

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.028

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.028>

急性胆管炎中血清标志物的研究现状

白晓东, 李之拓, 靳亚杰, 曹献启, 武凯 综述 孙海军 审核

(哈尔滨医科大学附属第一医院微创胆道外科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 急性胆管炎是一种威胁生命的胆道细菌感染, 能否及早诊断、评估疾病严重程度直接关系到患者的治疗效果与预后。长期以来对血清中标志物的研究较多, 如降钙素原(procalcitonin, PCT)、血清糖类抗原CA19-9(carbohydrate antigen 19-9)、血清前白蛋白(prealbumin, PA)、高迁移率蛋白-1(high mobility group box 1, HMGB1), 这些标志物与急性胆管炎病理生理均有密切联系。

[关键词] 急性胆管炎; 降钙素原; 血清糖类抗原CA19-9; 前白蛋白; 高迁移率蛋白-1

Research status of serum markers in acute cholangitis

BAI Xiaodong, LI Zhituo, JIN Yajie, CAO Xianqi, WU Kai, SUN Haijun

(Department of Minimally Invasive Biliary Surgery, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Acute cholangitis is a life-threatening bacterial infection of the bile duct and the early diagnosis and evaluation of the severity of cholangitis patients are therefore directly related to the treatment response and prognosis. For a long time, there are numbers of studies on serum markers, such as procalcitonin (PCT), serum carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), prealbumin (PA) and high mobility group box 1 (HMGB1). These markers are closely associated to the pathophysiology of acute cholangitis. This review summarizes the research status of the above markers.

Keywords acute cholangitis; procalcitonin; carbohydrate antigen 19-9; prealbumin; high mobility group box 1

急性胆管炎(acute cholangitis, AC)是比较常见的普外科急症, 1877年Charcot首次将AC描述为肝热, 其病因是胆管梗阻导致管腔内压力升高合并细菌感染^[1]。AC好发于中老年患者, 病情进展凶险, 临床病理变化复杂, 如果治疗、抢救不及时可能发生全身炎症反应综合征、多脏器功能障碍等, 严重时威胁患者生命^[2]。能否及早诊断和治疗直接关系到患者的疗效与预后。随着分子生物学和免疫学的发展, 对AC的研究不断深入, 近年来炎症机制及炎症相关生物标志物成为研究的热点, 对降钙素原(procalcitonin, PCT)、血清

糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、血清前白蛋白(prealbumin, PA)、高迁移率蛋白-1(high mobility group box 1, HMGB1)与AC关系的研究逐渐在国内外展开, 认识血清标志物与AC的关系, 可帮助我们更好地评估和判断AC患者的病情, 提高临床治疗效果。

1 PCT

PCT是由第11号染色体上(11p15.4)的单拷贝基因转录, 在甲状腺滤泡旁细胞粗面内质网内翻

收稿日期 (Date of reception): 2019-12-16

通信作者 (Corresponding author): 孙海军, Email: 15945777708@163.com

译为116个氨基酸多肽,它是一种促激素,通过代谢产生降钙素(calcitonin, CT)作用于骨中的破骨细胞而在钙稳态中起作用,在生理条件下血清中PCT的水平很低(<0.05 ng/mL)^[3-4]。

近年来,因为PCT炎症的反应机制,PCT作为一种新的细菌感染生物标志物越来越受到人们的关注。革兰氏阴性菌脂多糖外膜启动炎症反应通路产生大量的炎症因子,其中白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)刺激甲状腺外组织(如肝、肾、肠和白细胞)广泛分布的降钙素CALC-1基因,使血液中可测量的PCT浓度显著增加(高达1万倍)^[5]。Simon等^[6]对12项研究进行荟萃分析,比较住院患者PCT与CRP诊断细菌感染的准确性,发现PCT在区分细菌和非细菌感染性炎症病因方面比CRP更敏感(88% vs 75%)、特异性更强(81% vs 67%)。在AC中,Zhao等^[7]研究表明:在397例AC患者中,胆汁标本培养阳性率约为73%,在所有的微生物分离物中,革兰阴性杆菌(67%)占主导地位,其次是革兰阳性球菌(30%)和少量真菌(3%),为PCT在AC诊断中的优势地位提供了理论依据。

