

• 论 著 •

血清 zonulin、GPC3 与妊娠期肝内胆汁淤积症患者不良妊娠结局的关系*

杨 珊,穆兰芳,陈玉芬,范晓红,王淑花
青海省妇女儿童医院妇产科,青海西宁 810000

摘 要:目的 探讨血清连蛋白(zonulin)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(GPC3)联合检测对妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)患者不良妊娠结局的预测价值。方法 收集该院 2019 年 1 月至 2021 年 5 月收治的 ICP 患者 150 例为观察组,按照 ICP 的分度标准分为轻度组和重度组,并纳入同一时间段内正常妊娠中晚期孕妇 150 例为对照组。统计各组孕妇的临床资料、血清 zonulin 和 GPC3 水平及观察组 ICP 患者妊娠结局。采用多元 Logistic 回归分析筛选不良妊娠结局危险因素,采用受试者工作特征曲线判断 zonulin 及 GPC3 对不良妊娠结局的预测价值。**结果** 对照组血清 zonulin、GPC3 水平均显著低于轻度组及重度组,差异有统计学意义($P<0.05$);轻度组血清 zonulin、GPC3 水平显著低于重度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组不良妊娠结局的总发生率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。年龄、直接胆红素、总胆汁酸、血清 zonulin 水平、血清 GPC3 水平及纤维蛋白原水平是 ICP 患者发生不良妊娠结局的危险因素($P<0.05$)。zonulin、GPC3 及二者联合预测的曲线下面积分别为 0.742(0.557~0.927)、0.721(0.464~0.967)、0.855(0.729~0.979),其中两个指标的联合应用较高。**结论** 血清 zonulin 及 GPC3 在 ICP 患者中表达水平升高,与 ICP 患者病情和不良妊娠结局相关,且对 ICP 患者发生不良妊娠结局具有较好的预测价值。

关键词:连蛋白; 磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3; 妊娠期肝内胆汁淤积症; 妊娠结局
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.05.006 **中图法分类号:**R714.255
文章编号:1673-4130(2023)05-0536-06 **文献标志码:**A

Relationship between serum zonulin, GPC3 and adverse pregnancy outcomes
in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy*
YANG Shan, MU Lanfang, CHEN Yufen, FAN Xiaohong, WANG Shuhua
Department of Obstetrics and Gynecology, Qinghai Women's and Children's
Hospital, Xining, Qinghai 810000, China

Abstract: **Objective** To explore the value of combined detection of serum zonulin and glypican-3 (GPC3) in predicting adverse pregnancy outcomes in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). **Methods** A total of 150 pregnant women with ICP treated in a hospital from January 2019 to May 2021 were collected as the observation group. According to the classification standard of ICP, they were divided into mild group and severe group, and 150 pregnant women in the middle and late stages of normal pregnancy in the same time period were included as the control group. The clinical data, serum levels of zonulin and GPC3 of pregnant women in each group and the pregnancy outcomes of ICP patients in the observation group were counted. Multiple Logistic regression analysis was used to screen the risk factors of adverse pregnancy outcomes, and the receiver operating characteristic curve was used to judge the predictive value of zonulin and GPC3 on adverse pregnancy outcomes. **Results** The serum levels of zonulin and GPC3 in control group were significantly lower than those in mild and severe groups, with statistical significance ($P<0.05$). Serum levels of zonulin and GPC3 in mild group were significantly lower than those in severe group, with statistical significance ($P<0.05$). The total incidence of adverse pregnancy outcomes in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Age, direct bilirubin, total bile acid, serum zonulin level, serum GPC3 level and fibrinogen level were risk factors for adverse pregnancy outcomes in ICP patients ($P<0.05$). The areas under the curve predicted by zonulin, GPC3 and their combination were 0.742 (0.557—0.927), 0.721 (0.464—0.967) and 0.855 (0.729—0.979) respec-

* 基金项目:青海省 2019 年卫生计生指导性科研课题(2019-wjqn-29)。
作者简介:杨珊,女,主治医师,主要从妇产科方向的研究。

tively. The joint application of the two indicators was relatively higher. **Conclusion** The increased expression levels of serum zonulin and GPC3 in ICP patients are related to the condition and adverse pregnancy outcomes of ICP patients, and have good predictive value for adverse pregnancy outcomes of ICP patients.

