

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.12.017

血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 对急性胆管炎合并肾损伤的诊断价值

冯欣伟, 沈卫萍, 王 艳, 任雪敬, 王 蓓[△]

上海长征医院消化内科, 上海 200003

摘 要:目的 观察血清尿调节素(UMOD)、乳脂球表皮生长因子 8(MFG-E8)和糖类抗原(CA)199 对急性胆管炎合并肾损伤的诊断价值。方法 选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月在该院就诊且诊断为胆总管结石引起的急性胆管炎患者 106 例作为急性胆管炎组。选择同期在该院就诊的单纯胆总管结石患者 75 例作为胆总管结石组(75 例)和在该院行体检的健康者 45 例作为健康对照组。观察各组血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 水平变化和急性胆管炎患者血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 水平与急性胆管炎严重程度的关系,以及其对急性胆管炎合并肾损伤的诊断效能等。结果 急性胆管炎组血清 UMOD 和 MFG-E8 水平明显低于胆总管结石组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);急性胆管炎组血清 CA199 水平明显高于胆总管结石组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 UMOD 和 MFG-E8 水平随着急性胆管炎严重程度的升高而降低($P<0.05$),而血清 CA199 水平随着急性胆管炎严重程度的升高而升高($P<0.05$)。急性胆管炎患者血清 UMOD($r=-0.623\ 8, P<0.05$)、MFG-E8($r=-0.815\ 0, P<0.05$)与 CA199 呈负相关,而血清 UMOD 与 MFG-E8 水平呈正相关($r=0.768\ 0, P<0.05$)。结论 血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 水平与急性胆管炎的严重程度相关,3 项指标联合检测对急性胆管炎合并肾损伤具有较高的诊断效能。

关键词:尿调节素; 乳脂球表皮生长因子 8; 糖类抗原 199; 急性胆管炎; 肾损伤

中图分类号:R575.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)12-1723-05

Diagnostic value of serum UMOD, MFG-E8 and CA199 in acute cholangitis with renal impairment

FENG Xinwei, SHEN Weiping, WANG Yan, REN Xuejing, WANG Bei[△]

Department of Gastroenterology, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China

Abstract: **Objective** To observe the diagnostic value of serum uromodulin (UMOD), milk fat globule epidermal growth factor 8 (MFG-E8) and carbohydrate antigen (CA)199 in acute cholangitis with renal impairment. **Methods** A total of 106 patients with acute cholangitis caused by choledocholithiasis diagnosed in a hospital from January 2018 to January 2020 were selected as the acute cholangitis group. Seventy-five patients with simple choledocholithiasis admitted to a hospital during the same period were selected as the choledocholithiasis group (75 cases) and 45 healthy subjects undergoing physical examination in a hospital as the healthy control group. To observe the changes of serum UMOD, MFG-E8 and CA199 in each group and the relationship between serum UMOD, MFG-E8 and CA199 in patients with acute cholangitis and the severity of acute cholangitis, and the diagnostic efficacy of its indexes in acute cholangitis with renal impairment and so on. **Results** The levels of serum UMOD and MFG-E8 in acute cholangitis group were significantly lower than those in choledocholithiasis group and healthy control group, with statistical significance ($P<0.05$). The level of serum CA199 in acute cholangitis group was significantly higher than that in choledocholithiasis group and healthy control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum UMOD and MFG-E8 levels decreased with the increase of acute cholangitis severity ($P<0.05$), while serum CA199 levels increased with the increase of acute cholangitis severity ($P<0.05$). Serum UMOD ($r=-0.623\ 8, P<0.05$) and MFG-E8 ($r=-0.815\ 0, P<0.05$) were negatively correlated with CA199 in patients with acute cholangitis, while serum UMOD was positively correlated with MFG-E8 ($r=0.768\ 0, P<0.05$). **Conclusion** Serum UMOD, MFG-E8 and CA199 levels are correlated with the severity of acute cholangitis, and their combined detection of the three indexes has a high diagnostic efficacy for acute cholangitis with renal impairment.

