

·信息研究·

## 肿瘤因子 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶参考值的空间分布规律

李 鹏<sup>1,2</sup>, 葛 淼<sup>1</sup>, 王聪霞<sup>3</sup>, 马维冬<sup>3</sup>, 杨绍芳<sup>1</sup>, 林倩怡<sup>1</sup>, 韦德智<sup>1</sup>

(1. 陕西师范大学 旅游与环境学院健康地理研究所; 2. 地理学国家级实验教学示范中心(陕西师范大学), 陕西 西安 710119; 3. 西安交通大学 医学院第二附属医院心内科, 陕西 西安 710004)

**摘 要:**【目的】研究中国健康成年人 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶(AFU)空间分布趋势及其与地理因素之间的关系,为临床制定AFU科学标准提供地域性依据。【方法】收集2004-2015年全国66个市县级单位测定的6 564例健康人AFU参考值,其中男性3 701例(56.4%)女性2 863例(46.3%),运用信息含量法从22项地理因素中筛选出11项因素,并采用岭回归分析模拟出全国2322个市县级单位的参考值,然后运用地统计分析方法,分析AFU参考值在空间位置的分布特征。【结果】我国2 322个市县级单位健康成年人AFU参考值在空间上存在自相关特征,空间分布上呈现出东部高、西部低、北部高、南部低的空间分布趋势。【结论】AFU参考值在空间上存在变异性,因此在临床诊断中应该考虑地域性差异。

**关键词:**  $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶; 地理因素; 岭回归; 空间变化

中图分类号: R188

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2017)03-0459-09

### Spatial Variation of Reference Value of Tumor Biomarker : Alpha-L-Fucosidase

LI Peng<sup>1,2</sup>, GE Miao<sup>1</sup>, WANG Cong-xia<sup>3</sup>, MA Wei-dong<sup>3</sup>, YANG Shao-fang<sup>1</sup>, LIN Qian-yi<sup>1</sup>, WEI De-zhi<sup>1</sup>

(1. Institute of Health Geography, Tourism and Environment College of Shaanxi Normal University, Xi'an 710119;

2. National Demonstration Center for Experimental Geography Education, (Shaanxi Normal University), Xi'an 710119;

3. Department of Cardiovasology, The Second Affiliated Hospital, Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

Corresponding to: GE Miao, E-mail: gemiao@snnu.edu.cn

**Abstract:** 【Objective】 To refer a geographical distribution rule of alpha-L-fucosidase (AFU) reference values for the health adults in China via exploring its spatial distribution trend and its correlation with geographical factors. 【Methods】 A total of 6564 samples of AFU reference values from 66 administrative units in the years 2004-2015 were collected, male and female of which were 3701 cases (56.4%) and 2863 cases (46.3%). A research concerning AFU reference values in whole country were calculated using methods of information content and ridge regression. 【Results】 AFU reference values for Chinese healthy adults were influenced by geographical factors and presented autocorrelation, and it showed eastern and northern areas were highery than western and southern areas. 【Conclusions】 AFU reference values have a spatial variation and the regional disparities should be considered in practice.

**Key words:**  $\alpha$ -L-fucosidase; geographical factors; ridge regression; spatial variation

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(3): 459-467]

$\alpha$ -L-岩藻糖苷酶( $\alpha$ -L-fucosidase, AFU)是分布于人体各组织中的一种溶酶体酸性水解酶,在临床检测中发现在肝、肾组织中含量更为丰富。它主要在含岩藻糖基的各种糖脂、糖苷以及糖蛋白等分子的分解和代谢过程中发挥作用<sup>[1-4]</sup>。在

健康人血液中,AFU的含量始终处于较低水平,一旦肝细胞出现癌变,血液中的AFU的浓度便会升高。因此在肝癌的早期诊断中,AFU是肝癌的特异性指标。目前对于该指标研究主要集中在AFU对于早期肝癌的诊断与预防、以及该指标和其他

收稿日期: 2016-11-04

基金项目: 国家自然科学基金(40971060); 陕西师范大学研究生创新基金重点项目(2016CSZ005); 中央高校基金资助项目(GK201504015)

作者简介: 李鹏,在读硕士研究生,研究方向:健康地理, E-mail: lpsnnu@163.com; 葛淼,通信作者,教授,博士生导师, E-mail: gemiao@snnu.edu.cn

指标联合检测对于肝癌诊断的敏感性方面<sup>[5-8]</sup>。但是,对不同地区健康人AFU参考值未见报道,本文基于岭回归方法和地统计方法分析健康人AFU参考值与空间位置、海拔、气候、土壤等地理因素之间的关系,发现其在空间分布上存在一定的规律性。

## 1 材料与方法

### 1.1 医学资料

通过检索中国期刊网、万方数据库、维普数据库、超星数字图书馆、中国优秀硕士学位论文全文数据库、中国生物医学文献数据库、中国会议全文数据库等,获取2004-2015年全国66个市(县)级医院和有关单位测定的6 564例健康成年人AFU参考值,2010年以后数据比例70.1%;其中男性3 701例(56.4%)女性2 863例(46.3%),年龄范围18~86岁。由于我国的地域性差异,本研究未收集到西藏、香港、澳门及台湾等地区的资料,84.8%的数据来源于我国东部及平原地区。

