

引用本文:孙玉,南照林,张彦敏,等.血清半乳糖凝聚素-3、 α -klotho表达与代谢相关脂肪性肝病糖脂水平及预后的关系[J].安徽医药,2024,28(2):357-361.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.02.032.

◇临床医学◇



血清半乳糖凝聚素-3、 α -klotho表达与代谢相关脂肪性肝病糖脂水平及预后的关系

孙玉,南照林,张彦敏,秦维

作者单位:保定市人民医院肝病科,河北 保定 071000

基金项目:保定市科技计划项目(2141ZF286)

摘要 目的 探讨半乳糖凝聚素-3(Gal-3)、 α -klotho在代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)病人血清中的表达情况,并分析其与糖脂水平和预后的关系。**方法** 选取2020年12月至2021年12月来保定市人民医院就诊并确诊为MAFLD病人112例为研究对象,根据非酒精性脂肪性肝病肝纤维化评分(NAFLDFS)将病人分为肝纤维化危险组($n=46$)、无肝纤维化组($n=66$),同时选取50例健康者为对照组。收集研究对象一般资料,采用酶联免疫吸附法对血清中 α -klotho、Gal-3表达水平进行检测,Pearson法分析 α -klotho、Gal-3表达的相关性,及两者分别与糖脂代谢指标的相关性;受试者操作特征(ROC)曲线分析血清 α -klotho、Gal-3水平对MAFLD病人预后的预测价值。**结果** MAFLD病人血清中 α -klotho表达水平低于对照组(268.15 ± 82.13)ng/L,Gal-3表达水平高于对照组(1.48 ± 0.47) μ g/L,其中肝纤维化危险组病人血清中 α -klotho表达水平低于无肝纤维化组[(140.49 ± 45.16)ng/L比(215.51 ± 70.33)ng/L],Gal-3表达水平高于无肝纤维化组[(2.26 ± 0.50) μ g/L比(1.96 ± 0.33) μ g/L]($P<0.05$);预后不良的MAFLD病人血清中 α -klotho表达水平低于预后良好病人,Gal-3高于预后良好病人,均差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson法分析结果显示,MAFLD病人血清中 α -klotho、Gal-3表达呈显著负相关($r=-0.49$, $P<0.05$);MAFLD病人血清中 α -klotho表达与空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗(HOMA-IR)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、天冬氨酸转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、谷氨酰转肽酶(GGT)表达呈负相关,与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、血小板(PLT)、血清白蛋白(Alb)表达呈正相关($P<0.05$);Gal-3表达与FBG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-c、AST、ALT、GGT表达呈正相关,与HDL-c、PLT、Alb表达呈负相关($P<0.05$)。ROC曲线结果显示,血清 α -klotho、Gal-3水平评估预后不良病人的曲线下面积(AUC)分别为0.83、0.84,对应的灵敏度分别为86.84%、80.90%,特异度分别为66.22%、82.02%;二者联合评估的AUC为0.93,灵敏度为86.84%,特异度为89.19%。**结论** MAFLD病人血清中 α -klotho表达降低,Gal-3表达升高,二者表达与糖脂水平和病人预后密切相关。

关键词 代谢相关脂肪性肝病; 非酒精性脂肪性肝病; α -klotho; 半乳糖凝聚素-3; 糖脂水平; 预后

Correlation of serum Gal-3 and α -klotho expressions with glucose and lipid levels and prognosis in patients with metabolic-related fatty liver disease

SUN Yu,NAN Zhaolin,ZHANG Yanmin,QIN Wei

Author Affiliation:Department of Hepatology,The People's Hospital of Baoding,Baoding,Hebei 071000,China

