

血清细胞因子变化在急性肝衰竭患者临床转归的预测价值和研究进展

高家倩, 李钺[▲]

重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆市 401336

摘要: 急性肝衰竭病情凶险、病死率高, 免疫失衡在其发病机制中起重要作用。本文总结了急性肝衰竭相关细胞因子变化特征及其在预后评估中的研究进展。急性肝衰竭进程中, 促炎因子(肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6、白细胞介素1 β 等)、趋化因子(白细胞介素8、CXC基序趋化因子配体14等)及抗炎因子(白细胞介素10、转化生长因子 β 等)共同构成复杂调控网络, 参与肝内炎症放大、免疫麻痹及再生修复。白细胞介素10、白细胞介素8、白细胞介素4、CXC基序趋化因子配体14等因子水平升高可能与患者短期不良结局相关, 具有潜在预后预测价值。然而采样时点差异、检测标准不统一及混杂因素干扰等挑战限制了其临床转化。未来需推进多中心标准化研究、结合多组学与人工智能技术, 建立精准预后模型。

关键词: 肝衰竭; 细胞因子; 急性肝衰竭; 预后评估; 免疫失衡

中图分类号: R575.3

引言: 急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)是肝病领域最具有挑战性的综合征之一。虽然不同病因所致ALF在起始损伤环节上存在差异, 但炎症反应失控和免疫调节紊乱通常贯穿疾病进展过程, 并在肝细胞持续损伤、坏死扩展及损伤后修复失衡中发挥重要作用。近年来细胞因子在ALF免疫病理过程中的作用逐渐受到关注。ALF患者外周血及肝内可出现多种细胞因子异常升高, 参与炎症放大、免疫调节、细胞死亡及再生修复等过程。本文梳理了ALF中代表性细胞因子的变化特征及预后评估价值, 以期理解ALF免疫病理机制及临床风险分层提供参考。

1 急性肝衰竭的定义、病因

急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)是由多种病因引起的肝细胞大面积的坏死和(或)严重的肝功能障碍, 表现为肝脏合成、解毒、代谢和生物转化等功能严重受损, 导致患者短期内出现以凝血功能障碍、黄疸、肝性脑病为主要表现的临床综合征^[1]。ALF病因主要包括病毒性肝炎、药物性肝损伤、自身免疫性肝病等, 并存在地域及年龄差异。欧美地区以对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)相关药物性肝损伤为主, 亚太地区则以病毒性肝炎尤其乙型肝炎多见, 儿童患者中代谢性肝病相关ALF亦需关注^{[2][3]}。

2 急性肝衰竭相关的免疫机制及细胞因子变化

ALF的发生和发展与系统性炎症反应和免疫功能紊乱密切相关。原发性肝损伤及继发性肝损伤是ALF两个重要的机制。原发性肝损伤指各种致病因素直接或间接地诱导肝细胞凋亡或坏死。这些致病因素也能导致肝内巨噬细胞系统即库普弗细胞(Kupffer cells, KCs)活化, 使其产生多种炎症介质导致免疫细胞(单核细胞、中性粒细胞等)向肝脏募集, 这些免疫细胞通过损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)和病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)进一步激活并驱动肝细胞发生大量坏死, 这被称为继发性肝损伤^[1]。受损和坏死的肝细胞会释放DAMPs, 引起多种免疫细胞激活并产生各种细胞因子, 包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)和白细胞介素8(interleukin-8, IL-8)等。这些细胞因子在放大肝脏损伤中起着重要作用^{[1][4]}。细胞因子是一类具有广泛生物学活性的小分子可溶性蛋白, 主要通过结合相应受体参与免疫调节、炎症应答及组织修复等过程^[5]。根据细胞因子在ALF炎症中的主要作用, 本综述中将其功能性地概括为促炎因子、趋化因子和抗炎/免疫调节因子三类^[6]。

2.1 促炎因子

在ALF的早期, 肝细胞坏死时释放的DAMPs可激活KCs等免疫细胞, 导致IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等多种促炎因子显著升高^[1]。这些因子共同参与ALF早期炎症级联放大、细胞死亡信号增强及后续免疫细胞募集过程。

