

• 论 著 •

慢性肾脏病患者血清 CHI3L1、MMP-13 表达水平 及其病情评估、预后价值*

唐方平¹, 刘义强², 李娜¹, 付平³1. 江油市人民医院肾病风湿免疫科, 四川江油 621700; 2. 江油市第二人民医院, 四川江油 621700;
3. 四川大学华西医院肾脏内科, 四川成都 610044

摘要:目的 探讨慢性肾脏病患者血清几丁质酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)、基质金属蛋白酶-13(MMP-13)表达水平及病情评估、预后价值。方法 选取 2020 年 3 月至 2022 年 8 月在江油市人民医院就诊的 208 例慢性肾脏病患者作为病例组, 按照病情严重程度将 208 例慢性肾脏病患者分为 I 期组 21 例、II 期组 42 例、III 期组 86 例、IV 期组 38 例、V 期组 21 例。另选取同期 152 例体检健康者作为对照组。根据患者预后情况将 208 例患者分为预后良好组($n=92$)及预后不良组($n=116$)。收集受试人员一般资料, 采用酶联免疫吸附试验检测血清 CHI3L1、MMP-13 表达水平, Pearson 法分析慢性肾脏病患者血清 CHI3L1、MMP-13 表达水平的相关性, 以及二者与肾小球滤过率(GFR)的相关性, 采用 Cox 回归分析影响慢性肾脏病患者预后的因素。结果 对照组、病例组年龄、性别等一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 病例组患者血清中 CHI3L1 表达水平较对照组显著增加, 但 MMP-13 表达水平显著降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 随着病情分期增加, 患者血清 CHI3L1 表达水平随之增加, MMP-13 表达水平随之降低($P<0.05$); 预后不良组患者血清 CHI3L1 表达水平较预后良好组显著增加, MMP-13 表达水平显著降低($P<0.05$); Pearson 法分析显示, 慢性肾脏病患者血清 CHI3L1、MMP-13 表达水平呈负相关, CHI3L1 表达水平与 GFR 呈负相关, MMP-13 表达水平与 GFR 呈正相关($P<0.05$)。Cox 回归分析显示, 血清 CHI3L1、MMP-13、GFR 为慢性肾脏病患者预后不良的独立影响因素($P<0.05$)。结论 慢性肾脏病患者血清 CHI3L1 表达水平升高, MMP-13 表达水平降低, 二者均可用于病情及预后评估。

关键词:慢性肾脏病; 几丁质酶 3 样蛋白 1; 基质金属蛋白酶-13**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.09.015 **中图法分类号:**R692;R446.1**文章编号:**1673-4130(2024)09-1101-05**文献标志码:**A

Levels of serum CHI3L1 and MMP-13 in patients with chronic kidney disease and their clinical evaluation and prognostic value*

TANG Fangping¹, LIU Yiqiang², LI Na¹, FU Ping³

1. Department of Nephrology, Rheumatology and Immunology, People's Hospital of Jiangyou, Jiangyou, Sichuan 621700, China; 2. Second People's Hospital of Jiangyou, Jiangyou, Sichuan 621700, China; 3. Department of Nephrology, West China Hospital, Chengdu, Sichuan 610044, China

Abstract: Objective To investigate the serum levels of chitinase-3-like protein-1 (CHI3L1) and matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) in patients with chronic kidney disease, and their value in disease and prognosis evaluation. **Methods** A total of 208 patients with chronic kidney disease who visited People's Hospital of Jiangyou from March 2020 to August 2022 were collected as the case group, according to the severity of the condition, 208 patients with chronic kidney disease were separated into 21 case in stage I group, 42 case in stage II group, 86 case in stage III group, 38 case in stage IV group, and 21 case in stage V group. Control group consisted of 152 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period. According to the prognosis, 208 patients were grouped into a good prognosis group ($n=92$) and a poor prognosis group ($n=116$). General information of the subjects were collected, and enzyme linked immunosorbent assay was applied to detect serum levels of CHI3L1 and MMP-13. Pearson method was applied to analyze the correlation between serum levels of CHI3L1 and MMP-13 in patients with chronic kidney disease, and their correlation with glomerular filtration rate (GFR). Cox regression was applied to analyze factors that affected the