Abstract Objective To investigate the expressions of galectin-3 (Gal-3) and α -klotho in serum of patients with metabolically-associated fatty liver disease (MAFLD), and to analyze their relationship with glycolipid levels and prognosis.**Methods** A total of 112 patients who came to the People's Hospital of Baoding and were diagnosed with MAFLD from December 2020 to December 2021 were collected as the research objects. According to the non-alcoholic fatty liver disease liver fibrosis score (NAFLDFS), the patients were grouped into liver fibrosis risk group ($n=46$ cases) and no liver fibrosis group ($n=66$ cases), and 50 healthy subjects were regarded as control group. The general information about the research subjects were collected, the expression levels of α -klotho and Gal-3 in serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, Pearson method was used to analyze the correlation of α -klotho and Gal-3 expression, and their correlation with glucose and lipid metabolism indexes, respectively; receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum α -klotho and Gal-3 levels in the prognosis of MAFLD patients.**Results** The expression level of α -klotho in serum of MAFLD patients was lower than that of the control group(268.15 ± 82.13)ng/L, and the expression level of Gal-3 was higher than that of the control group(1.48 ± 0.47) μ g/L, among them, the expression level of α -klotho in serum of patients with hepatic fibrosis risk group was lower than that of non-hepatic fibrosis group[(140.49 ± 45.16)ng/L vs. (215.51 ± 70.33)ng/L], and the expression level of Gal-3 was higher than that in the non-hepatic fibrosis group[(2.26 ± 0.50) μ g/L vs. (1.96 ± 0.33) μ g/L] ($P<0.05$); the expression level of α -klotho in serum of MAFLD patients with poor prognosis was lower than that of patients with good prognosis, and Gal-

3 was higher than that of patients with good prognosis ($P<0.05$). The results of Pearson's method analysis showed that the expressions of α -klotho and Gal-3 in serum of MAFLD patients were greatly negatively correlated ($r=-0.49$, $P<0.05$); the expression of α -Klotho was negatively correlated with the expression of FBG, FINS, HOMA-IR, TC, TG, LDL-C, AST, ALT and GGT, but positively correlated with the expression of HDL-C, PLT and Alb in serum of MAFLD patients ($P<0.05$). Gal-3 expression was positively correlated with FBG, FINS, HOMA-IR, TC, TG, LDL-C, AST, ALT and GGT, and negatively correlated with HDL-C, PLT and Alb ($P<0.05$). The results of the ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of serum α -klotho and Gal-3 levels in evaluating patients with poor prognosis was 0.83 and 0.84, respectively, with corresponding sensitivity of 86.84% and 80.90%, and specificity of 66.22% and 82.02%, respectively; the AUC of the combined assessment was 0.930, the sensitivity was 86.84%, and the specificity was 89.19%. **Conclusion** The expression of α -klotho in serum of MAFLD patients is decreased, and the expression of Gal-3 is increased, and the expressions of the two are closely related to the level of glycolipid and the prognosis of patients.

Keywords Metabolism-associated fatty liver disease; Non-alcoholic fatty liver disease; α -klotho; Galectin-3; Glycolipid level; Prognosis

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是全球慢性肝病的主要原因,其发展机制复杂、影响因素众多,2020年正式更名为代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)^[1]。MAFLD的病理范围很广,包括没有肝损伤的单纯性脂肪变性、伴有或不伴有可导致肝癌晚期纤维化和肝硬化的非酒精性脂肪性肝炎^[2]。由于其多变的病理特点,很难确定与MAFLD病人预后不良相关的影响因素^[3]。 α -klotho是一种多功能蛋白,主要由肾脏分泌,在抗氧化应激,调节自噬,促进能量代谢,抑制炎症反应等方面发挥重要作用^[4]。半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3)是一种纤维化蛋白,研究表明Gal-3在代谢性疾病中发挥着重要的作用,如非酒精脂肪性肝炎、糖尿病等^[5-6]。

为进一步确定两种因子在MAFLD病人血清中的表达情况及与糖脂代谢、预后的相关性,本研究检测并分析了 α -klotho、Gal-3在MAFLD病人血清中的表达情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年12月至2021年12月来保定市人民医院就诊并确诊为MAFLD病人112例为研究对象,根据非酒精性脂肪性肝病肝纤维化评分(NAFLD fibrosis score, NAFLDFS)将病人分为肝纤维化危险组($n=46$),其中男25例,女21例,年龄(46.33 ± 11.62)岁。无肝纤维化组($n=66$)其中男36例,女30例,年龄(45.66 ± 9.65)岁。

