《中国肝脏病杂志（电子版）》2026年 第18卷 第3期

肝硬化患者血清NOX2、Tim-3、GDF15水平与病情严重程度和预后的关系

薛百钊，李晓娜，张金金，王洪玲，安红贤，郑荣娟（唐山中心医院 消化内科，河北 唐山 063000）

摘要：目的 探讨肝硬化患者血清NADPH氧化酶2（NADPH oxidase 2，NOX2）、T细胞免疫球蛋白黏蛋白3（T cell immunoglobulin and mucin domain-3，Tim-3）、生长分化因子15（growth differentiation factor 15，GDF15）水平与病情严重程度和预后的关系。**方法** 选择2023年1月1日至2024年3月31日于唐山中心医院诊治的190例肝硬化患者（肝硬化组）与体检的100例健康者（健康对照组）为研究对象。收集研究对象年龄、性别、吸烟史、饮酒史等信息，检测血清NOX2、Tim-3、GDF15等生物化学指标。以Child-Pugh分级反映肝硬化患者病情严重程度，统计肝硬化患者出院后1年时的生存状态，根据预后分为生存组（139例）与死亡组（51例）。肝硬化患者血清NOX2、Tim-3、GDF1水平与Child-Pugh分级的相关性采用Spearman相关性分析。采用多因素Logistic回归分析肝硬化患者预后的影响因素。采用受试者工作特征（receiver operator characteristic，ROC）曲线分析血清NOX2、Tim-3、GDF15水平对肝硬化预后的预测价值。**结果** 肝硬化组患者血清NOX2［（12.02±2.19）mg/L比（5.13±1.67）mg/L］、Tim-3［（358.06±53.95）ng/L 比（223.49±38.52）ng/L］、GDF15［（886.02±116.87）ng/L比（514.63±93.55）ng/L］水平显著高于健康对照组（*P*均＜0.05），Child-Pugh B级与Child-Pugh C级患者血清NOX2［（12.04±2.16）mg/L比（12.91±2.13）mg/L 比（11.29±2.03）mg/L］、Tim-3［（380.28±52.07）ng/L 比（361.55±50.69）ng/L 比（337.52±48.06）ng/L］、GDF15［（935.59±114.62）ng/L 比（893.82±109.28）ng/L比（840.17±102.95）ng/L］水平显著高于Child-Pugh A级患者，Child-Pugh C级患者上述指标显著高于Child-Pugh B级患者（*P*均＜0.05）。肝硬化组患者血清NOX2、Tim-3、GDF15水平与Child-Pugh分级均呈正相关（r_s分别为0.391、0.349、0.313，*P*均＜0.001）。多因素Logistic回归分析表明血清NOX2（*OR*=3.162，95%*CI*：1.059～9.439，*P*=0.039）、Tim-3（*OR*=2.573，95%*CI*：1.246～5.314，*P*=0.011）、GDF15（*OR*=2.782，95%*CI*：1.236～6.263，*P*=0.013）水平升高是肝硬化患者预后不良的危险因素。NOX2、Tim-3、GDF15联合预测肝硬化预后的ROC曲线下面积为0.917，敏感度为88.24%，特异度为82.01%。**结论** 肝硬化患者血清NOX2、Tim-3、GDF15水平升高，且是肝硬化患者不良预后的危险因素，三者联合对肝硬化预后具有一定预测价值。

关键词：肝硬化；NADPH氧化酶2；T细胞免疫球蛋白黏蛋白3；生长分化因子15；Child-Pugh评分；预后

Relationship between serum NOX2, Tim-3 and GDF15 levels and disease severity and prognosis in patients with liver cirrhosis

Xue Baizhao, Li Xiaona, Zhang Jinjin, Wang Hongling, An Hongxian, Zheng Rongjuan *(Department of Gastroenterology, Tangshan Central Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)*

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2026.03.009
通信作者：郑荣娟 Email: yykwue@163.com