* 基金项目: 四川大学华西医院资助项目(V2.0)。

作者简介: 唐方平, 男, 副主任医师, 主要从事慢性肾脏病进展方面的研究。

prognosis of patients with chronic kidney disease. **Results** There were no statistical differences between the control group and the case group in terms of general information such as age and gender ($P>0.05$). The serum level of CHI3L1 in the case group was obviously increased compared to the control group, but the level of MMP-13 was obviously reduced, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). As the stage of the disease increased, the level of CHI3L1 in the patient's serum increased and the level of MMP-13 decreased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum levels of CHI3L1 in poor prognosis group obviously increased compared to those in good prognosis group, while the levels of MMP-13 obviously decreased ($P<0.05$). Pearson method analysis showed that serum levels of CHI3L1 level was negatively correlated with MMP-13 level in patients with chronic kidney disease and CHI3L1 level was negatively correlated with GFR, while MMP-13 level was positively correlated with GFR ($P<0.05$). COX regression analysis showed that serum CHI3L1, MMP-13, and GFR were independent influencing factors for poor prognosis in patients with chronic kidney disease ($P<0.05$). **Conclusion** Patients with chronic kidney disease have elevated serum CHI3L1 level and decreased MMP-13 level, which could be used for disease and prognosis evaluation.

Key words: chronic kidney disease; chitinase-3-like protein 1; matrix metalloproteinase-13

慢性肾脏病为任何原因引起的肾脏结构、功能损害的疾病。大多数慢性病,如高血压、糖尿病及一些原发性肾脏疾病(如肾小球肾炎),最终可发展为慢性肾病,并作为其长期并发症^[1]。慢性肾脏病Ⅲ期前患者通常无明显症状,随着病情的发展可能会出现中枢神经系统障碍、急性心力衰竭等并发症,以及肾功能衰竭,影响患者的生活甚至危及生命^[2],因此早期发现、早诊断有助于改善患者的预后。几丁质酶属于糖苷水解酶 18 家族,是由 N-乙酰葡萄糖胺重复序列组成的多糖链,几丁质酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)属于该家族成员,在原核生物和真核生物中都很常见,CHI3L1 由巨噬细胞、内皮细胞、癌细胞、中性粒细胞和肝星状细胞等多种细胞产生,在炎症和组织修复、重塑以及对抗氧化剂、病原体诱导的损伤中起着至关重要的作用^[3]。有研究表明,CHI3L1 对诊断患者肾功能损伤具有一定的参考价值,且在危重症患者中其水平增加,推测其可能影响慢性肾脏疾病的发展^[4]。基质金属蛋白酶(MMP)属一类锌依赖性蛋白水解酶家族蛋白,负责切割多种细胞外基质蛋白,MMP-13 在肾脏疾病的发生发展中起关键作用^[5]。有研究显示,MMP-13 与 CHI3L1 共同参与肺癌转移,但对慢性肾脏病的病情及预后评估的应用价值尚鲜见报道^[6]。本研究旨在探讨慢性肾脏病患者血清 CHI3L1 和 MMP-13 对其病情评估、预后价值的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月至 2022 年 8 月在江油市人民医院就诊的 208 例慢性肾脏病患者,其中男 108 例,女 100 例,年龄 28~75 岁,平均(58.28±4.28)岁;208 例慢性肾脏病患者中包括 101 例原发性肾小球病,76 例继发性肾小球病,21 例糖尿病肾病,10 例肾小管-间质疾病。纳入标准:(1)符合慢性肾脏病诊断标准^[7];(2)临床资料完整;(3)研究者配合度较高。排除标准:(1)使用过药物如糖皮质激素、抗凝剂等的患者;(2)接受透析或肾移植治疗的患者;(3)