纳入标准:(1)符合亚太肝病研究学会代谢相关脂肪性肝病临床诊疗指南(2020版)中MAFLD的诊断标准^[7];(2)病人年龄范围为20~60岁。

排除标准:(1)合并严重心脑血管疾病、严重肾功能不全、感染性疾病、血液系统疾病、免疫系统疾病、恶性肿瘤病人;(2)精神障碍、智力障碍者;(3)哺乳期、妊娠期妇女或近期准备妊娠者;(4)依从性

差者;(5)不稳定糖尿病、近3个月内应用过节食减肥治疗、近1个月内使用过降脂、降糖或降压药物者。按照年龄、性别随机分层选取50例健康者为对照组,其中男30例,女20例,年龄(44.24 ± 10.35)岁。肝纤维化危险组、无肝纤维化组、对照组性别构成比、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,并获得所有受试者的书面同意。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 病人于治疗前,对照组于体检当日抽取5 mL空腹静脉血,并于治疗6个月后采集病人空腹静脉血5 mL。采用3 000 r/min离心处理15 min,取上层血清置于 -80°C 条件下保存备用。

1.2.2 酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中 α -klotho、Gal-3水平 ELISA法检测 α -klotho、Gal-3表达水平。试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司,并严格根据制造商的实验说明书进行检测。

1.2.3 肝纤维化程度评估及预后评估 肝纤维化程度评估:使用NAFLDFS, $\text{NAFLDFS} = -1.675 + 0.037 \times \text{年龄(岁)} + 0.094 \times \text{身体质量指数(BMI)} (\text{kg}/\text{m}^2) + 1.13 \times \text{糖尿病(是=1,否=0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT} - 0.013 \times \text{血小板} (\times 10^9/\text{L}) - 0.66 \times \text{白蛋白} (\text{g}/\text{dL})$; $\text{NAFLDFS} < -1.455$ 为无肝纤维化, ≥ -1.455 为肝纤维化危险^[8]。

进行基础治疗6个月之后(均采用相同药物治疗方案,服用脂肪肝颗粒),采用NAFLDFS评估病人预后情况,NAFLDFS评分 <0.676 ,为肝纤维化程度较轻,纳入预后良好组($n=74$);NAFLDFS评分 ≥ 0.676 ,为肝纤维化程度较严重,纳入预后不良组($n=38$)^[9]。

1.2.4 观察指标 收集所有研究对象临床一般资料,包括性别、年龄,检测病人BMI、空腹血糖(fasting plasma glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、胰岛素抵抗(HOMA-IR)、总胆固醇(total

choles terol, TC)、三酰甘油(riacylglycerol, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-c)天冬氨酸转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、血小板(platelets, PLT)、血清白蛋白(albumin, Alb)等生化指标。HOMA-IR 计算公式为FBG×FINS/22.5。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组定量数据比较采用 t 检验,多组数据之间比较利用单因素方差分析,组间进一步两两比较采用SNK- q 检验;计数资料采用例(%)表示,进行 χ^2 检验;采用Pearson法分析 α -klotho、Gal-3表达的相关性,及两者分别与糖脂代谢指标的相关性。采用受试者操作特征(ROC)曲线评估 α -klotho、Gal-3对MAFLD病人预后不良的预测能力,确定 α -klotho、Gal-3评估MAFLD病人预后不良的灵敏度和特异度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 与对照组相比,肝纤维化危险组与无肝纤维化组MAFLD病人FBG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-c、AST、ALT、GGT水平升高,HDL-c、PLT、Alb水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与无肝纤维化组,肝纤维化危险组病人GGT、FBG、FINS、AST、ALT水平升高,PLT、Alb水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 代谢相关脂肪性肝病112例及健康者50例一般资料比较