本文所获取的数据均来自健康人群,肝功能正常。排除肝胆系统疾病、肾脏系统疾病、血液病以及肝胆超声异常者。检测方法采用速率法,仪器主要为日本日立7600全自动生化仪<sup>[9]</sup>。

### 1.2 地理资料

本文从地理环境中的空间位置与地势、气候、土壤等方面选取22项指标进行分析。其中空间位置与地势指标来源于相关地理著作和辞典;气象指标来源于中国气象科学数据共享服务网(<http://cdc.cma.gov.cn/>);土壤指标数据来源于联合国粮农组织(FAO)和维也纳国际应用系统研究所(IIASA)所构建的世界和谐土壤数据库(Harmonized World Soil Database(HWSD(<http://www.fao.org/nr/land/soils/harmonized-world-soil-database/zh/>))。22项地理因素分别为:经度( $X_1$ )、纬度( $X_2$ )、海拔高度( $X_3$ )、年日照时数( $X_4$ )、年平均气温( $X_5$ )、年平均相对湿度( $X_6$ )、年降水量( $X_7$ )、气温年较差( $X_8$ )、年平均风速( $X_9$ )、表土砂砾百分率( $X_{10}$ )、表土粉粒百分率( $X_{11}$ )、表土黏粒百分率( $X_{12}$ )、表土参考容量( $X_{13}$ )、表土容重( $X_{14}$ )、表土有机质( $X_{15}$ )、表土pH( $X_{16}$ )、表土黏粒阳离子交换量( $X_{17}$ )、表土粉粒阳离子交换量( $X_{18}$ )、表土盐基饱和度( $X_{19}$ )、表土总交换量( $X_{20}$ )、表土碱度( $X_{21}$ )、表

土盐分( $X_{22}$ )。

### 1.3 地理因素筛选方法

在评价的过程中,同种类型的评价指标由于信息之间的重叠会造成信息的冗余,从而降低了模拟的精度。因此在模拟前有必要对所选取的地理因素进行筛选,以保证拟合的精度标准。运用文献<sup>[10]</sup>的方法,根据指标的信息量筛选指标。

### 1.4 岭回归分析

岭回归放弃了最小二乘法的无偏性,以损失部分信息提高模拟精度。运用此方法将地理因素和健康人AFU参考值拟合出全国各地健康人AFU参考值范围。

### 1.5 空间自相关

1.5.1 全局自相关 以区域均质性为前提,主要分析某种现象在整体区域上的空间集聚和分散情况<sup>[11-12]</sup>。一般采用Moran' $I$ 指数度量空间的相关程度。Moran' $I$ 指数值域在 $\pm 1$ 之间,如果指数大于零则表示正相关,反之为负相关,越接近 $\pm 1$ 说明相关性越强,等于零则说明该现象在空间位置上均衡发展。其计算公式为:

$$I = \frac{\sum_i^n \sum_{j \neq i}^n W_{ij} (X_i - \bar{X}) (X_j - \bar{X})}{(\frac{1}{n} \sum_i^n (X_i - \bar{X})^2 \sum_i^n \sum_{j \neq i}^n W_{ij})} \quad i \neq j \quad (1)$$

式中 $X_i$ 和 $X_j$ 是地理现象在空间位置 $i$ 和 $j$ 的属性值, $n$ 是地理现象的数目, $W_{ij}$ 是空间权重矩阵。

1.5.2 局域自相关 全局自相关假设整个区域性质均一,然而实际中的空间异质性导致在全局呈现自相关的现象在局域空间上不一定呈现相关<sup>[13]</sup>;反之全局呈现弱相关或者不相关的现象在局域空间上有可能呈现相关关系。

地统计学以区域化变量为基础,以变异函数为工具,刻画地理现象在空间的分布形态和模式随着距离变动的关系<sup>[14]</sup>。变异函数是地统计学的核心,根据样本点确定研究对象在空间位置上的变异规律,从而推断位置点的值。但在实际应用中一般采用半变异函数进行空间变异分析,变异函数通常用变异曲线表示,通常采用块金值( $C$ )、偏基台值( $C_0$ )、基台值( $C_0+C$ )和变程( $A$ )对地理现象的空间变异性做出解读。常见的模型有 Gaussian 模型(Gaussian model)、线性模型(Linear model)、球状模型(Spherical model)和指数模型(Exponential model)。

$$r(h) = \frac{1}{2N(h)} \sum_{i=1}^{N(h)} [Z(x_i) - Z(x_i + h)]^2 \quad (2)$$

表1 指标适用性检验  
Table 1 Applicability test of factors

Factors	VIF	Eigen-value	Condition index
$X_1$	6.043	0.975	4.502
$X_2$	81.711	0.748	5.137
$X_3$	10.200	0.484	6.389
$X_4$	6.959	0.335	7.684
$X_5$	102.142	0.187	10.283
$X_6$	9.519	0.162	11.048
$X_7$	7.090	0.127	12.484
$X_8$	15.952	0.079	15.835
$X_9$	3.583	0.057	18.613
$X_{10}$	168.331	0.041	21.860
$X_{11}$	62.418	0.015	36.408
$X_{12}$	388.633	0.013	39.690
$X_{13}$	4.458	0.010	43.952
$X_{14}$	2.275	0.007	52.527
$X_{15}$	4.628	0.004	75.100
$X_{16}$	79.233	0.003	87.705
$X_{17}$	29.794	0.001	142.906
$X_{18}$	31.341	0.001	161.996
$X_{19}$	41.615	0.000	217.086
$X_{20}$	107.283	0.000	255.670
$X_{21}$	6.358	0.000	475.854
$X_{22}$	5.724	0.000	1 927.115

$X_1$ - $X_{22}$  were marked as 22 geographical factors including longitude, longitude, altitude, etc.

