

甘孜县藏族成年高脂血症人群蛋白水平与肝功指标的相关性研究*

任思冲¹, 张德梧², 黄燕春¹, 杨俊¹, 彭萍^{1△}

(1. 四川大学华西医院龙泉医院检验科/成都市龙泉驿区第一人民医院检验科, 成都 610100;

2. 成都市龙泉驿区山泉镇公立卫生院, 成都 610100)

摘要:目的 调查甘孜县藏族成年人群不同临床类型高脂血症患者清蛋白(ALB)和总蛋白(TP)水平,探讨其与血清中肝功指标的相关性。方法 采集甘孜县 661 例藏族成年志愿者血清,测定血脂代谢指标、肝功指标和血清蛋白水平。参照 2007 年《中国成人血脂异常防治指南》进行高脂血症临床分型。用方差分析、相关性分析和多元线性回归分析方法进行统计学分析处理。结果 研究人群中高胆固醇血症组、高三酰甘油血症组、混合型高脂血症组和低高密度脂蛋白血症组发生例数分别为 212、140、85 和 43 例,非高脂血症组 181 例。混合型高脂血症患者总蛋白水平显著高于非高脂血症患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。高胆固醇血症组、高三酰甘油血症组和混合型高脂血症组肝功指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和 γ -谷氨酰氨基转移酶(γ -GGT)水平明显高于非高脂血症组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。高三酰甘油血症和混合型高脂血症组血清蛋白水平与 ALT、AST 相关性较强,差异有统计学意义($P < 0.05$)。TP 为因变量,ALB、ALT 和 AST 为自变量的回归分析显示:高胆固醇血症, $TP = 25.149 + 1.066(ALB) - 0.158(ALT) + 0.268(AST)$;混合型高脂血症, $TP = 28.211 + 1.011(ALB) - 0.067(ALT) + 0.176(AST)$;非高脂血症, $TP = 37.86 + 0.79(ALB) - 0.079(ALT) + 0.162(AST)$ 。结论 高脂血症中总胆固醇(TC)和三酰甘油(TG)可诱发肝功能损害,AST 和 ALT 是影响高脂血症患者血清蛋白水平的重要指标。在甘孜县藏族成年人群中,仅混合型高脂血症患者 TP 水平改变明显,这可能与该区藏族人群的肝功代偿能力较强有关。

关键词:藏族; 高脂血症; 清蛋白; 丙氨酸氨基转移酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.01.008

中图法分类号:R589.2

文章编号:1673-4130(2018)01-0028-05

文献标识码:A

Study on correlation between protein level and liver function indexes in
adult Tibetan with hyperlipidemia in Ganzi County*

REN Sichong¹, ZHANG Dewu², HUANG Yanchun¹, YANG Jun¹, PENG Ping^{1△}(1. Department of Clinical Laboratory, Longquan Hospital, West China Hospital, Sichuan University/
Longquanyi District First People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610100, China;

2. Shanquan Township Public Health Center of Longquanyi District, Chengdu, Sichuan 610100, China)

Abstract: **Objective** To investigate the albumin(ALB) and total protein(TP) levels among adult Tibetans with different clinical types of hyperlipidemia in Ganzi County and its correlation with serum liver function indexes. **Methods** The serum was collected from 661 volunteers in Ganzi County. The blood lipid metabolism indexes, liver function indexes and serum protein levels were measured. The hyperlipidemia was performed the clinical typing according to the Guide on Prevention and Treatment of Chinese Adult Dyslipidemia in 2007. The statistical analysis was conducted by using the one-way ANOVA variance, Pearson correlation and multiple linear regression analytical methods. **Results** The hypercholesterolemia group, hypertriglyceridemia group, mixed hyperlipidemia group and low high-density lipoprotein hyperlipidemia group had 212, 140, 85, 43 cases respectively, while 181 cases were in the non-hyperlipidemia. The TP level in the patients with mixed hyperlipidemia was significantly higher than that in the patients with non-hyperlipidemia, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The liver function indexes ALT, AST and γ -GGT levels in the hypercholesterolemia group, hypertriglyceridemia group and mixed hyperlipidemia group were significantly higher than