一般资料	对照组($n=50$)	无肝纤维化组($n=66$)	肝纤维化危险组($n=46$)	$F(\chi^2)$ 值	P 值
性别(男/女)/例	30/20	36/30	25/21	(0.08)	0.772
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	44.24±10.35	45.66±9.65	46.33±11.62	0.51	0.601
BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.41±3.40	26.59±4.11	27.22±4.35	2.60	0.077
FBG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.31±0.48	5.39±0.92 ^①	6.41±1.03 ^{①②}	73.80	<0.001
FINS/(U/L, $\bar{x} \pm s$)	5.91±0.86	6.49±0.97 ^①	7.21±1.01 ^{①②}	22.50	<0.001
HOMA-IR/ $\bar{x} \pm s$	1.63±0.15	2.28±0.29	2.35±0.31 ^{①②}	117.19	<0.001
TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.34±0.36	5.21±0.91	5.35±1.03 ^{①②}	22.30	<0.001
TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.56±0.42	2.57±0.81	2.61±0.83 ^{①②}	35.23	<0.001
HDL-c/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.21±0.35	0.71±0.19	0.68±0.17 ^{①②}	74.95	<0.001
LDL-c/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.72±0.51	4.06±0.91	4.27±1.03 ^{①②}	49.74	<0.001
AST/(U/L, $\bar{x} \pm s$)	27.99±4.63	50.48±5.51 ^①	61.45±5.62 ^{①②}	508.89	<0.001
ALT/(U/L, $\bar{x} \pm s$)	28.75±6.37	71.99±10.33 ^①	93.75±10.13 ^{①②}	627.83	<0.001
GGT/(U/L, $\bar{x} \pm s$)	31.52±8.76	41.05±10.22 ^①	97.73±22.33 ^{①②}	299.55	<0.001
PLT/(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	249.66±78.65	222.53±72.35 ^①	163.55±54.13 ^{①②}	19.02	<0.001
Alb/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	46.47±2.35	39.06±4.87 ^①	31.32±5.38 ^{①②}	140.38	<0.001

注: BMI为身体质量指数, FBG为空腹血糖, FINS为空腹胰岛素, HOMA-IR为胰岛素抵抗, TC为总胆固醇, TG为三酰甘油, HDL-c为高密度脂蛋白胆固醇, LDL-c为低密度脂蛋白胆固醇, AST为天冬氨酸转氨酶, ALT为谷丙转氨酶, GGT为谷氨酰转肽酶, PLT为血小板, Alb为血清白蛋白。

①与对照组相比, $P<0.05$ 。②与无肝纤维化组相比, $P<0.05$ 。

2.2 各组MAFLD病人血清中 α -klotho、Gal-3表达水平比较 MAFLD病人血清中 α -klotho表达水平低于对照组, 其中肝纤维化危险组病人血清中 α -klotho表达水平低于无肝纤维化组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。MAFLD病人血清中Gal-3表达水平高于对照组, 其中肝纤维化危险组病人血清中Gal-3表达水平高于无肝纤维化组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 代谢相关脂肪性肝病112例及健康者50例血清中 α -klotho、Gal-3表达水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	α -klotho/(ng/L)	Gal-3/(μ g/L)
对照组	50	268.15±82.13	1.48±0.47
无肝纤维化组	66	215.51±70.33 ^①	1.96±0.33 ^①
肝纤维化危险组	46	140.49±45.16 ^{①②}	2.26±0.50 ^{①②}
F 值		42.04	40.95
P 值		<0.001	<0.001

注: Gal-3为半乳糖凝集素-3。
①与对照组相比, $P<0.05$ 。②与无肝纤维化组相比, $P<0.05$ 。

2.3 代谢相关脂肪性肝病治疗前后 α -klotho、Gal-3表达水平及NAFLDFS评分比较 肝纤维化危险组和无肝纤维化组病人治疗前后血清中Gal-3、 α -klotho水平及NAFLDFS评分比较, 均差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 代谢相关脂肪性肝病不同预后病人 α -klotho、Gal-3表达水平比较 预后不良病人血清中Gal-3水平高于预后良好病人, α -klotho水平低于预后良好病人, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表3 代谢相关脂肪性肝病治疗前后α-klotho、Gal-3表达水平及NAFLDFS评分比较/ $\bar{x}\pm s$