Key words: uromodulin; milk fat globule epidermal growth factor 8; carbohydrate antigen 199; acute

作者简介:冯欣伟,女,主管护师,主要从事消化道良性疾病的诊断和干预研究。 [△] 通信作者, E-mail: wangbeishcz@163.com。

本文引用格式:冯欣伟,沈卫萍,王艳,等.血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 对急性胆管炎合并肾损伤的诊断价值[J].检验医学与临床,2021,18(12):1723-1727.

cholangitis; renal impairment

急性胆管炎是普外科常见的急腹症,由于其病情凶险,不少急性胆管炎患者错失早期微创治疗的机会,一旦发生急性化脓性梗阻性胆管炎,易出现中毒性休克,甚至多脏器衰竭,其病死率高达 50%^[1],其中肾脏是最先受到损伤的器官,故早期预测急性胆管炎合并急性肾损伤具有重要的临床指导价值。糖类抗原(CA)199 由胆管上皮细胞产生,胆道系统的病变均能引起 CA199 水平升高,血清 CA199 水平与急性胆管炎严重程度具有显著相关性,其是否对胆管炎引起的肾损伤具有预测价值仍不清楚^[2]。乳脂球表皮生长因子 8(MFG-E8)在脓毒血症患者血清中水平呈明显升高,其与疾病的严重程度密切相关^[3];尿调节素(UMOD)是一种表达在尿液中的抗炎蛋白,在感染性疾病和肾脏损伤性疾病中,血清水平呈高表达^[4-5],其是否具有预测急性胆管炎患者合并急性肾损伤的作用仍不清楚。本研究采用联合检测血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 水平,观察其对急性胆管炎合并肾损伤的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月在本医院就诊且诊断为胆总管结石引起的急性胆管炎患者 106 例作为急性胆管炎组,其中男 49 例、女 57 例,年龄 35~79 岁,平均(43.65±15.65)岁。急性胆管炎组中合并高血压 23 例、合并糖尿病 30 例、合并高脂血症 10 例。选择同期在本医院就诊的单纯胆总管结石患者 75 例作为胆总管结石组,其中男 32 例、女 43 例,年龄 32~79 岁,平均(43.19±12.73)岁,胆总管结石组中合并高血压 17 例、合并糖尿病 20 例、合并高脂血症 7 例。所有患者均行 B 超、磁共振成像和 CT 检测符合胆总管结石的诊断。排除标准:(1)其他原因引起的黄疸如肿瘤等;(2)合并有肝内外胆管结石、肝硬化和肝脏占位性病变;(3)急性炎症如急性胰腺炎、胆囊炎和活动性肝炎;(4)合并心脏或者肺功能不全;(5)临床资料不完整;(6)精神性疾病和精神障碍;(7)孕妇和哺乳期妇女。选择同期在本医院行体检的健康者 45 例作为健康对照组,其中男 20 例、女 25 例,年龄 31~79 岁,平均(43.08±12.76)岁。3 组年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 急性胆管炎诊断标准 根据临床表现、实验室检测和影像学检查即可诊断,临床表现如下:(1)发热和(或)畏寒、寒战;(2)黄疸;(3)右上腹部或者上腹部疼痛;(4)实验室检查显示白细胞计数和 C 反应蛋

白升高;(5)影像学检查如 B 超、CT 或磁共振成像显示胆总管结石。

1.2.2 急性胆管炎分组 根据急性胆管炎的严重程度^[6]将患者分为Ⅰ级(29 例)、Ⅱ级(58 例)和Ⅲ级(19 例)。各级诊断标准如下。Ⅰ级:体温 $\geq 39^{\circ}\text{C}$,白细胞计数为 $(4\sim 10)\times 10^9/\text{L}$,血清总胆红素 $< 85.5\text{ mmol/L}$ 。Ⅱ级:(1)白细胞计数 $< 4\times 10^9/\text{L}$ 或 $> 10\times 10^9/\text{L}$;(2)年龄 ≥ 75 岁;(3)总胆红素 $\geq 85.5\text{ mmol/L}$;(4)体温 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 。符合两项及以上即可诊断。Ⅲ级:(1)需要使用超过 $5\text{ }\mu\text{g/kg}$ 的多巴胺或者使用肾上腺素维持血压稳定;(2)出现意识障碍;(3)氧合指数 $< 300\text{ mm Hg}$;(4)凝血酶原时间国际化标准比 > 1.5 ;(5)肌酐 $> 2\text{ mL/s}$,少尿;(6)血小板计数 $< 100\times 10^9/\text{L}$ 。符合上述任何 1 条及以上,即可诊断。根据患者入院时肾功能的肌酐水平,计算出内生肌酐清除率,急性胆管炎组患者肾功能的内生肌酐清除率 $< 80\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 时即为急性胆管炎合并肾损伤组(51 例),其余为对照组(55 例)。

