



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.019
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.019
China Journal of General Surgery, 2024, 33(2):305-310.

· 简要论著 ·

肝硬化患者血清总胆汁酸、高尔基体蛋白73及糖类抗原19-9的水平变化及其临床意义

倪雅惠¹, 秦东媛¹, 王琳²

(山西白求恩医院/山西医学科学院/同济山西医院/山西医科大学第三医院 1. 消化内科 2. 病理科, 山西 太原 030032)

摘要

背景与目的: 既往研究表明, 肝硬化患者血清总胆汁酸 (TBA)、高尔基体蛋白73 (GP73) 及糖类抗原19-9 (CA19-9) 的水平均有升高, 但其血清水平与肝硬化严重程度之间的相关性, 及三个指标彼此之间的关系尚未见文献报道。因此, 本研究就此方面进行探讨, 以期对临床上肝硬化患者的病情判断及预后评估提供新的思路。

方法: 回顾性收集2021年1月—2022年12月在山西白求恩医院完成治疗和随访的80例肝硬化患者资料, 根据肝功能Child-Pugh分级标准, 其中A级20例、B级30例、C级30例; 选择同期健康体检者80例为对照组。比较肝硬化组与对照组血清TBA、GP73、CA19-9及肝功能指标的差异, 以及不同肝功能Child-Pugh分级肝硬化患者治疗前后以上指标的变化, 并分析三个指标之间的相关性及其各自与肝硬化严重程度之间的相关性。

结果: 肝硬化患者血清TBA、GP73及CA19-9水平及其他常规肝生化指标均高于对照组 (均 $P<0.05$); 在肝硬化患者中, 三项指标水平均随着肝功能Child-Pugh分级的递增而升高 (均 $P<0.05$), 且与其他常规肝生化指标相比, 升高幅度更明显; 肝硬化患者治疗后血清TBA、GP73、CA19-9水平均较治疗前明显降低 (均 $P<0.05$), 但肝功能Child-Pugh分级无明显变化。肝硬化组患者血清TBA、GP73、CA19-9之间两两呈正相关, 且与肝功能Child-Pugh分级也均呈正相关 (均 $P<0.05$)。

结论: 肝硬化患者血清TBA、GP73、CA19-9水平升高, 且升高程度与肝功能损害程度及治疗效果密切相关。因此, 它们有望用于指导临床上肝硬化患者临床诊疗和预后评估。

关键词

肝硬化; 胆汁酸类; 高尔基体基质蛋白质类; CA-19-9抗原

中图分类号: R657.3

肝硬化是由一种或多种致病因素长期或反复作用于肝脏引起的慢性肝脏损害, 其在我国乃至全球的发病率越来越高, 给人们的生活、经济带来极大的负担^[1]。早期肝功能尚可代偿, 一旦进展到后期, 则为不可逆的失代偿期^[2-3], 因此临床上对肝硬化患者早诊早治非常重要。肝功能Child-Pugh分级是目前临床上评估肝硬化严重程度的重要评分系统, 但其指标易受多种因素干扰, 存在诸多不足之处^[4]。既往研究^[5-7]显示, 慢性肝

炎、肝硬化患者血清总胆汁酸 (total bile acid, TBA)、高尔基体蛋白73 (Golgi protein 73, GP73) 及糖类抗原19-9 (CA19-9) 三个指标水平均高于健康人群, 但这三个指标与肝硬化严重程度之间的相关性及其彼此之间的相关性尚未见文献报道。因此, 本研究探讨三个指标与肝硬化严重程度之间的相关性, 以期对临床上肝硬化患者的病情判断及预后评估提供新的思路。