* 基金项目:“十二五”国家高技术发展计划(863 计划)资助项目(2014AA022304)。

作者简介:任思冲,男,主管技师,主要从事临床分子诊断学研究。△ 通信作者, E-mail:rschong@126.com。

本文引用格式:任思冲,张德梧,黄燕春,等.甘孜县藏族成年高脂血症人群蛋白水平与肝功指标的相关性研究[J].国际检验医学杂志,

those in the non-hyperlipidemia group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The serum protein level was strongly correlated with ALT and AST in the hypertriglyceridemia group and mixed hyperlipidemia group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). TP serving as the dependent variable and ALB, ALT and AST as independent variables, the regression analysis showed $TP = 25.149 + 1.066(ALT) - 0.158(ALT) + 0.268(ALT)$ in hypercholesterolemia, $TP = 28.211 + 1.011(ALT) - 0.067(ALT) + 0.176(ALT)$ in mixed hyperlipidemia and $TP = 37.86 + 0.79(ALT) - 0.079(ALT) + 0.162(ALT)$ in non-hyperlipidemia. **Conclusion** TC and TG can induce the damage of liver function in hyperlipidemia, ALT and AST are the important indicators affecting serum protein level in the patients with hyperlipidemia. In Tibetan adult population of the Ganzi county, only the TP level change is noticeably among the patients with mixed hyperlipidemia, which may be related with strong compensatory ability of liver function in Tibetan population.

Key words: Tibetan; hyperlipidemia; albumin; alanine aminotransferase

血清蛋白是各种蛋白的复杂混合物,参与机体多项生理功能。总蛋白(TP)和清蛋白(ALB)是血清蛋白质两个重要指标,血清 ALB 是 TP 的主要组分,血清蛋白水平的变化与 TP 和 ALB 的生成量密切相关,人体中绝大部分的血清 TP 和全部的 ALB 均由肝脏合成^[1-2]。肝脏的合成代谢功能可受血脂水平的影响,血脂代谢可受地域差异、遗传背景和生活习惯等诸多因素的影响,肝脏是参与脂代谢过程的重要器官之一^[3-4]。研究报道高脂血症可诱发脂肪肝或导致肝功能受损^[5]。甘孜县藏族人民居住在我国高寒、高海拔地区,喜食高脂食物^[6]。这一特殊民族遗传背景和生活习惯人群的高脂血症,是否会影响其肝细胞功能及其血清蛋白合成代谢,有待进一步明确,为此,本文研究甘孜地区藏族成人血脂代谢对其肝功能及蛋白合成代谢能力的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 10 月通过问卷调查从甘孜县拖坝乡、斯俄乡、呷拉乡和甘孜镇招募藏族健康志愿者,最后纳入研究对象共 661 名,所纳入者血、尿常规及肝、肾功能均正常。本研究经四川大学华西医院龙泉医院伦理委员会批准,所有志愿者均签署了知情同意书。排除标准:肝、肾功能异常;2 周内有感染或炎症;有心血管疾病、肝病、肾病、糖尿病病史。

1.2 仪器与试剂 TP 试剂盒(双缩脲法)、ALB 试剂盒(溴甲酚绿法)、总胆红素(TBIL)试剂盒(比色法)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)试剂盒(IFCC 法)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)试剂盒(IFCC 法)、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GGT)试剂盒(GLUPA);低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)试剂盒(直接法);三酰甘油(TG)试剂盒(GPO-PAP 法);总胆固醇(TC)试剂盒(CHOD-PAP 法)均购自北京九强生物科技公司。检测仪器为 UniCel Dx C800 全自动生化仪。

