

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.02.016

血清 SULT2A1、Betatrophin、syndecan-1 与妊娠期肝内胆汁淤积症患者肝功能的关系及对围生儿结局的影响

杨瑞利¹, 张慧丽², 郭晓波^{3△}, 贾秦亮⁴

1. 西安经开妇幼医院检验科, 陕西西安 710018; 2. 西安经开妇幼医院产科, 陕西西安 710018; 3. 西安市中心医院血液学实验中心, 陕西西安 710004; 4. 西北妇女儿童医院检验科, 陕西西安 710061

摘要:目的 探讨血清硫酸基转移酶 2A1(SULT2A1)、Betatrophin、蛋白聚糖-1(syndecan-1)与妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)患者肝功能的关系及对围生儿结局的影响。方法 选取 2019 年 4 月至 2021 年 10 月西安经开妇幼医院收治的 105 例 ICP 患者作为研究组;另选取同期 100 例体检健康孕妇作为对照组。比较研究组和对照组血清 SULT2A1、Betatrophin、syndecan-1 及肝功能指标水平。采用 Pearson 相关分析血清 SULT2A1、Betatrophin、syndecan-1 水平与各项肝功能指标的相关性。将研究组患者按照围生儿结局分为不良结局组(43 例)和良好结局组(62 例)。比较不良结局组和良好结局组血清 SULT2A1、Betatrophin、syndecan-1 水平。采用单因素、多因素 Logistic 回归分析 ICP 患者不良围生儿结局的影响因素。结果 研究组血清 SULT2A1 水平低于对照组,而 Betatrophin、syndecan-1 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。研究组天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及碱性磷酸酶(ALP)水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,血清 SULT2A1 水平与 AST、ALT、ALP 水平均呈负相关($P<0.05$),而 Betatrophin、syndecan-1 水平与 AST、ALT、ALP 水平均呈正相关($P<0.05$)。不良结局组血清 SULT2A1 水平低于良好结局组,而 Betatrophin、syndecan-1 水平均高于良好结局组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 SULT2A1 水平降低($\leq 23 \mu\text{mol/L}$)、Betatrophin 水平升高($\geq 650 \text{ pg/mL}$)及 syndecan-1 水平升高($\geq 53 \text{ ng/mL}$)为 ICP 患者不良围生儿结局的危险因素($P<0.05$)。结论 血清 SULT2A1、Betatrophin、syndecan-1 与 ICP 患者肝功能及围生儿结局均密切相关,即随着血清 SULT2A1 水平降低及 Betatrophin、syndecan-1 水平升高,可导致 ICP 患者肝功能受损加重,引发不良围生儿结局。

关键词:妊娠期肝内胆汁淤积症; 硫酸基转移酶 2A1; Betatrophin; 蛋白聚糖-1; 肝功能
中图法分类号:R714.7;R714.255 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)02-0210-05

Relationship between serum SULT2A1, Betatrophin, syndecan-1 and liver function in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and effects on perinatal outcomes

YANG Ruili¹, ZHANG Huili², GUO Xiaobo^{3△}, JIA Qinliang⁴

1. Department of Clinical Laboratory, Xi'an Jingkai District Women's and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710018, China; 2. Department of Obstetrics, Xi'an Jingkai District Women's and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710018, China; 3. Hematology Experiment Center, Xi'an Central Hospital, Xi'an, Shaanxi 710004, China; 4. Department of Clinical Laboratory, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710061

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum sulfated transferase 2A1 (SULT2A1), Betatrophin, syndecan-1 and liver function in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and the effects on perinatal outcomes. **Methods** A total of 105 patients with ICP who were admitted to Xi'an Jingkai District Women's and Children's Hospital from April 2019 to October 2021 were selected as the study group. Another 100 healthy pregnant women during the same period were selected as the control group. Serum SULT2A1, Betatrophin, syndecan-1 levels and liver function indexes were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum SULT2A1, Betatrophin, syndecan-1 levels and various liver function indexes. According to perinatal outcomes, the patients in the