自身免疫性或感染性疾病患者;(4)严重肝、肺及心血管等系统性疾病患者;(5)妊娠或哺乳期患者。将 208 例慢性肾脏病患者按照病情严重程度划分^[8]:其中肾小球滤过率(GFR)≥90 mL/(min·1.73 m²)为Ⅰ期组,共 21 例;GFR 在 60~89 mL/(min·1.73 m²)为Ⅱ期组,共 42 例;GFR 在 30~59 mL/(min·1.73 m²)为Ⅲ期组,共 86 例;GFR 在 15~29 mL/(min·1.73 m²)为Ⅳ期组,共 38 例;GFR 在 0~<15 mL/(min·1.73 m²)为Ⅴ期组,共 21 例。以同期进行体检的体检健康者为对照组,共 152 例,近期无接受慢性肾脏及肾毒性药物史,其中男 88 例,女 64 例,年龄 25~75 岁,平均(58.25±4.45)岁。对照组、病例组在性别及年龄方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经江油市人民医院医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 样本采集 对照组于体检时抽取静脉血样品 5 mL,病例组患者于入院第 1 天收集空腹静脉血样品 5 mL,将样品静置 30 min 后,在 4℃下以 8 000×g 离心 15 min 分离血清,取上清液储存在-80℃待检。

1.2.2 用酶联免疫吸附试验检测血清 CHI3L1、MMP-13 表达水平 采用酶联免疫吸附试验测定血清中 CHI3L1(杭州普望生物技术有限公司)和 MMP-13 表达水平(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司):将 10 μL 适当稀释的 CRP 标准品、样品和对照品在室温下分配到适当标记的微量滴定孔中,然后加入 100 μL 酶结合试剂,充分混合 30 s,并在 20~25℃下孵育 45 min。随后用蒸馏水洗涤该孔,并通过在吸水纸上剧烈击打,然后向每个孔中加入 100 μL 四甲基联苯胺溶液,轻轻混合 5 s,并在 20~25℃下孵育 20 min,最后将 100 μL 终止溶液加入每个孔中,轻轻混合 30 s 以终止反应。在 15 min 内用微量滴定孔读数器在 450 nm 处读取吸光度值,然后绘制标准品曲线,分析血清 CHI3L1、MMP-13 表达水平。

1.2.3 随访 对所有患者通过微信或电话或门诊等

方式进行随访,随访时间为 1 年,根据预后情况将患者分为预后良好组($n=92$)及预后不良组($n=116$),其中预后不良指的是 GFR 较基线 GFR 下降超过 30%或患者需透析治疗,其中所有患者随访期间均无死亡。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两

比较采用 SNK- q 检验;计数资料以例数或百分率表示;采用 Pearson 法分析慢性肾脏病患者血清 CHI3L1、MMP-13 表达水平的相关性,以及二者与 GFR 的相关性;采用 Cox 回归分析影响慢性肾脏病患者预后的因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较 两组受试者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组受试者一般资料比较($\bar{x}\pm s$ 或 n/n)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别(男/女)	体质量(kg/m ²)	吸烟史(有/无)	饮酒史(男/女)
对照组	152	58.25±4.45	88/64	23.64±1.35	53/99	86/66
病例组	208	58.28±4.28	108/100	23.52±1.48	86/122	110/98
<i>t</i> / χ^2		0.013	1.263	0.184	1.555	0.483
<i>P</i>		0.987	0.261	0.833	0.212	0.487