Key words: zonulin; glypican-3; intrahepatic cholestasis of pregnancy; pregnancy outcomes

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是一种多发生于妊娠中晚期的并发症^[1],临床表现为皮肤瘙痒、胆汁酸水平升高并可伴有黄疸。由于胆汁淤积肝内,造成肝功能下降,凝血因子合成减少,导致产后出血的风险增加,可引起胎儿窘迫、早产甚至胎死宫内^[2]。目前对于 ICP 的病因及发病机制尚未完全清楚,研究表明其可能与遗传、免疫及环境因素有关^[3]。血清连蛋白(zonulin)是一种调节蛋白,通过调节细胞间紧密连接来增加肠道通透性,是已知的唯一控制肠道通透性的生理蛋白,是肠道渗漏的标志物^[4]。在妊娠期间及妊娠后期,ICP 患者的肠道通透性增加,细菌内毒素及参与肠肝循环的胆道代谢产物可通过肠道渗漏途径参与到 ICP 的发生发展中^[5]。同时,作为 ICP 发病重要一环,胆汁酸的代谢受肠道菌群代谢的影响,肠道菌群的代谢可以显著影响胆汁酸信号传导^[6],zonulin 也被认为参与到肠道微生态的调节中^[7]。因此,zonulin 可能与 ICP 的发病密切相关。

磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(GPC3)是近年来新发现的一种肝细胞癌血清标志物,在肝细胞癌中特异性高表达^[8],不仅如此,其在胆道闭锁患儿肝组织中表达升高,与肝功能异常及纤维化程度呈正相关^[9]。当前研究表明 zonulin、GPC3 可能对 ICP 的疾病发生发展存在一定的预示作用,本文以此为出发点,探索二者联合检测对 ICP 患者不良妊娠结局的预测价值,为 ICP 的临床诊治提供一定的参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2019 年 1 月至 2021 年 5 月妇产科就诊的 150 例 ICP 患者作为观察组,并选取同期孕周相当(21~34 周)的正常妊娠中晚期孕妇 150 例为对照组。纳入标准:(1)年龄 20~40 岁,自然受孕且单胎妊娠;(2)处于妊娠中晚期;(3)按照《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)》^[1]诊断标准,临

床确诊为 ICP;(4)本次 ICP 的发病为初发;(5)未服用影响肝功能及胆汁酸分泌的药物或保健品;(6)临床资料完整且愿意参与并配合本研究。排除标准:(1)存在严重心、肾等脏器疾病;(2)存在引起皮肤瘙痒的非胆汁淤积性疾病;(3)合并妊娠期糖尿病、妊娠期高血压等妊娠期并发症;(4)因疾病或其他原因导致无法配合本次研究者。

目前对于 ICP 的分度主要参照文献^[1],轻度:(1)血清总胆汁酸 $\geq 10\sim 40\text{ }\mu\text{mol/L}$;(2)临床症状以皮肤瘙痒为主,无明显其他症状。重度:(1)血清总胆汁酸 $\geq 40\text{ }\mu\text{mol/L}$;(2)临床症状为瘙痒严重;(3)伴有其他情况,如复发性 ICP、曾因 ICP 致围产儿死亡者;(4)早发型 ICP。

按照上述的分度标准将观察组分为轻度组 108 例和重度组 42 例。收集对照组、轻度组、重度组孕妇的一般临床资料,3 组年龄、分娩孕周、分娩次数、流产次数、体重指数(BMI)比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有临床可比性,见表 1。所有患者及家属均对本研究知情同意并签署相关知情同意书。本研究获得本院伦理委员会的批准。

1.2 方法 制定临床信息收集表,收集上述所有孕妇的临床资料,包括年龄、分娩孕周、分娩次数、流产次数、BMI、妊娠结局等,观察组于入院第 2 天清晨空腹检查血清胆汁酸水平、肝胆功能、血常规、血脂、凝血功能等实验室指标,对照组来本院产检前空腹。观察组及对照组血清 zonulin 及 GPC3 检测方法:抽取所有孕妇空腹静脉血 2~5 mL,离心后取上层保存于-80℃冰箱,待所有孕妇血清收集完毕后进行统一检测,检测采用酶联免疫法,试剂盒购自生工生物工程(上海)股份有限公司,严格按照操作说明书进行,对所有待测样本设置 3 个副孔,结果取均值。