study group were divided into adverse outcome group ($n=43$) and good outcome group ($n=62$). Serum SULT2A1, Betatrophin and syndecan-1 levels were compared between the two groups. Univariate and multivariate Logistic regression were used to analyzed the influencing pactors adverse perinatal outcomes in patients with ICP. **Results** The serum SULT2A1 level in the study group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). The Betatrophin and syndecan-1 levels were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and alkaline phosphatase (ALP) levels in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum SULT2A1 level was negatively correlated with AST, ALT and ALP levels, while Betatrophin, syndecan-1 levels were positively correlated with AST, ALT and ALP levels ($P<0.05$). The serum SULT2A1 level in the adverse outcome group was lower than that in the good outcome group, while the Betatrophin and syndecan-1 levels were higher than those in the good outcome group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that decreased serum SULT2A1 level ($\leq 23 \mu\text{mol/L}$), increased Betatrophin level ($\geq 650 \text{ pg/mL}$) and increased syndecan-1 level ($\geq 53 \text{ ng/mL}$) were risk factors for adverse perinatal outcomes in patients with ICP ($P<0.05$). **Conclusion** Serum SULT2A1, Betatrophin, syndecan-1 are closely related to liver function and perinatal outcomes of patients with ICP, that is, with the decrease of serum SULT2A1 level and the increase of Betatrophin, syndecan-1 levels, and they can lead to severe liver function damage in patients with ICP, also they can lead to adverse perinatal outcomes.

Key words: intrahepatic cholestasis of pregnancy; sulfated transferase 2A1; Betatrophin; syndecan-1; liver function

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)属于特发性妊娠期最常见的一种并发症,临床表现为皮肤瘙痒,以血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)及总胆汁酸水平升高为突出表现的肝功能损害^[1]。如不予以积极有效的干预,极易导致围生儿早产、胎儿宫内窘迫及新生儿死亡等^[2]。目前,关于 ICP 发病机制尚存在一定争议,可能与遗传、内分泌紊乱及免疫功能异常等有关^[3]。硫酸基转移酶 2A1(SULT2A1)属于肝脏正常运转过程中不可缺少的“催化剂”,在胆汁酸硫酸化过程中发挥关键性作用,可促进胆汁酸排出,与胆汁淤积有关^[4]。Betatrophin 属于分泌型蛋白质之一,可通过影响胰岛 β 细胞功能及脂蛋白酶水平等介导脂代谢过程,进一步影响 ICP^[5]。蛋白聚糖-1(syndecan-1)可通过连接细胞微环境及细胞骨架,实现对细胞生长、分化及黏附等过程的调节,进而影响肝功能^[6],可能介导 ICP 的发生和发展过程。鉴于此,本文通过研究血清 SULT2A1、Betatrophin、syndecan-1 与 ICP 患者肝功能的关系及对围生儿结局的影响,旨在为临床诊断和治疗提供相应的辅助参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 4 月至 2021 年 10 月西安经开妇幼医院收治的 105 例 ICP 患者作为研究组;另选取同期 100 例体检健康孕妇作为对照组。研究组年龄 20~39 岁,平均(27.48 ± 2.31)岁;初产妇 76 例,经产妇 29 例;体质指数 $18 \sim 32 \text{ kg/m}^2$,平均

(22.69 ± 2.04) kg/m^2 ;孕周 13~38 周,平均(29.85 ± 0.62)周。对照组年龄 20~40 岁,平均(27.55 ± 2.36)岁;体质指数 $18 \sim 32 \text{ kg/m}^2$,平均(22.76 ± 2.09) kg/m^2 ;孕周 14~37 周,平均(29.73 ± 0.70)周。两组年龄、体质指数、孕周等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)ICP 患者均符合中华医学会妇产科学分会产科学组所制定的 ICP 相关诊断标准^[7];(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)入组前尚未接受任何相关治疗。排除标准:(1)合并血液系统疾病或/和其他代谢性疾病;(2)伴有恶性肿瘤;(3)既往有肝炎或肝硬化病史;(4)研究期间因故退出。所有研究对象及其家属均知情同意并签署知情同意书。本研究经西安经开妇幼医院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法 (1)样本采集:所有患者入院后、健康孕妇体检当天采集空腹静脉血 4 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,离心处理后取血清置于 EP 试管中,置于 -80°C 冰箱中待测。(2)血清指标检测:采用 AU5800 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)以酶联免疫吸附试验检测血清 SULT2A1、Betatrophin、syndecan-1 水平,具体操作遵循试剂盒(上海蓝基生物科技有限公司)说明书完成。(3)肝功能指标检测:主要指标包括天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、ALT 及碱性磷酸酶(ALP),采用日立 7060 型全自动生化分析仪检测。(4)叮嘱所有研究对象定期于医院