1.2.3 血液标本的留取 各组研究对象入院和体检时在清晨抽取空腹腹部静脉血约 5 mL,将标本静置大约 30 min 予以离心,离心速度 3 000 r/min,离心半径为 15 cm,离心 15 min,留取上清液。

1.2.4 血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 水平检测 采用酶联免疫吸附试验检测各组血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 水平,按照购买的试剂盒说明书操作,采用 UMOD、MFG-E8 和 CA199 抗体制成固相抗体,将抗体包被微孔板,并将加入含有 UMOD、MFG-E8 和 CA199 的待测标本,形成抗原抗体复合物及酶结合物,在充分温育后进行洗涤,并加入显色剂,并终止反应,在 450 nm 处测定吸光度,并根据标准曲线计算出血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 水平。所有试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

1.2.5 观察指标 观察各组血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 水平变化和急性胆管炎患者血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 水平与急性胆管炎严重程度的关系、急性胆管炎合并肾损伤组与对照组 3 个指标水平比较,以及其对急性胆管炎合并肾损伤的诊断效能。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件对数据进行分析,正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较行 F 检验,两组间比较行 t 检验,计数资料采用率表示,行 χ^2 检验,观察血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 水平对急性胆管炎合并肾损伤的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)。急性胆管炎患者血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 之间的相关性采用 Spearman 相关分析。检验标准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 表

示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 水平变化 急性胆管炎组血清 UMOD 和 MFG-E8 水平明显低于胆总管结石组和健康对照组,而胆总管结石组血清 UMOD 和 MFG-E8 水平明显低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);急性胆管炎组血清 CA199 水平明显高于胆总管结石组和健康对照组,而胆总管结石组血清 CA199 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 水平变化($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	UMOD (mg/mL)	MFG-E8 (pg/mL)	CA199 (kU/L)
急性胆管炎组	106	60.55±22.36* [#]	90.09±29.13* [#]	98.42±19.58* [#]
胆总管结石组	75	125.91±56.38*	125.64±35.86*	53.68±13.85*
健康对照组	45	148.56±65.45	243.65±53.62	35.91±10.68
<i>F</i>		84.003	308.414	326.898
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;与胆总管结石组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.2 急性胆管炎患者血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 水平与急性胆管炎严重程度的关系 从表 2 可知血清 UMOD 和 MFG-E8 水平随着急性胆管炎严重程度的升高而降低($P<0.05$),而血清 CA199 水平随着急性胆管炎严重程度的升高而升高($P<0.05$)。

表 2 急性胆管炎患者血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 水平与急性胆管炎严重程度的关系($\bar{x}\pm s$)				
项目	<i>n</i>	UMOD (mg/mL)	MFG-E8 (pg/mL)	CA199 (kU/L)
I级	29	88.86±13.00	126.66±9.76	73.71±7.16
II级	58	56.37±9.13*	86.02±12.20*	101.78±9.38*
III级	19	30.10±8.03* [#]	46.61±11.61* [#]	125.86±7.96* [#]
<i>F</i>		202.438	286.491	221.336
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 I 级比较,* $P<0.05$;与 II 级比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 急性胆管炎患者血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 之间的相关性 急性胆管炎患者血清 UMOD($r=-0.6238,P<0.05$)、MFG-E8($r=-0.8150,$

$P<0.05$)与 CA199 呈负相关,而血清 UMOD 与 MFG-E8 呈正相关($r=0.7680,P<0.05$)。

2.4 两组 UMOD、MFG-E8 和 CA199 水平比较 从表 3 可知急性胆管炎合并肾损伤组血清 UMOD 和 MFG-E8 水平明显低于对照组,而急性胆管炎合并肾损伤组 CA199 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 水平对急性胆管炎合并肾损伤的诊断效能 血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 水平在预测急性胆管炎合并肾损伤方面具有较高的灵敏度和特异度,将 3 个指标进行二元 Logistic 回归得方程 $Y=-0.10\times X_{\text{UMOD}}-0.07\times X_{\text{MFG-E8}}+0.13\times X_{\text{CA199}}-0.96$,UMOD+MFG-E8+CA199 联合检测的灵敏度为 88.2%,特异度为 96.4%,AUC 为 0.970,明显优于单个指标 UMOD($Z=3.935,P<0.05$)、MFG-E8($Z=4.067,P<0.05$)和 CA199($Z=3.395,P<0.05$)。见图 1、表 4。