组别	例数	α-klotho/ (ng/L)	Gal-3/ (μg/L)	NAFLDFS/ 分
肝纤维化危险组	46			
治疗前		140.49±45.16	2.26±0.50	1.94±0.05
治疗后		205.39±60.21	1.86±0.39	0.78±0.13
<i>t</i> 值		5.848	4.278	56.485
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001
无肝纤维化组	66			
治疗前		215.51±70.33	1.96±0.33	-1.81±0.38
治疗后		259.44±80.57	1.55±0.28	-3.01±0.97
<i>t</i> 值		3.337	7.696	9.358
<i>P</i> 值		0.001	<0.001	<0.001

注:Gal-3为半乳糖凝集素-3。

表4 代谢相关脂肪性肝病不同预后病人血清中α-klotho、Gal-3表达水平比较/ $\bar{x}\pm s$

组别	例数	α-klotho/(ng/L)	Gal-3/(μg/L)
预后不良组	38	135.89±45.67	2.31±0.51
预后良好组	74	209.78±67.33	1.97±0.35
<i>t</i> 值		6.08	4.15
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:Gal-3为半乳糖凝集素-3。

2.5 MAFLD病人血清中α-klotho、Gal-3表达的相关性分析 相关分析结果显示,MAFLD病人血清中α-klotho、Gal-3表达呈显著负相关($r=-0.49$, $P<0.05$)。

2.6 血清中α-klotho、Gal-3表达与糖脂代谢指标的相关性分析 Pearson法分析结果显示,MAFLD病人血清中α-klotho表达与FBG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-c、AST、ALT、GGT表达呈负相关,与HDL-c、PLT、Alb表达呈正相关($P<0.05$)。Gal-3表达与FBG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-c、AST、ALT、GGT表达呈正相关,与HDL-c、PLT、Alb表达呈负相关($P<0.05$)。见表5。

2.7 α-klotho、Gal-3水平预测MAFLD病人预后的ROC分析 ROC曲线结果显示,血清α-klotho、Gal-3水平评估预后不良病人的曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)分别为0.83, 95%CI: (0.75, 0.89); 0.84, 95%CI: (0.75, 0.90), 对应的灵敏度分别为86.84%、80.90%, 特异度分别为66.22%、82.02%。血清α-klotho、Gal-3水平联合评估预后不良病人的AUC为0.93, 95%CI: (0.87, 0.97), 灵敏度为86.84%, 特异度为89.19%。

3 讨论

最近,MAFLD正成为最常见的肝病,影响全球约25%的人口^[10]。其发病率会随着年龄的增长而

表5 血清中α-klotho、Gal-3表达与糖脂代谢指标的相关性分析

指标	α-klotho		Gal-3	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
FBG	-0.40	<0.001	0.34	<0.001
FINS	-0.42	<0.001	0.32	<0.001
HOMA-IR	-0.39	<0.001	0.33	<0.001
TC	-0.41	<0.001	0.33	<0.001
TG	-0.41	<0.001	0.32	<0.001
HDL-c	0.40	<0.001	-0.31	<0.001
LDL-c	-0.39	<0.001	0.33	<0.001
AST	-0.49	<0.001	0.34	<0.001
ALT	-0.38	<0.001	0.28	0.003
GGT	-0.35	<0.001	0.27	0.004
PLT	0.46	<0.001	-0.39	<0.001
Alb	0.37	<0.001	-0.31	0.001

注:Gal-3为半乳糖凝集素-3,FBG为空腹血糖,FINS为空腹胰岛素,HOMA-IR为胰岛素抵抗,TC为总胆固醇,TG为三酰甘油,HDL-c为高密度脂蛋白胆固醇,LDL-c为低密度脂蛋白胆固醇,AST为天冬氨酸转氨酶,ALT为谷丙转氨酶,GGT为谷氨酰转肽酶,PLT为血小板,Alb为血清白蛋白。

增加,如果不加以治疗,会发展为非酒精性脂肪性肝炎,大约20%的非酒精性脂肪性肝炎病人会进展为纤维化。大约20%的纤维化病人会发展为肝硬化,这最终会导致肝脏失代偿,并可能增加患肝细胞癌的风险^[11-12]。大部分病人在经过治疗后会预后较好,但因为该疾病的发病机制及发病原因较为复杂,仍然有部分病人存在预后不良,严重影响人们的生活质量^[13]。因此,寻找可靠的分子生物标志物来评估MAFLD病人预后迫在眉睫。