式中为变异函数,  $h$  为步长, 即为了减少各样点组合对的空间距离个数而对其进行分类的样点空间间隔距离;  $N(h)$  为间隔距离为  $h$  时的样点对数;  $z(x_i)$  和  $z(x_i+h)$  分别是变量在空间位置  $X_i$  和  $X_i+h$  上的取值。

### 1.6 热点分析

热点分析是空间统计分析中的常用方法, 它通过比较临近区域内的每一个要素数值大小对要素进行聚类, 采用热点 (Hot Spot) 和冷点 (Cold Spot) 来表示要素在空间的分布特征。

### 1.7 趋势面分析

趋势面分析用数学曲面剔除随机因素的影响, 模拟某一地理现象的空间分布趋势<sup>[15-16]</sup>。它一方面可以过滤掉随机误差和系统误差的影响, 提高拟合精度; 另一方面可以反映出某一地理现象在空间上的变化趋势<sup>[17]</sup>。

## 2 结 果

### 2.1 地理因素筛选

2.1.1 方法实用性检验 在筛选指标前, 对指标采用方差膨胀因子法以及通过计算指标的特征值和条件指数进行评价。在 SPSS 中计算地理因素的方差膨胀因子和条件指数, 由于大多数指标方差膨胀因子 (VIF) 大于 10, 条件指数 (Condition Index) 大于 30, 而特征值 (Eigen-value) 接近 0 (表 1), 说明各因素之间信息存在冗余, 因此可以进行降维处理。

2.1.2 计算加权因子载荷绝对值 根据文献中<sup>[10]</sup>的方法, 计算出 22 项地理因素的方差贡献率 (Variance contribution) 和信息含量 (SI<sub>i</sub>)。

2.1.3 确定指标信息量 SI<sub>i</sub> 信息含量 SI<sub>i</sub> 与指标解释的信息集含量呈正相关, 如果地理因素 SI<sub>i</sub> 指数越大, 则该指标对于评价结果的影响率越大, 因此越应该保留。从表 2 中可以看出, 在 22 项地理因素中有 11 项因素的 SI<sub>i</sub> 大于 1, 因此保留前 11 项因素。

### 2.2 基于岭回归的健康人 AFU 参考值分析

在 SAS 软件中, 以筛选的 11 项地理因素为自变量, 健康人 AFU 参考值为因变量进行岭回归分

表2 指标筛选  
Table 2 Screening of indicators

Factors	Variance contribution	SI <sub>i</sub>	Factors	Variance contribution	SI <sub>i</sub>
X <sub>1</sub>	35.091	30.739716	X <sub>12</sub>	0.922	0.604832
X <sub>2</sub>	17.493	16.495899	X <sub>13</sub>	0.710	0.51475
X <sub>3</sub>	12.874	9.166288	X <sub>14</sub>	0.626	0.386868
X <sub>4</sub>	9.533	6.339445	X <sub>15</sub>	0.493	0.394893
X <sub>5</sub>	5.119	4.904002	X <sub>16</sub>	0.338	0.246064
X <sub>6</sub>	4.778	4.003964	X <sub>17</sub>	0.269	0.245597
X <sub>7</sub>	3.414	3.000906	X <sub>18</sub>	0.126	0.072702
X <sub>8</sub>	2.884	2.546572	X <sub>19</sub>	0.074	0.060236
X <sub>9</sub>	2.215	1.32014	X <sub>20</sub>	0.034	0.029342
X <sub>10</sub>	1.781	1.396304	X <sub>21</sub>	0.024	0.022752
X <sub>11</sub>	1.197	1.084482	X <sub>22</sub>	0.006	0.004398

析。令参数K为横轴,各因素的回归系数为纵轴,绘制岭迹图(图1)。

由图可知,当岭参数K = 0.3时,各变量的岭迹趋势趋于稳定<sup>[18]</sup>,方差膨胀因子都在1.00以内,均方误差仅增大了0.25081,因此选择岭参数为0.3时,对方程进行回归。回归方程如下:

$$\hat{y} = 16.37 - 0.06290x_1 + 0.08250x_2 - 0.003500x_3 + 0.00270x_4 - 0.05480x_5 + 0.04130x_6 + 0.00050x_7 + 0.07000x_8 - 1.0780x_9 + 0.02690x_{10} + 0.00520x_{11} \pm 6.10$$