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum NADPH oxidase 2 (NOX2), T cell immunoglobulin and mucin domain-3 (Tim-3) and growth differentiation factor 15 (GDF15) and disease severity and prognosis in patients with liver cirrhosis. **Methods** A total of 190 patients with liver cirrhosis (liver cirrhosis group) treated in Tangshan Central Hospital from January 1st, 2023 to March 31st, 2024 and 100 healthy individuals who underwent physical examination (healthy control group) were selected. Child-Pugh classification was used to reflect the severity of liver cirrhosis. The survival status of patients with cirrhosis at 1 year after discharge was recorded, and the patients were divided into survival group (139 cases) and death group (51 cases) according to prognosis. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum NOX2, Tim-3, and GDF15 levels and the Child-Pugh classification in patients with liver cirrhosis. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of prognosis in patients with liver cirrhosis. Receiver operating characteristic (ROC) curve were used to evaluate the predictive value of NOX2, Tim-3, and GDF15 on the prognosis of liver cirrhosis. **Results** Serum levels of NOX2 [(12.02 ± 2.19) mg/L *vs*. (5.13 ± 1.67) mg/L], Tim-3 [(358.06 ± 53.95) ng/L *vs*. (223.49 ± 38.52) ng/L], and GDF15 [(886.02 ± 116.87) ng/L *vs*. (514.63 ± 93.55) ng/L] of patients in liver cirrhosis group were significantly higher than those in the healthy control group (all $P < 0.05$). Serum levels of NOX2 [(12.04 ± 2.16) mg/L *vs*. (12.91 ± 2.13) mg/L *vs*. (11.29 ± 2.03) mg/L], Tim-3 [(380.28 ± 52.07) ng/L *vs*. (361.55 ± 50.69) ng/L *vs*. (337.52 ± 48.06) ng/L], and GDF15 [(935.59 ± 114.62) ng/L *vs*. (893.82 ± 109.28) ng/L *vs*. (840.17 ± 102.95) ng/L] in patients with Child-Pugh B and C were significantly higher than those in patients with Child-Pugh A, and these indicators in patients with Child-Pugh C were significantly higher than those in patients with Child-Pugh B (all $P < 0.05$). Serum levels of NOX2, Tim-3 and GDF15 of patients in liver cirrhosis group were positively correlated with Child-Pugh grade, respectively ($r_s = 0.391$, 0.349 and 0.313, respectively; all $P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that elevated serum levels of NOX2 (*OR* = 3.162, 95%*CI*: 1.059～9.439, $P = 0.039$), Tim-3 (*OR* = 2.573, 95%*CI*: 1.246～5.314, $P = 0.011$), and GDF15 (*OR* = 2.782, 95%*CI*: 1.236～6.263, $P = 0.013$) were risk factors for poor prognosis in patients with liver cirrhosis. The area under the ROC curve of the combined detection of NOX2, Tim-3 and GDF15 for the prediction of liver cirrhosis prognosis was 0.917, with a sensitivity of 88.24% and a specificity of 82.01%. **Conclusions** Serum levels of NOX2, Tim-3, and GDF15 increased in patients with liver cirrhosis and were risk factors for poor prognosis in patients with liver cirrhosis. The combination of the three indicators had certain predictive value for the prognosis of liver cirrhosis.

Keywords: Liver cirrhosis; NADPH oxidase 2; T-cell immunoglobulin and mucin domain-3; Growth differentiation factor 15; Child-Pugh score; Prognosis

肝硬化可由病毒感染、酒精、药物等因素引起，部分患者就诊时已出现乏力、昏迷等症状，病情持续发展可导致患者死亡，是全球性健康问题[1, 2]。目前评估肝脏相关疾病的金标准仍是肝脏活组织检查，但因其属于有创操作，具有一定局限性。而血清学指标、影像学检测等多种无创技术已在肝硬化的临床诊断和预后预测中应用较多，联合多种血清学指标对提高诊断和预后评估的准确度有重要意义[3]。研究表明，肝纤维化与肝硬化等肝脏疾病的进展密切相关[4],NADPH 氧化酶 2（NADPH oxidase 2，NOX2）与肺和肝脏等多个器官的纤维化及炎症反应密切相关，凋亡的肝细胞可激活肝星状细胞表达 NOX2，NOX2 通过调节活性氧参与肝纤维化过程，抑制 NADPH 氧化酶（NADPH