IL-6是一种兼具了促炎和免疫调节作用的多效性炎症因子。IL-6可通过白细胞介素6受体(interleukin-6 receptor, IL-6R)/糖蛋白130(glycoprotein 130, gp130)复合物激活Janus激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导及转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路, 促进STAT3磷酸化及核转位来参与急性期反应、炎症相关基因表达调控过程^{[1][7]}。急性肝损伤的研究揭示了IL-6在不同病程阶段可能具有促炎和修复调节双重作用。IL-6早期升高可反映肝内炎症负荷和急性期反应, 而在炎症消退及再生修复阶段, IL-6/STAT3信号可能参与肝细胞存活、组织修复和再生调控过程^[8]。这提示ALF中IL-6水平的预后解释可能亦需结合病程阶段, 不能仅以单一时间点升高判断其作用方向。

与IL-6的双重调节作用不同, TNF- α 更突出炎症放大和死亡受体相关损伤。在ALF患者血清中TNF- α 水平也明显升高^[9], 并与急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)及无移植生存下降相关^[10]。机制研究提示TNF- α 与肿瘤坏死因子受体1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)结合后, TNF受体相关死亡域蛋白、受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1, RIPK1)、TNF受体相关因子2等分子可通过形成膜近端信号复合体, 而进一步激活核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)及丝裂原活化蛋白激酶相关信号通路。当细胞保护信号受抑制或者死亡信号占优势时, 可通过RIPK1去泛素化以及死亡诱导复合体形成进一步诱导肝细胞发生半胱天冬酶依赖性凋亡, 在特定病理条件下TNF相关信号还可能参与坏死性凋亡^[11]。ALF的动物研究进一步表明抑制RIPK1可减轻TNF- α 相关肝细胞凋亡和炎症性肝损伤^[12]。这提示TNF- α 可作为评估炎症损伤程度及潜在靶向干预方向的辅助指标。

IL-1 β 相关信号则主要连接炎症小体激活与炎症性细胞死亡。DAMPs和PAMPs可激活NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)炎症小体, 促进半胱天冬酶-1(caspase-1)活化及IL-1 β 成熟释放, 从而加重肝内炎症反应和细胞死亡^[13]。在APAP相关性肝损伤模型中, NLRP3炎症小体和焦亡相关蛋白上调与肝细胞损伤密切相关, 抑制NLRP3或焦亡通路可减轻肝损伤^[14]。目前IL-1 β 主要体现炎症小体激活和焦亡相关损伤的机制价值, 其独立临床预测作用仍需进一步验证。

IL-6、TNF- α 及IL-1 β 主要参与ALF早期炎症放大和细胞死亡相关损伤。然而炎症反应的持续发展还依赖炎症细胞向肝内募集和效应损伤放大, 趋化因子及其介导的中性粒细胞反应同样是ALF进展中的重要环节。

通讯作者: 李钺, 电子邮箱: liyue7244@sina.com

2.2 趋化因子

趋化因子在 ALF 中主要起到炎症细胞募集及放大肝内炎症的作用。IL-8 是中性粒细胞趋化和活化的重要趋化因子，其可促进中性粒细胞定向迁移，并增强其黏附、脱颗粒、活性氧（reactive oxygen species, ROS）释放^{[15][16]}。ALF 患者中 IL-8 可显著升高，并与肝性脑病进展或短期不良结局相关^[9]。中性粒细胞胞外陷阱（neutrophil extracellular traps, NETs）是中性粒细胞介导炎症损伤的重要效应形式。既往研究表明，ALF 患者血浆髓过氧化物酶-DNA 复合物等 NETs 标志物升高，且在死亡或需紧急肝移植患者中的水平更高，提示 NETs 形成可能与疾病进展和不良预后相关^[17]。在 APAP 相关急性肝损伤/ALF 模型中，NETs 可通过黑色素瘤缺失因子 2 相关炎症小体通路、炎症因子释放及多种程序性细胞死亡形式促进肝损伤，阻断 NETs 形成或促进 NETs 降解可减轻实验性肝损伤^[18]。研究提示，在特定炎症或损伤背景下 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等因子也可促进 NETs 的形成^[19]，但 ALF 病程中是否存在类似机制仍需验证。