收稿日期: 2023-10-07; 修订日期: 2024-01-02。

作者简介: 倪雅惠, 山西白求恩医院/山西医学科学院/同济山西医院/山西医科大学第三医院主治医师, 主要从事肝纤维化及肝硬化诊疗进展方面的研究。

通信作者: 秦东媛, Email: qdy2322119@163.com

1 资料与分析

1.1 一般资料

回顾性收集2021年1月—2022年12月80例在山西白求恩医院住院并经临床诊断为肝硬化的患者资料(肝硬化组),其中男50例,女30例;平均年龄(54.9 ± 10.2)岁。纳入标准:(1)年龄18~75岁;(2)符合肝硬化的临床诊断标准^[8];(3)未合并严重脏器功能损伤,无智力障碍及精神病史、可协助完成调查;(4)临床病历资料及随访资料等均完整。排除标准:(1)合并病毒性、酒精性、药物性、自身免疫性或胆汁淤积性等其他急慢性非硬化性肝损伤;(2)有严重的心肺、肾脏损伤或脏器功能衰竭;(3)有精神疾病史或不能配合检查者;(4)无法正常沟通交流者;(5)妊娠期或者哺乳期妇女。另外选取我院同期80例健康体检者为对照组,其中男46例,女34例;平均年龄(49.9 ± 8.4)岁。两组的一般资料差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表1)。

表1 两组临床基线特征表[n(%)]

资料	肝硬化组 (n=80)	对照组 (n=80)	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	54.9±10.2	49.9±8.4	>0.05
性别[n(%)]			
男	50(62.5)	46(57.5)	>0.05
女	30(37.5)	34(42.5)	
民族[n(%)]			
汉族	79(98.8)	76(95.0)	>0.05
其他	1(1.2)	4(5.0)	
居住地[n(%)]			
城市	30(37.5)	32(40.0)	>0.05
乡村及城镇	50(62.5)	48(60.0)	
学历[n(%)]			
高中及以下	40(50.0)	36(45.0)	>0.05
大学	24(30.0)	16(20.0)	
研究生	16(20.0)	28(35.0)	

1.2 样本采集与检测

嘱采血前24 h内清淡饮食,并在前一晚24时后禁食、水,于次日晨起、清醒、空腹状态下,由主管护士采取肘正中静脉血至少3 mL进行检测。其中血清GP73蛋白浓度检测使用标准酶联免疫吸附法,常规肝功能及CA19-9检测使用全自动生物化学发光法,以上各项操作严格按照程序进行,

并做好记录,每批做好质量控制。正常参考值:TBA 0~10 $\mu\text{mol/L}$, GP73 0~85 ng/mL , CA19-9 <25 U/mL , 丙氨酸氨基转移酶(ALT) 9~50 IU/L , 天门冬氨酸氨基转移酶(AST) 15~40 IU/L , 碱性磷酸酶(ALP) 45~130 IU/L , γ -谷氨酰转肽酶(GGT) 10~60 IU/L 。

1.3 统计学处理

采用SPSS 27.0软件进行数据处理,计量资料全部经正态性检验,符合正态分布以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;组间用独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK- q ;计数资料用例数(百分比)[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验;相关性分析采用双变量Pearson直线相关性检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝硬化组和对照组血清TBA、GP73及CA19-9水平

肝硬化组患者血清TBA、GP73及CA19-9水平均明显高于对照组(均 $P < 0.05$);且与常规肝生化指标(ALT、AST、ALP、GGT)相比,其水平升高更为显著(表2)。

表2 肝硬化组与对照组血清TBA、GP73及CA19-9水平比较($n=80, \bar{x} \pm s$)

指标	肝硬化组	对照组	t	P
TBA($\mu\text{mol/L}$)	70.9±56.6	8.8±5.6	-9.757	<0.05
GP73(ng/mL)	184.3±76.7	55.1±16.1	-14.734	<0.05
CA19-9(U/mL)	66.6±30.7	17.8±8.9	-13.674	<0.05
ALT(IU/L)	55.2±15.7	23.4±7.5	-16.329	<0.05
AST(IU/L)	63.3±19.2	36.9±13.3	-10.129	<0.05
ALP(IU/L)	132.2±44.2	70.7±12.2	-12.009	<0.05
GGT(IU/L)	93.1±35.6	32.5±10.3	-14.647	<0.05

2.2 不同肝功能Child-Pugh分级肝硬化患者及肝硬化患者治疗前后血清TBA、GP73、CA19-9水平

肝硬化患者血清TBA、GP73、CA19-9水平均随着肝功能Child-Pugh分级的递增而升高(均 $P < 0.05$);而常规肝生化指标中,ALT及AST水平随着肝硬化分级增加变化不明显,ALP及GGT水平随着肝硬化分级增加逐渐升高,但其升高幅度不及血清TBA、GP73及CA19-9三个指标明显(表3)。经治疗后,部分可随访的肝功能Child-Pugh分

