

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.06.006

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220119.1535.006.html\(2022-01-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220119.1535.006.html(2022-01-21))

sCD30 在乙肝肝硬化急性失代偿患者中的表达及预后意义*

刘宜鑫, 罗 鹏, 邱 雪, 陈思琦, 刘佳佳, 崔 鲂[△]

(重庆医科大学附属第一医院检验科 400016)

[摘要] **目的** 探索可溶性 CD30(sCD30)在慢性乙型肝炎(CHB)、乙型肝炎(乙肝)肝硬化中的表达及其在乙肝肝硬化急性失代偿(LC-AD)患者中的预后意义。**方法** 选取该院感染科及消化内科 2020 年 6 月至 2021 年 1 月的 88 例 LC-AD 患者作为 LC-AD 组,选取同期 CHB 患者 29 例及健康人群(HC)30 例作为 CHB 组和 HC 组,检测入院当日 sCD30 水平,收集临床资料及实验室检查结果,以 90 d 生存情况为主要观察结局。**结果** LC-AD 组入院当日 sCD30 水平明显高于 CHB 组及 HC 组($P<0.05$)。88 例 LC-AD 患者中,16 例在住院期间进展为慢加急性肝衰竭,15 例 90 d 内死亡。Child-Pugh C 级 LC-AD 患者 sCD30 水平高于 A、B 级,死亡、感染、消化道出血患者高于存活、非感染、非出血患者($P<0.05$)。sCD30 水平与天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素、降钙素原、国际标准化比值、Child-Pugh 评分、终末期肝病(MELD)评分呈正相关($P<0.05$)。多因素 Cox 比例风险回归分析 sCD30 是患者 90 d 死亡率的独立的预后因素($HR=1.150, 95\%CI: 1.001\sim1.321, P=0.049$)。入院时 sCD30 水平预测患者 90 d 死亡率受试者工作特征(ROC)曲线下面积为 0.768($95\%CI: 0.644\sim0.891, P=0.001$)。Kaplan-Meier 生存分析结果表明:sCD30 高水平(≥ 22.79 ng/mL)患者 90 d 死亡率[47.8%(11/23)]高于低水平患者[6.2%(4/65)],差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** sCD30 水平与疾病严重程度相关,可作为患者 90 d 死亡率的标志物。

[关键词] 可溶性 CD30;乙型肝炎病毒;肝硬化;预后;生物标志物**[中图分类号]** R657.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)06-0929-06

Expression and prognostic significance of sCD30 in acute decompensated patients with hepatitis B cirrhosis*

LIU Yixin, LUO Peng, QIU Xue, CHEN Siqi, LIU Jiajia, CUI Fang[△]

(Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the significance of soluble CD30 (sCD30) expression in chronic hepatitis B and Hepatitis B cirrhosis patients, and its prognostic significance in hepatitis B patients with liver cirrhosis-acute decompensation (LC-AD). **Methods** A total of 88 hepatitis B patients with LC-AD were selected as the LC-AD group from June 2020 to January 2021 in the Department of Infection and the Department of Gastroenterology. Meanwhile the chronic hepatitis B patients (CHB) and the healthy control people (HC) were selected as control groups at the same time. The sCD30 levels were tested on the day of admission, clinical data and laboratory examination results were collected, and the 90-day survival was used as the primary observed outcome. **Results** The serum sCD30 levels in the LC-AD group were significantly higher than in the CHB and HC groups ($P<0.05$). Of the 88 patients with LC-AD, 16 patients progressed to acute-on-chronic liver failure during hospitalization, and 15 patients died within 90 days. Child-Pugh C patients had higher serum sCD30 levels than grade A and B, and death, infection, bleeding patients were higher than survival, non-infection, non-bleeding patients ($P<0.05$). Serum sCD30 level was positively correlated with AST, TBIL, NEU, PCT, INR, Child-Pugh score and MELD score ($P<0.05$). The results of Cox proportional hazards regression

