

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 2 月 8 日 第 27 卷 第 3 期 (Volume 27 Number 3)



3 / 2019

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 139 慢加急性肝衰竭研究的新视角: 肝纤维化与损伤抵抗

白丽, 陈煜, 段钟平, 郑素军

基础研究

- 146 七氟醚通过上调miR-34a抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭的机制研究

单晓山, 刘宇, 楼群兵, 周振峰

临床研究

- 154 小儿肺部感染合并胃食管返流的影响因素及其临床特征分析

程慧峰, 姚燕平, 余建华, 陈青寿, 周晓兵

- 160 脂蛋白相关磷脂酶A2与乙型肝炎肝硬化Child-Pugh分级

邢继成, 何玉杰, 李平, 朱月蓉, 楼小伟, 顾畅, 邱红

- 167 D-二聚体对急性胰腺炎预后预测价值的Meta分析

邓峰, 洪军波, 周迷, 陈智鑫, 段敦柱, 周小江

文献综述

- 175 长链非编码RNA GAS5在肿瘤中的研究进展

李明凯, 詹浩炼, 吴灵飞

- 183 胆汁酸代谢紊乱与消化道疾病的研究进展

杨泽俊, 朱敏佳, 王菲菲, 狄治杉, 王跃秀, 李利生, 徐敬东

- 190 肠道菌群对炎症性肠病诊断的研究进展

曹莞婷, 范一宏, 吕宾

- 197 炎症性肠病患者延续性护理教育的研究进展

赵豫鄂, 朱秀琴

临床实践

- 203 雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性胃癌对血清ESM-1、IGFBP3表达的影响

彭江华, 马建永

消 息

- 153 《世界华人消化杂志》参考文献要求
174 《世界华人消化杂志》外文字符标准
189 《世界华人消化杂志》正文要求
202 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

李文岗, 临床外科学博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 厦门大学附属翔安医院肝胆胰-腹膜后肿瘤外科主任. 福建省首批科技创新领军人才, 美国迈阿密大学访问学者, 现任海峡医药交流协会肿瘤专家防治委员会胰腺癌学组副主任委员, 中国医师协会微创外科分会全国委员等. 擅长肝、胆、胰疾病以及腹膜后肿瘤的诊治, 在临床诊治方面有丰富经验和手术技巧, 主要从事肝胆胰及腹膜后肿瘤的临临床和基础研究, 发表国内外论文100余篇, SCI收录28篇, 分别在 *Hepatology*, *Gastroenterology*, *Journal of Biological Chemistry* 等SCI杂志发表论文, 先后主持参与了国家自然科学基金项目3项, 国家重大医学专项子课题1项, 省市课题10余项, 是《中华消化外科杂志》、《中华实验外科杂志》、《世界华人消化杂志》等杂志编委.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-02-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 3 Feb 8, 2019

EDITORIAL

- 139 A new perspective on acute-on-chronic liver failure: Liver fibrosis and injury resistance

Bai L, Chen Y, Duan ZP, Zheng SJ

BASIC RESEARCH

- 146 Sevoflurane regulates migration and invasion of colorectal cancer cells by up-regulating miR-34a

Shan XS, Liu Y, Lou QB, Zhou ZF

CLINICAL RESEARCH

- 154 Pulmonary infection complicated with gastroesophageal reflux in children: Influential factors and clinical features

Cheng HF, Yao YP, Yu JH, Chen QS, Zhou XB

- 160 Relationship between Lp-PLA2 and Child-Pugh classification in patients with hepatitis B cirrhosis

Xing JC, He YJ, Li P, Zhu YR, Lou XW, Gu C, Qiu H

- 167 Prognostic value of D-dimer in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis

Deng F, Hong JB, Zhou M, Chen ZX, Duan DZ, Zhou XJ

REVIEW

- 175 Progress in research of long non-coding RNA GAS5 in human tumors

Li MK, Zhan HL, Wu LF

- 183 Progress in understanding relationship between bile acid metabolic disorder and gut diseases

Yang ZJ, Zhu MJ, Wang FF, Di ZS, Wang YX, Li LS, Xu JD

- 190 Intestinal microbial markers for diagnosis of inflammatory bowel disease

Cao WT, Fan YH, Lv B

- 197 Continuous care education for patients with inflammatory bowel disease

Zhao YE, Zhu XQ

CLINICAL PRACTICE

- 203 Effect of raltitrexed combined with irinotecan on expression of ESM-1 and IGFBP3 in serum of patients with metastatic gastric cancer

Peng JH, Ma JY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 3 Feb 8, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wen-Gang Li, Chief Physician, Professor, Doctoral Supervisor, Department of Hepatobiliary Surgery, Xiang'an Hospital of Xiamen University, No. 2000 Xiang'an East Road, Xiang'an district, Xiamen 361101, Fujian Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date February 8, 2019

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

脂蛋白相关磷脂酶A2与乙肝肝硬化Child-Pugh分级

邢继成, 何玉杰, 李平, 朱月蓉, 楼小伟, 顾畅, 邱红

邢继成, 何玉杰, 朱月蓉, 楼小伟, 顾畅, 邱红, 南京中医药大学附属八一医院检验科 江苏省南京市 210002

李平, 南京中医药大学附属八一医院肝病中心 江苏省南京市 210002

邢继成, 主管技师, 主要从事生化检验诊断方面的研究.