张爱民等^[8]回顾性分析108例AC患者,结果表明:PCT(灵敏度0.842,特异性0.943)与白细胞(white blood cell, WBC)、中性粒细胞(neutrophil, Neu)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)(灵敏度分别为0.491, 0.704, 0.500;特异性分别为0.792, 0.557, 0.877)反映炎症的指标相比,其灵敏度和特异性都相对较高,是反映细菌感染的较为灵敏的一项检测指标。PCT浓度会随着病情的加重而逐渐增加。Jeong等^[9]进行的一项研究显示:虽然在AC加重组血清WBC计数及CRP水平升高,但是PCT的中位数(四分位数范围)在2.28 ng/mL(0.41~7.84 ng/mL)时相对增加,差异有统计学意义。尽管患者血流动力学稳定,但初始血清PCT水平可作为AC患者病情加重的指标。Umefune等^[10]对213例患者的单中心前瞻性研究表明:急性重症胆管炎中PCT曲线下面积为0.90(95%CI: 0.85~0.96),明显大于WBC(0.62; 95%CI: 0.48~0.76),CRP为(0.70; 95%CI: 0.60~0.80),PCT预测重症AC的最佳截断值为2.2 ng/mL(敏感性0.97,特异性0.73,准确度0.77)。因此研究人员认为PCT比传统的生物标志物更能预测和判断AC。

尽管东京指南为AC患者胆道引流提供了明确的指征^[11-12],然而,进行胆道减压的时间框架是模糊的。I级和II级患者脓毒性休克临床恶化的PCT

截断值为3.77 ng/mL(敏感性为80.0%,特异性为74.0%),相较于传统炎症指标,PCT可作为紧急胆道减压的决策支持生物标志物^[13-14]。

Schuetz等^[15]研究表明:PCT可以作为临床使用抗生素的依据,在不影响疗效的前提下,可以帮助临床医生更加合理使用抗生素和判断停药时机,有效地缩短了患者抗生素的使用时间,并减少了耐药菌的产生和继发多重感染的可能。

2 CA19-9

CA19-9是一种单唾液酸苷,由胰腺和胆道细胞产生,存在于Lewis抗原阳性胰管、胆管上皮等的细胞膜上,发生肿瘤时分泌亢进。在血清中CA19-9是一种高分子质量、富含碳水化合物的糖蛋白,浓度一般小于37 KU/L,其半衰期约14 h,主要用于胰腺癌的诊断^[16-17]。

流行病学统计研究^[18]表明:发生胆管炎的最常见原因是胆管结石和胆道的早期操作,包括支架植入术和胆道手术导致狭窄,据估计,约65%的胆管炎病例是由胆结石引起的,其次24%为恶性狭窄,4%为良性狭窄,3%为硬化性胆管炎和1%为其他或未知因素。相关研究^[16-19]表明:在AC中CA19-9水平升高,但机制尚不清楚,升高机制可能为过高的胆道压力及炎症刺激使胆管细胞表皮CA19-9释放增多。也有研究^[20]表明:在恶性肝内胆管癌中,中性粒细胞与淋巴细胞比率(neutrophil-to-Lymphocyte ratio, NLR)和CA19-9的敏感度分别为0.81和0.74,特异度为0.86和0.98,NLR联合CA19-9的敏感度和特异性为0.96和0.88。CA19-9在判断恶性狭窄引起的胆管炎的病因方面有一定的优势,为临床医师明确病因和判断病情提供了依据,从而可以更加合理、及时地预防和治疗AC。

吴迪等^[21]将764例胆总管结石患者分为胆管炎组(173例)与非胆管炎组(591例),2组血清PCT,CA19-9,CRP对应ROC曲线下面积分别为0.907,0.825和0.643,敏感度分别为82.4%,85.2%和69.2%,特异度分别为86.1%,80.5%和54.3%;CRP的ROC曲线下面积 <0.7 ,无诊断价值,血清CA19-9对胆总管结石继发AC具有重要的早期预测价值。研究^[22-23]报道:在胆总管结石的患者血清中,CA19-9水平与胆道梗阻和AC发生有关,而与胆总管结石的数量和大小无关,CA19-9异常升高对胆总管结石引起的梗阻性黄疸患者发生AC有重要诊断价值,患者入院后检测血清CA19-9水平超50.61 KU/L时,胆管内胆汁压力可能已明显升高,需高

