) patients is still controversial. The underlying mechanism is elusive. **Methods:** The effect of antibiotics exposure on hepatic inflammation was evaluated using

the D-galN/LPS induced ACLF rat model. The adverse outcome due to antibiotics exposure was assessed by a retrospective matched study of ACLF patients. The gut microbiota diversity and composition were sequenced by Illumina Miseq platform. Results: In the ACLF rat model, the hepatic flare in the antibiotics exposure group became severe in comparison with no exposure group, the histological inflammation scores were much higher in exposure group (d0: 4.6 ± 3.8 vs. 3.2 ± 3.1 , $t = 0.639$, $P = 0.541$; d2: 4.0 ± 1.6 vs. 1.4 ± 1.1 , $t = 2.982$, $P = 0.018$; and d7: 6.3 ± 1.2 vs. 2.0 ± 2.2 , $t = 3.313$, $P = 0.021$, respectively), as well the high level of ALT (d0: 110.2 ± 124.5 vs. 39.0 ± 14.5 U/L, $t = 1.270$, $P = 0.240$; d2: 67.4 ± 36.4 vs. 33.0 ± 9.4 U/L, $t = 2.047$, $P = 0.102$; and d7: 64.6 ± 8.2 vs. 26.3 ± 5.4 U/L, $t = 7.995$, $P < 0.001$, respectively). The microbial richness and diversity after antibiotic exposure significantly decreased, the OTU and Shannon value were both lower compared with the no exposure group at baseline (OTU: 195.6 ± 106.4 vs. 376.5 ± 21.9 , $t = -3.705$, $P = 0.017$; Shannon value: 2.2 ± 0.8 vs. 3.8 ± 0.9 , $t = -2.751$, $P = 0.028$), and further lower at d7 (OTU: 144.8 ± 76.2 vs. 280.8 ± 86.2 , $t = -2.896$, $P = 0.016$; Shannon value: 0.7 ± 0.4 vs. 3.5 ± 0.8 , $t = -7.633$, $P < 0.001$). The antibiotics exposure induced Gram-positive and Gram-negative bacteria eradicated; Pathogens, Klebsiella, became to be the dominant microbiota. Consistently, in matched ACLF patients, 23 of them with antibiotics exposure and the 46 age-, gender- and MELD score-matched patients without exposure were enrolled. Compared to the no exposure group, the survival rates for 4 weeks, 12 weeks and 24 weeks were significantly lower in the exposure group ($P = 0.037$ for 4W, $P = 0.029$ for 12W and $P = 0.017$ for 24W, respectively). With respect to the reduced gut microbiota richness and diversity (OTU: 109.7 ± 30.9 vs. 71.7 ± 24.2 , $t = 2.559$, $P = 0.025$; Shannon value: 2.4 ± 0.5 vs. 1.3 ± 0.6 , $t = 3.638$, $P = 0.003$), the proportions of Enterococcaceae and peptostreptococcaceae increased in company with descend of Lachnospiraceae, Bifidobacteriaceae and Bacteroidaceae.

Conclusion The antibiotics exposure aggravated hepatic flare and had no survival benefit in ACLF. The underlying mechanism may relate to the gut microbiota dysbiosis.

OR-006

丙型肝炎持续病毒应答对脂质参数的影响:meta 分析

梅婷婷、张文彦、汤珊、柳雅立、张晶、于海滨
首都医科大学附属北京佑安医院

目的 探究丙型肝炎持续病毒应答对脂质参数的影响。

方法 检索 PubMed、MEDLINE、EMBASE、CENTRAL 数据库，检索时间范围为建库到 2020 年 4 月。按纳入、排除标准选择丙型肝炎 DAAs 治疗后持续病毒应答对脂质参数影响的相关研究。应用 Stata 12.0 软件对纳入的研究进行定量分析。

结果 共纳入 22 项研究，有 4 篇文章，5 组人群报道了 DAAs 治疗后达到 SVR 的丙型肝炎患者的基础和治疗结束时的脂质情况，结果表明丙型肝炎患者对 DAAs 治疗的持续病毒应答与治疗结束时甘油三酯降低，总胆固醇、低密度脂蛋白升高相关：甘油三酯（SMD=0.298，95% CI=0.106-0.490， $p=0.002$ ），总胆固醇（SMD=0.287，95% CI=-0.422 to -0.152， $p=0$ ），低密度脂蛋白（SMD=-0.330，95% CI=-0.551 to -0.109， $p=0.003$ ）；有 15 篇文章，18 组人群报道了 DAAs 治疗后达到 SVR 的丙型肝炎患者的基础和治疗结束后 12 周的脂质情况，结果显示丙型肝炎患者对 DAAs 治疗的持续病毒应答与治疗结束后 12 周总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白升高相关：总胆固醇（SMD=-0.605，95% CI=-0.679 to -0.530， $p=0$ ），高密度脂蛋白（SMD=-0.221，95% CI=-0.306 to -0.135， $p=0$ ），低密度脂蛋白（SMD=-0.587，95% CI=-0.662 to -0.513， $p=0$ ）；有 6 篇文章，8 组人群报道了 DAAs 治疗后达到 SVR 的丙型肝炎患者的基础和治疗结束后 24 周的脂质情况，结果显示丙型肝炎患者对 DAAs 治疗的持续病毒应答与治疗结束后 24 周总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白升高相关：总胆固醇（SMD=-0.619，95% CI=-0.758 to -0.48， $p=0$ ），

高密度脂蛋白 (SMD=-0.237, 95% CI=-0.373 to -0.101, p=0.001), 低密度脂蛋白 (SMD=-0.621, 95% CI=-0.760 to -0.482, p=0); 未发现明显发表偏倚。

结论 meta 分析发现慢性丙型肝炎患者对 DAAs 治疗的持续病毒应答与治疗结束时甘油三酯降低, 总胆固醇、低密度脂蛋白升高, 治疗结束后 12 周及 24 周总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白水平升高相关。

OR-007

乙肝相关性肝硬化患者发生 HBV 再激活可增加死亡风险

祝应

陆军军医大学第一附属医院

目的 通过前瞻性队列研究评估 HBV 再激活对乙肝相关性慢性肝炎急性加重患者预后的影响。

方法 对上海交通大学医学院附属仁济医院牵头建立的 CATCH-LIFE 前瞻性研究队列进行筛选, CATCH-LIFE 队列纳入 2015 年 1 月-2016 年 12 月, 以及 2018 年 9 月-19 年 1 月具全国人口代表性的 14 家三甲医院肝病中心诊断为慢性肝病急性加重的患者, 选取既往使用过抗病毒药物的乙肝相关性慢性肝炎急性加重患者, 并根据 2018 AASLD 乙型肝炎诊治指南将乙肝相关性慢性肝炎急性加重患者分为 HBV nonreactivation 组及 HBV reactivation 组。对两组患者的临床特征进行分析, 同时将 HBV 再激活作为风险因素, 探究 HBV 再激活是否影响乙肝相关性慢性肝炎急性加重患者 28 天和 90 天无肝移植死亡风险。正态分布的计量资料两组间比较采用独立样本 t 检验, 非正态分布的计量资料两组间比较采用 Mann—Whitney U 检验, 分类变量比较采用 检验及 Fisher 精确检验。危险因素分析采用单因素及多因素 Cox 回归分析。

结果 总共纳入 1020 例患者 (HBV nonreactivation 组: 491 例及 HBV reactivation 组: 529 例。), HBV reactivation 组 28 天和 90 天无肝移植死亡率与 HBV nonreactivation 组比较, 差异无统计学意义 (7.8% vs.5.9%, P =0.244; 12.2% vs.13.6% P =0.509)。但合并有肝硬化患者中, HBV reactivation 组 90 天无肝移植死亡率 (23.3%) 显著高于 HBV nonreactivation 组 (12.4%) (HR=2.143; P<0.001); 未合并肝硬化患者中, 两组患者 90 天无肝移植死亡率比较, 差异无统计学意义 (4.4%vs.10.4%, HR= 0.389, P=0.081), 合并肝硬化和未合并肝硬化中 HBV nonreactivation 组及 HBV reactivation 组与 90 天无肝移植死亡关系的差异显著 (Pinteraction<0.001)。HBV 再激活是合并肝硬化的慢性肝炎急性加重患者独立危险因素 (HR = 1.669, 95%CI:1.034 – 2.628, P = 0.036)。在肝硬化的患者中, HBV 再激活组较 HBV 未再激活的患者更容易进展为 ACLF (34.1% vs.22.3%, P<0.001), 且病死率更高 (48.9% vs.32.3%, P=0.021)。

结论 HBV 再激活是慢性肝硬化急性加重期高死亡率的独立危险因素, 但其并不是所有慢性肝炎急性加重患者的独立危险因素。

OR-008

NA 经治慢乙肝患者 NK-Treg 细胞调节通路的鉴定及其与临床疗效和疾病转归的关系研究

原伟、黄达、严伟明、宁琴

华中科技大学同济医学院附属同济医院

目的 现有慢性乙型肝炎 (CHB) 患者群中, 长期接受核苷类药物 (NA) 治疗、取得病毒学抑制但

未能实现 HBeAg 血清学转换甚至 HBsAg 阴转的病人占据了相当的比例，洞悉其免疫应答特征有助于针对此类患者建立旨在提高临床治愈的抗病毒新方案并明确疗效影响因素。除了直接抗病毒效应，近来 NK 细胞的免疫调节作用也得到更多的关注，本研究拟聚焦 NK 细胞对 Treg 细胞的调节作用，深入揭示机制通路并探讨其对 NA 经治 CHB 患者临床疗效及疾病预后的影响。

方法 NA 经治 CHB 患者外周血分离 PBMC，磁珠分选去除或 Transwell 小室隔离 NK 细胞，流式细胞术分析处理前后 Treg 细胞的比例、数目及功能，RT-PCR 和 ELISA 技术检测 Foxp3 和相关细胞因子的表达。通过将幼稚 T 细胞与 NK 细胞体外共培养探索 NK 细胞对 Treg 细胞分化的影响。抗体中和实验验证 NK 细胞调节 Treg 细胞的分子机制。

结果 NK 细胞去除后 PBMC 培养上清中 IFN- γ 的分泌明显减少。去除 NK 细胞或直接中和 IFN- γ 而非 transwell 小室隔离 NK 细胞可显著上调 Treg 细胞的比例、数量、增殖活性，以及 PBMC 中 Foxp3 的转录水平。体外 NK 细胞可抑制幼稚 T 细胞向 Treg 的分化过程，后者可通过中和 IFN- γ 部分得以恢复。结合临床数据分析发现，NA 经治 CHB 患者 NK 细胞对于 Treg 细胞的抑制能力与其 HBsAg 水平显著负相关。患者联合 Peg-IFN 治疗 48W 后，与 HBsAg 下降 <0.5 lg IU/mL 的患者和无应答者相比，HBsAg 下降 >0.5 lg IU/mL 的患者和应答者（实现 HBeAg 血清学转换和/或 HBsAg 阴转）其 NK 细胞抑制 Treg 细胞的能力明显提高。

结论 本研究针对 NA 经治 CHB 患者揭示了 NK 细胞通过分泌 IFN- γ 抑制 Treg 细胞增殖和分化的机制通路。NA 经治 CHB 患者联合 Peg-IFN 治疗的过程中，该负性调节通路的强弱是影响患者临床疗效和疾病转归的因素之一。

壁报交流

PO-001

AMPK activation in response to HEV infection inhibited viral replication by attenuating autophagy and promoting innate immunity

王艺瑾
南方科技大学

Objective Other than hepatitis B or C virus infection, Hepatitis E virus (HEV) infection in different populations have distinct outcomes, highlighting the importance of studying viral-host interactions. HEV infection is usually asymptomatic or leads to acute and self-limiting hepatitis. However, the mechanism of host-cell defence against HEV is unclear. AMP-activated protein kinase (AMPK) is an important cellular metabolic checkpoint, a sensor of energy status, thus it would be expected to be activated in response to virus infection that leads to cellular stress. We thus investigated the role of AMPK in HEV infection.

Methods Huh-7 cells inoculated with infectious HEV viral particle or transfected with in vitro generated HEV RNA were used to model HEV infection. Viral replication and gene expression were quantified by quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR). Activation of AMPK and induction of autophagy were assessed by Western Blotting.

Results We first assessed AMPK activity in Huh-7 cells upon HEV infection at different time point. We found HEV infection can trigger AMPK activation by phosphorylation of AMPK at threonine 172 by transfecting HEV viral RNA into host cells or inoculating host cells with infectious HEV viral particle. Meanwhile, HEV also induced autophagy. Inhibition of HEV induced AMPK phosphorylation with specific AMPK inhibitor compound C dose-dependently enhanced HEV replication. Conversely, treatment with AMPK pharmacological activator AICAR strongly inhibited HEV replication. These results suggested that AMPK activation is a potent strategy of host cells for HEV clearance. Interestingly, we found inhibition of AMPK efficiently augmented HEV induced autophagy, evidenced by a marked increase in LC3II/I via decreasing mTOR levels, indicating AMPK activation upon HEV infection can increase mTOR level to suppress HEV induced autophagy. Our previous study showed that rapamycin, an activator of autophagy by inhibiting mTOR, has a potent pro-HEV effect. Together, these results suggested that HEV induced AMPK activation can serve to protect HEV infected cells from autophagy and inhibit HEV infection. We also investigated whether HEV-induced AMPK activation affects innate immunity. Interestingly, interference of AMPK activation significantly suppressed the expression of a subset of interferon-stimulated genes (ISGs), which are considered the ultimate antiviral effectors. These results indicated that HEV induced AMPK activation also contributes to stimulation of innate immunity, thereby facilitating cell-defence against HEV.

Conclusion Here we show that HEV infection can activate AMPK phosphorylation, which attenuates HEV-induced autophagy and increases innate immune signalling. Thus the AMPK activation in response to HEV infection is critical in host cells for rapid viral clearance by coordinating autophagic process and establishing persistent antiviral immunity.

PO-002

MELD-Na score as a predictor of 90-day readmission in HBV-related decompensated cirrhosis

郑杏容、吴和维、莫志硕、张耿林、练韵文、陈希瑶、彭亮、谢婵
中山大学附属第三医院

Objective Hospital readmission for hepatitis B virus (HBV)-related decompensated liver cirrhosis is one of the indicators of medical quality and a perplexing problem for patients. This retrospective study was conducted to find the risk factors of 90-day non-elective readmission for HBV-related decompensated liver cirrhosis.

Methods A total of 6054 medical records of patients with HBV-related decompensated cirrhosis as the main diagnosis were reviewed, of which 2,627 patients had re-admission records and 523 patients were selected for further analysis. Finally, 253 patients discharging from our hospital between January 2010 and December 2019 were included in the study with HBV-related decompensated liver cirrhosis, with one of the following complications of cirrhosis: variceal hemorrhage, hepatic encephalopathy, ascites, spontaneous bacterial peritonitis or sepsis, renal dysfunction, hepatocellular carcinoma. We collected the demographic data and medication records including age, gender, duration of hospitalization, exposure of antibiotics, and laboratory results and Model for End stage Liver Disease-Sodium (MELD-Na) score. The primary outcome was 90-day non-elective readmission. Demographic, laboratory and disease variables were compared between patients who were readmitted within 90 days of index hospitalization and those without readmission. Multivariate Cox regression analysis was used to determine the risk factors for readmission in 90 days.

Results The average age of the study population was 52 years old (range 45-59). The majority of patients were male (201/253, 79.45%). The 90-day readmission rate in this study was 68.77%. The most common decompensated events leading to 90-day index readmission were upper gastrointestinal hemorrhage (UGB) (31.62%), followed by infection, hepatic dysfunction, volume overload, hepatic encephalopathy, and liver cancer. The duration of hospitalization was longer in the 90-day readmission group along with higher medical costs, white blood cell (WBC), neutrophil value (both $p < 0.05$) and MELD-Na score ($p = 0.05$). More patients in the readmission group had taken antibiotics and nucleoside therapy (77.59% vs. 59.49%, $p = 0.003$; 97.13% vs. 87.34%, $p = 0.006$). Univariate and multivariate Cox regression analyses indicated that MELD-Na score at the time of admission (HR = 1.025, 95% CI: 1.003-1.049, $p = 0.029$; HR = 1.027, 95% CI: 1.001-1.053, $p = 0.044$) was a risk factor for 90-day readmission in HBV-related decompensated cirrhosis patients while the other parameters were not good predictors.

Conclusion MELD-Na score at the time of admission could be applied as a good predictor of 90-day readmission in HBV-related decompensated liver cirrhosis. Clinicians should remain vigilant about non-elective hospital readmission in patients with HBV-related decompensated liver cirrhosis with poor MELD-Na score.

PO-003

PICT1 基因对乙型肝炎病毒复制及转录影响的研究

王芸^{1,3,5}、成军^{2,4}

1. 北京大学地坛医院教学医院 2. 北京大学地坛医院教学医院 3. 首都医科大学附属北京地坛医院传染病研究所
4. 首都医科大学附属北京地坛医院 5. 新发突发传染病研究北京市重点实验室

目的 探讨 PICT1 对乙型肝炎病毒复制及转录的影响。

方法 本研究主要运用了两种稳定表达乙型肝炎病毒（HBV）的肝癌细胞系：HepG2.2.15 细胞系及 HepAD38 细胞系。首先我们合成 PICT1 的干扰并构建了 PICT1 质粒，然后在两种细胞系中分别干扰及过表达 PICT1 基因后，检测 HBV 的一系列指标。运用 Hirt 法提取并检测细胞内 HBV cccDNA 的相对含量、Elisa 法检测细胞培养上清 HBsAg 和 HBeAg、实时荧光定量 PCR 法检测细胞培养上清 HBV DNA、SYBR Green 法检测细胞内 HBV pgRNA、totalRNA 的相对含量，用 Western blot 检测细胞内核心抗原的水平。

结果 既往研究表明，PICT1 参与调控多种病毒的复制。PICT1 能够促进多种 RNA 病毒的复制（新城疫病毒、鸡传染性支气管炎病毒、水疱性口炎病毒、仙台病毒等）。乙型肝炎病毒基因组是 3.2Kb 的松弛环状、部分双链 DNA（rcDNA）。我们的研究结果显示，在 HepG2.2.15 细胞系中，干扰 PICT1 基因后，细胞培养上清中的 HBsAg 及 HBeAg 升高，细胞内核心蛋白的表达量明显升高，细胞内 pgRNA 和 total RNA 水平明显升高，cccDNA 也一定程度的升高。外源性过表达 PICT1 基因后，细胞培养上清中的 HBsAg 及 HBeAg 降低水平不明显，但细胞内核心蛋白的表达量明显降低，细胞内 pgRNA 和 total RNA 水平明显降低，cccDNA 也一定程度的降低。与此同时，我们用另一种细胞系 HepAD38 重复了上述实验，结果一致。因此我们推测 PICT1 基因抑制 HBV 的复制及转录。

结论 PICT1 基因能够在一定程度上抑制 HBV 的复制及转录，可能对 cccDNA 也有一定的调控作用。

PO-004

乙型肝炎病毒相关肝脏疾病的肝内基因表达及免疫细胞浸润特征

丰姝、钟佳伶、杨永长

电子科技大学附属医院·四川省人民医院

目的 在分子及细胞水平明确健康对照人群（healthy control, HC）、乙型肝炎病毒相关急性肝衰竭患者（HBV-associated acute liver failure, HBV-ALF）、慢性乙型肝炎病毒感染者（chronic hepatitis B, CHB）和乙型肝炎病毒相关肝细胞肝癌（HBV-associated hepatocellular carcinoma, HBV-HCC）患者肝内基因表达及免疫学改变，理解 HBV 感染后不同疾病进程中基因表达及免疫细胞浸润模式。

方法 利用生物信息学分析 HC、HBV-ALF、CHB 和 HBV-HCC 肝脏组织基因芯片原始数据，将各患病组与 HC 比较，分析差异表达基因及 KEGG 通路，利用 CIBERSORT 反卷积法分别计算并比较四组的相对免疫细胞浸润百分数，并通过单因素 Cox 回归及 Kaplan-Meier 生存分析探讨与 HBV-HCC 生存相关的免疫细胞类型。

结果 本研究纳入的每组样本数量分别为 HC（n=34）、HBV-ALF（n=38）、CHB（n=340）和 HBV-HC（n=134）。与 HC 相比，HBV-ALF 中显著改变的基因为 KRT19、MMP7、C9、CFHR4 等，通路为氨基酸等物质相关代谢通路；SKI、FETUB、SPINK1、CRP 等在 CHB 显著异常，感

染性疾病及其相关免疫应答信号通路异常；而 AKR1B10、GPC3、HAMP、OIT3 等在 HBV-HCC 中异常表达，肿瘤相关信号通路显著改变。HBV-ALF 中具有其特有改变趋势的细胞成分有浆细胞、巨噬细胞、NK 细胞。CHB 及 HBV-HCC 肝脏组织的免疫细胞成分相似，在两组中以下细胞具有相似的且特有的改变趋势：T 细胞、浆细胞、单核细胞、巨噬细胞；树突状细胞仅在 HBV-HCC 肝脏组织异常增加。与 HC 相比，在 HBV-ALF、CHB 及 HBV-HCC 三组中具有相同改变趋势的固有免疫细胞为肥大细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞。Kaplan-Meier 生存曲线提示在 HBV-HCC 患者肝癌组织中异常增加的 M0 型巨噬细胞和静息树突状细胞可能是降低总生存率的危险因素（HR=1.0360，P=0.0013；HR=1.0584，P=0.0175）。

结论 本部分研究深入探讨了三种 HBV 相关肝脏疾病即 HBV-ALF、CHB 和 HBV-HCC 的差异基因表达谱，发现各具有特有的基因表达谱；CHB 和 HBV-HCC 患者肝脏组织中免疫细胞特征谱较相似，而 HBV-ALF 肝脏组织中免疫细胞相对特异，为锁定重要基因及细胞奠定了基础。

PO-005

PolyG 通过巨噬细胞受体 MARCO 介导 TLR3-TRIF-NF κ B 轴缓解自身免疫性肝炎炎症

蔡昕晨
温州医科大学附属第一医院

目的 自身免疫性肝炎(AIH)是一种慢性炎症性肝脏疾病，可引发一系列后果，比如肝硬化，肝衰竭。MARCO 是具有胶原结构的巨噬细胞的表面受体，在组织炎症和免疫性疾病中发挥重要作用。PolyG 由多核苷酸磷酸化酶催化生成，是清道夫受体 MARCO 的配体，起到拮抗 MARCO 受体的作用。然而，PolyG 对自身免疫性肝炎的机制研究很少。因此，这篇文章旨在探索 PolyG 和 MARCO 在自身免疫性肝炎中的作用。

方法 肝抗原 S100 诱导小鼠自身免疫性肝炎模型，LPS 诱导 RAW264.7 细胞株建立炎症模型。在成功建立实验动物和细胞模型后，分别给予或者不给予 PolyG。MARCO 的特异性抑制性小干扰 RNA-siRNA 来干扰 MARCO 的表达。H&E 染色显示肝汇管区炎症细胞浸润，免疫印迹检测 MARCO、TLR3、TRIF、NF- κ B 和 I κ -B，实时荧光定量 RT-PCR 检测炎症细胞因子。流式细胞术来检测巨噬细胞的 M1M2 分型。

结果 在 S100 诱导的小鼠自身免疫性肝炎模型中，MARCO 的表达量增加、肝脏炎症反应程度加剧。经 PolyG 治疗后，可以减少自身免疫性肝炎小鼠模型体内的 MARCO 表达量以及减轻肝脏中的炎症反应，并且 PolyG 下调了 TLR3、TRIF 和 NF- κ B 的蛋白表达量，增加了 I κ -B 的蛋白表达量，降低了炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的 mRNA 水平。此外，流式细胞数据显示在 PolyG 处理的自身免疫性肝炎中，肝脏中巨噬细胞 M2 分型比例增加，同时 M1 分型的巨噬细胞比例相应的减少。在 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞中，经 PolyG 处理后，TLR3、TRIF 和核内的 NF- κ B 的蛋白表达量减少，I κ -B 的蛋白表达量增加，炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的 mRNA 水平减少。在对 MARCO 进行特异性抑制性的 siRNA 转染处理后，MARCO 表达水平和上述炎症指标均下降。

结论 总体而言，本研究结果有助于更好地了解自身免疫性肝炎中 MARCO 升高的情况。PolyG 减缓了自身免疫性肝炎小鼠和 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞的炎症。同时我们发现 PolyG 通过减少 MARCO 的表达来调节 TLR3-TRIF-NF- κ B 炎症通路从而降低了实验动物体内和细胞的炎症反应。上述研究结果提示 MARCO 可能是治疗自身免疫性肝损伤的潜在靶点，具有重要的临床意义。

PO-006

Renal safety in HCV infected patients treated with sofosbuvir-based regimens: a 144-week follow-up

闫涛涛^{1,2,3}、任丹凤^{1,2,3}、朱丽^{1,2,3}、杨楠^{1,2,3}、刘锦锋^{1,2,3}、杨瑗^{1,2,3}、陈天艳^{1,2,3}、赵英仁^{1,2,3}、何英利^{1,2,3}

1. 西安交通大学第一附属医院感染科 2. 西安交通大学第一附属医院肝病研究所

3. 陕西省感染性疾病临床研究中心

Objective Sofosbuvir (SOF) is widely used for treating HCV infection. Renal safety associated with SOF is the major concern in clinical practice. Long-term observation about the renal safety of sofosbuvir is lack.

Methods Patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection treated with sofosbuvir-based antiviral regimens were included in this retrospective study. These patients were followed up for 120 weeks after the end of treatment (EOT). Renal function was tested and analysis of estimated glomerular filtration rate (eGFR) evolution was done.

Results A total of 102 HCV infected patients treated with SOF-based regimens were enrolled. These patients treated by sofosbuvir-based regimens presented significantly decrease in eGFR during the follow-up. Compared with the baseline eGFR, the mean changes of eGFR on-treatment, at EOT, EOT-24W, EOT-72W and EOT-120W were -2.36, -4.05, -3.76, -4.36 and -4.78 mL/min/1.73m², respectively. At the end of the follow-up period, 70 (68.6%) patients were observed a decline in eGFR > 3mL/min/1.73m². Compared to the patients with eGFR decrease ≤ 3mL/min/1.73m², patients with eGFR decrease > 3mL/min/1.73m² had the significantly higher percentages of those with age ≥ 60 years old (31.2% (10/32) vs 61.4% (43/70), P = 0.005), the underlying diseases of hypertension (6.3% (2/32) vs 25.7% (18/70), P = 0.022) or diabetes (6.3% (2/32) vs 22.9% (16/70), P = 0.041), liver cirrhosis (40.6% (13/32) vs 71.4% (50/70), P = 0.003). For exploring the risk factors of eGFR decline in SOF-treated patients, we further performed the univariate and multivariate logistic regression analysis of the prediction for the eGFR decrease, age ≥ 60 years old and Child-Turcotte-Pugh grade B or C (CTP-B/C) were independent predictors of eGFR decline > 3mL/min/1.73m² in patients received SOF-based regimens (Age: OR: 2.814, 95% CI: (1.082 – 7.314), P = 0.034; CTP-B/C: OR: 3.298, 95% CI: (1.231 – 8.834), P = 0.018). Furthermore, we divided these patients into four groups based on the level of age and CTP grade (Group 1: patients with < 60 years old and CTP-A; Group 2: patients with < 60 years old and CTP-B/C; Group 3: patients with ≥ 60 years old and CTP-A; Group 4: patients with ≥ 60 years old and CTP-B/C). Among the patients in Group 1, 2, 3 and 4, 46.7% (14/30), 68.4% (13/19), 72.4% (21/29) and 91.7% (22/24) were observed eGFR decrement more than 3mL/min/1.73m² in the follow-up.

Conclusion Long-term monitoring on the renal safety is necessary for patients over 60 years old and with liver cirrhosis of CTP-B or C grade when they received SOF-based regimens.

PO-007

The role of BRD4 and its potential mechanism in mouse liver fibrosis

李颖¹、Da Cheng¹、Lei Fu¹、Xin Ni²、Shifang Peng¹

1. Department of Infectious Diseases, Xiangya Hospital, Central South University

2. National International Joint Research Center for Medical Metabolomics, Xiangya Hospital, Central South University

Objective Liver fibrosis is an intermediate stage in the progression of hepatitis to liver cirrhosis. Many causes can lead to liver fibrosis, including hepatitis B, hepatitis C, drugs, alcohol,

etc. Although some anti-fibrosis methods have existed, their effects are limited. Previous studies have demonstrated that bromodomain-contain protein 4 (BRD4) plays a role in liver fibrosis, however, its mechanism was not fully elucidated. Thus, there is an urgent need to clarify the potential mechanism for better understanding the development of liver fibrosis, and find an effective way to reverse the liver fibrosis.

Methods The current study utilized a total number of 24 wild type male C57BL/6 mice (10-12 weeks of age, 28-30g). They were divided into 3 groups: sham vehicle group, bile duct ligation (BDL) + vehicle group, BDL+NHWD870 (a kind of BRD4 inhibitor, 0.3mg/kg .qd.ip) group. Mice were accepted a sham or BDL operation at the first day, then they were injected with vehicle or NHWD870 in the following 10 days. At the 12th day, they were sacrificed, with serum obtained for ALT, AST test, liver tissue obtained for Hematoxylin and Eosin (H&E) and sirius red staining as well as qRT-PCR. Finally, we performed an RNA-seq technology for further mechanism detection on the mouse liver tissue from the 3 groups (n=5, respectively). Based on a comprehensive bioinformatic analysis, we selected 4 significant differentially expressed genes for further validation using the qRT-PCR. GraphPad Prism 7.0 was used for data analysis. One-way ANOVA method was used to evaluate differences in expression levels among the 3 groups. A P value of < 0.05 was considered statistically significant.

Results H&E and sirius red staining results revealed that compared to the sham vehicle group, it showed obvious liver fibrosis in the BDL vehicle group as well as BDL NHWD870 group. Remarkably, the degree of liver fibrosis was mitigated after receiving a NHWD870 injection (Fig.1A). The qRT-PCR results of liver fibrosis indicators showed a consistent trend (Fig.1B). Also, We found that liver injury was alleviated in the BDL-NHWD 870 group compared to the BDL vehicle group (Fig.1B). RNA-seq analysis revealed that multiple genes were altered in the 3 groups (Fig.2). Combined with the conclusions of previous studies and a comprehensive bioinformatic analysis, 4 differently expressed mRNAs (Anxa2, CXCR4, CXCL10, Lum) were selected for further validation. qRT-PCR results of the 4 mRNAs were consistent with the sequencing data (Fig.3).

Conclusion Consist with the previous studies, BRD4 plays an important role in accelerating the progression of liver fibrosis. NHWD870 can improve the liver fibrosis in a degree, and it may works through the BRD4-Anxa2, CXCR4, CXCL10 or Lum axis. These results enriched the liver fibrosis mechanism research, providing a new treatment idea for further liver fibrosis study.

