10th Chongqing China

# 第十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

10th National Symposium for Chronicity & Severity of Viral Hepatitis

# 论文汇编

2020年8月27-29日　中国·重庆

# 目录

## 大会发言

OR-01 骨髓间充质干细胞移植通过 LMO7、AP1 通路改善自身免疫性肝病的机制研究 ……Jin Lanling 1
OR-02 核心抗体定量在乙肝相关慢加急性肝衰竭中的表达水平及对近期预后的影响 …… 李静,韦栋,陈嘉等 2
OR-03 相关慢加急性肝衰竭的全基因组拷贝数变异关联研究 …… Sun Fengming,Tan Wenting,Wang Xiuhua etc. 2
OR-04 细胞周期阻滞蛋白 CDKN2C 并非乙型肝炎病毒宿主因子 …… 郑立威,关贵文,席婧媛等 3

## 书面交流

PU-01 慢性乙型肝炎恩替卡韦经治后联合长效干扰素的疗效预测分析 …… 林彬彬,肖志鸿,阮清发等 4
PU-02 Hic-5 deficiency Attenuates Hepatic Ischemia Reperfusion Injury through TLR4/NF-κB signaling pathways …… qian baolin 4
PU-03 慢性乙型肝炎恩替卡韦经治后联合长效干扰素的疗效研究… 林彬彬,肖志鸿,王菲等 5
PU-04 抗凝血酶III活性在慢加急性肝衰竭患者中的应用价值研究 …… 周学士,毛燕群,苏婷婷等 6
PU-05 Combination of quantitative hepatitis B core antibody (qHBcAb) and aspartate aminotransferase (AST) can accurately predict immune tolerance of chronic hepatitis B virus infection based on liver biopsy ……Zhang Chi,Zhao Hong,Wang Guiqiang 6
PU-06 异常凝血酶原在原发性肝癌中的应用价值…… 刘凯,王福生 7
PU-07 HBV 特异性 TCR-T 细胞治疗 HBV 相关肝癌的安全及初步疗效分析 …… 靳婕华,李元元,孟繁平等 8
PU-08 乙型肝炎肝硬化合并消化道出血患者预后的多因素分析…… 嵇婷婷,赵伟,叶伟 8
PU-09 Vialinin A inhibiting Usp4 attenuates S100-induced autoimmune hepatitis fibrosis in mice via suppressing Rheb/mTOR signaling pathway. ……Xu Jie 9
PU-10 BMSCs attenuated hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis through regulation of LMO7-AP1-TGFβ signaling pathway……Chen Zhengkang 10
PU-11 Poor outcomes of acute hepatitis E in patients with cirrhotic liver diseases regardless of etiology ……Wang Yijin,Zhao Jingmin 11
PU-12 AMPK activation in response to HEV infection inhibited viral replication by attenuating autophagy and promoting innate immunity ……Wang Yijin,Zhao Jingmin 12

PU-13 Hepatitis E virus infection in solid organ transplant recipients ……Wang Yijin,Zhao Jingmin 12
PU-14 药物引起肝小静脉闭塞征 1 例……朱粒仁 13
PU-15 乙肝相关性慢加急性肝衰竭在中国的治疗进展：多中心回顾性研究……肖兰兰 14
PU-16 Effects and optimal mode of physical exercise on liver enzymes and BMI in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis Liu Shousheng,Dong Mengzhen,Zhang Jie etc. ……14
PU-17 超声衰减参数评估慢性肝病患者肝脏脂肪变性程度的临床价值分析…. 乔杰,王荣琦 15
PU-18 2 型糖尿病及空腹胰岛素水平对肝硬化腹水患者发生自发性腹膜炎风险的影响 …… 张依恋,李萍,宓余强 15
PU-19 祖国传统医学中医理论对于慢性乙肝病毒携带者健康管理的重要意义探微 ……郑荣领 16
PU-20 Diagnostic value of various noninvasive assessment models in liver fibrosis …… Wan Keqiang,Tan Xiaorui,Liao Juan etc. 17
PU-21 白介素-28B 基因多态性与新疆地区 HCV 感染临床转归相关性研究…… 蒋莹 17
PU-22 肝移植的适应证与手术时机探讨 …… 张幸,刘亚昕 18
PU-23 比较 APRI、FIB-4 及 Fibroscan 对乙肝相关肝纤维化的诊断价值并提出一个新的评分系统 …… 石新星 18
PU-24 Lnc-DDX11-AS1/miR-26b-5p/CAD 信号轴参与肝癌进展的分子机制研究 …… 余炎,申晶晶,刘丽文等 19
PU-25 The efficacy and safety of antiviral treatment with nucleus(t)ide analogues during the entire pregnancy for the intervention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus…… Zhang Luxue,Wang Fusheng 19
PU-26 Reliability and Validity of the Facilitated Liver Disease Quality of Life Questionnaire ……Qi Minghua 20
PU-27 联合检测肝脾硬度用于预测肝硬化患者并发食管-胃底静脉曲张价值的临床研究 …… 朱鹏,吴莉莉,覃刚等 20
PU-28 基于性别的肝癌患者的预后差异…… 王琦 21
PU-29 补肾柔肝方抑制血管新生的抗肝纤维化作用机制…… 王欣,聂红明,董慧琳 21
PU-30 从久病及肾，久病入络探讨补肾柔肝方治疗肝纤维化的组方思路…. 姜煜资,聂红明 22
PU-31 慢性肝病并糖尿病患者体内 IPG１０和 ILG８表达分析…… 刘晓燕 22
PU-32 小鼠骨髓来源调节性树突状细胞在急性肝衰竭中的作用及机制 …… 杨乃彬,张赛男,卢明芹 23
PU-33 HBV 相关的慢加急性肝衰竭的病例特点分析…… 汤玉会,南月敏 23
PU-34 应用天晴甘美治疗慢性乙型肝炎的探讨…… 朱粒仁 24
PU-35 急性食管胃底静脉曲张破裂出血急诊 TIPS 术后肝性脑病危险因素分析 …. 姚运海 24
PU-36 以面部症状为首发的弥漫大 B 淋巴瘤伴丙型肝炎一例 …. 吴剑华,王一川,李彦霖等 25
PU-37 靶向肝星状细胞 ATG13 可下调 LOXL2 进而延缓或逆转肝纤维化进程 …… 陈怡,杨楠,胡春花等 25
PU-38 肝硬化腹水浓缩回输术患者的护理体会…… 袁华敏,代燕,刘艳等 26
PU-39 陕西省抗疫一线护理人员灾害护理能力及认知现状…… 朱娅鸽,刘小静 26
PU-40 以急性肝衰竭为首发症状的系统性红斑狼疮一例…… 王一川,刘小静,李彦霖等 27

PU-41 以肺动脉高压为首发症状的系统性红斑狼疮合并肝损伤一例 …… 李彦霖,刘小静,王一川等 27
PU-42 High sensitivity detection of serum HBV RNA contributes to distinguish active hepatitis after spontaneous HBeAg seroconversion ……Li Maoshi,Liu Zhongwei,Liu Huimin etc. 27
PU-43 基于计算机断层扫描肝脏体积预测乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭短期预后研究 …… 胡春花,李晨霞,高志杰等 28
PU-44 Western diet aggravated chronic liver disease by disturbing gut microbiota ……Yang Liya 29
PU-45 Long-term nucleoside analogue therapy effectively inhibitsHBV DNA in patients with chronic HBV infection duringimmune-tolerantphase ……Xu Aijing,Liu Yayun,Xue Jianya etc. 29
PU-46 瑞士乳杆菌 R0052 通过调节肠道菌群和代谢功能改善高脂高胆固醇饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎 …… 王锵强,李兰娟 30
PU-47 The impact of a prior malignancy on outcomes in gastric cancer patients ……Bian Xiaoyuan,Li Lanjuan 30
PU-48 Lactobacillus rhamnosus GG reshapes the gut microbiota to mitigate excessive inflammation and metabolic disorder in preventing acute liver injury …… Wang Kaicen 31
PU-49 普拉梭菌减轻 D-氨基半乳糖导致的大鼠急性肝损伤…… 李圣洁 32
PU-50 Effects of Akkermansia muciniphila against NAFLD through modulation of gut microbiota ……wu wenrui,Li Lanjuan 32
PU-51 DDX11 转录激活促进肝癌进展的相关研究…… 陈平,李艳,赵丹等 33
PU-52 乙肝病毒相关慢加急性肝衰竭患者外周血淋巴细胞亚群的特征及临床意义 …… 李娟,胡春花,陈怡等 33
PU-53 基于 KNN-Bayes 混合模型预测原发性肝癌术后复发的研究 …… 刘传礼,芮法娟,曹元奎等 34
PU-54 多种抗生素对小鼠肠道菌群的影响…… 吴正洁,顾思岚,汤灵玲等 35
PU-55 长双歧杆菌 TC01 对大鼠急性肝损伤预防作用研究…… 袁音,诸葛傲翔,李博等 35
PU-56 阿克曼菌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 36
PU-57 Effects of Pediococcus pentosaceus LI05 on Immunity and Metabolism in Germ-free Rats …… Jiang Shiman,Li Lanjuan 36
PU-58 唾液乳杆菌 Li01 的微囊制剂和裸菌对预防小鼠肝性脑病发作的效果的对比研究 …… 楼鹏程,李博,朱雪灵等 37
PU-59 对植物乳杆菌微胶囊在硫代乙酰胺诱导肝性脑病小鼠模型中预防和治疗效果的研究 …… 朱雪灵,李博,楼鹏程等 37
PU-60 益生菌通过调节肠道菌群与短链脂肪酸代谢改善酒精性肝损伤…… 蒋先万 38
PU-61 普拉梭菌抑制小鼠肝硬化引起的肠道菌群移位的研究…… 韩圣逸 38
PU-62 泸州市 COVID-2019 肝损伤特征及治疗效果分析 …… 刘菲,吴刚,孙长峰等 39
PU-63 PLC/PRF/5 细胞系 HBV DNA 整合的第三代测序分析…… 关贵文,陈家诚,杨恩策等 39

PU-64 Bifidobacterium adolescentis ameliorates D-galactosamine-induced liver injury by modifing gut microbiota and enhancing intestinal barrier ……Li Yating,Yang Liya,Bian Xiaoyuan etc. 40
PU-65 The Impact of SARS-CoV-2 infection on chronic HBV infection: a Temporary Passenger…… Yu Rentao,Tan Shun,Dan Yunjie etc. 41
PU-66 建立肝硬化合并肝性脑病患者短期(30 天)死亡率的新型预测模型 …… 陈远芳,吴刚,刘菲等 41
PU-67 免疫级联反应介导的肝损伤与再生在慢加急性肝衰竭的作用机制研究 …… 范声春,徐龙 42
PU-68 代偿期乙肝肝硬化患者食管胃底静脉曲张的无创诊断模型 …… 杜雅萌,白硕文,李倩倩等 42
PU-69 HBV 感染患者病毒转阴后发生肝癌的临床分析…… 李红,谢倩 43

# 大会发言

**OR-01**

# 骨髓间充质干细胞移植通过 LMO7、AP1 通路改善自身免疫性肝病的机制研究

Lanling Jin
The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University

**Objective** Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic hepatitis of complicated causes that occurs in all ages which most of are female, and it can progress to fibrosis, cirrhosis and even liver failure without effective treatment, which attacks hepatocytes and causes inflammation and fibrosis. AIH is characterized by elevated serum aminotransferase, presence of autoantibodies, hyper-gammaglobulinemia, and interface hepatitis in liver histology. Recent evidences reveal that ZNF281 is an EMT-inducing transcription factor (EMT-TF) involved in the regulation of fibrosis and inflammatory, and miRNA plays an important role in regulation the expression of transcription factors. The aim of this study was to investigate the role of ZNF281 in the onset and progression of a murine AIH model and a hepatocyte injury model.

**Methods** Hepatic antigen S100 (twelve mice were killed using sodium pentobarbital anaesthesia and liver antigens S100 were prepared freshly after perfusion of livers with phosphate‐buffered saline (PBS) as previously described.18 Briefly, the liver was minced and homogenized with cold PBS on ice and subsequently centrifuged at 150 g for 10 min. The supernatants were further centrifuged at 100000 g for 2 hours, and resulting supernatants were called S100)was used to induce murine AIH model, and LPS was used to induce hepatocyte injury model. Mice and AML12 cells were separated into six groups randomly with or without the treatment of AAV-miRNA‐449a and miRNA‐449a(miRNA-449a mimics and inhibitor) in order to regulate the expression of ZNF281. And also ZNF281 was knocked down by transfecting AML12 cells with 20nM small interference RNA (siRNA) targeting ZNF281 (siZNF281), SiNC as control. The model was successfully established with the elevation of ALT and AST. And the gene expression of inflammation(IL-β, IL-17) and EMT/fibrotic(SNAIL, Slug, COL-1,TGF-β and α-SMA) were detected by real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR ) and Western blot by repeating three times. Liver tissues were analyzing pathologically in order to evaluate the lymphocytic infiltration, hepatocyte necrosis and fibrosis content, including H&E, Sirius red and Masson.

**Results** We show for the first time that ZNF281 is closely related to fibrosis and inflammation in AIH disease. The level of ALT, AST in the model group was significantly higher than that of the control group, which was statistically significant and proved that the model of AIH was successful. Through pathological examination(including H&E, Sirius red and Masson), it was found that the level of fibrosis and inflammatory cell infiltration decreased significantly in the down regulation group of ZNF281, while that of ZNF281 showed an upward trend. Down-regulation of ZNF281 expression by miRNA‐449a(in murine AIH model and hepatocyte injury model) significantly reduced the protein and mRNA levels of inflammation, compared with control. And silencing of ZNF281 through siZNF281 also strongly reduces both inflammatory and EMT/fibrotic gene expression, compared with siNC. Moreover, we explored that silencing of ZNF281 can reduce the expression of p-β-catenin （the total protein of β-catenin were unchanged）,and thus influences the gene expression of fibrosis and inflammation.

**Conclusions** We found that ZNF281 can be specifically knocked down by miRNA‐449a through AAV-miRNA-449a and miRNA-449a mimics and inhibitor. And we demonstrated a significant role of ZNF281 in relieving inflammatory(IL-β, IL-17),fibrosis(COL-1,TGF-βand α-SMA) and EMT makers(SNAIL, Slug) in murine AIH model and LPS induced AML12 Cells through Wnt/β-catenin pathway which allows ZNF281 as a new target for curing autoimmune hepatitis in Clinical.

**OR-02**

# 核心抗体定量在乙肝相关慢加急性肝衰竭中的表达水平及对近期预后的影响

李静,韦栋,陈嘉,龚启明,张欣欣
上海交通大学医学院附属瑞金医院

**目的** 研究乙肝相关慢加急性肝衰竭（HBV-ACLF）患者血清核心抗体定量（qAnti-HBc）的表达水平及与近期预后的关系。
**方法** 选取上海交通大学附属瑞金医院 2018 年 1 月-2019 年 12 月 HBV-ACLF 患者 88 例，其中按出院情况分好转 43 例，加重或死亡 45 例，选取同期慢乙肝治疗前患者 216 例作为对照，比较两组 qAnti-HBc 水平，分析 HBV-ACLF 组 qAnti-HBc 水平与患者终末期肝病模型（MELD）评分及近期预后的关系，动态观察 17 例 HBV-ACLF 组患者入院后 1 月内，3 月，6 月，9 月，12 月时 qAnti-HBc 的变化。
**结果** HBV-ACLF 组血清 qAnti-HBc 水平明显高于对照组，分别为 4.13±0.62 log10IU/mL，3.45±0.80 log10IU/mL（P<0.01）。HBV-ACLF 患者血清 qAnti-HBc 水平与 MELD 评分呈轻度负相关（r=-0.32，P<0.01）；HBV-ACLF 组患者合并感染组（n=15）相比未感染组（n=73）血清 qAnti-HBc 水平明显降低（P<0.01）；HBV-ACLF 组中合并 III 级及以上肝性脑病患者（n=6）相比合并 III 级以下患者血清（n=78）qAnti-HBc 水平明显降低（P<0.01）；HBV-ACLF 组中肝硬化的有无，血清 qAnti-HBc 水平无明显统计学差异。HBV-ACLF 好转组 qAnti-HBc 水平（4.35±0.63 log10IU/mL）明显高于加重或死亡组（4.02±0.73 log10IU/mL），差异有统计学意义（P<0.05）。ROC 曲线提示血清 qAnti-HBc 水平对 HBV-ACLF 的近期预后有一定的预测价值（AUC=0.63）。17 例 HBV-ACLF 患者从入院起 1 月内（4.56±0.58 log10IU/mL），3 月（4.18±0.43 log10IU/mL）qAnti-HBc 水平无明显变化，于 6 月时明显下降（3.73±0.46 log10IU/mL）（P<0.01），后趋于稳定（3.31±0.58 log10IU/mL），与对照组（3.45±0.80 log10IU/mL）相比无统计学差异（P<0.01）。
**结论** HBV-ACLF 患者 qAnti-HBc 水平显著升高，与 MELD 评分呈轻度负相关，随着 HBV-ACLF 患者病情好转，于 6 个月时明显下降，后趋于稳定，且 qAnti-HBc 水平与 HBV-ACLF 患者近期预后有关。

**OR-03**

# 相关慢加急性肝衰竭的全基因组拷贝数变异关联研究

Fengming Sun[1,2],Wenting Tan[1,2],Xiuhua Wang[1,2],Yanzhi Guo[1,2],Yunjie Dan[1,2],Guohong Deng[1,2]
1.Department of Infectious Diseases， Southwest Hospital， Third Military Medical University (Army Medical University)
2.Chongqing Key Laboratory for Research of Infectious Diseases

**Objective** The aim of the study is to explore the genomic copy number variations (CNVs) involved in pathogenesis of HBV-related acute-on-chronic liver failure (ACLF).
**Methods** We used Affymetrix genome-wide human SNP array 6.0 to genotype all participants, and then carried out CNV-based global burden and genome-wide association study among 389 HBV-related ACLF patients and 391 asymptomatic HBV carriers (AsCs). The expression pattern and molecular function of genes within the rick CNVs was also further investigated.
**Results** We totally identified 1874 and 352 high-quality rare and common CNVs, respectively. HBV-related ACLF patients exhibited a high burden of rare deletion CNVs with the size of 100kb-200kb (P-value = 0.04), and the related genes were significantly enriched in leukocyte transendothelial migration pathway (P-value = $4.68\times10^{-3}$). For common CNVs, we identified 17

significantly association signals, and the peak one is a duplicate segment on 1p36.13 (~38 Kb, P-value=$1.99\times10^{-4}$, OR = 2.66). The associated CNVs lead to a relative more copy number of pro-inflammatory related genes in HBV-related ACLF patients than AsC controls, including MST1L, DEFB and HCG4B.

**Conclusions** Our results indicated a strong association between CNVs and the pathogenesis of HBV-related ACLF. The findings highlight the potential importance of gene dosage on excessive hepatic inflammation of the disease.