oxidase，NOX）改善肝纤维化[5]。T细胞免疫球蛋白黏蛋白3(T cell immunoglobulin and mucin domain-3，Tim-3）可在先天免疫细胞表面表达，参与介导T细胞凋亡，与肝炎、肝纤维化、肝硬化、肝癌等多种肝脏疾病有关[6]。生长分化因子15（growth differentiation factor 15，GDF15）与应激反应相关通路相关，可在应激状态下于肝脏等多种组织上皮细胞中表达，研究发现肝炎、肝硬化、肝癌患者血清中GDF15表达水平升高[7]。NOX2、Tim-3、GDF15均可通过调控氧化应激、细胞免疫等信号通路参与肝纤维化的发生，但目前关于其单独及联合评估肝硬化患者病情及预后的研究较少。本研究旨在分析肝硬化患者血清NOX2、Tim-3、GDF15表达水平及其与病情严重程度和预后的关系，以期为临床提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象　以2023年1月1日至2024年3月31日唐山中心医院收治的190例肝硬化患者为肝硬化组，纳入标准：①符合肝硬化相关诊断标准[8]；②临床资料完整；③年龄≥18岁。排除标准：①合并恶性肿瘤；②合并脂肪性肝病、药物性肝损伤等其他肝脏疾病；③近期服用影响凝血功能药物；④合并心、肺、肾脏器功能不全。按照约1∶0.5的比例，选择于唐山中心医院体检的100例年龄、性别匹配的健康者为健康对照组，纳入标准：①免疫功能正常，身体健康；②认知功能正常；③无脂肪性肝病、肝硬化等肝脏疾病以及心、脑、肺、肾等系统性疾病。本研究经唐山中心医院伦理委员会批准，批件号：伦审科研第（22-73）号，所有患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法　收集研究对象年龄、性别、吸烟史、饮酒史、病因、Child-Pugh分级等信息。采集肝硬化患者入院时、健康者体检时的空腹静脉血，检测丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）、肌酐、总胆红素（total bilirubin，TBil）、白蛋白（albumin，Alb）、凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、国际标准化比值（international normalized ratio，INR）、血清NOX2、Tim-3、GDF15。血清NOX2、Tim-3、GDF15采用酶联免疫法检测，试剂盒购自科艾博生物（CB14284-Hu、CB10229-Hu、CB11271-Hu），严格按照说明书操作。患者入院后给予改善肝功能、抗肝纤维化以及防治并发症等规范治疗方案，肝硬化严重程度以Child-Pugh分级[9]表示，待其肝功能恢复正常，临床症状不明显后即可出院。统计患者出院后1年时的生存状态，根据预后分为生存组（139例）与死亡组（51例）。

1.3 统计学处理　采用SPSS 25统计软件进行数据分析，年龄、ALT、AST、NOX2、Tim-3、GDF15等计量资料符合正态分布，以$\bar{x}\pm s$表示，两组间比较采用独立样本t检验，多组间比较采用单因素方差分析，组内两两比较采用SNK-q检验。性别、吸烟史、饮酒史等计数资料以例数和（或）百分数表示，两组间比较采用Pearson χ^2检验。肝硬化患者血清NOX2、Tim-3、GDF1水平与Child-Pugh分级的相关性采用Spearman相关性分析。采用多因素Logistic回归分析肝硬化患者预后的影响因素。采用受试者工作特征（receiver operator characteristic，ROC）曲线分析血清NOX2、Tim-3、GDF15水平对肝硬化预后的预测价值，ROC曲线下面积的比较采用DeLong检验，以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料　肝硬化组患者血清NOX2、Tim-3、GDF15水平显著高于健康对照组（P均＜0.05），两组间年龄、性别、吸烟史和饮酒史差异无统计学意义（P均＞0.05），见表1。

2.2 不同病情严重程度及不同病因肝硬化患者血清NOX2、Tim-3、GDF15水平　Child-Pugh A级、B级、C级患者血清NOX2、Tim-3、GDF15水平差异有统计学意义，其中Child-Pugh B级和C级患者显著高于Child-Pugh A级患者，Child-Pugh C级患者显著高于Child-Pugh B级患者（P均＜0.05），见表2。

2.3 肝硬化患者血清NOX2、Tim-3、GDF15表达与Child-Pugh分级的相关性　Spearman相关性分析表明肝硬化组患者血清NOX2、Tim-3、GDF15水平与Child-Pugh分级均呈正相关（r_s分别为0.391、0.349、0.313，P均＜0.001）。

2.4 肝硬化患者预后的影响因素　生存组和死亡组患者Child-Pugh分级、NOX2、Tim-3、GDF15水平差异有统计学意义（P均＜0.05），年龄、性别、吸烟史、饮酒史、肝硬化病因、ALT、AST、肌酐、Alb、INR、PT的差异无统计学意义（P均＞0.05），见表3。以肝硬化患者预后为因变量（生存=0，死亡=1），以Child-Pugh分级（A～B级=0，C级=1）为协变量，以血清NOX2、Tim-3、GDF15为自变量进行多因素Logistic回归分析，结果表明血清NOX2（OR=3.162，95%CI：1.059～9.439，P=0.039）、Tim-3（OR=2.573，95%CI：1.246～5.314，