2.2 两组受试者组血清 CHI3L1、MMP-13 表达水平比较 与对照组相比,病例组患者血清中 CHI3L1 表达水平显著增加,MMP-13 水平显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组受试者血清 CHI3L1、MMP-13 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CHI3L1(pg/mL)	MMP-13(ng/mL)
对照组	152	55.86±10.24	5.78±1.16
病例组	208	77.35±13.63	3.69±0.61
<i>t</i>		16.354	22.138
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 不同分期慢性肾脏病患者血清 CHI3L1、MMP-13 水平比较 与 I 期组相比,II 期、III 期、IV 期组、V 期组患者血清中 CHI3L1 表达水平显著增加,MMP-13 表达水平显著降低($P<0.05$);与 II 期组相比,III 期、IV 期、V 期组患者血清中 CHI3L1 表达水平显著增加,MMP-13 表达水平显著降低($P<0.05$);与 III 期组相比,IV 期、V 期组患者血清中 CHI3L1 表达水平显著增加,MMP-13 表达水平显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$);与 IV 期组相比,V 期组患者血清中 CHI3L1 表达水平显著增加,MMP-13 表达水平显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 慢性肾脏病患者血清 CHI3L1、MMP-13 表达水平以及二者与 GFR 的相关性 Pearson 法分析显示,慢性肾脏病患者血清 CHI3L1、MMP-13 表达水平呈负相关($r=-0.529, P<0.001$),CHI3L1 与 GFR 呈负相关($r=-0.490, P<0.05$),MMP-13 与 GFR 呈正相关($r=0.424, P<0.05$),见图 1。

2.5 不同预后慢性肾脏病患者血清 CHI3L1、MMP-13 表达水平比较 与预后良好组相比,预后不良组患者血清中 CHI3L1 表达水平显著增加,MMP-13 表达

水平显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 3 不同分期慢性肾脏病患者血清 CHI3L1、MMP-13 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CHI3L1(pg/mL)	MMP-13(ng/mL)
I 期组	21	58.22±10.45	5.18±1.06
II 期组	42	68.85±12.57 ^a	4.56±0.86 ^a
III 期组	86	77.24±13.24 ^{ab}	3.65±0.54 ^{ab}
IV 期组	38	85.54±15.46 ^{abc}	2.84±0.42 ^{abc}
V 期组	21	99.15±17.26 ^{abcd}	2.21±0.32 ^{abcd}
<i>F</i>		30.755	89.533
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与 I 期组比较,^a $P<0.05$;与 II 期组比较,^b $P<0.05$;与 II 期组比较,^c $P<0.05$;与 IV 期组比较,^d $P<0.05$ 。

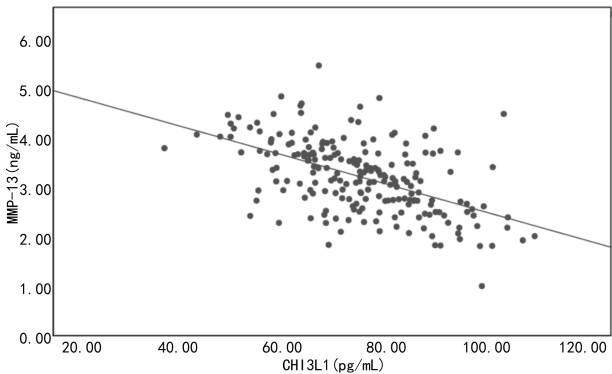


图 1 慢性肾脏病患者血清 CHI3L1、MMP-13 表达水平的相关性分析

2.6 Cox 回归分析影响慢性肾脏病患者预后的因素 以慢性肾脏病患者是否预后不良为因变量,以血清 CHI3L1、MMP-13、GFR、年龄、性别、体重、吸烟史与饮酒史为自变量,Cox 回归分析结果显示,血清 CHI3L1、MMP-13、GFR 为慢性肾脏病患者预后不良