**OR-04**

# 细胞周期阻滞蛋白 CDKN2C 并非乙型肝炎病毒宿主因子

郑立威[1],关贵文[1],席婧媛[1],杨兴雯[1],陈香梅[1],鲁凤民[1,2]
1.北京大学医学部
2.北京大学人民医院

**目的** 近期发表的研究报道了细胞周期阻滞蛋白 CDKN2C 是 HBV 所依赖的宿主因子，但该研究缺少必要的人群研究结果。本研究主要在人群水平上评估 CDKN2C 在乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）复制中的作用。

**方法** 下载并分析了 GEO 数据库慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B，CHB）（GSE83148）、HBV 相关肝纤维化（GSE84044）和肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）（GSE94660）的表达谱数据及临床资料。表达谱芯片和 RNA-seq 的数据分析分别通过 R 语言 limma 包和 edgerR 包完成。定量资料两组间的差异比较采用秩和检验，相关性分析采用 spearman 秩相关，$p<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

**结果** 高 HBV DNA 载量（$\geq lg10^6$ IU/ml）和低 HBV DNA 载量（$<lg10^6$ IU/ml）的 CHB 患者的 CDKN2C 表达水平无显著差异；HBV 相关肝纤维化患者肝脏组织 CDKN2C 表达水平与其血清 HBV DNA 载量不相关（r=0.115，p=0.255）；HBV 相关 HCC 患者肝脏组织 CDKN2C 表达水平与其血清 HBV RNA 载量不相关（r=0.367，p=0.107）。

利用 116 个 KEGG 注释的细胞周期相关基因中的 92 个基因构建的细胞增殖指数与 CHB 患者肝脏组织 Ki-67 水平呈正相关（r=0.759，p<0.001），与 HBV 宿主因子 HNF4α 呈负相关（r=-0.628，p<0.001），能够较好反映患者肝脏组织增殖状态。高血清 ALT 水平的 CHB 患者细胞增殖指数显著高于正常血清 ALT 水平 CHB 患者（r=0.562， p<0.001）。与此前研究报道的细胞实验结果相反的是，CHB 患者细胞增殖指数与 CDKN2C 呈正相关（r=0.562，p<0.001），且 CHB 患者肝脏 CDKN2C 表达水平与 HNF4α（r=-0.314，p<0.001）、HLF （r=-0.209，p=0.021）、PPARα（r=-0.317，p<0.001）及 NTCP （r=-0.280，p=0.002）等 HBV 宿主因子表达呈负相关。

**结论** CDKN2C 水平不影响 HBV 复制，且炎性坏死-增生状态下的肝实质细胞 CDKN2C 表达水平负反馈式上调，此时 HNF4α、HLF、PPARα、NTCP 等有利于病毒感染、复制的 HBV 宿主因子表达受抑制，表明 CDKN2C 并非 HBV 宿主因子。

# 书面交流

**PU-01**

# 慢性乙型肝炎恩替卡韦经治后联合长效干扰素的疗效预测分析

林彬彬,肖志鸿,阮清发,欧阳丽娟
厦门市中医院

**目的** 分析我院恩替卡韦经治慢性乙型肝炎患者联合聚乙二醇干扰素 a-2a 治疗的疗效及探讨预测因素。
**方法** 选取恩替卡韦治疗至少 1 年且 HBVDNA 阴性的慢性乙型肝炎患者，予恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素 a-2a 治疗 48 周或延长至 72 周，观察至 96 周。
**结果** 共纳入 35 例患者，分为两组，18 例 HBeAg 阳性、17 例 HBeAg 阴性，3 例退出研究，10 例干扰素延长至 72 周。所有患者 HBsAg 消失率和 HBsAg 转换率均为：48 周时 1/32 和 0/32、96 周时 3/32 和 2/32；48、96 周时 HBsAg<1IU/ml 患者的比率分别为：6/32、6/32。48、72、96 周时 HBsAg 下降比率（HBsAg 下降比率=（基线 HBsAg-第疗程周 HBsAg）/基线 HBsAg）分别为：83.8%、68.4%、62.5%。 HBeAg 阴性组较 HBeAg 阳性组的 HBsAg 下降较明显，但差别无统计学意义。基线、24 周、48 周 HBsAg 判断 48 周、96 周时是否达到 HBsAg 清除、HBsAg<1IU/ml、HBsAg<10IU/ml 的 ROC 曲线的曲线下面积平均值为 0.927。ROC 曲线分析：基线 HBsAg<1312IU/ml，取得 48 周、96 周 HBsAg<1IU/ml 的概率大于 0；第 24 周 HBsAg<201IU/ml 时，取得 48 周 HBsAg<10IU/ml 及 96 周 HBsAg 清除的概率大于 0；第 48 周 HBsAg<7.25IU/ml 时，取得 96 周 HBsAg 清除的概率大于 0。
**结论** 恩替卡韦经治慢性乙型肝炎，无论 HBeAg 阳性还是 HBeAg 阴性，尤其是 HBsAg 水平较低（小于 1500U/ml）的患者，可考虑联合干扰素治疗以期提高 HBsAg 血清学应答率，甚至达到临床治愈目标，24 周 HBsAg<200IU/ml 是取得较好 HBsAg 下降结果的预测因素，疗程中根据应答调整方案，制定个体化精准治疗方案，有助提高疗效。

**PU-02**

# Hic-5 deficiency Attenuates Hepatic Ischemia Reperfusion Injury through TLR4/NF-κB signaling pathways

baolin qian
The Affiliated Hospital of Southwest Medical University

**Objective** To explore the role and mechanism of hic-5 in hepatic stellate cells in hepatic ischemia reperfusion injury.

**Methods** Hic-5 KO and WT mice were used to establish the liver ischemia reperfusion model. Serum and liver tissues of each group were collected at different time points. Aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) levels were measured by automatic biochemical analyzer. Liver cell apoptosis and necrosis were observed by staining liver tissue sections with HE and Tunnel. RNA and proteins were extracted from liver tissues, and expressions of Il-6, Il-10, CCL-2, CXCL-10, P65, Caspase-3, TLR4 and FADD were detected at gene and protein levels. Primary hepatocytes of Hic-5 KO and WT mice were isolated and anoxic reoxygenation model of primary hepatocytes was established. Liver cell apoptosis was detected by flow cytometry and immunofluorescence. RNA and proteins were extracted from hepatocytes, and expressions of Il-6, Il-10, CCL-2, CXCL-10, P65, Caspase-3, TLR4 and FADD were detected at gene and protein levels. Primary hepatocytes were stimulated by LPS to establish a model of hepatocyte apoptosis, and cell inflammation and apoptosis-related proteins were detected.
**Results** After partial hepatectomy (I/R), ALT and AST in serum of mice were significantly up-regulated, and some nuclei were nuclear condensation and cell fragmentation were observed in

pathological sections. We found that Hic-5 expression was increased in WT mice after I/R, and serum ALT and AST levels were high, with severe liver cell damage. The expression of Il-6, CCL-2 and CXCL-10 in the liver tissues of Hic-5 KO mice was low, and the expression of Il-10 was high. Further studies showed that Hic-5 KO mice showed low expression of P65, Caspase3, TLR4 and FADD. In the primary hepatocyte hypoxic reoxygenation model, hepatocytes also showed the same apoptosis trend, and the expression of TLR4 and FADD protein was consistent with the tissue level. Finally, LPS was used to induce hepatocyte injury and apoptosis and detect cell inflammation and apoptosis-related proteins. The results showed that the inflammation and apoptosis induced by LPS were significantly reduced in Hic-5 knocked hepatocytes.

**Conclusions** In this study, Hic-5 was found to promote inflammation through NF-kb signaling pathway and apoptosis through TLR4-FADD signaling pathway in mice with ischemia-reperfusion injury, thus aggravating liver I/R injury in mice. This suggests hic-5 may be a potential therapeutic target for hepatic ischemia-reperfusion injury.

**PU-03**

# 慢性乙型肝炎恩替卡韦经治后联合长效干扰素的疗效研究

林彬彬,肖志鸿,王菲,阮清发,欧阳丽娟
厦门市中医院

**目的** 探讨我院恩替卡韦（ETV）经治的慢性乙型肝炎患者联合聚乙二醇干扰素 a-2a 治疗的疗效及安全性。

**方法** 将 ETV 治疗至少 1 年且 HBVDNA 阴性的慢性乙型肝炎患者分为两组，联合组予 ETV 联合聚乙二醇干扰素 a-2a 治疗 48 周或延长至 72 周，ETV 组续 ETV 治疗，观察至 96 周。

**结果** 共纳入 70 例患者，两组各 35 例；联合组再分为两组，18 例 HBeAg 阳性组、17 例 HBeAg 阴性组。联合组中 3 例退出研究，10 例干扰素延长至 72 周；ETV 组均治疗及观察至 96 周。联合组 48、96 周时联合组 HBsAg<1IU/ml 患者的比率分别为：6/32、6/32，高于 ETV 组，但差别无统计学意义。联合组 48、72、96 周时低 HBsAg 患者的比率均较 ETV 组高，差别均有统计学意义。24、48、72、96 周时联合组 HBsAg 下降比率（HBsAg 下降比率=（基线 HBsAg-第疗程周 HBsAg）/基线 HBsAg）分别为：53.5%、83.8%、68.4%、62.5%，高于 ETV 组。对联合组分析：HBeAg 阳性组 HBeAg 消失率及 HBeAg 转换率均为：48 周时 3/16、96 周时 4/16，高于 HBeAg 阳性 ETV 组（1/18）。HBeAg 阴性组较 HBeAg 阳性组的 HBsAg 消失率、HBsAg 下降比率均较高，但差别无统计学意义。基线 HBsAg<1500IU/ml 的患者 48 周、96 周时 HBsAg<1IU/ml 比率均为 6/15，HBsAg 下降比率为 99.2%、98.5%。第 24 周 HBsAg<200IU/ml 的患者 48 周、96 周时 HBsAg<1IU/ml 比率均为 6/14，HBsAg 下降比率为 99.4%、98.6%。联合组出现更多不良反应，但不良反应多较轻，干扰素停药后可恢复。

**结论** 恩替卡韦经治慢性乙型肝炎，无论 HBeAg 阳性还是 HBeAg 阴性，尤其是 HBsAg 水平较低（小于 1500U/ml）的患者，可考虑联合干扰素治疗以期提高 HBeAg、HBsAg 血清学应答率，甚至达到临床治愈目标，24 周 HBsAg<200IU/ml 是取得较好 HBsAg 下降结果的预测因素，疗程中根据应答调整方案，制定个体化精准治疗方案，有助提高疗效。

**PU-04**

# 抗凝血酶Ⅲ活性在慢加急性肝衰竭患者中的应用价值研究

周学士[1],毛燕群[1],苏婷婷[1],杜合娟[1],过小叶[1],周凌霄[1],邱源旺[1],周学士[1],毛燕群[1],苏婷婷[1],杜合娟[1],过小叶,周凌霄[1],邱源旺[1]
1.无锡市第五人民医院
2.无锡市第五人民医院

**目的** 回顾性分析慢加急性肝衰竭（acute-on-chronic liver failure，ACLF）患者抗凝血酶Ⅲ活性与生存期及发生出血和血栓并发症的相关性，探讨抗凝血酶Ⅲ活性测定在 ACLF 患者中的应用价值。
**方法** 收集 2013 年 1 月至 2019 年 6 月于无锡市第五人民医院住院的 130 例 ACLF 患者的临床资料，检测入院时肝功能、国际标准化比值（INR），观察患者 90 d 生存情况。检测入院时、2、4、8 周的抗凝血酶Ⅲ活性值，动态观察抗凝血酶Ⅲ活性的变化。记录患者粪便隐血和股静脉血栓的发生。
**结果** 随访患者 90 d，有 56 例（43.1%）患者死亡，20 例出现粪便隐血阳性，15 例有股静脉血栓。死亡组患者的基线抗凝血酶Ⅲ低于生存组，差异有统计学意义（t=－8.045，P<0.01）。粪便隐血阳性患者和有股静脉血栓患者的基线抗凝血酶Ⅲ活性分别低于粪便隐血阴性的患者和无血栓形成的患者（t=8.746、8.090，均 P<0.01）。死亡组患者抗凝血酶Ⅲ活性呈下降趋势，生存组患者呈上升趋势。Cox 回归分析提示 INR（OR=1.364, 95%CI 1.078～1.726，P=0.010）和抗凝血酶Ⅲ活性（OR=0.930, 95%CI 0.906～0.954，P=0.000）是影响 ACLF 患者生存期的独立影响因素。抗凝血酶Ⅲ活性预测患者 90 d 生存结局的受试者操作特征曲线下面积为 0.706（95%CI 0.773～0.952，P＜0.01），临界值为 25%。抗凝血酶Ⅲ活性≥25%的患者生存率高于抗凝血酶Ⅲ活性<25%的患者（$c^2$=58.2，P<0.01）。
**结论** INR、抗凝血酶Ⅲ活性是预测 ACLF 患者预后的独立影响因素，抗凝血酶Ⅲ活性<25%时，患者病死率较高。抗凝血酶Ⅲ活性与患者发生粪便隐血阳性和股静脉血栓相关。

**PU-05**

# Combination of quantitative hepatitis B core antibody (qHBcAb) and aspartate aminotransferase (AST) can accurately predict immune tolerance of chronic hepatitis B virus infection based on liver biopsy

Chi Zhang,Hong Zhao,Guiqiang Wang
Peking University First Hospital

**Objective Background & Aims:** Immune tolerance is defined as HBeAg positive, high hepatitis B virus load (HBV), persistent normal alanine aminotransferase (ALT), no or slight inflammation or fibrosis in liver histology. However, it is still unclear the threshold of high hepatitis B virus load and how to predict histology without liver biopsy. The aim of this study was to predict immune tolerance in HBeAg positive, alanine aminotransferase -normal populations with non-invasive indicators.
**Methods Methods:** Two multi-center prospective cohort study recruited 907 treatment-naïve chronic hepatitis B (CHB) patients who had undergone liver biopsy in mainland China from August 2013 to September 2016 and April 2018 to June2019. Quantitative hepatitis B core antibody, AST and HBV DNA were investigated using commercial diagnostic assays and histological grading and staging was assessed by the Ishak scoring system.The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood

ratio (PLR) and negative likelihood ratio (NLR) and their 95% confidience interval(CI) for each value were calculated.
**Results Results:** One hundred and thirteen untreated CHB patients with HBeAg-positive, normal alanine aminotransferase (ALT) and high level of HBV DNA (≥5log10 IU/mL) were enrolled in this study. The area under the receiver operating characteristic curves (AUROCs) of qHBcAb, AST, HBV DNA and qHBcAb-AST index were 79.6%, 80.5%, 76.4% and 87.7%. Our novel qHBcAb-AST index, which combined qHBcAb and AST showed better performance with higher sensitivity (88.6% [95% confidence interval (CI) 72.3% – 96.3%]) and negative predictive value (NPV) (93.8% [95% CI 84.2% - 98.0%]).
**Conclusions Conclusions:** Chronic hepatitis B patients with normal ALT, HBeAg positive and HBV DNA high load, the combined diagnosis of serum qHBcAb and AST can really predict hepatitis B immune tolerance. This study can help to reduce unnecessary liver biopsy, and can better identify non-immune tolerant population in accordance with ALT normal, HBeAg(+) and HBV DNA high load population for timely antiviral treatment to prevent disease progression.

**PU-06**

# 异常凝血酶原在原发性肝癌中的应用价值

刘凯[1,2],王福生[1,2]
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

**目的** 研究异常凝血酶原在肝癌诊断以及评估 TACE 术治疗效果中的应用价值。
**方法** 纳入 49 例初诊初治原发性肝癌伴肝硬化患者作为试验组，同期住院收治的 49 例肝硬化病人作为对照组。试验组入院后给予 TACE 治疗，1 月后完善增强影像学检查及血清学检查，以 mRECIST 标准评估肝癌治疗效果。
**结果** 单独血清 DCP 诊断价值优于 AFP（AUROC 分别为 0.863，0.788）,联合诊断 AUROC 为 0.845，略差于 DCP 单项检测，但无统计学差异（P=0.622）。基线血清 AFP、DCP 表达水平与性别、年龄、病因学、Child 评分、肿瘤个数均无相关性，DCP 的表达水平与 BCLC 分期（P=0.042）及肿瘤直径（P=0.002）具有相关性。TACE 术后 1 月行增强影像学及血清学复查，以 mRECIST 标准对治疗效果进行评估，AFP 及 DCP 阳性组间治疗效果未见明显差异。在 49 例患者中，有 36 例（占 73.4%）患者实现了影像学部分或完全缓解，在这部分病人中，有 23 例患者（占 63.8%）DCP 较基线时下降>30%。在 6 例影像学进展的患者中，5 例 DCP 较前增加>20%（占 83.3%），差异有统计学意义（$c^2$= 15.11，P=0.004）。将性别、癌栓、child 分级、肿瘤直径（>5cm）、肿瘤个数（>4 个）、AFP 水平（>200ng/ml）、DCP 水平（>400mIU/ml）与治疗前后影像学变化行单因素分析，除肿瘤直径外，余变量无相关性，肿瘤直径是否大于 5cm 对 TACE 术后短期治疗预后差异具有统计学意义（OR:3.98，95% CI1.022-15.51,P=0.046）。
**结论** 血清 DCP 水平对肝硬化基础上肝癌具有良好的诊断价值，血清 DCP 的变化程度可以用于协助评估 TACE 术的治疗效果。

**PU-07**

# HBV 特异性 TCR-T 细胞治疗 HBV 相关肝癌的安全及初步疗效分析

靳婕华[1,2],李元元[2],孟繁平[2],王福生[1,2]
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性疾病诊疗与研究中心

**目的** T 细胞受体（T cell receptor, TCR）嵌合型 T 细胞（TCR-T）已在多种肿瘤的免疫治疗中取得较好疗效。HBV 慢性感染是肝细胞癌（Hepatocellular carcinoma, HCC)的主要发病原因之一，本研究通过体外电转染 HBV 特异性 TCR mRNA 至自体 T 细胞，制备可识别 HBV 表面抗原的 TCR-T 细胞，过继回输至患者体内，以评估 HBV 特异性 TCR-T 细胞治疗的安全性及有效性。
**方法** 本试验入组 HLA-A0201，HBsAg 阳性，肝功能为 Child A 级，肝肾功能良好，心肺功能无明显异常的 HCC 患者 1 例。试验需采集患者外周血，在 GMP 实验室中分离患者外周血单个核细胞，扩增 9 天。获得大量患者来源 T 细胞后，进行体外 mRNA 电转染，获得 HBV 特异性 TCR-T 细胞。TCR-T 细胞经流式细胞术判定转染率后按剂量逐渐攀升进行回输。HCC 患者在细胞回输后监测血常规、肝肾功能、心肌酶，观察 HBV 相关病毒学指标，分析甲胎蛋白、肿瘤大小等肿瘤学指标。本研究通过解放军总医院第五医学中心伦理委员会同意并在知情同意下进行。
**结果** 患者接受低剂量（$1\times10^4$/kg）TCR-T 细胞回输后耐受良好，无病毒学改变及临床异常症状；在接受第二剂量（$1\times10^5$/kg）TCR-T 细胞回输 3 天后，患者出现 ALT 增高及总胆红素异常，并伴有恶心及黄疸。采用常规保肝降酶治疗后，患者逐渐好转，在首次回输 89 天后，肝功能完全恢复。此后，患者继续接受了多次 TCR-T 细胞回输，治疗的细胞剂量逐渐攀升至 $5\times10^6$/kg，在此过程中，患者肝功能无异常。接受治疗后，患者肿瘤细胞出现坏死，最大截面积缩小近 60%，表面抗原有一定程度降低，显示初步疗效。
**结论** 本试验初步证明，慢乙肝合并肝癌患者可完全耐受高剂量 HBV TCR-T 细胞回输，显示出自体 HBV TCR-T 细胞治疗安全性好，并表现出一定抗肿瘤能力。

**PU-08**

# 乙型肝炎肝硬化合并消化道出血患者预后的多因素分析

嵇婷婷[1],赵伟[2,1],叶伟[2,1]
1.东南大学医学院
2.南京市第二医院

**目的** 探讨乙型肝炎肝硬化合并消化道出血患者预后的影响因素
**方法** 以 2013 年 1 月至 2018 年 1 月南京市第二医院病房收治的 130 例乙型肝炎肝硬化合并消化道出血患者为研究对象，根据患者预后分为存活组(117 例)和死亡组(13 例)。比较两组患者年龄、性别、基础疾病、感染部位、并发症、全身炎症反应综合征、实验室指标、Child-Pugh 评分、MELD 评分及住院时间的差异，采用非条件 Logistic 回归分析乙型肝炎肝硬化合并消化道出血患者预后的影响因素。
**结果** 单因素分析结果显示，死亡组的平均动脉压、白蛋白、凝血酶原国际化比值分别为(75.85±12.91）mmHg、(26.39±6.81)g/L、(3.91±0.66)，均低于存活组(84.98±11.51、32±6.71、3.99±0.56）,差异均具有统计学意义（p 均<0.05）；死亡组的年龄、肺部感染率、自发性细菌性腹膜炎感染率、泌尿道感染率、腹水比例、肝性脑病比例、系统性炎症反应综合征比例、呼吸频率、白细胞计数、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、Child-Pugh 评分、MELD 评分及住院时间分别为 (55.77±10.51) 、 15.4% 、 23.1% 、 7.7% 、 76.9% 、 15.4% 、 100% 、 (22±1.91) 、 7.5(3.55,19.9)*10^9/L、41.2(19.15,89.45)IU/L、62(24.2±111.6) IU/L、40.5(30±110.65)μmol/L、(10.69±2.14)、(18.38±2.16)、5(2.5,15)，均高于存活组(48.74±10.06、0.9%、0、0、41.9%、

1.7% 、 65.8% 、 19.55±2.73 、 3.32(2.2,6.43) 、 20.5(14.95,32.05) 、 27.2(22.3,41.05) 、 23.6(17.05,31.9)、7.16±1.8、9.15±4.44、18(10,23)),差异均具有统计学意义（p 均<0.05）。Logistic 多因素回归分析表明，年龄(OR=1.108,95%CI: 1.006-1.220)、Child-Pugh 评分(OR=1.809,95%CI: 1.020-3.209)及住院时间(OR=0.895,95%CI: 0.804-0.997)是乙型肝炎肝硬化合并消化道出血患者预后的独立危险因素。死亡组 ROC 曲线下面积：年龄 0.691(0.533-0.850)、Child-Pugh 评分 0.875(0.76-0.99)及住院时间 0.229(0.056-0.402)。

**结论** 年龄、Child-Pugh 评分及住院时间是乙型肝炎肝硬化合并消化道出血患者预后的独立危险因素，但住院时间的预测效能不及年龄和 Child-Pugh 评分。

**PU-09**

# Vialinin A inhibiting Usp4 attenuates S100-induced autoimmune hepatitis fibrosis in mice via suppressing Rheb/mTOR signaling pathway.