PO-008

基于 PCR-CRISPR/Cas13 技术检测乙型肝炎病毒共价闭环状 DNA 方法的建立和评价

张向颖、田原、徐玲、范子豪、曹亚玲、陈思思、段钟平、任锋
首都医科大学附属北京佑安医院

目的 肝脏中共价闭环状 DNA (cccDNA) 的存在是乙型肝炎病毒 (HBV) 持续感染的主要原因。cccDNA 目前的检测方法存在灵敏度和特异性方面的不足, 亟需建立一种便于操作同时兼具高灵敏和高特异性的 cccDNA 检测方法。在这里, 我们建立了一种基于 CRISPR-Cas13 技术的高度敏感和特异性的方法来检测 cccDNA。

方法 首先, 通过比较 rcDNA 和 cccDNA 的基因序列, 设计并筛选了靶向缺口区域的导向 crRNA, 用于 cccDNA 特异性基因片段检测, 从而建立了包括样品提取、预处理、扩增和检测在内的基于 CRISPR-Cas13 技术的 HBV cccDNA 检测新方法。随后采用 HBV 阳性对照质粒对新方法与现有的微滴数字 PCR 方法与荧光定量 PCR 方法进行比对, 最后收集 HBV 相关的肝组织, 血浆, 全血和外周血单核细胞 (PBMC) 对该方法进行进一步的临床验证。

结果 选定 HBV cccDNA 跨缺口区作为扩增靶序列，设计特异性 PCR 引物、荧光定量 PCR 探针、以及导向 crRNA，用于特异性识别 PCR 扩增产物从而激活 Cas13 蛋白酶切报告 RNA 释放荧光信号，通过检测荧光信号提示待测样品中 HBV cccDNA 的存在，建立了基于 CRISPR-Cas13 技术的 HBV cccDNA 检测新方法。以 HBV 全基因质粒作为阳性对照，梯度稀释后采用新方法与微滴数字 PCR (ddPCR)、荧光定量 PCR 方法同时检测，进行方法间比对。ddPCR 检测结果与理论值一致，荧光定量 PCR 检测下限为 100 copies/ μ l，PCR-CRISPR/Cas13 方法检测下限为 1 copy/ μ l。小样本临床验证中，ddPCR 作为金标准定量后，采用 PCR-CRISPR/Cas13 检测其 HBV cccDNA，其中阳性符合率与检测特异性均为 100%。

结论 本研究建立了基于 CRISPR/Cas13 的新型检测方法，可对 HBV cccDNA 进行高灵敏度和特异性检测，为准确检测 HBV 感染，抗病毒治疗评估、治疗终点的确定以及调整治疗方案提供了有力的技术支撑。

PO-009

血清睾酮及雌二醇作为乙肝相关慢加急性肝衰竭预后的预测指标

孙舒宁、邓国宏

陆军军医大学第一附属医院（西南医院）

目的 探究乙肝相关慢加急性肝衰竭患者血清睾酮(TT)及雌二醇(E2)水平的变化，揭示它们与病情发生发展、预后的关系，并构建一个涉及性激素指标的新型预后评价模型

方法 1 前瞻性入组 300 例慢性乙型肝炎患者，其中 108 人入院时诊断为 ACLF，20 人在住院期间病情进展为 ACLF；

2 根据队列临床数据计算 Child-Pugh、MELD、iMELD、SOFA、CLIF-SOFA 和 CLIF-C 等模型评分；

3 测定基线血清睾酮和雌二醇水平，分析它们与患者整体病情评分、ACLF 28 天死亡率、90 天死亡率和住院期间新发率的关系；

4 进行偏正交最小二乘法聚类 (OPLS-DA) 和多因素 logistics 回归分析，筛选风险因素，构建预后评分模型并验证。

结果 1 队列整体男性比例高于女性(85% vs 15%)，呈现明显的性别差异，肝硬化比例为 52.8%，HBsAg 阳性比例为 49.0%，诱因前四名是细菌感染、病毒再激活、饮酒和肝毒性药物。

2 ACLF 患者 TT 水平显著降低(1.59 \pm 1.69 vs 4.32 \pm 3.58, unit:ng/ml, p<0.001)，E2 水平显著升高(144.22 \pm 76.82 vs 73.15 \pm 73.60, unit:pg/ml, p<0.001)，水平变化 (Δ) 与病情严重程度 (器官衰竭数、病情评分) 显著相关。

3 低 TT 水平是 ACLF 患者 28 天死亡的独立风险因素(p<0.001)，预测 AUROC=0.726，界值=1.16ng/ml，KM 曲线比较 log-rank P<0.0001；

高 E2 水平是住院期间新发 ACLF 的独立风险因素(p<0.05)，预测 AUROC=0.695，界值=59.8 pg/ml，KM 曲线比较 log-rank P=0.0032。

4 综合 OPLS-DA 和多元 logistics 回归分析结果，血清睾酮 (TT)、凝血国际标准化时间比值 (INR)、年龄 (Age) 和血清总胆红素 (TBil) 对 ACLF 短期死亡率影响显著，据此建立涉及 TT 的预后模型 TATI，其对 ACLF 的 28 天死亡率有较好的预测效能 (AUROC=0.790)，与 CLIF-C ACLF 评分相当，并且不受肝硬化、失代偿影响，适用于各类 ACLF 亚型 (A、B 和 C 型)。

结论 ACLF 患者体内的性激素水平发生显著改变，且与病情严重程度密切相关。血清睾酮和 TATI 模型可用于预测 ACLF 短期死亡率，血清雌二醇可用于病情向 ACLF 进展的早期预警。

PO-010

Comprehensive transcriptome profiling of PBMCs identifies host immune dysfunction involved in HBV-ACLF outcomes

李君¹、Jiang Li²、Xin Chen³、Xi Liang⁴、Jing Jiang²、Lingling Yang²、Jiaojiao Xin²、Dongyan Shi²、Yingyan Lu⁵、Keke Ren²、Hozeifa Mohamed Hassan²、Jiangning Zhang⁶、Heng Yao²、Jiaqi Li²、Suwan Sun²、Beibei Guo²、Xingping Zhou²、Qun Cai²、Jiaxian Chen²

1. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine

2. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine

3. Institute of Pharmaceutical Biotechnology, Zhejiang University School of Medicine

4. Precision Medicine Center, Taizhou Central Hospital (Taizhou University Hospital)

5. Key laboratory of cancer prevention and therapy combining traditional Chinese and Western Medicine, Tongde Hospital of Zhejiang Province

6. The State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University

Objective Hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF) is a complex syndrome that causes acute liver injury and extra-hepatic organ failure with a great high short-term mortality. This study aims to identify the molecular basis underlying ACLF short-term (28 days) outcomes.

Methods A total of 330 subjects with HBV-ACLF (n=130), liver cirrhosis (LC, n=70), or chronic hepatitis B (CHB, n=70) and normal controls (NC, n=60) from a prospective multicenter cohort were studied, and 55 subjects (ACLF, n=20; LC, n=10; CHB, n=10; NC, n=15) were sequenced using peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). Multi-omics cross-validation network analysis of function synergy (MOCNAS) was used to elucidate the pathophysiology associated with short-term outcomes, and identify specific biomarkers.

Results Principal component analysis (PCA) of sample gene expression revealed that most of the ACLF-deceased (ACLF-D) patients clustered together and clearly separated from the ACLF-survived (ACLF-S), LC and CHB patients. Pairwise differential expression analysis (DEA) showed that compared to the LC and CHB groups, the ACLF-S group had 894 and 91 differential expressed genes (DEGs), respectively. And the numbers of DEGs were significantly increased when the ACLF-D group was compared to the LC (2,262 DEGs) and CHB (1,262 DEGs) groups. Most of the DEGs in ACLF-S were consistently differentially expressed in ACLF-D (77/91, 84.62%, when CHB as the control; 734/894, 82.10%, when LC as the control). The top 500 DEGs based on sliding window analysis showed that the level of biological process disruption in ACLF-D was much higher than that in ACLF-S, which was consistent with the end-stage clinical outcome of multiple organ failures. For example, the “2-oxoglutarate metabolic process” was shown in ACLF-D, which plays a role in detoxification of ammonia in the brain. And viral processes could be observed in the ACLF-D patients but not in the ACLF-S patients. Forty-nine candidate genes were identified by using DEA between ACLF-S and ACLF-D, which could be predictive of ACLF-D patients. External validation of the top four DEGs using quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) was consistent with the results of mRNA sequencing, confirming the results of transcriptomic analysis and suggesting that the above DEGs may be further explored as potential biomarkers for ACLF prognosis.

Conclusion The transcriptome characteristics of PBMCs were significantly altered in ACLF-D patients compared ACLF-S patients. This study reveals significant host immune responses against the acute exacerbation of HBV may be linked to ACLF short-term outcomes, which provides a novel insight into HBV-ACLF pathogenesis and treatment target to reduce the high mortality.

PO-011

Hepatitis B Virus PreS1 Promotes Hepatocellular Carcinoma Development by Activating GP73 to Repress the Innate Immune Response

刘龙¹、刘志新²

1. 湖北医药学院附属十堰市人民医院

2. 湖北医药学院

Objective About 350 million people worldwide are suffering from chronic hepatitis B virus infection and are at high risk of developing into fibrosis, cirrhosis and liver cancer (World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2017). Chronic HBV infection can easily lead to the occurrence of HCC (Arzumanyan et al. 2013), but the molecular mechanism of HBV infection-induced HCC is still not fully understood.

The occurrence of hepatocellular carcinoma is closely related to hepatitis B virus infection. During HBV infection or hepatocarcinogenesis, the concentration of serum Golgi protein 73 rises. Thus, the abnormal expression of GP73 protein in hepatocytes probably plays an important role in the development of HBV-related HCC

Methods Here, we identified that GP73 plays a role in promoting HCC development by repressing the host innate immune response, including examination of the clinical tissue by IHC, WB, and verified by in vivo determination.

In this study, we characterized the underlying role of HBV-induced GP73 in the regulation of HCC development.

Results We found that HBV-positive HCC tissues had higher levels of GP73 than control tissues. The forced expression of preS1 activated GP73 in primary human hepatocytes (PHHs) and hepatoma cells. More importantly, genetic overexpression of GP73 promoted the appearance and self-renewal in liver cancer stem cells (CSCs) and enhanced HepG2 and Huh7 cell tumorigenesis in nude mice. We further found that GP73 repressed the expression of NK- κ B, IFN- λ 1, IFN- β , TNF- α and IL-6. Accordingly, hepatitis B virus preS1 facilitates HCC development by activating GP73 to repress the host innate immune response.

Initially, we found that HBV-positive HCC tissues exhibited a significantly increased GP73 expression level. HBV surface antigen preS1 was sufficient to drive primary human hepatocytes and hepatoma cells to express GP73. Moreover, we found that GP73 facilitates HCC development in normal liver cells and hepatoma cells. We also found that the overexpression of preS1 increases GP73 expression to repress the host innate immune response in hepatocytes.

Conclusion Taken together, our results reveal that HBV surface antigen preS1 facilitates hepatocellular carcinoma development by activating GP73 to repress the host innate immune response. Initially, preS1 induces GP73 expression. Then, GP73 promotes HCC development by inhibiting the innate immune response through the NF- κ B signalling pathway. Accordingly, HBV may co-opt GP73 to maintain persistent infection by repressing cellular innate immunity through attenuating NF- κ B activity, leading to the occurrence of HCC. This study provides a new perspective for exploring the pathogenesis of HBV-related HCC. The results also provide preclinical support for PreS1 and GP73 as potential targets for HCC prevention or treatment.

PO-012

Topology analysis reveals hsa-miR-20a-5p and hsa-miR-340-5p as hub nodes of fibrogenesis regulatory network in hepatitis B virus related liver cirrhosis

姚恒¹、Jing Jiang¹、Jiaojiao Xin¹、Dongyan Shi¹、Hozeifa M. Hassan¹、Xi Liang²、Xin Chen³、Jun Li¹

1. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine

2. Taizhou Central Hospital (Taizhou University Hospital)

3. Institute of Pharmaceutical Biotechnology, Faculty of Medicine, Zhejiang University

Objective Hepatitis B virus (HBV) is one of the major risk factors of liver cirrhosis (LC). The pathophysiology of hepatitis B virus-related Liver Cirrhosis (HBV-LC) remains unclear and increasing evidence indicates that microRNA (miRNA)-mRNA regulation is involved in the disease progression of LC developed from patients with chronic hepatitis B (CHB). However, a comprehensive understanding of the miRNA-mRNA regulatory network in HBV-related LC is still absent. This study aims to elucidate potential miRNA-mRNA regulatory networks contributing to disease progression of HBV-related LC and identify critical molecules from the network.

Methods Thirty-four subjects (LC, n=9; chronic hepatitis B, n=13; normal controls, n=12) were enrolled prospectively from multiple centers. RNA sequencing and small-RNA sequencing of the peripheral blood mononuclear cells from all subjects were performed. Differential analysis was performed to identify the differentially expressed (DE) mRNAs and miRNAs. The known molecular interactions involving these miRNAs/mRNAs based on their mRNA/miRNA sites sequences matching scores were collected to construct a potential regulatory network of these DE-mRNAs/miRNAs. The most influencing mRNA/miRNA pairs were selected as hub nodes based on their topological attributes among the DE-mRNA/miRNA network. Then the hub nodes and their topological structures were analyzed to elucidate the key mRNA/miRNA interactions contributing to the disease progression. A synergetic functional analysis was then performed to elucidate the potential biological functions of these mRNA/miRNA interaction hubs. RNA-seq and RT-qPCR of the hub nodes miRNA and their targets mRNAs were performed for validation on macrophages and hepatic stellate cells in both control group cell lines and the cell lines treated with miRNA mimics and inhibitors of hsa-miR-20a-5p and hsa-miR-340-5p.

Results 3121 potential mRNA/miRNA targeting pairs were identified by targets matching between 442 DE-mRNAs and 158 DE-miRNAs from pair-wise comparisons of three clinical groups. 2076 liver-specific DE-mRNA/miRNA pairs were filtrated out by liver tissue atlas screening. The top 101 most influencing mRNA/miRNA pairs consisting of 4 miRNAs and 75 mRNAs were identified by network topology analysis. hsa-miR-20a-5p and has-miR-340-5p are the hub nodes of this core mRNA/miRNA regulatory network. Biological processes including cellular apoptosis, regulation of epithelia to mesenchymal transition (EMT), and regulation of immune response are shown associated with these two miRNAs and their potential targets in synergy functional analysis.

Conclusion This study highlights a novel mRNA/miRNA network topology analysis revealing hsa-miR-20a-5p and hsa-miR-340-5p as hub nodes in a mRNA/miRNA regulatory network participating in fibrogenesis in the disease progression of HBV-related liver cirrhosis collectively by regulating cellular apoptosis, EMT and immune reposes.

PO-013

Genetic variants in KIR/HLA-I genes are associated with the susceptibility to HCV infection in a high-risk Chinese population

邵建国²、沈超³、葛志军⁴、董晨⁵、汪春晖⁶、岳明¹

1. 南京医科大学第一附属医院（江苏省人民医院）
2. 南通市第三人民医院
3. 南京医科大学
4. 江苏大学附属宜兴医院
5. 苏州大学
6. 中国人民解放军东部战区疾控中心

Objective KIR/HLA-I signaling pathway influences innate immune response which is the first defense to hepatitis C virus (HCV) infection. The objective of this research was to explore whether genetic polymorphisms within the KIR/HLA-I signaling pathway genes were associated with outcomes of HCV infection in a high-risk Chinese population.

Methods In this case-control study, a total of 1902 subjects were consecutively recruited from 2008 to 2018, including 1153 drug users from two compulsory detoxification centers (Nanjing and Yixing) and 749 hemodialysis patients from nine hospital-based hemodialysis centers (Jiangsu). Candidate Tag SNPs of the KIR / HLA signaling pathway genes were selected by searching the NCBI dbSNP database (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) and the HaploReg database Version 4.1. Four single nucleotide polymorphisms (SNPs) of KIR/HLA-I signaling pathway genes (rs35440472, rs1130838, rs2524094 and rs2308557) were genotyped by TaqMan assay among drug users and hemodialysis (HD) patients including 1378 uninfected control cases, 307 subjects with spontaneous viral clearance and 217 patients with persistent HCV infection. The functions of SNPs in genes were predicted using the HaploReg database Version 4.1 and the SNPinfo Web Server. The RNAfold Web Server was applied to detect mRNA secondary structures. Moreover, the expression quantitative trait loci analysis was also explored through the Genotype-Tissue Expression database. The UCSC Genome Browser was used to assess the potential biological function. The data of the H3K4Me1 histone marker in 7 cell lines as well as HepG2 liver cell line from the Encyclopedia of DNA Elements.

Results After adjusting for gender, age, ALT, AST, IL28B-rs12979860, IL28B-rs8099917 and route of infection, the results of logistic regression analysis revealed that two SNPs (KIR2DS4-rs35440472 and HLA-C-rs1130838) were associated with susceptibility to HCV infection. Rs35440472-A mutant had an increased frequency in infected cases compared with G wild type (dominant model: adjusted OR = 1.562, 95% CI = 1.229-1.987, $P < 0.001$; recessive model: adjusted OR = 1.460, 95% CI = 1.108-1.924, $P = 0.007$; additive model: adjusted OR = 1.361, 95% CI = 1.165-1.589, $P < 0.001$). Compared with the subjects carrying rs1130838-GG genotype, the carriage of the AA genotype had a significantly increased risk of HCV infection (co-dominant model: adjusted OR = 2.134, 95% CI = 1.180-3.858, $P = 0.012$). The results remained significant after Bonferroni correction (0.05/4). The combined effects of KIR2DS4 rs35440472 and HLA-C rs1130838 on susceptibility to HCV infection were calculated by counting the number of their risk alleles (rs35440472-A and rs1130838-A) and risk genotypes (rs35440472-AA and rs1130838-AA), respectively. The combined effect of their risk alleles and risk genotypes (rs35440472-AA and rs1130838-AA) were linked to the increased risk of HCV infection in a locus-dosage manner (all $P_{trend} < 0.001$). The RNAfold web server showed the influence of this polymorphism site on the mRNA secondary structure. There was a difference in the lowest free energy between rs35440472-A and -G alleles (-10.70 vs. -11.70 kcal/mol). Furthermore, the eQTL analysis in the GTEx database manifested that gene expression of rs35440472-AA was lower than rs35440472-AG and GG in the liver tissue ($P < 0.001$). Based on the HaploReg

database, rs1130838 overlaps enhancer histone marks, DNase and PLZF Motifs. Besides, there are ten SNPs in linkage disequilibrium ($r^2 = 1.0$) with rs1130838 in the Asian population and the detailed information was presented in Table S3. According to the SNPinfo web server and UCSC, rs1130838 was predicted to have a splicing (ESE or ESS) function and located on the high peak of the histone H3 at lysine 4 (H3K4Me1) marker in 7 cell lines as well as HepG2 liver cell line from Encyclopedia of DNA Elements.

Conclusion In summary, our results revealed that polymorphisms within the KIR/HLA-I pathway genes are associated with HCV susceptibility in a high-risk Chinese population. KIR2DS4 rs35440472 and HLA-C rs1130838 might serve as potential biomarkers and own potential functions in the progression of HCV infection.

PO-014

Significant histologic changes are not rare in treatment-naive hepatitis B patients with normal ALT: A Meta-analysis

张驰、Hong Zhao、Gui-Qiang Wang
Peking University First Hospital

Objective Chronic hepatitis B (CHB) was the main cause of liver cancer. However, the most neglected group was treatment-naive chronic hepatitis B patients with normal ALT. People tended to subjectively assume that the liver lesions of these patients were not serious and did not need antiviral treatment. However, the truth was not as optimistic as we thought. We aimed to analyze the proportion of significant inflammation or fibrosis in aforementioned patients.

Methods Medline, Embase, and Cochrane Library were searched until January 10th 2020, to identify studies of these patients with liver biopsy. Double arcsine method was used to combine the proportion of significant inflammation or fibrosis. The I-squared was calculated to describe the percent of observed variation across studies caused by heterogeneity, with an I-squared of more than 75%, 25%–75%, less than 25% considered as high, moderate, and low heterogeneity, respectively. Heterogeneity was expected, so all analyses were performed with a random-effects model. Potential heterogeneity was explored by subgroup analysis and meta-regression. Outcome of interests included the proportion of significant inflammation or fibrosis and cirrhosis. The secondary outcome was to find the risk factors of significant histological changes.

Results Nineteen eligible studies, with 2771 participants, were included. The pooled proportion of moderate to severe inflammation was 35% (95% CI 27-43). In HBeAg positive group and HBeAg negative group was 34% (95% CI 19-50) and 32% (95% CI 21-43) respectively, the difference was not significant ($p=0.806$). The pooled proportion of significant fibrosis was 30% (95% CI 25-36), 27% (95% CI 18-36) in HBeAg positive group and 34% (95% CI 26-42) in HBeAg negative group, without statistically difference ($p=0.255$). The proportion of liver cirrhosis accounted for 3% (95% CI 1-5), and there was no significant difference between HBeAg positive and negative groups (2% [95% CI 1-4] vs. 3% [95% CI 0-8], $P=0.571$). In subgroup analysis, old age (vs. young [<40 years old], 44% vs. 26%, $p=0.012$) were significantly associated with higher fibrosis stage as well as cirrhosis (vs. young [<40 years old], 4.8% vs. 1.8%, $p<0.001$).

Conclusion In summary, significant histologic changes present in approximately one third of treatment-naive CHB patients with normal ALT levels, and about 3% patients even progressed to cirrhosis. It is worth noting that the proportion of significant fibrosis and cirrhosis in people over 40 years old are more than twice as high as those in younger people. The management of treatment naive CHB patients with normal ALT remained a challenge and required an individualized approach in addition to standardized paradigms recommended by current guidelines.

PO-015

国产和原研恩替卡韦治疗中国成人慢性乙型病毒性肝炎患者的短期疗效及安全性评估

庾琳、吴亚、景雪、黄仁刚、王蜀强、江南、杨兴祥
四川省医学科学院·四川省人民医院

目的 分析并比较国产和原研恩替卡韦（Entacvir, ETV）治疗中国成人慢性乙型病毒性肝炎（Chronic Hepatitis B, CHB）患者的短期临床疗效和安全性，为 CHB 患者选择抗病毒药物提供更多的临床依据。

方法 收集 2017 年 1 月至 2020 年 1 月初治并使用国产或原研恩替卡韦的中国成年慢性 HBV 感染者，检测患者基线、治疗 24 周以及治疗 48 周 HBV-DNA 水平、乙肝标志物、肝肾功、肝脏硬度等指标，抗病毒治疗 48 周采样高精度 HBVDNA 检测，完全病毒学应答为 HBVDNA $<2 \times 10^1$ IU/ml。记录治疗过程的不良事件和实验室异常，定量资料两组间比较用 t 检验，多组间的比较采用方差分析或 Kruskal Wallis 秩和检验；定性资料描述其频数与百分比，组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验。

结果 共有 405 例患者接受 ETV 抗病毒治疗，其中使用国产 ETV 215 例，原研 ETV 190 例进行抗病毒治疗，接受抗病毒治疗 48 周，共 12.8% (52/405) 患者达到高精度 HBVDNA TND（未检测到病毒），其中国产和原研 ETV 组达到 TND 占比分别为 10.2% (22/215) 和 15.8% (30/190)，原研 ETV 组高于国产 ETV 组，差异无统计学意义（ $p=0.095$ ）；治疗 48 周后共 82.2% (333/405) 达到完全病毒学应答，国产和原研 ETV 完全病毒学应答率分别为 84.7% (182/215) 和 79.5% (151/190)，原研 ETV 组完全病毒学应答率稍低于国产 ETV 组，差异无统计学意义（ $p=0.174$ ）。另外，HBeAg 阳性患者抗病毒治疗 24 周、48 周国产 ETV 组中 HBeAg 的阴转率分

别为 17.3% 及 27.6%；原研 ETV 组抗病毒治疗 24 周、48 周的 HBeAg 阴转率分别为 23.1% 及 34.6%，两组比较差异无统计学意义。基线 ALT 升高的患者，抗病毒治疗 48 周，国产 ETV 组 ALT 复常率为 84.0% (137/163)；原研 ETV 组 ALT 复常率 85.9% (140/163)。抗病毒治疗 48 周，国产 ETV 组肝脏硬度测定（liver stiffness measurement, LSM）由 7.13 ± 3.23 降至 5.65 ± 2.13 ， $p < 0.01$ ，原研 ETV 组 LSM 值由 7.66 ± 3.49 降至 5.92 ± 2.47 ， $p < 0.01$ ；而两组治疗前、治疗 48 周的 LSM 值及治疗前后的 LSM 差值对比，差异均无统计学意义。ETV 常见的不良反应主要包括乏力、恶心、头痛、皮疹、腹痛、腹泻等，随访过程中这些症状均较轻微，发生频率较低，且不需要停药、减量处理。没有发生因不良反应引起的严重不良事件、死亡或中止治疗的情况。分别比较两组患者治疗前后乳酸、肾小球滤过率、血肌酐、血磷及肌酸激酶等指标，差异均无统计学意义。

结论 国产恩替卡韦和原研恩替卡韦对比抗病毒治疗短期（48 周）临床疗效，在完全病毒学应答率、ALT 复常率、HBeAg 阴转率和 LSM 差值方面，疗效相似。国产恩替卡韦和原研恩替卡韦抗病毒治疗过程中安全性良好。

PO-016

一例无症状青年患者的巨大天冬氨酸氨基转移酶血症的诊治

吴东波、唐红
四川大学华西医院

目的 背景：肝功酶学指标的升高，如丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)，常提示存在肝损伤。然而，巨大天冬氨酸氨基转移酶(Macro-AST)是一种典型的巨酶形式，通常认为是一种良性疾病，而临床医生如果不认识，容易将其误诊为其他疾病。

方法 采用了聚乙二醇(PEG)沉淀试验进行检测。

结果 病例介绍：我们报告了一例孤立性 AST 升高超过 10 年的 37 岁青年男性。通过实验室检查，该患者排除了肝脏或其他相关代谢疾病，肝脏病理组织学显示肝脏组织结构基本正常，可见<5%的脂肪变，没有明显的肝纤维化。既往有研究提示谷草转氨酶 1 (GOT1) 基因可能对 AST 活性有影响，但我们的病人 GOT1 基因测序未见阳性突变位点。我们进一步采用了聚乙二醇(PEG)沉淀试验进行检测。在聚乙二醇与血清沉淀后患者的 AST 水平从 364.7 U/L 下降到 282 U/L，测定聚乙二醇沉淀活性(PPA)为 84.56% (阳性 PPA 阈值为 73%)。既往有研究发现 4 度冻存血样后 AST 检测值可能下降，但是本次研究中 4 度冻存后患者及 6 个不同 AST 水平的对照样本 AST 的检测在 1 周内均未见明显变化。通过临床特点、肝脏组织学及聚乙二醇沉淀试验的综合分析，最终患者诊断为 Macro-AST。

结论 结论：临床工作中如有单独 AST 升高的患者，在排除其他疾病后，应考虑到 Macro-AST 的可能，并进一步进行 PEG 沉淀试验以明确诊断。通过早期识别 Macro-AST，可以避免反复或侵入性的检查，减少误诊率。

PO-017

以索非布韦为基础的 DAA 治疗失代偿期丙肝肝硬化的疗效及安全性

张文彦、汤珊、梅婷婷、刘雅立、张晶、于海滨
首都医科大学附属北京佑安医院

目的 在慢性丙型肝炎所致的失代偿期肝硬化患者中，基于索非布韦(Sofosbuvir)的口服直接抗病毒药物(DAA)被广泛的应用，但是疗效和安全性存在争议。因此我们进行了荟萃分析，以评价其对失代偿期丙肝肝硬化的疗效及安全性。

方法 检索 MEDLINE、PubMed、EMBASE 数据库，检索时间为 2010 年 10 月到 2020 年 10 月，选择以索非布韦(SOF)为基础的 DAA 药物治疗失代偿期丙肝肝硬化患者的研究，前瞻性和回顾性研究均被纳入了，并对疗效的有效性及其安全性进行分析；有效性分析使用合并的 SVR12/24，安全性分析包括不良事件(AE)、严重不良事件(SAE)、HCC 和死亡的发生率。

结果 我们最终共纳入了 33 项研究，共包括 5302 例失代偿期丙肝肝硬化患者，其合并 SVR12/24 为 85.1% (95%CI: 82.8%-87.3%)；疗效性亚组分析显示与 SOF 联合其它 DAA 药物的方案如 SOF/LDV±RBV(86.3%,95%CI 84.6%-87.8%)、SOF/DCV±RBV(82.4% ,95%CI 78.2%-86.2%)相比，联合治疗方案 SOF/VEL±RBV(91.0%,95%CI 87.7%-93.9%)治疗效果较好，三者之间差异有统计学意义 (p=0.0023)；安全性分析示基于 SOF 的 DAA 治疗方案其合并 AE 的发生率为 69.0% (95%CI 48.6%-86.2%)、合并 SAE 的发生率为 16.2% (95%CI 为 10.8%-22.4%)，

HCC 和死亡的合并发生率分别为为 3.1% (95%CI: 1.5%-5.0%) 和 4.6% (95%CI: 3.1%-6.3%)。

结论 综上所述, 基于 SOF 的 DAA 治疗方案对慢性丙型肝炎相关的失代偿期肝硬化患者, 特别是 SOF / VEL±RBV 的治疗方案显示出积极的疗效, 但 AE 的发生率较高, 尤其是在接受基于 SOF 的 DAA 治疗方案中加用利巴韦林, 这一结论需要更多的研究来支持。

PO-018

吡啶丙酸 (IPA) 对四氯化碳 (CCl₄) 诱导的小鼠肝纤维化的作用及机制研究

刘菲¹、孙长峰^{1,2,3}、陈远芳¹、杜菲¹、杨玉香¹、吴刚^{1,2,3}

1. 西南医科大学附属医院感染科

2. 西南医科大学附属医院结核科

3. 西南医科大学附属医院感染与免疫实验室

目的 肝纤维化是各种慢性肝病 (CLD) 的共同病理过程, 可进一步发展为肝硬化甚至肝癌, 是决定临床预后的关键性因素。吡啶丙酸 (IPA) 是肠道共生菌群产生的一种色氨酸代谢衍生物, 被发现具有抗氧化、抗炎、抗癌和维持肠道稳态的作用。最新研究表明, IPA 可下调肝纤维化相关基因, 有效预防高脂饮食 (HFD) 诱发的非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 大鼠的肝纤维化。但目前尚未在其他肝纤维化模型上验证 IPA 对肝纤维化的作用。本研究在首次在四氯化碳 (CCl₄) 诱导的肝纤维化小鼠模型上探讨 IPA 对肝纤维化的作用及机制, 不仅能丰富 IPA 的生物学功能, 还能为肝纤维化预防及抗纤维化治疗方面提供新的理论及实验依据。

方法 以雄性 C57BL/6 小鼠为研究对象, 肝纤维化模型通过腹腔注射 CCl₄ 构建。IPA 干预采用 IPA 溶液 (20mg/kg/日) 灌胃。随机将小鼠分为: 正常对照组, IPA 对照组, CCl₄ 模型组和 IPA 干预组。通过血清 ALT、AST、总胆红素 (TBIL)、总胆汁酸 (TBA) 水平评估肝损伤, 采用苏木精-尹红 (H&E) 和 Masson 染色评估肝组织的病理学改变和纤维化情况。采用 ELISA 法及定量实时聚合酶链反应 (qPCR) 检测肝组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10 水平评估肝脏中的炎症反应。采用 MDA, GSH, GSH-PX, SOD 和 CAT 试剂盒检测肝组织中相应指标的表达式评估肝脏的氧化应激水平。TUNEL 分析检测肝细胞凋亡。通过 qPCR 检测肝组织 α -SMA、Collagen I、TIMP1、MMP2、TGF- β 1、Smad3 mRNA 表达水平。蛋白质印迹 (WB) 和免疫组化染色检测肝组织中 TIMP1、MMP2、TGF- β 1、P-Smad2/3 的蛋白表达水平。采用 16sRNA 测序分析肠道菌群结构。用 SPSS25.0 软件对数据进行统计分析, 统计方法采用 t 检验和方差分析。

结果 1. 8 周后成功构建小鼠肝纤维化模型, IPA 干预会升高血清 ALT、AST、TBA、TBIL 水平, 加重肝细胞坏死及细胞外基质 (ECM) 沉积, 仅予以 IPA 灌胃对肝损伤及纤维化形成无影响, 这说明 IPA 溶液无肝毒性, 但会加重 CCl₄ 诱导的小鼠肝损伤及纤维化形成。2. IPA 干预会加重 CCl₄ 诱导的炎症反应。3. IPA 干预对 CCl₄ 诱导的肝脏氧化应激损伤无明显影响。4. IPA 会加重 CCl₄ 诱导的凋亡。5. IPA 通过促进肝星状细胞 (HSCs) 的活化加重 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化。6. IPA 加重 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化与 TGF- β 1/Smads 信号通路的激活相关。7. IPA 干预会影响肠道内的微生物结构。

结论 IPA 通过激活 HSCs 和 TGF- β 1/ Smads 信号通路加剧了 CCl₄ 诱导的肝损伤和纤维化。IPA 加重了 CCl₄ 诱导的小鼠肝脏炎症和肝细胞凋亡, 但暂未发现 IPA 对 CCl₄ 引起的肝脏脂质过氧化的影响。此外, IPA 干预会影响肠道菌群的结构。

书面交流

PU-001

Alterations of hepatitis B virus load in hepatocellular carcinoma patients treated with anti-programmed cell death-1 immunotherapy

郑杏容¹、彭建新²、刘波¹、钟崇³、李强⁴、吴和维¹、练韵文¹、陈希瑶¹、朱康顺⁵、彭亮¹、谢婵¹

1. 中山大学附属第三医院

2. 广东省中医院

3. 广州中医药大学附属第一医院

4. 暨南大学附属第一医院

5. 广州医科大学附属第二医院

Objective Immunotherapy with anti-programmed cell death-1 (anti-PD-1) immune checkpoint inhibitors (ICIs) has been efficacious for the treatment of advanced hepatocellular carcinomas (aHCC). However, the dynamic changes in hepatitis B virus (HBV) load and the potential risk factor of HBV reactivation (HBVr) with anti-PD-1 therapy in HCC patients still need to be deciphered.

Methods This retrospective, multicenter cohort study evaluated 683 cancer patients undergoing anti-PD-1 treatment between July 2018 to September 2020, of which, 265 HBV-related HCC patients were finally enrolled who had detailed demographic and laboratory results before and after immunotherapy. Data for HBV viral load and HBVr as the primary endpoint were documented. Clinical data including age, gender, antiviral therapy, history of alcoholism, liver cirrhosis, HBeAg status, baseline HBVDNA levels, and anti-PD-1 therapy course were analyzed to determine the potential risk factors for HBVr.

Results In total, 265 eligible HBV-related HCC patients were enrolled in this study, of which, 237 (89.4%) were males. The median age of the study participants was 50 years (50.87±11.82). Fifty-one patients (19.2%) had HBVDNA flares, of which, 48 patients (94.1%) were treated with nucleos(t)ide analogs (NUCs). The remaining patients had undetectable or decreased HBVDNA levels during anti-PD-1 therapy. Sixteen patients (6.0%), of which, eight patients had a baseline HBVDNA level above 1000 IU/ml developed HBVr, which manifested 85 days after treatment commencement. The median HBV DNA levels were 2.56×10^4 IU/mL (range, 2.04×10^2 - 3.28×10^5 IU/mL) for patients who had reactivated virus. Fourteen patients were administered NUCs during anti-PD-1 treatment, while two patients did not. Six patients saw a reduction in HBVDNA levels within months after constant surveillance, while the other patients were not regularly monitored for HBVDNA levels. One patient experienced immune-related hepatitis as well as HBVr, and six patients died due to tumor progression without HBVr-related adverse events. Age (< 50 years) was the only significant risk factor for HBVr (odds ratio, 3.02; 95% CI, 1.02-8.94; p = 0.038). In addition, younger patients tended to have higher rates of HBVDNA flares, seropositive hepatitis e antigen (HBeAg), high levels of baseline alpha-fetoprotein (AFP), vascular invasion, and advanced tumor stage.

Conclusion Alternations in HBV viral load were diverse and HBVr could manifest in a subgroup of HBV-related HCC patients even when administered NUCs during anti-PD-1 treatment. Age was a potential predictor for HBVr. Close monitoring of HBV viral load and diligent follow-ups are strongly recommended for the early detection of elevation in HBVDNA.

PU-002

TMEM2 binds to CSK23 to inhibit HBV infection via activation of the JAK/STAT pathway

周虎、朱翔、彭亮
中山大学附属第三医院

Objective HBV infection represents a global public health challenge, especially in Southeast Asia where HBV infections are prevalent and the public health system is heavily burdened. We have previously demonstrated that TMEM2 inhibits HBV infection in HepG2 cells, but the exact mechanism is not clear. This study aims to explore the cellular mechanism of TMEM2 activating JAK-STAT pathway to inhibit HBV infection of HepG2.

