

• 论 著 •

乙型肝炎肝硬化上消化道出血患者血清 TPO、YKL-40 水平变化及对 DIC 发生风险的指导意义

赵润玲

新疆生产建设兵团第六师医院输血科, 新疆五家渠 831300

摘要:目的 探讨乙型肝炎(乙肝)肝硬化上消化道出血(UGB)患者血清促血小板生成素(TPO)、人类软骨糖蛋白 39(YKL-40)水平变化及对弥散性血管内凝血(DIC)发生风险的指导意义。方法 选取该院 2020 年 6 月至 2022 年 6 月乙肝肝硬化患者 195 例,根据是否并发 UGB 分为 UGB 组($n=92$)与非 UGB 组($n=103$)。比较两组一般资料及血清 TPO、YKL-40 水平。采用 Logistic 回归分析乙肝肝硬化患者 UGB 发生的影响因素,乙肝肝硬化 UGB 患者 DIC 发生的影响因素,以及 TPO、YKL-40 参与 UGB 发生的交互作用,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 TPO、YKL-40 水平对乙肝肝硬化 UGB 患者 DIC 发生风险的预测价值。结果 两组患者肝功能分级、血小板计数、腹水、TPO、YKL-40 比较,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic 回归分析显示,血清 TPO 水平降低、YKL-40 水平升高均为乙肝肝硬化患者 UGB 发生的独立危险因素($P<0.05$),且 TPO、YKL-40 对乙肝肝硬化患者 UGB 发生存在负向交互作用;Logistic 回归分析显示,血小板计数、TPO 水平降低及 YKL-40 水平升高均为乙肝肝硬化 UGB 患者 DIC 发生的独立危险因素($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,TPO、YKL-40 预测 DIC 发生的曲线下面积(AUC)均较高,二者联合预测的 AUC 为 0.838,大于单独预测($P<0.001$)。结论 乙肝肝硬化 UGB 患者血清 TPO、YKL-40 异常表达,且可有效预测 DIC 发生风险。

关键词: 乙型肝炎肝硬化; 消化道出血; 促血小板生成素; 人类软骨糖蛋白 39; 弥漫性血管内凝血

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.20.017

中图法分类号: R512.6+2; R575.2

文章编号: 1673-4130(2023)20-2521-05

文献标志码: A

Changes of serum TPO and YKL-40 levels in patients with upper gastrointestinal hemorrhage in hepatitis B cirrhosis and their guiding significance for the risk of DIC

ZHAO Runling

Department of Blood Transfusion, the Sixth Division Hospital of Xinjiang Production and Construction Corps, Wujiaqu, Xinjiang 831300, China

Abstract: **Objective** To explore the changes of serum thrombopoietin (TPO) and human cartilage glycoprotein 39 (YKL-40) levels in upper gastrointestinal hemorrhage (UGB) patients with hepatitis B cirrhosis and their guiding significance on the risk of disseminated intravascular coagulation (DIC). **Methods** A total of 195 patients with hepatitis B cirrhosis in this hospital from June 2020 to June 2022 were selected and divided into UGB group ($n=92$) and non-UGB group ($n=103$) according to whether they were complicated with UGB. The general information and serum levels of TPO and YKL-40 were compared between the two groups. Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of UGB and risk of DIC in patients with hepatitis B cirrhosis, and the interaction between TPO and YKL-40. The predictive value of serum TPO and YKL-40 in predicting the risk of DIC in patients with hepatitis B cirrhosis and UGB was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** There were significant differences in liver function grade, platelet count, ascites, TPO and YKL-40 between the two groups ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that decreased serum TPO level and increased YKL-40 level were independent risk factors for UGB in patients with hepatitis B cirrhosis ($P<0.05$), and there was a negative interaction between TPO and YKL-40 on UGB in patients with hepatitis B cirrhosis. Logistic regression analysis showed that decreased platelet count, TPO level and increased YKL-40 level were independent risk factors for DIC in patients with hepatitis B cirrhosis ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) predicted by TPO and YKL-40 for DIC was higher, and the AUC predicted by the combination of TPO and YKL-40 was 0.838, which was greater than predicted separately ($P<0.001$). **Conclusion** Serum TPO and YKL-40 are abnormally expressed in UGB patients with hepatitis B cirrhosis, and both could effectively predict the risk of DIC.