Jie Xu
The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University

**Objective** To construct S100 hepatic antigen induced AIH model in mice, divide into two group randomly. One group of the AIH mice accept intraperitoneal injection of Vialinin A every second day until mice were sacrificed. The control group is performed the same managements. To investigate the role of Vialinin A-mediated inflammation and fibrosis in S100-induced liver injury in mice. To construct LPS-induced inflammation and fibrosis in AML12 cells and the sectionalization same as mice. Then, to verify whether there are same changes in vitro.USP4 overexpression plasmid and USP4 specific SiRNA were constructed and transfected the AML12 cells to regulate the expression of USP4, in order to investigate whether Vialinin A suppressing liver injury by inhibiting USP4 and further investigate the mechanism of Vialinin A in regulation of inflammation and fibrosis.

**Methods** S100 hepatic antigen was extracted from The same species murine liver tissue , then Purifed in Agarose gel column and intraperitoneal inject into mouse at 0 day and 7day, intensively mix with complete Freund's adjuvant and incomplete Freund's adjuvant severally. After the AIH model was successfully established, divide AIH model mice into two group randomly. One group of the AIH mice accept intraperitoneal injection of Vialinin A every second day until mice were sacrificed. To construct LPS-induced inflammation and fibrosis in AML12 cells and the sectionalization same as mice, and AML12 were treated either joint or separate with LPS and Vialinin A. USP4 overexpression plasmid and USP4 specific SiRNA were designed and transfected the AML12 cells. The production of protein COL-1, α‐SMA, TGF‐β and FN14 was examined by Western blot assay.T And the levels of inflammatory and fibrosis factors including interleukin IL-6 and COL-1, α‐SMA, TGF‐β and FN14 were detected by RT-qPCR. T test was used for comparison between groups.

**Results** We notarized that the AIH model was successfully established. There were significant decreases in ALT and AST in the AIH mice treated with Vialinin A, compared with the AIH model mice. However, the difference between the normal group with the only Vialinin A treated group is not significance. The histopathological section showed the same changes. There were less necrotic areas, lymphocyte infiltration and disruptions of liver structure were observed in the AIH model receipted Vialinin A treatment. The mRNA expression levels of inflammation and parameters are markedly decreased in when AIH mice treated with Vialinin A. Together, the protein of COL-1, α‐SMA, TGF‐β and FN14 were all decreased in liver tissues of the AIH mice receipted Vialinin A treatment. In cells, we observed changes in cells similar to experiment in vivo. Treatment with Vialinin A decreased the protein amount of Rheb and the levels of phosphorylated mTOR in liver tissues, the result in vitro is similar. The experiments in vivo and in vitro suggest that Vialinin A attenuates S100-induced liver injury in mice and LPS-induced inflammation and

fibrosis in AML12 cells by inhibiting Rheb/mTOR pathway. The production of inflammation and fibrosis parameters are higher when USP4 over-expression, and USP4 over-expression activates the Rheb/mtor signaling pathway. On the contrary, the production of inflammation and fibrosis parameters are lower when USP4 inhibited, and USP4 low-expression suppresses the Rheb/mtor signaling pathway.
**Conclusions** Vialinin A may prohibits the progress of AIH but not obviously influences normal type. Vialinin A attenuates S100-induced liver injury in mice and LPS-induced inflammation and fibrosis in AML12 cells by inhibiting Rheb/mTOR pathway. VialininA promotes Rheb degradation through inhibiting the deubiquitination of USP4. USP4 is the therapeutic targets of Vialinin A suppressing liver injury.

**PU-10**

# BMSCs attenuated hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis through regulation of LMO7-AP1-TGFβ signaling pathway

Zhengkang Chen
Department of Infectious Diseases， The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University， Hepatology Institute of Wenzhou Medical University， Wenzhou Key Laboratory of Hepatology

**Objective** Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic liver disease due to autoimmune system attacks hepatocytes and causes inflammation and fibrosis. Our previous study proved the therapeutic effects of BMSCs (bone mesenchymal stem cells) transplantation in mouse experimental autoimmune hepatitis (AIH) and explored the potential mechanism.Moreover, The LIM domain protein LMO7 is a TGF-β target gene in hepatoma cells, but its role in AIH fibrosis is unknown.
**Methods** Murine AIH model was induced by hepatic antigen S100, and hepatocyte injury model was induced by LPS.The model was successfully established with the elevation of ALT and AST as well as inflammatory and fibrotic markers. BMSCs were injected intravenously into AIH mice with multiple dosing. We use SiLMO7 and T5224(a specific inhibitor of AP-1 ) to demonstrate the relationship between LMO7-AP1-TGFβ.
**Results** Upon serum biochemical levels and pathological examination, the BMSCs-treated mice showed significantly reduction of liver damage. The expression of LMO7 was up-regulated , the expression of AP1 and TGF-β was down-regulated by BMSCs intervention as compared to the model group. Moreover,the expression of AP1 was up-regulated in SiLMO7 group,and the expression of TGF-β was down-regulated in t5224 group compared to NC group.
**Conclusions** LMO7 inhibits TGF-β pathway by inhibiting AP-1. BMSCs transplantation limits liver fibrotic significantly,and the expression of LMO7 was up-regulated.It implies that it is a potential mechanism of BMSCs treatment.This mechanism has important implications for the treatment of AIH and fibrotic diseases.

**PU-11**

# Poor outcomes of acute hepatitis E in patients with cirrhotic liver diseases regardless of etiology

Yijin Wang,Jingmin Zhao
The 5th Medical Center， Chinese PLA General Hospital

**Objective** Chronic liver diseases (CLD) have been documented to exacerbate clinical outcomes of acute hepatitis E (AHE). However, CLDs vary largely in their etiology and disease stages and the course of AHE with different CLDs is unclear. This study aimed to uncover the role of etiology and status of CLD in the adverse outcomes of AHE.

**Methods** All the patients with suspecting symptoms of acute viral hepatitis admitted in the 5th Medical Center, Chinese PLA General Hospital, the biggest tertiary hospital specialized in infectious diseases of China, were routinely tested for anti-HEV immunoglobulin (Ig)M and IgG. A case of acute hepatitis E was defined by positive anti-HEV IgM and typical symptoms of acute hepatitis and/or abnormal liver function tests. Patients diagnosed of AHE were consecutively retrieved from January 2015 to October 2017 and interviewed of the demographic information, clinical symptoms and laboratory data, complications, extra-hepatic manifestations and clinical outcomes. Chronic liver diseases were defined with presence of one or more of the following diseases: chronic hepatitis B, C, alcoholic liver disease, moderate to severe fatty liver, autoimmune liver diseases, and all etiology related cirrhosis.

**Results** A total of 227 patients were eligible for the study, including 56 of cirrhotic CLD, 47 of non-cirrhotic CLD and 124 of no-CLD patients. Alcoholic liver disease and CHB were the predominant CLDs in both cirrhotic and non-cirrhotic groups. Compared with no-CLD HEV patients, HEV patients with CLD were more commonly to present ascites (37.9% vs. 21.8%, P = 0.008), pleural effusion (17.5% vs. 5.7%, P = 0.005) and peritonitis (14.6% vs. 5.7%, P = 0.024). The frequency of liver failure (22.3% vs. 12.1%, P = 0.040) was also significantly higher in HEV patients with CLD than solely HEV infected patients. Of great interest, there revealed no significant difference between HEV patients without CLD and with non-cirrhotic CLD in regard of all the liver function tests, complications and outcomes, suggesting that non-cirrhosis is unlikely to be involved in poor outcomes of AHE. An even worse but non-significant trend of some complications, including ascites, pulmonary infection, peritonitis renal injury and liver failure, were observed in HEV patients without CLD compared to HEV patients with non-cirrhotic CLD. In contrast, most complications and outcomes, including electrolyte disturbance, ascites, pleural effusion, renal injury and liver failure were worsen in AHE patients with cirrhotic CLD, compared to AHE patients with non-cirrhotic CLD and AHE patients without CLD. Consistent with the trends of complications and outcomes, most laboratory biochemical variables were significantly different between AHE patients with cirrhotic CLD and with non-cirrhotic CLD, but comparable between AHE patients with non-cirrhotic CLD and without CLD. In multivariate analysis, cirrhosis was found to be the only independent risk factor of development of liver failure. However, etiology of CLD was not associated with liver failure.

**Conclusions** The overall status of liver, other than specific etiology of CLD, is more pivotal for determinant of risk of liver failure in patients with AHE. Additional work with large cohort study is needed to corroborate the finding and identify the variants for predicating poor outcome of HEV infection and provide recommendations for intensive surveillance of liver cirrhotic patients against HEV infection.

**PU-12**

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

Yijin Wang,Jingmin Zhao
The 5th Medical Center， Chinese PLA General Hospital

**Objective** Other than hepatitis B or C virus infection, Hepatitis E virus (HEV) infection is 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) activation is crucial for the regulation of cell homeostasis. 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 in reaction (qPCR). Activation of AMPK and induction of autophagy were assessed by Western Blotting.
**Results** 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 supress 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 supressed 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.
**Conclusions** 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.

**PU-13**

# Hepatitis E virus infection in solid organ transplant recipients

Yijin Wang,Jingmin Zhao
The 5th Medical Center， Chinese PLA General Hospital

**Objective** Hepatitis E virus (HEV) infection is endemic in developing and developed world. It is a common cause of acute viral hepatitis. Chronic HEV infection has commonly been described in immunocompromised patients, especially in solid organ transplant (SOT) recipients. However, the prevalence and risk of HEV infection after transplantation remains unclear. This study aimed to clarify the prevalence of HEV infection in Chinese SOT recipients and identify the independent risk factors for de novo HEV infection after transplantation.

**Methods** Organ transplantation recipients who admitted in the 5th Medical Center, Chinese PLA General Hospital between January 2006 and May 2018 were enrolled in this study. HEV parameters, including HEV RNA, HEV immunoglobulin M and HEV immunoglobulin G were tested. Clinical symptoms, laboratory data and clinical outcomes were reviewed from patients' records. Chronic HEV infection was defined as HEV RNA positive more than 6 month. Patients who had negative HEV parameters before transplantation and showed positive HEV parameters during follow up were considered to have a de novo HEV infection.
**Results** A total 408 patients meeting the eligible criteria were included in this study. Median age was 50 (range, 9-72) and median follow up time was 54.71 (range, 1-621.71) weeks. 331 (81.13%) of the patients were men. Viral hepatitis and viral related liver disease (74.75%) were the most cause of liver transplantation. 307 (75.25%) patients had no evidence for pre-infection. 101 (24.75%) patients had positive HEV serological findings before transplantation, including 4 patients with positive anti-HEV IgM and IgG, 1 with positive anti-HEV IgG and HEV RNA, and 96 with positive anti-HEV IgG. Among the remaining 307 patients who had no experience of HEV infection, 238 (58.33%) patients showed no evidence of post infection and 69 (16.91%) patients had de nove infection, including 3 with positive anti-HEV IgM, 3 with both positive anti-HEV IgM and IgG, and 63 with positive anti-HEV IgG. For de novo infection, 56 (81.15%) patients only developed acute HEV infection without evidence for chronic HEV infection. Of the 101 patients who had HEV infection before transplantation, 33 (8.09%) achieved HEV parameters conversion and 68 (16.67%) remained to keep positive anti-HEV IgG after transplantation. Multivariate analysis demonstrated alcoholic cirrhosis (OR, 5.324; p=0.0164; 95% CI, 1.36-20.982), and liver failure (OR, 23.762; p=0.0038; 95% CI, 2.78-203.084, at transplantation, graft rejection (OR, 0.217; p=0.0151; 95% CI, 0.063-0.744) after transplantation were associated with HEV de novo infection in 3 years.
**Conclusions** As the first prevalence analysis study for HEV infection in SOT patients in China, our data demonstrated that alcoholic cirrhosis, graft rejection and liver failure were the risk of de novo HEV infection. Additional work with large cohort study with longer follow up time is needed to corroborate the finding.

**PU-14**

# 药物引起肝小静脉闭塞征 1 例

朱粒仁
沈阳医学院附属中心医院

**目的** 症状：患者女性，68 岁，因腹胀、进食差伴尿少 1 个月于 2018 年 7 月 12 日入院。患者 1 个月余前口服“土三七”20 余天后出现腹胀，无明显腹痛，伴进食差，伴乏力，无恶心呕吐，无明显胸闷气短，自诉尿色加深，尿量减少，每天约 300ml。后患者于当地医院诊治，予保肝、利尿、补充白蛋白、放腹水等对症治疗，患者症状较前略好转。患者为求进一步诊治，于我院就诊，完善彩超，考虑“肝小静脉闭塞征”随入我科。
**方法** 查体：入院查体：体温 36.5℃，脉搏 85 次/分，呼吸 20 次/分，血压 102/67mmHg。慢性面容，口唇苍白，表情痛苦，神志清楚，皮肤黄染，无淤血，无蜘蛛痣，双肺呼吸音清晰，未闻及干湿啰音，心率 85 次/分，律齐，各瓣膜听诊区未闻及杂音，肝脾肋下未触及。腹部无压痛，反跳痛及肌紧张，腹部叩诊移动浊音（+）。
**结果** 检查：肝脏彩超提示：肝大，慢性肝损伤；门脉主干、右干及左干矢状部官腔不清晰，血流未显示；肝内胆管结石或钙化；胆囊壁增厚；肝脏弹性值明显增高。网膜、腹腔超声：网膜增厚，腹水（深度约 5,89cm）。红细胞计数:3.08*$10^{12}$/L,血红蛋白量:78g/L,血小板计数:76*$10^{9}$/L,凝血酶原时间:13.3 秒,活化部分凝血活酶时间:34.8 秒,纤维蛋白原:1.78g/L,凝血酶时间:27.6 秒,D-二聚体:3.17mg/L.肝功:总胆红素*:121.8ml/L,Y-谷氨酰转肽酶:95U/L,碱性磷酸酶:167U/L,白蛋白:28.9g/L,丙氨酸氨基转移酶:90U/L,天门冬氨酸氨基转移酶:64U/L。肝炎病毒标记物：阴性。

**结论** 诊疗经过：诊断：①肝小静脉闭塞②药物性肝硬化失代偿期 Child-Pugh 分级 C 级③腹水④贫血。治疗：入院后予以输注血浆，保肝、降黄，人血白蛋白输注，放腹水，利尿治疗。患者经 14 天住院治疗，症状改善，贫血纠正，肝功恢复正常，随出院。随访 1 个月，血常规，肝功正常。

**PU-15**

# 乙肝相关性慢加急性肝衰竭在中国的治疗进展：多中心回顾性研究

肖兰兰
浙江大学医学院附属第一医院

**目的** 乙肝相关性慢加急性肝衰竭（HBV-ACLF)是一种具有高死亡率的复杂性综合征。我们收集中国多中心，具有代表性的样本，去探索 HBV-ACLF 在近十年的治疗进展。
**方法** 队列 1 的数据来自 2007-20011 年，纳入了 1251 个 HBV-ACLF 患者。患者根据治疗方式分为人工肝治疗组(cohort I-ALSS)和单纯的内科治疗组(cohort I-SMT)。队列 2 的收集了 2012 年至 2016 年，921 个 HBV-ACLF 患者，分为人工肝治疗组(cohort II-ALSS)和单纯的内科治疗组(cohort II-SMT)。我们用倾向性分析的方法消除各组之间的差异，之后比较两个队列之间的短期生存率生存率(cohort II-SMT vs cohort II-SMT, cohort I-ALSS vs cohort II-ALSS)。
**结果** 队列二的人工肝组的短期生存率（28/56 天）都高于队列一的人工肝组 (58.8% vs 32.3%, p<0.001; 33.6% vs 6.1%, p<0.001). 同时队列二的内科组短期生存率也高于队列一 (52.4% vs 43.2%; 42.9% vs 1.8%, p<0.001）
**结论** 在这个全国性数据分析中，我们发现 HBV-ACLF 的治疗是进步的，无论是单纯的内科治疗或者是人工肝治疗。

**PU-16**

# Effects and optimal mode of physical exercise on liver enzymes and BMI in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis

Shousheng Liu,Mengzhen Dong,Jie Zhang,Yongning Xin
Qingdao Municipal Hospital

**Objective** Accumulated evidences have shown the role of physical exercise in patients with NAFLD, but the conclusions were not consistent. The aim of this study was to investigate the accurate effect of physical exercise and the optimal mode of physical exercise on liver enzymes and BMI in adults NAFLD patients.
**Methods** PubMed, Embase database and Cochrane Library databases were searched for the relevant trials which were published up to August 2019. The analysis was restricted to the studies which examined the effect of supervised exercise intervention on liver enzymes (ALT and AST) and BMI.
**Results** Fifteen randomized controlled trials (893 adults) were eligible for inclusion in this meta-analysis. As the results shown, the aerobic exercise could reduce the ALT levels markedly compared to the resistance exercise and the combined aerobic and resistance exercise. The combined aerobic and resistance exercise could reduce the AST levels significantly. The aerobic exercise could reduce the BMI markedly other than the resistance exercise and the combined

aerobic and resistance exercise. The exercise duration times >12 weeks and frequency >3 times per week were tightly associated with the decreased ALT, AST and BMI.
**Conclusions** Physical exercise could reduce the serum levels of ALT, AST, and BMI in adult NAFLD patients effectively. Aerobic exercise more than 3 times per week and duration of more than 12 weeks may be the optimal mode of exercise for the improvement of NAFLD in adults.

