

不同代谢状态慢性乙肝患者肝脏酶学的差异分析*

刘大风¹, 陈竹², 曾义岚^{3△}, 赵本南¹, 兰丽娟¹, 刘亚玲¹,
王永¹, 包蕾¹, 欣怡¹, 胡芯华¹, 罗川¹

1. 成都市公共卫生临床医疗中心 内科(成都 610061); 2. 成都市公共卫生临床医疗中心 传染二病区(成都 610061);
3. 成都市公共卫生临床医疗中心(成都 610061)

【摘要】 目的 探讨慢性乙型肝炎(CHB)患者不同代谢状态肝脏酶学的差异。方法 分析 110 例 CHB 不同代谢状态组间丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转肽酶(GGT)的差异。结果 ALP、GGT 均随着糖代谢状态恶化而明显增加($P<0.05$),有脂肪肝组 ALP、GGT 水平高于无脂肪肝者($P<0.05$);AST、ALP、GGT 随胰岛素抵抗程度加重、胰岛 β 细胞功能减退而有升高的趋势,在有代谢异常组间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 CHB 患者糖代谢异常及脂肪肝主要导致 ALP、GGT 升高,胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能减退亦可能导致 AST、ALP 及 GGT 升高,其他代谢异常对肝脏酶学无明显影响。

【关键词】 慢性乙肝 不同代谢状态 肝脏酶学 差异 分析

Difference of Liver Enzymes in Different Metabolism States of Chronic Hepatitis B LIU Da-feng¹, CHEN Zhu², ZENG Yi-lan^{3△}, ZHAO Ben-nan¹, LAN Li-juan¹, LIU Ya-ling¹, WANG Yong¹, BAO Lei¹, XIN Yi¹, HU Xin-hua¹, LUO Chuan¹. 1. Department of Internal Medicine, the Public and Health Clinic Centre of Chengdu, Chengdu 610061, China; 2. Department of Infectious Inpatient Ward Two, the Public and Health Clinic Centre of Chengdu, Chengdu 610061, China; 3. The Public and Health Clinic Centre of Chengdu, Chengdu 610061, China

△ Corresponding author, E-mail: zhyilan991827@163.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the difference of liver enzymes in different metabolism state groups of chronic hepatitis B (CHB). **Methods** We use prospective cross-sectional study to analyze the difference of liver enzymes in different metabolism state groups in 110 cases of CHB, including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP) and glutamyl transferase (GGT). **Results** Regardless of the presence or absence of fatty liver, the levels of ALP and GGT were increased along with the deterioration of glucose metabolism ($P<0.05$). The levels of ALP and GGT in the presence of fatty liver group were higher than those in the absence of fatty liver group ($P<0.05$). The levels of AST, ALP and GGT showed the trend of increasing along with the increase of HOMA-IR and the decrease of HOMA- β . There was no difference of liver enzymes among the groups with or without other metabolism disorder ($P>0.05$). **Conclusions** In CHB, abnormal glucose metabolism and fatty liver can lead to the increase of ALP and GGT. The increase of HOMA-IR and the decrease of HOMA- β may lead to the increase of AST, ALP and GGT. Other metabolism disorder did not show any effect on the level of liver enzymes.

【Key words】 Chronic hepatitis B Metabolism state Liver enzyme Difference Analysis

近年来关于谷氨酰转肽酶(GGT)与代谢疾病的研究已越来越多,GGT 升高对代谢综合征发生的预警作用也得到公认。研究发现,2 型糖尿病合并代谢综合征者 GGT 水平明显高于不合并代谢综合征者;GGT 在正常范围的人群,GGT 水平是联系肥胖与空腹糖调节受损的纽带^[1]。慢性乙型肝炎(CHB)是我国的常见病,CHB 合并糖脂代谢异常、

脂肪肝亦常见^[2],并与肝纤维化进程相关^[3-7]。CHB 患者 GGT 与代谢性疾病的相关性如何,目前尚不清楚。为此,我们分析了 110 例 CHB 患者不同代谢状态组间肝脏酶学的差异,报道如下。