表 1 3 组孕妇的一般临床资料($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	分娩孕周(周)	分娩次数(次)	流产次数(次)	BMI(kg/m ²)
对照组	150	32.23±3.56	39.03±2.12	1.22±0.33	0.63±0.32	29.78±3.92
轻度组	108	31.83±4.15	39.24±2.13	1.34±0.42	0.52±0.22	29.36±3.24
重度组	42	32.42±3.65	39.18±1.87	1.26±0.37	0.66±0.41	28.93±3.71
<i>F</i>		0.394	0.405	0.582	1.029	1.000
<i>P</i>		0.675	0.667	0.559	0.359	0.369

1.3 治疗方法 按照文献[1]的标准,熊去氧胆酸是目前 ICP 治疗的一线药物。按照 15 mg/(kg·d)的剂量分 3~4 次口服,常规剂量效果不佳未出现明显不良反应时,可加大剂量为 1.5~2.0 g/d。总体治疗目标为缓解瘙痒症状,降低血胆汁酸水平,改善肝功能,延长孕周,改善妊娠结局。

1.4 不良妊娠结局的判定 不良妊娠结局包括自然流产、早产、过期死、死胎及死产、低出生体重儿、巨大儿、新生儿窒息、出生缺陷、胎儿生长受限、胎儿宫内窘迫、产后出血等,出生缺陷病种参照国际标准(ICD-10 编号 740~759)进行分类,诊断标准参照《妇产科学》(乐杰主编第 7 版)及《儿科学》(王卫平主编第 8 版),妊娠结局中有任一种异常即为不良妊娠结局。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素 ANOVA+LSD-*t* 检验进行多组间对比,采用成组 *t* 检验进行两组间比较;计数资料行 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析筛选出 ICP 患者不良妊娠结局的危险因素;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 zonulin 及 GPC3 对 ICP 患者不良妊娠结局的预测价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组孕妇的血清 zonulin 及 GPC3 水平比较 对照组血清 zonulin、GPC3 水平均显著低于轻度组及重度组,差异有统计学意义($P<0.05$);轻度组血清 zonulin、GPC3 水平显著低于重度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 观察组与对照组不良妊娠结局发生情况比较 观察组的 150 例 ICP 患者中 40 例妊娠结局为不良妊娠,总发生率为 26.67%,产后出血、胎儿宫内窘迫、胎

儿生长受限、早产、胎儿死亡分别占 8.00%、6.67%、4.67%、6.00%及 1.33%;对照组 150 例孕妇中 9 例妊娠结局为不良妊娠,总发生率为 6.00%,产后出血、胎儿宫内窘迫、胎儿生长受限、早产分别占 2.00%、0.67%、1.33%及 2.00%。观察组不良妊娠结局的总发生率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 3 组血清 zonulin、GPC3 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)			
组别	<i>n</i>	zonulin	GPC3
对照组	150	0.84±0.37 ^{*#}	1.59±0.16 ^{*#}
轻度组	108	1.23±0.54 [#]	1.98±0.13 [#]
重度组	42	1.78±0.59	2.45±0.26

注:与轻度组比较,^{*} $P<0.05$;与重度组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 不良妊娠结局的危险因素分析

2.3.1 单因素分析 为进一步探索孕妇发生 ICP 的危险因素,根据观察组 150 例患者是否发生的不良妊娠,分为发生不良妊娠结局组(简称不良妊娠组,41 例)及未发生不良妊娠结局组(简称正常妊娠组,109 例)。统计上述两组孕妇的一般资料(年龄、分娩孕周、分娩次数、流产次数及 BMI)、血清血脂指标(胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白)、肝胆功能相关指标(总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、血清总胆汁酸、甘胆酸、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶)、凝血功能(凝血酶原时间、凝血酶时间、部分活化凝血活酶时间、纤维蛋白原)及血清 zonulin、GPC3 水平。在 ICP 患者中,年龄、总胆红素、直接胆红素、总胆汁酸、甘胆酸、部分活化凝血活酶时间、纤维蛋白原水平、血清 zonulin 水平、血清 GPC3 水平与 ICP 患者发生不良妊娠结局密切相关($P<0.05$)。见表 4。