Gal-3是一种β-半乳糖苷结合蛋白,是14种哺乳动物凝集素家族碳水化合物结合蛋白之一,它在包括细胞黏附和生长在内的多种生物过程中发挥作用。有大量关于Gal-3在许多疾病中的文献,包括纤维化疾病、心血管疾病、心力衰竭、神经退行性疾病和各种癌症^[14-15]。研究表明在健康的肝脏中,只有巨噬细胞和胆管细胞表达Gal-3,而在肝硬化病人中,肝细胞是这种蛋白的主要来源^[16]。此外何婷等^[17]研究表明Gal-3参与糖代谢异常的发生,其作用对肥胖、糖尿病、血脂异常等疾病的防治提供了新线索。在本研究中MAFLD病人血清中Gal-3表达水平高于健康者,且随着MAFLD病人肝纤维化的发生而升高。预后不良病人血清中Gal-3水平高于预后良好病人,提示Gal-3表达升高与MAFLD疾病的发生发展密切相关,可能预示MAFLD病情越严重以及预后不良。与健康者相比,MAFLD病人血清中FBG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-c、AST、ALT、GGT表达水平均升高,HDL-c、PLT、Alb表达水平均

降低,这与王艳等^[18]研究结果相一致。相关性分析显示 Gal-3 在 MAFLD 病人血清中的表达与 FBG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-c、AST、ALT、GGT 表达呈正相关,与 HDL-c、PLT、Alb 表达呈负相关,表明 MAFLD 病人肝脏糖脂代谢均发生异常,可能通过破坏机体代谢平衡参与疾病发展进程。本研究发现,血清 Gal-3 水平评估预后不良病人的 AUC 为 0.84,对应的灵敏度为 80.90%,特异度为 82.02%。提示 Gal-3 水平在 MAFLD 病人预后判断中有一定价值,对病人制定适宜的治疗方案具有重要意义。

Klotho 基因家族,包括 α -、 β -和 γ -Klotho,在调节人类衰老和与年龄相关的疾病发展中发挥着关键作用^[19]。其中 α -Klotho 蛋白是一种 130 kDa 的单跨膜蛋白,其表达已在肾脏和甲状旁腺中得到证实^[20]。聂礼强等^[21]研究表明 α -Klotho 可能通过引起糖脂代谢紊乱等导致肾脏炎症反应参与 2 型糖尿病肾病的病情进展。在本研究中 MAFLD 病人血清中 α -klotho 表达水平低于健康者,且随着肝纤维化以及预后不良的发生而逐渐降低,进一步通过相关性研究发现 α -klotho 与 Gal-3 表达呈负相关,提示 α -klotho 与 Gal-3 之间可能存在负反馈调节机制,共同参与 MAFLD 的发生、发展过程。此外 α -klotho 与糖脂代谢指标均存在相关性,表明 α -klotho 表达与糖脂水平密切相关,提示可通过调节病人血清中 α -klotho 表达水平,控制病人体内糖脂代谢水平,并进一步改善病人预后。进一步研究发现,血清 α -klotho 水平评估预后不良病人的 AUC 为 0.83,对应的灵敏度为 86.84%,特异度为 66.22%。血清 α -klotho、Gal-3 水平联合评估的 AUC 为 0.93,灵敏度为 86.84%,特异度为 89.19%,提示 α -klotho、Gal-3 二者联合应用于 MAFLD 病人预后评估的临床价值优于单一指标。

综上所述, α -klotho 在 MAFLD 病人血清中表达降低, Gal-3 表达升高,二者与 MAFLD 病人糖脂水平和预后密切相关,可为 MAFLD 疾病进展和预后评估提供参考依据, α -klotho、Gal-3 可能是一种新型的 MAFLD 血清生物标志物,具有重要的临床意义。但本研究尚未探讨其中的作用机制,未来将进一步揭示 α -klotho、Gal-3 在 MAFLD 中的具体机制。

参考文献

- [1] SMIRNE C, MULAS V, BARBAGLIA MN, et al. Periostin circulating levels and genetic variants in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Diagnostics* (Basel), 2020, 10(12): 1003.
- [2] ORAL A, SAHIN T, TURKER F, et al. Relationship between serum uric acid levels and nonalcoholic fatty liver disease in non-obese patients[J]. *Medicina* (Kaunas), 2019, 55(9): 600.