作者贡献分布: 课题设计、病例选择、样本取材、主要实验、数据分析及文章起草由邢继成完成; 临床资料整理由何玉杰、朱月蓉、楼小伟及顾畅完成; Child-Pugh分级评分由李平完成; 文章修改与审阅由邱红完成.

通讯作者: 邱红, 教授, 210002, 江苏省南京市秦淮区太平南路杨公井34标34号, 南京中医药大学附属八一医院检验科. mapleqh@126.com
电话: 025-80864159

收稿日期: 2018-11-02
修回日期: 2018-12-26
接受日期: 2019-01-10
在线出版日期: 2019-02-08

Relationship between Lp-PLA2 and Child-Pugh classification in patients with hepatitis B cirrhosis

Ji-Cheng Xing, Yu-Jie He, Ping Li, Yue-Rong Zhu, Xiao-Wei Lou, Chang Gu, Hong Qiu

Ji-Cheng Xing, Yu-Jie He, Yue-Rong Zhu, Xiao-Wei Lou, Chang Gu, Hong Qiu, Department of Clinical Laboratory, Bayi Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Ping Li, Liver Disease Center, Bayi Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Hong Qiu, Department of Clinical Laboratory, Bayi Hospital Affiliated Nanjing University of Chinese Medicine, 34 Yanggongjing, Taiping South Road, Qinhuai District, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. mapleqh@126.com

Received: 2018-11-02
Revised: 2018-12-26
Accepted: 2019-01-10
Published online: 2019-02-08

Abstract

AIM

To investigate the association between serum lipoprotein related phospholipase A2 (Lp-PLA2) level and Child-Pugh classification in patients with hepatitis B cirrhosis.

METHODS

A total of 269 patients with hepatitis B cirrhosis were selected as a case group, 157 patients with chronic hepatitis B selected as a disease control group, and 120 healthy subjects as a normal control group. Cirrhotic patients were divided into groups A, B, and C according to Child-Pugh classification. The venous blood was collected from each group and serum Lp-PLA2 level was detected by immunoturbidimetry. After propensity score matching (PSM), statistical analysis was performed to compare serum Lp-PLA2 levels between different groups.

RESULTS

The level of serum Lp-PLA2 was significantly higher in the liver cirrhosis group C ($443.1 \text{ ng/mL} \pm 40.6 \text{ ng/mL}$) than in the liver cirrhosis groups A ($208.5 \text{ ng/mL} \pm 84.6 \text{ ng/mL}$) and B ($390.5 \text{ ng/mL} \pm 42.3 \text{ ng/mL}$) and the chronic hepatitis B group ($154.3 \text{ ng/mL} \pm 54.1 \text{ ng/mL}$) ($P < 0.01$), in the liver cirrhosis group B than in the liver cirrhosis group A and the chronic hepatitis B group ($P < 0.01$), and in the liver cirrhosis group A than in the liver chronic hepatitis B group ($P < 0.01$). Similar results were also found between the chronic hepatitis B group and the healthy control group ($119.1 \text{ ng/mL} \pm 19.8 \text{ ng/mL}$) ($P < 0.01$). The ROC curve showed that when chronic hepatitis B was used as the control group, the area under the ROC curve of liver cirrhosis was 0.852, and the diagnostic threshold was 262.5 ng/mL. When cirrhosis grade A was used as the control group, the area under the ROC curve of cirrhosis grade B was 0.969, and the diagnostic threshold was 311.5 ng/mL. When

cirrhosis grade B was used as the control group, the area under the ROC curve of cirrhosis grade C was 0.809, and the diagnostic threshold was 420.5 ng/mL.