作者简介: 赵润玲,女,副主任技师,主要从事免疫、输血方向研究。

Key words: hepatitis B cirrhosis; gastrointestinal hemorrhage; thrombopoietin; human cartilage glycoprotein 39; diffuse intravascular coagulation

肝硬化是一种慢性、进行性、弥漫性肝病的终末阶段,慢性乙型肝炎(乙肝)是我国肝硬化首要病因^[1]。上消化道出血(UGB)是肝硬化最常见并发症之一,发病率 15.7%~33.0%,易导致大量出血而诱发弥散性血管内凝血(DIC),是肝硬化患者高死亡率重要原因^[2]。血小板数量减少、功能减退是乙肝肝硬化患者 UGB 发生不容忽视的原因之一^[3]。促血小板生成素(TPO)主要由肝脏产生,是调节巨核细胞分化、增殖,促进血小板生成的最重要的细胞因子^[4]。乙肝肝硬化患者肝脏功能减退,TPO 生成减少,可能是血小板减少及 UGB 发生的重要因素^[5]。人类软骨糖蛋白 39(YKL-40)是几丁质酶蛋白家族成员,参与炎症、纤维化、肿瘤发生等过程^[6]。研究显示,YKL-40 可促进肝纤维化,与肝硬化患者肝脏功能密切相关^[7],但关于 YKL-40 是否参与 UGB 及 DIC 发生,临床鲜有研究。基于此,本研究尝试探讨乙肝肝硬化上消化道出血 UGB 患者血清 TPO、YKL-40 水平变化及对 DIC 发生风险的指导意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2020 年 6 月至 2022 年 6 月乙肝肝硬化患者 195 例,根据是否并发 UGB 分为 UGB 组($n=92$)与非 UGB 组($n=103$)。纳入标准:符合乙肝肝硬化诊断标准^[8],有 UGB 临床表现(呕血、黑便等),并经临床、内镜检查、影像学检查等确诊;临床资料完整。排除标准:其他类型病毒性肝炎,药物性、自身免疫性、酒精性因素等导致的肝炎;合并胃癌、食管癌。

1.2 方法 (1)收集一般资料:包括性别、年龄、体重指数、肝病病程、肝功能分级^[9]、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血小板计数、腹水程度等。(2)血清 TPO、YKL-40 检测:采集空腹肘静脉血 3 mL,3 500 r/min 离心 15 min(离心半径 8 cm),取血清,采用酶联免疫吸附试验测定 TPO、YKL-40 水平,检测仪器为 MIK3 酶标仪(上海热点仪器有限公司),试剂盒购自美国 RB 公司。(3)DIC 诊断:依据日本危重病协会(JAAM)标准^[10]。

1.3 腹水程度评定 腹膜腔内液体量超过 200 mL 称为腹水。轻度:超声下腹水深度 <3 cm,患者无明显临床表现,或进食后感觉轻微腹胀,查体可发现移动性浊音阴性或可疑阳性;中度:超声下腹水淹没肠管但尚未跨过中腹,深度为 3~10 cm,患者常有中度腹胀和对称性腹部隆起,查体可发现移动性浊音阳性;重度:超声下腹水占据全腹腔,中腹部被腹水填满,深度 >10 cm,患者可出现明显腹胀,查体可发现移动性浊音,甚至出现实音,腹部明显膨隆,甚至形成脐疝。