式中y为健康人AFU参考值, X<sub>1</sub>-X<sub>11</sub>为各项地理因素,6.10为剩余标准差。

### 2.3 健康人AFU参考值的空间自相关分析

2.3.1 全局自相关 全局自相关以均质性为前提,同时假设研究区域各向同性。但是在实际情况中,地理现象在分布中还会受到方位的影响。

本文在GS+软件中,以健康人AFU参考值为数据样本点,变异距离(km)为横轴, Moran'I指数为纵轴,绘制其在不同方向上的 Moran'I指数的变化趋势。如图2显示了AFU参考值在0°、45°、90°和135°等各方向上空间相关趋势。在各方向上AFU参考值的变化趋势基本趋于一致,基本在变异距离为12 km时, Moran'I指数值在0附近,说明在此距离上,此时的空间依赖性较低, AFU参考值的空间异质性较为明显,没有突出的特征,这可能是由于此区域位置的空间位置变化较大,导致两侧AFU参考值的差异性明显。随着距离的增大, Moran'I趋向负值域变化,说明AFU参考值与距离呈现负相关,当变异距离达到30 km时除0°方向外其余各方向都表现出一定的负相关趋势,而且相关性较弱。

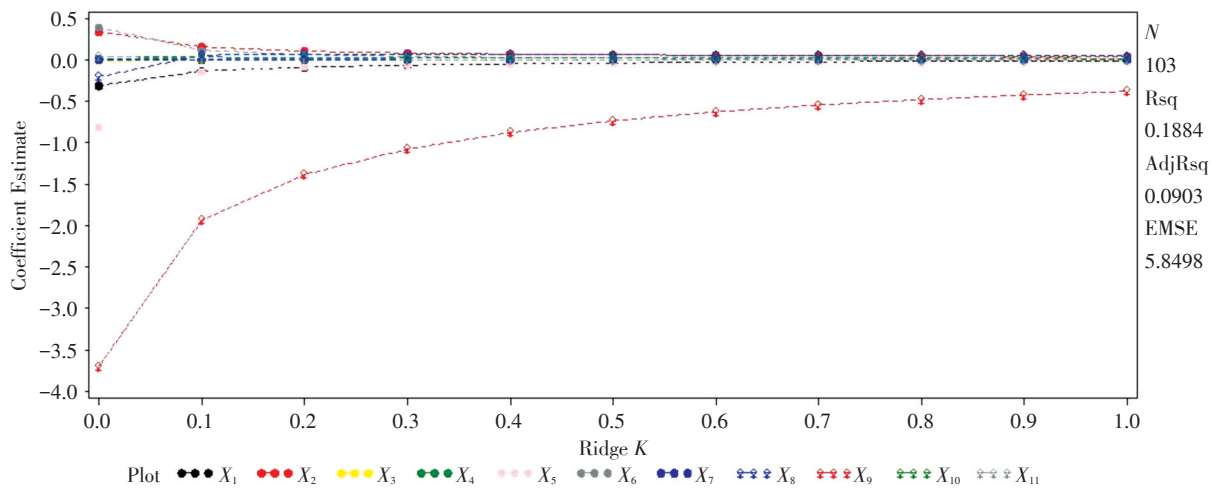


图1 岭迹图  
Fig.1 Ridge trace curves

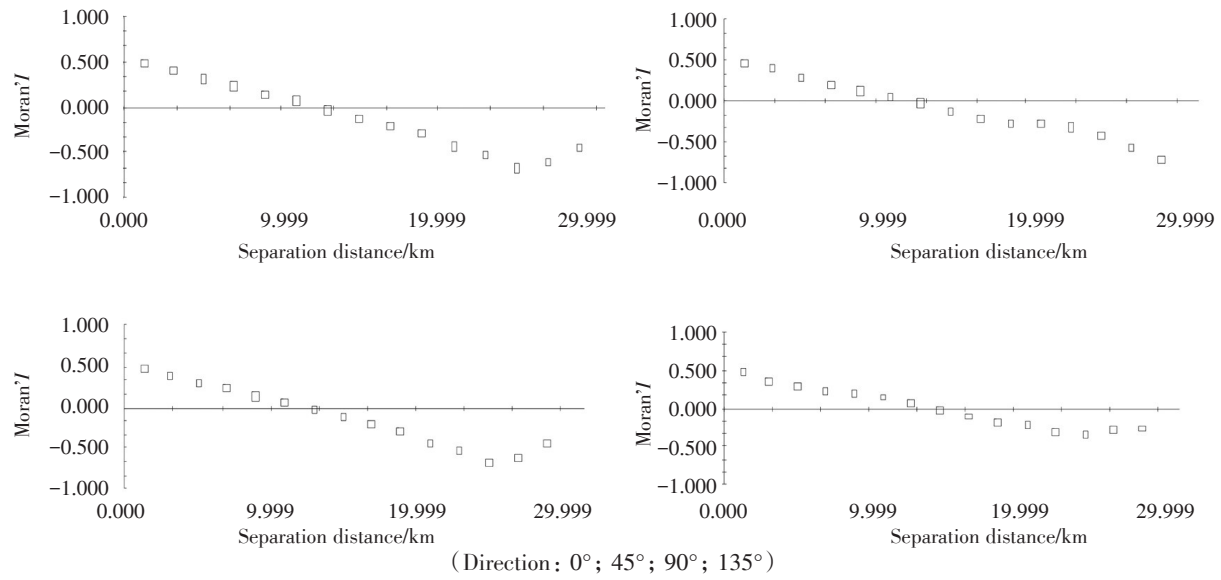


图2 健康人AFU参考值Moran'I指数趋势  
Fig.2 Autocorrelation trace of AFU reference values

表3 不同模型数据参数表

Table 3 Data parameter of different models

Models	$C_0$	$C$	$C_0+C$	$A$	$C/(C+C_0)$	$R^2$
Gaussian model	1.100	32.100	33.200	37.499	0.967	0.990
Linear model	0.010	-0.097	0.003	0.006	-2.205	0.969
Spherical model	0.010	31.000	31.010	46.640	1.000	0.961
Exponential model	0.010	31.000	31.010	66.060	1.000	0.918