1.3 方法 所有研究对象于采血前 24 h 禁止高脂饮食、饮酒和吸烟。均于清晨空腹抽取静脉血 5 mL,室温放置 30 min 后,2 000 $\times$ g 离心 5 min 分离血清,立

即置 -20 $^{\circ}\text{C}$ 运输冰箱保存转运,回实验室后,立即置于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱备用。严格按上述试剂盒说明书和仪器操作 SOP 进行各代谢指标检测工作。参照 2007 年《中国成人血脂异常防治指南》进行高脂血症临床分型。

1.4 统计学处理 使用 SPSS19.0 和 GraphPad Prism 5 软件进行统计分析,计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),组间两两比较采用 SNK- q 和 LSD- t 检验,变量相关关系采用 Pearson 相关分析和多元逐步回归分析,建立回归方程, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组人群血清蛋白水平比较 参照 2007 年《中国成人血脂异常防治指南》,将高脂血症根据血脂代谢水平不同分为高胆固醇血症、高三酰甘油血症、混合型高脂血症和低高密度脂蛋白血症组,例数分别为 212、140、85 和 43 例,以及非高脂血症组 181 例。各临床类型高脂血症患者血清中的 TP 水平较一致,仅混合型高脂血症患者 TP 水平比非高脂血症患者高,差异有统计学意义($P = 0.036$);ALB 水平和 ALB/球蛋白(GLB)比值在各组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 各组人群血清中肝功指标水平比较 肝功指标水平显示,高胆固醇血症、高三酰甘油血症和混合型高脂血症组 ALT 均显著高于非高脂血症组,差异有统计学意义($P < 0.05$);各临床类型高脂血症患者中高三酰甘油血症组和混合型高脂血症组 ALT、 γ -GGT 水平明显高于高胆固醇血症组、低高密度脂蛋白血症组,差异有统计学意义($P < 0.05$);高脂血症组 ALT、 γ -GGT 水平与非高脂血症组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);高三酰甘油血症组 γ -GGT 显著高于其他类型高脂血症组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 蛋白水平与肝功指标的相关性 在非高脂血症人群,ALB 合成水平与 ALT 和 γ -GGT 水平呈负相

关, r 分别为 -0.108 和 -0.116 , 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 高脂血症人群中, 高三酰甘油血症患者 ALB 水平与 TBIL 和 ALT 呈正相关, r 分别为 0.307 和 0.418 ($P<0.05$); 混合型高脂血症患者 TP 和

ALB 水平均与 ALT、AST 和 γ -GGT 有一定相关性, 其中, ALB 与 ALT 和 AST 相关性较强; 高胆固醇血症和低高密度脂蛋白血症与肝功指标水平无明显相关性, 见表 3。

表 1 各组人群血清蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	TP(g/L)	ALB(g/L)	ALB/GLB
高胆固醇血症组	5.87±0.67	1.19±0.26	3.5±0.57	1.72±0.35	79.63±4.82	49.04±3.38	1.65±0.02
高三酰甘油血症组	4.63±0.38	2.12±0.42	2.8±0.29	1.31±0.19	79.56±4.74	49.47±3.16	1.66±0.03
混合型高脂血症组	6.10±0.79	2.49±0.85	3.85±0.55	1.48±0.27	79.98±5.23*	49.72±4.02	1.66±0.02
低高密度脂蛋白血症组	3.79±0.98	1.42±1.01	2.35±0.74	0.95±0.07	78.48±3.78	49.43±3.31	1.71±0.05
非高脂血症组	4.24±0.56	0.95±0.31	2.42±0.45	1.42±0.23	78.31±4.43	49.04±3.38	1.70±0.01

注: 与非高脂血症组比较, * $P<0.05$

表 2 各组人群血清中肝功指标水平($\bar{x}\pm s$)

