

• 论 著 •

慢性丙型肝炎患者血清 miR-122、miR-222 水平变化及其临床意义*

杨馥媒¹, 刘小琦², 李新丽¹, 郑永利^{3△}

(1. 成都市第六人民医院检验科, 四川成都 610051; 2. 四川省人民医院检验科, 四川成都 610072; 3. 成都市公共卫生临床医疗中心, 四川成都 610066)

摘要:目的 研究慢性丙型肝炎(CHC)患者血清微小 RNA(miR)-122、miR-222 水平变化及其临床意义。方法 选取 2016 年 2 月至 2019 年 2 月 CHC 患者 173 例(CHC 组)及同期体检合格的健康者 120 例(对照组)。检测并比较两组肝功能指标及血清 miR-122、miR-222 水平, 同时在超声引导下穿刺获取 CHC 患者肝组织进行肝炎活动度分级和肝纤维化分期, 观察不同分级和分期患者血清 miR-122、miR-222 水平, 采用 Spearman 秩相关分析 miR-122 和 miR-222 与 CHC 患者肝功能、肝炎活动度分级及肝纤维化分期的关系。结果 CHC 组血清 miR-122、miR-222、ALT、AST、GGT、ALP 及 TBIL 水平均高于对照组, ALB 水平低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。随着肝炎活动度分级增加, CHC 患者血清 miR-122 和 miR-222 水平明显升高($P < 0.05$); 随着肝纤维化分期增加, CHC 患者血清 miR-122 水平明显降低($P < 0.05$), 血清 miR-222 水平明显升高($P < 0.05$)。Spearman 秩相关分析显示, miR-122 与 ALB 和肝纤维化分期呈负相关($P < 0.05$), 与肝炎活动度呈正相关($P < 0.05$); miR-222 与 ALT、ALB、肝炎活动度及肝纤维化分期均呈正相关($P < 0.05$)。结论 CHC 患者血清 miR-122 和 miR-222 水平明显升高, miRNA-122 水平随肝纤维化分期的增加而降低, miR-222 水平随肝纤维化分期的增加而升高, 对 CHC 病情监测和预后评估具有参考价值。

关键词:慢性丙型肝炎; 微小 RNA; 肝脏损伤; 肝纤维化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.06.011

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2020)06-0679-05

文献标识码:A

Levels of serum miR-122, miR-222 and their clinical significance in patients with chronic hepatitis C*

YANG Yumei¹, LIU Xiaoqi², LI Xinli¹, ZHENG Yongli^{3△}

(1. Clinical Laboratory, No. 6 People's Hospital of Chengdu, Sichuan 610051, China; 2. Clinical Laboratory, Sichuan Provincial People's Hospital, Sichuan 610072, China; 3. Public Health Clinical Medical Center of Chengdu, Sichuan 610066, China)

Abstract: Objective To study the changes of serum miR-122, miR-222 levels and their clinical significance in chronic hepatitis C(CHC) patients. **Methods** A total of 173 CHC patients(CHC group) and 120 healthy people who had passed the health screening(control group) were enrolled in the study from February 2016 to February 2019. The liver function indicators and serum miR-122, miR-222 levels were measured and compared between the two groups. Liver tissues were obtained by ultrasound-guided puncture for hepatitis activity grading and liver fibrosis staging. The serum miR-122, miR-222 levels were measured for patients in different grades and stages. Spearman rank correlation coefficient was used to analyze the relationship between miR-122, miR-222 and liver function, hepatitis activity grading and liver fibrosis staging of CHC patients. **Results** The levels of serum miR-122, miR-222, ALT, AST, GGT, ALP and TBIL in CHC patients were higher than those in healthy people. The ALB level was lower in CHC patients than that in healthy people ($P < 0.05$). With the increase of hepatitis activity grading, the levels of serum miR-122 and miR-222 also increased in CHC patients ($P < 0.05$). However, with the increase of liver fibrosis staging, the serum miR-122 levels in CHC patients significantly decreased ($P < 0.05$) while the serum miR-222 level significantly increased ($P < 0.05$). Spearman rank correlation coefficient analysis showed that miR-122 was significantly negatively correlated

* 基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题(18PJ121)。

作者简介:杨馥媒,副主任技师,主要从事临床生化免疫及分子生物学等研究。△ 通信作者, E-mail:13065264@qq.com。

本文引用格式:杨馥媒,刘小琦,李新丽,等. 慢性丙型肝炎患者血清 miR-122、miR-222 水平变化及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(6):679-682.

with ALB and liver fibrosis staging ($P < 0.05$), and was positively correlated with hepatitis activity ($P < 0.05$). MiR-222 was positively correlated with ALT, ALB, hepatitis activity and liver fibrosis staging ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of miR-122 and miR-222 in CHC patients significantly increased. The miR-122 level decreased with the increase of liver fibrosis staging, while the miR-222 level was increased with the increase of liver fibrosis staging. It suggested that serum levels of miR-122 and miR-222 might have clinical value in CHC monitoring and prognosis evaluation.