级B级肝硬化患者,重新进行肝功能Child-Pugh分级评估未见明显变化,而检测患者血清TBA、

GP73及CA19-9水平均有明显下降(均 $P<0.05$)(表4)。

表3 不同肝功能Child-Pugh分级肝硬化患者血清TBA、GP73、CA19-9水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	A级(n=20)	B级(n=30)	C级(n=30)	F	P
TBA($\mu\text{mol/L}$)	27.7 \pm 3.6	78.4 \pm 9.6 ¹⁾	122.2 \pm 10.8 ^{1),2)}	13.846	<0.05
GP73(ng/mL)	96.8 \pm 17.2	178.8 \pm 20.7 ¹⁾	247.9 \pm 44.4 ^{1),2)}	9.878	<0.05
CA19-9(U/mL)	40.2 \pm 2.7	63.3 \pm 4.8 ¹⁾	86.9 \pm 6.0 ^{1),2)}	4.558	<0.05
ALT(IU/L)	42.8 \pm 10.4	56.3 \pm 12.6 ¹⁾	62.2 \pm 12.8 ¹⁾	1.534	>0.05
AST(IU/L)	40.8 \pm 9.8	67.2 \pm 20.6 ¹⁾	74.3 \pm 23.4 ¹⁾	2.983	>0.05
ALP(IU/L)	92.5 \pm 26.3	126.2 \pm 30.4 ¹⁾	164.5 \pm 32.1 ^{1),2)}	2.348	<0.05
GGT(IU/L)	55.4 \pm 14.3	90.5 \pm 18.4 ¹⁾	120.8 \pm 22.6 ^{1),2)}	11.386	<0.05

注:1)与肝功能Child-Pugh分级A级组比较, $P<0.05$;2)与肝功能Child-Pugh分级B级组比较, $P<0.05$

表4 肝硬化患者治疗前后血清TBA、GP73及CA19-9水平比较($n=18$, $\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗后	t	P
TBA($\mu\text{mol/L}$)	82.3 \pm 10.4	34.7 \pm 9.2	-6.384	<0.05
GP73(ng/mL)	168.1 \pm 23.6	84.3 \pm 19.3	-10.278	<0.05
CA19-9(U/mL)	73.3 \pm 9.8	46.1 \pm 5.7	-8.461	<0.05

2.3 相关性分析

经双变量Pearson直线相关性检验结果显示,肝硬化组患者血清TBA、GP73及CA19-9之间两两呈正相关(均 $P<0.05$),且与肝功能Child-Pugh分级间也均呈正相关(均 $P<0.05$)(表5)。

表5 肝硬化患者血清TBA、GP73、CA19-9与肝功能Child-Pugh分级相关性检验结果(r , P)

项目	TBA	GP73	CA19-9	肝功能Child-Pugh分级
TBA	—	0.772, <0.05	0.671, <0.05	0.706, <0.05
GP73	0.772, <0.05	—	0.719, <0.05	0.662, <0.05
CA19-9	0.671, <0.05	0.719, <0.05	—	0.543, <0.05
肝功能Child-Pugh分级	0.706, <0.05	0.662, <0.05	0.543, <0.05	—

3 讨论

目前肝硬化在我国乃至全球范围内广泛流行,其是一种或多种损伤因素如酒精、病毒感染或自身免疫等作用于肝脏而引发的临床病症,病理上多表现为肝细胞弥漫性变性坏死、再生结节及假小叶形成^[9-10]。早期多数患者并无特异性临床表现,但随着疾病进展,后期多出现肝功能减退及门静脉高压症,表现为并发腹水、消化道出血、原发性肝癌等直至死亡^[11-12]。因此,早诊断、早评估及早治疗是预防及阻碍肝硬化临床进展的重要途径。肝功能Child-Pugh分级是目前临床上评估肝硬化严重程度的主要方法之一,但其亦有诸多不足,如评分系统中5个指标既不在统一的数量级上,也没有统一的单位,他们的权重很难统一;参数中的多项指标易受到输注血制品和其他因素的干扰等^[13]。但因其无创性及方便使用,目前在