度重视该患者极可能继发AC, 应早期行预防性引流手术, 避免AC发生。

在恶性狭窄引起的AC中, 由于CA19-9是经典的肿瘤相关抗原, 使其在评估胆管炎病情方面有一定限制, 但其仍具有较高的病因诊断价值。CA19-9对胆胰系统恶性肿瘤早期诊断的灵敏度为38%~89%, 特异度为50%~98%, 如果胆道梗阻解除后, 动态监测CA19-9水平仍然较高或超过38 KU/L, 则应考虑恶性原因的可能性^[24-25]。Wannhoff等^[26]从247例原发性硬化性胆管炎患者中获1 818个CA19-9值, 其中32例为恶性肿瘤。无癌个体CA19-9中位数15.6 KU/L。个体指数为0.37, 参考变化值为46.23%。在无癌症的患者中, 在最初诊断为原发性硬化性胆管炎的1、2、5、7、10、15和20年后, 没有观察到CA19-9有显著变化。在胆管癌患者中, 术前3个月CA19-9明显高于诊断前6个月($P<0.05$), 且明显高于无癌组CA19-9($P<0.05$), 在92.9%的胆管癌患者中, 在癌症诊断前1年CA19-9增加了46.23%, 由此提出了原发性硬化性胆管炎常规监测CA19-9水平, 有助于恶性肿瘤的早期发现。

3 PA

PA又称转甲状腺素(transthyretin, TTR), 主要由肝脏实质细胞合成, 生物半衰期较短, 仅为1.9 d, 每天合成率为8~9 mg/kg。因PA在缓液中血清电泳速度快, 出现在白蛋白的前方而被命名为前白蛋白, 主要存在于血清中, 脉络丛、胰腺、肾脏及视网膜也可以合成的少量的PA, 但其不会影响血清PA浓度^[27]。

由于AC是胆道梗阻引起的全身炎症反应, 同时可能伴有器官功能障碍及脓毒血症, 患者机体常处于伴有寒战、高热的高应激、高代谢的负氮平衡状态, 加上胃肠道功能紊乱使机体能量及营养物质摄入不足, 因此营养不良是AC患者的常见状态。东京指南^[28]为了更好地评估患者将低白蛋白血症(≤ 0.7 倍最低限值)作为评估指标。韦丽娅等^[29]研究认为: 白蛋白半衰期较长, 为17~21 d, 能够反映慢性疾病患者的营养状态, 用作评估急性期营养状态不够灵敏、精准, PA含有很高比例的必需氨基酸, 如色氨酸等, 被认为是更好的蛋白质营养指标, 此外PA属于快速转化蛋白, 可以准确反映急性期机体蛋白质的合成和消耗情况, 进一步反映患者疾病的严重程度^[29-31]。

研究^[32]表明: PA对脓毒血症患者28 d预后评估的ROC曲线下面积0.705, 截断值取13.35 mg/dL时, 灵敏度为68%, 特异度为64%, NLR对脓毒血症患者28 d预后评估的ROC曲线分析显示: 其ROC曲线下面积为0.755, 截断值取9.2时, 灵敏度为75%, 特异度为65%。Logistic回归分析显示: 高NLR($P<0.01$)以及低PA($P<0.05$)是脓毒血症28 d不良预后的独立危险因素; Kaplan-Meier分析显示: NLR和PA水平以及PA-NLR评分与总生存时间相关($P<0.05$), 外周血的PA与NLR对脓毒血症患者诊断和预后评估有重要临床价值, 且PA和NLR两者联合对脓毒症预后评估的临床价值更高。

肝脏对PA合成的控制依赖于一种与IL-6同源的核转录因子, 当机体受到急性相细胞因子(如IL-6)的刺激时, 血清PA的mRNA表达会显著下调, 导致血清PA的合成减少^[33]。姜小斌等^[34]研究提示: PA值变化度较白细胞及中性粒对胆总管结石患者的炎症发展更为敏感, PA降低可作为指导积极治疗胆总管结石的标准, 这将有助于预防AC或重症AC发生。

胆道梗阻时细菌、内毒素等通过破坏胆道防御屏障进入血循环而损伤肝细胞, 同时还可以刺激肝血窦内巨噬细胞(Kupffer cell, KC), 产生大量细胞因子, 介导炎症反应也会损伤肝。当胆管内压力超过30 cm水柱时, 肝细胞将停止分泌胆汁, 且肝细胞也将因胆道高压出现变性、坏死, 胆红素代谢障碍, 进一步加重肝功能的损害^[35-36]。目前最常用的肝功能指标为谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST), AC首先波及胆道周围肝实质细胞, 使其受损伤。由于肝细胞破坏的指标ALT和AST主要分布于门静脉周围, 只有在AC进展过程中肝细胞受到破坏较广泛时ALT和AST才有明显变化, PA与之相比, 可以敏感、快速地反映肝脏功能^[29,34,37]。