Key words: chronic hepatitis C; microRNA; liver injury; liver fibrosis

慢性丙型肝炎(CHC)是临床常见的感染性疾病,其病理改变与乙型肝炎极为相似,包括肝细胞坏死和淋巴细胞浸润。随病情进展 CHC 患者可发生肝硬化,并且发生肝癌的风险增加^[1]。丙型肝炎病毒(HCV)主要通过输血、针刺以及母婴等方式传播,目前国内抗病毒治疗方案仍以干扰素和利巴韦林联合用药为主,其疗效受病毒和宿主等多方面因素影响,因此需要一种安全、无创的方法来评估治疗效果和病情进展情况^[2-3]。微小 RNA(miR)是长度约 20~25 个核苷酸序列的非编码 RNA,可以抑制靶基因 mRNA 的表达,从而参与细胞周期调控、胚胎发育及免疫预防等生理活动。最新的研究表明,miR 在肝脏病理机制和生理功能的调控中有重要作用,其中 miR-122 和 miR-222 在病毒性肝炎患者中水平明显上调,可能参与了肝星形细胞(HSC)的活化和肝纤维化的进展,监测血清 miR-122、miR-222 水平变化对治疗和病情评估有重要参考价值^[4-6]。本研究主要分析了 CHC 患者血清 miR-122、miR-222 水平及其与肝功能和肝组织病理改变的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2016 年 2 月至 2019 年 2 月在成都市公共卫生医疗中心进行治疗的 CHC 患者共 173 例纳入研究作为 CHC 组,男 95 例、女 78 例,年龄 19~57 岁、平均(42.61±9.08)岁。纳入标准:(1)符合《丙型肝炎防治指南(2015 年更新版)》中 CHC 诊断标准^[7];(2)年龄 18~60 岁;(3)完成经皮肝组织穿刺活检;(4)签署知情同意书。排除标准:(1)伴其他病毒性肝炎或 HIV 感染;(2)伴肝脏肿瘤、脂肪肝及胆汁淤积症等其他原发或继发性肝病;(3)此前 6 个月内曾行抗病毒或免疫调节治疗;(4)肝移植患者;(5)肝组织活检不符合标准者。另外,选取同期体检合格的健康者 120 例作为对照组,男 71 例、女 59 例,年龄 18~60 岁、平均(43.29±8.76)岁。两组人群年龄、性别等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 血清学指标检测 采集上述两组人群空腹外周静脉血 2 管各 3 mL,3 500 r/min 离心 5 min,取上清液-80℃保存备用,一管采用日立 7600-020 型全自动生化仪检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨

酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、血清清蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)水平;一管采用实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)进行 miR-122、miR-222 水平的检测,试剂盒购自美国 ABI 公司。检测步骤:先用 miRNA Vana PARIS 试剂盒(美国 Ambion 公司)提取和纯化 miR,然后以特异性茎环引物(Applied Biosystems 公司)将其反转录为 cDNA 并以此为模板进行 PCR 扩增,然后以 miRNA-16 为内参检测和计算 miR-122 及 miR-222 相对表达水平,所有操作均严格按照说明书要求完成。

1.2.2 肝脏组织病理检查 通过彩色多普勒超声诊断系统(Philips HD7EX 型)引导,经皮穿刺获取长度>1 cm 的肝组织,10%甲醛固定,石蜡包埋切片,苏木精染色后由 3 位经验丰富的病理医师根据《病毒性肝炎防治方案》进行阅片和诊断,肝炎活动度分级^[8]:G0 为无炎症;G1 为汇管区炎症;G2 为轻度汇管区周边碎屑样坏死(PN)或灶性坏死;G3 为中度 PN;G4 为重度 PN 或桥样坏死。肝纤维化分期:S0 为无纤维化;S1 为扩大的汇管区纤维化;S2 为汇管区周围纤维化但小叶结构保留;S3 为纤维化伴小叶结构紊乱;S4 为肝硬化。