临床上仍占有重要地位。故寻求更多的、更为敏感的血清学指标来作为肝功能Child-Pugh分级的补充,越来越成为国内外学者研究的热点。近年来研究^[14]发现,与健康体检者相比,肝硬化患者血清中TBA、GP73、CA19-9水平明显升高,但其水平升高的机制、与肝硬化严重程度之间的相关性三个指标彼此之间的相关性尚未明确。

胆汁酸是近年来临床研究的一大热点,肝脏合成的胆汁酸浓缩储存在胆囊中,当进食刺激后,胆汁酸分泌增多至毛细胆管,然后经小叶间胆管、胆总管等最终排泄至肠道内,用于促进脂类物质及脂溶性维生素等的消化吸收,完成任务后95%的胆汁酸经门静脉被肝细胞再摄取形成胆汁酸的肠肝循环,剩余5%则随粪便排出体外^[15],所以胆汁酸的代谢是一个复杂而又相对协调的过程。近年来陆续有临床研究指出,肝胆疾病患者接受TBA的测定具有良好的敏感性和特异性,对于肝

硬化患者,其也有独特的诊断价值^[16]。本研究发现,肝硬化患者血清TBA水平较对照组显著升高,且随着肝功能Child-Pugh分级增高,其水平也越高,与其他肝生化指标相比,其敏感性更强。究其原因,一方面肝硬化发生后肝细胞不能有效摄取和代谢清除胆汁酸,另一方面正常门静脉汇入体循环的通路受阻,故大量胆汁酸只能通过门体侧支循环排泄,绕过肝脏直接进入体循环,导致血清TBA水平增高。另有研究显示,肝硬化时还可能合并肝内胆-血屏障的损害,亦会加重血清TBA的升高^[17]。所以肝硬化失代偿期,即使肝细胞损伤较小,血清TBA也可以显著升高,且这些变化均早于转氨酶等的变化,检测血清TBA水平对了解患者肝脏功能状态及预后判断有重要的临床意义,可作为临床肝功能Child-Pugh分级的良好补充。

GP73是2000年Kladney等^[18]在研究成人巨细胞病毒性肝炎时发现的一种糖蛋白,其分子量为73,具有典型的II型跨膜蛋白质结构。后来国内外越来越多的研究^[19-20]发现,正常肝组织中GP73的表达很少,且主要集中在胆管上皮细胞,肝细胞中几乎不表达,在各种原因引发的肝脏疾病中肝细胞内GP73的表达则明显增加,而胆管上皮细胞中的表达几乎无变化。本研究结果显示,肝硬化患者血清GP73水平明显增加,且其水平与肝功能Child-Pugh分级呈正相关,这与既往研究结果相一致^[21],究其原因,可能随着肝细胞炎症及纤维化进展,多种细胞因子促进肝星状细胞增殖活化,进而促进GP73分泌增多^[22]。说明GP73可作为评估肝硬化严重程度的新指标,此外部分研究还显示GP73在原发性肝癌的诊断中也具有重要的临床价值,有可能成为与甲胎蛋白可媲美甚至更有价值的肝癌血清学标志物^[23]。

CA19-9是1979年Koprowski等^[24]应用人类大肠癌培养细胞株Swll免疫小鼠而获得的糖类抗原,无肿瘤特异性,亦无器官特异性。文献报道正常人血清中CA19-9的浓度较低,而胆汁及胰液中含量较高,推断其可能由毛细胆管、胰管上皮细胞合成后分泌到胆总管和胰管中,进而经十二指肠排出体外。在一些良性消化系统疾病,如急性胆管炎中可见其水平升高^[25],而在多种消化系统恶性肿瘤,如胰腺癌、胆管癌等患者中其升高更为明显,故临床上CA19-9主要用于多种消化系统恶性