**PU-17**

# 超声衰减参数评估慢性肝病患者肝脏脂肪变性程度的临床价值分析

乔杰,王荣琦
河北医科大学第三医院

**目的** 评估超声衰减参数（UAP）诊断慢性肝病患者肝脏脂肪变性程度的临床价值，并探讨影响 UAP 检测值的相关因素
**方法** 选择 2014 年 1 月至 2019 年 5 月就诊于河北医科大学第三医院中西医结合肝病科并经肝穿刺活组织检查诊断存在肝脏脂肪变性的慢性肝病患者 130 例，应用 iLivTouch 检测 UAP 以及肝脏硬度（LSM）；计算患者体重指数（body mass index，BMI）；同时测定患者血清 ALT、AST、GGT、TBil、TG、TC、LDL 水平和外周血 PLT 计数。以肝组织病理学结果为依据，分析 UAP 与肝脏脂肪变性程度的相关性。应用 SPSS 21.0 统计学软件进行统计学分析，采用受试者工作特征曲线（ROC）分析 UAP 诊断慢性肝病患者肝脏脂肪变性程度的准确性及特异性，Spearman 秩相关分析研究影响 UAP 值的相关因素。：应用 SPSS 21.0 软件。首先进行正态性检验，对正态分布的计量资料以（ ±s）表示，对非正态分布的计量资料以【M（Q1，Q3）】表示，变量间相关性采用 Spearman 秩相关分析，P<0.05 为差异有统计学意义。对存在线性关系的因素进行多因素逐步线性回归分析，以 UAP 值为因变量，以经 Spearman 秩相关分析得出的相关因素为自变量，建立回归模型，得出独立预测因子。以肝组织病理学结果为依据，构建 UAP、UAP 联合 BMI 诊断肝脏脂肪变性患者肝脏脂变程度 F≥2、F≥3 和 F=4 的 ROC 曲线，计算曲线下面积（AUC）。
**结果** 经肝穿刺活组织学检查，诊断为肝脏脂肪变性程度 F1 级 43 例，F2 级 47 例，F3 级 32 例，F4 级 8 例；UAP 与 BMI（P=0.000，r=0.363）、肝脏脂肪变性程度（P=0.000，r=0.380）呈正相关；BMI 和肝脏脂肪变性程度为 UAP 值的独立预测因素；UAP 诊断肝脏脂肪变性程度 F≥2、F≥3 和 F=4 的截断点分别为 276 dB/m、288 dB/m、293 dB/m，其敏感度分别为 0.379、0.500、0.750，特异度分别为 0.930、0.922、0.836。
**结论** 超声衰减参数不仅可以明确慢性肝病患者是否存在肝脏脂肪变性，还可以较好地评估其脂变程度。

**PU-18**

# 2 型糖尿病及空腹胰岛素水平对肝硬化腹水患者发生自发性腹膜炎风险的影响

张依恋[1,2,3],李萍[2,3],宓余强[2,3]
1.天津医科大学
2.天津市第二人民医院
3.天津市肝病医学研究所

**目的** 肝硬化腹水合并 2 型糖尿病（diabetes mellitus DM）患者越来越多，但 2 型糖尿病对肝硬化腹水患者发生自发性腹膜炎（spontaneous bacterial peritonitis SBP）风险的影响的研究有限，本

研究拟讨论失代偿期肝硬化腹水患者发生 SBP 的预测因素以及 DM 与空腹胰岛素水平对患者发生 SBP 风险、SBP 复发率及转归的影响。
**方法** 对 268 例被纳入研究肝硬化腹水患者进行回顾性研究并随访 1 年，随访终点为发生 SBP 或随访时间截止，数据获取方式为查询患者的住院病历。
**结果** 共有 98 例（36.6%）患者发生 SBP，基线时患 DM 及总胆红素（TBIL）与中性粒细胞百分比水平（N%）为 1 年内发生 SBP 的独立预测因素（p＜0.05）。共有 88 例（32.8%）患者合并 DM，肝硬化腹水患者合并 DM 及基线空腹胰岛素≥20.49uU/ml 可显著增加发生 SBP 的风险（p＜0.05），但其无论对肝硬化腹水患者还是对发生 SBP 患者的预后、SBP 复发率和死亡率均无明显影响。
**结论** 肝硬化腹水患者基线 TBIL 与 N%水平较高时应警惕 SBP 的发生。肝硬化腹水合并 DM 可增加发生 SBP 的风险，并且基线空腹胰岛素水平可以对发生 SBP 风险进一步分层，进而有助于明确是否进行抗生素预防治疗，从而延缓疾病进展，预防并发症的发生，改善预后。

**PU-19**

# 祖国传统医学中医理论对于慢性乙肝病毒携带者健康管理的重要意义探微

郑荣领
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** 我国仍有 8600 万慢性乙肝病毒携带者，虽然尚不具有抗病毒治疗的指征，但其发生慢性乙肝及其相关肝病的危险性明显增强。本文的目的是探讨中国传统医学中医理论对于慢性乙肝病毒携带者健康管理的重要意义。
**方法** 按照中西医肝病医学和卫生学的理论进行探讨。
**结果** 自从 1963 年布伦伯格等逐渐发现乙肝病毒感染是乙肝及其相关肝癌等肝病的原因，并发明乙肝疫苗以来至今，我国乙肝乙肝疫苗预防接种取得举世瞩目的伟大成就，受到世界卫生组织（WHO）表彰。然而，我国的乙肝抗病毒治疗的开展仍然困难重重。按照 2019 年版的最新乙肝防治指南，我国 3000 余万有抗病毒治疗指征的慢乙肝患者，接受规范的抗病毒治疗的比例仅为 10%~30%。按照近年的病理研究成果，很多无任何临床症状，肝功能正常的慢性乙肝病毒携带者已经有明显的肝脏炎症与纤维化表现。我国乙肝损害防控的任务极其艰巨。世界著名公卫专家兰安生（1890-1962）教授强调一盎司的预防胜过一磅的治疗；60%有效的本土运动，强过 100%有效的西方运动。亦即越是民族的，就越是世界的；越是传统的，就越能代表未来的发展方向。中医认为慢乙肝及其相关肝病肝硬化与肝癌的基础病机是肝郁脾虚，气滞血瘀痰凝，寒凝，强调百病从肝治，治肝先实脾。我国《易经》强调天行健，地势坤！《管子》强调齐滋味而时动静！《荀子》强调养备而动时！《吕氏春秋》强调流水不腐，户枢不蠹，动也！《黄帝内经》强调要饮食有节，起居有常，不妄作劳；游行天地之间，视听八达之外；久视伤血，久卧伤气，久坐伤肉；不能以酒为浆；饮食自倍，脾胃乃伤；强调肝属木，为将军之官，攘外安内；主目，主升，主动，主筋膜，主神，主语，主血海，生血气；脾主肌肉与四肢；脾胃主为卫，为气血生化之源。
**结论** 祖国传统医学中医的上医医国，中医医人；圣人治未病；治病求本，以人为本理论，对于早日消除病毒性肝炎危害，从根本上保障慢性乙肝病毒携带者的健康，彻底防止慢性乙肝及其相关肝病包括肝纤维化、肝硬化、和肝癌与肝衰竭的发生具有重要的理论和实践意义。

**PU-20**

# Diagnostic value of various noninvasive assessment models in liver fibrosis

Keqiang Wan,Xiaorui Tan ,Juan Liao,Wenguang Tian
Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University

**Objective** To evaluate the diagnostic value of serum combined detection models in chronic liver fibrosis
**Methods** 52 chronic hepatitis B (CHB) patients were divided into study group (patients with hepatic fibrosis) and control group (patients without hepatic fibrosis) by liver biopsy. The study group was further divided into 2 subgroups (F1 and ≥F2) according to the degree of liver fibrosis. The ability of various noninvasive assessment models to distinguish fibrosis ≥METAVIR F2 was evaluated
**Results** No statistical difference was found on age and sex between the three groups (p >0.05). HA, LN, CⅣ, PⅢNP, OPN, DCP, TIMP-1 and PDGF-BB were statistical differences in the study group than in the control group (P < 0.05). Correlation analysis showed that HA, LN, CⅣ, PⅢNP, OPN, DCP, TIMP-1 and PDGF-BB were positively correlated with the stage of liver fibrosis via biopsy (p < 0.05) . ROC curve analysis also demonstrated that the eight indicators exhibited good predictions of liver fibrosis. ROC curve analysis exhibited the model of serum OPN, PDGF-BB, LN and CIV or model of OPN, LN and CIV may be good prediction model of diagnosis for hepatic fibrosis. Their AUCs for the diagnosis of liver cirrhosis were the same 0.992
**Conclusions** The combined detection model of serum OPN, PDGF-BB, LN and CIV or model of OPN, LN and CIV may improve the accuracy of diagnosis for liver fibrosis. They are new valuable noninvasive methods for assessing the progression of hepatic fibrosis in chronic liver disease.

**PU-21**

# 白介素-28B 基因多态性与新疆地区 HCV 感染临床转归相关性研究

蒋莹
新疆医科大学第二附属医院

**目的** 研究白细胞介素 28B（interleukin-28B, IL-28B）在慢性丙型病毒型肝炎（chronic hepatitis C，CHC）患者不同病程阶段体内的表达量，探讨 IL-28B 基因多态性与 CHC 感染者的临床转归的相关性。
**方法** 采用实时荧光定量 PCR（qRT-PCR）检测患者外周血清中 HCV-RNA 的表达，用基因测序的方法分析获得患者 IL-28B 的 rs8099917 基因位点多态性，对结果进行统计学分析。
**结果** CHC 患者中，IL-28B rs8099917 基因位点 GG 基因型，汉族 4.4%与维族 7.3%基因分布频率有显著性差异（P=0.049），其等位基因 T/G 无差异（P=0.474）。在肝硬化和慢性丙肝患者的比较中，rs8099917 位点的 GG 基因型分别为 20%，CHC5.4%，两者之间有显著性差异（P<0.001）。
**结论** IL-28B 基因 rs8099917 位点多态性在汉、维族患者之间存在差异，在丙肝病程进展中 rs8099917 位点的等位基因 G 在肝硬化患者中分布频率明显增多，与慢性丙型肝炎病程进展相关。

**PU-22**

# 肝移植的适应证与手术时机探讨

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** 我国的肝移植事业在 21 世纪已经取得了较为辉煌的成绩。就 1 年，3 年生存率而言，部分移植中心已经达到 90%、80%。就治疗终末期肝病而言，肝移植是目前仅有的唯一手段，但是，伴随着肝移植手术的逐步推广应用，供肝匮乏的问题也日益凸显。就目前我国的肝移植现状而言，我国器官分配体系仍不完善，故而如何严格的把控肝移植的适应证以及手术时机就显得尤为重要。
**方法** 总结美国加州大学洛杉矶分校(UCLA)肝移植中心 2009 -2019 年实施的 2446 例肝移植手术中, 丙型肝炎、酒精性坏死性肝硬化、乙型肝炎和恶性肿瘤患者分别占 29 %、11 %、7.2 %和 4.6 %; 而在我国，肝移植受者的原发疾病主要集中于肝炎肝硬化、重型肝炎和肝细胞肝癌(HCC)。浙江大学医学院附属第一医院 2009-2019 年实施近 1462 例次肝移植手术, 其中乙型病毒性肝炎相关的良性疾病占 52.1%, HCC 占 32.6%。探讨肝移植手术的适应证与手术时机。
**结果** 就治疗终末期肝病而言，肝移植是目前仅有的唯一手段，但终末期肝病肝移植手术时机的选择需参照多重因素，包括供肝来源、疾病病因病程、肝功能代偿能力、以及术后合并症等。术前肝功能愈差，则术后并发症愈多、恢复时间愈长，医疗费用也愈高。这就要求对受者进行科学系统的评估分析、建立完善的供者器官分配体系标准, 保证受者具有公平合理的器获取权, 适时掌握肝移植手术时机。
**结论** 伴随着肝脏疾病发病率的日益升高，器官移植面临的供需矛盾更加凸显，如何使得肝移植的疗效更佳，这是值得每一位临床工作者所探索的。建立一个科学的适宜国情的受者选择和手术时机选择标准是指导我国肝移植临床实践的迫切需求。为实现这个目标，每一位临床工作者都应积极学习国内外器官移植的先进经验，认真总结，从而促进我国肝移植事业的进一步发展。

**PU-23**

# 比较 APRI、FIB-4 及 Fibroscan 对乙肝相关肝纤维化的诊断价值并提出一个新的评分系统

石新星
成都市公共卫生临床医疗中心

**目的** 利用 144 例乙肝感染病人评价 APRI 和 FIB-4 对轻、中、重度肝纤维的诊断价值，并提出一个新的针对乙肝感染病人肝纤维化的评分系统。
**方法** 对 144 例乙肝感染病人进行肝穿刺活检、Fibroscan 检查和常规生化学等检查，以肝穿结果作为金标准，评估 Fibroscan 和 APRI、FIB-4 评分对肝脏纤维化程度的诊断价值。提出利用球蛋白/血小板比率作为新的评分系统，并比较球蛋白/血小板比率评分系统与 APRI、FIB-4 评分系统以及 Fibroscan 在诊断乙肝肝纤维化中的诊断价值中的差异。
**结果** Fibroscan 对于轻、中、重度肝纤维化 ROC 曲线下面积分别为 0.94，0.56，0.69，APRI 为 0.70, 0.57,0.69，FIB-4 为 0.66, 0.53 和 0.61，球蛋白/血小板比率评分为：0.75, 0.66,0.70。通过对曲线下面积进行假设检验表明，使用球蛋白/血小板比率评分对轻度、中度纤维化相对于 FIB-4 和 APRI 评分而言具有更高的诊断价值，曲线下面积差异具有统计学意义。使用球蛋白/血小板比率评分对轻度、中度纤维化相对于 Fibroscan 诊断价值相仿，曲线下面积差异无统计学意义。
**结论** APRI、FIB-4 在乙肝相关纤维化的应用中诊断价值一般，需结合 Fibroscan 结果进行综合判断，本文提出的球蛋白/血小板比率评分具有较高的诊断价值。

**PU-24**

# Lnc-DDX11-AS1/miR-26b-5p/CAD 信号轴参与肝癌进展的分子机制研究

余炎,申晶晶,刘丽文,刘新,余祖江
郑州大学第一附属医院

**目的** 嘧啶合成在肿瘤增殖过程中发挥了重要作用。我们前期研究发现：尿素循环缺陷型肝癌临床预后不佳且存在显著的能量代谢重编程；嘧啶合成关键酶 CAD 在此型肝癌中显著高表达且和临床预后密切相关；功能试验证实 CAD 能够促进肝癌增殖及转移；生信分析揭示 Lnc-DDX11-AS1
/miR-26b-5p 信号轴能够调控 CAD 表达。而目前 CAD 在肝癌中的功能及机制尚无相关报道。据此提出科学假设：Lnc-DDX11-AS1/miR-26b-5p/CAD 信号轴通过促进嘧啶合成在尿素循环缺陷型肝癌进展中发挥重要作用。本课题拟基于生物信息学、代谢组学和活体成像技术，从临床组织样本、细胞、动物模型多层次研究 CAD 在肝癌进展中的作用；明确 CAD 通过调控嘧啶从头合成促进肝癌增殖的下游作用机制；阐明 Lnc-DDX11-AS1/miR-26b-5p/CAD 信号轴的上游调控网络，以期为肝癌治疗提供新的理论依据和作用靶点。

**PU-25**

# The efficacy and safety of antiviral treatment with nucleus(t)ide analogues during the entire pregnancy for the intervention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus

Luxue Zhang,Fusheng Wang
Peking University 302 Clinical Medical School

**Objective** Despite appropriate passive and active immunization, mother-to-child transmission (MTCT) of hepatitis B virus (HBV) still occurs in infants born to hepatitis B surface antigen (HBsAg) positive mothers. We evaluated the efficacy and safety of nucleos(t)ide analogues (NA) usage during the entire pregnancy in decreasing MTCT of HBV in chronic HBV-infected pregnant women.

**Methods** The study group included 120 pregnant women who had initiated antiviral treatment with nucleoside analogs prior to pregnancy or at gestation, and all of them were voluntary to continue antiviral treatment during the entire pregnancy. Besides, the control group was comprised of 210 untreated pregnant women with HBeAg positive and HBV DNA $\geq 1.0\times10^5$ copies/mL. All infants received passive-active immunoprophylaxis according to the guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (CHB). The following parameters were compared between the two groups: maternal HBV DNA levels, normalization of elevated ALT levels before delivery, the rate of MTCT, complications of pregnancy, congenital anomaly and so on.

**Results** Antiviral therapy during the entire pregnancy was associated with maintained complete virological response (undetectable HBV DNA) and normalization of elevated ALT levels before delivery. At delivery, 91.2% patients had undetectable serum HBV DNA in the study group, and the levels dropped to 2.84 ± 0.58 log10copies/mL which was significantly lower than in the control group ($P<0.001$). The incidence of MTCT in the study group was significant lower than in the control group (0% vs 6.95%, $p= 0.003$). All failure infants were born to HBeAg-positive mothers with HBV DNA≥6 log10copies/mL. By multivariate logistic regression, maternal HBV DNA levels at delivery was identified as the only independent risk factor for MTCT (OR=3.534, 95%CI: 1.383-

9.030, p=0.008). There were no serious adverse events in the study group of mothers and their infants.
**Conclusions** Antiviral treatment with nucleoside analogs in chronic HBV-infected pregnant women during the entire pregnancy can safely prevent MTCT of HBV. Maternal HBV DNA levels before delivery was the only independent factor for MTCT.

**PU-26**

# Reliability and Validity of the Facilitated Liver Disease Quality of Life Questionnaire

Minghua Qi
Beijing University Shenzhen Hospital

**Objective** The aim of this study was to perform an item analysis on the Liver Disease Quality of Life Questionnaire (LDQOL) and to develop a streamlined version.
**Methods** The LDQOL was administered to 256 patients with chronic liver disease. A streamlined version of the LDQOL was developed based on the results from the conducted item analysis. Additionally, Cronbach's α coefficient of both the original questionnaire and streamlined version was calculated.
The LDQOL was administered to 256 patients with chronic liver disease. A streamlined version of the LDQOL was developed based on the results from the conducted item analysis. Additionally, Cronbach's α coefficient of both the original questionnaire and streamlined version was calculated.
**Results** The ceiling and floor effects of the original questionnaire ranged from 0% to 39.6% and from 0% to 34.1%, respectively and Cronbach's α ranged from 0.27 to 0.97. The streamlined version scale questionnaire consisted of 30 items, with improved ceiling and floor effects of 0%–29.0% and 0%, respectively, with Cronbach's α ranged from 0.92 to 0.98. The correlation coefficient between the original questionnaire and its streamlined version was 0.935.
**Conclusions** The streamlined version of LDQOL showed a good reliability and was more convenient than that of the original questionnaire.