1.3 统计学处理 数据分析采用 SPSS19.0 软件,计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析;采用 Spearman 秩相关进行相关性分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组人群肝功能指标的比较 CHC 组血清 ALT、AST、GGT、ALP 及 TBIL 水平均高于对照组,血清 ALB 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组人群血清 miR-122、miR-222 水平的比较 CHC 组血清 miR-122 和 miR-222 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 不同肝炎活动度分级的 CHC 患者血清 miR-122、miR-222 水平比较 随着肝炎活动度分级增加,CHC 患者血清 miR-122 和 miR-222 水平明显升高($P < 0.05$),各组间差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组人群肝功能指标的比较($\bar{x}\pm s$)

分组	<i>n</i>	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	ALP(U/L)	TBIL(μ mol/L)	ALB(g/dL)
CHC 组	173	69.38 $\pm$ 15.79	78.56 $\pm$ 16.85	71.32 $\pm$ 16.04	79.68 $\pm$ 14.39	19.28 $\pm$ 4.91	3.64 $\pm$ 0.59
对照组	120	21.47 $\pm$ 6.23	26.14 $\pm$ 7.02	32.41 $\pm$ 9.26	74.54 $\pm$ 13.95	16.03 $\pm$ 4.17	4.52 $\pm$ 0.73
<i>t</i>		36.085	36.614	26.232	3.062	6.096	11.380
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001	<0.001

表 2 两组人群血清 miR-122、miR-222 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

分组	<i>n</i>	miR-122	miR-222
CHC 组	173	4.04 $\pm$ 1.35	3.57 $\pm$ 1.29
对照组	120	1.36 $\pm$ 0.42	1.24 $\pm$ 0.38
<i>t</i>		22.848	21.268
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 3 不同肝炎活动度分级 CHC 患者血清 miR-122、miR-222 水平比较($\bar{x}\pm s$)

肝炎活动度分级	<i>n</i>	miR-122	miR-222
G0	28	3.06 $\pm$ 0.73	1.91 $\pm$ 0.68
G1	41	3.58 $\pm$ 0.94 ^a	3.42 $\pm$ 1.06 ^a
G2	47	4.12 $\pm$ 1.37 ^{ab}	3.78 $\pm$ 1.25 ^{ab}
G3	35	4.63 $\pm$ 1.49 ^{abc}	4.19 $\pm$ 1.30 ^{abc}
G4	22	5.04 $\pm$ 1.56 ^{abcd}	4.52 $\pm$ 1.43 ^{abcd}
<i>F</i>		13.789	9.925
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与 G0 比较,^a*P*<0.05;与 G1 比较,^b*P*<0.05;与 G2 比较,^c*P*<0.05;与 G3 比较,^d*P*<0.05。

2.4 不同肝纤维化分期 CHC 患者血清 miR-122、miR-222 水平比较 随着肝纤维化分期增加,患者血清 miR-122 水平明显降低(*P*<0.05),血清 miR-222 水平明显升高(*P*<0.05),各组间差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 4。

表 4 不同肝纤维化分期 CHC 患者血清 miR-122、miR-222 水平比较($\bar{x}\pm s$)

肝纤维化分期	<i>n</i>	miR-122	miR-222
S0	47	5.79 $\pm$ 1.47	1.97 $\pm$ 0.39
S1	51	4.53 $\pm$ 1.26 ^a	3.14 $\pm$ 0.58 ^a
S2	36	3.54 $\pm$ 0.91 ^{ab}	4.25 $\pm$ 0.71 ^{ab}
S3	25	2.15 $\pm$ 0.42 ^{abc}	5.16 $\pm$ 1.09 ^{abc}
S4	14	1.03 $\pm$ 0.21 ^{abcd}	5.92 $\pm$ 1.48 ^{abcd}
<i>F</i>		128.234	116.278
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与 S0 比较,^a*P*<0.05;与 S1 比较,^b*P*<0.05;与 S2 比较,^c*P*<0.05;与 S3 比较,^d*P*<0.05。

2.5 miR-122、miR-222 与肝功能、肝炎活动度及肝

纤维化的相关性分析 血清 miR-122 水平与 ALB 和肝纤维化分期呈负相关性(*P*<0.05),与肝炎活动度呈正相关性(*P*<0.05);血清 miR-222 水平与 ALT、ALB、肝炎活动度及肝纤维化分期均呈正相关(*P*<0.05)。见表 5。