CONCLUSION

The level of serum Lp-PLA2 increases with the progression of hepatitis B cirrhosis, which is helpful for judging the Child-Pugh classification of patients with hepatitis B cirrhosis. Serum Lp-PLA2 level can be used as a reference index for monitoring the course of hepatitis B cirrhosis.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lipoprotein associated phospholipase A2; Hepatic B cirrhosis; Chronic hepatitis B; hypoxia; Child-Pugh

Xing JC, He YJ, Li P, Zhu YR, Lou XW, Gu C, Qiu H. Relationship between Lp-PLA2 and Child-Pugh classification in patients with hepatitis B cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(3): 160-166

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/160.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i3.160>

摘要

目的

探讨血清脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein related phospholipase A2, Lp-PLA2)水平与乙型肝炎肝硬化Child-Pugh分级的关系。

方法

选择269例乙型肝炎肝硬化患者为病例组, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)组157例为疾病对照组, 健康体检者120例为正常组, 肝硬化患者根据Child-Pugh分级分为A、B、C组进行, 各组均抽取静脉血采用免疫散射比浊法检测其血清Lp-PLA2水平, 采用倾向性评分匹配统计学分析进行筛选, 根据匹配结果对应的分组进行统计分析, 比较各组间的差异。

结果

肝硬化C组血清Lp-PLA2水平($443.1 \text{ ng/mL} \pm 40.6 \text{ ng/mL}$)明显高于肝硬化A组($208.5 \text{ ng/mL} \pm 84.6 \text{ ng/mL}$)、B组($390.5 \text{ ng/mL} \pm 42.3 \text{ ng/mL}$)和CHB组($154.3 \text{ ng/mL} \pm 54.1 \text{ ng/mL}$)($P < 0.01$), 肝硬化B组明显高于肝硬化A组和CHB组($P < 0.01$), 肝硬化A组明显高于CHB组($P < 0.01$), CHB组与健康对照组($119.1 \text{ ng/mL} \pm 19.8 \text{ ng/mL}$)相比差异显著($P < 0.01$); ROC曲线显示: 当对照组设为CHB对肝硬化的AUC为0.852, 诊断阈值为262.5 ng/mL; 对照组设为硬化A级对肝硬化B级的AUC为0.969, 诊断阈值为311.5 ng/mL; 对照组设为硬化B级对24例肝硬化C级的AUC为0.809, 诊断阈值为420.5 ng/mL。

结论

血清Lp-PLA2水平随乙型肝炎肝硬化的病程进展呈升高趋势, 有助于肝硬化Child-Pugh分级的判断, 血清Lp-PLA2水平的变化可作为乙型肝炎肝硬化病程监测的参考指标。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 脂蛋白相关磷脂酶A2; 乙肝肝硬化; 慢性乙型肝炎; 缺氧; Child-Pugh分级

核心提要: 本研究发现在排除基础因素的影响后, 血清脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein related phospholipase A2, Lp-PLA2)水平随着慢性乙型肝炎、肝硬化A级、肝硬化B级、肝硬化C级的进展逐步升高, 并应用ROC曲线评价其在乙型肝炎肝硬化Child-Pugh分级中的诊断价值。Lp-PLA2水平升高趋势可能与肝硬化的缺氧程度有关。

邢继成, 何玉杰, 李平, 朱月蓉, 楼小伟, 顾畅, 邱红. 脂蛋白相关磷脂酶A2与乙肝肝硬化Child-Pugh分级. *世界华人消化杂志* 2019; 27(3): 160-166

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/160.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i3.160>

0 引言

脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是心血管疾病中一种新发现的新型炎症标志物, 是冠脉粥样硬化(coronary atherosclerosis, CA)的独立危险因素, 可用于心血管疾病患病风险及患者预后判断^[1], Lp-PLA2主要由成熟的巨噬细胞与淋巴细胞合成和分泌, 受炎症介质的调节^[2], 参与血管病变, 与临床预后相关。近年来, Lp-PLA2的研究多倾向于心脑血管疾病, 对于在肝硬化方面的研究情况未见报道, 我们发现, 血清Lp-PLA2水平在肝病进展的过程中有增高的趋势, 目前, 肝硬化Child-Pugh分级是国内外应用最多的肝功能分级方法^[3], 我们根据肝硬化Child-Pugh分级进行了分组研究, 旨在观察血清Lp-PLA2水平在乙肝肝硬化疾病进程中的临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-03/2018-07中国人民解放军第八一医院住院患者, 根据诊断标准^[4]选取肝硬化组(liver cirrhosis, LC)269例, 其中男174例, 女95例, 年龄54(25-78)岁, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)组157例, 其中男105例, 女52例, 年龄48(25-82)岁。所有患者均有乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染史(排除标准: 动脉粥样硬化、血液病, 代谢性疾病引起的肝脾肿大者,