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81501834)。 作者简介:刘宜鑫(1989—),在读硕士研究生,主要从事感染与免疫相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: cuihpp@126.com。

showed that serum sCD30 ($HR:1.150;95\%CI:1.001-1.321;P=0.049$) was an independent risk factor for the 90-day mortality in LC-AD group. The area under the receiver operating characteristics (ROC) curve for predicting 90-day mortality was 0.768 ($95\%CI:0.644-0.891;P=0.001$). The result of Kaplan-Meier survival analysis showed that the 90-day mortality in the high-risk group ($sCD30\geq 22.79$ ng/mL) was higher than those in the low-risk group [$47.8\%(11/23)$ vs. $6.2\%(4/65)$], and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Serum sCD30 level was correlated with the disease severity, it can be used as a marker of 90-day mortality in patients.

[Key words] soluble CD30; hepatitis B virus; cirrhosis; prognosis; biomarker

据估计,全球大约 3.5 亿人感染乙型肝炎(乙肝)病毒(HBV),HBV 感染是肝硬化及肝细胞癌的主要病因。HBV 并不具有直接的细胞毒性,其通过与宿主免疫系统之间的相互作用决定 HBV 感染宿主的结局^[1]。近年来,肝硬化被视为一种多系统的疾病,免疫功能失调是导致疾病进展的重要原因。CD30 于 1982 年在霍奇金淋巴瘤(HL)细胞表面首次发现,后续被鉴定为分子质量 120×10^3 的 I 型跨膜糖蛋白,属肿瘤坏死因子受体超家族 8 号(TNFRSF8)成员,表达于活化的淋巴细胞、巨噬细胞、自然杀伤(NK)细胞、树突状(DC)细胞等表面^[2]。在金属酶的作用下其细胞外段脱落形成分子质量 88×10^3 的可溶性 CD30 (sCD30)^[3]。关于 CD30 的确切生物学功能仍然有待明确。早期研究认为 CD30 可以作为辅助型 T 细胞(Th)2 型免疫应答的标志物,后来研究发现 CD30L/CD30 信号可以在 Th1 与 Th2 型免疫平衡方面起作用。近期发现 CD30L/CD30 信号可以通过抑制 $\gamma\delta$ T 细胞表达 CCR6 及 Th17 相关细胞因子分泌参与银屑病的致病过程^[4]。另外,CD30-转谷氨酰胺酶 2-轴在效应性 Th 细胞亚群分化为记忆性 Th1 及 Th17 细胞亚群中起核心作用,CD30 可以作为记忆性 Th1 和 Th17 前体细胞的标志物^[5]。综上所述,CD30 可以广泛参与适应性免疫(Th1、Th2、Th17 亚群等)及固有免疫(巨噬细胞、NK 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞等)之间的交叉应答。乙肝肝硬化进展过程中肝内解剖结构改变,HBV、肠道菌群及循环抗原等可以直接刺激并活化肝内固有及适应性免疫系统^[6]。既往研究表明:sCD30 在慢性乙肝(CHB)及慢性丙型肝炎(HCV)患者中升高,治疗缓解后下降,但在乙肝肝硬化患者中的表达尚不清楚^[4]。本研究旨在确定 sCD30 在乙肝肝硬化急性失代偿(LC-AD)患者中的表达情况与其他临床指标的相关性,并探索其预后意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2019 年 6 月至 2021 年 1 月本院感染科及消化内科收治的 88 例 LC-AD 患者作为 LC-AD 组,29 例 CHB 患者作为 CHB 组。此外,选取同期 30 例本院健康体检者作为健康对照组(HC 组)。纳入标准:(1)符合《肝硬化防治指南(2018 年版)》及《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》的诊断标准^[7-8]。(2)乙肝肝硬化急性失代偿 LC-AD^[9]定义如下,①具备乙肝肝硬化的诊断依据;②2 周内出现门静脉高压相关并发症,如腹水(二级以上)、食管胃静脉曲张破裂出血、感染(自发性细菌性腹膜炎、脓毒症等)、肝性脑病、肝肾综合征等。排除标准:(1)其他肝炎病毒感染;(2)酒精性或非酒精性肝病;(3)肝毒性药物引起的肝硬化。本研究经过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