组别	TBIL(μ mol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	γ -GGT(U/L)
高胆固醇血症组	13.67±6.28	29.02±19.56*	28.87±21.91*	45.32±42.78*
高三酰甘油血症组	15.15±5.82	38.23±24.09*#	29.87±17.31*	65.07±52.67*#
混合型高脂血症组	15.36±6.82	39.24±30.24*#	27.39±11.38*	58.78±42.89*#
低高密度脂蛋白血症组	15.28±7.06	27.97±17.10	24.96±10.94	30.38±24.44
非高脂血症组	15.50±7.96	23.46±15.16	23.59±8.51	29.68±34.36

注: 与非高脂血症组比较, * $P<0.05$; 与其他高脂血症组比较, # $P<0.05$

表 3 血清蛋白水平与肝功指标的相关性分析

组别	指标	TBIL	ALT	AST	γ -GGT
高胆固醇血症组	TP	-0.018	0.009	0.117	-0.027
	ALB	0.162	0.097	0.171	-0.035
高三酰甘油血症组	TP	0.194	0.278	0.271	0.197
	ALB	0.307	0.418	0.291	0.252
混合型高脂血症组	TP	0.137	0.325	0.393	0.256
	ALB	0.307	0.410	0.440	0.242
低高密度脂蛋白血症组	TP	-0.003	0.270	0.281	0.331
	ALB	0.241	0.337	0.293	0.237
非高脂血症组	TP	0.068	0.012	-0.003	-0.079
	ALB	0.087	-0.108	0.062	-0.116

2.4 血清蛋白水平与肝功指标的回归分析 以 TP 为因变量, ALT、TBIL、ALT、AST 和 γ -GGT 为自变量, 经多元线性回归结果提示, 仅 ALT、AST 有效变量进入高胆固醇血症、混合型高脂血症和非高脂血症的回归方程, 见表 4。回归方程分别为高胆固醇血症: $TP=25.149+1.066(ALB)-0.158(ALT)+0.268(AST)$; 混合型高脂血症: $TP=28.211+1.011(ALB)-0.067(ALT)+0.176(AST)$; 非高脂血症: $TP=37.86+0.79(ALB)-0.079(ALT)+0.162(AST)$; 高三酰甘油血症: $TP=30.82+0.981(ALB)$; 低高密度脂蛋白血症: $TP=52.301+0.505(ALB)$ 。

表 4 各组 TP 与肝功指标多元回归分析

组别	变量	回归系数	标准误	标准化系数	t	P
高胆固醇血症组	常数	25.149	5.707	—	4.407	0.000
	ALB	1.066	0.114	0.666	9.336	0.000
	ALT	-0.158	0.039	-0.556	-4.086	0.000
	AST	0.268	0.067	0.499	3.993	0.000
高三酰甘油血症组	常数	30.820	8.811	—	3.498	0.001
	ALB	0.981	0.191	0.699	5.126	0.000
混合型高脂血症组	常数	28.211	4.587	—	6.150	0.000
	ALB	1.011	0.098	0.807	10.327	0.000
	ALT	-0.067	0.025	-0.399	-2.716	0.008
	AST	0.176	0.063	0.398	2.786	0.007
低高密度脂蛋白血症组	常数	52.301	11.096	—	4.713	0.000
	ALB	0.505	0.237	0.389	2.127	0.043
非高脂血症组	常数	37.860	3.108	—	12.182	0.000
	ALB	0.790	0.060	0.601	13.136	0.000
	ALT	-0.079	0.022	-0.270	-3.646	0.000
	AST	0.162	0.041	0.299	3.966	0.000

注: —表示无数据

3 讨 论

高脂血症是由脂质代谢紊乱引起一种或几种脂质水平或结构失衡的代谢性疾病^[7]。肝脏是脂代谢的主要器官, 肝细胞在脂质的摄取、转运、代谢及排泄中起着重要作用。脂质经过消化后, 在小肠内以乳糜颗粒的形式吸收, 一部分乳糜颗粒进入肝脏, 在肝脏脂蛋白载体及代谢酶的作用下转化为游离脂肪酸