结核性腹膜炎、缩窄性心包炎、慢性肾小球肾炎导致的腹水患者, 非门脉高压型上消化道出血者, 合并心力衰竭者, 合并原发肾功能不全者, 感染指标[超敏C反应蛋白(CRP)>8 mg/L、降钙素原(PCT)>0.5 ng/mL]纳入研究。根据Child-Pugh分级标准^[5]把肝硬化对应分为: 肝硬化A级(LC-A)(5-6分, 手术危险度小, 预后最好)、肝硬化B级(LC-B)(7-9分, 手术危险度中等)、肝硬化C级(LC-C)(≥10分, 手术危险度较大, 预后较差)三组。健康对照组(healthy control, NC)120名来源于本院体检正常并排除其他慢性疾病的健康者。其中男60名, 女60名, 年龄51(24-63)岁, 与病例组性别年龄无显著性差异。本研究获得中国人民解放军第八一医院伦理委员会批准(81YY-KYLL-18-09)。

1.2 方法 真空采血管, 肘静脉采血, 3000 r/min离心10 min分离血清冷冻保存, 统一检测其中Lp-PLA2水平和相关生化指标。Lp-PLA2检测采用南京诺尔曼(NORMAN)生物技术有限公司试剂盒, 使用免疫增强散射比浊法; PCT检测采用深圳瑞莱生物工程有限公司试剂盒, 使用双向侧流免疫反应原理检测; CRP采用深圳国赛生物技术有限公司试剂盒, 使用免疫增强散射比浊法检测。实验严格遵照说明书步骤在同一实验室室温下进行, 均采用原厂提供的质控品。相关肝功能、肾功能、血脂指标均采用西门子原厂试剂盒, 检测使用ADVIA2400型全自动生化仪, 凝血功能指标采用希森美康原厂试剂盒, 检测使用CS-5100型全自动凝血分析仪, 质控均采用伯乐质控品和临床靶值, 在检测前保证质控结果在控。

统计学处理 数据采用统计软件SPSS 22.0分析。采用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)统计学分析进行筛选, 根据匹配结果进行分组, 计量资料组间比较采用非参数检验; ROC曲线分析血清Lp-PLA2水平对肝硬化Child-Pugh分级患者的诊断效能, 并计算敏感性、特异性, 以Youden指数(敏感性+特异性-1)最大处为诊断界限值(cut-off值)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Lp-PLA2与研究对象一般因素PSM结果 PSM前, Lp-PLA2阴性组和阳性组的年龄的分布有显著性差异, 在性别、吸烟史、糖尿病史、肾功能指标、血脂指标、高血压家族史和饮酒史中分布无显著差异, 结果见表1。PSM后, 结果见表2, 原Lp-PLA2阳性组217例, 阴性组209例, 共有171对病例匹配成功, 匹配后病例的年龄为53(25-82)岁, 各匹配因素在两组间都均衡可比($P>0.05$), PSM匹配使用阈值(Match Tolerance)为0.05。

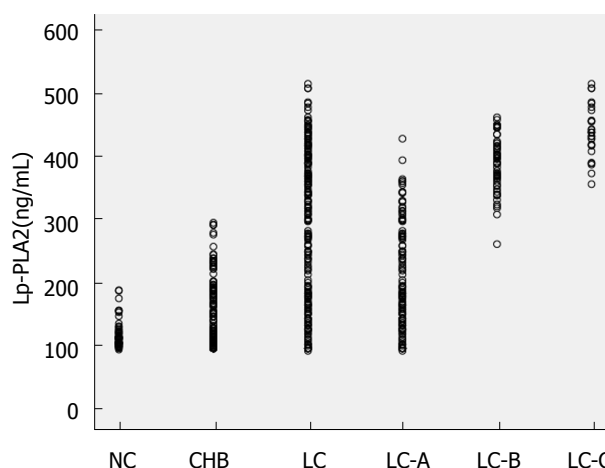


图1 Lp-PLA2在健康对照组(NC)、慢性乙型肝炎组(CHB)和肝硬化组(LC)以及肝硬化分级中的比较散点图。

2.2 病例组与NC组Lp-PLA2结果比较 各组间Lp-PLA2水平: $LC>CHB>NC(P<0.01)$, $LC-C>LC-B>LC-A(P=0.000)$, 均有递增趋势, 结果见表3和图1。

2.3 Lp-PLA2对肝硬化及分级的诊断价值 当对照组设为(1)CHB鉴别诊断肝硬化ROC曲线见图2A, ROC曲线下面积(The areas under ROC curve; ROC-AUC)为0.852诊断效能有显著意义; 鉴别诊断肝硬化A级ROC曲线, ROC-AUC为0.686诊断效能无显著意义。(2)肝硬化A级鉴别诊断肝硬化B级ROC曲线见图2B, ROC-AUC为0.969诊断效能有显著意义。(3)肝硬化B级鉴别诊断肝硬化C级ROC曲线见图2C, ROC-AUC为0.809诊断效能有显著意义。ROC-AUC和判断阈值见表4。