4 HMGB1

HMGB1是一种进化高度保守的非组蛋白DNA结合蛋白, 广泛分布于全身组织和器官的细胞中, 因其在聚丙烯酰胺凝胶上具有较高的电泳流动性而得名。HMGB1参与许多病理过程, 包括炎症、癌症、慢性阻塞性肺病、动脉粥样硬化和心血管疾病等^[38]。HMGB1有2个DNA结合区(A box拮抗炎性反应和B box引起炎症反应)和1个与

高度聚糖化作用终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)结合发挥效应的负性C末端, HMGB1的细胞因子活性区域基因主要定位于B box, 其中起始40个肽段能诱导TNF- α 和IL-6等细胞因子产生^[39]。细胞内HMGB1在维持核小体结构、调节基因转录、复制和DNA修复方面发挥作用^[40]。

HMGB1在某些条件下从胞内转移到胞外, 并作为损伤相关分子模式引起许多炎症反应, HMGB1是致炎细胞因子网络中的一个中心环节, 已知多种促炎因子能促使细胞分泌HMGB1, 主要是脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、TNF- α 和IL-1等, HMGB1也能刺激多种细胞合成、释放促炎细胞因子, 这样就形成了一个正反馈环路, 从而使炎症反应得以不断放大、加重, 在炎症反应的后期, 这种正反馈效应对炎性反应的维持起到了相当重要的作用^[41-43]。沈晓东等^[44]应用直线相关分析显示: AC患者血清HMGB1水平与WBC计数、CRP、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、ALT具有正相关性($r=0.906$, $r=0.837$, $r=0.834$, $r=0.829$, $r=0.702$; $P<0.05$), AC患者外周血HMGB1的表达增加, 重症及细菌培养阳性患者升高尤其显著, 经内镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)及鼻胆管引流可显著降低血清HMGB1水平, 其表达水平与疾病的严重程度相关。Singh等^[45]研究发现: 在急性重症胆管炎时, 脓毒症患者外周血单核细胞中HMGB1表达增加, 这可能对急性重症胆管炎患者脓毒症的进展起重要作用。这两项研究都没有包括由其他疾病引起的炎症, 因此诊断和治疗胆管炎患者中的敏感性和特异性尚待进一步研究。但结合其他诊断指标以及日本东京指南AC的程度分级, HMGB1可以作为临床上评估胆管炎病情严重程度的另一项重要指标, 并为将来的治疗提供新的选择。

5 结语

发生AC时、PCT、CA19-9、PA、HMGB1与AC的严重程度有很好的相关性, 可作为评价AC严重程度的重要参考依据, 但其具体机制还有待进一步完善。早期快速的诊断AC至关重要, 不能等典型临床表现出现后再进行临床治疗。多指标联合检测, 有利于临床医师尽早确定诊断, 评估患者病情变化, 早期干预、解除胆道梗阻, 经

验性抗菌素的使用和增加患者营养, 从而有效地降低患者病死率, 改善预后。为更加全面地认识血清标志物与AC的关系, 期望开展大样本、多中心的临床研究来进一步探讨PCT、CA19-9、PA、HMGB1与AC患者变化规律及长期预后的关系。

参考文献

1. Gravito-Soares E, Gravito-Soares M, Gomes D, et al. Clinical applicability of Tokyo guidelines 2018/2013 in diagnosis and severity evaluation of acute cholangitis and determination of a new severity model[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53(3): 329-334.
2. Jia B, Jin Z, Han W, et al. Safety and efficacy of emergency laparoscopic common bile duct exploration in elderly patients with complicated acute cholangitis[J]. *Surg Endosc*, 2020, 34(3): 1330-1335.
3. Creamer AW, Kent AE, Albur M. Procalcitonin in respiratory disease: use as a biomarker for diagnosis and guiding antibiotic therapy[J]. *Breathe (Sheff)*, 2019, 15: 296-304.
4. Snider RH Jr, Nysten ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization[J]. *J Invest Med*, 1997, 45(9): 552-560.
5. Lippi G, Cervellini G. Procalcitonin for diagnosing and monitoring bacterial infections: for or against?[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2018, 56(8): 1193-1195.
6. Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(2): 206-217.
7. Zhao J, Wang Q, Zhang J. Changes in microbial profiles and antibiotic resistance patterns in patients with biliary tract infection over a six-year period[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2019, 20(6): 480-485.
8. 张爱民, 曾昭伟. 降钙素原联合胆碱酯酶检测对急性胆管炎的诊断价值[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2018, 24(5): 540-544. ZHANG Aimin, ZENG Zhaowei. Clinical value of procalcitonin combined with cholinesterase in diagnosis of acute cholangitis[J]. *Chinese Journal of Surgery of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2018, 24(5): 540-544.
9. Jeong WJ, So BH, Kim HM, et al. The clinical usefulness of initial serum procalcitonin as an aggravation predictor in a hepatobiliary tract infection at emergency department[J]. *Niger J Clin Pract*, 2015, 18(5): 659-663.
10. Umefune G, Kogure H, Hamada T, et al. Procalcitonin is a useful biomarker to predict severe acute cholangitis: a single-center prospective study[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(6): 734-745.
11. Mayumi T, Okamoto K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: management bundles for acute cholangitis and cholecystitis[J]. *J*