接受胎心监护,并按照研究对象疾病进展、孕周等情况考虑开展促成熟治疗,根据其具体情况考虑剖宫产或阴道分娩。将早产、死产、胎儿宫内窘迫、胎儿宫内发育迟缓及新生儿窒息等作为不良围生儿结局。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验(或校正 t 检验);计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析血清 SULT2A1、Betatrophin、syndecan-1 水平与各项肝功能指标水平的相关性;采用单因素、多因素 Logistic 回归分析 ICP 患者不良围生儿结局的影响因素,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和对照组血清 SULT2A1、Betatrophin、syndecan-1 水平比较 研究组血清 SULT2A1 水平低于对照组,而 Betatrophin、syndecan-1 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 研究组和对照组血清 SULT2A1、Betatrophin、syndecan-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	SULT2A1 ($\mu\text{mol/L}$)	Betatrophin (pg/mL)	syndecan-1 (ng/mL)
研究组	105	23.48 $\pm$ 3.72	650.47 $\pm$ 72.30	53.00 $\pm$ 6.28
对照组	100	45.66 $\pm$ 6.88	551.93 $\pm$ 56.29	22.63 $\pm$ 4.16
<i>t</i>		28.512	10.917	41.001
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 研究组和对照组肝功能指标水平比较 研究组 AST、ALT 及 ALP 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 研究组和对照组肝功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$, U/L)				
组别	<i>n</i>	AST	ALT	ALP
研究组	105	84.61 $\pm$ 12.30	78.25 $\pm$ 18.43	136.82 $\pm$ 22.34
对照组	100	16.20 $\pm$ 3.11	10.30 $\pm$ 2.11	49.05 $\pm$ 10.17
<i>t</i>		55.170	37.522	36.484
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清 SULT2A1、Betatrophin、syndecan-1 水平与各项肝功能指标水平的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,血清 SULT2A1 水平与 AST、ALT、ALP 水平均呈负相关($P < 0.05$);而 Betatrophin、syndecan-1 水平与 AST、ALT、ALP 水平均呈正相关($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 不良围生儿结局的单因素分析 将研究组患者按照围生儿结局分为不良结局组(43 例)和良好结局组(62 例)。单因素分析发现,不良结局组血清 SULT2A1 水平低于良好结局组,而 Betatrophin、syndecan-1 水平均高于良好结局组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而年龄、体质量指数、孕周及生产次数均与 ICP 患者不良围生儿结局无关($P > 0.05$)。见表 4。

表 3 血清 SULT2A1、Betatrophin、syndecan-1 水平与各项肝功能指标水平的相关性分析						
肝功能指标	SULT2A1		Betatrophin		syndecan-1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
AST	-0.524	<0.001	0.471	0.002	0.561	<0.001
ALT	-0.531	<0.001	0.532	<0.001	0.431	0.004
ALP	-0.509	<0.001	0.516	<0.001	0.402	0.013