1.4 统计学处理 采用统计学软件 SPSS22.0 处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,比较采用 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,比较采用 χ^2 检验;影响因素分析采用 Logistic 回归分析;使用交互作用相加模型的协同指数(SI)、归因比(AP)、超额相对危险度(RERI)分析 TPO、YKL-40 参与 UGB 发生的交互作用;预测价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析,获取曲线下面积(AUC)、95%CI、灵敏度、特异度及 cut-off 值,联合预测实施 Logistic 二元回归拟合,返回预测概率 $\text{Logit}(P)$ 作为独立检验变量。采用双侧检验, $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及血清 TPO、YKL-40 水平 两组性别、年龄、体重指数、肝病病程、AST、ALT 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组肝功能分级、血小板计数、腹水、TPO、YKL-40 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料及血清 TPO、YKL-40 水平比较
[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

指标	UGB 组 ($n=92$)	非 UGB 组 ($n=103$)	χ^2/t	P
性别			0.153	0.695
男	61(66.30)	71(68.93)		
女	31(33.70)	32(31.07)		
年龄(岁)	44.39 $\pm$ 10.62	45.25 $\pm$ 11.39	0.543	0.588
体重指数(kg/m ²)	22.87 $\pm$ 2.96	23.08 $\pm$ 3.17	0.476	0.634
肝病病程(年)	3.58 $\pm$ 0.79	3.74 $\pm$ 0.86	1.348	0.179
肝功能分级			4.996	<0.001
A 级	19(20.65)	58(56.31)		
B 级	35(38.04)	29(28.16)		
C 级	38(41.30)	16(15.53)		
AST(U/L)	105.47 $\pm$ 19.63	109.86 $\pm$ 21.07	1.500	0.135
ALT(U/L)	75.36 $\pm$ 15.69	79.07 $\pm$ 17.82	1.535	0.126
血小板计数($\times 10^9/L$)	56.74 $\pm$ 11.39	70.58 $\pm$ 10.54	8.812	<0.001
腹水			3.430	<0.001
无	19(20.65)	47(45.63)		
轻度	27(29.35)	27(26.21)		
中度	30(32.61)	16(15.53)		
重度	16(17.39)	13(12.62)		
TPO(ng/mL)	2.39 $\pm$ 0.57	2.92 $\pm$ 0.63	6.133	<0.001
YKL-40(ng/mL)	237.52 $\pm$ 76.83	164.38 $\pm$ 56.84	7.608	<0.001

2.2 乙肝肝硬化患者 UGB 发生多因素 Logistic 回归分析 以 UGB 为因变量(赋值:未发生=0,发生=

1),以表 1 中差异有统计学意义的项为自变量,赋值如下:肝功能分级(赋值:A 级=1,B 级=2,C 级=3),腹水(赋值:无=1,轻度=2,中度=3,重度=4),血小板计数、TPO、YKL-40(赋值:实际值),纳入 Logistic 回归模型,结果显示,血清 TPO 水平降低、YKL-40 水平升高均为乙肝肝硬化患者 UGB 发生的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2。

表 2 乙肝肝硬化患者 UGB 多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	P	95%CI
肝功能分级	0.626	1.582	0.156	1.869	0.093	0.906~3.857
血小板计数	0.484	1.067	0.206	1.622	0.101	0.885~2.974
腹水	0.595	1.229	0.234	1.812	0.095	0.925~3.551
TPO	-1.341	0.429	9.768	0.262	<0.001	0.157~0.436
YKL-40	1.579	0.593	7.089	4.850	<0.001	2.974~7.908

2.3 血清 TPO、YKL-40 参与 UGB 发生的交互作用 以 TPO、YKL-40 平均水平为界限,>平均值为高表达(+),≤平均值为低表达(-)。调整混杂因素后发现,TPO、YKL-40 对乙肝肝硬化患者 UGB 发生存在负向交互作用,TPO 低表达、YKL-40 高表达时发生 UGB 是 TPO 高表达、YKL-40 低表达时的 34.222 倍,是其他未知因子($OR=1.000$)的 25.797 倍($RERI=25.797$),协同效应为二者单独存在产生效应之和的 4.474 倍($SI=4.474$),在二者共存的 UGB 发生风险中有 75.38%($AP=75.38\%$)是由二者协同作用引起的。见表 3。