CXC 基序趋化因子配体 14（CXC motif chemokine ligand 14, CXCL14）是近年来在 APAP 相关肝损伤/ALF 中受到关注的趋化因子。坏死灶周围的部分肝细胞可产生并持续分泌 CXCL14，持续升高的 CXCL14 可能通过促进肝损伤延续并延迟肝再生修复参与 APAP 相关 ALF 进展^[20]。在 APAP 相关 ALF 的临床研究中发现了患者血浆 CXCL14 水平在非存活者中显著高于存活者，且较丙氨酸氨基转移酶对不良结局具有更好的早期判别能力^[21]。但目前 CXCL14 相关研究主要集中于 APAP-ALF，其作为独立预后标志物的价值及在其他病因 ALF 中的适用性仍需验证。

总体而言，IL-8 和 CXCL14 升高可能分别提示中性粒细胞效应损伤及 APAP 相关 ALF 肝损伤延续，其预后价值更多体现在继发性免疫损伤。

2.3 抗炎因子/免疫调节因子

随着促炎因子大量释放的同时抗炎系统也会被激活，表现出白细胞介素 10（interleukin-10, IL-10）、转化生长因子 β （transforming growth factor-beta, TGF- β ）、白细胞介素 4（interleukin-4, IL-4）等抗炎或免疫调节性因子升高^[22]。一项早期的研究认为 IL-10 可能是 ALF 患者不良预后的独立预测因子，其入院水平及其早期动态变化对不良结局具有很高的预测价值，甚至可能优于部分临床评分系统^[23]。但后续关于 IL-10 与 ALF 患者预后相关性的研究相对缺乏。血清 IL-10 高水平状态可能反映 ALF 患者存在代偿性抗炎反应综合征，并且可能影响组织修复^[24]。与 IL-10 主要反映免疫抑制状态不同，TGF- β 更多参与损伤后修复调节。现有的相关机制及早期动物研究提示 TGF- β 信号可能通过抑制肝再生、促进神经炎症及肝性脑病进展等机制参与 ALF 不良转归^{[25][26]}。而 IL-4 是一种免疫调节性细胞因子，ALF 患者血清中 IL-4 的水平明显升高并且与短期不良结局有显著相关性^[9]。上述细胞因子的升高可能反映 ALF 病程中抗炎反应增强、免疫调节失衡及修复受阻状态，其致病作用及临床转归预测价值仍需验证。

2.4 细胞因子网络介导的继发性免疫损伤链条

ALF 中细胞因子并非孤立发挥作用，而是贯穿“原发性肝细胞损伤—DAMPs/PAMPs 释放—固有免疫细胞活化—细胞因子与趋化因子释放—NETs/焦亡相关损伤—继发性肝损伤放大—不良临床转归”的连续过程，见图 1。