表 1 肝硬化组与健康对照组的一般资料

项目	肝硬化组（190 例）	健康对照组（100 例）	统计量值	*P* 值
年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	53.11 ± 7.62	52.98 ± 6.51	t = 0.145	0.885
男/女（例）	101/89	56/44	χ^2 = 0.213	0.644
吸烟史［例（%）］	48（25.26）	33（33.00）	χ^2 = 1.948	0.163
饮酒史［例（%）］	49（25.79）	24（24.00）	χ^2 = 0.111	0.739
NOX2（$\bar{x}\pm s$，mg/L）	12.02 ± 2.19	5.13 ± 1.67	χ^2 = 27.522	＜ 0.001
Tim-3（$\bar{x}\pm s$，ng/L）	358.06 ± 53.95	223.49 ± 38.52	χ^2 = 22.141	＜ 0.001
GDF15（$\bar{x}\pm s$，ng/L）	886.02 ± 116.87	514.63 ± 93.55	χ^2 = 27.474	＜ 0.001

注：NOX2 为 NADPH 氧化酶 2，Tim-3 为 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3，GDF15 为生长分化因子 15。

表 2 不同病情严重程度及不同病因肝硬化患者血清 NOX2、Tim-3、GDF15 水平（$\bar{x}\pm s$）

组别	NOX2（mg/L）	Tim-3（ng/L）	GDF15（ng/L）
Child-Pugh 分级			
A 级	11.29 ± 2.03	337.52 ± 48.06	840.17 ± 102.95
B 级	12.04 ± 2.16[a]	361.55 ± 50.69[a]	893.82 ± 109.28[a]
C 级	12.91 ± 2.13[ab]	380.28 ± 52.07[ab]	935.59 ± 114.62[ab]
F 值	9.450	11.789	12.516
P 值	＜ 0.001	＜ 0.001	＜ 0.001
肝硬化病因			
病毒性肝炎	11.76 ± 1.95	358.62 ± 46.02	873.24 ± 91.72
酒精性肝病	12.08 ± 2.08	342.29 ± 41.25	891.95 ± 80.74
不明原因	12.48 ± 2.17	361.95 ± 43.68	907.79 ± 87.46
F 值	2.448	1.410	2.956
P 值	0.089	0.247	0.054

注：[a] 与 Child-Pugh A 级组相比，差异有统计学意义（P ＜ 0.05），[b] 与 Child-Pugh B 级组相比，差异有统计学意义（P ＜ 0.05）；NOX2 为 NADPH 氧化酶 2，Tim-3 为 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3，GDF15 为生长分化因子 15。

表 3 生存组和死亡组肝硬化患者的临床资料

项目	生存组（139 例）	死亡组（51 例）	统计量值	*P* 值
年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	57.18 ± 6.22	57.31 ± 5.98	t = 0.129	0.898
男/女（例）	82/57	29/22	χ^2 = 0.070	0.792
吸烟史［例（%）］	43（30.94）	17（33.33）	χ^2 = 0.099	0.753
饮酒史［例（%）］	35（25.18）	14（27.45）	χ^2 = 0.101	0.751
肝硬化病因［例（%）］				
病毒性肝炎	83（59.71）	28（54.90）		
酒精性肝病	13（9.35）	6（11.76）	χ^2 = 0.433	0.805
不明原因	43（30.94）	17（33.33）		
Child-Pugh 分级［例（%）］				
A 级	62（44.60）	10（19.61）		
B 级	42（30.22）	19（37.25）	χ^2 = 10.738	0.005
C 级	35（25.18）	22（43.14）		
ALT（$\bar{x}\pm s$，U/L）	61.06 ± 11.51	64.48 ± 12.74	t = 1.763	0.080
AST（$\bar{x}\pm s$，U/L）	48.69 ± 7.32	51.07 ± 10.28	t = 1.770	0.078
肌酐（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	12.43 ± 3.11	13.32 ± 3.62	t = 1.671	0.096
Alb（$\bar{x}\pm s$，g/L）	34.98 ± 3.73	33.76 ± 4.29	t = 1.917	0.057
INR（$\bar{x}\pm s$）	2.53 ± 0.58	2.71 ± 0.65	t = 1.834	0.068
PT（$\bar{x}\pm s$，s）	16.72 ± 3.24	17.63 ± 3.06	t = 1.741	0.083
NOX2（$\bar{x}\pm s$，mg/L）	11.16 ± 2.05	14.35 ± 2.21	t = 9.306	＜ 0.001
Tim-3（$\bar{x}\pm s$，ng/L）	343.09 ± 49.86	398.87 ± 53.65	t = 6.694	＜ 0.001
GDF15（$\bar{x}\pm s$，ng/L）	853.62 ± 106.92	974.33 ± 112.65	t = 6.797	＜ 0.001