Methods TMEM2-interacting proteins in HepG2 cells were collected by Co-Immunoprecipitation (Co-IP) and identified by Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). By analyzing the location and function of the collected protein, explore the target protein that may be combined with TMEM2 to inhibit the process of HBV infection. Levels of casein kinase 2 subunit $\alpha 3$ (CSK23) in HepG2 cells were found to be inhibited or overexpressed using siRNAs and pcDNA3.1-CSK23, respectively. The effect of CSK23 expression on cell proliferation was analyzed using MTS, and the indexes related to HBV infection, cccDNA and HBcAg, were measured using ddPCR analysis and IHC detection. Western blotting was also used to determine whether TMEM2-regulated CSK23 expression and HBV infection were affected by JAK-STAT signaling.

Results Co-IP and mass spectrometry results showed that CSK23 interacts with TMEM2. Moreover, overexpression of CSK23 significantly inhibited cell proliferation, while inhibition of CSK23 promoted proliferation of HepG2 cells. In addition, overexpression of CSK23 was observed to significantly enhance HBV infection, while siRNA knockdown of CSK23 inhibited HBV infection. Notably, overexpression of TMEM2 could reverse the inhibitory effect of overexpression of CSK23 on the JAK-STAT signaling pathway, while IHC detection and ddPCR analysis showed that overexpression of TMEM2 could reverse the increase of HBcAg and cccDNA after overexpression of CSK23. What's more, Ruxolitinib, an inhibitor of JAK-STAT signaling pathway, could reverse the antagonistic effect of TMEM2 on CSK23 promoting HBV infection in HepG2 cells. Further mechanistic analyses have revealed that TMEM2 could antagonize the effects of CSK23 on cell proliferation and HBV infection via JAK-STAT pathway activation.

Conclusion In this study, we, for the first time, report that CSK23 is a regulatory protein of TMEM2 function. We also clarified that CSK23 interacted with TMEM2 and has opposite effects on HBV infection and the inhibition of JAK-STAT pathway, which are rescued by overexpression of TMEM2. CSK23 represents one mechanism by which TMEM2 functions in antiviral processes. Our results provide a possible explanation for the antiviral effect of TMEM2. TMEM2 has been determined to bind to CSK23 to inhibit HBV infection via activation of the JAK-STAT pathway.

PU-003

唾液乳杆菌 LI01 预防大鼠急性肝损伤模型中铁死亡发生的机制研究

袁音¹、倪硕²、诸葛傲翔¹、李博¹、李兰娟¹

1. 浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室
2. 复旦大学附属浦东医院(上海市浦东医院)

目的 研究唾液乳杆菌 LI01 对大鼠急性肝损伤模型中铁死亡发生的预防作用及机制研究。

方法 雄性 SD 大鼠随机分为三组，分别为阴性对照组 (n=6)、阳性对照组 (n=6) 和治疗组 (n=6)，阴性对照组和阳性对照组每天予 1ml 生理盐水灌胃，治疗组每天予唾液乳杆菌 LI01 2×10^8 CFU 灌胃，干预 7 天。在第 8 天时阳性对照组和治疗组大鼠腹腔注射 D-半乳糖胺溶液 (1100mg/kg) 诱导急性肝损伤模型，阴性对照组注射等量生理盐水。记录大鼠体重变化；考察大鼠血液肝功能变化、肝组织内 TNF- α 、IL-10、M-CSF 等炎症因子水平及 SLC7A11、GPX4 等铁死亡相关蛋白水平；组织病理和免疫荧光法观察肝组织病变；粪便 16s 测序观察大鼠肠道菌群变化。

结果 与阴性对照组比，阳性对照组和治疗组的 ALT、AST、TB 等肝功能指标显著上升，但治疗组肝功能上升程度较小，与阳性对照组相比具有显著差异；肝脏 HE 染色结果显示，阳性对照组肝组织内可见中性粒细胞浸润，肝组织 TNF- α 、IL-10、M-CSF 等炎症因子水平显著升高，但阴性对照组及治疗组大鼠肝组织内未见明显炎性细胞浸润，且炎症因子水平无显著变化；此外，阳性对照组大鼠肝组织中 SLC7A11、GPX4 等铁死亡相关蛋白显著升高，治疗组降低；粪便 16s 测序结果显示，急性肝损伤可诱导大鼠肠道菌群失衡，而唾液乳杆菌 LI01 干预下这种肠道菌群失衡得到了显著改善。

结论 唾液乳杆菌 LI01 能作用于肠道菌群，降低肝组织内炎症因子表达和组织内炎性细胞浸润，改善肠道微生态，从而达到预防、缓解干细胞铁死亡的作用。

PU-004

青春双歧杆菌 CGMCC 15058 抑制肝细胞铁死亡发生的机制研究

倪硕¹、袁音²、禹宝庆¹

1. 复旦大学附属浦东医院(上海市浦东医院)
2. 浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室

目的 研究青春双歧杆菌 CGMCC 15058 对肝细胞铁死亡发生的抑制作用及机制研究。

方法 雄性 SD 大鼠随机分为三组，分别为对照组 (n=6)、模型组 (n=6) 和治疗组 (n=6)。对照组和模型组每天给予 1ml 生理盐水灌胃，治疗组每天予青春双歧杆菌 CGMCC 15058 2×10^8 CFU 灌胃，干预 7 天。在第 8 天时模型组和治疗组大鼠腹腔注射 Erastin 诱导急性肝细胞铁死亡模型，同时对照组注射等量生理盐水。每天记录大鼠体重变化；考察大鼠血液肝功能变化、肝组织内 TNF- α 、IL-10、M-CSF 等炎症因子水平并且测定肝组织内 SLC7A11、GPX4 等铁死亡相关蛋白水平；组织病理和免疫荧光法观察肝组织病变；粪便 16s 测序观察大鼠肠道菌群变化。

结果 模型组和治疗组的 ALT、AST、TB 等肝功能指标显著上升，但治疗组肝功能上升程度较小，与模型组相比具有显著差异；模型组大鼠肝组织中 TNF- α 、IL-10、M-CSF 等炎症因子水平显著升高，但对照组及治疗组大鼠肝组织内未见明显炎症因子升高；模型组大鼠肝组织 SLC7A11、

GPX4 等铁死亡相关蛋白显著升高，治疗组降低；免疫荧光结果显示，模型组肝细胞出现明显脂质过氧化及 ROS 积累，治疗组无显著脂质过氧化；粪便 16s 测序结果显示，急性肝损伤可诱导大鼠肠道菌群失衡，而青春双歧杆菌 CGMCC 15058 干预下这种肠道菌群失衡得到了显著改善。

结论 青春双歧杆菌 CGMCC 15058 能作用于肠道菌群，改善肠道微生态，降低铁死亡相关蛋白表达，从而达到抑制、缓解肝细胞发生铁死亡的作用。

PU-005

慢性丙型肝炎的抗病毒治疗研究进展

张幸¹、刘亚昕²

1. 昆明市第一人民医院甘美医院

2. 昆明市第二人民医院

目的 研究表明，我国的肝炎病人数量与日俱增，病毒性肝炎俨然已经成为关系国民健康的重大问题。其中，慢性丙型肝炎的发病率正在逐年增加，同时慢性丙型肝炎的抗病毒治疗也在不断更新。目前我院最常用的是“吉三代”抗病毒治疗，“丙通沙（索磷布韦/维帕他韦片 400mg/100mg，不含蛋白酶抑制剂）”，即 NS5A 抑制药维帕他韦和 NS5B 抑制药索磷布韦组成的泛基因型的复合片剂，同时，“吉四代（沃士韦，含蛋白酶抑制剂）”也在进一步普及中。本文通过查找中英文数据库中的相关文献，例如 CNKI，维普，pubmed 等，对慢性丙型肝炎的抗病毒治疗做一综述，旨在为广大医务人员提供慢性丙型肝炎的治疗领域的新进展，同时也希望引起大众对于病毒性肝炎的重视，早日就医，呵护肝脏健康。

方法 本文收集在我院确诊为慢性丙型肝炎的患者临床资料，进行回顾性分析，包括患者的流行病学特点、临床表现、病毒学、影像学、治疗经过、不同治疗方案对比、转归、预后等。

结果 本研究简述近些年在慢性丙型肝炎的抗病毒治疗中的相关进展，尤其以 DAAs 药物为主。其中索磷布韦（sofosbuvir, SOF）是 NS5B 核苷酸类似物聚合酶抑制剂，它在很多方面弥补了经典 PR 方案的不足，使得 HCV 感染者的 SVR 率大幅提高，缩短了总疗程，同时，与过去的注射给药不同，它的口服给药模式极大方便了患者的用药，还有其良好的耐受性使得患者的依从性明显提高，副作用较传统的 PR 方案明显减少。“吉四代（沃士韦，含蛋白酶抑制剂）”也将逐渐应用于临床，用于治疗没有肝硬化（肝脏疾病）或有轻微肝硬化的基因型 1-6 的丙肝成年患者。

结论 慢性丙型肝炎的抗病毒治疗从刚开始的单独干扰素治疗方案，到干扰素和利巴韦林联合使用方案，再到 DAAs 加干扰素联合利巴韦林方案，最后到现在的全口服 DAAs 时代，经历了一个很长的过程。在这个过程中，丙肝的持续病毒应答率得到很大的提高。DAAs 不良反应小、禁忌证少，而且疗程短，患者获得持续病毒学应答（SVR）率接近 100%，这些改进都使得丙肝的治愈更成为可能。丙肝也不再是缩短患者寿命、降低生活质量的可怕疾病。世界卫生组织呼吁所有国家共同努力，到 2030 年消除病毒性肝炎这一公共卫生威胁。

PU-006

Title: Multiplex Immunoassay of Cytokines for the Short-Term Prognosis Predictive Value of Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure

郑永园¹、Genglin Zhang¹、Lina Wu¹、Jing Xiong²、Lu Wang²、Xuejun Li²、Jianguo Li²、Chan Xie²、Liang Peng²

1. The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University

2. Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University

Objective Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a distinct clinical syndrome characterized by liver failure due to acute hepatic injury and underlying chronic liver disease with high 28-day mortality. Since the systemic inflammation response (SIRS) has been found to be associated with disease progression and mortality in patients with hepatitis B virus (HBV)-related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF), the objective of this study was to detect inflammatory factors in ACLF patients by a Luminex-based multiplex immunoassay system for high throughput screening of the cytokine with the most prognostic value.

Methods 40 patients with HBV-ACLF were enrolled, while 30 patients with chronic hepatitis B (CHB) and 25 healthy volunteers as normal controls (NC) during the same period were recruited as controls. Luminex-based multiplex immunoassay technology was used to determine the concentrations of 48 cytokines in total at once in serum samples from three groups. Then, specific inflammatory factors of ACLF were determined compared with CHB group and HC group and were further analyzed with the prognostic outcome. After that, the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was applied to evaluate the prognostic prediction accuracy. Besides, Kaplan–Meier curves was used to analyze survival, while the Cox regression analysis to determine the mortality predictors.

Results The level of IL-6, IL-10, IL-15, IL-18, M-CSF, IP-10 and CXCL9 were significantly higher in patients with HBV-ACLF than in either patients with CHB or NC subjects, while the level of EGF, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, MDC and sCD40L were significantly lower (Figure 1). The concentrations of IL-6, CXCL9, and IL-15 was higher in non-surviving patients with HBV-ACLF than in surviving patients while MDC was lower. Increased serum IL-6 was positively correlated with disease severity (Figure 2). The ROC curve analysis showed that IL-6 and CXCL9 accurately predicted 90-day survival in patients with HBV-ACLF, with an accuracy equivalent to those of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD), MELD-Na (Table 1). Kaplan–Meier analysis showed an association between the increase in serum concentration of IL-6 as well as CXCL9 and poor overall survival in patients with HBV-ACLF (Figure 3). Moreover, the multivariate Cox regression analysis showed that only serum IL-6 was an independent predictor of overall survival in patients with HBV-ACLF (Table 2).

Conclusion Although HBV-related ACLF patients have significantly increased serum levels of multiple cytokines, only IL-6 is preferentially enriched in patients with HBV-ACLF and that this increase positively correlates with disease severity. An increased serum level of IL-6 could be an independent predictor of mortality in patients with HBV-ACLF.

PU-007

慢加急性肝衰竭患者血清可能通过削弱间充质干细胞的免疫抑制功能降低细胞移植效率

郑永园、朱姝、郑杏容、许文雄、李学俊、李建国、高志良、谢婵、彭亮
中山大学附属第三医院

目的 间充质干细胞 (MSCs) 治疗慢加急性肝衰竭 (ACLF) 的安全性及有效性已经在多项动物实验和临床研究中得到证实。然而，慢加急性肝衰竭病理微环境对间充质干细胞的影响却少有研究。本研究目的是探究间充质干细胞处于慢加急性肝衰竭血清环境下功能特性的变化及其相关机制。

方法 在 ACLF 患者和健康志愿者的血清浓度分别为 10%，30% 和 50% 的情况下培养 MSCs。之后，我们在显微镜下观察 MSCs 的细胞形态，并检测其表型，增殖，凋亡及免疫调节功能的变化。随后，我们采用 mRNA 测序技术分析参与 MSCs 功能改变的核心分子和机制通路。

结果 在 ACLF 血清环境下，MSCs 形态发生显著改变，但表型没有变化(Figure1)。此外，间充质干细胞增殖活性减弱，细胞凋亡率略有增加(Figure2)。最重要的是，MSCs 的免疫抑制功能在 10% 的低浓度血清环境中得到增强，但在 50% 的高浓度血清环境中却转变为促炎反应(Figure3)。mRNA 测序分析结果表明 10% 的 ACLF 血清浓度介导 PI3K-Akt 途径增强 MSCs 的抗炎作用(Figure4 A)，而 50% 的 ACLF 血清浓度通过影响细胞周期促进 MSC 转化为促炎作用(Figure4 B)。

结论 50% 的血清浓度更接近与人体内环境，这意味着直接外周血静脉输注 MSCs 可能会降低细胞移植效果。联合血浆置换或双重血浆分子吸附系统 (DPMAS) 以减少血清中的有害物质可能促进 MSCs 发挥更强的抗炎作用。

PU-008

乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者的自然杀伤细胞亚群及功能变化

李华杰¹、徐若男²、王福生²

1. 北京大学三〇二临床医学院

2. 解放军总医院第五医学中心感染病医学部

目的 研究乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭 (HBV-ACLF) 患者的自然杀伤细胞 (NK) 亚群和功能方面的变化，以及与疾病进展的关系。

方法 入组 28 例 HBV-ACLF 患者，28 例健康者作为对照。收集并记录 ACLF 组的人口学资料、实验室指标、临床并发症、预后结局、MELD 评分等数据。留取静脉肝素锂抗凝血，密度梯度离心法分离外周血单个核淋巴细胞 (PBMC)，用流式细胞仪检测外周血 NK 细胞表型 (CD3/ CD16/ CD56)，PBMC 细胞经 PHA 刺激 20h 后检测细胞因子 (IFN- γ / GM-CSF) 分泌水平。统计学采用两独立样本秩和检验，相关性分析采用 spearman 相关分析。

结果 ACLF 组与健康对照组相比，NK 细胞及其亚群的绝对计数显著降低。根据 CD56 表达水平将 NK 分为 bright 和 dim 两个亚群，ACLF 组的 NK 细胞和 CD56^{dim}% 比对照组显著降低，而 CD56^{bright}% 显著升高。

通过 28 天死亡率将 ACLF 组分为死亡组和生存组，其中 ACLF 死亡组 CD56^{dim}% 也比存活组显著降低，但 CD56^{bright}% 显著升高。ACLF 患者的 MELD 评分与 NK 细胞的比例与数量有相关性，MELD 评分与 NK 细胞比例、数量和 CD56^{dim}% 成负相关，与 CD56^{bright}% 成正相关。

与对照组相比, ACLF 组 NK 细胞分泌 IFN- γ 的能力无差异, 但 ACLF 组 CD56^{dim} 群分泌 IFN- γ 的能力显著降低, 而 CD56^{bright} 群分泌显著升高。将 ACLF 组进一步分为感染非感染组, 死亡存活组后, 组间均无差异。

ACLF 组的 NK 细胞分泌 GM-CSF% 比对照组显著增加, 但亚群 CD56^{dim} 群分泌比对照组显著下降, 而 CD56^{bright} 群分泌显著增加。将 ACLF 组分为感染非感染组, 死亡存活组后, GM-CSF% 在感染组及死亡组中表达更高。且感染组 GM-CSF% 与 MELD 评分正相关。ACLF 组的中性粒细胞数量和百分比在死亡组中表达更高, 其中百分比与 GM-CSF% 正相关。

结论 ACLF 患者的 NK 细胞数量和比例减少, 其中以其 CD56^{dim} 亚群减少为主, 同时该亚群细胞分泌功能也显著降低, 且 GM-CSF 分泌与中性粒细胞和 MELD 评分升高相关。

PU-009

瘦素基因缺乏加重 LPS 诱导的小鼠内毒素血症

李圣洁

浙江大学医学院附属第一医院

目的 内毒素血症是由于细菌释放出大量内毒素至血液, 或输入大量内毒素污染的液体而引起的一种病理生理表现, 通常导致致死性感染性休克、多器官功能衰竭、弥漫性血管内凝血等, 病死率极高, 这给临床治疗带来了相当大的挑战。近年来, 肥胖人群日益增多, 且许多研究表明肥胖会增加心血管疾病、消化系统疾病等风险。本次研究的目的是探索瘦素基因缺乏的小鼠肥胖模型 (ob/ob) 中 LPS 诱导的内毒素血症是否具有加重作用及其具体机制。

方法 将 24 只 6 周龄的 ob/ob 及 24 只同窝的 6 周龄 wt 对照小鼠随机分为 4 组, 分别为 ob/ob+正常组和 ob/ob+LPS 造模组, wt+正常组和 wt+LPS 造模组。经过 1 周适应性喂养后, LPS 造模组与正常组分别予 15mg/kg 剂量 LPS 溶液或等量生理盐水腹腔注射, 6 小时后收集小鼠血液、肝脏、回肠和粪便并评估肝脏损伤程度, 炎症情况, 肠道屏障改变, 分析肠道微生物组和代谢组。

结果 与 wt 小鼠相比, ob/ob 小鼠中 LPS 造模的小鼠的血清 ALT、AST 升高, 且肝脏和肠道的组织损伤更严重, 炎症因子 IFN- γ 、IL-1 β 、IL-5、IL-10、IL-17a 水平明显升高, 肠道紧密连接蛋白水平下降。此外, ob/ob 基因还加重了 LPS 导致的肠道微生物群失调, 表现为肠道中有益菌丰度减少, 有害菌丰度增加, 肠道代谢功能进一步失调。

结论 研究结果表明瘦素基因缺乏 (ob/ob) 通过减弱肠屏障功能, 加重炎症及肝细胞损伤对 LPS 引起的内毒素血症有加重作用, 这些加重作用可能是由于瘦素基因缺乏引起的肠道菌群结构及其代谢功能的改变, 研究结果部分阐述了脓毒血症与肥胖的关系, 从而为脓毒血症的预防提供了新的见解。

PU-010

阿克曼菌和奥贝胆酸联用对小鼠非酒精性脂肪性肝病的预防治疗作用研究

诸葛傲翔、李兰娟

浙江大学医学院附属第一医院

目的 研究阿克曼菌 ATCC BAA-835 和胆汁酸受体激动剂 INT-747 联用对非酒精性脂肪性肝病大鼠

的预防治疗作用及相关机制。

方法 6周龄的雄性 C57BL/6 小鼠随机分为阳性对照组（WD 组）、阴性对照组（ND 组）、WD+AKK 组（WA 组）、WD+AKK+OCA 组（WAO 组），每组 10 只。WD 组、WD+AKK、WD+AKK+OCA 组每日喂食高脂高热量的饲料，饮用水中添加终浓度为 42g/L 的果糖，共 4 周，构建非酒精性肝病模型。CD 组每日喂食正常饮食。WD+AKK 组和 WD+AKK+OCA 组每日按 AKK 菌 3×10^9 CFU 灌胃（200 μ l 生理盐水重悬），此外 WD+AKK+OCA 组予 6 g/L 的 INT-747 灌胃（0.5%羧甲基纤维素钠重悬），对照组予 200 μ l 生理盐水灌胃，共干预 4 周。记录每周体重变化与热量摄入量；生化检测考察小鼠外周血肝功能及胰岛素抵抗情况；RT-qPCR 评价肝、结肠组织中 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子和胆汁酸通路相关 FXR 及 SHP 基因的表达情况；Western-blot 评估 GPR41、GPR43 等脂肪酸受体的表达情况；Elisa 法定量血液中 FFA、GLP-1 等血脂相关指标及 LBP 蛋白的含量；组织病理评价肝脏及结肠组织的损伤及纤维化程度；代谢组学分析小鼠粪便中代谢产物的组成。

结果 与 CD 组相比，WD 组小鼠每周体重增量、BMI、食物摄入量均明显增加；肝功能指标 ALT、AST 升高，胰岛素抵抗增加，促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 表达升高；脂肪酸受体 GPR41、GPR43 表达降低，FXR 及 SHP 表达降低，血液中 FFA、GLP-1、LBP 含量升高；肝脏 HE 染色显示脂肪变性增加，有炎症细胞浸润，纤维化程度高。相比 WD 组，WA 组小鼠体重明显降低，肝酶指标与胰岛素抵抗下降，肝脏中 TNF- α 与 IL-1 β 等炎症因子表达减少，血液中 FFA、GLP-1 含量降低，HE 染色显示有更完整的肝细胞结构，肝脂肪变性、纤维化与炎症减少，代谢产物中短链脂肪酸特别是丁酸含量增加，差异均具有统计学意义。WAO 组相比 WA 组在体重和能量摄取方面无明显差异，但显著降低了胰岛素抵抗，改善了肠粘膜屏障功能，血液中 LBP 含量减少，同时促进了胆汁酸循环，粪便代谢组学显示有更高的丁酸水平。

结论 阿克曼菌 ATCC BAA-835 与胆汁酸受体激动剂 INT-747 的联用能有效改善非酒精性脂肪性肝病小鼠的胰岛素抵抗及非酒精性肝炎，延缓肝脏纤维化进展，通过调节肠道微生物刺激短链脂肪酸的产生激活 AMPK 轴，调节肝脏中脂肪的堆积从而改善非酒精性脂肪性肝病的发展。

PU-011

探索慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者中 QTc 间期延长的发生率及影响因素

张柔、付梦璐、李娟、胡春花、陈怡、周咪咪、何英利
西安交通大学第一附属医院

目的 探索乙型肝炎病毒所致的慢加急性肝衰竭（HBV-ACLF）患者中 QTc 间期延长的发生率及其影响因素。

方法 回顾性分析 2016 年 1 月-2019 年 12 月在西安交通大学第一附属医院感染科就诊的 116 例 HBV-ACLF 患者及同期健康对照组 94 例的临床资料，收集患者入院后 12 导联心电图的心率（HR）、QT 间期、采用国际上最常用的 Bazett 公式计算出校正后的 QTc 间期，根据 QTc 间期 > 440ms 分为延长组和 ≤ 440 ms 的非延长组。收集 HBV-ACLF 患者的一般资料及常规抽血化验指标。采用 SPSS 23.0 软件包对数据进行分析，先利用卡方检验对 HBV-ACLF 患者与健康对照组 QTc 间期延长发生率的做比较；然后将 HBV-ACLF 患者中单个指标分别与 QTc 间期延长组和非延长组做单因素分析，将有差异的各项因素进行二元 logistic 回归分析，确定其独立的影响因素。

结果 116 例 HBV-ACLF 患者中有 40 例（34.48%）患者出现 QTc 间期延长，较健康对照组 3 例（3.19%）差异具有统计学意义（ $P < 0.001$ ）；经单因素分析发现：血小板计数（PLT）、总胆固醇（CHOI）、总胆汁酸（TBA）、白蛋白（ALB）、超氧化物歧化酶（SOD）、凝血酶原活动度（PTA）、Child-Pugh 分级均有统计学意义（ $P < 0.1$ ），将单因素分析筛选出有统计学意义的 7

个自变量纳入多因素二元 logistic 回归分析中发现：PLT、CHOI、SOD ($P < 0.05$)，PLT ($P=0.048$ OR=0.980)、CHOI ($P=0.03$ OR=0.156)、SOD ($P=0.018$ OR=0.991) 为 HBV-ACLF 患者 QTc 间期延长的独立保护因素，PLT、CHOI、SOD 越高，越不容易出现 QTc 间期延长。

结论 HBV-ACLF 患者中容易发生 QTc 间期延长；PLT、CHOI、SOD 为 HBV-ACLF 患者 QTc 间期延长的独立保护性因素。

PU-012

原发性肝神经内分泌癌误诊为胆管囊腺瘤 1 例

王锦

大连医科大学附属第二医院

目的 通过对 1 例术前诊断为胆管囊腺瘤，经手术切除结合病理检查证实为原发性肝脏神经内分泌癌的发病特点、实验室检查、影像学及病理学诊断进行分析，旨在为原发性肝神经内分泌癌的鉴别诊断提供临床依据。

方法 患者女，24 岁，因“发现肝囊肿 2 月余”为主诉入院。入院超声诊断：肝囊肿。血生化检查均阴性。腹部增强 CT 示：肝左叶多房囊实性病灶，考虑为胆管囊腺瘤可能，部分囊内合并陈旧出血可能。腹部增强 MRI 示：肝左叶多房囊实性肿块，考虑为胆管囊腺瘤可能，部分囊内合并陈旧出血可能。患者肝脏巨大占位，行腹部增强 CT 及增强 MRI 结果提示胆管囊腺瘤可能，考虑肿物增大进展较快，不排除肿物恶变可能。肿物压迫胃肠道，引起消化道症状，符合手术指征，给予患者行左半肝切除术。

结果 术中见肝脏左叶巨大肿物，约 16*15*12cm 大小，呈多囊融合性改变，突出于肝表面，肿物表面凹凸不平，压迫胃及十二指肠球部、降部等处，肿物及周围组织未见明显粘连。盆、腹腔内无腹腔积液及肿瘤转移表现。切除之肿物术后病理大体：（肝肿物）送检肝组织 19*14*9cm，被膜完整，可见一巨大肿物，大小 15*12.5*9cm，包膜完整，切面囊实性，囊呈多房样，直径 1-6cm，囊壁局部灰白光滑，部分灰黄，粗糙，内含血性液体，实性部分灰白、灰红，部分鱼肉样，质中。肿物距剥离缘最近 1.2cm，余肝切面灰黄，质中。病理诊断：（肝肿物）肿瘤细胞大小较均匀，部分细胞呈印戒样，大部分呈条索状、团巢状排列，局部呈实性片状，核分裂少见 < 1 个/10HP；肿瘤与肝组织镜界不清，周围肝组织脉管内可见肿瘤细胞；剥离缘未见肿瘤细胞。免疫组化结果：CgA (+)，Syn (+)，CD56 (+)，AE1/AE2 (+)，CK7 (+)，CK20 (几个+)，肝细胞 (-)，p63(+),B-Catenin(膜+)，CD10 (-)，Vimentin (-)，PR (-)，Villin (+)，CDX2 (-)，Ki-67 (5-10%)。特殊染色结果：AB-PAS (-)。病理诊断：原发性神经内分泌肿瘤 (NET, G2)。

结论 本例患者为年轻女性，与以往该病的高发年龄不符，又因缺乏特异性影像学表现，术前被误诊为胆管囊腺瘤。随着核医学的发展，分子影像技术常用于神经内分泌肿瘤的鉴别诊断。 ^{111}In 、 ^{123}I 和 ^{99}Tc 等核素标记的 SPECT/CT 显像及 ^{18}F -FDG、 ^{68}Ga -DOTA PET/CT 显像现已广泛应用于神经内分泌肿瘤的诊断及全身病灶的分布情况。因此，对于常规影像学无法诊断的神经内分泌肿瘤，应当利用分子影像技术加以鉴别。

PU-013

18F-FDG PET/CT 辅助诊断卵巢癌肝包膜钙化性转移病例分享及思考

王锦
大连医科大学附属第二医院

目的 由于 18F-FDG PET/CT 可提供病灶糖代谢信息，为辅助诊断钙化性转移提供新路径。因此通过对一卵巢癌术后 5 年复发的患者，采用 18F-FDG PET/CT 辅助诊断肝包膜钙化性转移后经 6 周期系统化疗后规律随访至今 9 个月余仍稳定未进展进行探讨，旨在为肝包膜钙化转移的诊治提供临床依据。

方法 患者女，43 岁，卵巢癌术后 5 年，便秘 10 个月，发现盆腔包块 6 个月。患者 5 年前确诊卵巢癌，行经腹全子宫+双侧附件+部分大网膜切除术，术后病理：（右卵巢）浆液性乳头状囊腺癌累及左宫旁，子宫壁浆膜层，大网膜。未累及右宫旁，右输卵管周期性子宫内膜宫颈炎症。术后紫杉醇+卡铂化疗 8 个周期，末次化疗时间为 2014 年 9 月。10 个月前出现便秘，MRI 提示膀胱后直肠前壁肿物。此次因便秘伴腹胀加重于我院妇科就诊。CA125 29.73 U/ml（0-30.2）。上下腹 CT：肝右叶包膜区钙化灶。盆腔 MRI：子宫及双附件切除术后复查：阴道残端改变，考虑为肿瘤复发。

结果 通过 MDT 讨论得出意见，患者阴道残端病变性质待定，考虑卵巢癌术后复发可能性大。腹部 CT 仅见肝右叶包膜区钙化灶。卵巢癌具有钙化性转移的特点，难以与肝包膜良性钙化鉴别，故行 PET-CT 检查。PET-CT 结果提示：膀胱-直肠间隙阴道残端类圆形高代谢肿块伴钙化，SUVmax6.2，考虑肿瘤局部转移；肝右叶包膜下钙化结节伴高代谢，SUVmax6.7，延迟 7.2，考虑腹膜转移。

结论 18F-FDG PET/CT 可无创性评价肿瘤中的糖代谢活性，通过标准摄取值（standardized uptake value，SUV）的测定可诊断多种肿瘤性疾病。18F-FDG PET/CT 通过 PET 提供功能影像，并通过同机 CT 融合同时获得解剖影像。PET/CT 对于卵巢癌肝包膜钙化转移患者的优势包括发现的病变数量明显增加，病变的解剖定位，对治疗早期反应的识别及对生理性的鉴别。18F-FDG PET/CT 是一种全身成像模式，通过增加 FDG 摄取，提高解剖特异性。这种强大的模式对比常规 CT 对良恶性钙化的鉴别诊断及钙化性转移的治疗反应评估更具价值。

PU-014

探讨新冠肺炎相关慢性肝损伤的防治策略

王锦
大连医科大学附属第二医院

目的 旨在降低新冠肺炎引起的慢性肝损伤提供可行有效的防治策略。

方法 2%-11%的新冠肺炎患者具有肝脏基础疾病，14%-53%的进展期新冠肺炎患者丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)水平升高。严重新冠肺炎患者的肝功异常发生率更高。临床特征上轻症患者肝功能损伤不明显，重症患者以 ALT、AST、LDH 轻度升高为主，黄疸少见，低白蛋白血症较多，或伴有 PT 延长，仅在死亡的少部分病例中可见黄疸。在新冠肺炎患者中胆管损伤的标志物碱性磷酸酶(ALP)、γ-谷氨酰转氨酶(GGT)升高幅度不大。对于新冠肺炎患者肝损伤的原因，一方面需要了解这可能是新冠病毒本身对肝脏的损害，该病毒不仅损伤肺，也可损害肝、心、肠道等多个器官组织，所以世界卫生组织称其为“新冠病毒感染疾病”。另一方面，由于该病的预防与治疗过程，有的病人用药较多，肝损伤也可能是药物的肝脏毒性所致，即药物性肝损伤。此外，由于该

病导致的全身炎症反应综合征(SIRS)、缺血缺氧等病理反应也可引起肝脏损伤。一般伴有基础疾病,如糖尿病、慢性肝病、高血压、心血管疾病等的 COVID-19 患者更容易发生肝损伤,且重症化。

结果 慢性肝病患者肝组织结构与功能存在不同程度破坏与障碍,容易由其他因素诱发进一步肝损伤,所以不能忽视伴有基础肝病的 COVID-19 患者。对这类患者,应避免肝毒性药物的大剂量或长期应用,定期复查肝功能,必要时调整或停用肝损药物。积极治疗原发基础肝病,病毒性肝炎应积极抗病毒治疗,脂肪肝则应去除病因、戒酒、减轻体重,必要时给予保肝抗炎治疗。

结论 如果肝损伤程度轻微,可以暂时不用药物干预,但是需密切观察肝功能变化。这是为了尽可能减少非必需的药物、避免不合理用药,降低药物性肝损的风险。若出现明显肝功能异常,临床上可根据情况进行治疗:考虑到 SARS-CoV-2 可通过胆管 ACE2 直接损伤肝脏,可考虑使用熊去氧胆酸(UDCA);若是 SIRS、缺氧缺血引起的肝损伤,可考虑抗炎保肝药物,如甘草酸制剂;若为药物性肝损伤,首先应注意合理使用药物,特别要收集患者详细的用药史,肝损伤表现、危险因素等,并密切监测肝功能,同时给予抗炎保肝药物应用。

PU-015

非酒精性脂肪肝患者血清 $\beta 2$ 微球蛋白测定及临床意义

彭晔、吴莉莉、覃刚、朱鹏
遂宁市第一人民医院

目的 探讨无糖尿病,高血压及肾脏病史的非酒精性脂肪肝病患者(NAFLD)血清 $\beta 2$ 微球蛋白升高的临床意义及血清 β 微球蛋白与谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)的相关性。