2.5 多因素 Logistic 回归分析 ICP 患者不良围生儿结局的影响因素 建立非条件多因素 Logistic 回归模型;以 ICP 患者围生儿结局作为因变量(不良结局=1,良好结局=0),以血清 SULT2A1、Betatrophin、syndecan-1 水平作为自变量。考虑到样本量不算太大,为实现稳健回归,拟纳入的自变量中连续数值指标进行二分类转化。转化截断值参考不良结局组和良好结局组总样本的均值或中位数,并按临床实际或习惯适当取整。回归采用逐步后退法(α 进=0.05, α 出=0.10)。回归分析结果显示,血清 SULT2A1 水平降低($\leq 23 \mu\text{mol/L}$)、Betatrophin 水平升高($\geq 650 \text{ pg/mL}$)及 syndecan-1 水平升高($\geq 53 \text{ ng/mL}$)为 ICP 患者不良围生儿结局的危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 不良围生儿结局的单因素分析[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]									
组别	n	年龄	体质量指数	孕周	生产次数		SULT2A1	Betatrophin	syndecan-1
		(岁)	(kg/m^2)	(周)	0 次	≥ 1 次	($\mu\text{mol}/\text{L}$)	(pg/mL)	(ng/mL)
不良结局组	43	27.97 ± 2.51	23.01 ± 2.09	29.79 ± 0.57	28(65.12)	15(34.88)	17.48 ± 3.10	705.28 ± 80.45	60.34 ± 7.22
良好结局组	62	27.14 ± 2.15	22.47 ± 2.00	29.90 ± 0.64	48(77.42)	14(22.58)	27.65 ± 4.55	612.45 ± 66.71	47.91 ± 5.71
t/χ^2		1.816	1.336	0.905	1.922		12.740	6.441	9.834
P		0.072	0.185	0.368	0.166		<0.001	<0.001	<0.001

表 5 多因素 Logistic 回归分析 ICP 患者不良围生儿结局的影响因素

指标	赋值设计	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
常数	—	-0.171	0.082	4.343	0.037	—	—
SULT2A1	$\leq 23 \mu\text{mol/L}=1, >23 \mu\text{mol/L}=0$	0.602	0.188	10.268	0.001	1.825	1.263~2.639
Betatrophin	$\geq 650 \text{ pg/mL}=1, <650 \text{ pg/mL}=0$	0.369	0.146	6.410	0.011	1.447	1.087~1.924
syndecan-1	$\geq 53 \text{ ng/mL}=1, <53 \text{ ng/mL}=0$	0.459	0.127	13.092	<0.001	1.582	1.234~2.029

注：—表示无数据。

3 讨 论

ICP 好发于中晚期孕妇,目前普遍认为其与患者糖脂代谢紊乱有关。ICP 患者往往存在不同程度的胆汁淤积,从而促使其无法顺利完成肝肠循环,致胰岛素生长因子-1 分泌异常,进一步导致 β 细胞正常功能出现障碍,最终引发糖代谢紊乱^[8-10]。此外,ICP 发生后因胆汁于肝内大量积聚,会对肝细胞及组织产生直接损伤,直接影响母婴的生命健康安全。相关研究表明,总胆汁酸水平异常升高是有效评估 ICP 的可靠指标之一,且 ICP 患者体内特有的总胆汁酸水平升高会导致新生儿宫内缺氧发生,继而引起一系列新生儿不良结局发生^[11-13]。然而,其他肝胆疾病患者亦存在总胆汁酸水平的异常改变,从而导致该指标在判定 ICP 对新生儿结局方面存在特异性较低的局限性。血清学指标检测是近年来备受关注的检测技术,可实现对多种疾病的辅助诊断,并且具有操作简便、创伤性小及可重复性较高等优势。因此,寻找更有价值的 ICP 评估指标显得尤为重要。

本研究结果发现,研究组血清 SULT2A1 水平低于对照组,而 Betatrophin、syndecan-1 水平均高于对照组,这反映了 ICP 患者血清 SULT2A1 水平存在异常低表达,而血清 Betatrophin、syndecan-1 水平存在明显高表达。分析原因,SULT2A1 属于硫酸基转移酶家族的重要成员之一,介导了类固醇激素于机体内的硫酸化过程,当其表达水平降低时,可能无法提高胆汁酸的水溶性,从而使其排出受阻,进一步使胆汁酸淤积于体内,并对肝细胞造成损害,最终引发 ICP^[14]。Betatrophin 主要是由肝脏及脂肪组织分泌的一种血管生成样蛋白,主要作用在于脂质代谢的调节及胰岛素抵抗的改善,ICP 发生后,机体启动代偿机制,从而导致 Betatrophin 水平增加^[15]。syndecan-1 属于跨膜细胞表面分子之一,可启动胞外及胞内环境的串联,在组织间信号传递过程中扮演至关重要的角色,通过调控肝细胞的增殖及凋亡等途径,间接介导肝损伤发生^[16]。相对于总胆汁酸而言,上述各项血清学指标水平受其他肝脏疾病的影响相对较小,从而可能获得较为理想的诊断特异性。本研究结果显示,研究组 AST、ALT 及 ALP 水平均高于