表 3 血清 TPO、YKL-40 参与 UGB 发生的交互作用

TPO/ YKL-40	变量(n)		OR	RERI	AP(%)	SI
	非 UGB	UGB				
-/-	20	15	4.667	25.797	75.38	4.474
+/-	56	9	1.000			
-/+	10	55	34.222			
+/+	17	13	4.758			

注:十表示高表达,一表示低表达。

2.4 乙肝肝硬化 UGB 患者发生 DIC 的单因素分析 92 例乙肝肝硬化 UGB 患者中,27 例发生 DIC,发生率为 29.35%(27/92)。单因素分析显示,血小板计数、TPO、YKL-40 均为乙肝肝硬化 UGB 患者发生 DIC 的影响因素($P<0.05$),见表 4。

2.5 乙肝肝硬化 UGB 患者发生 DIC 的多因素 Logistic 回归分析 以 DIC 为因变量(赋值:未发生=0,发生=1),以表 4 中差异有统计学意义的因素为自变量(赋值:血小板计数、TPO、YKL-40 的实际值),纳入 Logistic 回归模型,结果显示,血小板计数、TPO 水平降低及 YKL-40 水平升高均为乙肝肝硬化 UGB 患者发生 DIC 的独立危险因素($P<0.05$),见表 5。

2.6 血清 TPO、YKL-40 对乙肝肝硬化 UGB 患者

DIC 发生的预测价值 以 DIC 患者血清 TPO、YKL-40 水平作为阳性,以非 DIC 患者血清 TPO、YKL-40 水平作为阴性,绘制各指标预测乙肝肝硬化 UGB 患者发生 DIC 的 ROC 曲线,结果显示,TPO、YKL-40 预测 AUC 分别为 0.715、0.737,二者联合预测的 AUC 最大,为 0.838。见表 6、图 1。

表 4 乙肝肝硬化 UGB 患者发生 DIC 的单因素分析
[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

指标	DIC (n=27)	非 DIC (n=65)	χ^2/t	P
性别			1.976	0.160
男	15(55.56)	46(70.77)		
女	12(44.44)	19(29.23)		
年龄(岁)	45.08±9.94	44.10±8.75	0.470	0.640
体重指数(kg/m ²)	22.94±2.48	22.84±2.67	0.167	0.868
肝病病程(年)	3.69±0.81	3.53±0.75	0.910	0.365
肝功能分级			1.660	0.097
A 级	5(18.52)	14(21.54)		
B 级	6(22.22)	29(44.62)		
C 级	16(59.26)	22(33.85)		
AST(U/L)	103.96±18.73	106.10±22.09	0.441	0.660
ALT(U/L)	77.08±13.82	74.65±15.41	0.709	0.480
血小板计数($\times 10^9/L$)	51.49±9.86	58.92±10.93	3.052	0.003
腹水			1.875	0.061
无	3(11.11)	16(24.62)		
轻度	6(22.22)	21(32.32)		
中度	12(44.44)	18(27.69)		
重度	6(22.22)	10(15.38)		
TPO(ng/mL)	2.08±0.53	2.52±0.61	3.268	0.002
YKL-40(ng/mL)	276.87±61.85	221.17±79.03	3.267	0.002

表 5 乙肝肝硬化 UGB 患者发生 DIC 的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	P	95%CI
血小板计数	-1.128	0.536	4.431	0.324	0.038	0.209~0.501
TPO	-1.379	0.428	10.374	0.252	<0.001	0.149~0.426
YKL-40	1.522	0.557	7.471	4.583	<0.001	2.754~7.628

表 6 血清 TPO、YKL-40 对乙肝肝硬化 UGB 患者发生 DIC 的预测价值

指标	AUC	95%CI	P	cut-off 值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
TPO	0.715	0.603~0.827	<0.001	2.37 ng/mL	60.87	81.67
YKL-40	0.737	0.643~0.830	<0.001	252.50 ng/mL	86.96	56.97
二者联合	0.838	0.728~0.947	<0.001	—	82.61	77.69