肿瘤的诊断、疗效观察和预后评估^[26]。目前关于CA19-9与肝硬化的研究也越来越多,但其最终结论并不一致。张改玲等^[27]发现治疗后的肝硬化患者随着肝功能好转,血清CA19-9水平逐渐降低;但亦有不同研究结果显示肝功能Child-Pugh分级不同的患者血清CA19-9水平并无显著性差异。笔者发现,肝硬化组患者血清CA19-9含量明显高于对照组,且不同肝功能Child-Pugh分级组间CA19-9水平对比,C级组高于B级组,B级组高于A级组,提示其可作为肝硬化患者病情变化的参考指标之一。进一步探究其原因,可能与以下因素相关:(1)肝硬化假小叶形成后,肝细胞分泌的胆汁排入十二指肠受阻,进而滞留于毛细胆管内,使毛细胆管内压持续升高,最终破裂,胆管内的CA19-9随即入血^[28];(2)血清CA19-9水平的升高与肝细胞变性坏死和再生有关^[29];(3)肝细胞再生的过程中可能伴有肝细胞的恶变^[30],且肝硬化与原发性肝癌的联系较紧密,故肝硬化患者监测CA19-9水平对于早期癌变的诊断也有一定的参考价值。

进一步的相关性分析结果也证实,肝硬化患者中血清TBA、GP73与CA19-9与肝功能Child-Pugh分级之间均呈正相关,且三个指标两两之间也呈正相关。此外,本研究选取了18例可随访的肝功能Child-Pugh B级患者,对比其治疗前后三个指标的血清水平,结果显示,与治疗前相比,治疗后三个指标水平均明显下降;而对于选取的患者治疗后重新进行肝功能Child-Pugh分级的评估未见明显变化,即血清TBA、GP73、CA19-9对于肝硬化患者治疗疗效的评估比肝功能Child-Pugh分级更为敏感及有效,但这有待今后收集更多的样本量来进一步证实。由此可见,血清TBA、GP73与CA19-9与肝硬化病情进展密切相关,今后临床上对肝硬化患者进行严重程度评估时除了可选择目前常用的肝功能Child-Pugh分级、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分等方法外,还有望结合这三个指标的检测,以更精确、及时、有效地评估患者的病情来指导临床诊治。

但研究亦存在诸多不足之处,如样本量偏小;未进一步探讨三个指标单独及联合用于肝硬化诊治的敏感性及特异性,以及三个指标在鉴别肝硬化以及原发性肝癌方面的临床意义,有待今后的研究进一步完善与补充。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:倪雅惠负责课题设计、数据收集及文稿撰写,秦东媛负责课题设计与数据收集,王琳负责数据分析及论文修改。