对照组,提示 ICP 患者存在明显的肝功能损害。ICP 发生后,会导致大量的胆汁淤积在肝内,进一步对肝脏产生直接损害,从而导致上述反映机体肝脏功能的指标水平明显升高。Pearson 相关分析结果显示,血清 SULT2A1 水平与 AST、ALT、ALP 水平均呈负相关,而 Betatrophin、syndecan-1 水平与 AST、ALT、ALP 水平均呈正相关,由此提示血清 SULT2A1、Betatrophin、syndecan-1 水平与 ICP 患者肝功能均有关,即随着血清 SULT2A1 水平降低及 Betatrophin、syndecan-1 水平升高,ICP 患者肝功能越差。分析原因,SULT2A1 属于胆汁酸肝内合成的关键酶之一,当 SULT2A1 水平过低时,其难以对胆汁酸实施硫酸化,从而无法促使其在机体内成为初级结合型胆汁酸,从而导致胆汁酸过高使肝细胞毒性加剧^[4]。Betatrophin 可通过对脂蛋白酶活性进行抑制,继而升高甘油三酯水平,促进机体代谢紊乱发生,进一步加剧对患者肝功能的损害^[17]。syndecan-1 可通过直接结合转化生长因子- $\beta 1$,抑制其发挥作用或通过调节结合血小板反应蛋白-1 影响转化生长因子- $\beta 1$ 激活,进一步阻断其对细胞有丝分裂及血管再生等的刺激作用,从而导致肝组织损害加剧^[16]。本研究结果显示,不良结局组血清 SULT2A1 水平低于良好结局组,而 Betatrophin、syndecan-1 水平均高于良好结局组。分析原因,可能是上述指标的异常表达,可通过调节胆汁酸水平、抑制脂蛋白酶活性及抑制转化生长因子- $\beta 1$ 等途径,对患者肝组织造成损害,进一步对胎儿造成间接影响。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 SULT2A1 水平降低($\leq 23 \mu\text{mol/L}$)、Betatrophin 水平升高($\geq 650 \text{ pg/mL}$)及 syndecan-1 水平升高($\geq 53 \text{ ng/mL}$)为 ICP 患者不良围生儿结局的危险因素。考虑原因,可能是随着血清 SULT2A1 水平降低及 Betatrophin、syndecan-1 水平升高,患者肝功能受损越严重,从而对胎儿的宫内生长环境产生不利影响,因此对胎儿造成的影响更明显。

综上所述,血清 SULT2A1、Betatrophin、syndecan-1 在 ICP 患者中存在异常表达,并且与肝功能及围生儿结局有关,可作为临床辅助诊断 ICP 的可靠指标。

参考文献

[1] OVADIA C,SAJOUS J,SEED P T,et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy:a system-atic review and individual participant data meta-analysis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol,2021,6(7):547-558.

[2] SAHOO S M,MAHAPATRA S J. Intrahepatic cholesta-sis of pregnancy:are we expecting too much from ursode-oxycholic acid[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol,2021,6(11):886-887.

[3] 张娟,樊延霞. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者胆固醇代谢相-关基因表达及意义[J]. 陕西医学杂志,2021,50(5):575-578.

[4] 薄玲,郭云岭,赵英. 自拟利胆汤结合西药治疗妊娠期肝-内胆汁淤积症临床疗效及对血清 sICAM-1、SULT2A1 的-影响[J]. 中国中医急症,2021,30(8):1403-1406.

[5] 秦练,马翔,王忠,等. 细胞代谢因子 Betatrophin 脂质调-控研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志,2021,29(12):1085-1088.

[6] 张芝瑞,黄杨,王玉同,等. Syndecan-1 在创伤失血性休克-诱发急性肝功能损害中的作用及机制研究[J]. 临床急诊-杂志,2019,20(3):195-201.

[7] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤-积症诊疗指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志,2015,50(7):481-485.

[8] 武晶,王纯静,李金艳,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血-脂、肝功能、雌激素水平的变化及其与新生儿不良结局的-关联性[J]. 海南医学,2019,30(19):2511-2514.