- [3] HAN MH, LEE JH, KIM G, et al. Expression of the long noncoding rna gas5 correlates with liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Genes* (Basel), 2020, 11(5): 545.
- [4] 李苗,李宝新,李秉哲,等. T2DM 合并高血压患者血清 NEP 和 α -klotho 蛋白水平及影响因素分析[J]. *重庆医学*, 2021, 50(10): 1658-1662.
- [5] DEL TURCO S, DE SIMONE P, GHINOLFI D, et al. Comparison between galectin-3 and YKL-40 levels for the assessment of liver fibrosis in cirrhotic patients[J]. *Arab J Gastroenterol*, 2021, 22(3): 187-192.
- [6] 王灿,蒋建东,王爱平,等. Galectin-3 与代谢和心血管疾病的关系研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(5): 896-900.
- [7] 施漪雯,肖倩倩,范建高. 亚太肝脏研究协会代谢相关脂肪性肝病临床诊疗指南简介[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(11): 915-917.
- [8] 李盼盼,符健. 血清 CK-18、PTX3、NLRP3 在非酒精性脂肪性肝病中的表达及其与肝纤维化的关系[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2021, 30(6): 676-681.
- [9] 郭郁郁,隋春华,罗清琼,等. 非酒精性脂肪性肝病合并 2 型糖尿病患者血糖动态波动水平及其对预后的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(11): 1173-1175.
- [10] SAMJI NS, SNELL PD, SINGAL AK, et al. Racial disparities in diagnosis and prognosis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Liver Dis* (Hoboken), 2020, 16(2): 66-72.
- [11] KHALIFA O, ERRAFI K, AL-AKL NS, et al. Noncoding RNAs in nonalcoholic fatty liver disease: potential diagnosis and prognosis biomarkers[J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 8822859. DOI: 10.1155/2020/8822859.
- [12] ALQAHTANI SA, SCHATTENBERG JM. Nonalcoholic fatty liver disease: use of diagnostic biomarkers and modalities in clinical practice[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2021, 21(10): 1065-1078.
- [13] 杨勇,李海苹. 血清铁蛋白、尿酸表达与非酒精性脂肪肝患者预后的相关性[J]. *临床医学工程*, 2022, 29(3): 431-432.
- [14] SOCCIO RE. Galectin-3 in NAFLD: therapeutic target or noncausal biomarker[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(9): 3773-3774.
- [15] SCIACCHITANO S, LAVRA L, MORGANTE A, et al. Galectin-3: one molecule for an alphabet of diseases, from A to Z[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 379.
- [16] ATTAR AAL, ANTARAMIAN A, NOUREDIN M. Review of galectin-3 inhibitors in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14(4): 457-464.
- [17] 何婷,刘云涛,江攀,等. 超重、肥胖、2 型糖尿病患者血清 Gal-3 水平及利拉鲁肽的干预作用[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(6): 1319-1323.
- [18] 王艳,邓卫平,李瑞明. 血清外泌体 LncRNA NEAT1 在非酒精性脂肪性肝病肝纤维化中的诊断价值[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2021, 31(10): 933-938.
- [19] MA ZX, LI J, JIANG H, et al. Expression of α -klotho is downregulated and associated with oxidative stress in the lens in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Curr Eye Res*, 2021, 46(4): 482-489.
- [20] 黄梦兰. α -Klotho 在慢性肾脏病中的研究进展[J]. *海南医学*, 2022, 33(5): 630-633.
- [21] 聂礼强,臧建华,周立新,等. 2 型糖尿病肾病患者血清 GDF-15、sV-CAM-1、YKL-40、 α -klotho 蛋白水平与糖脂代谢、胰岛素抵抗及肾功能的相关性分析[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(14): 2703-2707.

(收稿日期:2022-06-21,修回日期:2022-08-10)