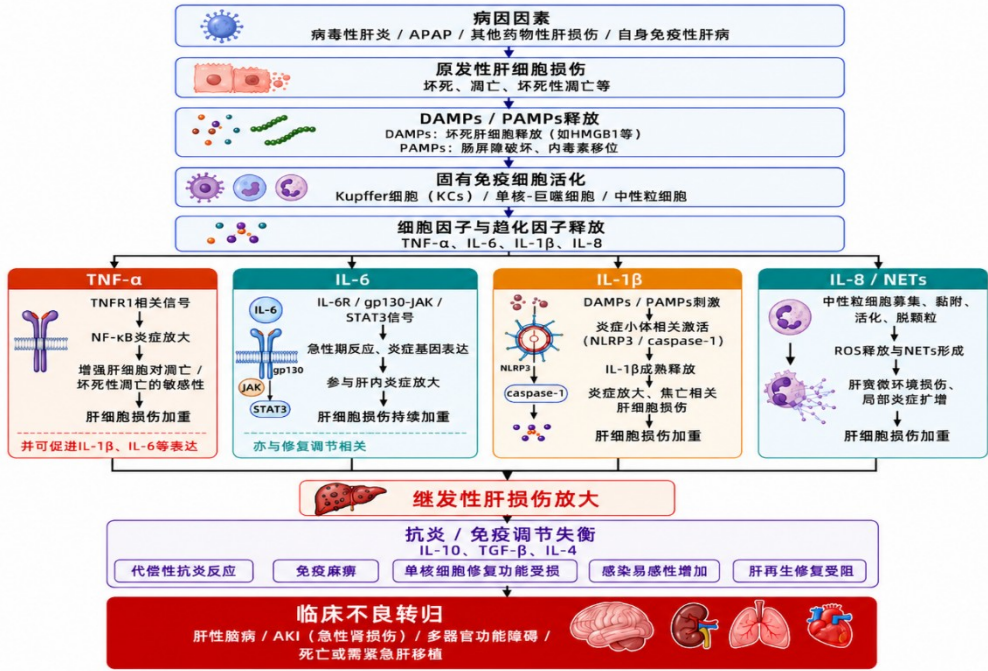


图 1 ALF 中细胞因子诱导的肝细胞损伤加重机制示意图。不同病因导致原发性肝细胞损伤后，可释放 DAMPs 并伴随 PAMPs 移位，进一步激活 KCs、单核/巨噬细胞及中性粒细胞，诱导 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-8 等释放。上述因子可通过炎症放大、死亡信号、焦亡相关损伤及 NETs 形成等途径推动继发性肝损伤放大，并伴随 IL-10、TGF- β 、IL-4 升高所反映的免疫调节失衡，最终影响 ALF 临床转归。

3 基于细胞因子网络的治疗转化探索

针对细胞因子进行干预的治疗方案主要包括中和特定因子或其受体、靶向上游信号转导节点等。如 TNF- α 抑制剂依那西普联合 α 1-抗胰蛋白酶可显著改善 ALF 小鼠生存率^[27]。RIPK1 激酶抑制剂坏死抑制素-1（necrostatin-1, Nec-1）可通过抑制 TNF- α 的分泌从而减少肝细胞凋亡^[12]。血浆置换等血液净化技术

可能通过清除炎症介质、补充凝血因子及改善内环境等途径发挥作用，并在 ALF 治疗中显示出一定的治疗价值^[28]。此外，利用间充质干细胞进行免疫调节的研究在动物 ALF 模型中也展示出了获益^[29]。但上述策略多处于临床前或早期探索阶段，其安全性及临床获益仍需验证。

4 细胞因子作为生物标志物的挑战与展望

传统的肝损伤血清学指标虽能够在一定程度上反映肝细胞损伤程度，但其在 ALF 中对疾病进展风险及短期转归的提示作用仍相对有限。而细胞因子在相关研究中展现出了潜在的短期不良结局预测价值^{[9],[21],[23]}。但不同细胞因子的病理意义、证据强度及临床适用范围并不一致。本文从主要反映环节、证据层级及临床定位三个方面对代表性细胞因子的预后评估价值进行分层归纳，见表 1。

表 1 ALF 相关细胞因子及免疫通路在预后评估中的分层证据与临床应用定位比较

指标	主要反映环节	证据类型	临床意义与应用定位
TNF-α	死亡受体信号、炎症放大	临床研究、机制研究	炎症损伤负荷指标，潜在干预靶点
IL-1β	炎症小体激活、焦亡相关损伤	机制研究为主	炎症小体/焦亡机制解释及靶点探索指标
IL-6	急性期反应、再生修复调节	临床研究、机制研究	辅助评估炎症-修复平衡指标
IL-8	中性粒细胞募集、NETs 形成	临床研究、机制研究	中性粒细胞效应损伤指标
CXCL14	APAP-ALF 损伤延续、再生延迟	临床研究、机制研究	APAP-ALF 早期风险提示指标
IL-10	抗炎反应、免疫麻痹	临床证据	免疫失衡表型及预后辅助指标
IL-4	抗炎免疫调节	临床研究	免疫调节表型辅助指标
TGF-β	再生抑制、神经炎症	机制及动物研究为主	修复失衡及肝性脑病机制指标