方法 纳入 2018 年 10 月至 2020 年 10 月在我院住院的非酒精性脂肪肝病患者 250 名,其中剔除 11 份资料不全的患者,记录 239 名患者的一般资料,包括性别、年龄、临床表现、患者年龄、性别、病因之间无统计学差异,具有可比性。记录患者入院时血清 $\beta 2$ 微球蛋白,谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆汁酸(TBA)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(TB)、谷氨酰转肽酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、血肌酐(Cr)、血清内尿素氮(BUN)乳酸脱氢酶(LDH)等检查结果。统计血清 $\beta 2$ 微球蛋白、尿 $\beta 2$ 微球蛋白、血清 SCr、BUN、LDH 阳性人数,计算阳性率。使用 SPSS 24.0 软件分析非酒精性脂肪肝患者血清 $\beta 2$ 微球蛋白,尿 $\beta 2$ 微球蛋白,血清内尿素氮(BUN)乳酸脱氢酶(LDH)及肝损伤血清指标进行相关性。

结果 在 239 名非酒精性脂肪肝病患者中,男性为 95 例,女性为 144 例,男女比例 1: 1.5,在 239 名患者中,其中 101 名患者血清 $\beta 2$ 微球蛋白高于正常值,阳性率为 42%,尿 $\beta 2$ 微球蛋白阳性率,血清 SCr、BUN、LDH 阳性人数均偏低,血清 $\beta 2$ 微球蛋白计与总胆汁酸(TA)呈线性正相关关系($r=0.45$, $p<0.05$),血清 $\beta 2$ 微球蛋白与谷草转氨酶(AST)呈线性正相关关系($r=0.43$, $p<0.05$),血清 $\beta 2$ 微球蛋白与谷丙转氨酶(ALT)呈线性正相关关系($r=0.50$, $p<0.05$),而血清 $\beta 2$ 微球蛋白与 GGT、ALP、TBIL、DBIL、TB 均无相关性关系($p>0.05$)。而 BUN 与 TBA、AST、ALT、GGT、ALP、TBIL、DBIL、TB 均无相关性关系($p>0.05$),血清 SCr 与 TBA、AST、ALT、GGT、ALP、TBIL、DBIL、TB 均无相关性关系($p>0.05$),LDH 与 TBA、AST、ALT、GGT、ALP、TBIL、DBIL、TB 均无相关性关系($p>0.05$)。

结论 血清 $\beta 2$ 微球蛋白升高可能与非酒精性脂肪肝的游离性脂肪酸对肾脏脂毒性有关,亦可能与早期肾损伤有关。

PU-016**肝纤维化中 FBXO31 通过促进 Smad7 泛素化调控 TGF- β 信号通路的分子机制研究**

郭金伟
深圳市光明新区人民医院

目的 通过研究 FBXO31 通过促进 Smad7 泛素化调控 TGF- β 信号通路的分子机制，为肝纤维化诊断和治疗提供新的靶点。

方法 通过动物实验研究肝纤维化的可能机制。

1TGF- β 调控肝纤维化发展的信号通路与机制

2FBXO31 可能通过调控 TGF- β 信号通路促进肝星状细胞的活化和增殖，最终促进肝纤维化的发展

3FBXO31 通过调控这些靶蛋白的泛素化降解从而参与 DNA 损伤修复反应、维持基因组稳定性和调控神经元发育和分化过程。

结果 TGF- β 诱导肝纤维化的过程中，TGF- β 与其受体 TGF β R 结合，激活 Smad2/3 和 Smad1/5/8。Smad7 是 Smad2/8 和 Smad1/5/8 的负调控因子，抑制 Smad2/8 和 Smad1/5/8 及其下游效应因子。FBXO31 与 Smad7 直接结合并作为中间桥梁帮助 Smad7 与泛素连接酶 Smur1 或 SCFFBXO31 复合体结合，Smad7 被 Smur1 或 SCFFBXO31 复合体泛素化和降解，由此导致 Smad7 表达下调，其对 Smad2/8 和 Smad1/5/8 的抑制作用减弱，Smad2/8 和 Smad1/5/8 分别激活下游效应因子 P107、E2F、Miz-1 等，促进肝星状细胞的活化和增殖，最终促进肝纤维化的发展

结论 肝纤维化中 FBXO31 通过促进 Smad7 泛素化调控 TGF- β 信号通路将有助于人类深入了解 FBXO31 在肝纤维化致病机理和调控机制中的作用，认识它与肝纤维化之间、及其与其它相关信号因子之间的关系，并利用它来发现治疗肝纤维化的新途径和新策略。这是对 TGF- β 诱导肝纤维化的分子机制的理论补充，可以为肝纤维化的诊断和治疗提供新的分子靶点和治疗策略。

PU-017**疏肝化纤汤治疗乙型肝炎肝纤维化肝郁脾虚证疗效及 Fibro Scan 变化的临床观察**

李斌华
甘肃省兰州市第二人民医院

目的 探讨疏肝化纤汤治疗乙型肝炎肝纤维化肝郁脾虚证疗效及 Fibro Scan 变化的临床观察。

方法 回顾性分析兰州市第二人民医院肝病科、消化科 2017 年 11 月—2019 年 11 月期间住院部及门诊就诊的 70 例乙型肝炎肝纤维化，中医辨证为肝郁脾虚型的患者。采用随机数字表法分为 A、B 组，每组各 35 例。两组给予基础治疗，A 组为基础治疗上联合疏肝化纤汤。B 组为基础治疗。两组均连续治疗 24 周。分别测定两组治疗前后的 HBV-DNA、肝功能指标、血清肝纤维化指标；Fibro Scan 测定及中医症候；统计两组治疗后 HBV-DNA、ALT、白蛋白、血清肝纤维化四项及中医症候。及不良反应发生情况。

结果 2 组患者的性别、年龄及相关疾病特征相似，差异无统计学意义

($P>0.05$)。2.2 2 组肝功、肝脏硬度比较：A 组有一例患者出现病毒性学突破，经耐药位点检测为恩替卡韦耐药，故剔除本研究。t 检验结果提示：治疗 12 周后，HBV-DNA、ALB、ALT、TBIL 两

组差异均无统计学意义。肝脏硬度检测与同组治疗前比较, $\star P < 0.05$ 有统计学意义; 与对照组同期比较, $\star(P < 0.05)$, 有统计学意义。2.3 2 组患者肝纤维化指标治疗前后比较: A 组有一例患者出现病毒性学突破, 经耐药位点检测为恩替卡韦耐药, 故剔除本研究。经疏肝化纤汤治疗后, A 组与 B 组比较肝纤维化四项均较治疗前下降, HA、LA、PCIII 的下降优于对 B 组。2.4 2 组中医症候比较: A 组与治疗前比较, $\blacktriangle P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\triangle P < 0.01$ 。与对照组治疗前比较 $\triangle P < 0.05$ 。经疏肝化纤汤治疗后, A 组与 B 组比较中医症候比较比较有显著变化, 在胁肋胀痛、乏力、纳差、暖气等症优于对 B 组。

结论 疏肝化纤汤能显著改善乙型肝炎肝纤维化肝郁脾虚证患者的肝纤维化血清肝纤四项的水平及 Fibro Scan 指数。有效抑制阻止肝纤维化的进展, 相对保肝、抗病毒治疗的患者转临床疗效更佳, 预后更为稳定, 值得临床推广应用。

PU-018

HBx 通过调控 SIRT1 促进乙肝相关性肝癌的发生

王晴、程胜桃、陈娟
重庆医科大学

目的 研究 SIRT1 对 HBV 病毒蛋白及乙肝相关性肝癌的影响, 探讨 SIRT1 在乙肝相关性肝癌治疗中的应用。

方法

1. 探究 SIRT1 与乙肝相关性肝癌转移的关系: 收集 10 例乙肝相关性肝癌患者的肿瘤肝组织, 根据是否有肿瘤转移分为两组。Real-time PCR、Western blot 法检测组织中 SIRT1 的 mRNA 和蛋白质水平; Western blot 法检测组织中上皮-间充质转化相关标志物 (E-cadherin、N-cadherin、Vimentin) 的蛋白质水平。
2. 探究 SIRT1 与 HBV 的关系: 将稳定表达及瞬时表达 HBV 的肝癌细胞(HepG2.2.15、HepAD38 (tet-))、Huh-7 瞬时转染 pCH9/3091) 与无 HBV 表达的肝癌细胞 (HepG2、HepAD38 (tet+))、Huh-7) 作对比, Real-time PCR、Western blot 法检测细胞中 SIRT1 的 mRNA 和蛋白质水平。
3. 探究 SIRT1 与病毒蛋白之间的关系: 将 HBx、HBc、HBs 和 HBp 瞬时转染至肝癌细胞中, Real-time PCR、Western blot 法检测细胞中 SIRT1 的 mRNA 和蛋白质水平。在 HBx 诱导的肝癌细胞中过表达及沉默 SIRT1, Western blot 法检测细胞中 HBx 的蛋白质水平。
4. 探究 SIRT1 的功能作用: 在 HBx 诱导的肝癌细胞中过表达及沉默 SIRT1, 细胞增殖实验、伤口愈合实验、转移侵袭实验和 Western blot 法检测 HBx 诱导的肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。
5. 探究 SIRT1 抑制剂烟酰胺的抗肿瘤作用: MTT 法检测烟酰胺在 HepAD38、HepG2 及 Huh-7 细胞中的毒性作用; 细胞增殖实验、伤口愈合实验分析烟酰胺对 HBx 诱导的肝癌细胞增殖和迁移的影响。

结果 1.SIRT1 可能在乙肝相关性肝癌转移中起积极作用: 与无转移组相比, 转移组的肿瘤肝组织中 SIRT1 的表达明显增加, 同时上皮标志物 E-cadherin 的表达减少而间充质标志物 N-cadherin 和 Vimentin 表达增加。

2.HBV 可上调 SIRT1 的表达: 与对照组相比, HBV 表达的肝癌细胞系中 SIRT1 的 mRNA 和蛋白质水平均明显升高。

3.SIRT1 与 HBx 的表达呈正相关: 过表达 HBx 可以增加 SIRT1 的 mRNA 和蛋白质水平; 过表达 SIRT1 可以增加 HBx 的蛋白水平。

4.HBx 通过调节 SIRT1 促进肝癌发生: SIRT1 过表达明显增强 HBx 诱导的肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力, SIRT1 沉默则相反。

5.SIRT1 抑制剂烟酰胺在 16mM 浓度内对三种细胞无明显毒性作用，且其可呈剂量依赖性抑制 HBx 诱导的肝癌细胞的增殖及迁移能力。

结论 综上所述，HBx 可以通过上调 SIRT1 促进 HBx 介导的肝癌的增殖、迁移和侵袭能力，从而促进肝癌发生。SIRT1 抑制剂烟酰胺在乙肝相关性肝癌治疗中具有积极作用。

PU-019

基于生物信息技术对活血化瘀法治疗非酒精性脂肪肝病的用药规律以及作用机制研究

潘赐明

云南中医药大学

目的 探究活血化瘀法治疗非酒精性脂肪肝病的处方用药特色以及规律。

方法 从知网、万方、维普检索并且阅读关于活血化瘀法治疗非酒精性脂肪肝的所有文献，通过全文阅读提取方药信息，用 Excel，建立“活血化瘀法治疗非酒精性脂肪肝用药数据库”，进行气味、归经以及系统聚类分析对于关联度最高的角药丹参—柴胡—泽泻进行药理学分析，将非酒精性脂肪肝与药物作用靶点整合取交集，使用 Cytoscape 进行共有靶点的蛋白质间相互作用分析，通过 STRING 数据库构建靶蛋白相互作用关系，对关键靶标的 GO 分析、KEGG 通路富集、通路分布分析，并将分析结果导入 Cytoscape 软件进行可视化处理。

结果 纳入 30 个方剂，总计 84 味药，用药频率为 309 次，使用频数 ≥ 5 次的药物 18 味，四气以温、寒为主；主要五味频次为苦、甘为主；次要五味频次为苦、甘为主。归经药物主要入肝、脾 22、心；归经药物次要入胃、肺、肝。药物作用靶点和疾病基因靶点点取交集后获得 1605 个共有靶点，使用 STRING 11.0 和 Cytoscape 进行共有靶点的蛋白质间相互作用分析筛选关键共有靶点 3 个，通路分布显示丹参—柴胡—泽泻三味角药主要通过调节线粒体功能障碍或损伤进一步对非酒精性脂肪肝病调控。

结论 线粒体可能是丹参—柴胡—泽泻角药治疗非酒精性脂肪肝病的关键核心靶点之一。

PU-020

Liver volume based prediction model for patients with hepatitis B virus - related acute - on - chronic liver failure

胡春花¹、Na Jiang⁴、Huihong Huang⁵、Juan Li⁶、Hongbing Li⁷、Qi Xi⁸、Zitong Liu⁹、Kemeng Rao²、Yingren Zhao³、Yingli He³

1. First Affiliated Teaching Hospital, School of Medicine (SOM), Xi'an Jiaotong University
2. No.3201 Hospital, Hanzhong District
3. First Affiliated Teaching Hospital, School of Medicine (SOM), Xi'an Jiaotong University
4. Xi'an Eighth Hospital, School of Medicine (SOM), Xi'an Jiaotong University
5. Ankang Central Hospital, Ankang District
6. First Affiliated Teaching Hospital, School of Medicine (SOM), Xi'an Jiaotong University
7. Weinan Central Hospital, Weinan District
8. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang District
9. Hanzhong Central Hospital, Hanzhong District

Objective Hepatitis B virus-related acute - on - chronic liver failure (HBV - ACLF) is characterised by massive/submassive necrosis and shrinkage of liver tissue. Early and accurate

prognosis is significant for clinical decision-making. However, liver morphology has not been considered in current prognostic models. This study sought to determine whether liver volume (LV) derived from computed tomography (CT) was a predictor for HBV-ACLF and develop a LV based prognostic model.

Methods 323 patients from 2 liver centres were recruited to the deriving cohort, and 163 patients from 5 external centres were enrolled to validation cohort. The primary end-point was death or liver transplant within 28 days since diagnosis. Logistic regression was used to identify the prognostic indicators and develop a prediction model. Receiver operating characteristic (ROC) curves were analysed to evaluate the accuracy of prediction models.

We acquired LV from CT images within 3 days of diagnosis using the automated software Volume Viewer (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) in 5 mm axial images. Ratio of LV to estimated liver volume (LV/ELV%) was used to eliminate various individual differences for liver atrophy, and estimated liver volume (ELV) was calculated by the formula: $ELV = 203.3 - (3.61 \times \text{age}) + (58.7 \times \text{thoracic width (cm)}) - (463.7 \times \text{race [1=Asian, 0=Caucasian]})$.

Results In the deriving cohort, data of 323 patients were collected from 2 liver centres between January 1, 2015 to December 31, 2019. According to the primary end-point, 258 patients (79.87%) survived more than 28 days without liver transplantation, while 65 patients (20.12%) died or underwent liver transplantation within 28 days.

There was no significant difference in ELVs between non-survivors and survivors in both deriving cohort and validation cohort ($1113.32 \pm 15.74 \text{ cm}^3$ vs $1102.59 \pm 8.95 \text{ cm}^3$, $P = 0.583$; $982.54 \pm 35.38 \text{ cm}^3$ vs $963.74 \pm 13.40 \text{ cm}^3$, $P = 0.580$). However, measured LV was significantly lower in non-survivors than survivors in deriving cohort [$806.59 (578.38-1019.00) \text{ cm}^3$ vs $1137.34 (901.60-1371.27) \text{ cm}^3$, $P < 0.001$]. Consistently, LV/ELV% was significantly lower in non-survivors in both deriving cohort and validation cohort [$71.73 (55.07-90.87) \%$ vs $100.72 (89.62-120.18) \%$, $P < 0.001$; $95.20 (82.26-117.60) \%$ vs $109.97 (92.56-133.77) \%$, $P = 0.011$].

In order to develop a better prognostic model with a higher accuracy, 26 parameters of clinical, laboratory, and imaging characteristics were included in the logistic regression. LV/ELV% (OR, 0.934; 95% CI, 0.915-0.954; $P < 0.001$), Age (OR, 1.035; 95% CI, 1.004-1.067; $P = 0.0273$), prothrombin time (PT) (OR, 1.039; 95% CI, 1.002-1.078; $P = 0.0413$), the grade of hepatic encephalopathy (HE) [grade of HE2vs1 (OR, 3.167; 95% CI, 1.197-8.375; $P = 0.0202$), grade of HE3vs1 (OR, 16.622; 95% CI, 4.108-67.257; $P < 0.001$)], ln-transformed total bilirubin (lnTBil) (OR, 1.895; 95% CI, 1.004-3.577; $P = 0.0487$), and Log-transformed viral load of HBV DNA (Log10 HBV DNA) (OR, 0.772; 95% CI, 0.642-0.929; $P = 0.0062$) were identified as independent prognostic indicators to develop a LV based prognostic model: $LEAP-HBV = -0.0679 \times LV/ELV\% + 0.0345 \times \text{Age} + 0.0381 \times \text{PT} + \text{HE} + 0.6390 \times \ln[\text{TBil } (\mu\text{mol/L})] - 0.2583 \times \text{Log10 HBV DNA} - 0.8680$, where HE = 0 for patients without HE; HE = 1.1527 for mild HE, and HE = 2.8108 for advanced HE.

The mean area under the ROC (AUC) was 0.906 (95% CI, 0.904-0.908) in the deriving cohort and 0.820 (95% CI, 0.710-0.920) in the validation cohort. LEAP-HBV was preliminarily compared with current prediction models by Z test using MedCalc. LEAP-HBV showed higher predictive value for the short-term mortality of HBV-ACLF patients than Child - Pugh (0.743 (0.691-0.789)), MELD-Na (0.679 (0.625-0.729)), CLIF - C ACLF (0.731 (0.679-0.779)), CLIF - SOFA (0.684 (0.631-0.735)), and COSSH - ACLF (0.818 (0.772-0.859)) scores.

Conclusion This study highlighted the significance of LV in predicting the outcome of HBV-ACLF for the first time. Ratio of LV to ELV (LV/ELV%) derived from CT was an independent predictor, and LEAP-HBV, a new prediction model based on LV was developed for the short-term mortality in HBV-ACLF with high accuracy.

PU-021

某院 2009-2016 年体检者脂肪肝患病率变化及影响因素分析

邓江¹、张永红²、党双锁¹、王亚涛³、史海涛³、步丽梅⁴、韩致毅⁵、鲁晓岚⁴

1. 西安交通大学第二附属医院感染科 2. 克拉玛依市中心医院体检中心 3. 西安交通大学第二附属医院消化科
4. 复旦大学附属浦东医院消化科 5. 克拉玛依市中心医院消化科

目的 关于固定人群脂肪肝患病率变化的长期、纵向大数据非常少，本研究分析克拉玛依市中心医院 2009-2016 年体检者脂肪肝患病率变化及影响因素，为脂肪肝防治提供参考。

方法 选取该院 2009-2016 年行腹部超声检查者共 230 330 人次，分析脂肪肝患病率变化；筛选 2016 年性别、年龄及体质指数等资料齐全的体检者，分析不同年龄、性别及体质指数体检者脂肪肝患病率，采用多因素 logistic 回归分析影响脂肪肝发生的独立影响因素。计数资料用率表示，率的比较、趋势检验用 χ^2 检验；正态分布的定量资料用均数 \pm 标准差表示，用 t 检验进行比较；非正态定量资料用 M (Q1,Q3) 描述，用非参秩和检验。

结果 从 2009 年到 2016 年，该院体检者脂肪肝患病率从 19.4% 增加到 31.9% ($P<0.001$)，女性患病率从 11.8% 增加到 21.6% ($P<0.001$)，男性患病率从 22.8% 上涨至 39.5% ($P<0.001$)，男性历年患病率皆高于女性，差异有统计学意义 ($P<0.001$)。在 2016 年体检者中，消瘦、正常、超重及肥胖体检者分别为 865、13510、12755、6065 人，脂肪肝的患病率依次升高 ($P<0.05$)，分别为 0.8%、9.5%、39.6% 及 70.6%，BMI 分层后男性脂肪肝患病率皆高于女性 ($P<0.01$)。青年、中年及老年体检者分别为 17848、10017、5330 人，脂肪肝发生率依次升高 ($P<0.05$)，分别为 26.1%、37.3% 及 41.7%，青中年男性体检者发生脂肪肝的风险高于同年龄段女性 ($P<0.001$)，老年男性体检者发生脂肪肝的风险则低于同年龄段女性 ($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示，年龄、性别、体质指数、收缩压、舒张压、谷丙转氨酶、总胆红素、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、尿酸水平是体检者发生脂肪肝的独立影响因素。

结论 克拉玛依市中心医院体检者脂肪肝患病率较高，增长迅速，危险因素众多，需尽早防治

PU-022

Kinetic Pattern of HBsAg in Patients with Chronic Hepatitis B under Different Disease States Treated with Long-acting Pegylated Interferon: A Hospital-based Real-world Data Analysis

黄广宇

浙江大学医学院附属第四医院

Objective The sustained loss of HBsAg is an important sign of CHB functional cure, but the dynamics of related infection indicators under long-term interferon treatment still remains unclear. Retrospective data on CHB patients who were admitted to our institution from May 30, 2018 to January 15, 2020 was collected. A total of 148 patients were treated with interferon alone or combined/sequential nucleoside analogues for more than 48 weeks or at least once HBsAg negative conversion that can be divided into three groups: 37 newly-treated inactive patients (NIPs), 29 newly-treated active patients (NAPs) and 82 treated compensatory patients (TCPs). Gender difference among the three groups was not statistically significant ($P>.05$), but the difference in age and HBsAg negative conversion rate was obviously significant ($P<.05$).

Methods The sustained loss of HBsAg is an important sign of CHB functional cure, but the dynamics of related infection indicators under long-term interferon treatment still remains unclear. Retrospective data on CHB patients who were admitted to our institution from May 30, 2018 to January 15, 2020 was collected. A total of 148 patients were treated with interferon alone or combined/sequential nucleoside analogues for more than 48 weeks or at least once HBsAg negative conversion that can be divided into three groups: 37 newly-treated inactive patients (NIPs), 29 newly-treated active patients (NAPs) and 82 treated compensatory patients (TCPs). Gender difference among the three groups was not statistically significant ($P>.05$), but the difference in age and HBsAg negative conversion rate was obviously significant ($P<.05$). Except for HBsAb and neutrophil, there existed remarkable differences in other baseline infection indexes, including HBsAg, HBeAg, HBV DNA and ALT ($P<.05$). The kinetic pattern of HBsAg and ALT among the three groups were mainly manifested in the first 8 weeks after treatment ($P<.05$), but no difference in the kinetic pattern of neutrophil among the three groups ($P>.05$). Gender difference in the kinetic pattern was mainly reflected in NIPs ($P<.05$), while HBeAg (negative/positive) differences existed in both NIPs and TCPs ($P<.05$). Thus, the kinetic pattern of HBsAg, ALT and neutrophils during treatment may be closely related not only to disease status, but also to gender and HBeAg in some disease states, which need to be focused on in clinically personalized precision therapy.

Results The kinetic pattern of HBsAg and ALT among the three groups were mainly manifested in the first 8 weeks after treatment ($P<.05$), but no difference in the kinetic pattern of neutrophil among the three groups ($P>.05$). Gender difference in the kinetic pattern was mainly reflected in NIPs ($P<.05$), while HBeAg (negative/positive) differences existed in both NIPs and TCPs ($P<.05$).

Conclusion The sustained loss of HBsAg is an important sign of CHB functional cure, but the dynamics of related infection indicators under long-term interferon treatment still remains unclear. Retrospective data on CHB patients who were admitted to our institution from May 30, 2018 to January 15, 2020 was collected. A total of 148 patients were treated with interferon alone or combined/sequential nucleoside analogues for more than 48 weeks or at least once HBsAg negative conversion that can be divided into three groups: 37 newly-treated inactive patients (NIPs), 29 newly-treated active patients (NAPs) and 8

PU-023

抗凝血酶 III 活性和慢加急性肝衰竭患者 人工肝治疗结局相关性的研究

周学士¹、毛燕群²、王霞²、邱源旺¹

1. 无锡市第五人民医院

2. 无锡市第五人民医院（无锡市传染病医院、无锡市肝病研究所）

目的 通过回顾性分析抗凝血酶 III（antithrombin III）活性与人工肝短期疗效、ACLF（acute-on-chronic liver failure, ACLF）患者短期预后的相关性，探讨抗凝血酶 III 活性在人工肝治疗中的应用价值。

方法 回顾性分析 2012 年 1 月 1 日至 2019 年 6 月 30 日无锡市第五人民医院感染科 ICU 收治的 236 例行人工肝治疗的 ACLF 患者。记录患者入院时的血常规、肝功能、国际标准化比值（international normalized ratio, INR）、抗凝血酶 III 活性等指标，计算入院时 MELD 评分，评价人工肝治疗后 30d 疗效、90d 生存结局。计量资料采用 t 检验，计数资料采用卡方检验，不符合正态分布的计量资料采用秩和检验。Logistic 回归分析人工肝疗效和患者结局的影响因素。

结果 根据患者病程 90d 的生存结局，将患者分成生存组和死亡组，生存组 173 例，死亡组 63 例，两组患者性别、年龄、ALT、TBA、ALB、Hb、PLT、肝性脑病分级没有显著差异，WBC、TBil、

INR、抗凝血酶 III 活性、MELD 评分、人工肝治疗模式在两组有显著差异。回归分析提示抗凝血酶 III 活性 (OR=1.118, 95% CI 1.082-1.156, P=0.000) 是影响人工肝疗效的独立影响因素; TBIL (OR=1.008, 95% CI 1.004-1.012, P=0.000)、INR (OR=1.109, 95% CI 1.076-1.505, P=0.025)、AT-III 活性 (OR=0.911, 95% CI 0.881-0.943, P=0.000)、MELD 评分 (OR=1.090, 95% CI 1.052-1.115, P=0.034) 是影响患者 90d 结局的独立影响因素。

结论 抗凝血酶III活性可以预测人工肝治疗的短期疗效, 可一定程度上预测患者短期死亡的风险。抗凝血酶III活性测定在 ACLF 患者治疗中的应用价值还需要随机、对照、多中心的大样本做进一步研究。如抗凝血酶 III 活性能精确预测人工肝疗效, 可以避免不必要的医疗资源的浪费。由于抗凝血酶III活性是临床常规的检测项目, 能够方便、可靠地评估肝病患者的病情预后和指导人工肝治疗。

PU-024

Short-term and long-term safety and efficacy of tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate and entecavir treatment of acute - on - chronic liver failure associated with hepatitis B

李娟、胡春花、陈怡、周咪咪、赵英仁、何英利

First Affiliated Teaching Hospital, School of Medicine, Xi'an Jiaotong University

Objective HBV-related acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a severe clinical syndrome remaining an extremely high mortality rate with limited effective medical intervention. HBV replication is one of the key risk factors leading to progression from liver damage to liver failure. However, there is limited evidence on the efficacy and safety of nucleos(t)ide analogues (NAs) in the treatment of HBV-ACLF.

Although current clinical guidelines recommend early intervention using oral antiviral treatment in HBV-related ACLF, the specific strategy of antiviral treatment is still unclear in newly approved TAF and some details of TDF in hepatorenal syndrome conditions. Our objective was to evaluate the outcomes among TAF, TDF and ETV, three first-line antivirals against chronic hepatitis B, in patients with HBV-ACLF.

Methods Patients with HBV-related ACLF were recruited and received daily TAF (25mg/d), TDF (300 mg/d) and ETV (0.5 mg/d). They were prospectively followed-up. The primary endpoints were liver transplant-free survival at week 12 and week 48. The secondary endpoints were virologic response, biochemical response, and adverse events during the study.

Results We screened 125 ACLF patients during this period, and 88 HBV-related ACLF people were identified. Finally, forty gender and age matched eligible subjects were recruited and divided into three groups: TAF group, TDF group and ETV group. There were no significant differences among three groups in the baseline characteristics of age, gender, serum ALT, AST, WBC, PLT, albumin, urea, creatinine, sodium, eGFR, HBV DNA viral load, CTP score, MELD score, and complications. By week 48, 8 (80%) patients in TAF group, 6 (60%) patients in TDF group and 17 (85%) patients in ETV group survived without liver transplantation (P =0.251). After 4 weeks of NAs treatment, each group displayed significant reduction of HBV DNA loads, which were reduced from baseline 4.80 ± 0.73 to 3.05 ± 0.43 ($t=2.245$, $P=0.046$) in TAF group, from 5.81 ± 0.71 to 3.47 ± 0.33 ($t=3.679$, $P=0.005$) in TDF group, and from 5.13 ± 0.80 to 2.27 ± 0.49 ($t=4.330$, $P=0.02$) in ETV group. Virus load reduction resulted in no statistical significance among three groups, however, ETV group displayed the fastest decline rate. All three groups presented similar biochemical responses at week 4, patients treated with TAF showed a priority in total bilirubin reduction [TAF: -136.75 (IQR -251.23 , -61.65) vs. TDF: -84.10 (IQR -241.15 , 55.90) vs. ETV: -36.25 (IQR -77.38 , -5.68) $\mu\text{mol/L}$, respectively ($P=0.057$)]. Albumin and cholesterol were

exclusively synthesized by hepatocytes. At week 4, the average albumin in the TAF group, TDF group and ETV group were 40.44 ± 1.84 , 37.03 ± 1.84 , 35.00 ± 0.93 g/L ($P = 0.043$), TAF group presented the highest albumin level among three groups. Further analysis showed that patients with TAF treatment showed a significantly higher albumin level than ETV group (TAF vs. TDF, $P = 0.258$; TDF vs. ETV, $P = 0.293$; TAF vs. ETV, $P = 0.027$, respectively). Consistently, TAF group also showed the highest cholesterol level among three groups. After 4 weeks treatment, total cholesterol in the TAF group, TDF group and ETV group were 3.18 ± 0.25 , 2.59 ± 0.41 , 2.25 ± 0.39 mmol/L, respectively ($P = 0.165$). Although there was no statistical difference, the total cholesterol of the TAF group was slightly higher than the other two groups. It indicated that TAF might be better for the restoration of hepatic synthesis function. Additionally, although there was no significant difference in changes of serum urea (TAF: -0.41 vs. TDF: 1.46 vs. ETV: 2.73 mmol/L, $P = 0.635$), serum creatinine (TAF: 0.20 vs. TDF: 9.33 vs. ETV: -2.60 μ mol/L, $P = 0.909$), serum cystatin C (TAF: -0.16 vs. TDF: 0.48 vs. ETV: 0.15 mg/L, $P = 0.719$) and estimated GFR (TAF: 4.35 vs. TDF: -5.83 vs. ETV: 4.75 mL/min/1.73m², $P = 0.921$) among the three groups by treatment week 4, TDF showed unfavorable renal safety even in short term treatment. The treatment using NAs was well-tolerated and there was no serious drug-related adverse event reported.

Conclusion TAF, TDF and ETV are of similar efficacy and safety in short-term and long-term treatment of HBV-ACLF. Our findings provided new evidence for antiviral treatment options for HBV-related ACLF.