表 3 两组血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	UMOD (mg/mL)	MFG-E8 (pg/mL)	CA199 (kU/L)
对照组	55	72.48±21.12	104.63±25.80	86.73±16.69
急性胆管炎合并肾损伤组	51	47.68±15.59	74.40±24.08	111.02±13.86
<i>t</i>		6.833	6.225	8.119
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

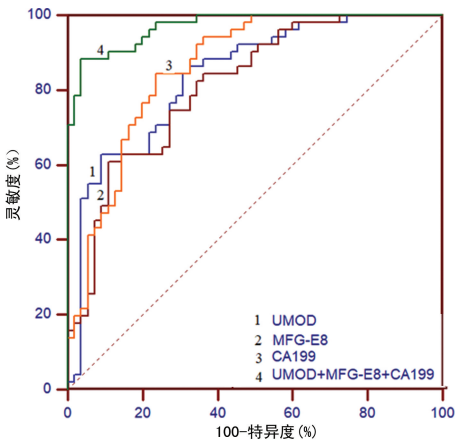


图 1 血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 水平对急性胆管炎合并肾损伤的 ROC 曲线

表 4 血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 水平对急性胆管炎合并肾损伤的诊断效能					
指标	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
UMOD	50.10 mg/mL	62.7	90.9	0.836	0.752~0.901
MFG-E8	79.17 pg/mL	60.8	89.1	0.811	0.723~0.880
CA199	97.12 kU/L	84.3	76.4	0.858	0.777~0.919
UMOD+MFG-E8+CA199	—	88.2	96.4	0.970	0.917~0.993

注:AUC为曲线下面积;—表示无数据。

3 讨 论

急性胆管炎若没有得恰当的治疗,易发展为急性化脓性梗阻性胆管炎,甚至出现多器官衰竭,急性胆管炎引起肾损伤的原因可能与下列因素有关:(1)感染引起的内毒素和细胞因子可以直接或者间接引起肾小管损伤;(2)高胆红素血症可以引起肾损伤;(3)肾上腺素、去甲肾上腺素和皮质激素等应激激素引起血管收缩,导致肾缺血、肾脏损伤^[7-8]。因此,早期诊断并予以治疗减轻急性胆管炎并发肾损伤的关键。目前诊断肾损伤常用指标仍然是尿素氮和血肌酐,但这些指标比较滞后,不能早期反映肾脏的损伤程度,因此寻找急性胆管炎合并肾损伤的诊断指标成为研究的热点之一。

本研究显示,急性胆管炎患者血清 UMOD 水平明显低于胆总管结石组和健康对照组,并且发现随着急性胆管炎的严重程度升高而降低,说明 UMOD 在急性胆管炎病情的演变中具有重要保护作用,血清 UMOD 水平越低急性胆管炎的病情越严重。UMOD 是一种由肾小管髓袢和远曲小管分泌的一种蛋白质,由 640 个氨基酸组成^[9]。长期以来 UMOD 水平被认为与肾结石有关^[10],现有不断的证据表明 UMOD 可用于肾脏功能评估,而且用于早期慢性肾功能不全预测,其诊断效能明显优于常用指标。本研究发现,急性胆管炎合并肾损伤组血清 UMOD 水平明显低于对照组。另外有研究指出,高血压患者血清 UMOD 水平随着肾功能严重程度的升高而降低,并且与血清尿素氮、肌酐和胱抑素 C 呈负相关,说明血清 UMOD 是肾损伤的相关指标^[11]。本研究发现,当血清 UMOD ≤ 50.10 mg/mL 时,其灵敏度为 62.7%,特异度为 90.9%,AUC 为 0.836,说明其对急性胆管炎合并肾损伤具有较高的诊断效能。

本研究显示,急性胆管炎组血清 MFG-E8 水平明显低于胆总管结石组和健康对照组,并且随着急性胆管炎严重程度的升高而降低,说明 MFG-E8 是急性胆管炎的保护因子,与急性胆管炎严重程度呈负相关。MFG-E8 是最初在小鼠乳腺上皮发现的一种糖蛋白,是感染性乳黏液性蛋白的重要防御成分,在组织平衡和炎症防御上具有重要作用^[12]。本研究显示,急性胆管炎患者肾功能异常组血清 MFG-E8 水平明显低于肾功能正常组,说明血清 MFG-E8 水平与肾损伤具有一定的联系。有研究证实 MFG-E8 与胶原蛋白结合和内化后形成复合物,该复合物能够被巨噬细胞吞噬,将胶原蛋白从细胞外基质中取出,使胶原蛋白水平在细胞外基质中明显降低,从而对肾小球滤过具有明显的稳定作用,减轻肾脏的纤维化^[13]。有研究发现脓毒症合并肾损伤患者血清 MFG-E8 水平明显低于未合并肾损伤患者,其水平随着肾损伤严重程度升