注：ALT 为丙氨酸氨基转移酶，AST 为天冬氨酸氨基转移酶，Alb 为白蛋白，INR 为国际标准化比值，PT 为凝血酶原时间，NOX2 为 NADPH 氧化酶 2，Tim-3 为 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3，GDF15 为生长分化因子 15。

表 4 肝硬化患者预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析

指标	参数估计值	标准差	*Wald* χ^2	*P* 值	*OR* 值	95%*CI*
Child-Pugh 分级						
A～B 级					Ref	
C 级	0.605	0.319	3.602	0.058	1.832	0.980～3.423
NOX2	1.151	0.558	4.256	0.039	3.162	1.059～9.439
Tim-3	0.945	0.370	6.524	0.011	2.573	1.246～5.314
GDF15	1.023	0.414	6.108	0.013	2.782	1.236～6.263

注：Ref 为参考项；NOX2 为 NADPH 氧化酶 2，Tim-3 为 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3，GDF15 为生长分化因子 15。

P = 0.011）、GDF15（*OR* = 2.782，95%*CI*：1.236～6.263，*P* = 0.013）水平升高是肝硬化患者预后不良的危险因素，见表 4。

2.5 血清 NOX2、Tim-3、GDF15 水平对肝硬化预后的预测价值 ROC 分析表明，血清 NOX2、Tim-3、GDF15 单独及三者联合预测肝硬化预后的 ROC 曲线下面积分别为 0.799（95%*CI*：0.724～0.874）、0.800（95%*CI*：0.727～0.872）、0.811（95%*CI*：0.745～0.878）、0.917（95%*CI*：0.871～0.962），敏感度分别为 68.63%、78.43%、74.51%、88.24%，特异度分别为 81.29%、76.26%、77.70%、82.01%，NOX2、Tim-3、GDF15 联合检测的 ROC 曲线下面积均显著高于各指标单独检测（*Z* 值分别为 3.686、3.788、3.577，*P* 均＜0.001），见图 1、表 5。通过 Bootstrap 法重抽样 100 次完成模型内部验证，Hosmer-Lemeshow 拟合度检验显示，校正曲线趋近于理想曲线，实际值与预测值一致性良好（χ^2 = 7.676，*P* = 0.466）。见图 2。

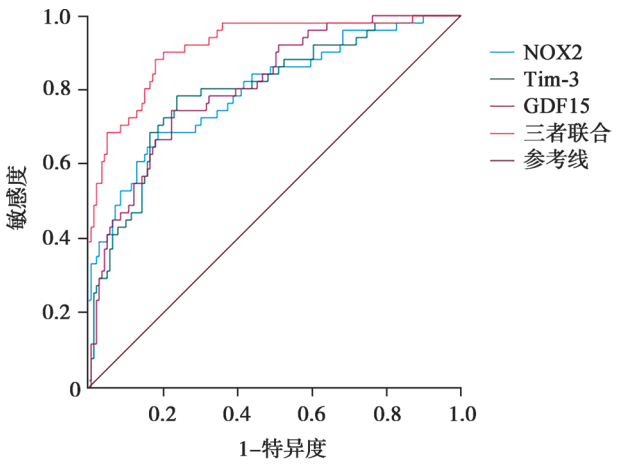


图 1 血清 NOX2、Tim-3、GDF15 预测肝硬化患者预后的 ROC 曲线

注：NOX2 为 NADPH 氧化酶 2，Tim-3 为 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3，GDF15 为生长分化因子 15。