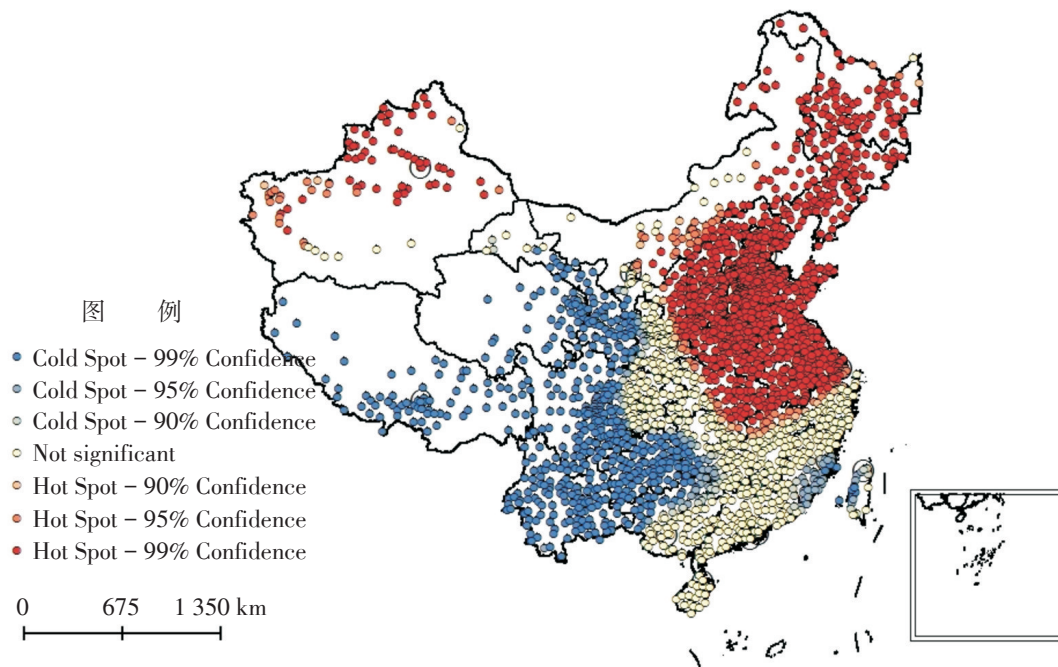


图3 健康人AFU参考值热点分布图  
Fig.3 Spatial distribution of AFU reference value

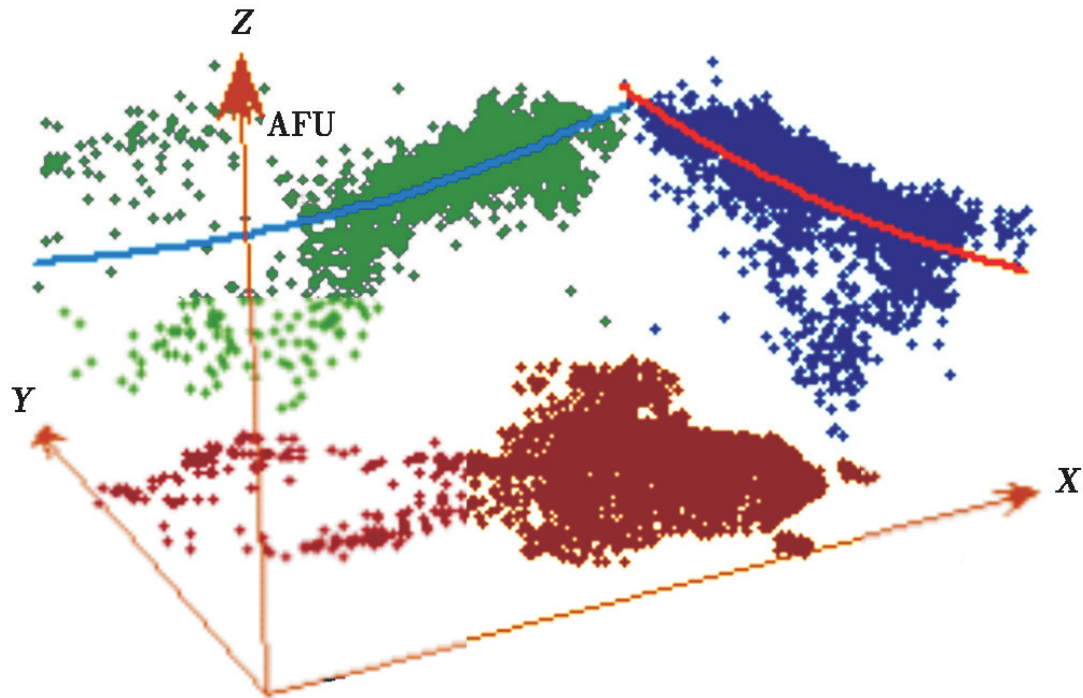


图4 健康人AFU空间变化趋势

Fig.4 Spatial variation trend of AFU

2.3.2 局域自相关 本文采用GS+软件对半变异函数进行性分析,比较不同模型下、块金值( $C_0$ )、偏基台值( $C$ )、基台值( $C_0+C$ )和变程( $A$ )的大小,已选取最优模型并对AFU参考值的区域异质性做出评价,具体的分析结果如表3所示。块金值是当变异距离为零时的变异函数值,理论上该值应该为零,但是由于测量误差以及观测尺度大于空间变异的细微尺度,因此该值一般不会为零。基台值是变异距离达到最大时,变异函数由块金值所能达到的最大值。偏基台值是变异函数的块金值增长到基台值的最大范围,一般是基台值和块金值的差值。变程反映了地理现象在空间位置中所呈现相关性的最大范围,偏基台值和基台值的比值则反映了地理现象在最大变程内的空间相关性程度,该值越大则反映空间相关性越强<sup>[19]</sup>;  $R^2$ 表示该模型的拟合程度。从表中可以看出,linear model的效果最差,而其他模型在不同的变程下都呈现出明显的空间相关性,其中Gaussian model的拟合程度最好。

#### 2.4 健康人AFU参考值的空间热点分析

根据选取的最优模型,评价健康人AFU参考

值的局域自相关特征,运用Arcgis10.2软件中的空间分析模块,绘制健康人AFU参考值热点分析图。由图3可以看出健康人AFU参考值高值主要集中于我国的华北和东北以及新疆地区;低值主要集中于西南以及青藏高寒区,主要包括云南、贵州、西藏、青海、甘肃以及四川的大部分地区,另外在福建省和台湾省相邻的地区也出现低值,可能是由于本地区的环境出现变异性,有待于进一步讨论。总体上看,AFU参考值在空间上呈现出区域聚集性特征。