1 对象与方法

1.1 临床资料

纳入标准:①门诊 CHB 或乙肝后肝硬化患者;
②同意无创肝脏超声弹性测定者。
排除标准:①合并其他肝炎病毒感染者;②肝癌

* 四川省卫生厅课题(No. 070385)资助

△ 通信作者, E-mail: zhyilan991827@163.com

患者;③有腹水者;④失代偿期肝硬化患者;⑤近6月内有以下情况之一者:肝功能丙氨酸氨基转移酶(ALT)≥5倍正常值上限,门冬氨酸氨基转移酶(AST)≥5倍正常值上限,总胆红素(TB)≥2倍正常值上限,凝血酶原活动度(PT%)≤60%者。

诊断标准:CHB、高血压病、血脂异常、糖代谢异常及糖尿病诊断标准分别参见《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》《中国高血压防治指南(2010年版)》《中国成人血脂异常防治指南(2007年版)》《中国2型糖尿病防治指南(2010年版)》^[8-11]。

本研究采用前瞻性横断面观察研究方法,所有入组患者均签署知情同意书,研究获得医院伦理委员会批准。

按照纳入排除标准选取2012年1月1日至2013年6月30日在成都市公共卫生临床医疗中心传染门诊就诊的CHB患者110例作为研究对象。其中男性90例,女性20例,年龄19~76岁,平均(43.86±14.38)岁,体质指数(22.43±2.70) kg/m²。乙肝病毒平均携带年限(6.50±2.78)年;平均肝炎病程(4.37±1.61)年;HBeAg阳性40例,HBeAg阴性70例;平均HBV DNA(36 532.89±76.85) μIU/mL,HBV DNA<1 000 μIU/mL 51例,HBV DNA 1 000~100 000 μIU/mL 24例,HBV DNA>100 000 μIU/mL 35例。合并血脂异常50例、高血压病13例、糖尿病30例、脂肪肝16例、高尿酸血症11例。

1.2 测量及检查方法

1.2.1 代谢指标检查 受试者过夜空腹至少12 h,于次日上午8:00抽空腹静脉血及75 g葡萄糖负荷后30 min、1 h和2 h血测定空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)及其他各时间点血糖。计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和稳态模型胰岛β细胞功能(HOMA-β)。血糖测定用葡萄糖氧化酶法,采用BIO-RAD公司半自动DiasSTAT Model550分析仪测定,试剂盒购自浙江东欧生物制品公司;胰岛素测定用电化学法发光免疫法测定,采用ROCHE公司全自动Elecsys2010分析仪测定。

1.2.2 其他实验室指标检查 清晨8:00抽受试者空腹静脉血测定血脂、尿酸(UA)、肝功能、乙肝标志物和HBV DNA。血脂、UA、肝功采用ROCHE公司全自动E170生化分析仪酶法进行测定,乙肝标志物采用Elecsys2010分析仪化学发光法进行测定,HBV DNA采用ABI荧光定量PCR仪进行测定,试剂盒均购自美国BIO-RAD公司。

所有指标均由专人记录,由研究人员对记录进行检查、核定,以确保记录的真实、准确。

1.3 分组方法

按照超声检查脂肪肝情况分为有脂肪肝组与无脂肪肝组。按照糖代谢状态分为:糖耐量正常组(NGT, FPG<6.0 mmol/L且餐后2 h血糖<7.8 mmol/L)、糖调节受损组(IGR,介于NGT和DM之间)、糖尿病组(DM, FPG>7.0 mmol/L且餐后2 h血糖>11.1 mmol/L)。按照胰岛素抵抗情况分为:HOMA-IR≤1组、1<HOMA-IR≤2组、HOMA-IR>2组。按照HOMA-β情况分为:HOMA-β≤100%组、HOMA-β>100%组。按照有无血脂异常情况分为:血脂异常组(有一项血脂异常即为血脂异常)、血脂正常组(所有项血脂均正常则为正常)。按照有无血压异常情况分为:正常血压组(90 mmHg≤收缩压≤140 mmHg及60 mmHg≤舒张压≤90 mmHg,1 mmHg=0.133 kPa)、高血压组(收缩压>140 mmHg或舒张压>90 mmHg)。按照有无尿酸异常情况分为:尿酸正常组(UA≤420 μmol/L)、高尿酸血症组(UA>420 μmol/L)。