sCD30 使用 ELISA 试剂盒(武汉华美生物公司)定量测定,使用美国 Bio Tek 公司酶标仪在 450 nm 处测定吸光度。Child-Pugh 评分、终末期肝病(MELD)评分、欧洲慢性肝病研究会慢性肝病急性失代偿(CLIF-CADs)评分根据相应的计算公式求得^[10]。乙肝表面抗原、乙肝 e 抗原由雅培 i4000 测得。天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素、清蛋白、肌酐、降钙素原、C 反应蛋白、甲胎蛋白由罗氏 Cobas 系列仪器测定。白细胞、中性粒细胞、血小板、红细胞分布宽度等由希森美康 XN9000 测定。国际标准化比值由 stago 系列仪器测定。收集患者临床资料与实验室检查结果。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q1,Q3)$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 分析;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验。相关性采用 Spearman 分析。采用单因素及多因素 Cox 风险比例回归分析探索独

立危险因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线计算诊断效能,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组基本情况

LC-AD 组入院时 68 例并发浆膜腔积液,34 例并

发食管胃静脉破裂出血,29 例并发感染,7 例并发肝性脑病,2 例并发肝肾综合征。此外,16 例在住院期间进展为慢加急性肝衰竭,15 例在 90 d 内死亡。CHB 组和 HC 组预后均良好,90 d 生存率为 100%。3 组基本情况见表 1。

表 1 3 组基本情况

项目	LC-AD 组($n=88$)	CHB 组($n=29$)	HC 组($n=30$)
男/女(n/n)	67/21	22/7	22/8
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	52.93 \pm 8.92	48.69 \pm 9.38	49.89 \pm 9.59
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.82 \pm 3.22	21.82 \pm 3.03	22.52 \pm 3.22
乙肝表面抗原[$M(Q1,Q3)$,IU/mL]	1 289.92(523.23,3 555.84)	3 421.41(345.12,16 388.09) ^a	0
乙肝 e 抗原阳性/阴性(n/n)	63/25	18/11	0/30
乙肝 DNA 定量($\bar{x}\pm s$,log)	3.86 \pm 2.71	4.06 \pm 3.12	0
AST[$M(Q1,Q3)$,U/L]	49.5(34.2,188.7)	330.0(73.1,492.1) ^a	23.0(10.4,33.4) ^a
总胆红素($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	69.82 \pm 55.1	53.02 \pm 42.71 ^a	10.2 \pm 6.2 ^a
清蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	31.16 \pm 5.69	37.28 \pm 7.54 ^a	42.00 \pm 8.34 ^a
血肌酐($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	87.93 \pm 22.32	69.59 \pm 21.31 ^a	65.00 \pm 23.32 ^a
降钙素原[$M(Q1,Q3)$,ng/mL]	0.47(0.06,0.89)	0.27(0.12,0.53) ^a	—
C 反应蛋白[$M(Q1,Q3)$,mg/L]	12.30(6.91,15.79)	8.41(4.31,10.41) ^a	—
肿瘤坏死因子- α [$M(Q1,Q3)$,pg/mL]	13.62(12.44,15.67)	10.63(9.01,11.13) ^a	10.24(9.15,10.58) ^a
白细胞($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ /L)	7.32 \pm 3.80	5.57 \pm 3.33 ^a	6.90 \pm 3.54 ^a
血小板数($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ /L)	89.81 \pm 48.65	166.21 \pm 68.25 ^a	186.21 \pm 78.25 ^a
红细胞分布宽度[$M(Q1,Q3)$,%]	16.2(14.4,18.1)	14.1(13.2,15.8) ^a	13.1(12.4,15.9) ^a
国际标准化比值[$M(Q1,Q3)$]	1.48(1.23,1.70)	1.16(1.02,1.28) ^a	—
甲胎蛋白[$M(Q1,Q3)$,ng/mL]	56.5(42.2,65.7)	14.2(5.6,94.5) ^a	3.2(2.1,7.3) ^a
sCD30($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	14.28 \pm 4.88	8.06 \pm 4.81 ^a	3.45 \pm 1.25 ^a