注:一表示此项无数据。

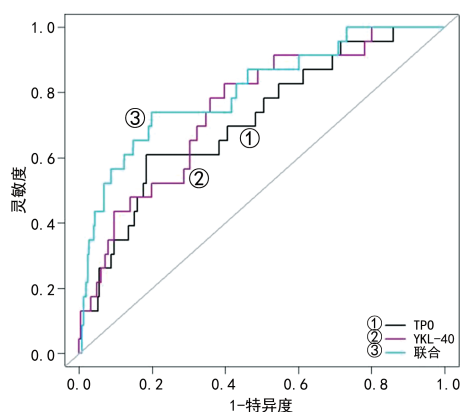


图1 血清 TPO、YKL-40 预测乙肝肝硬化 UGB 患者 DIC 的 ROC 曲线

3 讨论

UGB 是乙肝肝硬化患者最严重并发症之一,发病率高,出血量大,易引发 DIC 与急性周围循环衰竭,患者死亡率较高^[11]。乙肝肝硬化 UGB 的发病机制复杂,影响因素较多,寻找可用于早期预测 UGB 及 DIC 发生风险的客观指标有助于指导临床治疗方案制订,改善患者预后。

凝血因子缺乏、门静脉压力增高、肝素灭活减少、凝血酶原异常均可增加乙肝肝硬化患者 UGB 发生风险^[12]。TPO 是相对分子质量为 15 000~48 000 的糖蛋白,通过受体 MPL 刺激造血干细胞分化为巨核细胞,并特异地促进巨核细胞成熟、分化、增殖,继而产生血小板^[13]。董丽娟^[14]研究发现,乙肝肝硬化患者血清 TPO 水平显著降低,可能是外周血小板减少的重要原因。本研究进一步分析发现,血清 TPO 水平降低为乙肝肝硬化患者 UGB 的独立危险因素。乙肝肝硬化患者血小板减少已被公认,但血小板减少的机制较复杂,门静脉压力增高、血小板破坏增多、脾脏功能亢进、脾脏增大、脾脏中血小板滞留增加均可致血小板减少。TPO 是调节巨核细胞成熟、分化、增殖,继而产生血小板的最重要因子^[15]。因此,推测 TPO 可能通过影响乙肝肝硬化患者血小板生成,增加 UGB 发生风险。

YKL-40 基因位于人类染色体 1q32.1,是几丁质酶蛋白家族成员,在人类组织中广泛表达,也具有明显组织特异性,在肝脏中表达最为丰富,其次为气管、肾、肺^[16-17]。有研究证实,YKL-40 通过促进细胞外基质重塑及炎症反应而参与肝脏纤维化进程,与肝纤维化程度相关^[18]。但 YKL-40 是否参与乙肝肝硬化患者 UGB 发生尚鲜见临床报道。本研究通过 Logistic 回归分析发现,血清 YKL-40 水平升高为乙肝肝硬化患者 UGB 发生的独立危险因素。脾功能亢进是乙肝肝硬化患者 UGB 发生的重要机制之一。脾功能亢进以脾大、骨髓造血细胞增生、血细胞减少为主要表现,脾脏红髓中存在过滤床(由巨噬细胞构成),可以过滤并吞噬大分子物质、异常细胞等,通常仅 10% 左右血

液流经红髓,30% 左右血小板驻留在脾脏,而脾大时,流经红髓的血流量显著增加,导致 90% 左右的血小板在脾脏驻留,同时,脾脏对血小板的破坏也成倍增加,进而导致血液中血小板计数降低^[19]。近年来,YKL-40 与脾大的相关性日益受到重视。多项研究表明,YKL-40 参与门静脉高压脾大纤维化进程,相关机制可能与 YKL-40 抑制基质金属蛋白酶-9 表达有关^[20-21]。因此,YKL-40 可能通过促进乙肝肝硬化患者脾功能亢进、脾大,增加 UGB 发生风险,但具体机制仍有待后续研究进一步验证。另外,采用交互作用相加模型评价发现,TPO、YKL-40 对乙肝肝硬化患者 UGB 发生存在负向交互作用,TPO 低表达、YKL-40 高表达时 UGB 的发生风险更高。但相关机制仍有待后续基础研究进一步证实。