高而降低,认为 MFG-E8 是肾损伤中的保护因子,是评价脓毒症合并肾损伤严重程度和预后的指标^[14-15]。本研究还显示,当急性胆管炎合并肾损伤患者血清 MFG-E8 ≤ 79.17 pg/mL 时,其灵敏度为 60.8%,特异度为 89.1%,AUC 为 0.811,说明血清 MFG-E8 对急性胆管炎合并肾损伤具有较高的诊断价值。

本研究显示,急性胆管炎组血清 CA199 水平明显高于胆总管结石组和健康对照组,并且随着急性胆管炎严重程度的升高而升高,说明 CA199 是急性胆管炎严重程度的重要指标。急性胆管炎引起 CA199 水平升高的原因可能是其炎症刺激胆管内皮细胞,导致内皮细胞分泌 CA199 和其他炎症介质大量释放,引起 CA199 和其他细胞因子在胆管内大量聚集,加上胆总管不通畅,导致胆管内压增加,促使 CA199 和其他炎症介质逆流入血,引起血清 CA199 和其他炎症因子水平明显升高;同时急性胆管炎胆管壁明显增厚,胆管内压力持续增高,外周血管黏膜屏障出现明显破坏,同样引起 CA199 出现明显的逆流^[16-17]。本研究显示,血清 CA199 >97.12 kU/L 时,其对急性胆管炎合并肾损伤具有较高的诊断效能,与文献^[18]报道结果类似。本研究结果还显示,UMOD、MFG-E8 和 CA199 联合检测能够提高急性胆管炎合并肾损伤的诊断效能,说明 3 个指标对急性胆管炎合并肾损伤具有一定的互补性。另外本研究发现急性胆管炎患者血清 UMOD、MFG-E8 与 CA199 呈负相关,而血清 UMOD 与 MFG-E8 呈正相关,其具体内在机制暂不清楚,仍需要进一步研究。

总之,血清 UMOD、MFG-E8 和 CA199 水平与急性胆管炎的严重程度相关,3 项指标联合检测对急性胆管炎合并肾损伤具有较高的诊断效能。

参考文献

- [1] TAKAYA H, KAWARATANI H, KUBO T, et al. Platelet hyperaggregability is associated with decreased ADAMTS13 activity and enhanced endotoxemia in patients with acute cholangitis[J]. Hepatol Res, 2018, 48(3): 52-60.
- [2] TAN L, GUAN X, ZENG T T, et al. The significance of serum IgG(4) and CA19-9, autoantibodies in diagnosis and differential diagnosis of IgG(4)-related sclerosing cholangitis[J]. Scand J Gastroenterol, 2018, 53(2): 206-211.
- [3] HANSEN L W, YANG W L, BOLOGNESE A C, et al. Treatment with milk fat globule epidermal growth factor-factor 8 (MFG-E8) reduces inflammation and lung injury in neonatal sepsis[J]. Surgery, 2017, 162(2): 349-357.
- [4] 艾文婷, 符莹莹, 姜保周. 高血压早期肾损伤患者血清尿

调节素变化及临床意义[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(9): 611-614.

[5] 王敏佳, 徐靓. 脓毒症急性肾损伤患者血清尿调节素水平及临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(10): 50-53.

[6] 洪文光. 血清降钙素原浓度在胆石症并急性胆管炎严重程度分级中的作用[J]. 岭南急诊医学杂志, 2018, 23(6): 556-558.

[7] INOUE Y, FUJINO Y, ONODERA M, et al. Endotoxin adsorption therapy using polymyxin B-immobilized fiber as a treatment for septic shock-associated severe acute cholangitis[J]. Clin J Gastroenterol, 2013, 6(5): 390-394.

[8] FUJII Y, OHUCHIDA J, CHIJIWA K, et al. Verification of Tokyo guidelines for diagnosis and management of acute cholangitis[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2012, 19(4): 487-491.

[9] 王宇涵, 吴贵恺, 郑荣娟, 等. 血清尿调节素在急性胰腺炎早期急性肾损伤患者外周血中的表达及临床意义[J]. 中国急救医学, 2019, 39(10): 958-962.

[10] RUNGROJ N, SRITIPPAYAWAN S, THONGNOPPA-KHUN W, et al. Prothrombin haplotype associated with kidney stone disease in Northeastern Thai patients[J]. Urology, 2011, 77(1): 249-252.