的独立影响因素($P<0.05$),见表 5。

表 4 不同预后慢性肾脏病患者血清 CHI3L1、MMP-13 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	CHI3L1(pg/mL)	MMP-13(ng/mL)
预后良好组	92	60.55±10.84	4.68±0.82
预后不良组	116	90.67±15.84	2.90±0.44
<i>t</i>		15.571	20.032
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 5 Cox 回归分析慢性肾脏病患者预后的影响因素						
指标	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
CHI3L1	1.930	0.857	5.075	0.024	6.895	1.285~36.985
MMP-13	-3.101	1.244	6.214	0.012	0.045	0.004~0.515
GFR	0.368	0.132	7.776	0.005	1.445	1.115~1.871

3 讨 论

慢性肾脏病是世界范围内的公共卫生问题,是心血管疾病发病率和死亡率的一个重要风险因素,慢性肾脏病发展为终末期肾病会导致患者生活质量的显著下降和社会的经济负担增加^[9-10]。因此关注其病情发展对延缓进展为终末期肾病及改善预后非常重要。

慢性肾脏病的发生发展与炎症反应有关,炎症浸润与释放是引发肾损伤的初始原因^[11]。CHI3L1 是哺乳动物几丁质酶家族的一员,是促炎性糖蛋白生物标志物,具有高度肝脏特异性,参与炎症、细胞增殖和分化^[12]。在炎症疾病患者的滑液和血清中可检测到其表达水平显著增加^[13]。此外,有研究发现,血清中 CHI3L1 表达可用于评估各种疾病,包括直肠癌、银屑病、2 型糖尿病、冠状动脉疾病和糖尿病肾病等^[14]。基于以上探索,本研究推测 CHI3L1 可能与慢性肾脏病的发展有关。本研究结果显示,慢性肾脏病患者血清中 CHI3L1 表达水平显著增加,推测 CHI3L1 表达水平在一定程度上能够反应慢性肾脏病的发生,这与其在糖尿病肾病中的趋势相同^[15]。本文进一步对慢性肾脏病患者进行了不同分期,结果显示随着疾病的发展,CHI3L1 表达水平也随之增加,提示关注 CHI3L1 表达水平有助于监测慢性肾脏病病情严重程度。Pearson 法分析显示,慢性肾脏病患者血清 CHI3L1 与 GFR 呈负相关,提示 CHI3L1 表达水平与机体肾功能存在一定联系。进一步的预后显示,预后不良组 CHI3L1 表达水平明显高于预后良好组,提示通过检测 CHI3L1 表达水平有助于患者预后评价。

慢性肾脏病是一种慢性肾功能不全综合征,其特征是肾单位丢失、炎症、肌成纤维细胞活化和细胞外基质沉积,MMP 是参与细胞外基质和基底膜降解蛋白的水解酶,如胶原蛋白和弹性蛋白,在慢性肾脏病和间质纤维化的进展中起重要作用^[16-17]。MMP-13 是主要的Ⅱ型胶原降解胶原酶,通过破坏蛋白聚糖参

与细胞外基质的降解,在多种肾病中发挥重要作用,如在糖尿病肾病中,其表达水平显著降低,可用于其早期诊断及预后评价^[18]。浸润性髓样细胞中的 Twist1 通过促进 MMP-13 的产生减轻受损肾脏中间质基质的积聚^[19]。本研究发现,慢性肾脏病患者血清中 MMP-13 表达水平显著降低,与 YAZGAN 等^[20]研究结果相吻合,提示上调 MMP-13 在慢性肾损伤进展具有保护作用。进一步的结果显示,V 期组患者血清中 MMP-13 表达水平最低,随着慢性肾脏病患者分期增加,MMP-13 表达水平反而降低,提示 MMP-13 表达水平与慢性肾脏病患者病情有关。预后分析结果显示,预后良好组 MMP-13 表达水平明显高于预后不良组,提示通过 MMP-13 表达水平可用于监测患者预后。Pearson 法分析显示,慢性肾脏病患者血清 MMP-13 表达水平与 GFR 呈正相关,与 CHI3L1 表达水平呈负相关,提示 CHI3L1、MMP-13 表达水平可能共同影响患者肾功能。Cox 回归分析显示,血清 CHI3L1、MMP-13、GFR 为慢性肾脏病患者预后不良的独立影响因素,关注其表达水平变化有助于评估患者预后。