(FFA),并部分在肝脏蓄积^[8-9]。高脂膳食,血脂水平升高,促进大量 FFA 的合成和在肝脏蓄积,当肝脏内脂质蓄积的速度大于其代谢速度时,TG 会在肝细胞内过度累积,形成脂滴并诱发肝细胞炎症和功能受损^[10-11]。临床上根据血脂代谢水平不同,将高脂血症分为高三酰甘油血症、高胆固醇血症、混合型高脂血症和低高密度脂蛋白血症,各型高脂血症均可伴发或诱发脂肪肝,进而可演变为非酒精性脂肪肝炎、肝纤维化、甚至肝硬化^[12-14]。

各临床类型高脂血症患者血清中的 ALT、AST、 γ -GGT 水平均高于非高脂血症人群,其中,高胆固醇血症、高三酰甘油血症和混合型高脂血症患者的 ALT、AST、 γ -GGT 水平更显著高于非高脂血症人群,提示高脂血症对该人群肝细胞功能造成一定的病理损伤。胆红素异常升高为肝脏损伤的标志物之一,然而,研究中 TBIL 水平在各组间比较无明显不同,提示研究人群的肝细胞功能病理损伤并不严重。ALB 参与机体多种生理功能,影响血液中 TP 水平,肝脏是其唯一的合成器官^[15-16]。本研究中,仅混合型高脂血症患者 TP $[(79.98 \pm 5.23) \text{ g/L}]$ 比非高脂血症患者 TP 高 $[(78.31 \pm 4.43) \text{ g/L}]$,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这符合 GAZZIN 等^[17]认为肝细胞病变轻微或早期阶段,胆红素和 ALB 可无明显变化。同时,也提示高脂血症对甘孜藏族人群的肝功能损伤不严重或其肝功代偿能力较强,这可能与不同遗传背景和环境对肝功能影响所致^[18]。在相关性分析中,发现高三酰甘油血症和混合型高脂血症患者血清蛋白水平与 ALT、AST 相关性较强,差异有统计学意义($P < 0.05$)。回归性分析也显示,ALT 和 AST 能较明显地影响血清蛋白水平,提示血清中 ALT 和 AST 能较敏感地反映肝细胞损伤^[19-20]。研究中,混合型高脂血症血清蛋白水平差异明显,这与混合型高脂血症患者 ALT 水平较显著超出其生物参考区间行业标准 7~50 U/L (WS/T404.1-2012)有关。当高脂血症使脂质代谢障碍,引起肝脏脂质累积和细胞受损后,可诱导肝脏胰岛素抵抗的发生,而 ALB 的合成可受胰岛素等激素的正向调节,肝细胞损伤后,可释放 ALT、AST 和诱发胰岛素抵抗,当胰岛素抵抗功能远强于肝细胞轻微损伤,ALB 合成和血清总蛋白水平就相对增高,这与有些研究报道的非酒精性脂肪肝患者血清中蛋白水平增加趋势较一致^[21-24]。

最近,表观遗传学在肝细胞肝功能调节方面研究报道较多^[25-26]。在本研究中,甘孜藏族人群有其独特的遗传和生活环境特点,可能会影响该人群肝细胞功能。研究中高脂血症患者血清蛋白水平无明显变化,可能与该民族对生活环境的适应,使肝细胞有较强的脂代谢能力有关。因此,研究者有必要进一步对该人群的肝细胞脂代谢机制进行探索,从分子水平分析其遗传基因对肝细胞脂代谢相关酶类的调控情况,为该