1.4 统计学方法

定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。对不服从正态分布者[如乙肝病毒携带年限、血红蛋白、血小板计数、ALT、AST、碱性磷酸酶(ALP)、GGT、TB、HOMA-IR、HOMA-β、LSM、Ⅲ型前胶原(PⅢP)、甘胆酸(CG)、Ⅳ型胶原(CⅣ)、层粘蛋白(LN)、透明质酸(HA)],采用自然对数转换后再进行统计分析。多组间的比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用SNK分析;两组间比较用 t 检验。定性资料用率或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况及各项指标

110例病例生化及代谢参数见表1。由于110例患者中仅29例进行了HbA1c检查,故统计分析时HbA1c总例数为29例。

2.2 不同糖代谢状态组间肝脏酶学的差异

由于本组资料中有脂肪肝者仅16例,未再分不同糖代谢状态组肝脏酶学进行比较;无脂肪肝的IGR仅6例,故将IGR与DM合为一组与NGT进行比较。结果显示:无论是否存在脂肪肝,CHB患者ALP、GGT均随着糖代谢状态恶化而明显增加,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),其余指标

表 1 110 例患者的生化及代谢指标

Index	$\bar{x}\pm s$	Range
▲ALT/(U/L)	57.00±2.00	5-185
▲AST/(U/L)	49.91±1.68	17-185
▲ALP/(U/L)	95.08±1.48	31-383
▲GGT/(U/L)	54.71±2.52	10-939
ALB/(g/L)	39.53±6.79	22.1-50.1
▲TB/(μmol/L)	17.45±1.55	6.2-33.3
▲UA/(μmol/L)	311.42±1.35	83-636
GLU/(mmol/L)	6.14±1.96	4.04-12.74
Tc/(mmol/L)	4.20±1.12	1.89-7.79
TG/(mmol/L)	1.25±1.08	0.27-7.70
HDL-c/(mmol/L)	1.25±0.43	0.52-2.83
LDL-c/(mmol/L)	2.54±0.93	0.98-6.22
FPG/(mmol/L)	6.13±2.19	4.04-19.01
FINS/(mIU/L)	4.64±2.55	0.27-15.42
▲HOMA-IR/(mIU·mmol/L ²)	1.31±0.94	0.048-5.52
▲HOMA-β/(mIU/mmol)	36.96±2.30	1.209-293.71

▲ Natural logarithm (LN) conversion after statistical analysis, the results of the natural logarithm en (EXP) conversion; ALB; Albumin; TB; Total bilirubin; UA; Uric acid; GLU; Glucose; Tc; Total cholesterol; TG; Triglyceride; HDLc; High density lipoprotein cholesterol; LDLc; High density lipoprotein cholesterol; FPG; Fasting plasma glucose; FINS; Fasting insulin; HOMA-IR; The homeostasis model assessment for insulin resistance; HOMA-β; The β cell function of the homeostasis model assessment

表 2 不同糖代谢状态组间的肝脏酶学的差异比较

Index	NGT group (n=71)	IGR group (n=9)	DM group (n=30)	F/ χ^2	P
LF(without/with)/case	65/6	6/3	23/7	6.482	0.039
▲ALT/(U/L)	58.25±2.02	67.67±1.89	51.78±2.01	0.464	0.497
▲AST/(U/L)	48.60±1.63	52.30±1.59	52.39±1.83	0.465	0.497
▲ALP/(U/L)	86.54±1.42	123.18±1.41	110.17±1.52	10.171	0.002
▲GGT/(U/L)	43.55±2.35	93.05±2.58	80.26±2.51	11.331	0.001

▲ Same as table 1. LF; Liver fatty

表 3 不伴脂肪肝的 CHB 患者不同糖代谢状态组间的肝脏酶学的差异比较

Index	NGT group (n=65)	IGR group (n=6)	DM group (n=23)	IGR/DM group (n=29)
▲ALT/(U/L)	56.51±1.99	39.23±1.78	58.05±2.02	55.75±2.00
▲AST/(U/L)	47.35±1.62	39.12±1.43	60.21±1.80	57.59±1.79
▲ALP/(U/L)	83.33±1.41	88.84±1.38	116.69±1.56	113.44±1.55*
▲GGT/(U/L)	39.48±2.10	41.68±3.12	75.07±2.41	70.64±2.47*