**PU-27**

# 联合检测肝脾硬度用于预测肝硬化患者并发食管-胃底静脉曲张价值的临床研究

朱鹏,吴莉莉,覃刚,朱季香
遂宁市第一人民医院

**目的** 探讨肝脾硬度联合检测用于预测肝硬化患者并发食管-胃底静脉曲张（esophagogastric varices，EGV）价值的临床价值。
**方法** 纳入 2018 年 10 月至 2019 年 12 月在我院就诊的肝硬化患者 98 名，根据胃镜检查结果分为 EGV 组（n=55）及无 EGV 组（n=43）。收集患者一般情况、实验室常规指标等，使用 FibroTouch®常规检测上述患者的肝脏硬度（liver stiffness measurement，LSM）及脾脏硬度（spleen stiffness measurement，SSM）。分析 LSM、SSM 与临床指标之间的相关性，使用 ROC 曲线分析 LSM 联合 SSM 用于预测食管-胃底静脉曲张的临床价值。
**结果** 与无 EGV 组相比，EGV 组的 LSM、SSM 值更高。EGV 组中，SSM 与 LSM（R=0.506，P＜0.001）、EGV 严重程度（Rs=0.566，P＜0.001）、门静脉宽度（R=0.485，P＜0.001）、脾脏厚度（R=0.562，P＜0.001）呈显著正相关，与 PLT（R=-0.503，P＜0.001）呈显著负相关。

无 EGV 组中 LMS 与 SMS 无显著相关性（R=0.124，P=0.325）。LSM 预测 GEV 的曲线下面积（AUC）为 0.748（95%CI：0.602～0.895），SSM 预测 GEV 的 AUC 为 0.798（95%CI：0.666～0.929），LSM+SSM 预测 GEV 的 AUC 为 0.895（95CI：0.801～0.989）。LSM 区分中-重度与轻度 GEV 的 AUC 为 0.756（95%CI：0.701～0.831），SSM 的 AUC 为 0.785（95%CI：0.712～0.821），LSM+SSM 的 AUC 为 0.887（95%CI：0.824～0.921）。

**结论** 联合检测肝脏及脾脏硬度用于预测肝硬化患者并发食管-胃底静脉曲张具有较高的临床价值，是较为良好的无创评估方法。

**PU-28**

# 基于性别的肝癌患者的预后差异

王琦
首都医科大学附属北京佑安医院

**目的** 尽管男性较女性罹患肝细胞癌的风险更高，但其是否有较差的预后目前仍存在争议。该研究旨在探究在接受导管联合消融治疗的肝癌患者中，基于性别的预后是否存在差异。

**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月 1 日-2016 年 12 月 31 日就诊于首都医科大学附属北京佑安医院的 619 例原发性肝癌患者。基于临床资料进行分组，分析预后并绘制森林图；使用 Kaplan-Meier 计算基于性别的 RFS 和 OS；使用 Cox 回归分析筛选影响预后的独立危险因素。

**结果** 在基线时，女性患者的平均年龄较男性高，而在白细胞、淋巴细胞、BUN、ALP、GGT、前白蛋白、APTT 等方面男性较女性高（P<0.05）。女性 135 年的 RFS 优于男性（79.0%，54.6%，49.6% vs 68.4%，40.4%，33.4%；P<0.001）；OS 也优于男性，P 值未达到统计学意义（100%，95.0%，85.7% vs 98.6%，88.0%，81.2%，P=0.092）。性别、年龄、肿瘤个数、肿瘤大小以及中性粒细胞、BUN、球蛋白、GGT 以及 AFP 是影响肝癌患者复发的独立危险因素。而年龄，病因、肿瘤大小、AST 是影响肝癌长期生存的独立危险因素。年龄小的女性明显优于年龄大的男性（P<0.05）。

**结论** 女性较男性有较高的 RFS。虽然基于性别的 OS 尚未达到统计学差异，但年龄较高，Child-PughB 级，高 AST 水平，低白蛋白水平，以及 AFP7-400 的患者，女性较男性有较好的 OS。若结合年龄，基于性别的预后差异更加明显。

**PU-29**

# 补肾柔肝方抑制血管新生的抗肝纤维化作用机制

王欣,聂红明,董慧琳
上海中医药大学附属曙光医院(东院)

**目的** 从血管新生角度探讨补肾柔肝方抗肝纤维化作用机制。

**方法** 建立肝纤维化小鼠模型，小鼠按体重分层随机分为正常组组（n=8），模型组(n=13)，补肾柔肝方组(n=13)，索拉非尼(Sorafenib)组(n=13)。模型组、补肾柔肝方组、索拉非尼组以 0.4%二甲基亚硝胺（N-Nitrosodimethylamine，DMN）腹腔注射，1 次/天，每周 3 次（周 1，3，5）造模，共 8 周。造模第 5 周开始给药，8 周后处死留取血清、肝组织样本。记录小鼠体重变化及死亡情况。检测血清 ALT、AST、Alb。以天狼猩红染色和羟脯氨酸(Hydroxyproline，Hyp)含量评估肝纤维化程度;肝组织 CD31、VEGFR2 蛋白表达情况评价肝脏血管新生。

**结果** 模型组小鼠死亡率为 15.4%(2/13),补肾柔肝方组无小鼠死亡，索拉非尼组小鼠死亡率 7.7%(1/13)；补肾柔肝方组可显著降低血清 ALT 水平(P＜0.05)；与正常组相比，模型组 AST 虽有升高趋势，但无统计学差异，与模型组相比，补肾柔肝方组血清 AST 水平下降(P＜0.05);补肾柔肝方组可以显著升高血清白蛋白水平(P＜0.05)；补肾柔肝方组和索拉非尼组肝组织羟脯氨酸含量较

模型组明显改善(P＜0.05)；天狼猩红染色显示，补肾柔肝方组和索拉非尼组纤维化程度较模型组相比明显减轻；Western Blot 及免疫组化结果显示，补肾柔肝方组和索拉菲尼组均可下调 CD31 和 VEGFR2 蛋白表达(P＜0.05)。

**结论** 补肾柔肝方可以有效改善 DMN 诱导小鼠模型肝纤维化，其作用机制可能与抑制血管新生有关。

**PU-30**

## 从久病及肾，久病入络探讨补肾柔肝方治疗肝纤维化的组方思路

姜煜资,聂红明
上海中医药大学附属曙光医院（西院)

**目的** 从久病及肾，久病入络探讨补肾柔肝方治疗肝纤维化的组方思路

**方法** 采用查阅文献、理论探讨等方法，分析补肾柔肝方的组方思路

**结果** 补肾柔肝方治疗肝纤维化的组方思路是基于对慢性肝病进展到肝纤维化过程中的中医核心病机：久病及肾，久病入络。

**结论** 补肾柔肝方治疗肝纤维化的组方思路是基于对慢性肝病进展到肝纤维化过程中的中医核心病机：**久病及肾，久病入络。**

**PU-31**

## 慢性肝病并糖尿病患者体内 IPＧ１０和 ILＧ８表达分析

刘晓燕
福建医科大学孟超肝胆医院

**目的** 研究干扰素诱导蛋白-10（interferon induced protein-10, IP-10）和白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)在慢性肝病并糖尿病者体内的表达水平，探讨与该病发生的临床关系。

**方法** 应用免疫组化 SP 法、实时定量荧光 PCR（real time PCR）、酶联免疫吸附测定（ELISA）法检测 60 例普通肝病患者和 60 例慢性肝病并糖尿病患者肝组织标本和血清标本中 IP-10 和 IL-8 的表达水平。

**结果** 慢性肝病并糖尿病者组中免疫组化法检测肝组织中的 IP-10 和 IL-8 的表达阳性率，分别为 30%（18/60）、63.33%（38/60），ELISA 检测血清中的 IP-10 和 IL-8 的表达浓度分别为(239.54±28.60)pg/mL、(277.55±68.65)pg/mL， PCR 法检测肝组织中 IP-10 和 IL-8 mRNA 的表达 lg cDNA/lg GAPDH 分别为 0.55±0.92 与 4.55±0.95，均高于对照组（P<0.05)。

**结论** IP-10 和 IL-8 在慢性肝病并糖尿病者肝组织标本和血清标本中表达均高于普通肝病组。

**PU-32**

# 小鼠骨髓来源调节性树突状细胞在急性肝衰竭中的作用及机制

杨乃彬[1],张赛男[2],卢明芹[3]
1.宁波市第一医院 浙江大学宁波医院
2.浙江大学医学院附属第一医院
3.温州医科大学附属第一医院

**目的** 通过体外诱导方法获取小鼠骨髓来源调节性树突状细胞(BMDCregs)，探讨其生物学特性及在急性肝衰竭(ALF)中的作用及其机制。
**方法** 1、分离提纯小鼠骨髓间充质干细胞，分为 A、B、C 三组培养 24 小时。随后 A、B 组加入 GM-CSF+IL-4，C 组加入 GM-CSF+IL-10+TGF-β，培养至第 8 天时 B、C 组均加入脂多糖（LPS）刺激 24h；观察细胞形态、检测细胞表面标志物水平、与淋巴细胞混合培养检测其对 T 细胞增殖及分泌功能的影响。2、取小鼠随机分为空白对照组、急性肝衰竭组（ALF）及调节性树突状细胞治疗组（DCregs）。ALF 组和 DCregs 组采用 D-氨基半乳糖和 LPS 联合腹腔注射建立 ALF 模型。DCregs 组小鼠在建模后半小时尾静脉注射上述 C 组细胞;留置小鼠观察生存率及其生存状态;于造模后 2h、6h、12h、24h 和 48h 制作肝脏 HE 染色病理切片，检测血生化和 TNF-α、IL-6 水平，检测 TLR4、NF-κB 表达。
**结果** 1、B、C 组细胞分叉更多，树突状突起更明显；B 组表达高水平 MHC-Ⅱ、CD80、CD86，分别为（52.21±2.31）%，（78.91±1.57）%，（66.25±2.47）
%，呈现成熟树突状细胞的特性，而 A、C 组低表达，分别为（25.31±1.56）%，（60.21±2.36）%，（39.57±1.45）%和（37.41±1.34）%，（40.57±
1.46）%，（28.39±2.73）%，表现为未成熟 DC 和调节性 DC（DCreg）特性；A、C 组 T 细胞增殖率明显低于 B 组，且 C 组增殖率明显低于 A 组；A、C 组可提高 IL-10、降低 IL-12 的分泌水平，且 C 组更明显。2.DCregs 组小鼠生存率为 60%，明显高于 ALF 组 30%；ALF 组和 DCregs 组均有明显肝损伤，但 DCregs 组肝损伤较轻；ALF 组和 DCregs 组 ALT、AST、TNF-α 和 IL-6 水平均升高，但 DCregs 组低于 ALF 组；ALF 组和 DCregs 组 TLR4 和 NF-κB 随造模时间逐渐升高，于 24h 达高峰，且 DCregs 组表达水平明显低于 ALF 组。
**结论** 通过体外诱导分化可成功获取骨髓来源调节性树突状细胞(DCregs)，其刺激异基因淋巴细胞增殖能力较弱，表现低免疫原性，可能具有调节免疫炎症功能。DCregs 可明显降低 ALF 小鼠肝功能和血清炎症水平，减轻肝脏损伤，提高 ALF 小鼠生存率并改善生存状态，表明 DCregs 早期干预对 ALF 小鼠具有明显保护作用，TLR4 及 NF-κB 等信号通路的调控是其可能的作用机制。

**PU-33**

# HBV 相关的慢加急性肝衰竭的病例特点分析

汤玉会,南月敏
河北医科大学第三医院

**目的** 分析 HBV 相关的慢加急性肝衰竭的临床特征，并寻找影响其短期预后的危险因素。
**方法** 收集并分析 2013 年至 2019 年河北医科大学第三医院中西医结合肝病科收治的 HBV 相关的慢加急性肝衰竭的患者 105 例，筛选和排除标准依据中华医学会制订的《慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)》中慢性乙型肝炎和《肝衰竭诊疗指南(2018 年版)》中慢加急性肝衰竭的诊断标准。收集所纳入患者的姓名、性别、年龄、起病时间、诱因、首发症状、并发症、生存期及实验室检查等信息，分析其临床特点，再分别以 28 天、90 天为时间节点将患者分为 28 天生存组、28 天死亡组、90 天生存组、90 天死亡组，采用二元 logistic 回归分析进行多因素分析，寻找短期预后的独立危险因素。

**结果** 停药是 HBV 相关的慢加急性肝衰竭主要的诱发因素，占所有诱因的 30.48%，此外由药物引起的 HBV 相关的慢加急性肝衰竭呈上升趋势。并发症以腹腔积液和肝性脑病最多见，其中有 48.57%的患者合并 2 个及以上并发症。合并感染的占总人数的 61.76%，感染部位以腹部、胸部较多，其次还有呼吸道、泌尿系统、肛周。单因素分析结果显示: NLR、PT、PTA、INR、FIB、TBIL、LDH、血氨、肝硬化基础、并发症个数及并发症(肝性脑病、消化道出血) 在 28 天生存组和 28 天死亡组之间的差异均有统计学意义(P＜ 0.05)，NLR、PT、PTA、INR、FIB、TBIL、LDH、血氨、MELD 评分、肝硬化基础、并发症个数及并发症(肝性脑病、消化道出血)在 90 天生存组和 90 天死亡组之间的差异均有统计学意义(P＜ 0.05).多因素分析结果显示：PTA、TBIL、肝硬化基础、肝性脑病、消化道出血是患者短期预后的独立危险因素。
**结论** HBV 相关的慢加急性肝衰竭的主要诱因是停药，并发症以腹腔积液和肝性脑病最多见，PTA、TBIL、肝硬化基础、肝性脑病、消化道出血是患者短期预后的独立危险因素。

**PU-34**

# 应用天晴甘美治疗慢性乙型肝炎的探讨

朱粒仁
沈阳医学院附属中心医院

**目的** 观察天晴甘美治疗慢性乙型肝炎(CHB)的临床效果
**方法** 选取 2017 年 3 月-2018 年 3 月我院收治的 CHB 患者 120 例为研究对象,随机分为观察组和对照组,每组 60 例。观察组采用天晴甘美治疗,对照组采用复方甘草酸苷注射液治疗。观察 2 组患者治疗前后ＴＢＩＬ（血清总胆红素）、ＡＳＴ（天门冬氨酸氨基转移酶）、ＡＬＴ（丙氨酸氨基转移酶） 水平、临床治疗总有效率以及治疗后的体（乏力、消化道症状、肝区疼痛）改善情况。 显效：治疗后，患者的肝功能逐渐恢复且体征恢复正常；有效：治疗后，患者的肝功能恢复且体征恢复正常；无效：治疗后，患者的肝功能未恢复且体征未恢复正常。 总有效率 ＝（ 显效 ＋有效）／总例数×１００％。

**结果** 治疗前 2 组患者 TBIL、AST、ALT 水平比较差异无统计学意义(P>0.05);治疗后,观察组 TBIL、AST、ALT 水平显著优于对照组(P<0.05 或 P<0.01);观察组乏力改善情况、消化道症状改善情况、肝区疼痛改善情况均优于对照组(P<0.05 或 P<0.01);观察组总有效率为 97.46%,高于对照组的 82.28%(P<0.01)。
**结论** 天晴甘美能够显著改善慢性乙型病毒性肝炎患者临床症状和体征,改善肝功能,临床效果显著,值得临床推广应用。

**PU-35**

# 急性食管胃底静脉曲张破裂出血急诊 TIPS 术后肝性脑病危险因素分析

姚运海
苏州大学附属第一医院

**目的** 通过临床结果分析了解急性食管胃底静脉曲张破裂出血（EVB）早期经颈静脉门体分流术（TIPS）术后肝性脑病（HE）危险因素
**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2018 年 12 月因失代偿期肝硬化伴急性食管胃底静脉曲张破裂出血在苏州大学附属第一医院接受内镜或者药物治疗失败，72h 内行覆膜支架 TIPS 治疗的 93 例患者临床资料，根据术后发生 HE 情况分为 HE 组（n=36）和非 HE 组（n=53）。收集患者术前临床资料，包括性别、年龄、病因、合并症，血生化指标包括白细胞计数（WBC）、血小板计数

（PLT）、红细胞比积（Hct）、总胆红素（TBil）、谷草转氨酶（AST）、白蛋白（Alb）、血清肌酐（sCr）、凝血酶原时间（PT）等，根据实测值分别计算每位患者 MELD 评分，记录 TIPS 支架植入前测得的肝静脉锲压与游离压，HVPG 为两者的差值。计量资料两组间比较采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验；计数资料两组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 二分类变量 logistic 回归分析 TIPS 术后患者的预后危险因素

**结果** 术后肝性脑病发病率为 38.710%，两组间术前 MELD 评分[（13.000±3.189）vs（11.684±2.068），t=2.068，P=0.043]、HVPG[(24.908±5.317)VS(22.597±4.928)，t=2.100，P=0.039]，差异均由统计学意义。进一步 HE 分级显示 0-1 级 17 例（47.222%），2 级 9 例（25.000%），3 级 6 例（16.667%），4 级 4 例（11.111%）。逐步 logistic 回归分析显示， MELD 评分［比值比（OR）=0.803,95% 可信区间（95%CI）：0.679-0.984，P=0.010）和 HVPG（OR=0.896,95%CI：0.816-0.984，P=0.022)是 TIPS 术后 HE 发病的独立危险因素。

**结论** 急性食管胃底静脉曲张破裂出血行急诊 TIPS 术后 HE 发生率高，MELD 评分和 HVPG 是其术后 HE 发生的独立危险因素。

**PU-36**

## 以面部症状为首发的弥漫大 B 淋巴瘤伴丙型肝炎一例

吴剑华,王一川,李彦霖,韩群英,刘正稳,刘小静
西安交通大学医学院第一附属医院

**目的** 丙型肝炎病毒(Hepatitis C virus, HCV)感染影响了约 3%的世界人口。除了常见的肝脏症状,HCV 感染常有一些肝外表现(extrahepatic manifestations， EMs),国内常见的 EMs 包括疲劳，2 型糖尿病，肾功能损害，淋巴结肿大，发烧，甲状腺功能障碍，约 62%的慢性丙型肝炎患者可以出现其中至少一项 EMs。

**方法** 现报道 1 例以左面部肿块和鼻出血为首发症状,最终诊断为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large b-cell lymphoma, DLBCL)的慢性丙型肝炎患者，同时探讨了其可能发生的机制、预后及治疗新进展，

**结果** 以期提高临床医生对慢性丙肝患者可能合并非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma, NHL)的认识，对及早、准确诊断该疾病及予以相关治疗具有重要意义。

**结论** 通过该病例分析，临床上慢性丙型肝炎患者患 DLBCL 风险可能增高，诊断存在一定困难，应引起警惕。临床医生应及早、准确诊断该疾病，及时予以针对淋巴瘤和抗病毒的相关治疗至关重要。

**PU-37**

## 靶向肝星状细胞 ATG13 可下调 LOXL2 进而延缓或逆转肝纤维化进程

陈怡,杨楠,胡春花,周咪咪,赵英仁,何英利
西安交通大学第一附属医院

**目的** 肝纤维化是几乎所有慢性肝病的普遍途径和共同特征，其进展为晚期肝纤维化和肝硬化后难以逆转，内科治疗未获突破，发病机制有待深入研究。静止的肝星状细胞（HSCs）发生表型转化，活化为具有增殖、趋化、收缩、分泌功能的肌成纤维母细胞，是纤维化发生发展的中心环节，抑制 HSCs 活化能阻止或延缓肝纤维化进程。LOXL2 在特发性肺间质纤维化、心室纤维化、肾纤维化等多种疾病中通过 TGF-β、PDGFR 等信号通路发挥促进作用，成为纤维化相关疾病研究的重要靶点。ATG13 为自噬起始复合物的主要蛋白之一，在自噬诱导阶段发挥重要作用，近来研究发

现：ATG13 也有非经典自噬功能；课题组前期蛋白组学结果表明：敲除肝星状细胞 ATG13 可下调 LOXL2。

**方法** 收集正常对照、慢乙肝、肝硬化和肝癌患者的血清标本，ELISA 法统一测定 LOXL2，分析不同程度肝纤维化患者血清 LOXL2 水平差异；血清 LOXL2 与 Fibroscan 等纤维化指标的相关性；血清 LOXL2 与患者预后间的相关性。采用人血白蛋白+弗氏佐剂注射法制造大鼠肝纤维化模型，收集大鼠血清及肝组织，HE 染色确认造模成功，ELISA 法测定血清 LOXL2，WB 法检测肝组织 LOXL2 表达。在肝星状细胞系中，采用 CRISPR/Cas9 法敲除 ATG13，PCR+WB 法检测纤维化相关指标（α-SMA、Collagen1a1、Collagen3）及 LOXL2 水平。

**结果** 1.慢乙肝、肝硬化、肝癌患者血清 LOXL2 较正常对照组明显升高，且随着纤维化程度加重（慢乙肝→肝硬化→肝癌），LOXL2 水平呈进一步升高趋势。肝硬化患者血清 LOXL2 水平与 Fibroscan 值等纤维化指标呈正相关；与 Child-Pugh 评分、MELD-Na 评分呈正相关趋势; 2.在人血白蛋白+弗氏佐剂注射法制造的大鼠肝纤维化模型中，血清和肝组织 LOXL2 水平较正常对照组明显升高; 3.敲除肝星状细胞 ATG13 可下调 α-SMA、Collagen1a1、Collagen3 等纤维化相关指标，同时下调 LOXL2；在敲除 ATG13 的肝星状细胞中采用 LOXL2 抑制剂和 siRNA 法沉默 LOXL2 后发现上述纤维化相关指标无明显变化。

**结论** LOXL2 在肝纤维化中具有重要意义；靶向肝星状细胞 ATG13 可下调 LOXL2,从而延缓或逆转肝纤维化进程。

**PU-38**

## 肝硬化腹水浓缩回输术患者的护理体会

袁华敏,代燕,刘艳,赵亚
贵州省人民医院

**目的** 研究在肝硬化病人实施腹水浓缩回输术治疗期间采取综合护理的体会。

**方法** 2019.12~2020.04 期间纳入 45 例肝硬化行腹水浓缩回输术患者开展研究。所有病人均实施术前、术中、术后及并发症预防与护理等围手术期综合护理干预措施，观察本组病人术后腹围缩小程度、体质量减轻情况，并调查护理满意情况。