#### 2.5 健康人AFU参考值的趋势面分析

本文采用Arcgis 10.2地统计分析模块中的趋势面分析,以全国各县市(经度、纬度、AFU参考值)为空间坐标,将所有地区所确定的点投影到平面上,再通过拟合,得到拟合曲线。绘制出全国健康成年人AFU参考值的空间变化趋势,如图4所示。从图4中可以看出在东西方向上(X轴方向),自西向东健康人AFU参考值表现出增加趋势,在南北方向上(Y轴方向),自南向北有增加趋势。说明健康人AFU参考值越向东北值越高,越向西南值越低;另外,图中两条曲线呈平滑趋势增加说

明在区域环境因素的作用下,健康人AFU参考值在空间上存在空间变异性。

### 3 讨 论

#### 3.1 空间位置

经纬度决定一个地区在空间上的位置,同时决定了本地区显性的自然环境。中国地域辽阔,经纬度跨度广,不同地区的人群在机能上存在明显的差异。从总体上看,我国气候条件却有着明显的地域性规律。从南到北,气温逐渐降低;从东到西,降水逐渐减少。《淮南子·五常政大论》曾说:“东南方,阳也,……故右热而左温。西北方,阴也,……故左寒而右凉”。因此空间位置的差异会导致气候的差异,从而影响人体的机能反应。

#### 3.2 海 拔

我国地势自西向东呈阶梯状降低,青藏高原低压、低氧的高原气候,使得当地人群与其他地区人群相比存在明显的差异性。就AFU水平而言,我国青藏高原地区人群的AFU水平与同纬度的东部平原地区相比,其平均值较低。这主要与当地低氧的环境有关。随着海拔高度的升高,空气中的氧含量降低,在缺氧的环境下,人体启动无氧酵解功能,适应低氧环境条件下的补偿代谢,在这一过程中,AFU参与到糖脂的水解和代谢,消耗了大量的营养物质,可能会使得本地区人体AFU水平降低<sup>[20]</sup>;另一方面,缺氧的环境,糖酵解增加,导致乳酸含量增加,从而引起酸中毒,另外缺氧导致钙离子内流,这些作用引起磷脂酸的表达增高,膜磷脂分解,溶酶体受到破坏<sup>[21-22]</sup>,而位于细胞溶酶体中的AFU释放出来,使得AFU有更多的机会参与到糖脂和糖蛋白的水解和代谢中,导致AFU的水平降低。

#### 3.3 气 候

气候的影响因素主要表现在气温和降水两个方面,因此对于气候的分析主要分为两个方面进行讨论。年平均气温、气温年较差、年日照时数是影响当地气温的主要因素。我国气温从南到北,依次按照热带、亚热带、温带变化。年平均气温逐渐降低而年日照时数逐渐增加。气温越低,气候越寒冷,引起肝脏组织内酶活性的变化,导致肝脏的损害因子增加,因此引起AFU从组织内释放出来,血液中的AFU的含量增加<sup>[23]</sup>,此外,寒冷地区的人群由于饮食结构差异,因此脂类物质摄入较多,使