综上所述,随着慢性肾脏病患者的病情发展,患者血清中 CHI3L1 表达水平增加,MMP-13 表达水平降低,其水平与患者肾功能状态有关,在一定程度上影响患者预后,具有重要的临床应用价值,但由于样本量有限及影响机制较多,仍需进一步验证。

参考文献

[1] JENA S, SARANGI P, DAS U K, et al. Serum α-klotho protein can be an independent predictive marker of oxidative stress (OS) and declining glomerular function rate in chronic kidney disease (CKD) patients[J]. Cureus, 2022, 14(6):e25759.

[1] 张冬,孙英豪,高剑,等. 血清 RBP4, NGAL, Klotho 蛋白在慢性肾脏病病情监测及预后评估中的价值[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(17):3358-3361.

[3] ZHAO T, SU Z, LI Y, et al. Chitinase-3 like-protein-1 function and its role in diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1):201-220.

[4] HOSTE E A, VAARA S T, DE LOOR J, et al. Urinary cell cycle arrest biomarkers and chitinase 3-like protein 1 (CHI3L1) to detect acute kidney injury in the critically ill: a post hoc laboratory analysis on the FINNAKI cohort[J]. Crit Care, 2020, 24(1):144-153.

[5] LI Z, XU Y, LIU X, et al. Urinary heme oxygenase-1 as a potential biomarker for early diabetic nephropathy[J]. Nephrology (Carlton), 2017, 22(1):58-64.

[6] KIM K C, YUN J, SON D J, et al. Suppression of metastasis through inhibition of chitinase 3-like 1 expression by miR-125a-3p-mediated up-regulation of USF1[J]. Theranostics, 2018, 8(16):4409-4428.