3 讨论

肝星状细胞与肝纤维化进展至肝硬化密切相关[10]。肝硬化持续发展可导致患者肝功能衰竭，我国肝硬化发病率呈升高趋势，及时干预控制患者病情可有效避免肝功能受损[11]。研究表明，NOX2 可通过降低肝星状细胞内活性氧含量参与调节氧化应激反应，抑制肝星状细胞增殖，促进其凋亡，导致肝纤维化进展[12, 13]。细胞焦亡在肝炎和肝纤维化过程中发挥重要作用，抑制 NOX2 信号通路可抑制肝细胞焦亡，敲除 NOX2 有助于改善肝纤维化[14]。Yang 等[15]研究发现 NOX2 介导的 Smad7 DNA 甲基化与酒精性肾纤维化过程有关，敲低 NOX2 可降低 DNA 甲基转移酶 1（DNA methyltransferase 1，DNMT1）水平，抑制氧化应激，从而缓解酒精诱导的纤维化反应。南照林等[16]研究表明，代谢相关脂肪性肝病患者血清 NOX2 表达明显高于健康者，合并肝纤维化的患者血清 NOX2 表达明显升高，血清 NOX2 表达升高是患者合并肝纤维化的危险因素。本研究表明，肝硬化患者血清

表 5 血清 NOX2、Tim-3、GDF15 对肝硬化预后的预测价值

变量	ROC 曲线下面积	截断值	95%*CI*	敏感度（%）	特异度（%）	Youden 指数
NOX2	0.799	12.629[a]	0.724～0.874	68.63	81.29	0.499
Tim-3	0.800	374.980[b]	0.727～0.872	78.43	76.26	0.547
GDF15	0.811	911.768[b]	0.745～0.878	74.51	77.70	0.522
三者联合	0.917	–	0.871～0.962	88.24	82.01	0.703

注：[a] 单位为 mg/L，[b] 单位为 ng/L；NOX2 为 NADPH 氧化酶 2，Tim-3 为 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3，GDF15 为生长分化因子 15；“–”为无相关数据。

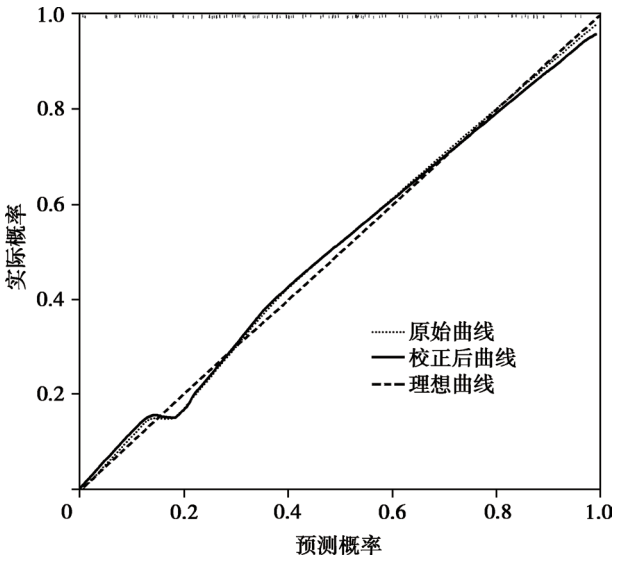


图 2　血清 NOX2、Tim-3、GDF15 水平预测肝硬化预后的校正曲线图

NOX2 水平显著高于健康对照组，死亡组肝硬化患者血清 NOX2 水平高于生存组，NOX2 水平与肝硬化患者病情严重程度呈正相关，且 NOX2 升高是肝硬化患者预后不良的危险因素，提示 NOX2 与肝硬化患者病情及预后关系密切。

Tim-3 在肝病患者中表达水平升高。Chen 等[17]研究表明肝炎病毒感染者 Tim-3 水平显著高于健康者，合并肝纤维化的肝炎病毒感染者 Tim-3 水平显著高于未合并纤维化者。Huang 等[18]研究表明丙型肝炎肝硬化患者外周血 T 细胞可高表达 Tim-3，与本研究结果一致。本研究中肝硬化患者血清 Tim-3 水平显著高于健康人群，血清 Tim-3 水平与 Child-Pugh 分级呈正相关，预后不良患者血清 Tim-3 表达较高，血清 Tim-3 表达升高是肝硬化预后不良的危险因素。分析原因，Tim-3 在肝炎病毒感染者 T 细胞表面表达升高，可抑制免疫反应，避免免疫细胞过度激活，有助于病毒逃避宿主免疫攻击，Tim-3 水平与肝损伤程度呈正相关，抑制 Tim-3 有利于恢复 T 细胞的免疫反应，改善肝功能[19]。Wu 等[20]研究发现 Tim-3 可作为病毒性肝炎患者肝脏病理变化和预后的标志物，与肝纤维化分期和炎症反应呈正相关，并且抗病毒治疗后患者血清 Tim-3 降低。此外，本研究中血清 Tim-3 预测肝硬化患者预后的 ROC 曲线下面积为 0.800，表明 Tim-3 对肝硬化患者预后具有一定预测价值，可能原因是 Tim-3 可促进免疫反应，促使免疫细胞过度激活，加速病毒主动攻击宿主免疫细胞，加速肝功能破坏，导致肝硬化患者预后不良。