参考文献

- [1] Du JY, Shu L, Zhou YT, et al. Branched-chain amino acids supplementation has beneficial effects on the progression of liver cirrhosis: a meta-analysis[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(30): 10984-10996. doi:10.12998/wjcc.v10.i30.10984.
- [2] Wang XY, Xu W, Yao L, et al. Association of cystatin C level with all-cause mortality in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis[J]. *Curr Med Chem*, 2024. doi: 10.2174/0109298673247263231123114043.[Online ahead of print]
- [3] Qi XL. Ten important original articles in the field of cirrhosis and portal hypertension from China[J]. *Portal Hypertension Cirrhosis*, 2023, 2(4):194-196. doi:10.1002/POH2.64.
- [4] 李哲成, 黄云, 张泽宇, 等. 肝纤维化严重程度预测指标分析与预测模型构建[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(11):1364-1369. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.010.
Li ZC, Huang Y, Zhang ZY, et al. Analysis of prediction indicators and prediction model construction for severity of liver fibrosis[J]. *China Journal of General Surgery*, 2020, 29(11): 1364-1369. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.010.
- [5] 张雪梅, 李俊峰, 毛小荣. 胆汁酸代谢在肝硬化并发症中的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2021, 41(1):103-107. doi:10.16352/j.issn.1001-6325.2021.01.023.
Zhang XM, Li JF, Mao XR. Research progress of bile acid metabolism in complications of liver cirrhosis[J]. *Basic & Clinical Medicine*, 2021, 41(1): 103-107. doi: 10.16352/j.issn. 1001-6325.2021.01.023.
- [6] 李佳娜, 王东旭, 胡玉琳, 等. 高尔基体蛋白73在肝硬化中表达水平的临床意义及与影像学指标的关系[J]. *中国辐射卫生*, 2022, 31(4):512-516. doi:10.13491/j.issn.1004-714X.2022.04.025.
Li JN, Wang DX, Hu YL, et al. Clinical significance of Golgi protein 73 in liver cirrhosis and its relationship with radiological parameters[J]. *Chinese Journal of Radiological Health*, 2022, 31(4): 512-516. doi:10.13491/j.issn.1004-714X.2022.04.025.
- [7] 黄勤烽, 黄少铃, 王永良, 等. 血清AFP、CEA和CA199联合检测在丙肝相关肝硬化和肝癌鉴别诊断中的临床价值[J]. *西部医学*, 2023, 35(7): 1011-1014. doi: 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.07.014.
Huang QF, Huang SL, Wang SL, et al. Clinical value of combined detection of serum AFP, CEA and CA199 in the differential diagnosis of hepatitis C-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *Medical Journal of West China*, 2023, 35(7): 1011-1014. doi:10.3969/j.issn.1672-3511.2023.07.014.
- [8] Ginès P, Krag A, Abraldes JG, et al. Liver cirrhosis[J]. *Lancet*, 2021, 398(10308): 1359-1376. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X.
- [9] 单姗, 赵连晖, 马红, 等. 肝硬化的定义、病因及流行病学[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(1): 14-16. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.01.003.
Shan S, Zhao LH, Ma H, et al. Definition, etiology, and epidemiology of liver cirrhosis[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2021, 37(1):14-16. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2021.01.003.
- [10] Guo AX, Mazumder NR, Ladner DP, et al. Predicting mortality among patients with liver cirrhosis in electronic health records with machine learning[J]. *PLoS One*, 2021, 16(8): e0256428. doi: 10.1371/journal.pone.0256428.
- [11] Chen YB, Qian HY, He X, et al. Screening of the key genes for the progression of liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma based on bioinformatics[J]. *J Oncol*, 2022, 2022:2515513. doi:10.1155/2022/2515513.
- [12] 王宇, 王民, 张冠华, 等. 肝硬化的诊断、分期及治疗原则[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(1): 17-21. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.01.004.
Wang Y, Wang M, Zhang GH, et al. Clinical diagnosis, staging, and therapeutic principles of liver cirrhosis[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2021, 37(1): 17-21. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.01.004.
- [13] Xavier SA, Vilas-Boas R, Boal Carvalho P, et al. Assessment of prognostic performance of Albumin-Bilirubin, Child-Pugh, and Model for End-stage Liver Disease scores in patients with liver cirrhosis complicated with acute upper gastrointestinal bleeding[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(6): 652-658. doi: 10.1097/MEG.0000000000001087.
- [14] 何志颖, 王冰琼, 尤红. 肝硬化失代偿与“再代偿”[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(5): 1002-1005. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.05.006.
He ZY, Wang BQ, You H. Liver cirrhosis: De-compensation and "recompensation"[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2022, 38(5): 1002-1005. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2022.05.006.
- [15] Sun Y, Zhang L, Jiang Z. The role of peroxisome proliferator-activated receptors in the regulation of bile acid metabolism[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2023. doi: 10.1111/bcpt.13971. [Online ahead of print]
- [16] Zhu F, Zheng SD, Zhao M, et al. The regulatory role of bile acid microbiota in the progression of liver cirrhosis[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1214685. doi:10.3389/fphar.2023.1214685.