—:未测;^a: $P<0.05$,与 LC-AD 组比较。

2.2 sCD30 在各组人群中的表达情况

LC-AD 组、CHB 组和 HC 组 sCD30 水平逐渐降低,分别为(14.28 \pm 4.88)、(8.06 \pm 4.81)和(3.45 \pm 1.25)ng/mL,差异有统计学意义($P<0.05$)。LC-AD 组 Child-Pugh 分级 A、B、C 级患者 sCD30 表达水平逐渐增加,分别为(13.82 \pm 5.12)、(15.71 \pm 3.21)和(21.33 \pm 4.91)ng/mL,差异有统计学意义($P<0.05$);90 d 内死亡患者 sCD30 表达水平高于存活患者,感染患者高于非感染患者,消化道出血患者高于非出血患者,差异有统计学意义($P<0.05$);但乙肝 e 抗原阳性患者与阴性患者 sCD30 表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见图 1。

2.3 sCD30 与各指标及临床评分的相关性

sCD30 与乙肝表面抗原($r=0.077$, $P=0.479$)、

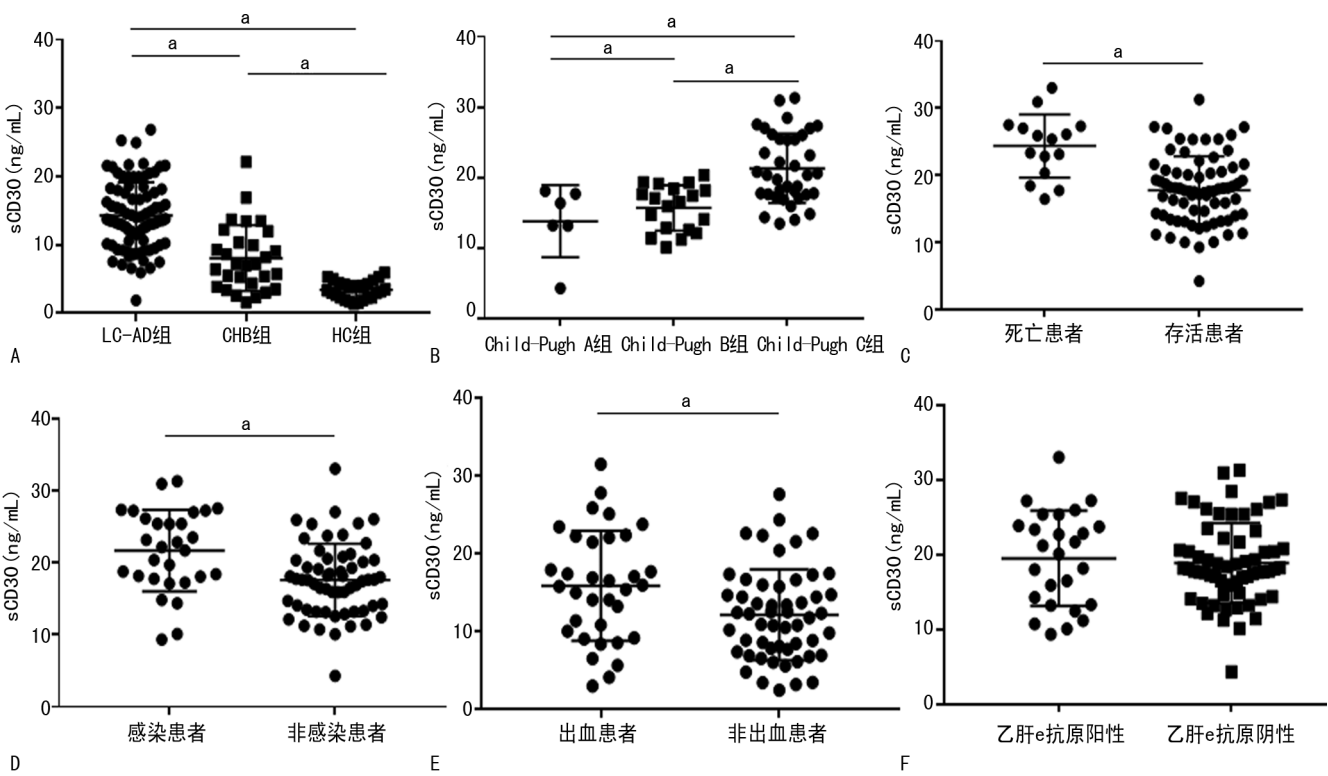
乙肝 DNA 定量($r=0.194$, $P=0.071$)无明显相关性。但 sCD30 与 AST($r=0.620$, $P<0.001$)、总胆红素($r=0.702$, $P<0.001$)、降钙素原($r=0.576$, $P<0.001$)、国际标准化比值($r=0.644$, $P<0.001$)、中性粒细胞($r=0.443$, $P<0.001$)、血肌酐($r=0.340$, $P=0.001$)、Child-Pugh 评分($r=0.650$, $P<0.001$)、MELD 评分($r=0.781$, $P<0.001$)、CLIF-CAD 评分($r=0.329$, $P=0.002$)呈正相关。