3 讨论

CHB是全世界主要的公共卫生问题之一, 据世界卫生组织报道, 全球约20亿人曾感染过HBV, 其中2.57亿人为慢性HBV感染者, 每年约有89万人死于HBV感染所致的肝衰竭、肝硬化和肝癌^[6,7], 在亚洲国家, CHB是肝硬化的主要病因, 发生肝硬化后患者5年生存率55%-84%^[8]。肝纤维化是肝硬化演变发展的一个重要阶段, 是继发于各种慢性致病因素引起的肝脏损伤和炎症后组织修复过程的代偿反应, 肝纤维化发生发展的过程中存在组织缺氧, 且缺氧贯穿于肝纤维化发生和发展的始终^[9]。氧化应激在肝纤维化过程中起着重要作用^[10], 氧自由基介导肝纤维化的发生, 高水平的氧自由基还可激活炎症信号通路, 加剧细胞内炎症反应^[11,12], 进一步促使肝纤维化的进展。

Lp-PLA2是磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)家族中的一员, 是第一个脑卒中预警标志物^[13]。近年来, 血清Lp-PLA2的研究多倾向于心脑血管疾病方面, 对于在肝

表 1 匹配前Lp-PLA2阴性组和阳性组的基线情况

变量		Lp-PLA2(<i>n</i> = 426)		<i>P</i> 值
		阴性组(<i>n</i> = 209)	阳性组(<i>n</i> = 217)	
年龄(岁)	18-40	39	25	0.042
	40-	122	122	
	60-	49	78	
性别	男	148	131	0.451
	女	62	85	
高血压家族史	是	22	31	0.510
	否	188	185	
饮酒史	是	43	45	0.608
	否	167	171	
吸烟史	是	48	46	0.689
	否	162	170	
肾功能	是	6	8	0.893
	否	204	208	
糖尿病	是	17	10	0.771
	否	193	206	
脂代谢	是	159	167	0.838
	否	51	51	

根据Lp-PLA2试剂说明书的参考范围, 分为Lp-PLA2浓度 < 200 ng/mL组(阴性组)和Lp-PLA2浓度 ≥ 200 ng/mL组(阳性组); 肾功能指标尿素(BUN) ≥ 8.2 mmol/L或肌酐(CRE) ≥ 97 mmol/L为“是”, BUN < 8.2 mmol/L或CRE < 97 mmol/L为“否”; 脂代谢按血脂四项指标参考范围总胆固醇: 2.8-6 mmol/L, 甘油三酯: 0.56-1.7 mmol/L, 高密度脂蛋白: 1-1.75 mmol/L, 低密度脂蛋白: 1.82-3.64 mmol/L, 任意一项指标超出上述参考范围为“是”, 均在参考范围内的为“否”。Lp-PLA2: 脂蛋白相关磷脂酶A2。

硬化病程中的研究较少。大量研究证实, 体内Lp-PLA2活化与氧化应激相关^[14]。长期慢性缺氧能够激活体内氧化应激系统, 介导活性氧和炎性介质大量释放, 随着机体的不断缺氧, 释放大量的自由基使Lp-PLA2表达上调^[15], 上调的Lp-PLA2对ox-LDL诱导的肝损伤有保护作用^[16]。Svetlov等^[17]研究表明肝损伤后血清Lp-PLA2分泌增加, 其含量的增加, 可促进过氧化磷脂的清除, 防止进一步的肝损伤。Grypioti等^[18]通过动物实验表明, Lp-PLA2对氧化应激所致的肝脏损伤有抑制作用, 并能促进肝脏的恢复。

我们在工作中发现, 血清Lp-PLA2水平在肝病的进展过程中有增高的趋势, 故对其水平在乙型肝炎各个病程中的分布情况进行了初步研究。为了排除一般基础因素的影响, 我们采用PSM统计分析了相关因素, 并根据PSM后对应的临床分组进行了比较分析。研究结果表明, 在排除年龄、性别、烟、酒、糖尿病、肾功能异常、高血压家族史、脂代谢紊乱因素的影响下, Lp-PLA2水平随着CHB、肝硬化A级、B级、C级的进展逐步升高如图1所示。血清Lp-PLA2在乙型肝炎肝硬化的病情进展中的升高趋势可能与肝硬化的缺氧程度有关, 当机体缺氧后, 严重影响或损害线粒体功能, 释放大量的

的自由基使Lp-PLA2表达上调来抑制肝损伤, 与Svetlov等^[17], Grypioti等^[18]研究结果基本一致。血清Lp-PLA2水平随乙肝肝硬化程度的增加而增加, 可预测肝纤维化的严重程度, 可用于临床动态监测。