表 3 观察组及对照组不良妊娠结局发生率比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	产后出血	胎儿宫内窘迫	胎儿生长受限	早产	胎儿死亡	总发生率
对照组	150	3(2.00)	1(0.67)	2(1.33)	3(2.00)	0(0.00)	9(6.00)
观察组	150	12(8.00)	10(6.67)	7(4.67)	9(6.00)	2(1.33)	40(26.67)
χ^2							23.441
<i>P</i>							<0.001

2.3.2 多因素分析 建立非条件 Logistic 回归模型,以孕妇发生 ICP 为应变量,赋值 1=发生,0=否。以单因素分析(表 4)中 $P<0.10$ 的指标/因素为自变量。为提高统计效率,并同步于后续的回归预测模型,将连续数值的自变量,均参考两组总均值进行分段,转化成两分类变量。采用逐步后退法,设定 $\alpha_{剔除}=0.10$, $\alpha_{入选}=0.05$ 。年龄、直接胆红素、总胆汁酸、纤维蛋白原、血清 zonulin、血清 GPC3 水平均为

ICP 患者发生不良妊娠结局的危险因素($P<0.05$)。见表 5。

2.4 血清 zonulin 及 GPC3 对 ICP 患者不良妊娠结局的预测价值 进一步探讨血清 zonulin 及 GPC3 对 ICP 患者不良妊娠结局的预测价值:以不良妊娠组($n=41$)为阳性样本,以正常妊娠组($n=109$)为阴性样本,建立 ROC 曲线诊断分析模型并计算曲线下面积(AUC),以及按实测样本计算灵敏度、特异度、准确

度。两个指标单独及联合应用时,ROC 的 AUC(95% CI)分别为 0.742(0.557~0.927)、0.721(0.464~0.967)、0.855(0.729~0.979),诊断效能较高,其中两个指标的联合应用更高。见表 6。ROC 曲线分析

见图 1。联合应用为 Log(P/1-P)模式,即建立回归预测模型,将各单独应用指标的回归系数 β 作为计分参数,归一化加权计算并对应处理各样本资料,计算各 ROC 参数并制作 ROC 曲线。

表 4 ICP 患者不良妊娠结局的单因素分析($\bar{x}\pm s$)

因素	不良妊娠组($n=41$)	正常妊娠组($n=109$)	t	P
年龄(岁)	34.66±4.78	30.99±3.33	4.521	<0.001
分娩孕周(周)	38.59±5.02	39.46±4.73	0.987	0.325
分娩次数(次)	1.32±0.44	1.32±0.38	0.000	1.000
流产次数(次)	0.54±0.32	0.57±0.38	0.618	0.538
BMI(kg/m ²)	29.45±4.01	29.42±3.87	0.042	0.967
胆固醇(mmol/L)	4.83±0.84	4.39±0.77	0.968	0.335
甘油三酯(mmol/L)	1.47±0.33	1.32±0.27	1.395	0.165
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.88±0.53	2.74±0.48	1.547	0.124
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.17±0.28	1.23±0.25	1.267	0.207
总胆红素(μ mol/L)	43.76±5.78	38.56±5.28	5.237	<0.001
直接胆红素(μ mol/L)	12.62±2.78	8.93±2.15	7.679	<0.001
间接胆红素(μ mol/L)	31.14±5.08	29.63±4.88	1.670	0.097
总胆汁酸(μ mol/L)	56.40±4.02	32.73±3.88	32.973	<0.001
甘胆酸(mg/L)	7.74±1.37	4.82±0.64	13.120	<0.001
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	64.66±8.72	63.01±8.21	1.078	0.283
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	59.82±8.34	57.93±7.99	1.276	0.204
凝血酶原时间(s)	21.67±3.55	19.75±3.23	1.484	0.143
凝血酶时间(s)	24.60±4.73	23.58±4.68	1.186	0.237
部分凝血活酶时间(s)	48.72±6.63	43.70±5.89	4.493	<0.001
纤维蛋白原(g/L)	1.87±0.31	2.68±0.44	12.619	<0.001
血清 zonulin(ng/mL)	1.64±0.25	1.28±0.22	8.600	<0.001
血清 GPC3(ng/mL)	2.49±0.32	1.96±0.18	10.025	<0.001