2.4 Cox 风险比例回归分析 LC-AD 患者 90 d 死亡率的危险因素

由于 Child-Pugh、MELD、CLIF-CAD 评分为部分单一指标的计算值,为减少回归分析效能的重合,未纳入评分系统内的单一指标,并将各评分系统整体纳入分析。结合临床分析,先进行单因素 Cox 风险比

例回归分析,将差异有统计学意义的单因素回归指标进行多因素 Cox 风险比例回归模型,使用前向逐步法

分析得出 MELD 评分及 sCD30 为 90 d 死亡率的独立危险因素($P<0.05$),见表 2。



A:入院当日 3 组 sCD30 表达的差异;B:LC-AD 组不同 Child-Pugh 分级患者 sCD30 表达差异;C:LC-AD 组 90 d 内非存活与存活患者 sCD30 表达差异;D:LC-AD 组感染与非感染患者 sCD30 表达的差异;E:LC-AD 组消化道出血与非出血患者 sCD30 表达的差异;F:LC-AD 组乙肝 e 抗原阳性与阴性患者 sCD30 表达差异;^a: $P<0.05$ 。

图 1 sCD30 在各组人群中的表达情况

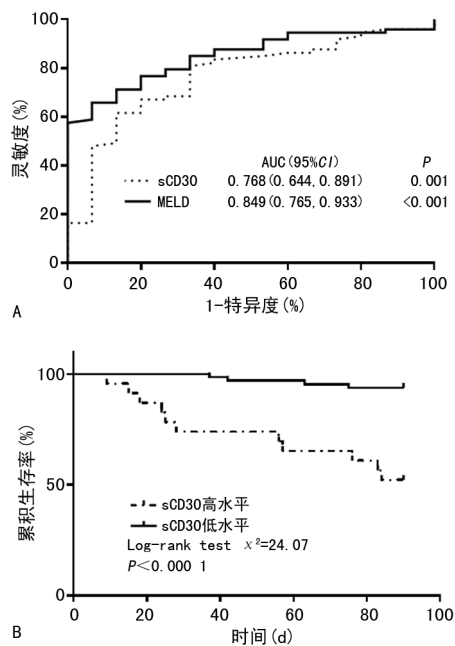
表 2 LC-AD 患者 90 d 死亡率的危险因素

项目	单因素 Cox 风险比例回归		多因素 Cox 风险比例回归	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
AST	1.005(1.002,1.008)	<0.001		
降钙素原	1.817(1.196,2.758)	<0.001		
中性粒细胞	1.189(1.029,1.374)	0.031		
淋巴细胞	1.565(0.944,2.595)	0.082		
甲胎蛋白	1.007(0.996,1.019)	0.209		
Child-Pugh 评分	2.533(1.687,3.804)	<0.001		
MELD 评分	1.200(1.102,1.306)	<0.001	1.037(1.008,1.262)	0.035
CLIF-CAD 评分	1.206(1.026,1.417)	0.023		
住院时间	1.005(0.977,1.035)	0.717		
sCD30	1.252(1.129,1.388)	<0.001	1.150(1.001,1.321)	0.049