▲ Same as table 1. * $P<0.05$, vs. NGT group

表 4 有无脂肪肝者的肝脏酶学的差异比较

Index	Without liver fatty group (n=94)	With liver fatty group (n=16)	t	P
▲ALT/(U/L)	56.27±1.99	61.67±2.17	-0.472	0.638
▲AST/(U/L)	50.36±1.68	47.21±1.70	0.445	0.657
▲ALP/(U/L)	91.84±1.49	117.59±1.28	-2.320	0.022
▲GGT/(U/L)	47.43±2.31	131.34±2.67	-4.265	0.000

▲ Same as table 1

组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2、表 3。

2.3 有无脂肪肝组间肝脏酶学的差异

有脂肪肝者 GGT 及 ALP 高于无脂肪肝者($P<0.05$)。其余指标组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

2.4 不同胰岛 β 细胞功能组间肝脏酶学的差异

AST、ALP、GGT 随着胰岛 β 细胞功能的减退而有增加的趋势,但组间比较差异尚无统计学意义($P>0.05$),ALT 在不同胰岛 β 细胞功能组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

2.5 不同胰岛素抵抗指数组间肝脏酶学的差异

AST、ALP、GGT 随着胰岛素抵抗程度的加重而有升高的趋势,但组间比较差异尚无统计学意义($P>0.05$),ALT 在不同胰岛素抵抗指数组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 6。

2.6 其他代谢异常组间肝脏酶学的差异

肝脏酶学在有无血脂异常、血压异常、尿酸异常组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 7。

表 5 有无胰岛 β 细胞功能减退组间的肝脏酶学的差异

Index	HOMA-β≥100 (n=7)	HOMA-β<100 (n=103)	P
▲ALT/(U/L)	63.38±2.00	56.64±2.01	0.703
▲AST/(U/L)	39.71±1.38	50.59±1.70	0.270
▲ALP/(U/L)	76.72±1.39	96.30±1.48	0.167
▲GGT/(U/L)	42.35±1.41	55.55±2.58	0.488
LF(without/with)	5/4	89/12	0.832

▲ Same as table 1. LF; Liver fatty

表 6 不同胰岛素抵抗指数组间肝脏酶学的差异

Table 6 Comparison of liver enzyme between patients the different HOMA-IR levels

Index	HOMA-IR			F/ χ^2	P
	≤1 (n=45)	>1-2 (n=49)	>2 (n=16)		
▲ALT/(U/L)	51.23±2.20	62.10±1.78	59.42±2.12	0.901	0.409
▲AST/(U/L)	93.01±1.43	93.24±1.54	106.98±1.43	0.425	0.655
▲ALP/(U/L)	45.03±2.73	59.23±2.38	74.03±2.17	0.857	0.427
▲GGT/(U/L)	16.20±1.60	17.70±1.51	20.49±1.53	2.046	0.134
LF(without/with)	41/4	41/8	12/4	2.606	0.272

▲ Same as table 1. LF: Liver fatty

表 7 有无血脂、血压、尿酸异常组间肝脏酶学的差异

Table 7 Comparison of liver enzyme between with and without dyslipidemia, hypertension and hyperuricemia groups

Index	Dyslipidemia		Hypertension		Hyperuricemia	
	With (n=50)	Without (n=60)	With (n=13)	Without (n=97)	With (n=11)	Without (n=99)
▲ALT/(U/L)	59.78±2.08	54.05±1.96	55.97±2.01	57.13±2.01	56.98±2.03	61.04±2.00
▲AST/(U/L)	50.63±1.70	50.06±1.68	51.19±1.61	49.75±1.70	48.37±1.67	58.87±1.64
▲ALP/(U/L)	91.51±1.56	96.76±1.40	101.71±1.39	94.27±1.49	96.02±1.44	88.70±1.81
▲GGT/(U/L)	52.76±2.26	55.69±2.74	94.07±2.53	51.09±2.47	54.18±2.54	53.11±2.54