表 5 miR-122、miR-222 与肝功能、肝炎活动度及肝纤维化相关性分析

指标	miR-122		miR-222	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ALT	0.297	0.154	0.361	0.046
AST	0.285	0.206	0.347	0.072
GGT	0.362	0.043	0.268	0.194
ALP	0.219	0.184	0.256	0.317
TBIL	0.254	0.271	0.192	0.548
ALB	−0.308	0.056	0.583	0.016
肝炎活动度	0.647	0.014	0.471	0.034
肝纤维化分期	−0.592	0.023	0.694	0.005

3 讨 论

CHC 是世界范围内广泛流行的公共卫生问题,其发病率虽然低于慢性乙型肝炎,但近年来呈明显上升趋势。全球 HCV 感染率约为 3%,感染者数量超过 1.7 亿,发展中国家占 90%,其中 55%~85%进展为慢性感染且 5%~15%的患者可在感染 20 年后进展为肝硬化,威胁患者生命安全^[9-10]。目前,肝病进展情况评价仍依赖于肝组织穿刺活检,对人体损伤较大,患者耐受性较差,难以重复开展,因此寻找非侵入性的肝组织损伤和纤维化评估方法用于动态监测肝脏病变进展,对临床诊断、治疗和预后评估均有重要意义^[11]。

基因芯片技术研究表明 HCV 不仅可利用宿主细胞 miR 干扰靶基因表达而改变宿主环境,还可编码自身 miR 以促进生存和繁殖。同时,宿主也通过调节 miR 表达而产生抗病毒效应。miR-122 是首个被证明与 HCV 复制紧密相关的 miR,可参与调节多种肝脏疾病的发生和进展,现已成为肝脏活动性损伤和修复的重要标志物。miR-122 对肝炎病毒复制和翻译具有促进作用,因此在病毒性肝炎患者血清中水平可

出现不同程度增高^[12-14]。miR-222 与 miR-122 具有相同种子序列,两者靶基因约 75%一致,故在病毒性肝炎患者中变化趋势相似。有研究报道 miR-122 和 miR-222 在 CHC 患者血清中表达水平均明显升高且对评价患者肝功能损伤可能具有较大的价值^[5]。本研究显示,CHC 患者血清 miR-122 和 miR-222 水平均高于健康人群,提示 miR-122、miR-222 与 HCV 感染关系密切。CHC 患者血清 miR-122 和 miR-222 水平随肝炎活动度分级增加而升高。Spearman 秩相关分析显示,miR-122 与患者 GGT 水平和肝炎活动度分级呈正相关,miR-222 与 ALT 和肝炎活动度分级呈正相关,这表明监测 miR-122、miR-222 水平变化可反映肝组织炎症水平,为 CHC 诊断和病情评估提供参考依据。

CHC 随病情进展常导致肝组织损伤、坏死和纤维化。miR-122 主要在肝脏组织中表达,肝纤维化早期表达水平较高,当肝脏损伤和纤维化加重时,其表达水平常出现明显下调,是肝纤维化评价常用的标志物^[15]。PIROLA 等^[16]对四氯化碳诱导的肝纤维化小鼠进行研究发现,miR-122 水平随着肝纤维分期升高而降低。本研究显示,随着肝纤维化分期升高,CHC 患者血清 miR-122 水平降低,两者呈负相关,与 APPOURCHAUX 等^[6]研究结果一致,其原因主要为晚期肝纤维化患者正常肝细胞数目大幅度减少导致 miR-122 水平下降。HSC 因炎症或机械损伤激活并转化为肌成纤维细胞是肝纤维化发生、发展的主要病理和生理过程。miR-222 在 HSC 细胞中表达水平明显上调,可能参与肝纤维化过程的调节,同时有研究认为与肝纤维化早期比较,晚期乙肝患者肝组织 miR-222 表达水平明显升高^[17-19]。本研究显示,CHC 患者血清 miR-222 水平随肝纤维化分期升高明显增加,两者呈正相关,可见肝纤维化患者 miR-122 和 miR-222 表达水平变化趋势相反。其原因为 miR-122 主要由肝细胞释放,故在病毒性肝炎等疾病导致肝细胞活动增强时表达增加,在肝细胞数量减少的肝纤维化等病变中表达减少。miR-222 在 HSC 细胞中表达,在肝组织炎症和纤维化时表达水平均明显增加。因此,联合检测 miR-122 和 miR-222 可用于判断肝脏病变的类型及其严重程度,而且有助于减少对穿刺活检的依赖,可以为 CHC 患者病情监测和预后判断提供参考。