PU-025

LncRNA HOTAIR modulates hepatitis B virus transcription and replication by enhancing SP1 transcription factor

任放、谭明、秦一萍、任吉华、陈娟
重庆医科大学

目的 慢性乙型肝炎是严重的公共卫生问题，全球约有 3.5 亿慢性 HBV 感染患者，慢性 HBV 感染是肝硬化、肝癌的主要原因。目前，慢性乙肝病人的治疗方式包括有限疗程的长效干扰素（IFN- α ）和不限疗程的口服抗病毒药物（NAs）治疗。但 NAs 需终身服药且易引起的耐药；IFN- α 因其应答率低，不良反应多，耐受性差，价格昂贵且治疗对象局限等受到诸多限制。因此，寻找新的 HBV 作用靶点是亟待解决的工作。

方法 通过对比有无感染 HBV 样本的 LncRNA 测序结果，筛选出在 HBV 组中高表达的 LncRNA HOTAIR，收集 20 例慢乙肝患者血清，检测 HOTAIR 与患者 ALT/AST、HBV DNA 及 HBsAg 的相关性，并进一步在 HBV 稳定细胞模型（HepG2.2.15），HBV 感染细胞模型（HepG2-NTCP）上分别过表达及沉默 HOTAIR 后检测 HBV 的复制水平（HBV DNA, cccDNA），转录水平（total HBV RNAs, 3.5-kb mRNA），分泌水平（HBsAg, HBeAg）及病毒蛋白表达等。进一步通过数据库及过表达 HOTAIR 后进行质谱分析，筛选出 HOTAIR 可能的作用靶点 SP1，荧光素酶报告实验验证二者的相互作用关系，进一步利用截断克隆实验检测出 SP1 与 HOTAIR 的结合位点，并在过表达 HOTAIR 后沉默 SP1 进行反向验证。

结果 HOTAIR 在 HBV 病人单个核细胞及 HBV 感染细胞模型中均高表达，且与病人血清中的 HBV DNA、HBsAg、ALT/AST 呈正相关。过表达 HOTAIR 能明显促进 HBV RNAs 转录，HBV core DNA 复制，HBsAg 和 HBcAg 的表达以及表面抗原及 e 抗原的分泌，沉默即反之。此外，HOTAIR 可能通过与转录因子 SP1-824~-571 区段结合后调控 cccDNA 上 SP1 的水平，进而影响 cccDNA 的转录活性，促进 HBV 的转录与复制。

结论 HOTAIR 可作为一种全新的有效的抗 HBV 作用靶点，沉默或抑制 HOTAIR 可能为目前的 HBV 抗病毒治疗及新药研发提供一种有价值的可供选择的新途径。

PU-026

双歧杆菌活菌制剂联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化临床疗效的 Meta 分析

陈欢、袁慧鑫、李秀惠
首都医科大学附属北京佑安医院

目的 肝脏通过门静脉暴露于肠道微生物及其代谢产物之中，越来越多的证据表明，肝硬化的发生发展与肠道微生物群的变化和肠道屏障不同防御水平的损害有关。近年来，微生态调节剂在调节肠道微生态，改善肝硬化方面取得了很大进展，但缺乏循证医学评价。本研究系统评价双歧杆菌活菌制剂联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化的疗效。

方法 计算机检索 PubMed、Web of science、CNKI、Wanfang、VIP 等数据库，时间截止至 2020 年 10 月。纳入双歧杆菌活菌制剂联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化相关的随机对照临床试验进行统计分析。计数资料用相对危险度 (RR) 为效应量。计量资料采用均值差 (MD) 或标准化均数差 (SMD) 表示效应量。各效应量均计算 95% 可信区间 (95%CI)。I² 统计量和 P 值用来评估纳入文献的异质性，若 I²≤50%，P>0.1，采用固定效应模型进行分析；否则使用随机效应模型进行分析进行 Meta 分析。

结果 共纳入 9 篇文献 865 例患者，其中双歧杆菌活菌制剂联合恩替卡韦治疗组 434 例，恩替卡韦组 431 例。结果显示与恩替卡韦组相比，双歧杆菌活菌制剂联合恩替卡韦治疗组能明显降低患者肝纤维四项指标：HA (SMD=-1.87, 95%CI=[-2.32, -1.41], P<0.00001)、LN (SMD= -1.62, 95%CI=[-2.04, -1.19], P<0.00001)、PC-III (SMD= -0.98, 95%CI=[-1.26,-0.7], P<0.00001)、IV-C (SMD= -1.14, 95%CI=[-1.73, -0.55], P=0.0002)，降低患者门静脉内径 (SMD= -0.91, 95%CI=[-1.27, -0.55], P<0.00001) 和脾脏厚度 (MD=-3.26, 95%CI=[-3.95, -2.58], P<0.00001)，但两组患者的 HBV-DNA (RR= 1.01, 95%CI=[0.89, 1.15], P>0.05) 阴转率无统计学差异。

结论 与恩替卡韦治疗组相比双歧杆菌活菌制剂联合恩替卡韦治疗可以显著改善乙肝肝硬化患者的肝硬化程度，提高临床疗效。

PU-027

慢性 HBV 感染者肝脏弹性长期动态演变的观察

任丹凤、闫涛涛、刘锦锋、杨楠、朱丽、杨瑗、陈天艳、赵英仁、何英利
西安交通大学第一附属医院

目的 慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染患者接受抗病毒治疗能显著阻滞、延缓或逆转肝纤维化，但未接受抗病毒治疗患者的肝纤维化演变规律仍有待研究。本课题观察了未达到抗病毒指征的这部分患者肝脏硬度值 (liver stiffness measurement, LSM)、病毒学和生化学的长期动态变化。

方法 回顾性纳入西部某委属管医院 2012 年-2018 年未达到抗病毒指征的慢性 HBV 感染患者，即 (1) HBeAg 阳性，HBV DNA<20000IU/mL 或 HBeAg 阴性，HBV DNA<2000IU/mL；(2) ALT<2ULN (ULN: 男 35U/L, 女 25U/L)，排除合并其他肝炎病毒感染 (甲、丙及戊型) 或慢性肝病者 (酒精性肝病、自身免疫性肝病等)。随访观察 2 年以上，根据基线与随访期间 LSM 动态变化，分为缓解组、无进展组和进展组，分析各组患者的病毒学、生化学特征。

结果 符合纳排标准的 43172 例 HBV 感染者中，220 例具有 2 年以上完整随访信息的未抗病毒患者纳入最终分析。153 例（69.5%）患者 LSM 分级无进展，ALT、HBV DNA、HBsAg 除少数存在升高或略微下降外，绝大多数维持在相对稳定状态；该组 89.5%（137/153）的患者基线 LSM 为 F0 级。58 例（26.4%）患者 LSM 分级自发性改善，LSM 年变化-0.460Kpa，基线 ALT=1-2ULN 的患者 LSM 下降较 ALT 正常组患者更显著；该组 82.8%（48/58）的患者基线 LSM 为 F1-F3 级。9 例（4.1%）患者 LSM 分级进展，但不能用病毒复制或肝脏炎症解释。

结论 未达到抗病毒指征的这部分患者，基线 LSM 为 F0 级患者大部分无进展，为 F1-F3 患者随访期间 LSM 下降，4.1%患者出现 LSM 进展。

PU-028

植物乳杆菌微胶囊和裸菌在预防小鼠肝性脑病中效果的对比研究

楼鹏程^{1,2,3}、李博^{1,2,3}、朱雪灵^{1,2,3}、诸葛傲翔^{1,2,3}、袁音^{1,2,3}、李兰娟^{1,2,3}

1. 传染病诊治国家重点实验室
2. 感染性疾病诊治协同创新中心
3. 国家感染性疾病临床医学研究中心

目的 对比研究植物乳杆菌的微胶囊和裸菌在防治小鼠肝性脑病中的效果

方法 对新鲜培养的植物乳杆菌的纯菌液进行离心、重悬，制成裸菌菌悬液（浓度： 10^9 CFU/ml）；采用乳化法包埋技术制备等浓度的植物乳杆菌的微胶囊悬液。将雄性 C57BL/6 小鼠随机分为裸菌组、微胶囊组、乳果糖组、载体组、灭活裸菌组、灭活裸菌微胶囊组、阳性对照组、阴性对照组。实验首日收集各组小鼠粪便，冻存。除阴阳对照组用生理盐水代替外，其余每组每天早晚按照 300ul/次的量分别用相应液体灌胃，连续干预 7 天。第 7 天灌胃前收集各组小鼠粪便，冻存。在第 7 天灌胃结束 1h 后对除阴性对照组外的所有小鼠行硫代乙酰胺（TAA）腹腔注射（250mg/kg）。之后每半小时查看各组小鼠存活情况并做记录，24h 后对小鼠进行动物行为临床评分及 Y 迷宫实验，同时收集各组小鼠粪便，冻存。48h 后牺牲存活小鼠，收集其血液及肝脏、结肠、脑等组织做相关检验检查，收集其盲肠内容物做代谢组学分析，收集其结肠内容物做 16S 多样性分析。

结果 与阴性对照组相比，阳性对照组存活率明显降低，植物乳杆菌微胶囊组存活率明显高于裸菌组；动物行为临床评分微胶囊组亦低于裸菌组，且 Y 迷宫实验微胶囊组较裸菌组有更明显的探索能力；微胶囊组血氨水平高于裸菌组；肝组织病理切片 HE 染色示微胶囊组的肝坏死面积较裸菌组减小；电镜下，微胶囊组的绒毛结构较裸菌组紧密、完整，16S 多样性分析显示微胶囊组的肠内容物细菌多样性更高且乳杆菌等益生菌丰度更高。

结论 相较于裸菌，植物乳杆菌微胶囊能更好地保护肠道黏膜屏障，帮助小鼠耐受更严重的肝损伤，耐受更高水平血氨对脑组织的影响，降低其肝性脑病的发病率及严重程度，降低血浆内毒素水平，改善肝纤维化，增加肠道细菌丰度，改善肠道菌群失衡，改善认知功能等从而最终提高小鼠生存率，对肝性脑病起到更好的预防效果。

PU-029

小剂量阿加曲班补救治疗人工肝治疗中出现的 肝素介导性血小板减少症分析

李红、卫飞燕、张缙云
山西医科大学第一医院

目的 肝素是目前体外循环中常用的抗凝剂，作用机制主要是对凝血酶和凝血活性因子 Xa(FXa)的抑制作用但随着肝素的普及应用，其增加出血倾向、影响血小板功能和脂肪代谢等副作用日益突出，剂量掌握不当时易造成出血及体外循环管路堵塞，尽管少见，但是一旦出现会导致很严重的并发症，因此需要探索替代的抗凝方案。本文就人工肝治疗治疗中出现的肝素介导性血小板减少症进行分析，并寻找出有效安全的补救方案。

方法 收集 1 例肝衰竭患者的临床资料，入院后完善相关化验检查并给予丁二磺酸腺苷蛋氨酸、硫普罗宁钠、异甘草酸镁保肝降酶退黄治疗，给予恩替卡韦抗乙肝病毒治疗，分别于入院后第 3、7、10 天给予人工肝血浆置换治疗 3 次，置换后胆红素明显下降到 374 $\mu\text{mol/L}$ ，刚开始用肝素抗凝，出现血小板进行性降低，血小板由最初的 $125 \times 10^9/\text{L}$ 降到 $49 \times 10^9/\text{L}$ ，结合临床症状和相关指标考虑为肝素诱导的血小板减少症，因总胆红素反弹到 $557 \mu\text{mol/L}$ ，故换用小剂量阿加曲班抗凝治疗，收集患者的肝功能、凝血功能、血细胞分析等指标。

结果 换用阿加曲班抗凝治疗后，血小板维持在 $78 \times 10^9/\text{L}$ ，未再下降，治疗后患者总胆红素 $67.7 \mu\text{mol/L}$ ，PTa35.4%，出院两周后复查，血小板 $105 \times 10^9/\text{L}$ ，总胆红素 $52.2 \mu\text{mol/L}$ ，PTa50.8%。治疗期间无出血等不良反应发生。

结论 小剂量阿加曲班在人工肝治疗过程中抗凝治疗是有效并安全的。

PU-030

中国东南部丙型病毒性肝炎感染的血清 流行病学调查：多中心研究

陈平¹、蔡毓博²、靳超磊³、李兰娟²

1. 浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室
2. 浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室
3. 河南大学

目的 探讨中国东南部外科患者队列中丙型病毒性肝炎（HCV）感染的流行病学现状。

方法 所有 2017 年 5 月至 7 月来自东南部 18 个市或县医院的术前患者都被纳入本研究。从 18 家不同的市县医院的 78484 名外科病人中采集血液样本。研究了血清 HCV 抗体阳性、HCV RNA 负荷、HCV 基因分型的发生率，以及人口学和相关临床史。采用多级整合随机抽样的方法对数据进行分层，所有数据都输入到 Microsoft Excel 电子表格中，并使用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析。人口统计数据 and 基因型进行描述性统计分析。采用卡方检验，确定不同人群 HCV 感染的差异。用 Fisher 精确试验测定不同基因型群体 HCV RNA 的差异。P<0.05，具有统计学意义。

结果 我国东南部人群中检测到 HCV 抗体阳性率为 0.15%(95%可信区间(CI): 0.12%-0.18%)。其中感染率的地理分布不同：平原地区、岛屿和山谷地区分别为 0.19%(95%CI: 0.14%-0.24%)、0.18%(95%CI: 0.13%-0.23%)和 0.06%(95%CI: 0.03%-0.09%) 差异有统计学意义($\chi^2 = 16.72$, P < 0.001)。男性 HCV 感染(0.19%, 95%CI: 0.14%-0.24%)明显高于女性(0.13%, 95%CI: 0.10%-

0.16%) 差异有统计学意义($X^2=4.534$, $P=0.033$)。HCV 基因型以 1b 型为主占 55.74%。在调查的总人群之中 HCV 感染率随着受试者年龄的增加而增加, 在 16-20、41-50 和 61-65 岁年龄组达到高峰。有输血史和城市居住的患者与高 HCV RNA 水平有关(AOR=11.24 和 6.20, $P<0.05$)。

结论 研究发现 HCV 感染发生在中国东南部 0.17% 的普通人群中, 这一患病率低于 2006 年的全国调查。在本研究人群中, 男性 HCV 感染明显高于女性。此外, 不同地理区域的 HCV 感染率也各不相同, 平原和沿海地区的 HCV 感染率高于山谷地区。发现 HCV 基因型 1 为显性, 其次为基因型 6。输血史和城市居民是高 HCV RNA 水平的危险因素。丙型肝炎病毒感染的减少符合中国近几十年来丙型肝炎病毒感染逐渐减少的趋势, 这是严格实施自愿献血和筛查乙肝病毒、丙型肝炎病毒和艾滋病毒感染者的结果。特别是用第三代丙型肝炎抗体检测试剂盒和使用一次性注射器和针头筛选 HCV。直接作用抗病毒药物(DAAs)的批准使 HCV 治疗成为可能, DAAs 有望减轻中国 HCV 疾病负担。

PU-031

乙型肝炎慢加急性肝衰竭临床特征及新型预测模型应用价值

汤玉会、张潇潇、张思雨、崔璐瑶、王一奇、薛宁宁、南月敏
河北医科大学第三医院

目的 探明乙型肝炎慢加急性肝衰竭 (HBV-ACLF) 诱因、疾病进展危险因素, 并建立新型预测模型, 明确其预测价值。

方法 纳入 HBV-ACLF 患者 123 例, 分析其发病诱因、基线特征和并发症等, 分别对比分析 28 天和 90 天生存组与死亡组临床特征。多因素 Logistic 回归分析筛选影响短期预后的危险因素并建立新型预测模型, 应用受试者工作特征曲线评估所建模型的预测价值。

结果 HBV-ACLF 患者临床表现多样, 以黄疸、纳差、乏力最常见。诱因以停用核苷(酸)类似物 (NAs) (30.89%) 和使用肝毒性药物 (21.95%) 多见, 肝毒性药物包括中成药、非甾体类抗炎药、抗结核药物、中枢神经系统药物、抗肿瘤药物等。14.63% 患者由劳累、酒精或情绪波动等诱发。自发性细菌性腹膜炎、肝性脑病、上消化道出血、肝肾综合征等并发症显著增高患者短期死亡率 ($P<0.05$)。多因素回归分析结果示纤维蛋白原 (FIB, F)、白蛋白 (ALB, A)、国际标准化比值 (INR, I)、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR, N) 是影响患者 28 天死亡独立危险因素, 依此建立并命名为 FAIN 预测模型, 其评估 HBV-ACLF 患者 28 天、90 天预后的 ROC 曲线下面积分别为 0.904、0.850, 显著高于 MELD、CLIF SOFA、CLIF-C ACLF 评分。

结论 HBV-ACLF 诱因以停用 NAs 和使用肝毒性药物多见, 并发症 (自发性细菌性腹膜炎、肝性脑病、上消化道出血、肝肾综合征) 的发生会显著增加患者短期死亡风险。FIB、ALB、INR、NLR 是影响 HBV-ACLF 短期预后的独立危险因素, 据此建立 FAIN 模型能准确预测患者 28 天、90 天预后。

PU-032

Investigation of hepatitis B virus infection with viral particles produced from an optimized transient transfection system

张全¹、刘婷婷²

1. 南京大学医学院附属鼓楼医院
2. 南京大学医学院附属鼓楼医院

Objective High level of sequence variability is a feature of hepatitis B virus (HBV). The influences of sequence variation on viral replication and treatment response have been extensively explored by the transfection of hepatoma cells with replication-competent HBV DNA, which mimics the later stage of viral life cycle. However, little is known about the impact of HBV genetic variability on the early event of viral infection, mainly due to the difficulty in producing sufficient infectious particles for *in vitro* HBV infection assays. Thus, in order to study the infectivity phenotype of HBV variants and test their susceptibility to the drugs targeting the early stage of viral life cycle, optimization of the transient transfection system to obtaining a high-titer HBV inoculum for infection assays is particularly important.

Methods A high-titer HBV inoculum can be obtained from transient transfection experiments by optimizing the transfection conditions and modifying the HBV-expression constructs.

Results By optimizing transfection conditions, we showed that viral particles derived from the culture supernatant of HepG2 cells transfected with the 1.3mer HBV-DNA construct can be applied in infection assays. However, the HBV DNA titer is still low, resulting in less efficient infection. Therefore, we further modified the 1.3mer HBV-DNA construct by utilizing cytomegalovirus (CMV) immediate-early promoter to drive the expression of the viral pregenomic RNA. Besides CMV promoter, we also found that HBV production was enhanced by over two folds with the bovine growth hormone (BGH) polyadenylation signal at the downstream of the polyadenylation site in HBV. Indeed, by combination of the CMV promoter and the BGH polyadenylation signal, HBV titer in the culture supernatant of the transfected cells can reach around 5×10^7 IU/mL (about 3×10^8 copies/mL). With high production of HBV particles, collected culture medium can be directly used for infection assays without concentration procedure, which facilitates the investigations of a wide range of HBV variants.

By using the optimized transient transfection system, we investigated several HBV clinical isolates on the complete viral life cycle and observed striking difference in viral infectivity. Among the clinical isolates, the replication and infectivity of isolate C-3 is much higher than other HBV isolates, while infectivity of isolate C-2 is the lowest among all the HBV isolates. We therefore were interested to investigate the underlying mechanism and found that the increased replication and infectivity of isolate C-3 was due to 18-nucleotide deletion in the 5' preS1 region and reduced infectivity of isolate C-3 was due to the mutation sL21S in the small hepatitis B surface antigen (sHBsAg).

Conclusion In summary, we report that high-titer HBV virions for infection assays can be generated by optimizing the transient transfection system. This work provides an efficient tool for investigation of a wide range of HBV variants on the complete HBV life cycle, which is very helpful not only for basic HBV research but also for development of novel therapeutic drugs.

PU-033

非酒精性脂肪肝的非侵入性诊断研究进展综述

张春兰、陈茂伟
广西医科大学附属武鸣医院

目的 这篇综述是概述非酒精性脂肪肝（NAFLD）的非侵入性诊断方法，包括 NAFLD 诊断评估和 NAFLD 肝纤维化的评估。评估肝脏脂肪变性程度指数：脂肪肝指数（FLI）、脂肪肝变性指数（HSI）、脂肪肝评分、SteatoTest、NAFLD 岭分数，最新的影像学包括磁共振成像、无创弹性成像。在评估 NAFLD 肝纤维化上包括生物标志物、无创肝纤维化评分模型。本文仅集中于普遍应用于临床和最新研究的工具总结，来帮助临床医生更好利用非侵入性诊断方法管理 NAFLD。

方法 对 Pubmed（2000-2021）的进行搜索，搜索基于“非酒精性脂肪肝”“血清标志物”“MRI”“瞬态弹性成像”“非侵入诊断”。文章按主题分类进行总结。

结果 非侵入性成像技术发展迅速，MRI-PDFF 目前能够准确地分类肝脏脂肪变性的分级和变化，但价格原因尚未能普遍应用。关于 NAFLD 纤维化诊断中血浆 Pro-C3 单个指标是可以被用于诊断 NAFLD 肝纤维严重程度最有潜力的指标，但仍还需要大量前瞻性的研究来进一步证实。NFS，FIB-4 等无创肝纤维化评分模型用于排除进展期肝纤维有很高的阴性预测值，但是否适合临床还存在争议。

结论 MRI-PDFF 目前能够准确地分类肝脏脂肪变性的分级和变化。关于 NAFLD 纤维化诊断中血浆 Pro-C3 单个指标是可以被用于诊断 NAFLD 肝纤维严重程度最有潜力的指标。NFS，FIB-4 等无创肝纤维化评分模型用于排除进展期肝纤维有很高的阴性预测值。

PU-034

一例药物性肝损害病例及文献复习

王红燕
华中科技大学协和深圳医院

目的 通过对一例药物性肝损害病例的总结及相关文献复习掌握胆管消失综合征（Vanishing Bile Duct Syndrome,VBDS）的临床诊治。

方法 一中年男性，发热服用布洛芬后逐渐出现皮肤巩膜黄染症状，后伴随乏力纳差等；多次查 ALT/AST、ALP/GGT 轻度升高，持续高胆红素血症（305-460umol/l）长达六个月，反复多次查凝血功能正常，病毒学全阴性，自身免疫性肝病相关检查均阴性，全基因检测排除遗传代谢性疾病，起病初 MRCP 正常，三月后复查 MRCP 见肝内小胆管轻度扩张、粗细欠均匀；一年内先后完善四次肝活检，病理分别如下：第一次：淤胆型肝炎，轻度炎症；第二次：淤胆性肝病，伴胆管缺失；第三次：药物性肝损害伴重度胆管缺失；经早期使用激素、长期口服熊去氧胆酸及多次血浆置换，病情好转完善第四次肝活检病理示：药物性肝损害，小胆管增生。

结果 该病例通过多次肝活检的病理变化明确为布洛芬导致的 VBDS，并在胆红素明显下降后复查肝活检见新生小胆管。

结论 肝细胞性损害仍是药物性肝损害最主要的病理类型（67.0%），胆管上皮细胞损害（包括胆管炎和混合型损伤）约 23.9%，单纯胆管性损伤并不多见。VBDS 定义为 50%以上汇管区（≥11 个）出现胆管消失，伴随胆汁淤积；临床少见，主要表现为长时间的高胆红素血症（1-6 月）。病因包括感染、药物、代谢、血管病变及肝移植后免疫学异常等。其中药物导致的称之为药物性胆管消失综合征（DVBDS Drug-induced Vanishing Bile Duct Syndrome），引起 DVBDS 常见药物为

抗精神病药、抗生素、H1 受体拮抗剂和布洛芬为代表的非甾体抗炎药。临床上遇到可疑药物史、长病程的淤胆型肝炎需考虑 DVBDS 可能，反复活检病理显示胆管的进行性消失和破坏伴随淤胆是确诊的关键；其治疗包括去除诱因、早期判断及早期使用激素、口服熊去氧胆酸、血浆置换和肝移植。前期预判准确及早干预是避免肝移植的关键。

PU-035

FibroScan 在原发性肝癌中的诊断效能分析

曾祥华¹、王宇明²

1. 重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科
2. 西南大学附属公卫医院

目的 探讨瞬时弹性成像技术(FibroScan) 在诊断慢性乙型病毒性肝炎相关性肝癌患者患者效果分析，以及肝癌结节对 FibroScan 结果准确性和有效性的影响。

方法 本项目采用 FibroScan 对 48 例慢性乙型病毒性肝炎相关性肝癌患者进行肝脏硬度值检测，每位患者选取五个点检测其肝硬度值。并保证至少测得 1 次结果。检测失败包括无法获得测量值，成功率 < 60% 与四分位间距(IQR) ≥ 30% 中位值共三种。采用 SPSS 软件以及 Graph Prism 软件统计分析数据。 $P < 0.05$ 代表有统计学差异。

结果 入组的 48 位患者（男性 42 例，女性 6 例）年龄为 53.3 ± 11.6 岁，体重指数为 22.8 ± 3.8 ，所有患者的转氨酶以及胆红素水平均在正常范围。一共进行了 240 次 FibroScan 检查，得到 141 次有效结果，总体失败率为 41.3%（同时获取 0 次至 5 次有效结果的患者分别占 2 例、6 例、7 例、8 例、15 例以及 10 例）。其中肝脏硬度值的四分位距（IQR）> 30% 中位值有 59 例，占失败人数的 59.6%；成功率 < 60% 有 37 例，占 37.4%；无法测得肝硬度值结果有 19 例，占 19.2%。在检测有效的患者中，其肝硬度值为 $27.7 (14.1-75.0)$ kPa，显著高于肝炎和肝硬化患者。

结论 原发性肝癌患者肝硬度值显著高于肝纤维化以及肝硬化患者。肝癌结节导致患者肝脏质地不均一，肝硬度值四分位数间距偏大，FibroScan 检测失败率增高。多点检测肝硬度值有可能助于肝癌患者的早期诊断。

PU-036

利用干细胞移植构建的人源化小鼠模型阐明肝细胞发育机制

石东燕¹、梁茜²、江静¹、袁伦志³、辛娇娇¹、孙苏婉¹、郭蓓蓓¹、周杏萍¹、陈佳娴¹、程通³、陈新¹、夏宁邵³、李君¹

1. 浙江大学医学院附属第一医院
2. 台州市中心医院
3. 厦门大学

目的 肝细胞体内分化发育机制尚不清楚。本研究拟利用基于人骨髓间充质干细胞（hBMSC）移植构建的人源化小鼠模型阐明肝细胞发育过程及调控机制。

方法 利用 hBMSC 移植治疗暴发性肝衰竭免疫缺陷小鼠，构建人肝嵌合小鼠模型。移植后第 1、2、3、7、14 天分离小鼠肝脏细胞，每个时间点各取 8 只小鼠，并利用 HLA 抗体筛选出人性细胞，分别进行转录组测序。hBMSC 和人原代肝细胞分别作为阴性和阳性对照。利用多组学交叉验证网络分析技术(Multi-omics cross-validation network analysis of function synergy, MOCNAS)寻找肝

细胞发育过程中的分子机制及关键基因。

结果 分离出的人源性细胞贴壁培养后呈多边形，具有较高的核质比。移植后 3 天分离的细胞已开始表达人肝细胞特异性基因（如 ALB, AAT, NTCP, CYP3A4, HNF4A 等），移植后 14 天细胞中上述基因表达水平已接近人原代肝细胞，且表达 HLA、hALB、hNTCP、hFAH、hCK18 等人肝细胞特异性蛋白。在转录组测序数据中，人肝细胞特异性基因在移植后 1 天的细胞中已可检测到，即移植后 1 天小鼠肝脏中已出现人源性肝细胞。主成分分析显示，hBMSC 从移植后 1 天已启动肝向分化，3 天后基本完成分化，14 天后 hBMSC 转分化来源的肝细胞功能已接近人原代肝细胞。利用 MOCNAS 技术分析各时间点间特异性差异表达的 2385 个基因，发现有 71 条信号通路可能参与调控肝细胞转分化。进一步分析这 71 条通路与肝脏功能（如凝血、药物代谢、病毒侵入等）相关基因集的互作关系后，鉴定到 24 条信号通路（包括 IL-6、Notch、Insulin 信号通路等）和 6 个特异性表达基因（JUN, ICAM1, NEDD4L, DNMBP, IRS2, SPRY2）参与调控肝细胞分化和功能成熟。在体外肝向诱导分化实验和 hBMSC 移植治疗 FHF 模型猪实验中，上述 6 个基因均在早前呈现特异性上升，并激活肝细胞发育相关通路。

结论 本研究首次利用人源化小鼠模型阐明了肝细胞体内发育过程及调控机制。鉴定到的关键信号通路和 6 个特异性表达基因可为临床治疗肝衰竭新技术的发展提供新思路和新靶标。

PU-037

Breg 细胞可通过 IL-35 依赖途径调控慢乙肝 T 细胞功能

刘亚允、罗迎、朱彤、蒋蒙、田兆峰、唐古生、梁雪松
海军军医大学第一附属医院（上海长海医院）

目的 阐明调节性 B 细胞（regulatory B cells, Bregs）在 HBV 慢性感染进程中的作用及机制。

方法 2017.07 至 2019.11 月长海医院感染科收治 68 名慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B, CHB）患者，26 名健康对照者（Healthy controls, HCs）被纳入本研究。采用 MAP 试剂盒检测外周血 IL-35 表达水平。采用流式细胞术检测外周血分泌 IL-35 的 B 细胞（IL-35 secreting B cells, IL-35+B 细胞）比例，及其在人经典调节性 B 细胞（Breg）细胞亚群即 CD19+CD24hiCD38hi 和 CD19+CD24hiCD27+ 中的分布。应用体外细胞共培养体系和细胞因子阻断实验，探索 Bregs 细胞对效应性 T 细胞的调控作用及机制，并应用酶联免疫法（ELISA）检测 Breg 细胞不同效应因子水平。统计学采用 Man-Whitney U 和 Kruskal-Wallis ANOVA 检测。

结果 我们发现与健康对照组（HCs）相比，CHB 患者外周血 IL-35 细胞因子明显高于 HCs 组，血清 IL-35 水平与肝脏炎症程度和病毒复制活跃度呈正相关。CHB 患者外周血 IL-35+B 细胞比例增加，并在经典 Breg 细胞亚群（CD19+CD24hiCD38hi）中富集。IL-35+B 细胞比例与谷丙转氨酶（alanine aminotransferase, ALT）水平呈中度相关（Spearman $r = 0.401$ ），与 HBV DNA 水平之间呈轻度相关（Spearman $r = 0.314$ ）。IL-35+B 细胞比例与产生干扰素- γ （interferon- γ , IFN- γ ）的 CD4+ 和 CD8+ T 细胞呈负相关，与产生 IL-4 的 T 细胞呈正相关。Bregs 细胞通过直接接触调节 T 细胞功能，经 IL-35 依赖途径。IL-35 抗体可以逆转 IL-35+B 细胞抑制效应性 T 细胞（effector cells, ECs）细胞因子分泌的效应，IL-35 抗体和 IL-10 抗体对 ECs 抑制性作用无协同作用。

结论 在 HBV 持续感染过程中，IL-35+B 细胞在 Breg 细胞亚群（CD19+CD24hiCD38hi）中富集，Bregs 通过与 T 细胞之间直接接触，经 IL-35 依赖途径调节 T 细胞功能。

PU-038

浙江义乌地区体检人群成人非酒精性脂肪性肝病的流行特点及危险因素分析

赵康路

浙江大学医学院附属第四医院

目的 了解浙江义乌地区近期体检人群中成人非酒精性脂肪性肝病(Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的流行特点, 及其发病的危险因素, 为本地区 NAFLD 的防控及今后的研究提供参考。

方法 以 2020 年 6 月份在我院体检的人群为研究对象, 搜集人员的性别、年龄、身高、腰围、血压等身体指标及饮酒史、既往疾病史、近期用药史等, 空腹抽取血液检测 (Fasting blood glucose, FBG)、尿酸 (Uric acid, UA)、血脂、肝功能等指标, 进行空腹肝脏超声检查, 排除 18 岁以下人群, 及以下情况: 有其它肝病人群, 近期用药人群, 饮酒史人群。

结果 共纳入 925 人研究, 其中男性 550 人, 女性 375 人, 最小年龄 19 岁, 最大年龄 80 岁, 平均年龄 42.3 ± 11.30 岁。NAFLD 整体发病率 40.22%。其中男性 50.36%, 女性 25.33%, 发病率差异有统计学差异($P=0.000$)。对年龄进行分层, 小于 30 岁人群、30-39 岁人群、40-49 岁人群、40-59 岁人群、60 岁及以上人群中 NAFLD 发病率分别为 20.61%(27/131)、30.63%(91/297)、52.14%(122/234)、51.49%(104/202)、45.90%(28/61), 小于 30 岁人群、30~39 岁人群分别与其它各组人群比较, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。NAFLD 人群收缩压 (Systolic blood pressure, SBP)、舒张压(Diastolic blood pressure, DBP)均偏高, 身体指标中身体质量指数 (Body mass index, BMI) 和腰围均偏大, 代谢指标中 FBG、UA、甘油三酯 (Triglyceride, TG)、总胆固醇 (Total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 均偏高, 高密度脂蛋白胆固醇 (High density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 偏低, 肝功能指标中谷氨酰转肽酶 (Glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶 (Alkaline phosphatase, ALP)、丙氨酸氨基转移酶 (Alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (Aspartate aminotransferase, AST) 偏高, 上述指标差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。性别、BMI、腹围、FBG、UA、ALT、AST 这些指标是 NAFLD 的危险因素。

结论 浙江义乌地区成人体检人群中 NAFLD 发病率高, 其中男性人群明显高于女性人群, 40~60 岁是 NAFLD 的高发年龄, 脂肪肝人群血压偏高, 患高血压风险更高, FBG、UA、血脂偏高, 存在代谢紊乱, 性别、BMI、腹围、FBG、UA、ALT、AST 这些指标是脂肪肝的危险因素。

PU-039

GDH1 介导的谷氨酰胺分解在糖剥夺条件下维持肝癌细胞的增殖和生长

周玉姣¹、余海波¹、程胜桃¹、何琳¹、任吉华¹、何欣¹、陈娟¹、郑璐²

1. 重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室

2. 中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院

目的 探讨肝癌细胞在不同葡萄糖条件下谷氨酰胺代谢的变化特点, 寻求新的肝癌分子标志物和治疗。

方法 1. 细胞生存实验检测肝癌细胞在谷氨酰胺剥夺与否条件下的生长情况;

2. 分别在高糖培养基（25mM 葡萄糖）和低糖培养基（1.0mM 葡萄糖）中加入谷氨酸转氨酶（GOT1）和谷氨酸脱氢酶（GDH1）的抑制剂，检测肝癌细胞 SK-Hep-1 和 PLC/PRF/5 的增殖和凋亡情况。
3. 沉默 GOT1 和 GDH1 的表达后通过 CCK-8、平板克隆实验来检测肝癌细胞在不同葡萄糖水平中的增殖情况。
4. 通过质谱分析评估 GDH1 在葡萄糖剥夺条件下维持 HCC 细胞存活的机制。
5. 测定癌组织中的葡萄糖水平，WB 检测低糖肝癌组织中 GDH1 和 GOT1 的表达水平。

结果 1. 外源性剥夺谷氨酰胺后肝癌细胞无法存活；

2. 在葡萄糖充足条件下，抑制 GOT1 的活性后肝癌细胞的生长明显受到抑制，凋亡增加，但抑制 GDH1 的活性后，肝癌细胞的生长和凋亡无明显变化。而低葡萄糖浓度的条件下，抑制 GDH1 的活性后肝癌细胞的生长明显受到抑制，凋亡增加，而抑制 GOT1 的活性肝癌细胞的生长和凋亡无明显变化；

3. 在高浓度葡萄糖条件下，沉默 GOT1 可以显著抑制肝癌细胞的增殖。在低浓度葡萄糖条件下，沉默 GDH1 才可显著抑制肝癌细胞的增殖。低浓度葡萄糖培养条件可以促进 GDH1 mRNA 和蛋白表达水平的增加。

4. 质谱分析发现在低葡条件下，琥珀酸、柠檬酸盐、顺乌头酸、草酰乙酸等三羧酸（TCA）循环中间体表达水平降低，而在沉默 GDH1 表达后，上述循环中间体的降低更明显。

5. 在 12 对癌组织葡萄糖水平低于癌旁的肝癌组织中检测结果发现 GOT1 的表达普遍高于癌旁，而 GDH1 的表达则高于癌旁。

结论 在葡萄糖剥夺的条件下，GDH1 介导的谷氨酰胺代谢途径在维持肝癌细胞存活的过程中起主导作用，机制上则是基于 GDH1 的高表达对 TCA 循环的促驱动作用。我们的研究丰富了对肝癌中谷氨酰胺代谢灵活性的理解，为设计和开发针对以 GDH1 为靶点的肝癌新型治疗方法提供了一定的理论指导。

PU-040

两组组治疗后血糖(GLU)、总胆固醇(TG)、甘油三酯(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)改善程度明显优于治疗前,差异有统计学意义(P0.05);且观察组患者治疗后 GLU、TG、TC、HDL-C、LDL-C 改善明显优于对照组,差异有统计学意义(P0.05)。