▲ Same as table 1

3 讨论

本研究发现,CHB 合并脂肪肝者 ALP、GGT 明显高于无脂肪肝者,而 ALT、AST 则无此变化。此结果与文献报道一致,文献报道 HBeAg 阳性合并脂肪肝者血清 GGT 水平高于 HBeAg 阳性无脂肪肝者,低于 HBeAg 阴性合并脂肪肝者^[12],CHB 有脂肪肝组中 ALP 升高较无脂肪肝组明显^[13],CHB 合并代谢综合征组 GGT 水平、以及肝脏存在脂变的比例及严重程度明显高于非代谢综合征组^[14]。原因可能是因为 ALT 主要存在于肝细胞浆,AST 主要存在于肝细胞器线粒体内,而 ALP 由肝细胞合成分泌,自胆道排泄;GGT 由肝细胞线粒体产生,局限于细胞浆及肝内胆管上皮中,从胆道排泄。CHB 合并脂肪肝时肝脏内细胞外基质较多,过多的细胞外基质在肝脏沉积压迫胆道系统使胆汁排泄受阻,而 ALP、GGT 尤其是 GGT 是反映胆汁淤积的酶学指标,所以,合并脂肪肝时,ALP 及 GGT 水平升高。

本研究发现,无论有无脂肪肝,ALP、GGT 均随着糖代谢状态恶化而明显增加;AST、ALP、GGT 随着胰岛素抵抗程度的加重及胰岛 β 细胞功能的减退而有升高的趋势。目前尚无文献报道 CHB 患者不同糖代谢状态、不同胰岛素抵抗程度及有无胰岛 β 细胞功能减退患者肝脏酶学的差异。

CHB 患者为何 AST、ALP、GGT 会随着糖代谢状态恶化及胰岛素抵抗程度的加重而升高呢?究其原因,由于乙肝病毒感染可通过增加肿瘤坏死因

子的生成和加强细胞因子抑制剂 SOCS-3 阻断磷酸肌醇 3 激酶及蛋白激酶磷酸化而导致胰岛素抵抗及糖代谢异常;HBx 蛋白可诱导转基因鼠脂肪合成相关基因的表达和炎症^[15],HBx 蛋白的高表达有助于肝细胞内脂肪的蓄积,其本身又可通过活化转录因子固醇调控元件结合蛋白-1 和过氧化物酶体增殖物激活受体导致肝脂肪变^[16]。脂肪肝患者由于肝细胞内脂质发生氧化应激可激活肝星状细胞并表达细胞外基质;胰岛素抵抗患者体内高血糖和高胰岛素能直接激活肝星状细胞并表达结缔组织生长因子,从而使细胞外基质沉积增多。过多的细胞外基质在肝脏沉积压迫胆道系统使胆汁排泄受阻,从而使 ALP 及 GGT 升高;糖代谢状态的恶化可加重肝脏炎症,部分肝细胞坏死^[3-4,17],而致 AST 的升高。

综上所述,CHB 有脂肪肝者 ALP、GGT 明显高于无脂肪肝者,无论有无脂肪肝,ALP、GGT 均随着糖代谢状态恶化而明显增加;AST、ALP、GGT 随着胰岛素抵抗程度的加重及胰岛 β 细胞功能的减退而有升高的趋势。因此,临床医生应重视 CHB 患者脂肪肝及糖代谢指标的检测,对合并脂肪肝、糖代谢异常、胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能减退者,在保肝、抗病毒、抗炎及抗纤维化的同时,需注重代谢异常的早期干预,从而减轻肝脏的炎症,延缓肝纤维化的进程。

参 考 文 献

[1] HONG NS, KIM JG, LEE YM, *et al.* Different associations between obesity and impaired fasting glucose depending on serum gamma-glutamyltransferase levels within normal