本研究应用ROC曲线评价血清Lp-PLA2水平对乙型肝炎肝硬化Child-Pugh分级的诊断价值, 并对其最佳诊断界值做了相关分析。各组间ROC-AUC均大于0.75, CHB到肝硬化的阳性预测值达83.4%, 乙型肝炎肝硬化Child-Pugh分级组间的阴性预测值均达到了100%, 敏感性和特异性均达到了75%以上。因此, 血清Lp-PLA2水平可作为肝硬化Child-Pugh分级各组区分的一个良好指标, 对判断CHB向肝硬化进展及肝硬化的分级具有一定的临床意义。

文章亮点

实验背景

血清脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein related phospholipase A2, Lp-PLA2)的研究多倾向于心脑血管疾病, 对于在肝硬化方面的研究情况未见报道, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是导致肝硬化的主要病因, 组织缺氧贯穿于肝纤维化的发生发展, 自由基介导肝纤

表 2 匹配后Lp-PLA2两组基线情况比较

变量		Lp-PLA2(<i>n</i> = 342)		<i>P</i> 值
		阴性组(<i>n</i> = 173)	阳性组(<i>n</i> = 169)	
年龄(岁)	18-40	26	23	0.068
	40-	101	97	
	60-	46	49	
性别	男	116	96	0.735
	女	57	73	
高血压家族史	是	14	14	0.785
	否	159	155	
饮酒	是	37	39	0.838
	否	136	130	
抽烟	是	39	33	0.918
	否	134	136	
肾功能	是	5	8	0.902
	否	168	161	
糖尿病	是	8	7	0.924
	否	165	162	
脂代谢	是	132	128	0.602
	否	41	41	

根据Lp-PLA2试剂说明书的参考范围, 分为Lp-PLA2浓度 < 200 ng/mL组(阴性组)和Lp-PLA2浓度 ≥ 200 ng/mL组(阳性组); 肾功能指标尿素(BUN) ≥ 8.2 mmol/L或肌酐(CRE) ≥ 97 mmol/L为“是”, BUN < 8.2 mmol/L或CRE < 97 mmol/L为“否”; 脂代谢按血脂四项指标参考范围总胆固醇: 2.8-6 mmol/L, 甘油三酯: 0.56-1.7 mmol/L, 高密度脂蛋白: 1-1.75 mmol/L, 低密度脂蛋白: 1.82-3.64 mmol/L, 任意一项指标超出上述参考范围为“是”, 均在参考范围内的为“否”. Lp-PLA2: 脂蛋白相关磷脂酶A2.

表 3 倾向性评分匹配后病例组与健康对照组血清Lp-PLA2结果比较

分组	<i>n</i>	Lp-PLA2(ng/mL)	<i>P</i> 值
NC	120	119.1 ± 19.8	0.004 ^b
CHB	132	154.3 ± 54.1	
LC	210	290.9 ± 121.6	
LC-A	122	208.5 ± 84.6	0.000 ^d
LC-B	61	390.5 ± 42.3	0.000 ^f
LC-C	27	443.1 ± 40.6	0.000 ^h

^b*P* < 0.01, 与NC组对比; ^d*P* < 0.01, 与CHB组对比; ^f*P* < 0.01, 与LC-A组对比; ^h*P* < 0.01, 与LC-B组对比. *P*值均由非参数Mann-Whitney *U*检验计算. NC: 健康对照组; CHB: 慢性乙型肝炎; LC: 肝硬化; LC-A: 肝硬化A级; LC-B: 肝硬化B级; LC-C: 肝硬化C级.

维化的进展. 长期慢性缺氧可以激活氧化应激系统, 体内Lp-PLA2活化也与氧化应激相关, 探讨乙肝肝硬化病程与Lp-PLA2是否存在关联.

实验动机

通过健康组、CHB组和肝硬化组的对比, 探讨Lp-PLA2在各组间的表达水平, 同时观察其在肝硬化Child-Pugh分级中的诊断效能.

实验目标

探究Lp-PLA2在乙肝肝硬化病程中的变化趋势以及在肝硬化Child-Pugh分级中临床意义.

实验方法

以乙型肝炎肝硬化患者为病例组, CHB为疾病对照组, 健康体检者为正常组, 将肝硬化患者根据Child-Pugh分级分为A、B、C组, 采用免疫散射比浊法检测其血清

表 4 Lp-PLA2对肝硬化及肝硬化Child-Pugh分级的诊断效能

对照组/鉴别诊断组	Lp-PLA2阳性例数	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	ROC-AUC值	判断阈值(ng/mL)
CHB/LC	169	72.0	89.6	83.4	60.1	0.852	262.5
LC-A/LC-B	114	98.3	85.4	53.5	100	0.969	311.5
LC-B/LC-C	88	78.6	76.3	30.7	100	0.809	420.5