得肝脏对于外源性损害因子的敏感性增加<sup>[24]</sup>。

降水量主要体现在年降水量和年平均相对湿度。我国毗邻太平洋,因此受季风影响强烈。季风气候带来丰沛的水汽,导致我国降水量从沿海向内陆递减。在湿度较大的环境下,容易滋生细菌和真菌等病原体感染。有文献指出,某些真菌会导致细胞损伤以及细胞凋亡,因此肝细胞病变的风险增大,当肝细胞发生病变,对糖苷酶的消除能力降低,细胞溶酶体破裂,溶酶体酶释放进入血液,糖苷酶活跃度增强,使得AFU升高<sup>[25]</sup>。另一升高途径可能是由于我国南方湿度较大,而AFU是一种酸性水解酶,因此,AFU在这种条件下发生水解,进入血液时,就可能失去其生物学作用<sup>[26]</sup>。此外我国南方地区人群有喜欢饮茶的习惯,据研究发现,茶叶中的茶多酚能够调节人群的免疫功能<sup>[27]</sup>。

#### 3.4 土 壤

土壤主要通过直接作用于农作物从而间接影响人体的机能。由于我国地域性差异显著,因此土壤在不同的地域表现出不同的性质差异。我国南方土壤呈现酸性,有文献报道,AFU在PH较低时活性较强<sup>[28]</sup>,因此AFU的消耗量也会增加。此外土壤不同的质地、水热条件以及有机质含量等都会通过影响农作物的性质,从而间接影响人体组织器官机能。

综上所述,本研究可得以下结论。

(1)人体与环境是一个有机整体,在不同的环境条件下,人体的机能水平表现出差异性,但是在地理环境相似的地区,健康人AFU水平呈现出空间依赖性和相似性。

(2)在空间水平上,我国健康成年人AFU水平受到,海拔、气温和降水等因素的影响,从而呈现出差异性。从总体上看,自西向东,自南向北逐渐增加。

(3)本文在资料的获取上,由于我国地区人口分布不均等原因,因此西部地区的资料收集受到限制。此外,地理环境是一个复杂的综合体,人体机能不仅仅会受到海拔、气候和土壤等因素的影响。因此,在以后的研究中,应该考虑到大气、水文条件等对人体机能的影响。

#### 参考文献:

[1] Hu B, Tian X, Sun J, et al. Evaluation of individual

- and combined applications of serum biomarkers for diagnosis of hepatocellular carcinoma: a meta analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(12): 23559-235580.
- [2] AlSalloom AAM. An update of biochemical markers of hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Health Sci*, 2016, 10(1): 121-136.
- [3] Kim JU, Shariff MIF, Crossey MME, et al. Hepatocellular carcinoma: Review of disease and tumor biomarkers[J]. *World J Hepatol*, 2016, 8(10): 471-484.
- [4] Eric W, Bashammakh A S. Serum protein biomarkers relevant to hepatocellular carcinoma and their detection[J]. *Analyst*, 2016, 141(1): 36-44.
- [5] Lu ZY, Chao C, Zhou S, et al. Association between serum  $\alpha$ -L-fucosidase and non-alcoholic fatty liver disease: Cross-sectional study[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(5): 1884-1890.
- [6] 张国良.  $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶在各型肝炎中的临床应用[J]. *中国医药指南*, 2015, 13(1): 195-196.  
Zhang GL. Clinical application of alpha-L-fucosidase in various types of liver disease[J]. *Guide Chin Med*, 2015, (1): 195-196.
- [7] 李巧玲. 儿童血清AFU水平观察及其临床意义的探讨[J]. *世界最新医学信息*, 2016, 15(5): 84-85.  
Li QL. Observation of serum AFU level in children and its clinical significance[J]. *World Latest Med Inform*, 2016, 15(5): 84-85.
- [8] Montaser MF, Sakr MA, Khalifa MO. Alpha-L-fucosidase as a tumour marker of hepatocellular carcinoma[J]. *Arab J Gastroenterol*, 2012, 13(1): 9-13.
- [9] 蒋文联. 速率法测定 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶(AFU)活性试剂的评价[J]. *中外医疗*, 2009, 28(5): 94-95.  
Jiang WL. Determination of  $\alpha$ -L-fucosidase (AFU) rate evaluation of active agents[J]. *Chin Foreign Med Treatment*, 2009, 28(5): 94-95.
- [10] 陈洪海, 迟国泰. 基于主要信息含量的指标筛选方法[J]. *系统工程学报*, 2016, 31(2): 268-273.  
Chen HH, Chi GT. Indices screening method based on main information content[J]. *J Sys Engin*, 2016, 31(2): 268-273.
- [11] 张鸿辉, 曾永年, 金晓斌. 南京市城市地价空间自相关分析[J]. *南京大学学报(自然科学版)*, 2009, 45(6): 821-830.  
Zhang HH, Zeng YN, Jin XB. Spatial autocorrelation analysis of urban land price in Nanjing[J]. *J Nanjing Univ(Nat Sci)*, 2009, 45(6): 821-830.
- [12] Kim TJ, Bullock BP, Mckeand SE. Spatial Autocorrelation among Different Levels of Genetic Homogeneity and Spacings in Loblolly Pine[J]. *Soc Amer Foresters*, 2015, 61(3): 438-444.
- [13] 李慧, 王云鹏, 李岩, 等. 珠江三角洲土地利用变化空间自相关分析[J]. *生态环境学报*, 2011, 20(12): 1879-1885.  
Li H, Wang YP, Li Y. Spatial autocorrelation analysis of land use change in the Pearl River Delta[J]. *Ecol Envir Sci*, 2011, 20(12): 1879-1885.
- [14] 公云龙, 张绍良, 章兰兰. 城市地价空间自相关分析—以宿州市为例[J]. *经济地理*, 2011, 31(11): 1906-1911.  
Gong YL, Zhang SL, Zhang LL. Spatial autocorrelation analysis of urban land price: A case study of Suzhou[J]. *Econom Geogr* 2011, 31(11): 1906-1911.
- [15] 葛森, 薛然尹, 何进伟, 等. 中国男性儿童呼气高峰流量参考值地理分布[J]. *地理研究*, 2014, 33(3): 451-466.  
Ge M, Xue RY, He JW, et al. Geographical distribution of peak expiratory flow reference values for Chinese male children[J]. *Geogr Res*, 2014, 33(3): 451-466.
- [16] 彭仙娥, 史习舜. 应用趋势面分析探索食管癌死亡的地理分布特征[J]. *海峡预防医学杂志*, 2003, 9(2): 66-67.  
Peng XE, Shi XS. Application of trend surface analysis to explore the geographical distribution of esophageal cancer death[J]. *Strait J Preve Med*, 2003, 9(2): 66-67.
- [17] 罗盛, 马骏岭, 陈景斌. 恶性肿瘤死亡率地域分布的趋势面分析[J]. *中国卫生统计*, 2008, 25(4): 357-360.  
Luo S, Ma JL, Chen JB. Trend surface analysis of regional mortality of malignant tumors[J]. *Chin J Health Stat*, 2008, 25(4): 357-360.
- [18] 周晓宇, 颜学峰, 钱峰. 基于径向基函数的非线性岭回归方法及仿真研究[J]. *系统仿真学报*, 2006, 18(10): 2738-2741.  
Zhou XY, Yan XF, Qian F. Nonlinear ridge regression method and simulation based on radial basis function[J]. *J System Simul*, 2006, 18(10): 2738-2741.
- [19] 樊敏, 刘耀林, 杨啸灏, 等. 城市土地利用时间变化的趋势面分析[J]. *测绘通报*, 2008(8): 25-27.  
Fan M, Liu YL, Yang XY, et al. Trend surface analysis of urban land use time[J]. *Bull Surv Mapp*, 2008, (8): 25-27.
- [20] 谢本维, 孟繁森. 青藏高原缺氧环境与肝脏损伤[J]. *医药前沿*, 2012(33): 149-152.  
Xie BW, Meng FS. Anoxic environment and liver injury in Tibetan Plateau[J]. *Med Front*, 2012, (33): 149-