表 5 ICP 患者不良妊娠结局的多因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
常数	-0.124	0.068	3.372	0.066	0.883(0.773~1.008)
年龄	0.309	0.141	4.820	0.028	1.362(1.034~1.795)
直接胆红素	0.725	0.295	6.031	0.014	2.065(1.158~3.684)
总胆汁酸	1.016	0.335	9.187	0.002	2.761(1.432~5.325)
纤维蛋白原	0.743	0.208	12.749	0.000	2.103(1.398~3.163)
血清 zonulin	0.374	0.162	5.301	0.021	1.453(1.057~1.997)
血清 GPC3	0.287	0.110	6.738	0.009	1.332(1.073~1.654)

表 6 血清 zonulin 及 GPC3 对 ICP 患者不良妊娠结局的预测价值

指标	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
zonulin	0.742(0.557~0.927)	1.5 ng/mL	0.756	0.725	0.481	0.733
GPC3	0.721(0.464~0.967)	2.2 ng/mL	0.707	0.706	0.413	0.707
联合应用	0.855(0.729~0.979)	—	0.878	0.844	0.722	0.853

注:—表示无数据。

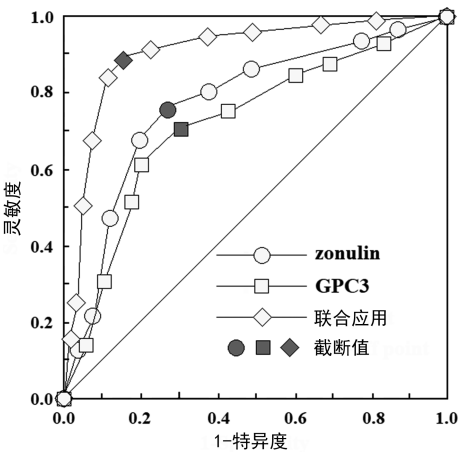


图 1 zonulin 及 GPC3 对不良妊娠结局的预测 ROC 曲线

3 讨 论

ICP 是妊娠中晚期常见且严重的并发症之一,虽然发病在母体但对胎儿危害更大,易引起早产、胎儿宫内窘迫、甚至死胎、死产^[2]。由于目前发病机制尚不明确,临床上用于预测 ICP 不良妊娠结局的手段不足,探索具有预测诊断 ICP 患者不良妊娠结局的有效生物标志物成为临床研究之热点。

zonulin 是可逆调节肠道通透性的人类蛋白质,其所调控的肠道渗漏是肠道多种细菌内毒素、胆道代谢产物进入血液循环的重要途径之一,REYES 等^[5]研究指出肠道渗漏可能与 ICP 的发生发展密切相关。GPC3 是一种近年来发现的与原发性肝癌关系较为密切的标志蛋白,其对肝功能的评估也具有一定的价值,于肝细胞损伤的早期即出现升高。GPC3 突变可激活 Wnt/Frizzled/ β -catenin 和 FGF/PI3K/AKT 信号通路,导致细胞的增殖和凋亡失衡,是肝细胞癌(HCC)发生的重要原因之一。同时,GPC3 可以与 Yes 相关蛋白(YAP)相互作用,参与到 Hippo 通路的调控中,介导 HCC 的形成。GPC3 还可与多种细胞因子、非编码 RNA 相互结合,调控 HCC 的发生发展^[10]。在胆道闭锁性疾病中,GPC3 的表达与 α -SMA 的表达呈明显的正相关,与肝功能异常及肝纤维化的发生具有密切联系^[11],其与 α -SMA 具体机制仍有待进一步阐明。ICP 患者肝功能异常,故 GPC3 可能也参与到 ICP 的疾病进展中。

本研究结果显示,对照组血清 zonulin、GPC3 水平均显著低于轻度组及重度组,差异有统计学意义($P<0.05$);轻度组血清 zonulin、GPC3 水平显著低于重度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。zonulin 作为调节肠道上皮与上皮之间紧密连接的活性蛋白,其在肠道的消化、吸收功能中必然扮演者重要的作用^[4]。zonulin 在 ICP 患者中明显升高可能与以下两个原因相关:从肠道渗漏的角度而言,肠道的通透性增加可导致各种细菌内毒素进入血液循环,zonulin 则