本研究中肝硬化患者血清 GDF15 水平高于健康者，Qi 等[21]发现 GDF15 在肝硬化组织中的表达水平高于正常肝组织，与本研究结果一致，抑制 GDF15 可缓解肝星状细胞活化和肝纤维化。研究发现自身免疫性肝炎患者、乙型肝炎患者血清中 GDF15 高于健康者，发生肝硬化的自身免疫性肝炎患者血清中 GDF15 高于未合并肝硬化的患者，血清 GDF15 表达升高与自身免疫性肝炎患者肝硬化的发生有关，GDF15 通过促进胶原纤维形成促进肝硬化，是发生肝硬化的危险因素[22]。GDF15 升高与脂肪性肝病患者病情严重程度加重有关，可用于脂肪性肝病患者的病情诊断[23]。上述研究进一步证实了 GDF15 可作为肝硬化等肝脏疾病的生物标志物。在本研究中，肝硬化患者血清 GDF15 水平与 Child-Pugh 分级呈正相关，提示血清 GDF15 可反映肝硬化患者的病情严重程度。有研究发现线粒体功能障碍与多种肝病有关，急性失代偿期肝硬化患者代谢发生改变，线粒体功能失调，白细胞线粒体功能障碍与炎症和氧化应激有关，GDF15 可将线粒体损伤与免疫联系起来，与白细胞激活相关的基因组特征高度相关[24]。本研究表明血清 GDF15 升高是肝硬化患者预后不良的危险因素，推测原因，GDF15 通过诱导线粒体功能失调引发炎症和氧化应激反应，加速免疫细胞过度激活，进而影响肝硬化患者预后。此外，本研究还发现血清 NOX2、Tim-3、GDF15 联合预测肝硬化预后的 ROC 曲线下面积显著高于各指标单独预测，提示三者联合的预测效能更高，或许可作为临床辅助预测肝硬化患者预后的有效方案。

综上，肝硬化患者血清 NOX2、Tim-3、GDF15 水平与病情严重程度及预后有关，三者联合可预测肝硬化的预后。但本研究样本来源单一，样本量有限，样本代表性和结论外推性不足，后续还需扩大样本量、开展多中心研究进一步验证。

利益冲突　所有作者声明不存在利益冲突

人工智能使用声明　本文未使用任何人工智能相关工具对文字、表格及图片进行处理

参考文献

[1] Chinese Society of Gastroenterology，Chinese Medical Association. Chinese consensus on the management of liver cirrhosis [J]. J Dig Dis，2024，25（6）：332-352.

[2] 迟学彭，任新华，张耀庭，等. NRS2002 与 RFH-NPT 营养风险筛查工具对失代偿期肝硬化住院患者的适用性 [J/CD]. 中国肝脏病杂志（电子版），2024，16（3）：65-68.