DIC 被定义为不同致病因素导致广泛性微血管损伤,凝血因子与血小板大量消耗,继发纤溶亢进,引起以微循环衰竭、出血为特征的综合征^[22]。DIC 是乙肝肝硬化 UGB 患者死亡率居高不下的主要原因^[23]。因此,早期识别乙肝肝硬化 UGB 患者发生 DIC 的风险对准确有效遏制病情进展具有重要临床意义。本研究进一步分析发现,TPO 水平降低及 YKL-40 水平升高均为乙肝肝硬化 UGB 患者发生 DIC 的独立危险因素;ROC 曲线显示,TPO、YKL-40 预测 DIC 发生的 AUC 均较高,二者联合预测 AUC 最大,为 0.838。本研究结果提示 TPO、YKL-40 可作为评估乙肝肝硬化 UGB 患者 DIC 发生风险的参考指标。

综上所述,乙肝肝硬化 UGB 患者血清 TPO、YKL-40 异常表达,且可有效预测 DIC 的发生风险,为临床诊治提供指导。

参考文献

- [1] 刘宜鑫,罗鹏,邱雪,等. sCD30 在乙肝肝硬化急性失代偿患者中的表达及预后意义[J]. 重庆医学,2022,51(6): 929-934.
- [2] CHANG T S, TSAI Y H, LIN Y H, et al. Limited effects of antibiotic prophylaxis in patients with Child-Pugh class A/B cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding [J]. PLoS One, 2020, 15(2): 0229101.
- [3] 张媛媛,陈国栋,王智峰,等. 中老年肝硬化患者上消化道出血的临床和内镜特点分析[J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33(1): 41-44.
- [4] COOPER N, HILL Q, GRAINGER J, et al. Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonist therapy in patients with immune thrombocytopenia: results from a modified Delphi panel [J]. Acta Haematol, 2021, 144(4): 418-426.
- [5] 薛魁,徐银海,张健. 慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化患者血清血小板生成素水平变化及其临床意义[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(6): 891-894.
- [6] 王隆阁,邵美,陈月云,等. 新生儿肺炎血清软骨糖蛋白

- 39、肺表面活性物质相关蛋白及白细胞介素-8 的检测价值[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(20): 2647-2650.
- [7] 饶春美, 高致远, 徐玉兵, 等. 双抗体夹心法测定血清 YKL-40 在肝硬化中的诊断价值研究[J]. 现代免疫学, 2017, 37(4): 313-316.
- [8] 科技部十二五重大专项联合课题组专家. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(2): 99-108.
- [9] 邢荣春, 郑军, 肖建华. Child-Pugh 分级的发展及临床应用[J]. 山东医药, 2011, 51(52): 114-115.
- [10] GANDO S, IBA T, EGUCHI Y, et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria[J]. Crit Care Med, 2006, 34(3): 625-631.
- [11] LI Y, LI H, ZHU Q, et al. Effect of acute upper gastrointestinal bleeding manifestations at admission on the in-hospital outcomes of liver cirrhosis: hematemesis versus melena without hematemesis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019, 31(11): 1334-1341.
- [12] 黄絮, 张丽霞, 张颖, 等. 老年肝硬化门静脉高压并发上消化道出血的相关因素[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(1): 84-86.
- [13] ARNALL J R, DISOGRA K Y, DOWNING L, et al. Comparative utilization and efficacy of thrombopoietin receptor agonists in relapsed/refractory immune thrombocytopenia[J]. Am J Ther, 2021, 28(5): 525-530.
- [14] 董丽娟. 乙型肝炎肝硬化患者 TPO 与 HBV-DNA 载量、Child-Pugh 分级、血小板数之间的关系[D]. 太原: 山西医科大学, 2014.
- [15] 张静, 周新民. 应用重组人血小板生成素减少肝硬化患者术前血小板输注疗效初步研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(4): 552-555.
- [16] 李俊杰, 孙岩岩, 李将宏, 等. 乙型肝炎肝硬化上消化道出血的 Δ CT 特征性表现及预测模型的建立[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(5): 1081-1085.
- [17] CHENG K C, LEE J J, WANG S L, et al. Elevated plasma YKL-40 level is found in the dogs with cancer and is related to poor prognosis[J]. J Vet Sci, 2019, 20(5): 53.
- [18] 杨启, 吕新远, 王哲. YKL-40、PCPE-1 对慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度的评估价值[J]. 肝脏, 2019, 24(3): 309-312.
- [19] 陈健, 钱建清, 王甘红, 等. 全新无创肝病模型判断肝硬化急性上消化道出血患者的预后[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(1): 54-58.
- [20] 王栋. YKL-40 在门静脉高压脾脏中表达关系和临床意义[D]. 西安: 第四军医大学, 2011.
- [21] 石文达, 崔志新, 张丹, 等. 血清 YKL-40、肝/脾 CT 值与非酒精性脂肪性肝炎严重程度的相关性研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(3): 269-271.
- [22] GOTO K, MASUDA T, OHASHI J, et al. Biventricular Thrombi associated with cardiac systolic dysfunction and disseminated intravascular coagulation from heat stroke [J]. Int Heart J, 2021, 62(3): 687-694.
- [23] 许明涛, 汪强武, 柯希权, 等. RLR 对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张程度及并发消化道出血的诊断价值[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(7): 825-829.