**结果** 本组研究病人术后相比术前腹围缩减均值为（7.08±0.52）cm，体质量减轻均值为（5.18±0.76）kg，护理满意均分为（95.42±3.16）分。

**结论** 在肝硬化病人实施腹水浓缩回输术治疗期间采取综合护理具有重要意义。

**PU-39**

## 陕西省抗疫一线护理人员灾害护理能力及认知现状

朱娅鸽,刘小静
西安交通大学第一附属医院

**目的** 了解陕西省新型冠状病毒肺炎（COVID-19）疫情防控一线护理人员灾害护理能力和认知现状，为提高紧急疫情下应急护理能力提供参考依据。

**方法** 采用灾害护理能力量表和灾害护理认知问卷对陕西省 336 名一线护理人员进行调查。

**结果** **（1）**336 名受调查人员的护理能力总得分平为 124.55±32.23，仅灾害护理专业发展维度得分小于 3 分；认知总得分平均为 22.97±0.27（2）抗疫一线护理人员对灾害护理的关注度和了解程度不够，既对灾害护理的认知不足。（3）抗疫工作的城市、是否经历过灾害护理锻炼、是否经历过灾害护理相关培训是灾害护理能力的影响因素。

**结论** 陕西省抗疫一线护理人员灾害护理能力和对灾害护理认知不足，需要引起护理管理人员的关注，采取多种培训方式，提升护理人员灾害护理的能力和对灾害护理的认知程度。

**PU-40**

## 以急性肝衰竭为首发症状的系统性红斑狼疮一例

王一川,刘小静,李彦霖,吴剑华,樊万虎
西安交通大学医学院第一附属医院

**目的** 本文报导了一例以急性肝衰竭为首发症状的系统性红斑狼疮病例，在疾病诊断方面提供借鉴。
**结论** SLE 导致的肝衰竭是一种少见的临床表现。而本例患者 SLE 以肝衰竭为首发症状，更为罕见。患者的肝衰竭进展迅速，病情凶险，而典型皮肤红斑和关节痛症状缺乏，给明确诊断带来了干扰。女性患者作为 SLE 的高发人群，诊疗时应特别注意其自身抗体的阳性结果，并结合病情动态观察，以减少狼疮相关性肝炎的误诊和漏诊。在诊断治疗的过程中应该积极进行临床多学科合作诊断，早日帮助患者恢复正常免疫功能。

**PU-41**

## 以肺动脉高压为首发症状的系统性红斑狼疮合并肝损伤一例

李彦霖[1],刘小静[2],王一川[1],吴剑华[1]
1.西安交通大学
2.西安交通大学第一附属医院

**目的** 分享一例以肺动脉高压为首发症状的系统性红斑狼疮合并肝损伤病例，以期为临床医生分析诊断此种情况下的肝功能损伤和以肺动脉高压起病的系统性红斑狼疮提供参考。
**方法** 病例资料分享及讨论
**结果** 本文为病例分享，无法套用该格式
**结论** 针对合并免疫疾病的肝损伤要深入分析损伤原因，肝穿刺活检具有重要价值；临床上对自身抗体异常但不具特异性且缺乏结缔组织疾病相关临床表现的肺动脉高压患者应长期监测免疫功能，及时给予治疗。

**PU-42**

## High sensitivity detection of serum HBV RNA contributes to distinguish active hepatitis after spontaneous HBeAg seroconversion

Maoshi Li,Zhongwei Liu,Huimin Liu,Ming Jia,Yan Guo,Ming Liu,Qing Mao
Department of Infectious Diseases， Southwest Hospital， Third Military Medical University (Army Medical University)

**Objective** Distinguishing chronic hepatitis B (CHB) from spontaneous hepatitis B virus envelope antigen (HBeAg) seroconversion in individuals with DNA <20,000 IU/mL and alanine aminotransferase (ALT) <80 U/L is important for clinical management, but is challenging. Serum HBV RNA reflects intrahepatic covalently closed circular DNA transcriptional activity and may be useful for the identification of CHB status.

**Methods** Individuals with inactive carrier (IC) or CHB were identified using serum HBV makers, biochemical indicators, HBV DNA, liver imaging findings as well as liver histopathology scores in subsequent follow-up at least 6 months according to the guidelines of European Association for the Study of Liver (EASL). Serum HBV RNA was retrospectively measured by high-sensitivity droplet digital PCR (ddPCR) in 126 treatment-naïve chronic HBeAg-negative patients, DNA <20,000 IU/mL and ALT <80 U/L. The characteristics of the two groups, the relationships between serum HBV RNA and serum routine indicators in the two groups, and the predictive value of CHB status were analyzed.
**Results** A weak positive correlation was identified between HBV RNA and HBV DNA in the CHB group (r=0.339, P=0.006). In the IC group, serum HBV RNA detection rate, concentration, and the proportion of patients with <2.00 lg copies/mL were significantly lower than in the CHB group. The optimal cut-off of serum HBV RNA for the identification of IC was 1.75 lg copies/mL (~56 copies/mL), and this was more accurate than any RIs alone or in combination.
**Conclusions** High-sensitivity quantification of serum HBV RNA is necessary and effective for the early identification of active hepatitis after spontaneous HBeAg seroconversion. The use of 56 copies/mL as a cut-off can increase the accuracy of diagnosis of active hepatitis.

**PU-43**

# 基于计算机断层扫描肝脏体积预测乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭短期预后研究

胡春花[1],李晨霞[1],高志杰[1],王静[1],杨楠[1],陈怡[1],李娟[1],马文琦[2],付梦珺[1],张柔[1],张月浪[1],杨健[1],赵英仁[1],何英利[1]
1.西安交通大学第一附属医院
2.西安交通大学第二附属医院

**目的** 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF) 病情恶化迅速，短期死亡率高，早期发现不可逆肝损伤并准确预测预后是提高生存率的关键。目前临床常用的肝病预后预测模型有 Child-Pugh、MELD、CLIF-SOFA、CLIF-C ACLF 和 COSSH-ACLF 评分系统。肝脏体积可以无创地反映肝组织结构衰竭与肝再生的平衡，预测预后。本研究拟探讨肝体积是否可作为 HBV-ACLF 短期死亡率的预测因子，并基于肝脏形态学建立简单的预后模型。
**方法** 本研究回顾性收集了 259 名肝衰竭患者，根据纳排标准最终纳入共计 96 名患者组成研究队列。主要研究终点是短期（28 天）死亡或肝移植，根据 28 天生存情况分为生存组和死亡组。入院 7 天内计算机断层扫描(CT)影像数据经软件分析获得肝脏体积（LV）、估算肝体积（ELV），采用 LV/ELV%消除身高、体重等影响肝脏体积的混杂因素。采用单因素和多因素 Logistic 回归来确定预后预测指标并建立预后模型。采用受试者工作特性(ROC)曲线分析，评价模型的预测能力，并与其他预后预测模型比较分析。
**结果** 28 天死亡组肝脏体积（LV）和 LV/ELV%显著降低于 28 天生存组(P = 0.004)，估算肝体积(ELV)在两组间没有显著统计学差异。LV/ELV%预测 HBV-ACLF 患者短期死亡率的 ROC 曲线下面积为 0.698 [95% CI:(0.596, 0.788)]，灵敏度为 50%，特异性为 87.50%，截断值为 105%。根据截断值分小体积组和大体积组，生存分析显示，LV/ELV%越大，生存率越高(P = 0.0174)。基于肝脏体积的 VEB 评分在 28 天死亡组显著低于生存组(P < 0.001)，VEB 评分预测 HBV-ACLF 患者短期死亡率的 ROC 曲线下面积为 0.817 [95% CI: （0.725-0.889）]，敏感性为 66.67%，特异性为 87.50%，高于其他评分系统。生存分析提示 VEB 评分较低的患者生存率显著低(P < 0.001)。

**结论** 计算机断层扫描（CT）肝脏体积为 HBV-ACLF 短期死亡率的独立预后预测因子，VEB 评分是一种无创、简单、预测效果佳的预后预测模型。

**PU-44**

# Western diet aggravated chronic liver disease by disturbing gut microbiota

Liya Yang
The First Affiliated Hospital of Zhejiang University

**Objective** Liver cirrhosis occurs as a consequence of many chronic liver diseases that are prevalent worldwide. The Western diet (WD) is high in fats and sucrose and low in fiber and is the most prevalent diet in westernized countries. Previous studies have shown that the WD is closely associated with chronic inflammation and the progression of inflammatory diseases. The purpose of the present study was to elucidate the influence of WD on liver cirrhosis.
**Methods** C57BL/6 mice were separated into four groups and fed with WD or control diet. The mouse model of liver cirrhosis was caused by carbon tetrachloride (CCL4) intraperitoneal injection twice an week for eight weeks. 48 hours after the last injection of CCL4, liver, ileum, blood, fecal samples were collected to further test liver injury, systemic inflammation, metabolism of bile acid and gut microbiota structure.

**Results** Our study demonstrated that WD significantly intensified liver fibrosis, systemic and hepatic inflammation. WD changed the gut microbial construction obviously, as evidenced by the depletion of Lachnospiraceae and enrichment of Streptococcaceae which were negatively and positively associated with liver cirrhosis respectively. Furthermore, several bile acids differentially attenuated in the WD fed mice were also found to be positively related to some indies of liver fibrosis.
**Conclusions** These findings suggest that WD, by changing gut microbiome and metabolism of bile acid, may accelerate liver fibrogenesis.

**PU-45**

# Long-term nucleoside analogue therapy effectively inhibitsHBV DNA in patients with chronic HBV infection duringimmune-tolerantphase

Aijing Xu,Yayun Liu,Jianya Xue,Hao Xu,Jiao Yu,Xuesong Liang
Department of Infectious Diseases，Changhai Hospital， Naval Medical University (Second Military Medical University)，

**Objective** To retrospectively evaluate the efficacy and safety of nucleos(t)ide analogue (NAs) therapy on patients with chronic hepatitis B(CHB) in immune tolerant (IT) phase who received NAs.
**Methods** We performed a retrospective study of patients with CHB with high hepatitis B virus (HBV)DNA, normal or minimum alanine aminotransferase (ALT), light necro-inflammation as confirmed by liver biopsy, and had received NAs therapy from 2012 to 2018. All patients received NAs at least 12 months, and their on-treatment monitoring was in accordance with the roadmap concept. Follow up was initiated after their treatment start date to the treatment end date (if any) or 6 years at least once every 6 months. We assessed the virological response and serological endpoints. Safety and tolerability were regularly monitored.
**Results** The ratio of CHB patients in IT phase who achieved HBV DNAof less than the quantitative limit (<100IU/mL) was 54.05% (95% confidence interval [CI]:37.0%–70.0%) at 48 weeks of treatment.The accumulated proportion of patients who achieved HBV DNA of <100IU/mLwas 86.67%(95%CI: 69.0%–96.0%) and 95.8%(95%CI: 79%–100%) at 96 and ≥144weeks of treatment, respectively. The HBeAg loss or seroconversion rates of these patients on NAs treatment at 48, 96, and ≥144weeks were 2.7%(95%CI: 0%–14%), 13.3% (95%CI: 4%–

31%),and 29.2%(95%CI: 13%–51%), respectively. Only one patient achieved HBsAg seroconversion after 144 weeks of NA therapy, and another experienced drug-related breakthrough during the study.
**Conclusions** Patients with CHB in IT phase have relatively preferable HBV DNA-inhibiting response on long-term NAs treatment.

**PU-46**

# 瑞士乳杆菌 R0052 通过调节肠道菌群和代谢功能改善高脂高胆固醇饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎

王锵强,李兰娟
浙江大学医学院第一附属医院感染性疾病诊治协同创新中心

**目的** 本研究的主要目的为研究瑞士乳杆菌 R0052 是否能够通过调节肠道菌群和代谢功能改善高脂高脂肪饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎及其机制。
**方法** 本研究共纳入 C57BL/6j 小鼠 48 只，根据体重随机平均分到 NCD（正常饮食）组，HFHC（高脂高胆固醇饮食）组，HFHC 合并阿托伐他汀组和 HFHC 合并瑞士乳杆菌 R0052 组中。正常饮食组每日饲喂正常动物饲料（18%脂肪，58%碳水化合物，24%蛋白质，0%胆固醇），其余实验组小鼠饲喂高脂高胆固醇饮食（43.7%脂肪，36.6%碳水化合物，19.7%蛋白质，0.203%胆固醇）12 周建立非酒精性脂肪性肝炎模型。此外，HFHC 合并阿托伐他汀组小鼠每日予阿托伐他汀（20mg/kg）灌胃，HFHC 合并瑞士乳杆菌 R0052 组每日予瑞士乳杆菌 R0052 悬液（3*10^9cfu/ml）灌胃。实验期间每周记录小鼠体重，摄食量，并收集粪便样本。并在造模结束后收集血液、肝脏、肠道组织以备下一步实验。
**结果** 饲喂 HFHC 饲料的实验组小鼠体重均显著高于 NCD 组小鼠，且 HFHC 合并瑞士乳杆菌组小鼠体重显著低于单纯 HFHC 组。HE 染色的病理学结果显示相对于 HFHC 组，HFHC 合并瑞士乳杆菌组的肝脏组织脂肪变性和炎症细胞浸润均出现了显著的改善。且血液生化指标检测显示瑞士乳杆菌干预显著降低了 HFHC 饮食导致的 TG、TC 的升高和 ALT、AST 的升高。qPCR 实验结果显示肝脏中的脂质合成相关基因和肠道中的炎症相关基因在瑞士乳杆菌干预后均出现显著改变。此外，瑞士乳杆菌干预还改善了非酒精性肝炎小鼠肠道菌群和代谢组的紊乱。

**结论** 瑞士乳杆菌 R0052 可以通过改善高脂高胆固醇饮食导致的肠道菌群紊乱缓解非酒精性脂肪性肝炎。

**PU-47**

# The impact of a prior malignancy on outcomes in gastric cancer patients

Xiaoyuan Bian,Lanjuan Li
State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Disease， National Clinical Research Center for Infectious Diseases， The First Affiliated Hospital， Zhejiang University， Hangzhou， PR China.

**Objective** The number of cancer survivors has increased rapidly, and there is a higher risk of developing a second cancer. Whether a prior malignancy could affect survival outcomes is unknown. We aimed to investigate the clinical characteristics and prognostic outcomes of prior malignancies in patients with gastric cancer.

**Methods** Patient data were extracted from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. We used the Kaplan-Meier method, competing risk models and Cox regression models to evaluate the impact of prior malignancy on survival outcomes.
**Results** Among 71,809 patients with primary gastric cancer, 6,667 (9.3%) patients had a pre-existing cancer. Prostate (31.86%), breast (14.34%), and colon and rectum (10.32%) cancer were the most common types. A significant difference was observed in the overall survival rates between patients with and without prior cancer (log-rank=139.73, P<0.001). In the subgroup analysis, patients with prostate, uterine corpus, lung & bronchus, colon & rectum, urinary bladder, oral cavity & pharynx and breast cancer faced inferior survival than those without prior cancer.
**Conclusions** A history of prior cancer was associated with worse survival in patients with gastric cancer, and the effects varied by different initial cancer types. The exclusion and inclusion of patients who had previous malignancies should be reconsidered according to the specific malignancy types.

**PU-48**

# Lactobacillus rhamnosus GG reshapes the gut microbiota to mitigate excessive inflammation and metabolic disorder in preventing acute liver injury

Kaicen Wang
The First Affiliated Hospital， School of Medicine， Zhejiang University

**Objective** Liver failure is a severe and life-threatening liver disorder caused by many different reasons, and poses a substantial burden to clinical management. The purpose of this study is to explore the beneficial effect of Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) on acute liver injury in a rat model and its potential mechanism.
**Methods** Sprague-Dawley rats were divided into 4 groups: the negative control (NC) group and positive control (PC) group were administrated with sterile normal saline (NS, 1ml), while the LGG+D-GalN group and the LGG group were orally gavaged with the probiotic LGG ($3*10^9$ CFU/ml) for 2 weeks. After that, acute liver injury was induced by D-galactosamine (GalN) (1.1g/kg body weight) in PC and LGG+D-GalN groups, while NC and LGG group intraperitoneally injected with an equal amount of NS. Twenty-four hours later, the rats were sacrificed, and liver function, liver and ileum histology, intestinal barrier function, liver and systemic inflammation, gut microbiome, and feces metabolomic were assessed.
**Results** Oral administration of LGG alleviated liver histopathological damage induced by D-GalN, and furthermore improved liver physiological function significantly by reducing the serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transferase (g-GT). Besides, LGG administration mitigated the activated inflammation induced by D-GalN as showed by decreased levels of TNF-a, IL-b, and IL-6 in both plasma and liver tissue. LGG also strengthened the intestinal barrier by increased the expression of zonula occludens protein 1. Analysis of the gut microbial community and its metabolic function indicated that LGG not only altered the structure of gut microbiota by increasing the microbial richness and diversity, enriching the potentially beneficial bacteria, and decreasing the potentially harmful bacteria, but also improved the microbial function to a beneficial metabolic status.
**Conclusions** The results indicated that LGG was protective against D-GalN-induced acute liver injury in rats and its potential protection mechanism may be associated with the modulatory impact on the structure and function of gut microbiota and the inflammation inhibition.

**PU-49**

# 普拉梭菌减轻 D-氨基半乳糖导致的大鼠急性肝损伤

李圣洁
浙江大学医学院附属第一医院

**目的** 急性肝衰竭是一种严重的肝脏疾病，以急性突发性肝细胞大面积坏死，严重肝功能损害为特征，可导致肝性脑病和进行性多器官功能衰竭。尽管人工肝支持系统和肝移植技术提高了它的治愈率，但急性肝衰竭仍然具有 30%的死亡率，这给临床治疗带来了相当大的挑战。因此，迫切需要找到新的预防及治疗策略。普拉梭菌是人体肠道内的一个重要细菌，在宿主的生理及病理过程中发挥了重要的作用。已有部分研究表明，普拉梭菌与一些肠道疾病的发生密切相关，本次研究的目的是探索普拉梭菌对急性肝衰竭大鼠是否具有保护作用及其具体机制。
**方法** 将 32 只大鼠随机分为 4 组，分别为普拉梭菌灌胃+肝衰组，普拉梭菌灌胃+正常组，生理盐水灌胃+肝衰组，生理盐水灌胃+正常组。灌胃处理为每日 1 次，每次 1ml，连续 7 日，其中普拉梭菌菌液浓度为 $3 \times 10^9$ CFU/ml ，7 天后肝衰组与正常组分别予 D-氨基半乳糖或生理盐水腹腔注射，24 小时后收集大鼠血液、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** 普拉梭菌缓解了 D-氨基半乳糖导致的血清 ALT、AST、ALP 和胆汁酸升高，减轻了肝脏和肠道的组织损伤，抑制了炎症因子 IL-1、TNF-α 和趋化因子 MCP1 的水平，改善了 D-氨基半乳糖导致的肠道微生物群失调，表现为肠道中有益菌丰度增加，有害菌丰度减少，肠道代谢功能失调也得到了改善。
**结论** 研究结果表明普拉梭菌通过减轻炎症和肝细胞损伤对 D-氨基半乳糖引起的肝损伤具有保护作用，这些保护作用可能是由于普拉梭菌引起的肠道菌群结构及其代谢功能的改变，研究结果为肝病的预防和治疗提供了新的见解。

**PU-50**

# Effects of Akkermansia muciniphila against NAFLD through modulation of gut microbiota

wenrui wu,Lanjuan Li
The Department of Infectious Diseases， State Key Laboratory for the Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases， Collaborative Innovation Center for the Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases， National Clinical Research Center for Infectious Diseases， the First Affiliated Hospital， Zhejiang University School of Medicine， Hangzhou， 310003， China

**Objective** There exists gut microbiota dysbiosis in NAFLD (Nonalcoholic Fatty Liver Disease), and the imbalance may be related to stages of liver injury. However, the dynamic changes of intestinal flora during the development of NAFLD are still poorly understood. Akkermansia muciniphila can regulate host's immune and metabolic functions. This study intends to use a high-fat diet-induced NAFLD mouse model and explore the effects of Akkermansia muciniphila on NAFLD as well as its underlying mechanisms.
**Methods** C57BL/6 mice were fed with high-fat diet for five months to induce nonalcoholic fatty liver disease. During the experiment, mice were either administered with 3 * 10^9 CFU of Akkermansia muciniphila by oral gavage every day or given the same amount of PBS. We measured the intestinal barrier function, metabolic biomarkers, liver injury, inflammation, lipid metabolism, and gut-liver FXR-FGF15 axis. Besides, the alteration of intestinal bile acids and gut microbiota was also measured.
**Results** Akkermansia muciniphila reduced HFD-induced weight gain, improved insulin resistance and glucose tolerance, and alleviated liver injury. Akkermansia muciniphila significantly inhibited the hypertrophy of visceral fat, improved dysbiosis of the metabolic factors like leptin and resistin,

and reduced the uptake of fatty acids and triglyceride deposition of liver. Akkermansia muciniphila maintained the gut barrier function and reduced endotoxin translocation. In addition, the up-regulation of gut-liver FXR-FGF15 axis inhibited the expression of CYP7A1 in the liver. The structure of intestinal microbiota changed during the development of NAFLD which was improved by Akkermansia muciniphila.
**Conclusions** This study found that Akkermansia muciniphila has a protective effect on NAFLD induced by high-fat diet. It can inhibit intestinal barrier permeability and endotoxin translocation, reduce abnormal synthesis of adipokines, and regulate the balance of gut bile acids and the intestinal FXR-FGF15 axis. These effects may be related to the significant modulation of intestinal microbiota by Akkermansia muciniphila.