[3] 李娜，刘幸，罗季，等. 丙型肝炎失代偿期肝硬化患者死亡风险

预测模型的建立及评价［J］. 临床肝胆病杂志，2025，41（12）：2545-2552.
［4］ 贺晶晶，郑亚，姬瑞. Wnt信号通路调控代谢相关脂肪性肝病肝纤维化的机制及临床应用前景［J］. 临床肝胆病杂志，2025，41（11）：2372-2378.
［5］ 谭雅玲，汪长青，吴珍宝，等. 超声弹性成像联合血清Mac-2结合蛋白糖基化异构体、NADPH氧化酶2对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的诊断价值［J］. 传染病信息，2024，37（1）：16-20，40.
［6］ 袁诗雨，杨焕焕，唐映梅 . T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3在肝脏疾病发生发展中的作用［J］. 临床肝胆病杂志，2024，40（6）：1275-1280.
［7］ 郭磊，张帅，李晓蕾. 血清FGF21、GDF15与常规肝功能指标联合检测在肝病诊断中的临床意义［J］. 中西医结合肝病杂志，2023，33（8）：688-691，697.
［8］ 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南［J］. 现代医药卫生，2020，36（2）：320，后插1-后插18.
［9］ 颜幸杰，李柳梅，陈玉娟，等. 参芪三甲汤联合经肝动脉插管化疗栓塞术对原发性肝癌患者相关指标及Child-Pugh分级的影响［J］. 实用临床医药杂志，2023，27（10）：46-50.
［10］ Liu J P，Song S H，Shi P M，et，al. MiR-541 is associated with the prognosis of liver cirrhosis and directly targets JAG2 to inhibit the activation of hepatic stellate cells［J］. BMC Gastroenterol，2024，24（1）：84.
［11］ 刘珊山，于晓辉，秦建伟. 1990—2019年中国肝硬化疾病负担变化趋势分析［J］. 临床肝胆病杂志，2024，40（4）：726-733.
［12］ 谭莉霞，魏书堂，闫春晓，等. NOX2、NLRP3在肝纤维化患者血清中的表达及其生物学意义［J］. 中西医结合肝病杂志，2022，32（3）：221-224.
［13］ 张兴隆，何红梅，秦晓辉，等. 射频消融联合人工胸腹水通过增强氧化应激反应抑制膈顶部肝肿瘤细胞增殖和促进凋亡的疗效探讨［J］. 药物生物技术，2025，32（2）：199-205.
［14］ Liu Q，Liu L X，Li B M，et al. Exploring the mechanism of ursolic acid in preventing liver fibrosis and improving intestinal microbiota based on NOX2/NLRP3 inflammasome signaling pathway［J］. Chem Biol Interact，2025，405：111305.
［15］ Yang Q，Chen H Y，Wang J N，et al. Alcohol promotes renal fibrosis by activating Nox2/4-mediated DNA methylation of Smad7［J］. Clin Sci（Lond），2020，134（2）：103-122.
［16］ 南照林，孙玉，张彦敏，等. 代谢相关脂肪性肝病患者血清YKL-40 NOX2表达与肝纤维化的关系［J］. 安徽医学，2023，44（8）：923-928.
［17］ Chen L L，Yu X M，Lü C Y，et al. Increase in serum soluble Tim-3 level is related to the progression of diseases after hepatitis virus infection［J］. Front Med（Lausanne），2022，9：880909.
［18］ Huang N，Zhou R，Chen H，et al. Splenic CD4 and CD8 T-cells highly expressed PD-1 and Tim-3 in cirrhotic patients with HCV infection and portal hypertension［J］. Int J Immunopathol Pharmacol，2021，35（1）：20587384211061051.
［19］ 付涵，卢宣霖，叶恩兰，等. TIM-3基因多态性及慢性HBV感染患者25（OH）D、PDCD4 mRNA、miRNA水平与病情程度的关联［J］. 中华医院感染学杂志，2025，35（4）：495-500.
［20］ Wu S，Du X，Lou G，et al. Expression changes of Tim-3 as one of supplementary indicators for monitoring prognosis of liver pathological changes in chronic HBV infection［J］. BMC Infect Dis，2022，22（1）：842.
［21］ Qi P，Ma M Z，Kuai J H. Identification of growth differentiation factor 15 as a pro-fibrotic factor in mouse liver fibrosis progression［J］. Int J Exp Pathol，2021，102（3）：148-156.
［22］ 庞雪花，林懋惺，刘宏. 自身免疫性肝炎患者血清生长分化因子15水平变化及其临床意义［J］. 肝脏，2023，28（12）：1484-1486，1491.
［23］ Valenzuela-Vallejo L，Chrysafi P，Kouvari M，et al. Circulating hormones in biopsy-proven steatotic liver disease and steatohepatitis：a multicenter observational study［J］. Metabolism，2023，148（1）：155694.
［24］ Zhang I W，Curto A，López-Vicario C，et al. Mitochondrial dysfunction governs immunometabolism in leukocytes of patients with acute-on-chronic liver failure［J］. J Hepatol，2022，76（1）：93-106.

收稿日期：2025-06-17

薛百钊，李晓娜，张金金，等. 肝硬化患者血清NOX2、Tim-3、GDF15水平与病情严重程度和预后的关系［J/CD］. 中国肝脏病杂志（电子版），2026，18（3）：76-82.