- Hepatobiliary Pancreat Sci, 2018, 25(1): 96-100.
12. Miura F, Okamoto K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2018, 25(1): 31-40.
 13. Lee YS, Cho KB, Park KS, et al. Procalcitonin as a decision-supporting marker of urgent biliary decompression in acute cholangitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(9): 2474-2479.
 14. Shinya S, Sasaki T, Yamashita Y, et al. Procalcitonin as a useful biomarker for determining the need to perform emergency biliary drainage in cases of acute cholangitis[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2014, 21(10): 777-785.
 15. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(9): 1308-1318.
 16. Tsen A, Barbara M, Rosenkranz L. Dilemma of elevated CA 19-9 in biliary pathology[J]. *Pancreatol*, 2018, 18(8): 862-867.
 17. Zhang Y, Jiang L, Song L. Meta-analysis of diagnostic value of serum carbohydrate antigen 199 in pancreatic cancer[J]. *Minerva Med*, 2016, 107(1): 62-69.
 18. Ely R, Long B, Koyfman A. The emergency medicine-focused review of cholangitis[J]. *J Emerg Med*, 2018, 54(1): 64-72.
 19. Scara S, Bottoni P, Scatena R. CA 19-9: biochemical and clinical aspects[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 867: 247-260.
 20. 陈亚琼, 田琪, 龚娇, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值联合CA19-9对肝内胆管癌的诊断价值[J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2019, 8(4): 358-361.
CHEN Yaqiong, TIAN Qi, GONG Jiao, et al. Diagnostic value of neutrophil/lymphocyte ratio combined with CA19-9 for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Chinese Journal of Hepatic Surgery. Electronic Edition*, 2019, 8(4): 358-361.
 21. 吴迪, 卢忠义, 唐钟灵, 等. 血清CA19-9联合降钙素原对胆总管结石继发急性胆管炎的诊断价值[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(10): 2236-2239.
WU Di, LU Zhongyi, TANG Zhongling, et al. Value of serum carbohydrate CA19-9 combined with procalcitonin in the diagnosis of acute cholangitis secondary to common bile duct stones[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2019, 35(10): 2236-2239.
 22. Doğan ÜB, Gümürdülü Y, Gölge N, et al. Relationship of CA 19-9 with choledocholithiasis and cholangitis[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2011, 22(2): 171-177.
 23. 居晓丹, 李鹏飞, 张鹏斌. 血清CA199对继发性急性胆管炎的早期预判价值[J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(27): 2475-2479.
JU Xiaodan, LI Pengfei, ZHANG Pengbin. Value of serum CA19-9 levels in diagnosis of secondary acute cholangitis in choledocholithiasis patients with obstructive jaundice[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2017, 25(27): 2475-2479.
 24. Gundín-Menéndez S, Santos VM, Parra-Robert M, et al. Serum CA 19.9 levels in patients with benign and malignant disease: correlation with the serum protein electrophoretic pattern[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(2): 1079-1083.
 25. Kim MS, Jeon TJ, Park JY, et al. Clinical interpretation of elevated CA 19-9 levels in obstructive jaundice following benign and malignant pancreatobiliary disease[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2017, 70(2): 96-102.
 26. Wannhoff A, Brune M, Knierim J, et al. Longitudinal analysis of CA19-9 reveals individualised normal range and early changes before development of biliary tract cancer in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49(6): 769-778.
 27. Ingenbleek Y, Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications[J]. *Annu Rev Nutr*, 1994, 14: 495-533.
 28. Sulzer JK, Ocun LM. Cholangitis: causes, diagnosis, and management[J]. *Surg Clin North Am*, 2019, 99(2): 175-184.
 29. 韦丽娅, 翟永贞, 冯国和. 血清前白蛋白对肝功能评估的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(15): 1387-1393.
WEI Liya, ZHAI Yongzhen, FENG Guohe. New advances in the use of serum prealbumin as an index of liver function[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2013, 21(15): 1387-1393.
 30. Dellièrre S, Neveux N, De Bandt JP, et al. Transthyretin for the routine assessment of malnutrition: A clinical dilemma highlighted by an international survey of experts in the field[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(6 Pt A): 2226-2229.
 31. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment[J]. *J Am Diet Assoc*, 2004, 104(8): 1258-1264.
 32. 陈素云, 赵志新, 颜海希, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比率和前白蛋白对脓毒血症患者预后评价研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(20): 2524-2527.
CHEN Suyun, ZHAO Zhixin, YAN Haixi, et al. The predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio and prealbumin levels in prognosis of patients with sepsis[J]. *Chinese Journal of Health Laboratory Technology*, 2019, 29(20): 2524-2527.
 33. Landers KA, Mortimer RH, Richard K. Transthyretin and the human placenta[J]. *Placenta*, 2013, 34(7): 513-517.
 34. 姜小斌, 励雄年, 方玉明. 胆总管结石继发急性胆管炎患者血清前白蛋白临床意义分析[J]. *现代实用医学*, 2015, 27(8): 1059-1060.
JIANG Xiaobin, LI Xiongian, FANG Yuming. Clinical significance of serum prealbumin in patients with choledocholithiasis secondary to acute cholangitis[J]. *Modern Practical Medicine*, 2015, 27(8): 1059-1060.
 35. Takaya H, Kawarata H, Kubo T, et al. Platelet hyperaggregability is associated with decreased ADAMTS13 activity and enhanced