魏思忱、侯宝洲
沧州市中心医院

目的 探讨肝爽颗粒治疗中重度非酒精性单纯性脂肪肝的临床治疗效果。

方法 选取 2020 年 1 月~2020 年 12 月沧州市中心医院门诊收治的中重度非酒精性单纯性脂肪肝（化验检查和彩超、瞬时弹性成像）患者 96 例作为研究对象,随机均分为治疗组和对照组,各 48 例,对照组患者给予基础治疗：制定合理的能力摄入和及调整饮食结构，中等量有氧运动，纠正不良生活方式和行为，观察 6 个月,治疗组患者在对照组治疗基础上给予肝爽颗粒 1 袋 日三次口服，疗程 6 个月,比较两组患者的临床症状（腹痛、腹胀、消化不良、乏力等）、血脂变化水平和肝功指标情况、超声对照肝脏脂肪肝程度和肝脏大小、瞬时弹性成像脂肪含量等的变化。

结果 两组患者临床症状总有效率、血脂变化水平以及肝功指标改善情况等比较,治疗组患者较对照组患者具有明显优势,差异有统计学意义，(P<0.01)；两组治疗后血糖(GLU)、总胆固醇(TG)、甘油

三酯(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)改善程度明显优于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗组患者治疗后 GLU、TG、TC、HDL-C、LDL-C 改善明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结合超声和瞬时弹性成像,两组肝脏脂肪含量、脂肪肝程度评分、肝脏大小和弹性指数都有明显改善,但治疗组有更明显的下降,差异有显著性, ($P<0.01$)。治疗组 2 例服药后大便不成形,继续治疗好转,未发现明显不良反应。

结论 肝爽颗粒对中重度非酒精性单纯性脂肪肝的临床治疗效果令人显著,有很大的临床应用价值,值得进一步广泛推广。

PU-041

CXCL1 在慢加急性肝衰竭动物模型中的机制研究

唐诗玛

浙江大学附属第一医院

目的 慢加急性肝衰竭(Acute-on-chronic liver failure, ACLF)是指各种急性损伤因素作用下,肝功能相对稳定的慢性肝病患者迅速恶化的肝衰竭综合征,除肝移植外无其他特效治疗方法,严重威胁人类健康。

在 ACLF 中诱发急性损伤的最常见的急性损伤包括 HBV 激活、过量饮酒和药物性肝损伤,且在多达 2/3 的 ACLF 患者中检测到细菌感染,并导致不良的临床结果。但细菌感染是 ACLF 的结果还是触发因素,仍是一个值得争论的问题。ACLF 的预后可能取决于两个主要因素:多器官损伤的恢复情况和细菌感染的控制程度。但目前存在的动物实验模型没有模拟 ACLF 的细菌感染过程。

随着我们对 ACLF 的理解和认识增加,需要准确诊断和分层患者,以获得更好的预测结局和治疗知道。目前,只有少数研究调查了用于诊断 ACLF 的潜在生物标志物。本研究旨在寻找能够更好模拟 ACLF 的动物实验模型。探究 ACLF 发病的分子机制,探究 CXCL1 在 ACLF 疾病发展中所起的调控作用,以及 CXCL1 是否可以作为 ACLF 患者预后的标志物。

方法 1. 连续 8 周腹腔注射四氯化碳的方法诱导慢性肝纤维化模型,此后给予克雷伯杆菌模拟细菌感染诱导腹膜炎,构建 ACLF 的小鼠疾病模型。

2. 尾静脉注射腺病毒,敲低以及过表达 CXCL1 相关基因。

3. 分别采集对照组、ACLF 组、敲减组和过表达组小鼠的肝脏、脾脏、外周血,分离提取其中的淋巴细胞,流式细胞数检测中性粒细胞比例。

4. 肝组织样本后续行免疫组化评价肝脏炎性损伤。

5. 后续行生化、多因子检测及 ELISA 等相关检测,观察对比疾病组与对照组的 CXCL1 表达水平。

结果 1. ACLF 组小鼠 24h 累计生存率较对照组小鼠降低(20%VS100%)

2. ACLF 组小鼠血清 ALT/AST 和胆红素水平升高,循环中性粒细胞升高。

3. ACLF 组的 HE 染色示坏死、炎症等严重病理肝损伤, TUNEL 染色呈强阳性,天狼星红染色呈黄色。

4. 后续实验将研究腺病毒敲低/过表达组的 cxcl1 相关通路蛋白表达情况,探究 CXCL1 在 ACLF 疾病发展中所起的调控作用,是否可以作为 ACLF 患者预后的标志物。

结论 敲减 CXCL1 可减少 ACLF 的肝中性粒细胞浸润和损伤,而 CXCL1 的过表达加重了 ACLF。

PU-042

基于 CRISPR/Cas13a 新技术检测乙型肝炎病毒 pgRNA 方法 建立与评价

徐玲、田原、范子豪、曹亚玲、陈思思、张向颖、段钟平、任锋
首都医科大学附属北京佑安医院

目的 乙型肝炎病毒（Hepatitis B virus, HBV）前基因组 RNA（perigenomic RNA, pgRNA）是共价闭环环状 DNA（Covalently closed circular DNA, cccDNA）的转录产物，也是 HBV 蛋白与核酸的合成模板，是检测抗病毒治疗效果，预测复发的重要指标。但是，由于现有的检测方法灵敏度不高，特异性不强，限制了其作为 HBV 感染标志物的临床应用。CRISPR/Cas13a 检测技术结合重组酶聚合酶扩增技术具有成本低，速度快，灵敏度高的特点。在本研究中，我们建立了基于 CRISPR/Cas13a 的高灵敏度高特异性的 HBV pgRNA 快速检测方法，并且临床标本进行验证。

方法 首先，阳性样本获取：我们使用 qPCR 与 ddPCR 方法对高病毒载量临床标本进行初筛，获得阳性样本；其次，CRISPR/Cas13a 检测方法的建立：选择 HBV pgRNA 的一段保守序列作为扩增靶点，经过 PCR 扩增后，扩增产物经 CRISPR/Cas13a 体系进行反应，通过检测荧光信号值确定最适反应条件；然后，CRISPR/Cas13a 检测方法灵敏性，特异性，稳定性评价：将系列稀释的阳性样本通过 CRISPR/Cas13a 检测后确定其灵敏性，其他病毒样本通过 CRISPR/Cas13a 检测后确定其特异性，将系列稀释的样本分别进行 10 次以上重复试验，确定其稳定性；最后，临床样本验证：正常对照组与 HBV 不同病毒载量组各 20 个血浆样本，提取病毒核酸，使用 CRISPR/Cas13a 检测其荧光值，检测结果与 qPCR 和 ddPCR 检测方法相对比。

结果 使用 qPCR 与 ddPCR 方法筛选得到阳性样本浓度为 104copies/ul；阳性样本经 PCR 扩增后，经 CRISPR/Cas13a 体系进行反应，筛选出最适 crRNA 序列与各组分的最佳体积，完成基于 CRISPR/Cas13a 检测方法的建立；系列稀释的样本通过 CRISPR/Cas13a 方法检测，灵敏度低至 1 copy/μl，不同病毒样本通过 CRISPR/Cas13a 方法检测后，HBV pgRNA 阳性样本可以与其他病毒样本的荧光值出现明显差异，系列稀释的样本进行多次重复实验后，组间组内无显著性差异；CRISPR/Cas13a 对临床样本进行检测，其检测结果灵敏性与 ddPCR 相似，更优于 qPCR。

结论 我们完成了基于 CRISPR/Cas13a 检测 HBV pgRNA 方法的建立，该方法具有很高的准确性，灵敏性，特异性，稳定性，为临床 HBV pgRNA 检测提供了新的方向，对 HBV 感染的疗效评价，监测复发，预后判断具有重大意义。

PU-043

miRNAs 作为慢加急性肝衰竭早期预警潜在生物标志物的研究

范子豪、张向颖、田原、徐玲、曹亚玲、陈思思、段钟平、任锋
首都医科大学附属北京佑安医院

目的 慢加急性肝衰竭（ACLF）是一种发病凶险、进展迅速、预后不良以及发病机制复杂的重型肝炎肝衰竭。其中，乙型肝炎病毒（HBV）是发生 ACLF 最重要的病因，病死率极高，造成了严重的疾病负担。因此，慢性乙型肝炎（CHB）重症化的早期预警是防治重型肝炎肝衰竭成功的关键。microRNA（miRNA）是一种具有开发潜质的疾病诊断生物标志物在具有高度的稳定性的同时，也具有疾病表达谱的特异性。本研究通过对 miRNA 进行筛选验证得到一组 miRNAs 作为乙型肝炎重症化预警指标潜在生物标志物，以满足临床 ACLF 患者识别和治疗监测的需求，有效阻滞 CHB 向重型肝炎肝衰竭转化的进程。

方法 收集首都医科大学附属北京佑安医院健康人、CHB 患者、ACLF 患者血浆标本。对 CHB 患者和 ACLF 患者血浆 microRNA 芯片杂交研究, 根据统计学软件分析并筛选了 ACLF 患者血浆差异表达的 microRNAs。采用实时荧光定量 PCR 和 QuantiGene miRNA Singleplex Assay 的方法进行验证。

结果 研究结果显示, 与健康对照组和 CHB 患者组血浆相比, 筛选出 ACLF 患者 miRNA 高表达差异最显著的 10 个 microRNA (miR-190b, miR-520c-3p, miR-875-5p, miR-216a, miR-516b, miR-758, miR-186, miR-486-5p, miR-130a, miR-21); 两种验证方法均显示, miR-520c、miR-216a、miR-516b、miR-758、miR-130a 在 ACLF 组水平较健康对照组和 CHB 组明显差异表达且具有统计学意义。

结论 通过对 miRNAs 进行筛选验证, miR-520c、miR-216a、miR-516b、miR-758、miR-130a 在 ACLF 中表达明显差异, 联合检测有望成为乙型肝炎重症化预警指标潜在生物标志物。

PU-044

基于 RAA-CRISPR/Cas13a 新技术的 HBV DNA 快速检测新方法的建立和评价

田原、徐玲、范子豪、曹亚玲、陈思思、张向颖、段钟平、任锋
首都医科大学附属北京佑安医院

目的 乙型肝炎病毒 (HBV) 感染是目前最严重的全球性公共卫生问题之一。我国是目前有约 9000 万的 HBsAg 携带者, 是全世界人数最多的国家, 其中慢性乙型肝炎患者约 2000 万人, 每年约有 30 万人死于 HBV 相关的肝硬化和肝癌, 乙肝已成为危害我国公众健康的重大问题。本研究旨在利用重组聚合酶扩增 (RAA) 技术和规律成簇间隔短回文重复序列其相关蛋白 (CRISPR/Cas) 技术结合, 建立一种快速、高灵敏度和高特异性的 HBV DNA 检测方法。

方法 在 HBV 数据库中下载相对保守的 P 区序列, 通过序列比对找到保守的基因片段, 并设计和筛选相应的 RAA 引物和 crRNA 序列; 对 pUC57-HBV 质粒测量浓度后换算拷贝数, 然后进行梯度稀释, 利用 RAA 引物对梯度稀释的模板进行扩增; 使用 T7 转录酶把 DNA 转录为单链 RNA, 并利用 crRNA 特异性的结合目的基因片段; 通过 Cas13a 的剪切活性剪切带有荧光信号的报告 RNA, 对 HBV DNA 质粒进行检测。利用其他 4 种不同的病原体对 RPA-CRISPR-Cas13a 检测方法进行特异性评价。

结果 筛选出合适的 RAA 引物和 crRNA, 通过对的 HBV 质粒的扩增和检测, 我们建立了 RAA-CRISPR-Cas13a 检测方法。用此方法对 1×10^4 、 1×10^3 、 1×10^2 、 1×10^1 、 1×10 copies/ μ L 的 HBV 质粒进行检测, 能够检测到 10 copies/ μ L; 同时用荧光定量 PCR 对进行检测, 也能检测到 10 copies/ μ L, 但 RAA-CRISPR-Cas13a 检测方法耗时为 40-50 分钟, 荧光定量 PCR 方法为 1.5 小时。用 RAA-CRISPR-Cas13a 检测方法分别对 HBV、贝纳氏柯克斯氏体 (Cb)、埃博拉病毒 (EBOV)、森林脑炎病毒 (TBEV) 和人类免疫缺陷病毒 (HIV) 的病原体核酸进行检测, 在检测 10 分钟后, HBV 的荧光值是阴性对照以及其他病原体的 150 倍, 显示出较好的特异性。

结论 我们建立了一种基于 CRISPR/Cas13a 的快速、高灵敏度和高特异性的 HBV DNA 检测方法, 为 HBV 感染的快速筛查和检测提供了新的方法手段。

PU-045

糖尿病合并侵袭性肺炎克雷伯菌肝脓肿综合征 2 例报告

吴航¹、林冬梅²、陈建能²、郑瑞丹²

1. 正兴医院检验微生物室
2. 正兴医院感染性疾病科

目的 肺炎克雷伯菌是临床上常见的社区获得性感染的病原体，常引起腹腔感染、近年来，国内相继报道肺炎克雷伯菌引起的肝脓肿逐渐增多，已逐步取代大肠埃希菌成为导致细菌性肝脓肿的主要病原菌；在我国，糖尿病的患病率逐年升高，糖尿病合并侵袭性肺炎克雷伯菌肝脓肿综合征成为肝病科临床常见的合并症之一；为提高临床医生对该病的认识，减少误诊、现将我们近期收治的 2 例糖尿病合并侵袭性肺炎克雷伯菌肝脓肿综合征报告如下

方法 回顾性分析二例糖尿病合并侵袭性肺炎克雷伯菌肝脓肿(*Klebsiella pneumoniae*、KP) 综合征的临床特征，生化学、影像学，培养结果

结果 从患者的肝脓肿脓液和/或血液中分离出高毒力 KP(Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*、HvKP)，二例患者均有迁徙性感染的临床症状、二例肝脓肿患者感染的 HvKP 具有高度侵袭性的临床特征、虽为现社区获得性感染，但患者伴有糖尿病的基础，临床上表现发热、寒战，且急性起病，感染中毒症状明显，血常规白细胞、中性粒细胞、CRP、PCT 均明显升高，全身多脏器受损，感染性休克、血培养或肝脓肿脓液培养培养出 KP、二例经碳青霉烯类抗生素、人血白蛋白支持，甘精胰岛素、门冬胰岛素控制血糖，彩超引导下肝脓肿穿刺引流术、治疗四周后，痊愈康复出院。

结论 糖尿病患者如有发热、寒战、多脏器损害，右上腹隐痛，炎性指标升高，应尽早行血培养、彩色多普勒肝脏超声或腹部 CT 检查，及时发现肝脓肿，一旦怀疑 IKLAS 诊断，应尽早给予经验性抗生素治疗，首选碳青霉烯类如美罗培南，亚胺培南，并给予足量；对可疑 IKLAS 的糖尿病患者应尽早筛查，力争早期诊断，及时治疗

PU-046

基于微滴数字 PCR 技术建立乙型肝炎病毒共价
闭合环状 DNA 检测方法陈思思、田原、徐玲、范子豪、曹亚玲、张向颖、段钟平、刘梅、任锋
首都医科大学附属北京佑安医院

目的 肝脏中共价闭合环状 DNA (cccDNA) 的存在是乙型肝炎病毒 (HBV) 持续感染的主要原因。然而目前 cccDNA 的检测方法仍然存在灵敏度和特异性方面的不足，临床上亟需建立一种便于操作同时兼具高灵敏和高特异性的 cccDNA 检测方法。在这里，我们建立了一种基于微滴数字 PCR (ddPCR) 的检测方法，用于检测乙型肝炎病毒 (HBV) 共价闭合环状 DNA (cccDNA)，以期作为 HBV 的检测方法提供新的方向。

方法 基于 HBV cccDNA 和松弛环状 DNA (rcDNA) 在结构上存在差异这一理论基础，从而设计 HBV cccDNA 引物和探针，通过扩增 HBV 质粒得到 HBV cccDNA 标准品，建立 ddPCR 检测方法；把梯度稀释后的标准品作为 HBV cccDNA 检测的模板，分析 ddPCR 检测方法的检出限和重复性；提取临床上 HBV 感染患者肝组织的 DNA 样本，利用质粒安全性 ATP 依赖的 DNA 酶进行 (PSAD) 酶切，得到 HBV cccDNA 模板，对 ddPCR 检测方法进行临床样本的评价。

结果 建立了基于 ddPCR 的 HBV cccDNA 检测方法，实验结果证明 1×10^4 、 1×10^3 、 1×10^2 、 1×10^1 、 1×10 copies/ μL 的 HBV cccDNA 标准品均能准确检出，检出限为 1 copies/ μL ；检测 20 例

临床乙型肝炎病毒患者样本的 HBV cccDNA，并与实时荧光定量 PCR (qPCR) 的检测方法进行对比，ddPCR 检测方法能检出 17 例，qPCR 检测方法能检出 11 例，经统计分析得出 $\chi^2=4.286$ ， $P=0.038$ 。

结论 基于微滴数字 PCR 技术建立乙型肝炎病毒共价闭合环状 DNA 检测方法具有较高准确性和灵敏度，为进一步的临床检测提供了有效的工具。

PU-047

Development and validation of a new prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure

李佳琪¹、Xi Liang³、Shaoli You⁴、Tingting Feng⁵、Xin Zhou⁶、Bing Zhu⁴、Jinjin Luo¹、Jiaojiao Xin¹、Jing Jiang¹、Dongyan Shi¹、Yingyan Lu⁷、Keke Ren¹、Tianzhou Wu³、Lingling Yang⁸、Jiang Li⁹、Tan Li¹、Qun Cai¹、Suwan Sun¹、Beibei Guo¹、Xingping Zhou¹、Jiaxian Chen¹、Lulu He¹、Peng Li¹、Hui Yang¹、Wen Hu¹、Zhanglu An²、Xiaojun Jin²、Jin Tian⁶、Baoju Wang⁶、Xin Chen¹、Shaojie Xin⁴、Jun Li¹

1. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine

2. Hebei North University

3. Taizhou Central Hospital (Taizhou University Hospital)

4. Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital

5. The First Affiliated Hospital of Suzhou University

6. Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology

7. Tongde Hospital of Zhejiang Province

8. The Second Affiliated Hospital of Nanchang University

9. The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University

Objective Hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF) has been recognized as a complex syndrome with a high short-term mortality rate. Early diagnosis and prognosis for the effective treatment of HBV-ACLF is very important to decrease the high mortality rate. This study aims to develop a new simplified prognostic score to accurately predict the outcome of these patients.

Methods The prospective clinical data of 2409 hospitalized patients with acute deterioration of HBV-related chronic liver disease were used to develop a new prognostic score that was validated by an external group. Based on the clinical data and outcome of patients with HBV-ACLF, univariate Cox regression analysis was used to preliminarily screen for predictive factors related to prognosis based on survival time and the logistic regression model fitted to constitute the final prognostic model. The performance of the new prognostic model in predicting the outcomes was assessed by examining the discrimination, calibration and overall performance and compared with that of four other generic scores: COSSH-ACLF score, CLIF-C ACLF score, MELD score and MELD-Na score. The optimal cut-off value of the new prognostic score was identified based on the selection of the largest χ^2 value by X-tile software to separate patients into low-risk, intermediate-risk and high-risk groups of dying.

Results A total of 954 enrolled patients with HBV-ACLF were diagnosed based on the Chinese Group on the Study of Severe Hepatitis B-ACLF (COSSH-ACLF) criteria. The liver transplant-free mortality (28/90 days) rates were significantly higher in the HBV-ACLF group than in the non-ACLF group (26.3%/38.2% vs 3.6%/7.6%, $p<0.001$). The most frequent organ failures of patients with HBV-ACLF were liver failure (97.7%) and coagulation failure (30.3%), followed by renal failure (6.0%) and brain failure (3.1%). Six predictive factors were significantly related to 28-day mortality and constituted a new prognostic score ($=1.016 \times \text{international normalized ratio} + 0.500 \times \text{hepatic encephalopathy grade} + 0.099 \times \text{neutrophil} + 0.002 \times \text{total bilirubin} + 0.086 \times \text{serum urea} + 0.051 \times \text{age}$). The C-indices of the new score for 28-/90-day mortality (0.821/0.805) were significantly higher than those of four other scores (COSSH-ACLF score 0.793/0.784; CLIF-C ACLF score, 0.792/0.770; MELD score, 0.731/0.727; MELD-Na score, 0.730/0.726; all $p<0.001$).

The area under the receiver operating characteristic curve (auROC) of the new score indicated its significantly higher predictive value than the four other scores. The prediction error rates of the new score for 28-day mortality were significantly lower than those of the COSSH-ACLF score (13.5%), CLIF-C ACLF score (13.9%), MELD score (33.5%) and MELD-Na score (33.7%) (all $p < 0.001$). PDF analysis showed that the overlapping coefficients of the new score for 28-/90-day mortality (46.5%/49.1%) were significantly decreased compared with those of the COSSH-ACLF score (53.6%/54.0%) and CLIF-C ACLF score (53.9%/57.2%) (all $p < 0.001$). The calibration performance across the full range of the new score showed the observed mortality and predicted probability of death at 28 days. In the derivation group, the observed mortality and predicted probabilities of death were similar across the deciles of the new score at 28 days (overall observed 0.26 vs. overall predicted 0.28; $R^2=0.386$; Brier=0.133; Hosmer-Lemeshow $\chi^2=7.763$, $p=0.051$). The risk stratification of the COSSH-ACLF II score with an X-tile plot showed that patients with HBV-ACLF were separated into three risk strata of death at 28 days based on two optimal cut-off values (7 and 8.5): low-risk (<7), intermediate-risk (7-8.5) and high-risk (>8.5). The external group further validated these results.

Conclusion In summary, integrated with PDF and X-tile plot analyses, our newly developed COSSH-ACLF II score simply based on six predictor factors could accurately predict and easily stratify the short-term mortality of patients with HBV-ACLF than the organ failure-based grade classification of the previous COSSH-ACLF score and CLIF-C ACLF score, so it might be used for accurate prognosis to decrease the high mortality.

PU-048

蛋白质组学鉴定组织工程肝脏的功能性血管

郭蓓蓓¹、周倩²、江静²、陈佳娴²、梁茜³、辛娇娇²、石东燕²、任可可²、周杏萍²、哈桑²、李君²

1. 浙江大学医学院附属第一医院，传染病诊治国家重点实验室，杭州，310003。
2. 浙江大学医学院附属第一医院，传染病诊治国家重点实验室，杭州，310003。
3. 台州市中心医院（台州学院附属医院），精准医学中心，台州，318000。

目的 血管化是构建可移植性生物工程肝脏的主要挑战。我们的目标是在生物工程肝脏内构建功能化的血管结构，利用蛋白质组学来鉴定不同时间点的血管结构发育特征，揭示血管化重建的可能机制。

方法 通过门静脉连续灌注 PBS, Triton, SDS 等获得 SD 大鼠完整肝脏脱细胞支架。将人脐静脉内皮细胞（HUVECs）通过门静脉重新种植到肝脏脱细胞支架，利用自主研发的循环灌注装置将种植有 HUVECs 的肝脏脱细胞支架循环灌注培养，以实现肝脏内血管系统的再血管化。在体外培养第 1, 3, 7, 14 和 21 天收集血管化的肝脏支架，对不同时间点的再血管化程度进行影像学 and 蛋白质组学等多维度评估。

结果 脱细胞支架鉴定显示大鼠肝脏脱细胞支架 97% 以上的 DNA 和其他细胞成分有效去除；细胞外的胶原蛋白，纤维蛋白和粘连蛋白被保留；与正常肝脏相比血管网络保留完整。再血管化肝脏脱细胞支架体外存活超过 21 天且 HUVECs 在动态培养过程中围绕肝脏脱细胞支架内保留的血管基底膜形成血管内皮屏障；肝脏支架内再血管化后血液渗漏明显减少。蛋白质组学鉴定结果显示：再血管化后体外培养过程中，人来源的细胞外基质蛋白逐渐丰富；与血管化 1 天时比较，血管化 3 天和 7 天时的蛋白质主要参与细胞黏附、蛋白质合成和能量代谢等生物学过程；主成分分析显示血管化 14 天后明显与之前不同，出现肌肉收缩和肌丝滑动相关的生物学过程；免疫组织化学染色（IHC）证实了肌肉收缩和肌丝滑动相关蛋白在 14 天和 21 天显著表达； α -SMA、TGM2、VE-cadherin、ICAM-1 的 IHC 结果显示基质成分的丰富，HUVECs 表型可塑性及细胞间的紧密有利于功能化血管结构形成。

结论 蛋白质组学鉴定不同时间点的血管化过程揭示了生物工程肝脏血管结构的发育特征, 建议体外培养至少 14d 才能形成功能化的血管结构。本研究有助于更好地理解血管化的机制, 为构建可移植性生物工程肝脏提供基础。

PU-049

LncRNA 在肝纤维化中的机制研究

吴正洁、李兰娟
浙江大学医学院附属第一医院

目的 肝纤维化是肝硬化的早期表现。肝纤维化由肝损伤的多种急性和/或慢性的因素导致, 包括乙醇、各类病毒性疾病、药物、胆汁淤积、毒素和代谢紊乱等。轻微或短期纤维化对创伤愈合和组织完整性是必要的。同时, 肝纤维化可逆, 离开有害刺激后, 纤维化可以被重吸收。过度增生或进展的纤维化是纤维结缔组织和细胞外基质蛋白异常增生的一种病理状态, 最终将导致肝脏结构破坏甚至器官衰竭细胞外基质蛋白的沉积会导致肝脏结构错乱, 再生肝细胞结节生成, 形成假小叶, 最后发展为肝硬化。越来越多的证据表明, 长链非编码 RNA(Long non-coding RNA, lncRNA)参与肝纤维化的发展, 并且很可能是肝纤维化的治疗手段。目前 lncRNA 在肝纤维化中的潜在机制尚不清楚。

方法 通过收集并整理国内外肝纤维化与 lncRNA 的相关文献, 归纳总结 lncRNA 在肝纤维化相关细胞信号通路中的作用。

结果 我们整理了有关 lncRNA 在激活或抑制肝纤维化中作用的最新知识, 从而揭示了 lncRNA 可能是肝纤维化的生物标志物或有效的治疗策略。

结论 早期肝纤维化是个可逆的过程, 及早干预可能逆转肝纤维化发展。lncRNA 参与了肝纤维化进程, 有望成为肝纤维化的重要治疗手段。

PU-050

Matrine exerts anti-virus and anti-tumor molecular effects by down regulating PKC and PKA protein kinase family activities

孙锁锋、周燊、高婧、李修岭
河南省人民医院

Objective Long term clinical practice has proved that many Chinese herbal medicines and their active ingredients have extensive antiviral effects without drug resistance. Although many clinical efficacy analysis shows that patients with chronic hepatitis B can benefit from traditional Chinese medicine treatment and adjuvant therapy, and many experiments show that traditional Chinese medicine has anti hepatitis B virus activity, we know little about its mechanism of action. We identified a series of active components of traditional Chinese medicine which can inhibit HBV replication through cell experiments. In this paper, we analyzed the phosphorylated proteome of matrine treated HepG2.215 cells to explore the mechanism of inhibiting HBV replication. We found that many members of PKC kinase family play a key role in HBV infection. In the case of HBV infection, PKC kinase can mediate the activation of MAPK signaling pathway independent of SOS activation, thus promoting the progress of hepatitis and liver cancer. We also found that

PKC kinase can inhibit the expression of CXCL8 by inhibiting the activity of ATF-2 / CREB, and this effect is independent of its activated MAPK signaling pathway. We not only found potential strategies to treat HBV infection, but also revealed the complex mechanism of PKC kinase in HBV replication.

In conclusion, we have constructed a method of phosphorylation proteomics analysis combined with the identification of potentially important protein kinases to help study the mechanism of drug action. This method confirmed that matrine inactivated MAPK signaling pathway by down regulating PKC and PKA protein kinase family activities. Matrine can also up regulate the expression of CXCL8, a chemokine independent of MAPK signaling pathway, to play an antiviral role. This provides a potential therapeutic drug for patients with chronic hepatitis B.

Methods We identified a series of active components of traditional Chinese medicine which can inhibit HBV replication through cell experiments. In this paper, we analyzed the phosphorylated proteome of matrine treated HepG2.215 cells to explore the mechanism of inhibiting HBV replication.

Results We found that many members of PKC kinase family play a key role in HBV infection. In the case of HBV infection, PKC kinase can mediate the activation of MAPK signaling pathway independent of SOS activation, thus promoting the progress of hepatitis and liver cancer. We also found that PKC kinase can inhibit the expression of CXCL8 by inhibiting the activity of ATF-2 / CREB, and this effect is independent of its activated MAPK signaling pathway.

Conclusion This method confirmed that matrine inactivated MAPK signaling pathway by down regulating PKC and PKA protein kinase family activities. Matrine can also up regulate the expression of CXCL8, a chemokine independent of MAPK signaling pathway, to play an antiviral role. This provides a potential therapeutic drug for patients with chronic hepatitis B.