**PU-51**

# DDX11 转录激活促进肝癌进展的相关研究

陈平[1],李艳[2],赵丹[2],程留奇[2],李兰娟[1]
1.树兰（杭州）医院
2.郑州市第三人民医院

**目的** DEAD/Deah box 解旋酶 11(DDX11)在调控 DNA 复制的启动过程中起着重要作用。我们拟研究 DDX11 在 HCC 中的表达模式、功能作用。
**方法** 用 GSEA 分析 TCGA-LIHC 数据库中与 DDX11 表达相关的基因集；使用 BRB 阵列工具来确定每个数据集中正常肝组织和 HCC 样本之间的差异表达基因。体外实验采用细胞培养与转染的技术与方法；Western blot 和 qPCR 证实基因敲除效率,CCK-8、克隆形成和 EdU 分析细胞的增殖、克隆形成和 DNA 合成;通过 Transwell 和伤口愈合分析细胞的侵袭和迁移能力;流式细胞仪检测细胞周期。免疫组织化学(IHC)染色测定抗原抗体表达；荧光素酶活性测定转录活性；染色质免疫沉淀(CHIP)对富集的 DNA 进行实时荧光定量 PCR 分析；动物实验检测动物的体内致瘤性；使用 SPSS20.0 软件程序执行所有统计分析。
**结果** DDX11 在肝癌组织中过表达。DDX11 高表达与肿瘤大、肿瘤多发、TNM 分期晚及预后不良呈正相关。DDX11 过表达促进了体外肝癌细胞的增殖、迁移、侵袭，抑制了细胞凋亡。DDX11 的过表达也增强了肝癌的体内致瘤性。

**结论** DDX11 过表达可促进 HCC 的进展，DDX11 可能成为 HCC 治疗的一个潜在的治疗和预后靶点。

**PU-52**

# 乙肝病毒相关慢加急性肝衰竭患者外周血淋巴细胞亚群的特征及临床意义

李娟,胡春花,陈怡,周咪咪,高志杰,赵英仁,何英利
西安交通大学第一附属医院

**目的** 肝衰竭是病毒、酒精、药物、缺血再灌注等各种因素导致肝脏损害的最严重形式。乙肝病毒相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)是我国肝衰竭的主要类型， 其发病机制复杂，并发症多，病死率高。尽管抗病毒、人工肝、肝移植等治疗措施显著提高救治成功率，但存活率仍不高于 60%，其防治关键是对诱发 HBV-ACLF 事件的早期识别及有效的救治。有大量证据表明免疫介导的炎症在 HBV-ACLF 中起重要作用。HBV-ACLF 患者的淋巴细胞亚群失衡，将进一步导致免疫紊乱，使人体不能有效清除乙肝病毒(HBV)病毒，而向慢性化及重症化方向发展。我们先前的研究发现，在外周 $CD3^-CD56^+$NK 细胞和 $CD3^+CD8^+$T 细胞上表达的 NKG2A 在 HBV-ACLF 的进程中起着关键的负

调控作用。本研究旨在探讨 HBV 相关 ACLF 患者外周血淋巴细胞亚群的比例和细胞计数特征及其对预后的影响。

**方法** 选取 2013 年 7 月至 2018 年 11 月间本院住院治疗的 HBV 相关 ACLF 患者 60 例(HBV-ACLF 组)和 47 例慢性乙型肝炎及乙肝肝硬化代偿期患者(Non-ACLF 组),检测外周血淋巴细胞亚群($CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD56^+$、$CD19^+$)、肝功、凝血相关指标，分析淋巴细胞亚群对乙肝病毒相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的影响。

**结果** 与 Non-ACLF 组相比，HBV-ACLF 患者的外周血 $CD8^+$T 细胞，$CD4^+$T 细胞和 $CD16^+CD56^+$NK 细胞计数显着降低。肝衰竭死亡组（28 天）的 $CD8^+$T 细胞计数显着降低（$P<0.05$），而 $CD19^+$B 细胞计数或 $CD56^+CD16^+$NK 细胞计数无统计学差异。与肝衰竭存活组相比，死亡组的外周血 $CD56^+CD16^+$NK 细胞比例显着升高，而 $CD4^+$ T 细胞，$CD8^+$T 细胞和 $CD19^+$B 细胞比例无统计学差异。此外，与具有较高 $CD8^+$T 细胞计数的组相比，具有较低 $CD8^+$T 细胞计数的组显示出更高的短期死亡率（46.6％vs 20.0％，$P<0.05$）。

**结论** 外周血淋巴细胞亚群失调可能在 HBV-ACLF 的发病机制有一定意义，$CD8^+$T 细胞计数的减少可能与 HBV-ACLF 患者预后不良有关。

**PU-53**

# 基于 KNN-Bayes 混合模型预测原发性肝癌术后复发的研究

刘传礼[1],芮法娟[1],曹元奎[2],杨红丽[3],樊俊青[2],陈云亮[2],任万华[1,3],李婕[1,3]
1.山东第一医科大学附属省立医院
2.中国地质大学（武汉）
3.山东大学附属省立医院

**目的** 原发性肝癌外科手术切除仍然是确切有效的治疗方法，但术后复发率较高，及早预测和发现术后肿瘤复发，对于提高患者生存期具有重要意义。本研究利用一种机器学习（machine learning）方法——KNN-Bayes（k Nearest Neighbor-Bayes）混合模型，在真实世界数据集上寻找原发性肝癌术后复发的早期预测因子，并建立术后复发的预测模型（prediction model）。

**方法** 研究纳入 2015-2018 年间在山东省立医院经病理确诊并行手术治疗的原发性肝癌患者的病例数据。通过对该数据集进行异常值剔除（Eliminating the Exceptional Value）后，利用主成分分析法 PCA（principal component analysis）得到影响原发性肝癌术后复发的关键因素。采用 KNN（k Nearest Neighbor）方法找到与某病例最近似的 K 个病例，再以此 K 个病例通过 Bayes 算法进行聚类分析（clustering analysis），得到是否复发的预测模型（prediction model）。除评价模型预测的准确率外，进一步通过分析模型预测的标准差（standard deviation）、召回率 TPR 和精确率 Precision 来衡量模型性能的稳定性。

**结果** 本研究最终纳入 263 例原发性肝癌患者，平均随访 36.2 月后，发现 145 例复发病。利用 PCA 计算得到与复发相关的因素为：肿瘤大小、分化分级、是否有门脉癌栓、PLT、AFP、异常凝血酶、AST、WBC、和 HBsAg。KNN-Bayes 模型的准确率为 83.02%，标准差为 0.031, 召回率为 82.86%，精确率为 71.8%。

**结论** 本研究结果表明，该模型对预测肝癌术后是否复发有较高的敏感性和较强的稳定性。除了肿瘤大小、分化分级、是否有门脉癌栓、AFP、异常凝血酶这些已知与原发性肝癌发生、发展相关的因素外，我们还发现 PLT、AST、WBC 和 HBsAg 等血清学指标与复发有较强的相关性，此外还发现肿瘤个数、手术方式等指标，在复发指标中相关性不大。

**PU-54**

# 多种抗生素对小鼠肠道菌群的影响

吴正洁[1,2],顾思岚[1,2],汤灵玲[1,2],李兰娟[1,2]
1.浙江大学医学院附属第一医院
2.传染病诊治协同创新中心

**目的** 抗生素与肠道菌群密切相关。菌群中不同细菌对于不同种类的抗生素有不同反应，不同抗生素对菌群的组成及代谢影响不同。
**方法** 32 只小鼠随机区组分为 4 组（8 只/组），设置左氧氟沙星组、美罗培南组、舒普深组及对照组。在预养一周后，对各组小鼠分别进行注射抗生素及等量生理盐水。分别收集小鼠给药前、给药期及给药后的粪便标本，采集给药期的小鼠动静脉血、肝脏、肾脏、肠系膜淋巴结等组织标本行病理等检查。通过 16S 高通量测序鉴定小鼠粪便肠道菌群微生物结构组成，结合血生化检测、Bio-Plex 细胞因子检测、免疫组化、病理等，分析探索抗生素与肠道菌群的相关性及机制研究。
**结果** 不同组别的小鼠的肠道菌群组成及菌群结构组成差异。例如左氧氟沙星对小鼠肠道菌群多样性的影响相对较轻微，而美罗培南和头舒普深可造成小鼠菌群多样性的显著下降。
**结论** 不同的抗生素对小鼠的肠道菌群组成及菌群结构组成差异。

**PU-55**

# 长双歧杆菌 TC01 对大鼠急性肝损伤预防作用研究

袁音[1,2,3],诸葛傲翔[1,2,3],李博[1,2,3],李兰娟[1,2,3]
1.浙江大学医学院附属第一医院
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** 研究长双歧杆菌 TC01 对大鼠急性肝损伤的预防作用及机制。
**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，治疗组每天予长双歧杆菌 TC01 2*108 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及肝组织内 TNF-α、IL-10、M-CSF 等炎症因子水平;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，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，而长双歧杆菌 TC01 干预下这种肠道菌群失衡得到了显著改善。
**结论** 长双歧杆菌 TC01 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、缓解肝脏损伤的作用。

**PU-56**

# 阿克曼菌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 对非酒精性脂肪性肝病大鼠的预防治疗作用及机制。
**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（CD 组）、WD+AKK 组、CD+AKK 组，每组 10 只。WD 组和 WD+AKK 组每日喂食高脂高热量的饲料（脂肪供能 70%），饮用水中添加终浓度为 42g/L 的果糖/葡萄糖，共 4 周，构建非酒精性肝病模型，CD 组和 CD+AKK 组每日喂食正常饮食。WD+AKK 组和 CD+AKK 组每日按 AKK 菌 3 * 10^9 CFU 灌胃（200μl 生理盐水重悬），对照组予 200μl 生理盐水灌胃，干预 4 周。记录每日体重变化与食物摄入量；考察大鼠血液肝功能变化及胰岛素抵抗情况；RT-PCR 评价肝、结肠组织中 IL-1β、IL-10、TNF-α 等炎症因子的表达情况；Western-blot 评估 FFAR2、FFAR3 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；代谢组学分析小鼠菌群代谢产物组成。
**结果** 与 CD 组相比，WD 组小鼠每日体重增量、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-1β 表达升高，抑炎因子 IL-10 表达降低；脂肪酸受体 FFAR2、FFAR3 表达降低，血液 FFA、GLP-1 含量升高；肝脏 HE 染色显示脂肪变性明显增加，有炎症细胞浸润，纤维化程度增强。相比 WD 组，WD+AKK 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-1β 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。
**结论** 阿克曼菌 ATCC BAA-835 能有效改善非酒精性脂肪性肝病大鼠的胰岛素抵抗及肝脏损伤，延缓肝纤维化进展，通过调节肠道微生态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-57**

# Effects of Pediococcus pentosaceus LI05 on Immunity and Metabolism in Germ-free Rats

Shiman Jiang,Lanjuan Li
the First Affiliated Hospital， College of Medicine， Zhejiang University， Hangzhou， Zhejiang Province

**Objective** Our research aimed to determine the effects of P. pentosaceus LI05 on the immunocompromised liver and gut of germ-free rat model.
**Methods** Germ-free rats were gavaged with P. pentosaceus LI05 suspensions ($1x10^9$ CFU) for 2 weeks, and 3 weeks later, blood, spleen, intestine and liver samples were gathered for metabolome, intestine morphology, immunity, and transcriptomics analyses.
**Results** P. pentosaceus LI05 reduced the proinflammatory response of immunocompromised rats. The proportions of CD4+ to CD8+ T cells decreased in the liver (GF group 0.79±0.23 vs. LI05 group 0.39±0.11, P<0.001) and increased in both the intestine (GF group 0.94±0.40 vs. LI05 group 2.06±0.54, P<0.01) and colon (GF group 0.54±0.34 vs. LI05 group 1.20±0.62, P<0.05). 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.
**Conclusions** P. pentosaceus LI05 reduced the proinflammatory reaction and strengthened energy substance and toxic substance metabolism of liver, thus leading to weight loss and intestinal improvement.

**PU-58**

# 唾液乳杆菌 Li01 的微囊制剂和裸菌对预防小鼠肝性脑病发作的效果的对比研究

楼鹏程[1,2],李博[1,2],朱雪灵[1,2],诸葛傲翔[1,2],袁音[1,2],李兰娟[1,2]
1.浙江大学医学院附属第一医院
2.传染病诊治国家重点实验室

**目的** 对比研究唾液乳杆菌 Li01 的微囊制剂和裸菌对预防小鼠肝性脑病发作的效果
**方法** 对新鲜培养的唾液乳杆菌 Li01 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唾液乳杆菌 Li01 的微胶囊悬液。将雄性 C57BL/6 小鼠随机分为裸菌组、微囊组、经典药物（乳果糖）组、阳性对照组、阴性对照组。每组在每天相同时间段按照 200ul/天的量分别用裸菌菌悬液、微胶囊悬液、乳果糖、生理盐水、生理盐水灌胃，连续干预 6 天。在第 6 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，诱导急性肝损伤及肝性脑病。24h 后对小鼠进行动物行为临床评分。48h 后牺牲小鼠，收集其血液及肝脏、结肠等组织做相关检验检查。
**结果** 与阴性对照组相比，阳性对照组存活率明显降低，干预组存活率较高；阳性对照组体重下降幅度最大，干预组下降幅度较小，且其中微囊组体重下降幅度小于裸菌组和乳果糖组；动物行为临床评分（评分越高肝性脑病诱发率越高，病变程度越重）：除阴性对照组评分为 0 外，微囊组评分明显低于其余各组；微囊组的 ALT、AST 水平高于裸菌组和乳果糖组且血氨水平高于裸菌组；肝组织病理切片 HE 染色示微囊组的肝坏死面积与裸菌组的相当；电镜下，与阴性对照组比，阳性对照结肠绒毛结构严重破坏，微囊组的绒毛结构较裸菌组紧密、完整。
**结论** 相较于裸菌，唾液乳杆菌 Li01 的微囊制剂能更好地保护肠道黏膜屏障，缓解 TAA 对小鼠的急性肝损伤，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，从而起到更好的预防效果。

**PU-59**

# 对植物乳杆菌微胶囊在硫代乙酰胺诱导肝性脑病小鼠模型中预防和治疗效果的研究

朱雪灵[1,2,3],李博[1,2,3],楼鹏程[1,2,3],袁音[1,2,3],诸葛傲翔[1,2,3],李兰娟[1,2,3]
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.国家感染性疾病临床医学研究中心
3.感染性疾病诊治协同创新中心

**目的** 肝性脑病是由肝功能不全和/或门静脉分流引起的脑功能障碍，其主要特征是人格，意识，认知和运动功能的改变，严重影响患者及其家属的正常生活。植物乳杆菌存在于人类口腔黏膜和肠道黏膜中，有研究指出，它可以有效缓解小鼠急慢性肝衰竭引起的高氨血症，且对存活率有显著的影响。但裸菌在穿过胃肠道时，可能会因为不耐受消化道内环境而失去活性，不能发挥作用。而微胶囊可提高益生菌对环境的耐受能力。本实验旨在研究植物乳杆菌微胶囊对硫代乙酰胺诱导肝性脑病小鼠模型的预防和治疗效果。
**方法** 我们将 C57BL/6 小鼠随机分为 5 组。植物乳杆菌组（LP 组）给予植物乳杆菌裸菌灌胃 6 天，植物乳杆菌微胶囊组（EC-LP 组）给予植物乳杆菌微胶囊灌胃 6 天，乳果糖组（Lac 组）给予乳果糖灌胃 6 天、阳性对照组（PC 组）和阴性对照组（NC 组）给予生理盐水灌胃 6 天。除 NC 组外，各组在第 6 天腹腔注射硫代乙酰胺（TAA）诱导肝性脑病，NC 组腹腔注射等量生理盐水。记录小鼠腹腔注射前、24 小时和 48 消失后的体重变化。腹腔注射 24 小时后对小鼠进行行为学评估，48 小时后处死小鼠，收集实验样本。

**结果** 与 NC 组相比，PC 组的存活率最低（18.8%），Lac 组的存活率最高（62.5%），其次是 EC-LP 组（50%）。与 NC 组相比，PC 组体重下降明显（10.44%），LP 组、EC-LP 组和 Lac 组体重下降相对较小。EC-LP 组的行为学评分优于 LP 组。LP 组、EC-LP 组和 Lac 组的血氨、丙氨酸氨基转移酶（ALT）和天门冬氨酸氨基转移酶（AST）较 PC 组下降。PC 组肝脏切片的苏木精-伊红（H&E）染色法显示肝脏结构明显破坏，肝门周围有炎症细胞浸润和坏死，而在实验组中，肝脏损伤得到了恢复，尤其是 EC-LP 组。在透射电子显微镜下观察各组结肠结构，EC-LP 组和 Lac 组结肠的微绒毛结构与 NC 组相似。

**结论** 植物乳杆菌微胶囊可以预防和改善硫代乙酰胺引起的肝性脑病，对疾病的预防和治疗提供了新的思路。

**PU-60**

## 益生菌通过调节肠道菌群与短链脂肪酸代谢改善酒精性肝损伤

蒋先万
浙江大学医学院附属第一医院

**目的** 本研究的主要目的是评估酒精性肝损伤发生发展过程中肠道菌群的变化，进一步通过动物实验评估益生菌干预对酒精性肝损伤的保护作用，为酒精性肝病的治疗提供新的靶点。

**方法** 本实验室从健康志愿者中分离到一株新的益生菌 Pediococcus pentosaceus CGMCC 7049。通过建立慢加急性酒精性肝病 NIAAA 模型评价其对 ALD 的保护作用。C57BL/6 小鼠随机分为 3 组，阴性对照组采用 Lieber-DeCarli 对照饲料，灌胃无菌 PBS；阳性对照组给予含 5%乙醇的 Lieber-DeCarli 饲料，并灌胃 PBS；益生菌干预组给予含 5%乙醇的 Lieber-DeCarli 饲料，同时予 Pediococcus pentosaceus 灌胃。在第 11 天给予一次乙醇灌胃，9 小时后处死小鼠。采集血液和组织样本（肝脏和肠道），评估肠道屏障功能和肝损伤相关参数。收集新鲜粪便，用气相色谱-质谱法测定短链脂肪酸（SCFA）浓度，并通过 16s rRNA 基因测序分析微生物群落组成。

**结果** 益生菌治疗可以改善酒精性肝损伤，降低 ALT、AST 和 TG 水平，减少中性粒细胞浸润。同时降低内毒素水平以及 IL-5、TNF-α、G-CSF、KC、MIP-1α、MCP-1 等炎症细胞因子水平。益生菌干预后增加了肠道微生物多样性，恢复了乳酸杆菌、片球菌、普雷沃特菌、梭状芽孢杆菌和阿克曼氏菌等细菌的相对丰度，并通过调节 SCFA 产生菌从而增加了丙酸和丁酸的水平。此外，益生菌干预后，紧密连接蛋白 ZO-1、粘蛋白（MUC-1、MUC-2 和 MUC-4）和抗菌肽 Reg3ß 等显著上调从而改善了肠道屏障功能。