由表 1 可见，IL-10、IL-8、CXCL14 及 IL-4 具有相对更直接的临床预后关联，而 TNF-α、IL-6、IL-1β 及 TGF-β 更多反映炎症放大、细胞死亡或修复失衡等机制环节，独立预测价值仍需验证。传统评分系统具有临床可及性强、标准化程度较高等优势。相比之下，细胞因子水平及其动态变化可能补充传统评分系统对免疫病理过程反映不足的局限。现阶段细胞因子更适合作为 ALF 预后评估的辅助指标，而非传统评分系统的替代工具。未来可进一步探索其与传统评分系统联合建模的价值。

在临床应用上，ALF 患者血清细胞因子检测仍面临采样时点不一致、检测平台和阈值缺乏统一标准，以及血浆置换、人工肝支持、感染、糖皮质激素应用等混杂因素影响^{[28],[30]-[31]}。此外不同指南对 ALF 定义存在差异，混合纳入不同病因及定义体系下的患者会增加研究异质性^{[32]-[33]}。因此，后续研究应统一采样和检测标准，开展病因分层或亚组分析。

5 结论

ALF 的发生发展与系统性炎症反应和免疫调节紊乱密切相关。多种细胞因子共同参与肝内炎症放大、免疫失衡、组织损伤及再生修复过程，并在一定程度上影响患者临床转归。未来应开展多中心、前瞻性和标准化研究，构建稳定、可解释且具有临床适用性的 ALF 预后评估模型。

参考文献:

[1] Maiwall R, Kulkarni A V, Arab J P, et al. Acute liver failure[J]. Lancet, 2024, 404(10454): 789-802.

[2] Kumar R, Kumar A, Kumar S. Acute liver failure from anti-tuberculosis drug-induced liver injury: an update[J]. World J Hepatol, 2025, 17(5): 106618.

[3] Lenz D, Abdulaziz M, Peters B, et al. Paediatric acute liver failure: a prospective, nationwide, population-based surveillance study in Germany[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2025, 81(3): 653-662.

[4] Xie D, Ouyang S. The role and mechanisms of macrophage polarization and hepatocyte pyroptosis in acute liver failure[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1279264.

[5] Li L, Li X, Zhang F. The pivotal role of cytokines in liver disease pathogenesis and therapeutic potential[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1694582.

[6] Dąbrowska A, Wilczyński B, Mastalerz J, et al. The impact of liver failure on the immune system[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(17): 9522.

[7] Matsuda T. The physiological and pathophysiological role of IL-6/STAT3-mediated signal transduction and STAT3 binding partners in therapeutic applications[J]. Biol Pharm Bull, 2023, 46(3): 364-378.

[8] Wang M J, Zhang H L, Chen F, et al. The double-edged effects of IL-6 in liver regeneration, aging, inflammation, and diseases[J]. Exp Hematol Oncol, 2024, 13(1): 62.

[9] Murakami S, Uchida T, Imamura M, et al. Correlation between serum pro-inflammatory cytokine levels and the prognosis of the patients with acute liver failure[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2023, 38(9): 1637-1646.

[10] Imoto K, Tanaka M, Goya T, et al. Acute kidney injury is an unfavorable prognostic factor in acute liver failure and is associated with tumor necrosis factor-α[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(45): e35931.

[11] Li Y, Ye R, Dai H, et al. Exploring TNFR1: from discovery to targeted therapy development[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 71.

[12] Li A, Chen D, Shen J. Inhibition RIP1 prevents acute liver failure by suppressing hepatic apoptosis and attenuating the secretion of TNF-α from macrophages[J]. Eur J Med Res, 2025, 30(1): 675.

[13] Ma W, Wang Y, Liu J. NLRP3 inflammasome activation in liver disorders: from molecular pathways to therapeutic strategies[J]. J Inflamm Res, 2025, 18: 8277-8294.