2.5 入院时 sCD30 预测 LC-AD 患者 90 d 死亡率的诊断效能

通过绘制 sCD30、MELD 评分的 ROC 曲线,分析其对 LC-AD 患者预后的预测价值。结果显示:MELD 评分预测性能稍优于 sCD30。根据约登指数

计算 sCD30 最佳 Cut-off 值为:22.79 ng/mL,其预测患者 90 d 死亡率的灵敏度为 80.82%,特异度为 76.67%。sCD30 高水平(≥ 22.79 ng/mL)患者 90 d 死亡率[47.8%(11/23)]高于低水平患者[6.2%(4/65)],差异有统计学意义($P<0.05$),见图 2。



A: MELD 和 sCD30 水平诊断患者 90 d 死亡率的 ROC 曲线; B: 不同 sCD30 水平的 LC-AD 患者的 Kaplan-Meier 曲线。

图 2 入院时 sCD30 预测 LC-AD 患者 90 d 死亡率的诊断效能

3 讨 论

本研究发现, LC-AD 患者 sCD30 水平明显升高, 与疾病的严重程度(Child-Pugh、MELD 评分)及肝脏损伤程度(AST、总胆红素、国际标准化比值等)呈正相关, 并有利于区分 90 d 内非存活与存活患者, 是 LC-AD 患者预后的独立危险因素。但 sCD30 水平与乙肝表面抗原表达及与乙肝 DNA 复制水平未见明显相关, 乙肝 e 抗原阳性与阴性患者未见明显差异, 提示 sCD30 的浓度可能与肝脏的损伤相关, 而与病毒的复制及活动状态无直接相关。

肝硬化致病过程中, 存在肝内小叶结构破坏, 肝窦内皮细胞(LSECs)受损, 减弱了 LSECs 抑制效应性 CD4⁺ 细胞(特别是 Th1 及 Th17 亚群)分泌炎性细胞的能力, 进一步损伤肝脏^[10]。另外, 联合阻断 CD30 及 OX40 信号能够抑制 Th17 细胞迁移至靶器官^[11], 并减弱记忆性 Th2 细胞分泌细胞因子的活性^[12]。CD30 是否通过 CD30-TG2 轴进而影响某种 Th 细胞亚群来参与乙肝肝硬化的致病过程需要进一步的研究。目前靶向 CD30 的细胞毒药物本妥昔单抗已经作为难治性 CD30⁺ 淋巴瘤的一线治疗方式, 在两项本妥昔单抗二期临床研究中, 尽管未发现其能增加总体感染风险, 但约 20% 的受试者出现中性粒细胞减少^[13]。本研究也发现 sCD30 的水平与中性粒细胞($r=0.443, P<0.001$)水平呈正相关。欧洲临床微生物及

感染性疾病协会在关于本妥昔单抗使用者感染风险的安全提示中指出, 本妥昔单抗使用者应定期监测 HBV 及巨细胞病毒的感染风险。本研究也发现 sCD30 水平在感染患者高于非感染患者, 并与降钙素原的水平呈正相关($r=0.576, P<0.001$)。另外, 食管胃静脉破裂出血常常导致肠道菌群紊乱及移位, 进一步刺激肝内免疫系统活化, 本研究结果发现消化道出血患者 sCD30 水平高于非出血患者。