**结论** 初步研究结果表明，益生菌通过调节肠道菌群失调和 SCFA 代谢改善肠屏障功能，降低循环内毒素和促炎细胞因子水平，从而减轻了酒精性肝损伤。

**PU-61**

## 普拉梭菌抑制小鼠肝硬化引起的肠道菌群移位的研究

韩圣逸
浙江大学医学院附属第一医院

**目的** 中国是乙肝大国，肝硬化发生率较高。研究表明肝硬化会引起肠道微生态紊乱，毛螺旋菌科和瘤胃菌科丰度降低，肠道黏膜微环境的健康受到了一定程度的破坏，容易造成肠道菌群移位，从而增加自发性细菌性腹膜炎、内毒素血症、肝肾综合征、肝肺综合征和肝性脑病等发病的风险。普拉梭菌被证明是一种具有肠道保护的细菌，通过产生短链脂肪酸如丁酸，以及特定的抗炎肽来减轻肠道炎症指标。本次研究的目的是探索普拉梭菌对肝硬化小鼠是有具有抑制肠菌移位的保护作用。

**方法** 实验采用带有生物荧光的柠檬酸杆菌（Bioluminescent Citrobacter Rodentium Derivative ICC180）作为肠道菌群是否发生移位的判断标准。将 48 只小鼠随机分为 6 组，分别为柠檬酸杆菌灌胃+正常组，柠檬酸灌胃+肝硬化组，普拉梭菌灌胃+正常组，普拉梭菌灌胃+肝硬化组，普拉梭菌柠檬酸杆菌灌胃+肝硬化组，普拉梭菌柠檬酸杆菌灌胃+正常组。灌胃处理为每日一次，一次 1ml，连续 5 日，每次灌胃完成后拍摄小鼠荧光照片。其中柠檬酸杆菌和普拉梭菌浓度为 $3*10^9$CFU/ml，5 天后收集肝硬化组和正常组的血液、肝脏、肠系膜淋巴结以及粪便，分析肠道微生物组和代谢组，取肝脏进行涂板细菌培养，观察是否有柠檬酸杆菌的生长，从而判断有无发生移位。

**结果** 普拉梭菌的摄入减少了从肠道中移位进入肝脏的柠檬酸杆菌，在一定程度上抑制了肠道菌群移位的发生，同时缓解了一定程度的肝脏和肠道的组织损伤，抑制了炎症因子 IL-1、TNF-α 和趋化因子 MCP1 的水平，改善了肠道微生物群失调。

**结论** 研究结果表明普拉梭菌可以对肝硬化小鼠发生肠道群菌移位产生保护作用，同时可以通过减轻炎症和肝脏、肠道组织损害。研究结果为肝硬化肠道菌群移位的预防和治疗提供了新的见解。

**PU-62**

# 泸州市 COVID-2019 肝损伤特征及治疗效果分析

刘菲[1],吴刚[1],孙长峰[3],黄富礼[2],杜菲[1],杨玉香[1]
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** 分析探讨新型冠状病毒肺炎（coronavirus disease 2019 ，COVID-19）患者出现不同程度肝功能异常的临床特征及加用异甘草酸镁治疗后肝功能指标的变化

**方法** 回顾性分析 2020 年 1 月至 2020 年 3 月泸州市 COVID-2019 定点医院收治的 COVID-19 确诊病例的临床资料及肝生化相关指标，总结不同程度肝功能异常的临床特征，及患者加用异甘草酸镁注射液后肝功能指标的变化。数据采用 SPSS25.0 统计学软件分析，符合正态分布的计量资料以 χ±S 表示，采用 t 检验；非正态分布以中位数描述，采用非参数检验。分类资料以频率和百分比描述，采用 Fisher 精确检验。P＜0.05 认为差异有统计学意义。

**结果** 确诊 24 例 COVID-19 患者，21 例合并肝生化学异常，根据转氨酶及胆红素升高的程度分为肝功能异常轻度、中度、重度，合并糖尿病患者更易出现重度肝功能异常（P＜0.05），而合并高血压、慢性乙肝及肺结核与肝损伤程度无明显相关性（P＞0.05）。重度组中重症肺炎占 60%，显著高于其余两组（P＜0.05）。中重度组患者的转氨酶异常率高于轻度组(P＜0.05)，但 TBIL、ALP、GGT 的升高在三组患者中无明显差异（P＞0.05）。共有 8 例患者加用异甘草酸镁注射液治疗，ALT、AST 在治疗后有明显的下降（P＜0.05）。

**结论** COVID-19 患者多数伴有轻微的肝生化学异常，不同程度的肝损伤原因可能不同，对于以转氨酶升高为主的 COVID-19 相关肝损伤，异甘草酸镁注射液有显著的降酶作用。

**PU-63**

# PLC/PRF/5 细胞系 HBV DNA 整合的第三代测序分析

关贵文[1],陈家诚[1],杨恩策[1],陈香梅[1],鲁凤民[1,2]
1.北京大学医学部
2.北京大学人民医院

**目的** HBV DNA 在人类基因组中的整合被认为是 HBV 感染致癌的主要机制，但既往的检测方法难以兼顾检测通量和测序完整度两个指标。第三代单分子实时测序技术通量高，且可以对超过十几

kb 的长片段进行连续测序。据此，本研究利用第三代测序技术对 PLC/PRF/5 细胞进行了测序，并通过基因敲除技术探究 HBV DNA 整合对 PLC/PRF/5 细胞生物学特征的影响。
**方法** 采用第三代测序技术对 PLC/PRF/5 的 HBV 整合进行分析。进而根据该细胞系 HBV DNA 特征设计了具有潜在敲除 S 区基因能力的 gRNA/Cas9 表达质粒，并转染至 PLC/PRF/5 细胞。通过 ELISA 法检测细胞上清中 HBsAg 的水平变化。使用 CCK-8 实验检测细胞增殖水平的变化。
**结果** 通过第三代测序数据分析，共找到 84 条同时含有 HBV 与人基因组的长融合序列，其分别定位在 PLC/PRF/5 细胞的 3、4、8、12、13、16 和 17 号染色体上。分析发现 8、13、16 和 17 号染色体的 HBV 整合 DNA 片段具有表达 HBsAg 的潜能，而 13 和 16 号染色体的整合序列具有表达截短 HBx 蛋白的潜能。HBV 整合序列的病毒端断点并未集中在 HBV 基因组的 DR2 到 DR1 区域，而是呈随机分布。在 HBV 与人基因组的融合接头处，有 44.8%（52/116）的接头为微同源末端连接。HBV 整合位点 100 kb 范围内共找到 43 个潜在靶基因，其中编码基因 25 个，提示整合往往发生于宿主基因组的转录活跃区。转染了 gRNA/Cas9 表达质粒的 PLC/PRF/5 细胞 HBsAg 的表达水平明显下调（P<0.0001）。进一步的 CCK-8 结果显示，转染 gRNA/Cas9 表达质粒的 PLC/PRF/5 细胞增殖速度加快。
**结论** 第三代测序技术能有效的检测肝癌细胞中的 HBV 整合事件。PLC/PRF/5 中存在多个位点的 HBV DNA 整合，整合会导致整合位点周围的病毒 DNA 和人类染色体的不稳定性增加，且微同源重组可能是 HBV 整合发生的重要机制。CRISPR/Cas9 技术能够降低 PLC/PRF/5 细胞 HBsAg 的水平，但敲除整合的 HBV DNA 会使细胞增殖加快。

**PU-64**

# Bifidobacterium adolescentis ameliorates D-galactosamine-induced liver injury by modifing gut microbiota and enhancing intestinal barrier

Yating Li,Liya Yang,Xiaoyuan Bian,Xianwan Jiang,Lanjuan Li
The First Affiliated Hospital， Zhejiang University

**Objective** Studies have reported gut microbiota dysbiosis in acute liver failure (ALF), and intestinal interventions to regulate the microbiota are proposed. We aimed to explore beneficial effects of Bifidobacterium adolescentis (B. adolescentis) on liver injury with corresponding gut microbiota, and underlying immunological mechanisms.
**Methods** $3 \times 10^9$ CFU/ml of B. adolescentis CGMCC15058, which was isolated from healthy human stool, were gavaged to Sprague-Dawley rats for 14 days (B. adolescentis group). PC group received vehicle alone by gavage. Acute liver failure was induced by an intraperitoneal injection of 1.1 g/kg body weight of D-galactosamine on the 15th day. After 24 h, liver and terminal ileum histology, liver enzymes, liver function, plasma cytokines, bacterial translocation and composition of gut microbiota were assessed.
**Results** Our results indicated that pretreatment with B. adolescentis significantly reduced serum ALT, total bile acid, and lipopolysaccharide binding protein levels induced by D-galactosamine, and increased expression of tight junction protein ZO-1 and mucoprotein 4. B. adolescentis exhibited promising anti-inflammatory characterization, as indicated by decreased levels of inflammatory cytokines TNF-α, interleukin (IL)-6 and mTOR, and elevated levels of anti-inflammation cytokines IL-10 in liver of B. adolescentis group compared to that in the PC group. Similar anti-inflammatory evidences were also found in plasma. B. adolescentis ameliorated D-galactosamine induced gut dysbiosis, as evidenced by a significantly clustered configuration of Coriobacteriaceae, Bacteroidales and Allobaculum which regulate lipid and aromatic amino acids metabolism and depletion of common pathogens Proteus. Autophagy-related cytokines Atg7, Beclin1 were significantly increased in B. adolescentis group.

**Conclusions** These findings suggested that B. adolescentis may acts as an appropriate probiotic via contributing to the improvement of liver failure. Our study provides new insights into the prevention and treatment of liver failure.

**PU-65**

# The Impact of SARS-CoV-2 infection on chronic HBV infection: a Temporary Passenger

Rentao Yu[1,4],Shun Tan[2],Yunjie Dan[1,5],Yanqiu Lu[3],Juan Zhang[1],Zhaoxia Tan[1],Xiaoqing He[3],Xiaomei Xiang[1],Yi Zhou[1],Yanzhi Guo[1],Guohong Deng[1,5],Yaokai Chen[3],Wenting Tan[1,5]
1.Southwest Hospital， Third Military Medical University (Army Medical University)， Chongqing， China
2.Intensive Care Unit， Chongqing Public Health Medical Center， Chongqing， China
3.Division of Infectious Diseases， Chongqing Public Health Medical Center， Chongqing， China
4.Department of Infectious Diseases， the General Hospital of Western Theater Command， Chengdu， China
5.Chongqing Key Laboratory for Research of Infectious Diseases， Chongqing， China

**Objective** In patients coinfected with SARS-CoV-2 and HBV, liver injury were common. However, the interactions of SARS-CoV-2 and HBV coinfection remained unknown.
**Methods** Sixty-seven COVID-19 patients from previous cohort were enrolled and classified as 2 groups(7 with HBsAg+ and 60 with HBsAg-). The association of HBV- and SARS-CoV-2-related markers were analyzed.COVID-19 was confirmed by real-time PCR assay. HBV DNA was determined by COBAS Amplicor monitor test, meanwhile the HBV serum marker were detected quantitatively by chemiluminescent immunoassay.
**Results** there were no significant differences in demographic and epidemiological characteristics between the two groups.there were no obvious changes in the serum level of HBsAg/Ab, HBeAg/Ab, or HBV-DNA viral load been observed during the course of acute SARS-CoV-2 infection and/or the anti-nucleocapsid protein(NP) antibody development in these 7 patients. the administration of antiviral drugs, like LPV/RTV, arbidol, and interferon-α 1b, which were prescribed by clinicians attempting to inhibit SARS-CoV-2 in the initial stage, seemed to have no affection on the replication of HBV. It seems that during the acute course of SARS-CoV-2 infection, levels of HBV-related markers were independent with the existence of SARS-CoV-2. Coinfection with HBV did not extend the viral shedding cycle or incubation periods of SARS-CoV-2.
**Conclusions** The role of SARS-CoV-2 for chronic hepatitis B virus infection was just a temporary passenger.

**PU-66**

# 建立肝硬化合并肝性脑病患者短期(30 天)死亡率的新型预测模型

陈远芳,吴刚,刘菲,强丽
西南医科大学附属医院

**目的** 分析肝硬化合并肝性脑病患者预后的危险因素并建立预测 30 天内死亡的优化的预测模型，指导临床早期干预，减少再住院率及死亡率。
**方法** 收集西南医科大学附属医院 2016 年 1 月-2019 年 11 月的肝硬化并肝性脑病住院患者的人口学及实验室检测资料，应用单因素及 logistic 回归分析患者 30 天内死亡的危险因素并建立预测模型，同时比较其与 CTP 分数、MELD 分数、MELD-Na 分数 3 个模型预测患者死亡率的性能。
**结果** 共纳入 214 例肝硬化合并肝性脑病患者，其中死亡组 72 例，经单因素及多因素回归分析并建立预测模型：ANTPHE=0.094*NLR+0.002*TBIL（μmol/L）+(-0.121)*PTA+1.258*腹水（是=1，否=0）+ 2.166*HE 分级≥3 级(是=1，否=0) +1.128*电解质紊乱(是=1，否=0)。其预测肝硬化并肝性

脑病患者 30 天死亡率的 ROC 曲线下面积（ＡＵＣ）为 0.933（95%CI：0.891 -0.963），敏感度为 80.6%，特异度为 88.7%，明显优于 CTP 分数（AUC=0.780，P<0.05）、MELD 分数(AUC=0.768，P<0.05)以及 MELD-Na 分数(AUC=0.798，P<0.05)。

**结论** logistic 二元回归分析显示，高 NLR、高 TBIL 、低 PTA、腹水、HE 分级≥3 级、电解质紊乱是肝硬化并肝性脑病患者死亡的独立危险因素，依据以上指标建立的预测模型 ANTPHE 与 CTP 分数、MELD 分数 、MELD-Na 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-67**

# 免疫级联反应介导的肝损伤与再生在慢加急性肝衰竭的作用机制研究

范声春,徐龙
南昌市第九医院

**目的** 探讨免疫级联反应介导的肝损伤与再生在慢加急性肝衰竭(乙肝病毒相关)患者的作用机制研究。

**方法** 研究对象为慢加急性肝衰竭(乙肝病毒相关)患者，收集南昌市第九医院 2019 年至 2020 年收治的 68 例慢加急性肝衰竭（ACLF）患者和慢性重度乙型病毒性肝炎（CHB）患者的临床资料及不同病程的外周血血清标本；观察组为慢加急性肝衰竭患者 55 例，依据不同病程观察组分为两个亚组高峰期(A-ACLF)及恢复期(P-ACLF)，对照组为慢性重度乙型病毒性肝炎（CHB）患者 11 例，用 ELISA 方法测定 PAR1、FGL2、C5b9、TNF-α 和 ALR 表达水平。

**结果** 57 例慢加急性肝衰竭患者男 55/女 2 例，中位年龄 41 岁（21-76 岁）；11 例慢性重度乙型病毒性肝炎患者男 8/女 3 例，中位年龄 48 岁（24-61 岁）。C5b9、TNF-α 表达水平 ACLF 患者高峰期及恢复期比较显著差异（P<0.5）。PAR1、FGL2、ALR、C5b9、TNF-α 表达水平在 ACLF 较 CHB 患者高，无显著性差异（P>0.5），PAR1、FGL2、ALR 表达水平 ACLF 高峰期及恢复期比较无显著差异（P>0.5）。

**结论** PAR1 介导的免疫凝血反应与慢加急性肝衰竭(乙肝病毒相关)患者病情进展及预后存在一定的关联性， PAR1、C5b9、TNFα、FGL2、ALR 可作为重要的观察指标，为临床评估患者的病情和预后提供新思路。

**PU-68**

# 代偿期乙肝肝硬化患者食管胃底静脉曲张的无创诊断模型

杜雅萌[1,2],白硕文[1,2],李倩倩[1],王春艳[1],纪冬[1]
1.中国人民解放军总医院第五医学中心
2.首都医科大学 2017 级临床医学系

**目的** 联合血清学指标和影像学指标，建立准确的代偿期乙型肝炎肝硬化患者的食管胃底静脉曲张无创诊断模型并探讨其临床价值。

**方法** 回顾性分析解放军总医院第五医学中心 2014 年 1 月-2020 年 7 月 350 名同时行常规生化检测、胃镜检查、肝弹性检测（liver stiffness measurement，LSM）、腹部超声检查的代偿期乙肝肝硬化住院患者的临床资料，依据胃镜检测结果，分为静脉曲张阳性组和阴性组。采用二元 Logistic 回归分析建立 LPS-3 指数。利用受试者工作曲线曲线下面积(AUROC)评估 LPS-3、FIB-4、APRI、GPRI 在乙肝肝硬化患者食管胃底静脉曲张方面的诊断效能。

**结果** 共纳入患者 350 例，其中阳性组 125 例，阴性组 325 例。两组间 BMI，年龄， ALT 等差异均无统计学意义（P>0.05），血小板（PLT）、LSM、脾长径（SPLEENDIA）存在明显差异

(P<0.05)。建立新的代偿期乙型肝炎肝硬化患者的食管胃底静脉曲张预测模型（LPS-3），其计算公式为 0.054×LSM － 0.017×PLT ＋ 0.013×SPLEENDIA， AUROC 为 0.824，与单独 LSM(AUROC=0.711),PLT（AUROC=0.798），SPLEENDIA（AUROC=0.734）预测相比具有统计学意义，且 LPS-3 和目前已有的多血清学指标组合的诊断模型 APRI（AUROC=0.780）,FIB4（AUROC=0.776）,GPRI（AUROC=0.715）相比，差异也均有统计学意义(见下表)。且通过 Hosmer-Lemeshow 检验列联表的结果，绘制诊断模型（LPS-3）实际观测值和模型预测值的校准曲线（y=0.9552x=0.5182,$R^2$=0.9724）,与标准曲线（y＝x，$R^2$=1）极为接近，提示该模型的校准能力较好。

**结论** 新型无创诊断指数模型 LPS-3 预测乙肝肝硬化患者食管胃底静脉曲张方面优于已有的 APRI、FIB-4、GPRI、LSM，具有良好的区分度和校准度，且无创模型诊断相比于侵入性胃镜，患者的依从性更好，具有临床推广价值。

**PU-69**

# HBV 感染患者病毒转阴后发生肝癌的临床分析

李红,谢倩
山西医科大学第一医院

**目的** 分析 HBV 感染患者病毒转阴后发生肝癌的临床特征。

**方法** 自 2016 年 6 月－2019 年 6 月我科收治住院的 HBV 感染后发生肝癌的患者，按诊断肝癌时 HBV-DNA 是否转阴分为 HBV-DNA 阴性组和 HBV-DNA 阳性组，收集患者一般资料、实验室检查指标、HBV 感染时间及抗病毒组药物使用情况等。计量资料采用中位数（最小值-最大值）表示，2 组间比较采用 Mann-whitney U 检验；计数资料采用例数（构成比）表示，2 组间比较采用卡方检验。

**结果** 共 104 例患者纳入本次研究，以男性患者为主，其中 HBV-DNA 阴性组 61 例、HBV-DNA 阳性组 43 例。与 HBV-DNA 阳性组比较，HBV-DNA 阴性组患者诊断肝癌时年龄较高（中位年龄 56 岁 vs 52 岁，P=0.046）、肝硬化比例较低（77% vs 93%，P=0.030）、接受抗病毒治疗比例较高（70.5% vs 25.6%，P＜0.001）。HBV-DNA 阴性组与阳性组在 HBeAg、HBeAb 构成的比例方面差异有统计学意义（P＜0.05），HBV-DNA 阴性患者呈现 HBeAg（+）/HBeAb（-）的比例较低、HBeAg（-）/HBeAb（-）的比例较高。2 组间 ALT、PLT 差异有统计学意义（P＜0.05），HBV-DNA 阴性组的 ALT、PLT 水平更低。

**结论** HBV 感染患者病毒转阴后仍有发生肝癌的风险，提示持续监测的必要性，其在诊断肝癌时年龄较大、多数接受长期有效抗病毒治疗、肝硬化程度改善或逆转甚至发生 e 抗原血清学转换。