- [17] 刘宁, 周莹群. 胆汁酸对肝硬化疾病进展及治疗的意义[J]. 肝脏, 2022, 27(3): 376-379. doi: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2022.03.021.
- Liu N, Zhou YQ. Significance of bile acid in the progress and treatment of liver cirrhosis[J]. Chinese Hepatology, 2022, 27(3): 376-379. doi:10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2022.03.021.
- [18] Kladney RD, Bulla GA, Guo L, et al. GP73, a novel Golgi-localized protein upregulated by viral infection[J]. Gene, 2000, 249(1/2):53-65. doi: 10.1016/s0378-1119(00)00136-0.
- [19] Liu YM, Hu XY, Liu SY, et al. Golgi Phosphoprotein 73: The Driver of Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer [J]. Front Oncol, 2021, 11:783860. doi: 10.3389/fonc.2021.783860.
- [20] 陆兴热, 骆葱, 陈凤羽, 等. AFP、GP73、SOD联合检测在原发性肝癌患者诊断中应用价值[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(7): 1076-1080. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.023.
- Lu XR, Luo C, Chen FY, et al. Application value of combined detection of AFP, GP73 and SOD in diagnosis of patients with primary liver cancer[J]. China Journal of General Surgery, 2016, 25(7):1076-1080. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.023.
- [21] Liu MY, Huang L, Wu JF, et al. Possible roles of Golgi protein-73 in liver diseases[J]. Ann Hepatol, 2022, 27(5):100720. doi: 10.1016/j.aohep.2022.100720.
- [22] 马杨青, 范海纳, 孙鑫, 等. 高尔基体蛋白73(gp73)对慢性肝病的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(8): 1999-2004. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.08.035.
- Ma YQ, Fan HN, Sun X, et al. Role of Golgi protein 73(GP73) in diagnosis of chronic liver diseases[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2023, 39(8): 1999-2004. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.08.035.
- [23] 肖扬, 陈能志. 血清高尔基体蛋白73对乙型肝炎病毒相关性肝癌诊断价值的Meta分析[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(7):847-856. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.008.
- Xiao Y, Chen NZ. Diagnostic value of serum Golgi protein 73 for HBV-related hepatocellular carcinoma: a Meta-analysis[J]. China Journal of General Surgery, 2018, 27(7): 847-856. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.008.
- [24] Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, et al. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies[J]. Somatic Cell Genet, 1979, 5(6):957-971. doi: 10.1007/BF01542654.
- [25] 熊慧芳, 李国华, 周小江, 等. 胆管结石患者血清及胆汁中肿瘤标志物的测定[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(8):1000-1003. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2012.08.022.
- Xiong HF, Li GH, Zhou XJ, et al. Determination of tumor markers in serum and bile of patients with bile duct stones[J]. China Journal of General Surgery, 2012, 21(8): 1000-1003. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2012.08.022.
- [26] Zhu SL, Dong J, Zhang C, et al. Application of machine learning in the diagnosis of gastric cancer based on noninvasive characteristics[J]. PLoS One, 2020, 15(12):e0244869. doi: 10.1371/journal.pone.0244869.
- [27] 张改玲, 张珂, 邢燕, 等. 肝硬化患者血清CA125、CA199水平与Child-Pugh分级的相关性[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(3):669-672. doi:10.3969/j.issn.1674-1129.2021.03.049.
- Zhang GL, Zhang K, Xing Y, et al. Correlation of serum levels of CA125 and CA199 with Child-Pugh classification in patients with cirrhosis[J]. Experimental and Laboratory Medicine, 2021, 39(3): 669-672. doi:10.3969/j.issn.1674-1129.2021.03.049.
- [28] 郭莎莎, 吕品, 周世泉. 糖类抗原125糖类抗原199甲胎蛋白癌胚抗原与肝硬化患者Child-Pugh分级的关联性分析[J]. 实用医技杂志, 2022, 29(7): 756-759. doi: 10.19522/j.cnki.1671-5098.2022.07.023.
- Guo SS, Lü P, Zhou SQ. Correlation analysis between carbohydrate antigen 125 carbohydrate antigen 199 alpha fetoprotein carcinoembryonic antigen and Child-Pugh grading in patients with liver cirrhosis[J]. Journal of Practical Medical Techniques, 2022, 29(7):756-759. doi:10.19522/j.cnki.1671-5098.2022.07.023.
- [29] 周佳平. AFP、CEA、CA50及CA199联合检测在原发性肝癌鉴别诊断中的应用研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(10):927-929. doi:10.3969/j.issn.1005-0264.2021.10.016.
- Zhou JP. Application of combined detection of AFP, CEA, CA50 and CA199 in the differential diagnosis of liver cancer[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases, 2021, 31(10): 927-929. doi: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.10.016.
- [30] Kong YP, Jing Y, Sun HM, et al. The diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound and enhanced CT combined with tumor markers AFP and CA199 in liver cancer[J]. J Healthc Eng, 2022, 2022:5074571. doi:10.1155/2022/5074571.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:倪雅惠,秦东媛,王琳.肝硬化患者血清总胆汁酸、高尔基体蛋白73及糖类抗原19-9的水平变化及其临床意义[J].中国普通外科杂志,2024,33(2):305-310. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.019

Cite this article as: Ni YH, Qin DY, Wang L. Changes in serum levels of total bile acid, Golgi protein 73, and cancer antigen 19-9 in patients with cirrhosis and their clinical significance[J]. Chin J Gen Surg, 2024, 33(2):305-310. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.019