- range: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*, 2014, 14(1):1-8.
- [2] 刘大风, 曾义岚, 林 军, 等. 慢性乙型肝炎患者代谢异常的表现形式分析. *成都医学院学报*, 2014, 9(6):712-716.
- [3] 兰丽娟, 张碧英, 刘大风, 等. 不同糖代谢状态的慢性乙型肝炎患者肝脏炎症及纤维化的差异分析. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2015, 9(3):18-21.
- [4] 刘大风, 刘亚玲, 张 鸿, 等. 慢性乙型肝炎患者影响肝纤维化的主要代谢因素分析. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2015, 9(5):58-63.
- [5] 杨德华, 曾义岚, 刘大风, 等. 慢性乙型肝炎患者 Fibroscan 弹性值的影响因素分析//中华医学会感染病学分会病毒性肝炎分组. 第三届全国病毒性肝炎慢性化重症化基础与临床研究进展学术会议论文汇编. 重庆:中华医学会, 2013:160-166.
- [6] 刘大风, 曾义岚, 杨德华, 等. 慢性乙肝患者 Fibroscan 弹性值与胰岛素抵抗的相关性分析//中华医学会感染病学分会病毒性肝炎分组. 第三届全国病毒性肝炎慢性化重症化基础与临床研究进展学术会议论文汇编. 重庆:中华医学会, 2013:166-172.
- [7] 张 鸿, 刘大风, 曾义岚, 等. 慢性乙肝 Fibroscan 弹性值与代谢参数的相关性分析. *成都医学院学报*, 2013, 8(1):35-38.
- [8] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版). *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(1):13-24.
- [9] 刘力生. 中国高血压防治指南(2010 年版). 北京:人民卫生出版社, 2010.
- [10] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5):390-419.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版). *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(1):S1-S37.
- [12] 刘 波, 董 静, 张骏飞, 等. HBeAg 阳性与阴性慢性乙型肝炎合并脂肪肝患者临床和病理学特征分析. *实用肝脏病杂志*, 2012, 15(5):397-399.
- [13] 方红龙, 吴金明, 张雪琴, 等. 非酒精性脂肪性肝病对慢性乙型肝炎患者肝脏炎症及纤维化程度的影响. *胃肠病学和肝病杂志*, 2011, 20(2):121-123.
- [14] 柴艳云, 张锦前, 凌 伟, 等. 慢性乙型肝炎伴发代谢综合征影响因素分析. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2009, 3(1):50-55.
- [15] KIM HY, CHO HK, YOO SK, *et al.* Hepatic STAMP2 deceases hepatitis B virus X protein-associated metabolic deregulation. *Exp Mol Med*, 2012, 44(10):622-632.
- [16] KIM KH, SHIN HJ, KIM K, *et al.* Hepatitis B virus X protein induces hepatic steatosis via transcriptional activation of SREBP1 and PPARgamma. *Gastroenterology*, 2007, 132(5):1955-1967.
- [17] 李冰昱, 王福生, 刘慧霞. 慢性乙型肝炎患者胰岛素抵抗与临床病理特点相关性研究. *中国医师杂志*, 2009, 11(5):603-605.

(2016-10-23 收稿, 2017-04-30 修回)

编辑 汤 洁

(上接第 569 页)

- [3] LAI H, JIN Q, LIN Y, *et al.* Combined use of lysyl oxidase, carcino-embryonic antigen, and carbohydrate antigens improves the sensitivity of biomarkers in predicting lymph node metastasis and peritoneal metastasis in gastric cancer. *Tumour Biol*, 2014, 35(10):10547-10554.
- [4] GAO X, ZHANG S, ZHU Z. Lysyl oxidase rs1800449 polymorphism and cancer risk among Asians: evidence from a meta-analysis and a case-control study of colorectal cancer. *Mol Genet Genomics*, 2015, 290(1):23-28.
- [5] PERRYMAN L, ERLER JT. Lysyl oxidase in cancer research. *Future Oncol*, 2014, 10(9):1709-1717.
- [6] PAPADANTONAKIS N, MATSUURA S, RAVID K. Megakaryocyte pathology and bone marrow fibrosis: the lysyl oxidase connection. *Blood*, 2012, 120(9):1774-1781.
- [7] JI F, WANG Y, QIU L, *et al.* Hypoxia inducible factor 1 α -mediated LOX expression correlates with migration and invasion in epithelial ovarian cancer. *Int J Oncol*, 2013, 42(5):1578-1588.
- [8] AGRA N, CIDRE F, GARCÍA-GARCÍA L, *et al.* Lysyl oxidase is downregulated by the EWS/FLI1 oncoprotein and its propeptide domain displays tumor suppressor activities in Ewing sarcoma cells. *PLoS One*, 2013, 8(6):e66281[2016-10-07]. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0066281>.
- [9] WANG Y, MA J, SHEN H, *et al.* Reactive oxygen species promote ovarian cancer progression via the HIF-1 α /LOX/E-cadherin pathway. *Oncol Rep*, 2014, 32(5):2150-2158.
- [10] LIU JL, WEI W, TANG W, *et al.* Silencing of lysyl oxidase gene expression by RNA interference suppresses metastasis of breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(7):3507-3511.

(2016-10-27 收稿, 2017-04-13 修回)

编辑 汤 洁