[9] ALEMDAROĞLU S,BARAN Y S,DURDAĞ G D,et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy:are in vitro fertiliza-

tion pregnancies at risk [J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2021,34(15):2548-2553.

[10] REN S,ZHOU Y,XUAN R. Research progress in the role of gut microbiota and its metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol,2021,15(12):1361-1366.

[11] 程佳梨,梁月月,朱玲. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇脐动-脉血流参数、血清总胆汁酸、甘胆酸与新生儿肺损伤关系- [J]. 中国计划生育学杂志,2021,29(10):2138-2141.

[12] 朱婷,吕艳关. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清肝胆酸、-总胆汁酸水平及血浆凝血功能检测的临床诊断意义[J]. 现代检验医学杂志,2019,34(4):79-82.

[13] 黄方,张辉,冯小月. 妊娠期肝内胆汁淤积症产妇产前总-胆汁酸水平、胎儿头围与产后母婴结局的相关性研究- [J]. 海南医学,2021,32(12):1560-1564.

[14] 李敏,韦巍. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者硫酸基转移酶-2A1 表达及其与总胆汁酸、血清胆红素、石胆酸、谷丙转-氨酶相关性研究[J]. 临床军医杂志,2019,47(8):835-836.

[15] 牛会勇,安自民,田悦. Betatrophin 和谷胱甘肽 S-转移-酶 α 在妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清中的表达和临床-意义[J]. 中国妇幼保健,2021,36(14):3231-3233.

[16] 管琳. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清蛋白聚糖-1、肝细-胞生长因子表达及其临床意义[J]. 检验医学与临床,2021,18(14):2006-2010.

[17] 张利利,高福来. Betatrophin 对非酒精性脂肪性肝病的预-测价值[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(12):2631-2634.

(收稿日期:2022-03-10 修回日期:2022-09-22)

(上接第 209 页)

cells[J]. Mar Drugs,2019,17(7):412-414.

[6] 《肿瘤病理诊断规范》项目组. 肿瘤病理诊断规范(卵巢癌-及交界性上皮性肿瘤) [J]. 中华病理学杂志,2018,47(5):324-327.

[7] WANG X Q,YANG B,SHE Y P,et al. The lncRNA TP73-AS1 promotes ovarian cancer cell proliferation and metastasis via modulation of MMP2 and MMP9 [J]. J Cell Biochem,2018,119(9):7790-7799.

[8] ZHANG S,ZHOU L,HONG B,et al. Small-molecule NSC59984 restores p53 pathway signaling and antitumor effects against colorectal cancer via p73 activation and degradation of mutant p53[J]. Cancer Res,2015,75(18):3842-3852.

[9] 陈燕,刘静,李滔,等. 卵巢癌组织中 Yes-相关蛋白和 p73 的-表达及其临床意义[J]. 海南医学,2017,28(10):1560-1562.

[10] NG K Y,CHAN L H,CHAI S,et al. TP53INP1 down-regulation activates a p73-Dependent DUSP10/ERK sig-

naling pathway to promote metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res,2017,77(17):4602-4612.

[11] 马丽,马会明,崔娇,等. 卵巢浆液性癌组织中 microRNA 表-达谱分析[J]. 宁夏医科大学学报,2017,39(2):149-153.

[12] 谭芳春,李力. 卵巢癌中相关长链非编码 RNA 的研究进-展[J]. 国际妇产科学杂志,2020,47(1):24-27.

[13] 温灏,吴小华. 上皮性卵巢癌的遗传易感基因突变与检测- [J]. 中国妇产科临床杂志,2017,18(4):289-291.

[14] ALOE L,ROCCO M L,STIGLIANO E,et al. Nasal HPpSIS administration enhances NGF and tumor sup-pressor protein, p73 in human brain cancer tissues:pre-liminary data[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2017,21(3):618-626.

[15] 王丽娟,梁晓磊,杨永秀. 卵巢癌肿瘤内异质性的研究进-展[J]. 中国计划生育和妇产科,2021,13(11):11-13.

(收稿日期:2022-04-24 修回日期:2022-09-28)