4 结 论

CHC 患者血清 miR-122 和 miR-222 水平均明显升高。其中 miR-122 水平随肝纤维化分期增加而下降;miR-222 表达水平则随肝纤维化分期增加而升

高。检测血清 miR-122 和 miR-222 表达水平,可为 CHC 病情监测和预后评估提供客观参考依据,但若

要进入临床应用尚需更多研究定量分析其预测价值。

参考文献

[1] 林沪,王福生. B 淋巴细胞在慢性丙型肝炎肝纤维化方面的作用[J]. 中华传染病杂志,2013,31(4):250-253.

[2] 宋娟,杨东亮,孙自镛,等. 湖北地区丙型肝炎病毒基因型分布及流行病学特征[J]. 中国预防医学杂志,2017,18(10):721-726.

[3] 卓宏,王涛,谢松梅,等. 慢性丙型肝炎及其抗病毒治疗进展[J]. 中国新药杂志,2015,24(19):2209-2213.

[4] RUPAIMOOLE R, SLACK F J. MiR therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases[J]. Nat Rev Drug Discov,2017,16(3):203-222.

[5] MOTAWI T M, SADIK N A, SHAKER O G, et al. Elevated serum miR-122/222 levels are potential diagnostic biomarkers in Egyptian patients with chronic hepatitis C but not hepatic cancer[J]. Tumour Biol,2016,37(7):9865-9874.

[6] APPOURCHAUX K, DOKMAK S, RESCHE-RIGON M, et al. MiR-based diagnostic tools for advanced fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis B and C[J]. Sci Rep,2016,6:34935.

[7] 中华医学会肝病学会. 丙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,29(5):1-19.

[8] 中华医学会传染病与寄生虫病学会,中华医学会肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华内科杂志,2001,40(1):62-68.

[9] 耿田. 丙型肝炎病毒基因分型的检测方法及其临床意义[J]. 海南医学院学报,2016,22(16):1925-1928.

[10] HUANG Y W, YANG S S, FU S C, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study[J]. Hepatology,2014,60(3):807-814.

[11] 沈斐斐,陆伦根. 瞬时弹性成像技术在慢性肝病肝纤维化诊断中的应用进展[J]. 实用肝脏病杂志,2016,19(5):620-623.

[12] 崔祥华,贾继东. 宿主 miRs 在 HCV 复制及抗 HCV 治疗中的作用[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(5):800-802.

[13] 乔坤艳,陆伟,侯伟. MiR-122 参与 HCV 复制和基因表达的分子机制研究进展[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2015,29(1):90-92.

[14] 王方平,张平安,牛志立. miRNA-122 与丙肝病毒感染及肝癌关系的研究进展[J]. 现代检验医学杂志,2016,31(5):157-159.

[15] OMRAN A A, OSMAN K S, KAMEL H M, et al. MiR-122 as a novel non-invasive marker of (下转第 685 页)

培养,同时可以降低平均检测时间。但是从减轻患者痛苦的角度考虑,骨髓培养应该仅限制性地应用于特定病例检测^[14]。由于布鲁氏菌体外培养营养要求较高,且生长缓慢,有研究指出初次分离一般需要 5~7 d 才有阳性报警,有时可到 20 d 以上,故对疑似患者的培养需要适当延长,经 4 周孵育后仍无生长,才能判为阴性^[15]。现在由于仪器培养灵敏度的提高,报阳时间较以往略有提前,从本院的检查中,一般 3~4 d 有菌血培养即报警,最佳上机鉴定时间应该在转种平板后 48~72 h 左右,否则可能由于细菌或者仪器的原因导致鉴定失败,可能遗漏而造成生物安全隐患。从快速鉴定及生物安全性角度出发,实验室应该配备快速检测血清备用,以提高检测时效性,做好安全防护。由于布鲁氏菌生命力顽强且侵袭性强,可通过皮肤、呼吸道和消化道进入人体而致病^[16]。病例中唯一一位声称从未接触过生羊肉的患者,感染途径未明确,感染菌量多少也因细菌特殊性没有相关标准。

4 结 论

作为实验室人员应加强防控知识培训,提高对布鲁氏菌感染的判断、防控能力,针对疑似布鲁氏病患者,严格做好防护,防止实验室人员感染。医院也应完善相关生物安全措施,打造符合规范要求的实验室环境,为工作人员营造安全、放心的标准实验室。