CHB: 慢性乙型肝炎; LC: 肝硬化; LC-A: 肝硬化A级; LC-B: 肝硬化B级; LC-C: 肝硬化C级; ROC-AUC: ROC曲线下面积。

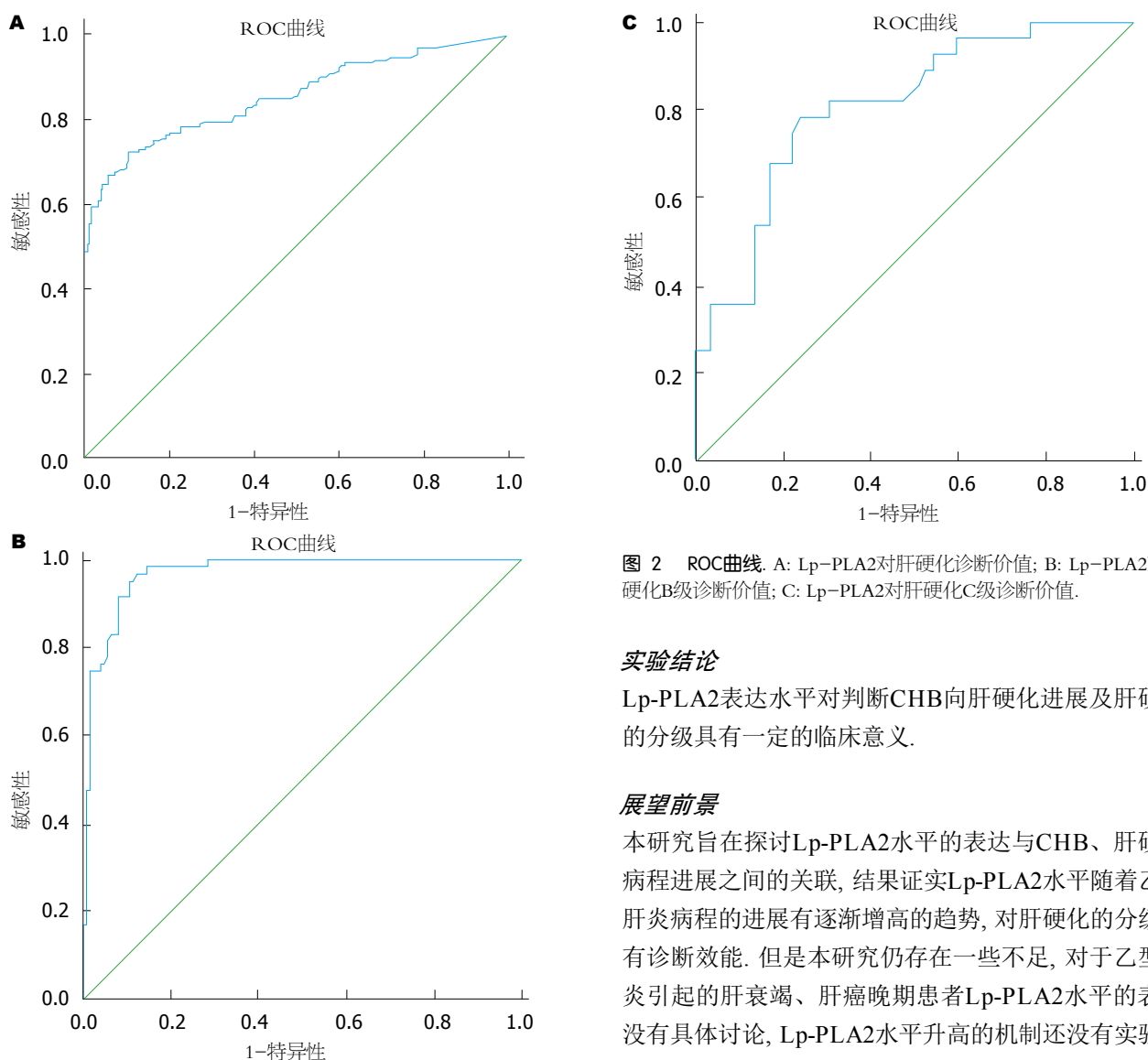


图 2 ROC曲线. A: Lp-PLA2对肝硬化诊断价值; B: Lp-PLA2对肝硬化B级诊断价值; C: Lp-PLA2对肝硬化C级诊断价值。

实验结论

Lp-PLA2表达水平对判断CHB向肝硬化进展及肝硬化的分级具有一定的临床意义。

展望前景

本研究旨在探讨Lp-PLA2水平的表达与CHB、肝硬化病程进展之间的关联, 结果证实Lp-PLA2水平随着乙型肝炎病程的进展有逐渐增高的趋势, 对肝硬化的分级具有诊断效能。但是本研究仍存在一些不足, 对于乙型肝炎引起的肝衰竭、肝癌晚期患者Lp-PLA2水平的表达没有具体讨论, Lp-PLA2水平升高的机制还没有实验数据支持, 还需要后续的研究作为补充。