[11] MAYDAN O, MCDADE P G, LIU Y, et al. Uromodulin deficiency alters tubular injury and interstitial inflammation but not fibrosis in experimental obstructive nephropathy[J]. Physiol Rep, 2018, 6(6): e13654.

[12] JOHNSON B R, MIDURA E F, PRAKASH P S, et al. Neutrophil derived microparticles increase mortality and the counter-inflammatory response in a murine model of sepsis[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863(10): 2554-2563.

[13] CEN C, AZIZ M, YANG W L, et al. Milk fat globule-epidermal growth factor-factor VIII attenuates sepsis-induced acute kidney injury[J]. J Surg Res, 2017, 213(1): 281-289.

[14] WANG X, HAO L, BU H F, et al. Spherical nucleic acid targeting microRNA-99b enhances intestinal MFG-E8 gene expression and restores enterocyte migration in lipopolysaccharide-induced septic mice[J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 31687.

[15] ZHAO Y, WANG Q, ZANG B. Milk fat globule-epidermal growth factor 8 (MFG-E8) attenuates sepsis-induced acute kidney injury by inhibiting NF- κ B signaling pathway1[J]. Acta Cir Bras, 2019, 34(2): e201900209.

[16] WANNHOFF A, GOTTHARDT D N. Recent developments in the research on biomarkers of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2019, 43(3): 236-243.

[17] BOYD S, MUSTONEN H, TENCA A, et al. Surveillance of primary sclerosing cholangitis with ERC and brush cytology: risk factors for cholangiocarcinoma[J]. Scand J Gastroenterol, 2017, 52(2): 242-249.

[18] MEI Y, CHEN L, PENG C J, et al. Diagnostic value of elevated serum carbohydrate antigen 199 level in acute cholangitis secondary to choledocholithiasis[J]. World J Clin Cases, 2018, 6(11): 441-446.

(收稿日期: 2020-10-14 修回日期: 2021-05-12)

(上接第 1722 页)

人群血脂水平与性别、年龄的关系分析[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(21): 3258-3260.

[8] 章晓英, 李超雄, 欧仲爱, 等. 川崎病患儿血清中 25-羟基维生素 D 水平的变化及临床意义[J]. 中国当代医药, 2019, 26(5): 98-100.

[9] 王思明, 王默, 李红霞, 等. 人血清 25-羟基维生素 D 水平与心血管病危险因素的相关性研究[J]. 心肺血管病杂志, 2016, 35(9): 729-733.

[10] 周建烈, 王山米. 孕产妇补充维生素 D 的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(3): 277-279.

[11] 段杨平, 刘光虹, 田兆华, 等. 妊娠期糖尿病孕妇血浆 ADMA、NO、NOS 变化及维生素 D 干预效果研究[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(4): 441-445.

[12] 付丹. 25-羟基维生素 D 与妊娠期糖尿病孕妇胰岛素抵抗的关系及意义[J]. 中国医药导报, 2018, 15(20): 79-82.

[13] SPENCER-JONES J. Make every mother and child count[J]. S Afr Med J, 2005, 95(6): 382-384.

[14] 张玉毅, 朱明明, 李鹏, 等. 高同型半胱氨酸与妊娠期高血压疾病的研究进展[J]. 山西医药杂志, 2014, 43(23): 2766-2768.

[15] 孙延生, 王莉平, 马芬, 等. 血清 CysC、Hcy、及 β -HCG 检测与妊娠期高血压疾病的相关性研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 20(8): 102-104.

[16] 周天祥, 张修发, 翟庆娜, 等. 同型半胱氨酸、C 反应蛋白与妊娠期高血压疾病的关系[J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(5): 664-665.

[17] 董佳敏, 蔡薇. 血清同型半胱氨酸与妊娠期高血压疾病的相关性分析[J]. 浙江临床医学, 2017, 19(3): 528-529.

[18] 韩懿, 司徒文慈, 雷巧茹. 妊娠早期血清 25 羟基维生素 D 水平与妊娠期高血压及疾病严重程度的相关分析[J]. 广东医科大学学报, 2019, 37(3): 256-260.

[19] 苏丽芳, 李玉娣, 杨淑妙, 等. 妊娠期高血压疾病患者血清 25-羟基维生素 D 水的临床研究[J]. 中国医药科学, 2017, 7(20): 95-97.

(收稿日期: 2020-10-20 修回日期: 2021-05-11)