是介导“通道”的关键,因此,zonulin 表达水平的高低可能与 ICP 患者的病因来源密切相关,zonulin 表达水平越高,细菌内毒素则更多地进入血液循环,ICP 越为严重^[12]。从肠循环的角度而言,胆汁酸对肠道中脂肪吸收具有重要的意义^[13],由于 zonulin 表达水平异常,造成肠道黏膜的吸收功能障碍,继发性引起肠肝循环及胆汁酸的异常,并最终导致患者出现明显的肝功能障碍,这可能是 ICP 患者中血清总胆汁酸明显升高的原因之一。

GPC3 是一种肿瘤标记物,其在多种肝细胞损伤性疾病的早期即明显升高,是预示肝细胞损伤的良好指标,其表达程度越高提示肝细胞损伤愈为严重^[9]。因此,GPC3 的表达程度越高,ICP 患者的病情也越为严重。由于胆汁淤积,造成母体肝功能及肠道吸收功能的异常,出现胆红素代谢及凝血异常的同时可存在有胎儿的发育受限,进而母体可出现瘙痒、出血等,胎儿可有宫内窘迫及发育受限,严重可致死胎^[14]。本研究中也观察到 zonulin、GPC3 是 ICP 患者发生不良妊娠结局的危险因素($P<0.05$)。zonulin 的升高加重肠道功能障碍,细菌内毒素及各类胆道代谢产物不断进入血液循环,GPC3 升高导致肝细胞损伤,这些均是对母体肝胆系统的直接打击,是发生不良妊娠结局的隐患。ROC 曲线也证实了二者对妊娠结局具有较好的预测价值,但仍需更大样本量进行验证。本研究多因素分析还表明,年龄、直接胆红素、总胆汁酸、纤维蛋白原水平是 ICP 患者发生不良妊娠结局的危险因素($P<0.05$)。年龄的增长和凝血因子纤维蛋白原异常必然会导致产妇不良妊娠的发生风险增加。直接胆红素、总胆汁酸是反映机体肝胆系统的重要指标,肝胆系统的异常导致母体肝功能的异常,并最终对妊娠的结局产生影响^[15]。

综上所述,ICP 患者血清 zonulin 及 GPC3 水平升高,重度患者更高,与 ICP 患者的不良妊娠结局有关,对 ICP 患者的不良妊娠结局具有较好的预测价值。同时,本研究也存在样本数量较少,对 ICP 患者不良妊娠结局的危险因素分析不够全面的不足,有待后续研究的进一步开展。

参考文献

[1] 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]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(10):1575-1578.

[2] 李广清,林晓斌,刘艳红,等. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸对妊娠期肝内胆汁淤积症患者肝功能及妊娠结局的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(11):2181-2184.

[3] 王玥,赵晓杰. 妊娠期肝内胆汁淤积症及其不良结局的发病机制研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2015, 24(2):155-157.

(下转第 547 页)