(收稿日期: 2023-01-01 修回日期: 2023-06-26)

(上接第 2520 页)

- among mothers in Tigray region, Ethiopia: matched case-control study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2018, 18(1): 482.
- [17] KAHN L G, TRASANDE L. Environmental toxicant exposure and hypertensive disorders of pregnancy: recent findings[J]. Curr Hypertens Rep, 2018, 20(10): 1-10.
- [18] 赵万, 仇俊兰, 许丽华, 等. PARP1 单核苷酸多态性与转移性食管鳞癌顺铂化疗敏感性及其预后关系[J]. 重庆医学, 2022, 51(2): 286-291.
- [19] KAZMI N, SHARP G C, REESE S E, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and DNA methylation in newborns: findings from the pregnancy and childhood epigenetics consortium[J]. Hypertension, 2019, 74(2): 375-383.
- [20] 田亚丽, 赵万, 奉林, 等. 多腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 基因单核苷酸多态性与转移性结直肠癌化疗敏感性及其预后的关系[J]. 广西医学, 2021, 43(23): 2789-2795.
- [21] TOH Y L, NG T, TAN M, et al. Impact of brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism on cognition: a systematic review[J]. Brain Behav, 2018, 8(7): e01009.
- [22] BROWN M A, MAGEE L A, KENNY L C, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice[J]. Hypertension, 2018, 72(1): 24-43.
- [23] GAROVIC V D, WHITE W M, VAUGHAN L, et al. Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy[J]. J Am College Cardiol, 2020, 75(18): 2323-2334.
- [24] LOGAN M K, LETT K E, MCLAURIN D M, et al. Coil-in as a regulator of NF- κ B mediated inflammation in pre-eclampsia[J]. Biol Open, 2022, 11(7): bio059326.
- [25] 弥亮钰, 吴自谦, 潘新亭, 等. PARP-1 通过 NF- κ B 信号通路对重症急性胰腺炎致肠黏膜屏障损伤的作用机制[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(5): 675-681.
- [26] MENG D, HE W, HUANG P, et al. Polymorphism of PARP-1 indicates an increased risk and a worse initial severity of ischemic stroke[J]. Per Med, 2018, 15(5): 355-360.
- [27] YING W, CATOV J M, OUYANG P. Hypertensive disorders of pregnancy and future maternal cardiovascular risk[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(17): e009382.
- [28] STUART J J, TANZ L J, MISSMER S A, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development: an observational cohort study[J]. Ann Int Med, 2018, 169(4): 224-232.

(收稿日期: 2023-01-12 修回日期: 2023-06-16)