人群的临床血脂异常防治工作提供研究基础。

参考文献

- [1] KUMAR D, BANERJEE D. Methods of albumin estimation in clinical biochemistry: past, present, and future[J]. Clin Chim Acta, 2017, 469(1): 150-160.
- [2] TIAN CR, QIAN L, SHEN XZ, et al. Distribution of serum total protein in elderly Chinese[J]. PLoS One, 2014, 9(6): 101242.
- [3] KNUDSEN J G, JOENSEN E, BERTHOLDT L, et al. Skeletal muscle IL-6 and regulation of liver metabolism during high-fat diet and exercise training [J]. Physiol Rep, 2016, 4(9): 212-213.
- [4] MARCHESINI G, PETTA S, DALLE G D, et al. And liver health in non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiology, evidence, and practice[J]. Hepatology, 2016, 63(6): 2032-2043.
- [5] LI Y, MA Z, JIANG S, et al. A global perspective on FOXO1 in lipid metabolism and lipid-related diseases[J]. Prog Lipid Res, 2017, 66(1): 42-49.
- [6] 李星辉, 李丽, 乔燕, 等. 高海拔区藏族成年人群血脂异常流行特点分析[J]. 中国循环杂志, 2009, 24(6): 458-460.
- [7] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 32(10): 937-953.
- [8] TESSARI P, CORACINA A, COSMA A, et al. Hepatic lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Nutr Meta Cardio Dis, 2009, 19(4): 291-302.
- [9] JUMP D B. Fatty acid regulation of hepatic lipid metabolism [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2011, 14(2): 115-120.
- [10] JAED E, EI-DEN A. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management[J]. World J Hepatol, 2015, 7(6): 846-858.
- [11] PAPPACHAN J M, ANTONIO F A, EDAVALATH M A. Non-alcoholic fatty liver disease: a diabetologist's perspective[J]. Endocrine, 2014, 45(3): 344-353.
- [12] PETTA S, GASTALDELLI A, REBELOS E A, et al. Pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12): 134-135.
- [13] ROMBOUTS K, MARRA F. Molecular mechanisms of hepatic fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis[J]. Digest Dis, 2010, 28(1): 229-235.
- [14] CHIAPPINI F, COILLY A, KADAR H, et al. Metabolism dysregulation induces a specific lipid signature of non-alcoholic steatohepatitis in patients [J]. Sci Rep, 2017, 20(7): 46658.
- [15] CORRAL-JARA K F, TRUJILLO-CHOA J L, REALPE M, et al. Rethinking the immune properties of bilirubin in viral hepatitis: from bench to bedside[J]. Clin Transl Immunology, 2015, 4(12): 54.
- [16] ARROYO V, GARCIA-MARTINEZ R, SALVATELLA X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis[J]. J Hepatol, 2014, 61(2): 396-407.
- [17] GAZZIN S, VITEK L, WATCHKO J, et al. (下转第 37 页)

诊断分析上, CYFRA21-1 和 SCC 对鳞癌的 ROC 曲线下面积最高分别为 0.938 和 0.822, CEA、CA125 和 CYFRA21-1 对腺癌的 ROC 曲线下面积均为 0.800 以上, ProGRP 和 NSE 对小细胞肺癌的 ROC 曲线下面积最高分别为 0.916 和 0.963。联合检测对鳞癌、腺癌和小细胞肺癌均为 0.930 以上。提示肿瘤标志物对于鉴别肺癌不同组织类型有一定价值。

此外, 本研究还按临床分期情况对 378 例肺癌患者进行了统计。结果显示, 在诊断灵敏度方面, Ⅲ、Ⅳ期肺癌患者 CA125、CYFRA21-1、NSE 和联合检测阳性率均明显高于 Ⅰ、Ⅱ期患者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$),

其中 CYFRA21-1 在 Ⅰ、Ⅱ期肺癌灵敏度为 52.94%, 高于其他单项肿瘤标志物, 提示其对辅助肺癌早期诊断有一定价值。与单项指标 CYFRA21-1 相比, 联合检测测定 Ⅰ、Ⅱ期肺癌的阳性率由 52.94% 提高至 62.75%, Ⅲ期肺癌由 78.57% 提高至 95.54%, Ⅳ期肺癌由 85.12% 提高至 98.60%。由此可见联合检测更有利于肺癌的早期诊断和肺癌分期的判断。

综上所述, 这 6 项肿瘤标志物联合检测提高检测的灵敏度和准确度, 对肺癌的早期诊断、早期治疗具有重要价值, 并可辅助肺癌病理分型和分期的判断。

参考文献

[1] MSPH L T, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.