- endotoxemia in patients with acute cholangitis[J]. *Hepato Res*, 2018, 48(3): E52-E60.
36. Beliaev AM, Booth M, Rowbotham D, et al. Diagnostic inflammatory markers in acute cholangitis[J]. *J Surg Res*, 2018, 228: 35-41.
37. 戴东, 李明意, 谭小宇, 等. 动态检测急性胆管炎病人血清 α -GST的临床意义[J]. *中国实用外科杂志*, 2003, 23(9): 51-52.
DAI Dong, LI Mingyi, TAN Xiaoyu, et al. Detecting the development serum α -glutathione-s-transferase in patients of acute Cholangitis and its significance[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2003, 23(9): 51-52.
38. Nguyen A, Bhavsar S, Riley E, et al. Clinical value of high mobility group box 1 and the receptor for advanced glycation end-products in head and neck cancer: a systematic review[J]. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 20(4): 382-389.
39. Tang D, Kang R, Zeh HJ 3rd, et al. High-mobility group box 1, oxidative stress, and disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(7): 1315-1335.
40. Stott K, Tang GS, Lee KB, et al. Structure of a complex of tandem HMG boxes and DNA[J]. *J Mol Biol*, 2006, 360(1): 90-104.
41. Andersson U, Yang H, Harris H. High-mobility group box 1 protein (HMGB1) operates as an alarmin outside as well as inside cells[J]. *Semin Immunol*, 2018, 38: 40-48.
42. Tang Y, Zhao X, Antoine D, et al. Regulation of posttranslational modifications of hmgb1 during immune responses[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 24(12): 620-634.
43. Pisetsky DS. The expression of HMGB1 on microparticles released during cell activation and cell death in vitro and in vivo[J]. *Mol Med*, 2014, 20(1): 158-163.
44. 沈晓东, 吴旭波, 胡志秋, 等. 急性胆管炎患者血清高迁移率族蛋白B1的临床意义[J]. *中华普通外科杂志*, 2019, 34(10): 883-886.
SHEN Xiaodong, WU Xubo, HU Zhiqiu, et al. Clinical significance of serum high mobility group box-1 protein in patients with acute cholangitis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 34(10): 883-886.
45. Singh A, Feng Y, Mahato N, et al. Role of high-mobility group box 1 in patients with acute obstructive suppurative cholangitis-induced sepsis[J]. *J Inflamm Res*, 2015, 8: 71-77.

本文引用: 白晓东, 李之拓, 靳亚杰, 曹献启, 武凯, 孙海军. 急性胆管炎中血清标志物的研究现状[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(2): 432-437. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.028

Cite this article as: BAI Xiaodong, LI Zhituo, JIN Yajie, CAO Xianqi, WU Kai, SUN Haijun. Research status of serum markers in acute cholangitis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(2): 432-437. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.028