PU-051

基于 CRISPR 技术联合重组聚合酶等温扩增技术 (RPA) 检测 HBV cccDNA 方法的建立与评价

曹亚玲、张向颖、田原、徐玲、范子豪、陈思思、段钟平、任锋
首都医科大学附属北京佑安医院

目的 乙型肝炎病毒 (Hepatitis B virus, HBV) 共价闭环状 DNA (cccDNA) 是乙型肝炎病毒复制的原始模板, 其在肝细胞内长期稳定的存在的是造成 HBV 持续性感染的重要原因。因此建立准确且快速的 HBV cccDNA 的检测方法对于评价慢性乙型肝炎抗病毒治疗疗效、病毒的清除、以及隐匿性 HBV 感染诊断等方面具有十分重要的意义, CRISPR-cas13a 系统结合重组聚合酶等温扩增技术 (recombinase polymerase amplification, RPA) 的检测方法具有耗时少, 且不依赖扩增仪的使用等优点。因此在本次研究中我们将建立一种基于 CRISPR-Cas13a 系统结合 RPA 的针对乙型肝炎病毒 (HBV) 共价闭环状 DNA (cccDNA) 的检测方法。

方法 首先, CRISPR-Cas13a 检测方法的建立: 我们通过比对 cccDNA 基因序列, 获得保守区域序列, 我们在保守区域内设计并筛选出可高效检测 HBV cccDNA 的 crRNA, 和相应的 RPA 等温扩增引物, 我们通过 RPA 扩增检测模板, 扩增产物加入 CRISPR-Cas13a 系统进行反应; 其次, 选择 HBV 阳性肝组织提取核酸后特异性扩增 cccDNA, 扩增产物采用微滴式数字 PCR (ddPCR) 定量后作为阳性对照, 梯度稀释后采用上述 RPA-CRISPR 检测方法进行扩增, 分析该方法的灵敏性、特异性; 最后, 进行小样本的初步临床验证, 收集临床 HBV 感染以及非 HBV 感染患者肝组织样本各 10 例, 分别采用荧光定量 PCR、微滴数字 PCR、RPA-CRISPR 方法进行检测, 对新方法进行初步临床评价。

结果 筛选出特异性的 RPA 扩增引物以及针对 HBV cccDNA 的 crRNA 序列, 建立了基于 RPA-CRISPR 的 HBV cccDNA 检测方法, 阳性对照品梯度稀释后进行评价, 该检测方法检测下限为

1×10^3 copies/ μ L; 三种方法对临床病例进行检测, 以数字 PCR 结果为金标准, RPA-CRISPR 方法与荧光定量 PCR 方法检测阴性符合率为 100%, RPA-CRISPR 方法检测阳性符合率为 90%, 荧光定量 PCR 方法检测阳性符合率 70%。

结论 本次研究将 RPA 等温扩增技术与 CRISPR-cas13a 技术相结合, 建立了基于 RPA-CRISPR 的乙型肝炎病毒共价闭合环状 DNA 检测方法。该方法具有较高准确性, 花费时间少, 且无需依赖 PCR 扩增仪, 室温环境下即可进行, 为临床即时检测提供了有效的工具。

PU-052

线粒体 DNA 在慢性肝病发病机制中作用的研究进展

张兴、胡洋洋、罗越、王亚东
河北医科大学第三医院

目的 线粒体 DNA 的损伤、缺失及释放是线粒体功能障碍主要表现, 与肝脏疾病的发生、发展密切相关。通过 Toll 样受体 9、炎症体和干扰素基因刺激蛋白等途径, 以及诱导氧化应激等介导肝脏炎症损伤。

1、乙型病毒性肝炎 线粒体 DNA 含量在 HBV 感染后不同临床阶段会发生变化。抗病毒治疗明显降低 CHB 患者外周血白细胞中线粒体 DNA 的含量, 线粒体 DNA 含量与 HBsAg 基线水平负相关。HBV 感染导致肝硬化、HCC 患者血清线粒体 DNA 含量明显低于非肝硬化及 HCC 患者, 相比线粒体 DNA 含量高患者发生肝硬化、HCC 风险增加。HCC 组织中线粒体 DNA 拷贝数的减少与肿瘤大小和肝硬化的发生有关。经 K-M 生存曲线评估, 低线粒体 DNA 水平患者 5 年生存率低于线粒体 DNA 高水平患者。

2、酒精性肝病 在酗酒和微泡性脂肪变患者的肝组织中检测到多个线粒体 DNA 缺失。减少线粒体活性氧生成和抑制线粒体 DNA 损伤可减缓酒精性肝病的进展。IL-6 可激活线粒体 DNA 修复酶, 显著增加 STAT3 磷酸化, 使细胞周期抑制相关蛋白 p21 表达增加, 从而导致细胞周期停滞, 为酒精性肝损伤后线粒体 DNA 修复提供时间。此外, 线粒体自噬选择性的清除酒精导致的线粒体损伤, 减少了活性氧的生成, 延缓 ALD 进展。

3、非酒精性脂肪性肝炎 在 NASH 小鼠模型中, 血浆线粒体 DNA 水平增加, 增加 KCs 中 NF- κ B 的活性, 上调 TNF- α 和 IL-6 mRNA 的表达。肝细胞源性线粒体 DNA 可作为 KCs 中 TLR9 的配体, 促进 KCs 分泌 IL-1 β , 诱导肝细胞脂质堆积和细胞死亡, 以及促进肝 HSC 中纤维化基因的表达。过量的线粒体 DNA 直接激活肝脏中的 HSC 并伴随促纤维化基因的表达, 还可以通过增加 ROS 的释放激活 HSC 并增加 TGF- β 和前胶原 α 1 mRNA 的表达。

4、药物性肝损伤 乙酰氨基酚 (APAP) 诱导的急性肝损伤小鼠模型, 线粒体 DNA 可与中性粒细胞中的 TLR9 结合, 促进中性粒细胞的浸润和炎症因子的释放。线粒体 DNA-cGAS-STING 通路在 APAP 诱导的急性肝衰竭中发挥着重要作用。动物模型显示, 坏死肝细胞释放的 DNA 积聚在坏死区和肝窦内, 使肝脏的非实质细胞中的 DNA 感受器 cGAS/STING 表达上调, 通过识别坏死肝细胞释放的线粒体 DNA, 释放 I 型干扰素, 介导肝脏损伤。

综上, 线粒体 DNA 作为一种损伤相关分子模式参与多种肝脏疾病。减少线粒体 DNA 损伤、提高线粒体 DNA 含量有望成为将来用于治疗不同病因肝损伤的有效策略。

PU-053

不同组织来源间充质干细胞在肝再生中共同作用机制研究

李倩

浙江大学医学院附属第一医院

目的 一些严重的肝病如肝功能衰竭等，肝移植是最有效的一种治疗手段，其可以改善中晚期肝病患者的预后，但肝移植也有一些局限性，如肝脏来源的缺乏、昂贵的治疗费用、肝脏抑制排斥及功能紊乱，和再发肝衰竭等。近期发现从各种组织中分离的间充质干细胞具有成肝分化、抗炎、免疫调节、抗凋亡、抗纤维化、抗肿瘤等多种功能，被认为是治疗肝病的主要干细胞类型，这些间充质干细胞的组织来源包括骨髓、脐带、脂肪、软骨、肝脏、子宫内膜、宫血等。我们利用代谢组学研究三种不同组织来源的间充质干细胞中相同的分泌蛋白，从而进一步确定间充质干细胞的作用机制。

方法 (1) 细胞培养，选用人宫血干细胞、小鼠骨髓间充质干细胞、小鼠脐带血间充质干细胞等 3 种细胞，提取外泌体进行 GC-MS 分析，筛选出相同的代谢物质，确定数据的稳定性和重复性，并分析不同干细胞代谢物的相同之处，研究与肝再生有关的代谢组。(2) 动物实验，使用雄性 Sprague-Dawley 大鼠，分为肝部分切除组 15 只，肝部分切除+干细胞治疗组 45 只，假手术组 15 只，假手术+干细胞治疗组 45 只，干细胞治疗组再分为宫血干细胞、骨髓间充质干细胞、脐带血间充质干细胞分别 15 只。治疗组均在肝脏切除后 24h 尾静脉注射外泌体，分别于 1d、2d、3d 后处死 5 只大鼠并取肝组织，计算肝/体重量比值，进行血清 ALT、AST 检测，观察肝组织形态学变化。W-B 分析肝增殖相关蛋白质的表达水平。免疫组化看各组不同时间肝损伤和再生的程度。探索 GC-MS 筛选出的代谢物是否与肝再生相关，寻找相关代谢物的作用通路。

结果 70%肝切模型在实验中具有较好的稳定性和可重复性，经干细胞提取外泌体尾静脉注射治疗后取样，大鼠肝/体重量比值、血清 ALT、AST 等指标测量、免疫组化等实验结果差距有意义。

结论 三种间充质干细胞使用代谢组学可筛选出相同的代谢产物，且三种干细胞在对肝部分切除大鼠模型的治疗实验中，与对照组相比均有促进肝再生的作用。后续将进一步开展相关作用因子的实验研究，确定不同间充质干细胞的共同作用通路，并设计实验进行验证。

PU-054

HBV 相关慢加急性肝衰竭患者血清 sCD40L 表达及其意义

周红霞、张沙沙
邯郸市传染病医院

目的 探讨 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者血清 sCD40L 水平及其临床意义

方法 收集 2017 年 12 月至 2019 年 12 月住院患者 137 例，其中 HBV 相关慢加急性肝衰竭 48 例，慢性乙肝 58 例、肝硬化失代偿期患者 31 例；男性 73 例，女性 64 例；年龄 18~65 岁，平均年龄 35.23±7.55 岁。选同期本院健康体检者 15 名作为对照组。采用 ELISA 方法检测血清 sCD40L 水平。

结果 ①随临床病情的加重不同临床类型 HBV 感染者血清 sCD40L 水平逐渐升高，HBV 相关慢加急性肝衰竭血清 sCD40L 水平最高，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。②血清 sCD40L 水平与 ALT、AST、TB、INR、PTA、Cr 及 HBVDNA 载量无明显相关性 ($P>0.05$)。③HBV 相关慢加急性肝衰竭患者血清 sCD40L 水平与 MELD 评分无明显相关性 ($P>0.05$)。④HBV 相关慢加急性肝衰竭死亡组血清 sCD40L 水平较存活组高，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。⑤HBV 相关慢加急性肝衰竭早、中期患者血清 sCD40L 水平较晚期患者低，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

结论 ①血清 sCD40L 水平随 HBV 相关性肝病患者病情加重呈上升趋势, HBV 相关慢加急性肝衰竭表达最高, 提示 sCD40L 在慢性乙型肝炎重症化发病过程中起重要作用。②HBV 相关慢加急性肝衰竭患者血清 sCD40L 水平与 ALT、AST、INR、TB、HBVDNA 水平及 MELD 评分无明显相关, 死亡患者血清 sCD40L 水平较存活组高, 提示多种因素可导致慢性乙型肝炎重症化病情加重, sCD40L 可能是 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者预后的预测指标之一。③HBV 相关慢加急性肝衰竭早中期患者血清 sCD40L 水平较晚期患者血清 sCD40L 水平高, 提示 sCD40L 可以作为 HBV 相关慢加急性肝衰竭预后的早期预测指标。

PU-055

血清可溶性 MAdCAM-1 是肝硬化急性失代偿期内皮功能损伤的一种新的标志物

付珊、倪天智、张蒙蒙、姚耐娟、赵英仁、刘锦锋
西安交通大学第一附属医院

目的 黏膜地址素细胞黏附分子-1 (MAdCAM-1)是一种表达于肠道及其相关淋巴组织血管内皮细胞表面的免疫球蛋白超家族内皮细胞黏附分子, 正常情况下在肠外组织不表达, 肝硬化时肝窦内皮细胞上会有少许表达。有研究表明, 在炎症性肠病治疗期间, 血清中可溶性的 MAdCAM-1(sMAdCAM-1)水平与临床病情缓解密切相关。体外实验表明促炎因子 TNF- α 和 IL-1 能诱导 MAdCAM-1 的表达, 而一氧化氮抑制肝窦内皮细胞上的 MAdCAM-1 的表达。然而, 在一些系统性及内皮功能损伤的疾病中, sMAdCAM-1 的表达模式是未知的。该研究旨在探究 sMAdCAM-1 在急性失代偿期肝硬化和慢加急性肝衰竭中的应用价值。

方法 前瞻性纳入我院新入院的肝硬化急性失代偿期患者 20 例 (AD, n=20), 慢加急性肝衰竭患者 14 例 (ACLF, n=11), 慢性肝衰竭患者 3 例 (CLF, n=3), 健康对照者 4 例 (HC, n=4)。收集入院第一天的血清标本, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 对 sMAdCAM-1 进行定量。正态分布计量资料组间用 t 检验, 非正态分布计量资料组间用秩和检验。

结果 与健康对照相比, 肝硬化急性失代偿期患者血清中的 sMAdCAM-1 显著降低 (71658 vs 47096pg/ml, $p<0.05$), 慢加急性肝衰竭患者血清中 sMAdCAM-1 显著降低 (71658 vs 46812pg/ml, $p<0.05$)。然而, 在慢性肝衰竭组中, sMAdCAM-1 与健康对照相比无显著差异。在肝硬化急性失代偿期和慢加急性肝衰竭患者之间, sMAdCAM-1 的表达没有差异 (47096 pg/ml vs 46812pg/ml, $P>0.05$)。

结论 在肝硬化急性失代偿和慢加急性肝衰竭患者血清中 sMAdCAM-1 显著降低, 而慢性肝衰竭患者血清中 sMAdCAM-1 无明显改变。说明在肝硬化急性病程中 sMAdCAM-1 表达被抑制, 可作为肝内皮功能急性障碍的一种新的标志物。然而, MAdCAM-1 对内皮功能的影响及机制有待进一步研究。

PU-056

间充质干细胞治疗炎性肝病的疗效及机制研究

张芬、肖兰兰、周梦豪、李兰娟
浙江大学医学院附属第一医院

目的 由于病毒性肝炎发展到疾病的中后期、免疫性肝炎等情况都与肝内免疫细胞调节相关。对于典型与免疫相关的自身免疫性肝炎而言, 疾病的诊断往往在中晚期, 症状较重阶段, 而目前临床内

科治疗手段主要为糖皮质激素、免疫抑制剂，用药时间长，副作用较大，易复发。而间充质干细胞作为一种屡经验证具有免疫调节作用的治疗措施，目前在自身免疫性肝病中的研究较为缺乏。

方法 本实验通过建立刀豆蛋白 A (ConA) 诱导的小鼠急性免疫性肝损伤模型以模拟免疫性肝炎，观察宫血间充质干细胞 (MenSCs) 对免疫性肝炎的免疫调节作用，并探究其作用机制。我们将选用 C57BL/6 雄性小鼠，随机分为阴性对照组、模型组和间充质干细胞治疗组，每组 10 只小鼠，记录 24h 及 1 周内小鼠死亡情况，并于给药 24h 后麻醉小鼠后取血清，肝脏、脾脏和肺组织。检测血清中谷草转氨酶和谷丙转氨酶水平，苏木精-伊红染色法(hematoxylin and eosin,HE)观察肝脏组织的病理学改变和流式检测肝内炎症细胞浸润情况。

结果 (1) 治疗组 24h 及 1 周小鼠存活率显著高于模型组。(2) 与阴性对照组相比，模型组小鼠血清中转氨酶水平升高明显 ($P<0.05$)；与模型组相比，治疗组血清转氨酶水平显著下降 ($P<0.05$)。(3) 镜检发现模型组与对照组和治疗组相比，肝细胞坏死现象。(4) 通过 12h 时间点的肝内免疫细胞流式检测，发现总 T 细胞在模型组和治疗组中占比均高于对照组，且两组无统计学差异。

结论 通过 ConA 尾静脉注射即可诱导小鼠出现急性免疫性肝损伤，根据小鼠血清生化，肝组织组化结果显示造模具有稳定可重复性。初步流式检测未发现小鼠肝内免疫细胞治疗后的改变，后续需进一步开展间充质干细胞治疗中对各个免疫细胞亚群的免疫调节作用。

PU-057

内镜/介入手术治疗肝移植术后食管胃静脉曲张破裂出血的效果评估

艾英杰、黄晓铨、陈世耀
复旦大学附属中山医院

目的 肝移植是终末期肝硬化的重要治疗方法之一，但是临床中发现，部分患者在移植后仍然可能再次出现门脉高压食管胃静脉曲张，并发上消化道出血可导致移植物失功能甚至患者死亡。内镜治疗和介入手术是食管胃静脉曲张潜在的治疗选择，但疗效和长期预后仍不明确。本研究旨在分析肝移植术后再发食管胃静脉曲张破裂出血的特征，并评估内镜和介入治疗的效果。

方法 本研究回顾性分析 2011 年 2 月至 2018 年 9 月肝移植术后出现食管胃静脉曲张破裂出血患者的临床特征，并随访内镜与介入治疗后再出血、血栓形成等不良事件发生情况及生存，评估内镜、介入治疗对移植物和患者存活率的影响。

结果 共纳入 13 例患者，肝移植手术与移植后首次食管胃静脉曲张破裂出血发作的中位间隔时间为 78.43 (IQR 49.20-111.05) 个月。所有患者接受了内镜或介入治疗，包括 8 例内镜下食道静脉曲张套扎及胃底静脉曲张组织胶注射术、1 例内镜下食管曲张静脉套扎术及硬化剂注射术、4 例介入胃冠状静脉栓塞术或脾动脉栓塞术。在中位随访时间 33.23 个月里，共 10 例患者发生了再出血，中位无出血时间为 4.08 个月；2 例患者的移植物出现功能障碍，其中 1 例发生反复不明原因的消化道出血、接受了二次肝移植手术，1 例肝肾功能进行性恶化考虑慢性肝衰竭合并肝肾综合征、也接受了第二次肝移植；1 例发生失血性休克并最终死亡。移植物存活率和总生存率分别为 76.92% 和 92.31%。

结论 对于肝移植术后出现胃食管静脉曲张破裂出血，内镜和介入治疗可以作为早期止血方法，但是再出血风险高，需要进一步探索其它治疗方法。

PU-058

Effects of *Pediococcus pentosaceus* LI05 on immunity and metabolism in germ-free rats

蒋诗漫

浙江大学医学院附属第一医院

Objective In recent years, a variety of exploratory experiments of *Pediococcus pentosaceus* have confirmed that the strain has the benefits of promoting health, and can be further used as food additives, animal and plant storage agents, probiotics, etc. *Pediococcus pentosaceus* LI05 is one of the potential probiotics that our team has shown in a series of previous studies. Our research aimed to determine the immune and metabolic effects of *P. pentosaceus* LI05 on germ-free rats, especially its liver improvement.

Methods Sixteen germ-free rats were randomly divided into two groups, one group of 8 as the experimental group, the other group of 8 as the control group, male and female were half and half. Germ-free rats in the experimental group were gavaged with 1 ml of freshly prepared *P. pentosaceus* LI05 saline suspensions (1×10^9 CFU/ml) daily for total 2 weeks. And meanwhile, the germ-free rats in the control group were intragastrically given 1ml of saline solution daily. Throughout the period, urine and feces samples were collected weekly, and fecal colonization number was measured. Three weeks later, Blood, spleen, liver and intestinal samples were collected after the rats were sacrificed under anesthesia and analyzed for intestinal morphology, metabolomics, immunology and transcriptomics.

Results The colonization of *P. pentosaceus* LI05 in the intestine can reduce the weight of the rats and cecums, improve the intestinal villus arrangement, muscle thickness and other intestinal histological characteristics. *P. pentosaceus* LI05 can further reduce the fat content and reduce body weight by promoting the increase of fecal carbohydrate concentration, the decrease of intestinal fat intake, the decrease of liver fat synthesis gene expression and the acceleration of fat to glycogen conversion. In addition, *P. pentosaceus* LI05 also exhibited anti-inflammatory ability, which can reduce the level of pro-inflammatory cytokines in serum, increase the intestinal subepidermal CD4+T cells, and improve the body's immunity. Furthermore, *P. pentosaceus* LI05 increased antimicrobial activity and enhanced liver detoxification.

Conclusion This study revealed that *P. pentosaceus* LI05 can improve the body's immune response by reducing the production of pro-inflammatory factors and promoting the production of immune cells, and also improve the metabolism of fat and toxic substances through intestinal and liver transport and metabolism. The above conclusions can be applied as a strong support for *P. pentosaceus* LI05 as a candidate of probiotics in the future. In the liver, enhanced metabolic processes of acyl-CoA, carnitine, copper ion, toxins, fatty acids, and steroids and subdued biosynthetic processes of monounsaturated acids, lipids, and fatty acids demonstrated an improved liver detoxification function and an ability to convert fat into glycogen. Furthermore, both the transcriptomics results and metabolic changes in feces reflected an enhanced detoxification ability of the liver. In addition, this experiment can also be used as a strong case of sterile animal research. In a word, the research on the preparation of *P. pentosaceus* LI05 is also being carried out gradually, and its other characteristics and disadvantages will be further effectively explored in the basic experiments before entering the clinical stage.

PU-059

Optimization and Application of GPR Score for the Prediction of Advanced Liver Fibrosis and Cirrhosis in patients with CHB

李强、许伟、胡乾坤、董平、黄晨璐、费玲、陈良
上海市公共卫生临床中心

Objective The γ -glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) has been proposed as a new noninvasive fibrosis model, allegedly more accurate than classical biomarkers like the aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) and FIB-4 in patients with chronic hepatitis B (CHB). We aimed to optimize the GPR score.

Methods A total of 1432 treatment-naive patients with CHB were enrolled, and divided into two cohorts: the training cohort (n=927) and validation cohort (n=505). In the training cohort, logistic regression analysis was performed to identify independent predictors of advanced liver fibrosis. The type IV collagen (CIV) was added to the GPR score to form novel CIV-GPR score. Using liver biopsy as the gold standard, the diagnostic accuracy of CIV-GPR was validated.

Results Multivariable analysis identified platelet count (OR=0.990, 95%CI, 0.987-0.993, $p < 0.001$), GGT (OR=1.004, 95%CI, 1.000-1.008, $p=0.023$), and CIV (OR=1.022, 95%CI, 1.015-1.029, $p < 0.001$) as the independent predictors of advanced liver fibrosis. The CIV was added to the GPR score to form novel CIV-GPR score: $(\text{GGT}(\text{IU/L})/\text{ULN}) \times \text{CIV}(\text{ng/mL})/\text{platelet}(109/\text{L}) \times 10$. In the training cohort, the area under the ROC curve (AUROC) of CIV-GPR was significantly higher than that of GPR, APRI, and FIB-4 for the diagnosis of advanced liver fibrosis (0.82, 0.79, 0.75, and 0.77, respectively; all $p < 0.05$) and cirrhosis (0.87, 0.81, 0.77, and 0.74, respectively; all $p < 0.05$). In the validation cohort, the AUROC of CIV-GPR was also significantly higher than that of GPR, APRI, and FIB-4 for the diagnosis of advanced liver fibrosis (0.82, 0.78, 0.77, and 0.71, respectively; all $p < 0.05$), and cirrhosis (0.87, 0.81, 0.75, and 0.77, respectively; all $p < 0.05$).

After maximizing the Youden index, the optimal cutoff value of CIV-GPR was 1.19 for the diagnosis of advanced liver fibrosis (the corresponding sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) was 79%, 71%, 47%, and 91%, respectively); and 2.53 for the diagnosis of cirrhosis (the corresponding sensitivity, specificity, PPV, and NPV was 72%, 81%, 35%, and 96%, respectively) in the training cohort.

Conclusion In summary, for the identification of CHB patients with advanced liver fibrosis or cirrhosis, non-invasive markers (GPR, APRI, and FIB-4) are not accurate enough to be used in routine practice. Our study suggests that the accuracy of CIV-GPR to diagnose advanced liver fibrosis and cirrhosis was higher than that of GPR, APRI, and FIB-4. Thus, we believe that CIV-GPR score should be considered as a suitable, simple, non-invasive marker for the diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in Chinese patients with chronic HBV infection, and deserves to be further validated in prospective studies.

PU-060

核苷类似物治疗慢性乙型肝炎发生病毒学突破的预测因素（摘要）

腾广玉¹、陈红蕊²、甄真¹

1. 河北医科大学第三医院 2. 保定市第一中心医院

目的 通过回顾性调查研究，评价慢性乙肝患者应用核苷（酸）类似物治疗中病毒学突破率发生率，并探讨其预测因素，以优化核苷（酸）类似物治疗策略。

方法 研究对象为 2010 年 2 月至 2019 年 12 月门诊及住院的 CHB 患者 233 例。其中 HBeAg 阳性者 139 例，阴性患者 94 例，应用 NAs 抗病毒治疗达 3 年以上。其中 LMV 组 87 人、LMV+ADV 组 40 人、ADV 组 41 人、LDT 组 17 人、ETV 组 48 人。监测基线及抗病毒治疗过程中生化指标、HBV 标志物、HBV DNA 载量、AFP 水平、腹部 B 超或影像学变化。其中 41 例抗病毒前后行肝组织病理诊断。以发生病毒学突破为随访截点。

结果 1. NAs 治疗后病毒学应答情况：共 190 例患者获得完全病毒学应答，其中第 12、24、48、72、96 周，完全病毒学应答率分别为 42.9%、65.7%、77.7%、81.5%、81.5%。其中有 62 例（18.5%）发生病毒学突破，第 1、2、3、5、8 年累计病毒学突破率分别为 4.7%、13.7%、22.6%、29.5% 和 32.6%。LMV 组、ADV 组、LDT 组、LMV+ADVz 组、ETV 组分别为 69.4%、22.7%、33.3%、5.6%、0%。2. 患者依从性：纳入患者中有 57 例（23.1%）依从性差，其中 30 例接受问卷调查，主要原因为遗忘（62%），经济困难和药物不良反应者分别占 19% 和 10%，因病情缓解认为无需继续治疗及其他原因的占 9%。3. NAs 治疗病毒学突破的预测因素分析：采用单因素及多因素 Logistic 回归，对发生完全病毒学应答的 190 例患者进行分析发现，疗法（OR=0.358，P<0.001），基线 HBV DNA 高载量（>107, copies/ml, OR=2.356，P=0.036），无早期病毒学应答（OR=4.173，P=0.001）及依从性差（OR=2.740，P=0.039）是 NAs 抗病毒治疗发生病毒学突破的影响因素。将 40 例基线 HBsAg 定量结果纳入分析，结果显示基线 HBsAg 水平与病毒学突破的相关性无统计学意义（P>0.05）。将 37 例 12 周时 HBsAg 定量结果纳入分析，结果显示：疗法（OR=0.108，P=0.045）、无早期病毒学应答（OR=9.312，P=0.062）及 12 周时血清 HBsAg 高水平（>1500 IU/ml, OR=9.990，P=0.045）是病毒学突破的影响因素。

结论 NAs 治疗患者发生病毒学突破受疗法、基线 HBV DNA 载量、早期病毒学应答情况、依从性、12 周时血清 HBsAg 水平的影响。依从性差是影响抗病毒疗效的重要且可控因素，提高患者依从性有待医患的共同努力。

PU-061

慢性丙型肝炎肝硬化合并 POEMS 综合症 1 例

腾广玉、甄真
河北医科大学第三医院

目的 由于本病的多系统性及罕见性，临床医生对本病缺乏必要的认识，因而给诊断造成一定困难。该病绝大多数患者以多发性周围神经病变起病，也有部分患者以其他系统病变首发起病。本文报道以“丙型肝炎肝硬化”就诊于河北医科大学第三医院，而最终确诊为 POEMS 综合征患者 1 例。

方法 第一阶段：

李 XX，女，46 岁，农民。主因：发现 HCV 抗体阳性 6 年，双下肢水肿半年，腹胀加重 10 天于 2015-2-4 入我科诊治。既往史：20 年前因外伤后肝破裂行“肝脏破裂修补术”，术中曾输血。查体：T 36.4℃ P 88 次/分 R 22 次/分 Bp 164/96 mmHg，神情，颜面部色素沉着，面色晦暗，有肝掌，上胸部可见数枚蜘蛛痣，腹部明显膨隆，未见胃肠型及蠕动波，腹软，无压痛，肝脾未触及，腹水征阳性，双下肢指凹性水肿。双上肢：下垂时皮肤呈青紫色，淤血表现，以手掌为著，卧位时双手皮肤颜色正常。四肢肌力、肌张力正常。皮肤感觉正常。经保肝降酶、补蛋白、利尿消腹水、营养支持等综合治疗后。患者拒绝做冷球蛋白定量检测试验，于一般情况好转、腹胀消失、腹水消退、肾血肿明显吸收后出院。

第二阶段：

主因：双侧小腿无力、憋胀麻木半年，加重半个月于 2016-5-26 入我院神经肌肉科。查体：神清语利，颅神经检查无异常。肌力：双上肢肌力 5 级，双下肢近端肌力 3+ 级，踝屈伸 2 级，左足趾屈伸 3 级，右拇趾背屈 0 级。肌张力不高。全身肌肉欠丰满。双侧膝以下痛觉减退，深感觉未查及异常。双侧 Babinski 征、kernig 征、Hoffman 征均未引出。化验检查见文章。

结果 最终诊断：1.POEMS 综合征；2.病毒性肝炎 丙型 肝炎肝硬化 3.2 型糖尿病 4.甲状腺功能减退 5.肝破裂修补术后。患者目前已完成 RD 方案（来那度胺、地塞米松）第四疗程化疗，一般情况可，下肢麻木无力感较前好转，可应用助行器自行行走。

结论 POEMS 综合征累及系统较多，表现形式复杂，起病形式多样化，部分首诊医师可能局限于专科思维而忽略了其他系统病变，或者由于疾病处于早期阶段，未发现阳性检查结果而造成误诊或漏诊。因此，临床工作中，对于患者的多系统病变应该定期随访复查。对于 POEMS 综合征的诊断，相关科室要加强多科室的沟通与交流。只要掌握了 POEMS 综合征的临床特点，认真询问病史并体检，进行针对性的检查，POEMS 综合征其实是不难诊断的。

PU-062

聚乙二醇干扰素 α -2a 对慢性乙肝患者 HBsAg 阴转的疗效影响因素分析

俞嫣青¹、聂红明¹、汪蓉²

1. 上海中医药大学附属曙光医院

2. 上海市浦东新区中医医院

目的 分析聚乙二醇干扰素 α -2a (PEG-IFN- α -2a) 对慢性乙型病毒性肝炎患者 HBsAg 阴转的疗效影响因素。

方法 回顾性分析 2016 年 1 月-2018 年 9 月 1 日于上海中医药大学附属曙光医院西院就诊，初治时 HBsAg<5000IU/mL 并且以聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗的慢性乙型病毒性肝炎 (CHB) 患者，将患者获得 HBsAg 和 HBV DNA 清除定义为应答，采用非参数检验、 χ^2 检验分析应答组与未应答组患者的基线资料和治疗 12 周时 HBsAg 的下降幅度对 HBsAg 阴转的影响及治疗过程中的不良反应。

结果 纳入的 89 例慢性乙肝患者中，至停止随访时应答 15 例，应答率为 16.85%，应答组与未应答组的性别、年龄、初始 HBeAg 状态、HBV DNA 水平、白细胞 (WBC)、血小板 (PLT)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 均无统计学差异。而两组患者的基线 HBsAg 水平 ($P=0.001$) 和治疗 12 周时 HBsAg 下降幅度 ($P<0.001$) 差异有统计学意义，应答组患者的基线 HBsAg 水平较未应答组低 (中位数 26.3 IU/mL vs 1029 IU/mL)，12 周时 HBsAg 下降 $>1\text{lgIU/mL}$ 的患者较下降 $<1\text{lgIU/mL}$ 者应答率更高 (88.9%vs8.8%)。在对这 15 例 HBsAg 阴转患者的后续随访中，有 2 例出现 HBsAg 复阳。治疗过程中有 69 例 (77.5%) 患者出现骨髓抑制现象，予以加用芪胶升白、利可君等升白细胞、升血小板的口服药物对症治疗后，患者均能够继续完成后续的干扰素治疗。4 例患者因甲状腺功能亢进而停止治疗，随访其甲状腺功能均在停药后恢复正常。

结论 低水平血清 HBsAg 含量和治疗 12 周时 HBsAg 下降 $>1\text{lgIU/mL}$ 为聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗慢性乙肝获得 HBsAg 阴转的疗效预测因素。

PU-063

卵圆拟杆菌 ATCC 8483 可通过改善肠道屏障功能改善小鼠对于酒精性肝病的易感性

王镛强、李兰娟

浙江大学医学院附属第一医院

目的 探究卵圆拟杆菌 ATCC 8483 对于小鼠酒精性肝病易感性的改善作用及其机制。

方法 36只 C57BL 小鼠被随机分到阴性对照组, 阳性对照组和卵圆拟杆菌 ATCC 8483 干预组共三个实验组中, 每组实验组各包含 12 只小鼠。根据 10 天慢性 Lieber-DeCarli 酒精饲料加上一急性酒精灌胃的 NIAAA 模型对阳性组和益生菌干预组进行造模。并予益生菌干预组 0.2ml 新鲜制备的卵圆拟杆菌 ATCC 8483 悬液(5×10^9 CFU/ml)。同时, 其他两组小鼠予相同剂量的生理盐水灌胃。在麻醉下安乐死小鼠, 收集血液, 肝脏, 回肠和粪便等样本。并对小鼠的肝脏和肠道病理, 炎症情况, 肠道屏障功能, 肠道菌群结构和粪便代谢组学进行检测以评估卵圆拟杆菌 ATCC 8483 的肝脏保护作用及其机制。

结果 卵圆拟杆菌 ATCC 8483 显著减轻了酒精导致的小鼠肝功能结果中谷丙转氨酶 (ALT), 谷草转氨酶 (AST) 的升高以及肝脏组织的病理学损伤。此外, 卵圆拟杆菌 ATCC 8483 通过下调肝脏组织内 TLR (toll-like receptor) 受体家族, 肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和核因子 κ B (NF- κ B) 的基因转录及减少循环中促炎细胞因子的水平发挥了抗炎作用。卵圆拟杆菌 ATCC 8483 减轻酒精性肝病的作用是通过减轻酒精导致的肠道损伤, 调节肠道组织内 claudin2 和 mucin3 基因的转录增强肠道粘膜的屏障功能最终减少细菌脂多糖等肠道来源有害物质向肝脏的异位等机制实现的。

结论 卵圆拟杆菌 ATCC 8483 能通过增强肠道屏障和抑制肝脏炎症来缓解酒精导致的小鼠肝脏损伤。同时, 本研究还为肠道微生态, 肠道内代谢组, 肠道屏障功能和肝脏疾病之间的关系提供了新的观点。

PU-064

1 例 TFR2 基因突变相关血色病

刘小花¹、郑素军²、高原²、张缙云¹

1. 山西医科大学第一医院

2. 首都医科大学附属北京佑安医院

目的 个案报道: 1 例 TFR2 基因突变相关血色病

刘小花¹ 郑素军² 高原² 张缙云¹

(1.山西医科大学第一医院感染病科, 太原 030000;2.首都医科大学附属北京佑安医院, 北京 100069)

通讯作者: 张缙云, Email:zlysgzy@163.com;郑素军, Email:zhengsujun003@126.com

【摘要】遗传性血色病是一种铁代谢障碍性疾病, 我国较为罕见。OMIM 数据库据基因突变类型将 HH 分为 4 类: HFE (1 型)、HJV (2A 型)、HAMP (2B 型)、TFR2 (3 型) 和 SLC40A1 (4 型)。到目前为止, 在白种人群中已鉴定出广泛的 4 类突变, 但以 HFE 基因突变(C282Y、H63D、S65C 等)为主。而中国人群只有少数报道, 以非 HFE 基因突变居多, 且突变位点复杂多样。本研究报道的患者为 3 型血色病, 携带 TFR2 基因 2 个变异位点。其临床表现为皮肤色素沉着、糖尿病、肝硬化, 血清铁蛋白 (8548.9 ng/ml)、转铁蛋白饱和度 (116.77%) 明显升高, 肝活检显示为结节性肝硬化, 肝内弥漫性铁沉积 (重度 IV 级), 对其血液标本进行全外显子捕获和高通量测序, 并经 Sanger 测序验证, 结果在 TFR2 基因 10 号和 7 号外显子上检测到两个杂合突变 (c.1288G>A, p.G430R 和 c.960T>A, p.Y320X)。前者是错义突变, 由 G 突变为 A, 导致第 430 号遗传密码子甘氨酸变成精氨酸, 在非洲和亚洲均有报道, 患者均表现出严重铁超载, 提示该突变对蛋白质功能的影响明显。后者是从未被报道的无义突变, 由 T 突变成 A, 导致第 320 号遗传密码子酪氨酸变成终止密码子, 导致肽链终止。

方法 报告一例 TFR2 基因突变血色病患者。

结果 经基因测序, 该患者携带既往未报道过的新型基因变异点 (c.960T>A, p.Y320X)。

PU-065

HBV 感染高病毒载量孕妇应用富马酸替诺福韦酯进行母婴阻断的疗效和停药后的安全性临床研究

李思颖¹、孙杨芳²、史金凤¹、江浙¹、蒋小仙¹、金洁¹

1. 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院

2. 杭州市妇产科医院

目的 观察富马酸替诺福韦酯 (Tenofovir Disoproxil Fumarate, TDF) 用于母婴阻断的效果及安全性, 并比较产后立即停药及产后 12 周停药对产后 ALT 升高及肝炎发作的影响, 寻找对产后 ALT 升高及肝炎发作有意义的预测因子。

方法 建立前瞻性临床队列, 将入组患者通过简单随机分为产后立即停药组和产后 12 周停药组, 均于孕 24~28 周开始服用 TDF 治疗, 在治疗前、治疗 4 周、治疗 8 周、分娩前、产后 4 周、产后 12 周、产后 24 周监测患者的 ALT、乙肝三系和 HBV DNA 定量等临床指标。比较两组患者基线数据、分娩时和停药时 HBV DNA 以及产后肝酶升高情况。根据产后是否出现 ALT 异常将所有患者重新分为 ALT 正常组和 ALT 异常组, 比较两组基线数据差异, 并通过多因素的 Logistic 回归分析对产后 ALT 升高有意义的预测指标。

结果 两组孕妇分娩时及停药时 HBV DNA 均较基线明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 随访至产后 12 周, 产后立即停药组出现 ALT 异常 9 (25.71%) 例, 产后 12 周停药组 8 (25.81%) 例, 两组无明显统计学差异 ($\chi^2 = 0.0001$ $P = 0.99$); 随访至 24 周, 产后立即停药组出现 ALT 异常 9 (25.71%) 例, 产后 12 周停药组 12 (38.71%) 例, 两组无明显统计学差异 ($\chi^2 = 1.28$ $P = 0.26$)。产后 ALT 异常组基线 ALT 水平明显高于 ALT 正常组, 中位数分别为 23 (17-31) U/L 和 18 (14-26) U/L, 差异具有统计学意义 ($P = 0.048$); 产后 ALT 异常组孕期 ALT 异常率明显高于 ALT 正常组, 分别为 5/21 (23.81%) 和 1/45 (2.22%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 8.07$, $P = 0.01$)。二分类 Logistic 回归分析提示孕期出现 ALT 异常与产后出现 ALT 异常独立相关 ($OR = 10.51$, 95%CI: 1.086~101.660; Wald $\chi^2 = 4.127$, $P = 0.042$)。