[14] Yuan X, Chen P, Luan X, et al. NLRP3 deficiency protects against acetaminophen-induced liver injury by inhibiting hepatocyte pyroptosis[J]. Mol Med Rep, 2024, 29(4): 61.

[15] Cambier S, Gouwy M, Proost P. The chemokines CXCL8 and CXCL12: molecular and functional properties, role in disease and efforts towards pharmacological intervention[J]. Cell Mol Immunol, 2023, 20(3): 217-251.

[16] Asiri A, Hazeldine J, Moiemien N, et al. IL-8 induces neutrophil extracellular trap formation in severe

- thermal injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13): 7216.
- [17] von Meijenfeldt F A, Stravitz R T, Zhang J, et al. Generation of neutrophil extracellular traps in patients with acute liver failure is associated with poor outcome[J]. *Hepatology*, 2022, 75(3): 623-633.
- [18] Zeng F L, Zhang Y, Wang Z H, et al. Neutrophil extracellular traps promote acetaminophen-induced acute liver injury in mice via AIM2[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(8): 1660-1672.
- [19] Manoj H, Gomes S M, Thimmappa P Y, et al. Cytokine signalling in formation of neutrophil extracellular traps: implications for health and diseases[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2025, 81: 27-39.
- [20] Umbaugh D S, Nguyen N T, Smith S H, et al. The p21+ perinecrotic hepatocytes produce the chemokine CXCL14 after a severe acetaminophen overdose promoting hepatocyte injury and delaying regeneration[J]. *Toxicology*, 2024, 504: 153804.
- [21] Umbaugh D S, Nguyen N T, Curry S C, et al. The chemokine CXCL14 is a novel early prognostic biomarker for poor outcome in acetaminophen-induced acute liver failure[J]. *Hepatology*, 2024, 79(6): 1352-1364.
- [22] Nagesh V K, Martinez E, Badam S, et al. Management of acute liver failure-an updated literature review[J]. *World J Crit Care Med*, 2025, 14(4): 108840.
- [23] Berry P A, Antoniadis C G, Hussain M J, et al. Admission levels and early changes in serum interleukin-10 are predictive of poor outcome in acute liver failure and decompensated cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2010, 30(5): 733-740.
- [24] Roth K, Strickland J, Pant A, et al. Interleukin-10 disrupts liver repair in acetaminophen-induced acute liver failure[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1303921.
- [25] He K, Zhou D, Pu Z, et al. Cellular senescence in acute liver injury: what happens to the young liver?[J]. *Aging Dis*, 2025, 16(3): 1347-1362.
- [26] McMillin M, Grant S, Frampton G, et al. Elevated circulating TGF β 1 during acute liver failure activates TGF β R2 on cortical neurons and exacerbates neuroinflammation and hepatic encephalopathy in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 69.
- [27] Jedicke N, Petriv N, Suo H, et al. Dual therapy for *Amanita phalloides*-induced acute liver failure in mice: a combination of etanercept and alpha-1 antitrypsin[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2025, 500: 117400.
- [28] Sithamparapillai K, Zachariah U, Eapen C E, et al. Plasma exchange improves survival in acute liver failure - an updated systematic review and meta-analysis focussed on comparing within single etiology[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2024, 43(2): 397-406.
- [29] Tao Y, Wang Y, Wang M, et al. Mesenchymal stem cells alleviate acute liver failure through regulating hepatocyte apoptosis and macrophage polarization[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2024, 12(6): 571-580.
- [30] Patel N H, Chen A Y, Osiowy C, et al. Hepatitis B virus variants and cytokine patterns in acute liver failure and transplant-free survival[J]. *Liver Int*, 2025, 45(7): e70175.
- [31] Urbina T, Gabarre P, Bonny V, et al. Corticosteroids induce an early but limited decrease in IL-6 dependent pro-inflammatory responses in critically ill COVID-19 patients[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2024, 90(3): 172-180.
- [32] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南（2024年版）[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(12): 2371-2387.
- [33] Shingina A, Mukhtar N, Wakim-Fleming J, et al. Acute liver failure guidelines[J]. *Am J Gastroenterol*, 2023, 118(7): 1128-1153.