Lp-PLA2水平, 采用倾向性评分匹配统计学分析排除基础因素的影响, 比较各组间的差异。并用ROC曲线分析Lp-PLA2水平在肝硬化分级中的诊断效能。

实验结果

Lp-PLA2水平的表达随着CHB向肝硬化的病程的进展呈升高趋势, 各组间ROC曲线下面积也均大于0.75。

4 参考文献

- Cai A, Li G, Chen J, Li X, Li L, Zhou Y. Increased serum level of Lp-PLA2 is independently associated with the severity of coronary artery diseases: a cross-sectional study of Chinese population. *BMC Cardiovasc Disord* 2015; 15: 14 [PMID: 25879827 DOI: 10.1186/s12872-015-0001-9]
- 赵洁, 吴俊, 贾玫. 冠心病患者血液脂蛋白相关磷脂酶A2与超敏C反应蛋白及D-二聚体的相关性研究. *中华检验医学杂志*

- 2014; 37: 227-229 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2014.03.016]
- 3 李坤平, 方永平, 廖锦岐. Child分级、MELD评分系统在胆囊炎合并肝硬化患者行腹腔镜胆囊切除术中的应用评价. 中华肝胆外科杂志 2014; 20: 170-174 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2014.03.004]
- 4 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015最新版). 中华肝脏病杂志 2015; 23: 888-905 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002]
- 5 Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649 [PMID: 4541913 DOI: 10.1002/bjs.1800600817]
- 6 Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129 [PMID: 15014185 DOI: 10.1056/NEJMra031087]
- 7 World Health Organization. Hepatitis B. Available from: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- 8 Tseng PL, Lu SN, Tung HD, Wang JH, Changchien CS, Lee CM. Determinants of early mortality and benefits of lamivudine therapy in patients with hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis. *J Viral Hepat* 2005; 12: 386-392 [PMID: 15985009 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2005.00608.x]
- 9 Watanabe N, Takashimizu S, Nishizaki Y, Kojima S, Kagawa T, Matsuzaki S. An endothelin A receptor antagonist induces dilatation of sinusoidal endothelial fenestrae: implications for endothelin-1 in hepatic microcirculation. *J Gastroenterol* 2007; 42: 775-782 [PMID: 17876548 DOI: 10.1007/s00535-007-2093-1]
- 10 Richter K, Kietzmann T. Reactive oxygen species and fibrosis: further evidence of a significant liaison. *Cell Tissue Res* 2016; 365: 591-605 [PMID: 27345301 DOI: 10.1007/s00441-016-2445-3]
- 11 Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med* 2010; 49: 1603-1616 [PMID: 20840865 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006]
- 12 Bulua AC, Simon A, Maddipati R, Pelletier M, Park H, Kim KY, Sack MN, Kastner DL, Siegel RM. Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS). *J Exp Med* 2011; 208: 519-533 [PMID: 21282379 DOI: 10.1084/jem.20102049]
- 13 Rawlins ML, La'ulu SL, Moon N, Roberts WL. Performance characteristics of an immunoturbidimetric assay for lipoprotein-associated phospholipase A2. *Clin Chim Acta* 2009; 406: 66-70 [PMID: 19463805 DOI: 10.1016/j.cca.2009.05.010]
- 14 Stafforini DM. Biology of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, lipoprotein associated phospholipase A2). *Cardiovasc Drugs Ther* 2009; 23: 73-83 [PMID: 18949548 DOI: 10.1007/s10557-008-6133-8]
- 15 李月春, 刘国荣, 闫洁. 缺氧对磷脂酶A2和脂蛋白相关磷脂酶A2及溶血磷脂酸的影响. 中华老年心脑血管病杂志 2014; 2: 200-204 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2014.02.023]
- 16 Liu Z, Li H, Zheng Y, Gao Z, Cong L, Yang L, Zhou Y. Association of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 with the Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Result from the APAC Study. *Sci Rep* 2018; 8: 10127 [PMID: 29973631 DOI: 10.1038/s41598-018-28494-8]
- 17 Svetlov SI, Sturm E, Olson MS, Crawford JM. Hepatic regulation of platelet-activating factor acetylhydrolase and lecithin:cholesterol acyltransferase biliary and plasma output in rats exposed to bacterial lipopolysaccharide. *Hepatology* 1999; 30: 128-136 [PMID: 10385648 DOI: 10.1002/hep.510300122]
- 18 Grypioti AD, Kostopanagiotou G, Mykoniatis M. Platelet-activating factor inactivator (rPAF-AH) enhances liver's recovery after paracetamol intoxication. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2580-2590 [PMID: 17410443 DOI: 10.1007/s10620-006-9728-6]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