[2] CHEN W, ZHENG R, BAAD P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.

[3] ZHAO W, YU H, HAN Z, et al. Clinical significance of joint detection of serum CEA, SCCA, and bFGF in the diagnosis of lung Cancer[J]. Inter J Clin, 2015, 8(8): 9506-9511.

(上接第 31 页)

A novel perspective on the biology of bilirubin in health and disease[J]. Trends Mol Med, 2016, 22(9): 758-768.

[18] SOOKOIAN S, PIROLA C J. Genetic predisposition in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Clin Mol Hepatol, 2017, 23(1): 1-12.

[19] MCGILL M R. The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers[J]. Excli J, 2016, 15(1): 817-828.

[20] 钟堃, 王薇, 何法霖, 等. 我国九项常规生化项目参考区间与现行行业标准的比较和分析[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 20(9): 709-711.

[21] KITADE H, CHEN G, NI Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments[J]. Nutrients, 2017, 9(4): 121-123.

[22] CHEN Q, LU M J, MONKS B R, et al. Insulin is required to maintain albumin expression by inhibiting forkhead

[4] HOLDENRIEDER S, WEHNL B, HETTWER K, et al. Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Cancer, 2017, 116(8): 1037-1045.

[5] 刘琳娟, 张书耕, 张青云, 等. 肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(2): 177-179.

[6] LI Y, LI X, SHI G, et al. Application value of joint detection of serum marker CYFRA21-1, NSE, CEA, CA19-9, CA125, SCC in diagnosis of lung cancer[J]. Acta Med, 2016, 32(1): 1671-1674.

[7] CUI C, SUN X, ZHANG J, et al. The value of serum Cyfra21-1 as a biomarker in the diagnosis of patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. J Cancer Res, 2014, 10(7): 131-134.

[8] CHEND F, WANG X Y, HAN X H, et al. Diagnostic value of Cyfra21-1, SCC and CEA for differentiation of early-stage NSCLC from benign lung disease[J]. Inter J Clin, 2015, 8(7): 11295.

[9] MCDONALD T J, JÖRNVALL H, NILSSON G, et al. Characterization of a gastrin releasing peptide from porcine non-antral gastric tissue[J]. Biophy Res, 1979, 90(1): 227-233.

[10] 李德经, 宁国兰, 柳兆飞, 等. ProGRP 和 NSE 对小细胞肺癌的诊断及疗效评估的价值[J]. 实用医学杂志, 2016, 37(5): 754-758.

[11] 王秋香, 杨爱平, 周冬. CYFRA21-1、NSE、CEA 和 CA12-5 在原发性肺癌早期诊断中的临床应用评价[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(8): 1125-1127.

[12] 吴寒静, 王凯, 马卫红, 等. 血清肿瘤标志物 NSE、SCC、CYFRA21-1 与 CEA 联合检测在肺癌诊断中的应用价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(22): 3218-3220.

(收稿日期: 2017-06-24 修回日期: 2017-09-26)

box O1 protein[J]. J Biol Chem, 2016, 291(5): 2371-2378.

[23] HEINRICH G, GHADIEH H E, GHANEM S S, et al. Loss of hepatic CEACAM1: a unifying mechanism linking insulin resistance to obesity and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2017, 26(8): 1311-1312.

[24] 周燕, 王绩凯, 黄凯, 等. 脂肪肝患者肝功能与血脂水平关系[J]. 中国公共卫生, 2011, 27(1): 101-102.

[25] HARDY T, MANN D A. Epigenetics in liver disease: from biology to therapeutics[J]. Gut, 2016, 65(11): 1895-1905.

[26] SUN C, FAN J G, QIAO L. Potential epigenetic mechanism in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(3): 5161-5179.

(收稿日期: 2017-07-16 修回日期: 2017-10-06)