- 152.
- [21] 荣黎, 曾维政, 吴晓玲. 高原缺氧与肝脏损伤[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(21):2171-2178.  
Rong L, Zeng WZ, Wu XL. High altitude hypoxia and liver injury[J]. World J Digest, 2009, 17(21):2171-2178.
- [22] 郭丹丹, 董矜, 郭晓冬, 等. 不同海拔高原适应相关肝脏功能与脂代谢变化[J]. 现代生物学进展, 2013, 13(1): 71-73.  
Guo DD, Dong J, Guo XD. Changes of liver function and lipid metabolism in plateau adaptation at different altitudes[J]. Progr Modern Biomed, 2013, 13(1):71-73.
- [23] Stocks JM, Taylor NA, Tipton MJ, et al. Human physiological response to cold exposure[J]. Aviat Space Environ Med, 2004, 75(5):444-457.
- [24] 蒋磊, 胡学军. 拉萨市区中老年人饮食结构及日常运动量的调查分析[J]. 西藏医药杂志, 2005, 24(1): 4-5.  
Jiang L, Hu XJ. Investigation on dietary structure and daily exercise of middle and old aged people in Lhasa[J]. J Tibet Med, 2005, 24(1):4-5.
- [25] 高姗, 杨万水, 高静, 等. 原发性肝癌的分子流行病学研究进展[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(2): 136-144.  
Gao S, Yang WS, Gao J. Advances in molecular epidemiology of primary liver cancer [J]. Chin Cancer, 2012, 21(2):136-144.
- [26] 殷正丰, 崔贞福, 虞紫茜, 等. 肝癌血清岩藻糖基化AFP含量与 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶活性的相关分析[J]. 第二军医大学学报, 1993, 14(2): 143-146.  
Yin ZF, Cui ZF, Yu ZQ. Correlation analysis between liver fucosylation of serum AFP content and the enzyme activity of alpha-L-fucose[J]. Acad J Second Mil Med Univ, 1993, (2):143-146.
- [27] Luo H, Tang L, Tang M, et al. Phase II a chemoprevention trial of green tea polyphenols in high-risk individuals of liver cancer: modulation of urinary excretion of green tea poly phenols and 8-hydroxydeoxy guanosine [J]. Carcinogenesis, 2006, 27(2): 262-268.
- [28] 徐焰, 陈名声, 郝晓柯. 联合检测血清AFU? AFP肿瘤标志物在原发性肝癌诊断中的临床价值[J]. 重庆医学, 2008, 37(24): 2805-2806.  
Xu Y, Chen MS, Hao XK. Clinical value of combined detection of serum AFU, AFP tumor markers in the diagnosis of primary liver cancer [J]. Chongqing Med, 2008, (24):2805-2806.

(编辑 刘清海)