目前关于慢加急性肝衰竭的诊断标准很多^[14]。欧洲慢性肝衰竭研究基金会在 2013 年一项包括 29 个研究中心 1 343 例住院失代偿期肝硬化患者的临床研究中表示, 慢加急性肝衰竭是肝硬化失代偿性患者进展后出现的一类独特的综合征, 并提出了诊断慢加急性肝衰竭的首个“欧洲标准”^[9]。后续该组织构建了评估慢加急性肝衰竭患者预后的 CLIF-CSOFA 评分系统和 CLIF-CACLF 评分系统, 以及评估无慢加急性肝衰竭的肝硬化急性失代偿患者预后的 CLIF-CAD 评分系统^[15]。在欧洲人群中 CLIF-CAD 评分系统在预测 28、90 d 的死亡风险优于 Child-Pugh 和 MELD 评分系统。但本研究发现, 在预测 LC-AD 患者 90 d 死亡率的效能方面, MELD 评分优于 sCD30 水平。可能的原因如下: (1) 种族差异; (2) CLIF-CAD 评分仅纳入了年龄、血肌酐、国际标准化比值、钠、白细胞等几项指标, 对于诊断肝衰竭的核心指标总胆红素并未纳入。在随访过程中, 88 例 LC-AD 患者有 16 例在住院期间进展为慢加急性肝衰竭, sCD30 水平在死亡、感染及消化道出血患者中明显高于存活、非感染、非出血患者($P<0.05$), 进一步证明了 sCD30 水平可以反映 LC-AD 患者疾病严重程度。另外一项基于外周单个核细胞的转录组学研究表明, LC-AD 患者外周血单个核细胞中 CD30 在 mRNA 水平表达明显高于 CHB 患者^[16]。

本研究的不足及未来方向: (1) 为单中心研究, 未来需要大样本量、多中心研究进行验证; (2) 研究人群为乙肝肝硬化人群, 未纳入酒精性、自身免疫性等其他类型肝硬化, 是否与病因有关应进一步研究; (3) 尚未研究 CD30 信号在肝硬化致病中肝内外免疫细胞与肝实质细胞的表达及其交叉对话机制。

参考文献

[1] GEHRING A J, PROTZER U. Targeting innate

- and adaptive immune responses to cure chronic hbv infection[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(2):325-337.
- [2] MUTA H, PODACK E R. CD30: from basic research to cancer therapy[J]. *Immunol Res*, 2013, 57(1):151-158.
- [3] HANSEN H P, PAES LEME A F, HALLEK M. Role of ADAM10 as a CD30 sheddase in classical hodgkin lymphoma[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:398.
- [4] YUE D, YOU Y, ZHANG X, et al. CD30L/CD30 protects against psoriasiform skin inflammation by suppressing Th17-related cytokine production by V γ 4(+) $\gamma\delta$ T cells[J]. *J Autoimmun*, 2019, 7(101):70-85.
- [5] SUZUKI A S, YAGI R, KIMURA M Y, et al. Essential role for CD30-transglutaminase 2 axis in memory Th1 and Th17 cell generation[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1536.
- [6] HEYMANN F, TACKE F. Immunology in the liver: from homeostasis to disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(2):88-110.
- [7] 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南[J]. *现代医药卫生*, 2020, 36(2):320-325.
- [8] 王贵强, 王福生, 庄辉, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11(12):51-77.
- [9] MOREAU R, JALAN R, GINES P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7):1426-1437.
- [10] CARAMBIA A, FRENZEL C, BRUNS O T, et al. Inhibition of inflammatory CD4 T cell activity by murine liver sinusoidal endothelial cells[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(1):112-118.
- [11] ARTINGER K, KIRSCH A H, MOOSLECHNER A A, et al. Blockade of tumor necrosis factor superfamily members CD30 and OX40 abrogates disease activity in murine immune-mediated glomerulonephritis[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(2):336-348.
- [12] GRACIAS D T, SETHI G S, MEHTA A K, et al. Combination blockade of OX40L and CD30L inhibits allergen-driven memory T(H)2 cell reactivity and lung inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(6):2316-2329.
- [13] HORWITZ S, O'CONNOR O A, PRO B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10168):229-240.
- [14] ARROYO V, MOREAU R, JALAN R. Acute-on-chronic liver failure[J]. *New Engl J Med*, 2020, 382(22):2137-2145.
- [15] JALAN R, PAVESI M, SALIBA F, et al. The CLIF consortium acute decompensation score (CLIF-CADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(4):831-840.
- [16] LI J, LIANG X, JIANG J, et al. PBMC transcriptomics identifies immune-metabolism disorder during the development of HBV-ACLF[J]. *Gut*, 2022, 71(1):163-175.

(收稿日期:2021-09-10 修回日期:2021-12-23)