参考文献

- [1] 冯尚捷,田玉山. 2006—2011 年宁夏吴忠市人间布鲁氏菌病疫情分析[J]. 宁夏医学杂志,2014,36(6):559-560.
- [2] 邱宇鹤,王锦,何淑云. 人布鲁氏菌病的流行、检测与防治研究进展[J]. 实用检验医师杂志,2015,7(3):187-188.
- [3] 罗永钊,叶杰英,陈安明. CRP、IL-6 和 PCT 联合检测在血流感染中的诊断价值分析[J/CD]. 临床检验杂志(电子版),2019,8(1):23-25.
- [4] 詹忠明,曹敏,汪红,等. 降钙素原及白介素 6 测定在急性

扁桃腺炎合并脓毒症患儿中的诊断价值分析[J]. 医学理论与实践,2019,32(2):268-270.

- [5] 陈丹,柳晓琳,刘孝刚,等. 布鲁氏菌病流行趋势及其防治措施的研究进展[J]. 中国地方病防治杂志,2011,26(1):26-28.
- [6] 蔡全民,王勇,吕斌,等. 一起布鲁氏菌病聚集性疫情调查与分析[J]. 现代预防医学,2014,41(1):164-165.
- [7] 张正东,张洁,邓思梦,等. 2016—2017 年自贡市布鲁氏菌疫情分析[J]. 预防医学情报杂志,2018,34(8):1058-1061.
- [8] 王萍,余明杰,潘军峰,等. CRP 与 PCT 测定对新生儿细菌感染的诊断价值及指导合理使用抗菌药物的意义[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(2):261-264.
- [9] 李智红,王芳蕊,韩克元,等. 布鲁氏菌病研究进展[J]. 上海畜牧兽医通讯,2013,20(5):14-15.
- [10] 孙浩,陈树霞,江浩军,等. 淮南市布鲁氏菌病血清学调查分析[J]. 中国动物保健,2015,17(8):61-63.
- [11] 赵娜,赵赤鸿,荣蓉,等. 布鲁氏菌病血清学 Brucellacapt 和 iELISA 检测方法的比较[J]. 中国人兽共患病学报,2014,30(10):1045-1047.
- [12] 多里坤·努尔沙发,米吉提·莫合他汗,阿曼古力·马木提. 比较不同方法对新疆部分地区家畜布鲁氏病菌种鉴定[J]. 大家健康,2015,9(13):17-18.
- [13] MANTUR B G, MULIMANI M S, BIDARI L H, et al. Bacteremia is as unpredictable as clinical manifestations in human brucellosis[J]. Int J Infect Dis, 2008, 12(3):303-307.
- [14] AL DAHOUK S, SPRAGUE L D, NEUBAUER H. New developments in the diagnostic procedures for zoonotic brucellosis in humans[J]. Rev Sci Tech, 2013, 32(1):177-188.
- [15] 周庭银. 临床微生物诊断与图解[M]. 2 版. 上海:上海科学技术出版社,2007:60-61.
- [16] 左真,黄余. 职业性布鲁氏菌病流行病学及临床特征分析[J]. 中国病原生物学杂志,2018,13(1):83-101.

(收稿日期:2019-10-18 修回日期:2020-01-11)

(上接第 682 页)

- liver fibrosis in hepatitis C virus patients[J]. Clin Lab, 2016,62(7):1329-1337.
- [16] PIROLA C J, GIANOTTI T F, CASTANO G O, et al. Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease: from serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis[J]. Gut, 2015, 64(5):800-812.
- [17] WU K, YE C, LIN L, et al. Inhibiting miR-21 attenuates experimental hepatic fibrosis by suppressing both ERK1 pathway in HSC and hepatocyte EMT [J]. Clin Sci

(Lond), 2016, 130(16):1469-1480.

- [18] YU F, ZHENG J, MAO Y, et al. Long non-coding RNA growth arrest-specific transcript 5 (GAS5) inhibits liver fibrogenesis through a mechanism of competing endogenous RNA[J]. J Biol Chem, 2015, 290(47):28286-28298.
- [19] JOERI L, PIETER JP, STEFAAN V, et al. Circulating ECV-associated miRNAs as potential clinical biomarkers in early stage HBV and HCV induced liver fibrosis[J]. Front Pharmacol, 2017, 8(1):56.

(收稿日期:2019-08-12 修回日期:2020-01-05)