[7] SHIH C C, CHEN S H, CHEN G D, et al. Development

- of a longitudinal diagnosis and prognosis in patients with chronic kidney disease; intelligent clinical decision-making scheme[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(23):12807-12819.
 - [8] ZSOM L, ZSOM M, SALIM S A, et al. Estimated glomerular filtration rate in chronic kidney disease: a critical review of estimate-based predictions of individual outcomes in kidney disease[J]. *Toxins (Basel)*, 2022, 14(2): 127-142.
 - [9] KORCZYNSKA J, CZUMAJ A, CHMIELEWSKI M, et al. The causes and potential injurious effects of elevated serum leptin levels in chronic kidney disease patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4685-4695.
 - [10] 徐百升, 李惠, 王慧超, 等. 血清免疫球蛋白轻链、胱抑素 C、SCr 对慢性肾脏病治疗预后判断的评估价值[J]. *实验与检验医学*, 2020, 38(2):385-388.
 - [11] 冯静, 李莉. β 微球蛋白和花生四烯酸代谢物对老年大鼠慢性肾脏疾病炎症反应的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(6):1383-1388.
 - [12] 谢而付, 蒋理, 凌芸, 等. 血清 CEA、CA19-9 和 CHI3L1 在胰腺癌患者中的诊断价值比较[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(2):309-311.
 - [13] KARALILOVA R, KAZAKOVA M, BATALOV A, et al. Correlation between protein YKL-40 and ultrasonographic findings in active knee osteoarthritis[J]. *Med Ultrason*, 2018, 1(1):57-63.
 - [14] SONG Y, HAO D, JIANG H, et al. Nrf2 regulates CHI3L1 to suppress inflammation and improve post-traumatic osteoarthritis[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14(1): 4079-4088.
 - [15] 张钢, 王海芳, 杨志森. 血清 CHI3L1、SOCS3 对 2 型糖尿病患者早期糖尿病肾病的预测价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(5):561-564.
 - [16] YUAN Q, TANG B, ZHANG C. Signaling pathways of chronic kidney diseases, implications for therapeutics[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):182-206
 - [17] STABOULI S, KOTSIS V, MALIACHOVA O, et al. Matrix metalloproteinase -2, -9 and arterial stiffness in children and adolescents: the role of chronic kidney disease, diabetes, and hypertension[J]. *Int J Cardiol Hypertens*, 2020, 4(1):100025-100029.
 - [18] 石节丽, 韩颖, 付娜, 等. 血清 NGAL 和 MMP-13 水平变化对妊娠期糖尿病肾早期诊断及预后评估价值[J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28(6):839-842.
 - [19] REN J, ZHANG J, RUDEMILLER N P, et al. Twist1 in infiltrating macrophages attenuates kidney fibrosis via matrix metalloproteinase 13-mediated matrix degradation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(9):1674-1685.
 - [20] YAZGAN B, AVCI F, MEMI G, et al. Inflammatory response and matrix metalloproteinases in chronic kidney failure: modulation by adropin and spexin[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(17):1917-1927.
-
- (收稿日期:2023-09-12 修回日期:2023-12-29)
-
- (上接第 1100 页)
- ethyl ester elevation during alcoholic pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(5):1513-1525.
 - [5] LEE J, LIM J W, KIM H. Lycopene inhibits oxidative stress-mediated inflammatory responses in ethanol/palmitoleic acid-stimulated pancreatic acinar AR42J cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4):2101.
 - [6] 中华医学会消化病学分会胰腺病学组.《中华胰腺病杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会.中国急性胰腺炎诊治指南(2019, 沈阳)[J]. *中华胰腺病杂志*, 2019, 19(5):321-331.
 - [7] ZHENG Y, ZHOU Z, LI H, et al. A multicenter study on etiology of acute pancreatitis in Beijing during 5 years[J]. *Pancreas*, 2015, 44(3):409-414.
 - [8] XU H, EBNER L, JIANG S, et al. Retrocrural space involvement on computed tomography as a predictor of mortality and disease severity in acute pancreatitis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e107378.
 - [9] RAGHUWANSHI S, GUPTA R, VYAS M M, et al. CT evaluation of acute pancreatitis and its prognostic correlation with CT severity index[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(6):TC06-11.
 - [10] JANG D K, AHN D W, LEE K L, et al. Impacts of body composition parameters and liver cirrhosis on the severity of alcoholic acute pancreatitis[J]. *PLoS One*, 2021, 16(11):e0260309.
 - [11] CHENG C T, OSTREA EM J R, ALVIEDO J N, et al. Fatty acid ethyl esters in meconium: a biomarker of fetal alcohol exposure and effect[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(4):380-386.
 - [12] ANDRESEN-STREICHERT H, MÜLLER A, GLAHN A, et al. Alcohol biomarkers in clinical and forensic contexts[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2018, 115(18):309-315.
 - [13] JAVED M A, WEN L, AWAIS M, et al. TRO40303 ameliorates alcohol-induced pancreatitis through reduction of fatty acid ethyl ester-induced mitochondrial injury and necrotic cell death[J]. *Pancreas*, 2018, 47(1):18-24.
 - [14] CHEN Z P, HUANG H P, HE X Y, et al. Early continuous blood purification affects TNF- α , IL-1 β , and IL-6 in patients with severe acute pancreatitis via inhibiting TLR4 signaling pathway[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022, 38(5):479-485.
 - [15] HUANG W, HAYNES A C, MUKHERJEE R, et al. Selective inhibition of BET proteins reduces pancreatic damage and systemic inflammation in bile acid- and fatty acid ethyl ester- but not caerulein-induced acute pancreatitis[J]. *Pancreatology*, 2017, 17(5):689-697.
- (收稿日期:2023-09-20 修回日期:2023-12-29)