- al. Glutathione S-transferase PI (GST-PI) mRNA expression and DNA methylation is involved in the pathogenesis and prognosis of NSCLC[J]. Lung Cancer, 2012, 78(1):87-91.
- [17] LU D, SHI H C, WANG Z X, et al. Multidrug resistance-associated biomarkers PGP, GST-pi, Topo-Ⅱ and LRP as prognostic factors in primary ovarian carcinoma[J]. Br J Biomed Sci, 2011, 68(2):69-74.
- [18] GENG M, WANG L, CHEN X, et al. The association between chemosensitivity and Pgp, GST- π and Topo Ⅱ expression in gastric cancer[J]. Diagn Pathol, 2013, 8(1):198.
- [19] 宋学民, 罗东明, 汤阳阳, 等. 结直肠癌患者癌组织 CTEN、E-cadherin 及 Vimentin 蛋白的表达水平及意义[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(5):598-602.
- [20] 杜阳峰, 蔡娟, 罗方, 等. 结直肠癌组织 Snail、pim-3、E-cadherin 和 Her-2 表达与预后相关性分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(3):349-352.
- [21] ZHAO P, JIANG D, HUANG Y, et al. EphA2: a promising therapeutic target in breast cancer[J]. J Genet Genomics, 2021, 48(4):261-267.
- [22] KUROSE H, UEDA K, KONDO R, et al. Elevated expression of EPHA2 is associated with poor prognosis after radical prostatectomy in prostate cancer[J]. Anticancer Res, 2019, 39(11):6249-6257.
- [23] HUANG C, YUAN W, LAI C, et al. EphA2-to-YAP pathway drives gastric cancer growth and therapy resistance[J]. Int J Cancer, 2020, 146(7):1937-1949.
- [24] BOGAN C, CHEN J, O'SULLIVAN M G, et al. Loss of EphA2 receptor tyrosine kinase reduces Apc^{Min/+} tumorigenesis[J]. Int J Cancer, 2009, 124(6):1366-1371.
- [25] MARTINI G, CARDONE C, VITIELLO P P, et al. EPHA2 is a predictive biomarker of resistance and a potential therapeutic target for improving antiepidermal growth factor receptor therapy in colorectal cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2019, 18(4):845-855.
- [26] TOWNSEND D M, TEW K D. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance[J]. Oncogene, 2003, 22(47):7369-7375.
- [27] ZHANG Y, ZHOU T, DUAN J, et al. Inhibition of P-glycoprotein and glutathione S-transferase-pi mediated resistance by fluoxetine in MCF-7/ADM cells[J]. Biomed Pharmacother, 2013, 67(8):757-762.
- [28] WANG Z, HE W, YANG G, et al. Decreased expression of GST pi is correlated with a poor prognosis in human esophageal squamous carcinoma[J]. BMC Cancer, 2010, 10(5):352.
- [29] TONG X, ZHAO J, ZHANG Y, et al. Expression levels of MRP1, GST- π , and GSK3 β in ovarian cancer and the relationship with drug resistance and prognosis of patients[J]. Oncol Lett, 2019, 18(1):22-28.
- [30] CHANDRA R K, BENTZ B G, HAINES G K, et al. Expression of glutathione s-transferase pi in benign mucosa, Barrett's metaplasia, and adenocarcinoma of the esophagus[J]. Head Neck, 2002, 24(6):575-581.

(收稿日期:2022-05-11 修回日期:2023-01-23)

(上接第 540 页)

- [4] 袁本银, 马坤岭. zonulin 在糖脂代谢紊乱中作用的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2019, 38(3):532-535.
- [5] REYES H, ZAPATA R, HERNÁNDEZ I, et al. Is a leaky gut involved in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Hepatology, 2006, 43(4):715-722.
- [6] 赵元辰, 崔乃强. 胆汁酸与肠道菌群相关性研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2018, 24(5):666-671.
- [7] 杜维霞, 沈名扬, 艾青, 等. Zonulin 介导的肠道微生物对肠上皮细胞屏障功能的调节[J]. 中国细胞生物学学报, 2014, 36(10):1362-1367.
- [8] 黄东, 刘丹, 孙敏, 等. 原发性肝癌组织基质金属蛋白酶-9 和磷脂酰基醇蛋白聚糖-3 表达及临床病理意义[J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(9):2200-2202.
- [9] 吴宙光, 王斌, 程珍, 等. 胆道闭锁患儿肝组织中 GPC3 和 α -SMA 表达与肝功能指标的相关性分析[J]. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47(5):1237-1243.
- [10] 江舒雅, 陈春, 付静, 等. Glypican-3 结构、生物学功能及其肝细胞癌靶向治疗研究进展[J]. 生命科学, 2021, 33(1):77-86.
- [11] UDOMSINPRASERT W, ANGKATHUNYAKUL N, KLAIKEAW N, et al. Hepatic glypican-3 and alpha-smooth muscle actin overexpressions reflect severity of liver fibrosis and predict outcome after successful portoenterostomy in biliary atresia[J]. Surgery, 2020, 167(3):560-568.
- [12] DENIZ C D, OZLER S, SAYIN F K. Association of adverse outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with zonulin levels[J]. J Obstet Gynaecol, 2021, 41(6):904-909.
- [13] 张召英, 马春红. 胆汁酸在肝肠疾病中的免疫调节作用[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(9):30-36.
- [14] 王路长, 赵婕, 赵娅丽, 等. 不同孕周发病的妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清 TBA、ALT、AST 特点及围产儿结局分析[J]. 四川医学, 2021, 42(5):504-507.
- [15] 吴三英, 邹同安, 谭晓霞. 总胆汁酸水平在妊娠期肝内胆汁淤积症中的诊断意义及分娩结局分析[J]. 浙江临床医学, 2020, 22(10):1424-1426.

(收稿日期:2022-05-07 修回日期:2023-01-11)