结论 TDF 用于母婴阻断具有较好的效果和安全性, 用于母婴阻断时推荐产后立即停药; 孕期出现 ALT 异常是产后出现 ALT 异常的独立预测因子, 针对孕期出现 ALT 异常的患者, 产后应更加密切监测肝功能。

PU-066

慢性病毒性肝炎并发再生障碍性贫血 8 例案例分析

赵宝银^{1,2}、于晓辉¹

1. 中国人民解放军联勤保障部队第 940 医院 (原兰州军区兰州总医院)

2. 甘肃中医药大学第一临床医学院

目的 慢性病毒性肝炎是可累及各个系统功能的一种严重的慢性疾病, 当然, 血液系统也不例外, 再生障碍性贫血作为慢性病毒性肝炎的并发症之一, 并不常见。有研究显示, 该并发症的患者临床表现明显, 治疗效果欠佳、预后差、组织造血恢复迟缓。该研究主要通过病例呈现慢性病毒性肝炎患者与并发再生障碍性贫血患者治疗异同后生存率。

方法 收集我院 2018 年 1 月 1 日至 2021 年 3 月 1 日所有慢性病毒性肝炎并发再生障碍性贫血患者, 设立对照组和试验组各 8 例, 对照组使用传统的抗病毒、抗纤维化、保肝、对症支持治疗等综合治疗方案, 试验组除了采用传统的治疗方案后联合血液内科的指导治疗意见完善骨髓穿刺、细胞形态

涂片等辅助检查，并行必要的治疗措施，然后对两组患者的年龄、性别、病程、全身状况、治疗效果、预后、随访时间等进行统计分析。

结果 对照组的年龄小于试验组，主要集中在青少年，对照组的病程短于试验组，预后好，治疗效果显著，单纯性慢性病毒性肝炎主要表现在黄疸、肝功能异常，而试验组还表现在贫血、出血、感染、骨髓穿刺结果异常，采用传统的治疗方案，效果欠佳，住院日期长，随访时间短于6个月。但是对照组和试验组无明显的性别差异。

结论 慢性病毒性肝炎并发再生障碍性贫血好发于青少年，单纯性慢性病毒性肝炎的病程、全身状况、治疗效果、预后、随访时间都明显优于试验组，而二者无显著的年龄差异。

PU-067

HSD17B13 rs72613567: TA 等位基因变异与肝病的关系的 meta 分析

汤珊、梅婷婷、张文彦、柳雅立、张晶、于海滨
首都医科大学附属北京佑安医院

目的 探索 HSD17B13 rs7261356: TA 等位基因变异与肝病发生风险之间的关系。

方法 本研究检索 CNKI, CBM, MEDLINE, PubMed, EMBASE 和 CENTRAL 数据库。检索时间范围为建库到 2020 年 4 月。根据纳入和排除标准，选择评估 HSD17B13 rs7261356: TA 等位基因变异与肝病之间关系的病例对照研究。并通过文献追溯方法对 HSD17B13 主要研究者的报道和参考文献进一步查漏。两位研究人员根据预先确定的数据提取形式独立提取必要的信息。Meta 分析的结果应用计算总比值比 (OR) 和 95% 置信区间 (CIs) 以评估 TA / T 多态性与肝病的关系。纳入文献研究结果之间相互的异质性采用 Q 检验统计量和 I² 值检验，并用 I² 值评价移植性大小。采用固定效应模型或随机效应模型进行合并。我们还进行了敏感性分析及发表偏倚分析，使用 Stata 12.0 软件进行数据分析。

结果 本荟萃分析共纳入 5 篇文章。包括 1384 例肝癌，2990 例慢性肝病，4621 例健康对照，563 例 NAFLD 患者和 4654 例无 NAFLD 的患者。统计分析表明，HSD17B13 rs7261356: TA 等位基因变异与 HCC 发生相关，与 NAFLD 不相关。肝癌患者与慢性肝脏疾病患者的 meta 分析结果为：TA vs T OR=0.766, 95% CI=0.682-0.860, P=0.000；肝癌患者与慢性肝脏疾病患者的 meta 分析结果为：TA vs T OR=0.649, 95% CI=0.431-0.977, P=0.038；HSD17B13 rs7261356: TA 等位基因变异可阻止肝癌发生，NAFLD 患者与无 NAFLD 患者的 meta 分析结果为：TA vs T OR=0.749, 95% CI=0.517-1.804, P=0.126；HSD17B13 rs7261356: TA 等位基因变异与 NAFLD 发生风险无关。未发现明显的发表偏倚。

结论 目前的发现表明，在整个研究人群中，HSD17B13 rs7261356: TA 等位基因变异可阻止肝癌发生，与 NAFLD 发生风险无关。

PU-068

QT 间期延长对 ACLF 患者预后影响的研究

付梦璐
西安交通大学医学院第一附属医院

目的 心电图 QT 间期延长会增加心律失常甚至心源性猝死的风险。有研究表明，肝硬化患者常存在潜在的心肌损害，心脏对应激/负荷的反应能力减弱，即肝硬化心肌病 (CCM)。临床特征为心

脏收缩功能受损，舒张功能不全，心电图 QT 间期延长，电机械不同步及左心室肥厚等表现。在 ACLF 患者中，尚未见心脏损害的报道。本研究目的是了解 ACLF 患者中 QT 间期延长的发生率及其与预后的关系，探究引起 QT 间期延长的因素。

方法 按照纳入排除标准，选择 2016 年至 2019 年于西安交通大学第一附属医院住院治疗 ACLF 患者 151 例，收集心电图，血常规，肝、肾功能，凝血功能，28 天生存状况等信息，在 SPSS 中用二元 logistic 回归方法分析。

结果 1.在 151 例 ACLF 患者中，QT 间期延长率（延长标准：男性 QTc>450ms,女性 QTc>460ms）为 25.8%。2.多因素二元 logistic 分析，28 天时存活患者组与死亡患者组相比，QT 间期延长（95%CI 1.056-74.239，P=0.044）和血氨升高（95%CI 1.001-1.045，P=0.040）会增加死亡风险。3.QT 间期延长患者与非延长患者相比，ALBI 评分（ALBI=0.66 * log₁₀ (bilirubin)-0.085 * albumin 评估终末期肝病患者的肝功能储备及预后模型）更低（95%CI 1.181-12.065，P=0.025）。

结论 ACLF 患者中 QT 间期延长发生率较高，QT 间期延长可能会增加患者死亡风险。ACLF 患者 QT 间期延长与降低的肝功能储备有关，特别是白蛋白合成与胆红素代谢。在多发性骨髓瘤、终末期肾病及糖尿病等白蛋白显著降低人群中，也有研究报道存在 QT 间期延长现象，并且 QT 间期对患者预后有影响。

PU-069

慢加急性肝衰竭毒热瘀结证与湿热蕴结证患者的生存分析

王泽宇、王晓忠

新疆医科大学第四附属医院（新疆医科大学第四临床医学院、新疆医科大学附属中医医院、新疆维吾尔自治区中医院、新疆维吾尔自治区中医药研究院、新疆中医名医方研究开发中心）

目的 析 ACLF 患者生存时间的潜在影响因素。探索毒热瘀结证与湿热蕴结证两组 ACLF 患者生存时间的差异及潜在影响因素。

方法 回顾性的收集 2012 年 1 月至 2020 年 12 月在新疆维吾尔自治区中医医院住院期间诊断为慢加急性肝衰竭且的患者的临床资料，依据《慢加急性肝衰竭中医临床诊疗指南》提出的辨证标准选取毒热瘀结证与湿热蕴结证的患者入组，最终收集患者 156 例。统计一般资料，筛选出有差异的因素，再对这些因素进行 logistic 回归分析，分析两种证型对预后的影响并探索影响 ACLF 生存及证型分布的独立危险因素。

结果 1. 死亡组患者与生存组患者在实验室指标中：凝血酶原时间、国际标准化比值和血氨存在差异（P<0.05）。并发症中两组患者的肝硬化、肝性脑病存在差异（P<0.05）2.对差异显著的变量进行二元 logistic 回归，创建 logistic 预测模型，凝血酶原时间，国际标准化比值，血氨，肝硬化、肝性脑病为 ACLF 死亡的独立预测因素（OR>1，P<0.005）。3.毒热瘀结证组与湿热蕴结证组在实验室指标：白细胞、中性粒细胞、血氨中有着统计差异（P<0.05）。并发症中消化道出血、肝肺综合征存在差异（P<0.05）。4.引入对证型影响有显著差异的变量进行二元 logistic 回归，发现白细胞、中性粒细胞、血氨、越高，患者越偏向于毒热瘀结证（P<0.05）。消化道出血，肝肺综合征并发症越有可能出现在毒热瘀结证患者中（OR>1,P<0.05）5.经 cox 回归分析，证型为影响 ACLF 生存的独立因素，除此之外，还有肝肺综合征，血氨，中性粒细胞，凝血酶原时间也是独立因素，毒热瘀结证患者的死亡风险高于湿热蕴结证型（HR=1.782）（95%CI: 1.029-1.846）。

结论 1.ACLF 毒热瘀结证患者的预后更差。2.有肝硬化的患者和发生肝性脑病的患者死亡风险更高，实验室指标中凝血酶原时间，国际标准化比值，血氨越高，患者越难生存。3.白细胞,中性粒细胞，血氨数值越高，患者越偏向于热毒证型；并发症中肝肺综合征，消化道出血的更容易发生于毒热瘀结证患者。4.临床中更应重视毒热瘀结证患者的生存情况。

PU-070

非酒精性脂肪性肝病患者血浆中外泌体差异蛋白的分析

张文彦¹、于海滨¹、张晶¹、时洪波²

1. 首都医科大学附属北京佑安医院

2. 北京市肝病研究所

目的 筛选非酒精性脂肪性肝病患者血浆中外泌体差异蛋白，并分析其功能及生物学过程，以期寻找非酒精性脂肪性肝炎的无创诊断标志物。

方法 根据非酒精性脂肪性肝病诊疗指南，以病理为黄金诊断标准，入组非酒精性脂肪性肝炎 3 例，正常对照者 3 例，利用贝克曼超速离心机提取外泌体，用非标记(Label- free) 定量蛋白质组学技术对血浆外泌体蛋白进行鉴定和定量分析，最后根据富集分析、GO 聚类分析、KEGG 及 PPI 分析后，找出非酒精性脂肪肝外泌体上标志性差异蛋白，并分析其功能及在 NAFLD 的进展中参与的病理生理学过程。

结果 筛选出 34 种差异表达蛋白，其中上调蛋白 25 种、下调蛋白 9 种。功能分析发现在这些差异蛋白参与氧化应激、免疫和炎症反应、脂质代谢等过程。上调差异蛋白视黄醇结合蛋白 (RBP4) 增加脂肪生成，导致胰岛素抵抗(IR)和肝脏脂肪变性，而玻连蛋白 (VTN)可以激活肝星状细胞 (HSC)，导致肝纤维化；下调的差异蛋白中载脂蛋白 A-1(APOA1)，其缺乏会促进甘油三酯在肝脏中的沉积，导致肝脏的脂肪变等。这些差异蛋白均在 NAFLD 的脂肪变、炎症及纤维化过程中发挥着重要作用。

结论 血浆外泌体相关差异蛋白，或许可作为诊断 NAFLD 不同疾病分期血清学标志物。

PU-071

中西医结合治疗肝性脑病的安全性及疗效分析

冯志鹏、刘晨光、屈艳平

长江大学第二临床学院

目的 通过 Meta 分析系统评价中西医结合治疗肝性脑病的疗效，为临床治疗提供一定的参考价值。

方法 以“中西医结合”和“肝性脑病”为关键词，计算机检索中国知网数据库、维普(VIP)数据库，万方数据库、CBM 数据库，检索关于中西医结合治疗肝性脑病的疗效。检索年限为 2017 年 1 月—2020 年 12 月，收集中西结合治疗肝性脑病患者疗效的随机对照实验(RCT)，应用 Cochrane 偏倚风险评估工具行方法学质量评价，提取患者一般资料及有效率血氨、谷丙转氨酶(ALT)以及谷草转氨酶(AST)，采用 Revman5.3 软件对纳入的研究进行方法学质量评价，采用 Revman5.3 和 stata15.1 软件进行统计分析，采用敏感性分析评估结果的稳定性，用漏斗图评估文献的发表偏倚。

结果 共检索中文文献 35 篇，根据纳入和排除标准，本次研究共纳入 7 篇 RCT 文献，共 522 例患者。经过异质性检验，本次研究选择的文献之间没有异质性，采用固定效应模型进行总效应值合并，经 Meta 分析显示：与对照组相比，实验组临床疗效显著提高 [RR=1.25,95%CI(1.14,1.36),Z=4.85,P<0.05]；血氨改善 [MD=-27.45,95%CI(-30.17,-24.73),Z=19.8,P<0.05]；谷丙转氨酶 (ALT) 显著改善 [MD=-18.58,95%CI(-21.13,-15.85),Z=13.34,P<0.05]；谷草转氨酶 (AST) 显著改善 [MD=-18.70,95%CI(-22.23,-15.16),Z=10.36,P<0.05]；差异均有统计学意义。为了确定研究结果的可靠性及稳定性，又对其进行敏感性分析，结果显示：逐个剔除单项研究后，效应量仍在 95%CI 以内，加强了 meta 分析结果的可靠性。漏斗图显示左右基本对称且通过 begg 偏倚检验提示 p>0.05 时，提示不存在发表偏倚。

结论 中西医结合优于单纯西医疗，但可能受到中药种类、给药方式和给药时间的影响，其可能通过改善肠道的碱性环境、抑制异常的肠道菌群、调节肠黏膜通透性等方面来达到作用，但因部分中药可能存在潜在的肝毒性，故还需进一步的基础与临床实验。

PU-072

免疫耐受期慢性乙型肝炎病毒感染者的临床病理分析

胡爱荣、蒋素文、石小军、朱德东、胡耀仁
中国科学院大学宁波华美医院（宁波市第二医院）

目的 分析免疫耐受期（IT）慢性乙型肝炎病毒（HBV）感染者肝组织的病理特征及临床意义。

方法 纳入 2015 年 1 月至 2019 年 12 月 273 例接受肝脏穿刺活检术且 HBV DNA $> 2 \times 10^7$ IU/ml 的 IT 期慢性 HBV 感染者的临床资料，分析其肝脏病理学改变及与临床特征的相关性。

结果 273 例 IT 期慢性 HBV 感染者中，肝组织 $\geq G_2$ 、 $\geq S_2$ 及符合治疗指征（ $\geq G_2$ 和/或 $\geq S_2$ ）者分别为 43 例（15.75%）、30 例（10.99%）及 55 例（20.15%）。17.95% 患者存在脂肪肝变，98.17% 肝组织 HBsAg 染色阳性，而肝组织 HBcAg 染色阳性仅为 79.49%。不同性别组肝组织病理差异无统计学意义。肝组织 HBsAg 不同染色程度间 G 和 S 的总体差异无统计学意义，而肝组织 HBcAg 不同染色程度间 G 和 S 的总体差异有统计学意义。单因素及多因素分析显示，影响肝脏 G、S 以及治疗指征的负相关独立危险因素包括肝组织 HBcAg 染色强度和 HBeAg 水平，正相关独立危险因素包括诊断模型 LIF-5、年龄、ALT 水平和 ALP 水平；但 ≤ 30 岁组与 > 30 岁组、 ≤ 40 岁组与 > 40 岁组的肝组织 G 和 S 差异均无统计学意义。虽然诊断模型 LIF-5 的判断价值优于 APRI 及 FIB-4，但三者判断肝组织 $\geq G_2$ 、 $\geq S_2$ 和治疗指征的 AUC 均不高（ < 0.8 ），且其敏感度与特异度均不高，只有 LIF-5 判断 $\geq G_2$ 、治疗指征的特异度在 80% 以上。

结论 约 20% 的 IT 期慢性 HBV 感染者存在明显肝组织炎症活动或纤维化进展，肝组织 HBcAg 染色强度和 HBeAg 水平与其严重程度负相关，诊断模型或多数临床指标对该类人群的评估价值均不高。

PU-073

慢性乙型肝炎不同抗病毒治疗适应证的临床病理比较

胡爱荣¹、蒋素文¹、石小军¹、朱德东¹、陈凯²、朱陈倩²、张露侃²

1. 中国科学院大学宁波华美医院（宁波市第二医院）

2. 宁波大学医学院

目的 比较分析慢性乙型肝炎（CHB）不同抗病毒治疗适应证的临床病理特征及其意义。

方法 纳入 2014 年 1 月至 2019 年 12 月 861 例接受肝脏穿刺活检术、HBV DNA 阳性（ > 30 IU/ml）且符合抗病毒治疗适应证的 CHB 患者的临床资料，比较分析其肝脏病理学改变及与临床特征的相关性。

结果 861 例患者大部分存在不同程度的病理损伤，其中符合病理治疗指征（ $\geq G_2$ 和/或 $\geq S_2$ ）者 622 例（72.24%）。虽然丙氨酸转氨酶（ALT）正常病理异常组患者的肝脏炎症活动度高于 ALT 异常组患者，但差异无统计学意义（ $P = 0.058$ ）。而 ALT 正常病理异常组患者的肝纤维化程度高于 ALT 异常组患者，差异有统计学意义（ $P < 0.001$ ）；亚组分析以肝功能正常组最高，肝功能轻度异常组最低。17.54%（151 例）存在脂肪肝变，绝大部分（838 例，97.33%）患者肝组织乙型

肝炎表面抗原 (HBsAg) 染色阳性, 而肝组织乙型肝炎核心抗原 (HBcAg) 染色阳性仅为 50.87% (438 例)。Logistic 回归分析显示构成 CHB 患者肝功能严重程度的因素包括肝组织 HBcAg 染色阳性及强度 (负相关)、天冬氨酸转氨酶水平 (AST) (正相关)、ALT 水平 (正相关)、血小板 (PLT) 水平 (正相关); 构成肝组织病理严重程度的因素为肝组织 HBcAg 染色阳性及强度 (负相关)、白蛋白 (ALB) 水平 (负相关)、碱性磷酸酶 (ALP) 水平 (正相关)、PLT 水平 (负相关)、诊断模型 FIB-4 水平 (正相关), 剔除“诊断模型 APRI、FIB-4 及 LIF-5”自变量后, 其独立危险因素依然一致。而性别、年龄、乙型肝炎 E 抗原阳性、肝脂肪变、肝组织 HBsAg 阳性的构成、总胆红素、谷氨酰转移酶、白细胞、中性粒细胞淋巴细胞比值、HBV DNA、诊断模型 APRI 及诊断模型 LIF-5 不是疾病严重程度的危险因素。

结论 CHB 患者不同抗病毒治疗适应证之间的临床病理特征存在差异, 肝功能 ALT、AST 水平与肝脏病理严重程度并不一致, 肝组织 HBcAg 染色阳性及强度、ALB 水平及 PLT 水平与疾病严重程度负相关。

PU-074

基于 NLR 建立肝硬化合并肝性脑病患者短期死亡率的优化预测模型

陈远芳、刘菲、强丽、孙长峰、吴刚
西南医科大学附属医院

目的 近年来, 全身炎症反应在肝硬化的发生发展中占有重要的地位, 中性粒细胞/淋巴细胞比值 (Neutrophil/lymphocyte ratio, NLR) 作为无创、廉价的炎症标记物之一, 已逐渐用于衡量肝硬化失代偿期的预后。而肝性脑病 (Hepatic encephalopathy, HE) 作为肝硬化病人死亡常见的原因及并发症, 其治疗方案有限, 比如: 内科综合治疗、人工肝和肝移植等。因此, 本研究旨在分析肝硬化合并肝性脑病患者预后的危险因素, 基于 NLR 建立预测其短期死亡率的优化模型。用于指导临床早期干预, 减少再住院率及短期死亡率, 提高患者的生活质量。

方法 收集了西南医科大学附属医院 2016 年 1 月-2019 年 11 月的肝硬化合并 HE 住院患者的人口学及实验室检查资料。并随访其出院至少一个月的预后情况, 分析患者肝硬化的病因及发生肝性脑病的诱因。运用 logistic 单因素及多因素分析患者 30-d 内死亡的危险因素。进一步联合多因素拟合预测模型, 通过绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 确定曲线下面积 (AUC), 同时比较其与 CTP 分数、MELD 分数和 MELD-Na 分数预测患者预后的性能。

结果 1. 纳入 2016 年 01 月-2019 年 11 月共 214 例肝硬化合并肝性脑病患者。其中死亡组 72 例, 死亡率为 33.6%, 平均年龄 55.50 ± 10.45 岁。HE 的诱因很多, 以感染为主, 约占 65.42%。2. logistics 多因素回归分析得出高 NLR (OR= 1.062, 95%CI= 1.006-1.122)、低 GLB (OR= 0.933, 95%CI= 0.894-0.973)、低 HDL (OR= 0.346, 95%CI=0.127-0.941)、低 Na+ (OR= 0.346, 95%CI= 0.893-0.985)、高 INR (OR= 2.728, 95%CI=1.801-4.132) 是肝硬化合并肝性脑病患者短期死亡率的独立危险因素。3. 基于 NLR 建立优化预测模型 $NINGH = 8.417 + 0.06 * NLR + (-0.070) * GLB(g/L) + (-1.062) * HDL-L(mmL/L) + (-0.064) * Na+ (mmol/L) + 1.004 * INR$ 。其用于预测肝硬化合并肝性脑病患者短期死亡率的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.855 (95%CI: 0.803 -0.907), 灵敏性为 77.8%, 特异性为 76.1%。优于 CTP 分数 (0.780, 95%CI: 0.718-0.833)、MELD 分数 (0.768, 95%CI: 0.705-0.823) ($P < 0.05$), 与 MELD-Na 分数 (0.798, 95%CI: 0.735-0.850) 差异无统计学意义 ($P=0.0517$)。

结论 肝硬化合并 HE 死亡率高, 约为 33.6%, 肝硬化病因以乙型病毒性肝炎后肝硬化为主, 大部分的 HE 的诱因是感染。通过统计分析看出肝硬化合并 HE 死亡组的 NLR 升高, 高 NLR、低 GLB、低 HDL-L、低 Na+、高 INR 是肝硬化合并肝性脑病患者 30-d 死亡的独立危险因素。基于 NLR

建立的预测模型 NINGH 与 CTP 分数、MELD 分数相比，对肝硬化合并肝性脑病患者短期死亡率可能具有较好的预测价值。

PU-075

核苷经治慢乙肝患者序贯 Peg-IFN 治疗过程中 病毒学突破的免疫学机制探讨

黄达、严伟明、原伟、陈昱颖、吴迪、宁琴
华中科技大学同济医学院附属同济医院

目的 Peg-IFN 序贯治疗可显著提高核苷经治慢乙肝患者的临床治愈率，但部分患者面临核苷停用后发生病毒学突破进而导致疗效不佳的问题。本研究旨在探讨核苷经治慢乙肝患者序贯 Peg-IFN 治疗过程中病毒学突破的免疫学特征，为进一步优化临床策略、筛选疗效预测靶标提供基础和依据。

方法 166 名核苷经治慢乙肝患者继续 Peg-IFN- α 治疗 48 周或 96 周（前 48 周联用 ETV 治疗）。流式细胞术、免疫荧光染色动态检测外周/肝脏原位单核巨噬细胞表面 TLR2、PDL1 的表达，CD8+T 细胞表面 PD1 的表达。自基线不同 HBeAg 状态或不同 HBcrAg 载量的患者分离 PBMC，体外 IFN- α 刺激后比较其单核细胞上 TLR2、PDL1 和 CD8+T 细胞上 PD1 的表达差异。将 TLR2 激动剂和（或）PDL1 抑制剂预处理的 PBMC 与 HepAD38 细胞系体外共培养，评价上清液中抗病毒细胞因子的表达水平及 HBV DNA 的复制水平。

结果 33 名患者停用核苷序贯 Peg-IFN- α 治疗 24 至 48 周的过程中发生病毒学突破。与未突破患者相比，突破患者具有更高的基线 HBeAg 阳性率和 HBcrAg 载量。突破患者核苷停用后 12 周外周单核细胞 TLR2 受体明显低表达，12 至 24 周外周 CD8+T 细胞 PD1 的表达显著上调；其肝脏浸润的 PDL1+巨噬细胞和 PD1+CD8+T 细胞亦明显增加，TLR2+巨噬细胞则明显减少。体外 IFN- α 刺激后，HBeAg 阳性或 HBcrAg $>5\log_{10}U/mL$ 的患者其单核细胞 PDL1 和 CD8+T 细胞 PD1 表达明显上调；HBeAg 阴性或 HBcrAg $<5\log_{10}U/mL$ 的患者其单核细胞 TLR2 的表达显著增加。TLR2 激动剂可显著提高 PBMC 中 IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12p70、IL-13、TNF- α 和 IFN γ 的释放水平，HBeAg 阳性患者 IL-10 上升幅度更高，而 HBeAg 阴性患者则 IL-6 上升更高；HBeAg 阴性患者 CD8+T 细胞 CD107a、穿孔素、颗粒酶和 IFN- γ 表达水明显高于 HBeAg 阳性患者，PDL1 阻断剂可明显促进 CD8+T 细胞表达 CD107a、穿孔素、颗粒酶和 IFN γ ，且在 HBeAg 阴性患者更为显著。TLR2 激动联合 PDL1 阻断后 HepAD38 细胞中 HBV DNA 的复制水平大幅下降。

结论 基线 HBeAg 阳性或高载量 HBcrAg 是核苷经治慢乙肝患者序贯 Peg-IFN 治疗过程中发生病毒学突破的危险因素。早期单核巨噬细胞 TLR2 的低表达，单核巨噬细胞和 CD8+T 细胞之间 PDL1/PD1 信号通路的激活可能介导了患者抗 HBV 免疫应答能力的不足及病毒学突破的发生。

PU-076

乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者中细菌感染 发生预测模型的建立与验证

张忠威、杨中原、程秋瑜、陈韬、宁琴
华中科技大学同济医学院附属同济医院

目的 细菌感染是慢加急性肝衰竭（acute on chronic liver failure, ACLF）常见的并发症，通常可诱发肝性脑病、肝肾综合征、消化道出血等危重并发症，往往导致高病死率。目前关于 ACLF 患者合

并细菌感染的临床研究主要集中在早期诊断和抗感染治疗方面，而预测细菌感染发生的相关研究几乎没有。中国的 ACLF 主要是慢性乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）激活导致，本研究旨在建立 HBV-ACLF 患者的细菌感染发生预测模型，识别高风险人群，优化早期预防和治疗策略以提高患者预后。

方法 纳入 2018 年 6 月至 2020 年 10 月期间入院 HBV-ACLF 未合并细菌感染的患者建立一项前瞻性观察性研究队列，用于预测模型的建立。并以 2017 年 1 月至 2018 年 5 月期间入院 HBV-ACLF 未合并细菌感染的患者作为验证队列，用于预测模型的验证。入院后一周内发生细菌感染的患者纳入细菌感染发生组，住院期间未发生感染的患者纳入无细菌感染组。采用 logistic 回归单因素和多因素分析筛选出细菌感染发生的独立预测因素并建立预测模型，在验证队列中验证模型的区分度和校准度。

结果 共有 382 例 HBV-ACLF 患者纳入造模队列，其中有 93 例（24.3%）患者一周内发生细菌感染。234 例 HBV-ACLF 患者纳入验证队列，其中有 41 例（26.0%）患者一周内发生细菌感染。通过 logistic 回归单因素和多因素分析筛选出血清中球蛋白水平（OR=0.808, 95%CI: 0.830-0.908, P<0.001）、白介素-6（OR=1.002, 95%CI: 1.00-1.004, P=0.035）和 C 反应蛋白（OR=1.121, 95%CI: 1.082-1.161, P<0.001）是 HBV-ACLF 患者发生细菌感染的独立预测因素，同时将它们进行细菌感染预测模型的拟合，得到预测模型 $GIC=1.214+0.002\times\text{白介素-6}+0.114\times\text{C 反应蛋白}-0.142\times\text{球蛋白}$ 。在造模队列中，GIC 预测细菌感染发生的 AUC 为 0.847(0.804-0.890)。在验证队列中，GIC 预测细菌感染发生的 AUC 为 0.819 (0.757-0.882)。

结论 血清球蛋白、白介素-6 和 C 反应蛋白是细菌感染发生的独立预测因素，预测模型 GIC 在造模队列和验证队列展现出良好的预测效能，可用于优化 HBV-ACLF 患者早期预防和治疗策略以提高生存率。

PU-077

MELD \geq 20 是乙肝相关慢加急性肝衰竭患者质子泵抑制剂治疗中自发性腹膜炎发生的高危因素

张梦、徐欣、刘薇、张忠威、杨中原、程秋瑜、刘婷婷、刘芸辉、宁琴、陈韬、齐俊英
华中科技大学同济医学院附属同济医院

目的 自发性腹膜炎（spontaneous bacterial peritonitis, SBP）是乙肝相关慢加急性肝衰竭患者最常见的并发症之一。自发性腹膜炎能显著增加乙肝相关慢加急性肝衰竭患者病死率。目前质子泵抑制剂与自发性腹膜炎发生之间的关系尚存争论。本研究观察了乙肝相关慢加急性肝衰竭患者使用质子泵抑制剂后自发性腹膜炎的发生情况，评估质子泵抑制剂治疗中乙肝相关慢加急性肝衰竭患者发生自发性腹膜炎的风险因素。

方法 回顾性分析我院 2014 年 1 月至 2019 年 12 月确诊的 680 例乙肝相关慢加急性肝衰竭患者临床资料，采用卡方检验、Fisher 确切概率法、非参数检验、多因素逻辑回归分析方法进行数据分析整理。

结果 680 例乙肝相关慢加急性肝衰竭患者中使用 PPI 治疗（PPI 组）541 人（79.56%），未使用 PPI 治疗（非 PPI 组）139 人（20.44%）。PPI 组自发性腹膜炎发生率显著高于非 PPI 组（39.19% vs. 25.18%, P=0.002）。年龄、白细胞计数、血小板计数、总胆红素水平、质子泵抑制剂使用以及 MELD 评分是乙肝相关慢加急性肝衰竭患者发生自发性腹膜炎的独立危险因素。MELD 评分分层分析，发现 20<MELD<30 和 MELD \geq 30 质子泵抑制剂使用者中的自发性腹膜炎发生率显著高于 MELD \leq 20 患者（41.03%, 79.07% vs. 28.37%, P=0.012, P<0.001）。质子泵抑制剂种类（奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑）不影响各组自发性腹膜炎发生率（P 皆>0.05）。MELD 评分是使用质

子泵抑制剂的乙肝相关慢加急性肝衰竭患者发生自发性腹膜炎的独立危险因素之一（OR=1.08，95%CI(1.01, 1.154)，P=0.024）。

结论 质子泵抑制剂显著增加乙肝相关慢加急性肝衰竭患者发生自发性腹膜炎风险，且 MELD 评分是评估质子泵抑制剂使用者发生自发性腹膜炎风险评估指标之一，MELD>20 的乙肝相关慢加急性肝衰竭患者需谨慎使用质子泵抑制剂。

PU-078

肝脏上皮样血管内皮瘤伴慢性血吸虫病：病例报道及文献复习

尤洁、李建莎、韩梅芳
华中科技大学同济医学院附属同济医院

目的 探讨肝上皮样血管内皮瘤（HEHE）的临床、影像、病理特征、治疗以及预后，提高对该疾病的诊治。

方法 报道 1 例 HEHE 患者的症状、体征、病理特点、影像学特征及随访结果，并利用 pubmed 检索 2000-2019 年文献报告的肝上皮样血管内皮瘤病例 86 例(文献 67 篇)，通过复习相关文献，总结 EHE 的诊疗以及预后。

结果 本研究中报道 HEHE 病例为 56 岁男性，合并血吸虫病，首发症状是咳嗽和哮喘，肺部 CT 提示右侧胸腔积液。肝脏磁共振检查发现肝内占位性病变，特征难以区分感染性病变与肿瘤性病变，经过肝穿刺活检，进行肝脏病理学检查以及肝脏肝上皮样血管内皮瘤（HEHE），免疫组化染色为：VIM（+），CD38（+），ERG（+），FL11（部分+），CD68（有一点点+），CD34（小血管+）和 IN11（+）。本研究总结 86 例特征如下：男女比例为 1：1.5，平均年龄 44 岁（11~83 岁）。常见的症状包括：上腹不适 63.9%（55/86），无症状 20.9%（18/86），体重下降 16.3%（14/86），乏力 11.6%（10/86），恶心 10.4%（9/86），厌食 5.8%（5/86）。常见体征有肝大，脾大，ALT、AST 轻度升高。影像学特征：单结节型占 8.1%（6/74），多结节型占 87.8%（65/74），弥漫型 4.0%（3/74），无转移 44.6%（25/56），肺转移 28.5%（16/56），脾转移 12.5%（7/56），骨转移 10.7%（6/56）。治疗包括肝移植 31.6%（24/76），手术切除 22.4%（17/76），化疗 17.1%（13/76），经导管动脉化疗栓塞 TAE6.6%（5/76），放疗 2.6%（2/76）。8 个患者生存时间超过 5 年，21 名患者生存时间超过 3 年，35 名患者生存时间超过一年。

结论 HEHE 是一种罕见的低度恶性血管源性肿瘤，该病少见，好发于中年女性，往往症状不典型，因此建议定期体检，发现病变及早进行肝穿刺及病理检测，肝组织病理免疫组化染色是确诊本病的关键。应根据病情采取包括肿瘤切除、辅助放疗及化学治疗在内的综合治疗。预后较好。