

• 论 著 •

miR-125b-5p、miR-122-3p 的表达水平对 乙型病毒性肝炎治疗效果的预测*

张省委, 林 博[△], 韩 冉, 张万宇

北京中医药大学东方医院检验科, 北京 100078

摘要:目的 研究 miR-125b-5p、miR-122-3p 的表达水平与乙型病毒性肝炎患者肝功能、免疫功能的关系及对治疗效果的预测价值。方法 该研究采取前瞻性研究, 选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月在该院进行治疗的乙型病毒性肝炎患者 120 例为病例组, 另选取同期 120 例体检健康者作为对照组。根据治疗效果分为有效组和无效组, 比较病例组与对照组、有效组和无效组的肝功能、免疫功能以及 miR-125b-5p、miR-122-3p 水平的差异, 探讨 miR-125b-5p、miR-122-3p 与肝功能、免疫功能的相关性及对治疗效果的预测价值。结果 病例组的 miR-125b-5p、miR-122-3p、总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 G(IgG)水平显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 无效组的 miR-125b-5p、miR-122-3p、HBV DNA、TBIL、ALT、AST 水平显著高于有效组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、IgA、IgM、IgG 水平显著低于有效组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 通过相关性分析, miR-125b-5p、miR-122-3p 与 TBIL、ALT、AST、HBV DNA 呈正相关, 与 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、IgA、IgM、IgG 呈负相关; miR-125b-5p、miR-122-3p 两指标联合检测对于无效患者的预测值显著高于单独检测。miR-125b-5p、miR-122-3p 检测用于评价乙型病毒性肝炎治疗效果的临界值分别为 2.41、2.55 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)。结论 miR-125b-5p、miR-122-3p 的表达水平与乙型病毒性肝炎患者肝功能、免疫功能呈显著的相关性, miR-125b-5p、miR-122-3p 对于乙型病毒性肝炎的治疗效果具有显著的预测价值。

关键词: 乙型病毒性肝炎; miR-125b-5p; miR-122-3p; 肝功能; 免疫功能

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.17.009

中图法分类号: R512.62

文章编号: 1673-4130(2022)17-2090-05

文献标志码: A

Prediction of therapeutic effect of miR-125b-5p and miR-122-3p on viral hepatitis type B*

ZHANG Shengwei, LIN Bo[△], HAN Ran, ZHANG Wanyu

Department of Clinical Laboratory, Dongfang Hospital, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Abstract: **Objective** To study the relationships between the expression levels of miR-125b-5p, miR-122-3p and liver function, immune function in patients with viral hepatitis type B and the predictive value for therapeutic effect. **Methods** This study was a prospective study. A total of 120 cases of viral hepatitis type B treated in the hospital from January 2019 to January 2021 were selected as the case group, and another 120 healthy people who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. According to the treatment effect, they were divided into effective group and ineffective group. The differences of liver function, immune function and miR-125b-5p and miR-122-3p levels between the case group and the control group, the effective group and the ineffective group were compared, and the correlations between the levels of miR-125b-5p, miR-122-3p and liver function, immune function, and predictive value of the above two indicators for the treatment effect were explored. **Results** The levels of miR-125b-5p, miR-122-3p, total bilirubin (TBIL), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in the case group were significantly higher than those in control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$, immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin M (IgM), and immunoglobulin G (IgG) in the case group were significantly lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of miR-125b-5p, miR-122-3p, HBV DNA, TBIL,

* 基金项目: 北京中医药大学基本科研业务基金资助项目(2019-JYB-JS-110)。

作者简介: 张省委, 男, 主管技师, 主要从事临床微生物免疫检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: lin5181998@sina.com。

ALT and AST in the ineffective group were higher than those in the effective group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$), and the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$, IgA, IgM and IgG were lower than those in the effective group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that miR-125b-5p and miR-122-3p positively correlated with TBIL, ALT, AST and HBV DNA, and negatively correlated with $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$, IgA, IgM and IgG. The predictive value of combined detection of miR-125b-5p and miR-122-3p for ineffective patients was significantly higher than that of single detection. The cut off values of miR-125b-5p and miR-122-3p for evaluating the therapeutic effect for viral hepatitis type B were 2.41 and $2.55(2^{-\Delta\Delta Ct})$ respectively. **Conclusion** The expression levels of miR-125b-5p and miR-122-3p significantly correlated with liver function and immune function in patients with viral hepatitis type B, miR-125b-5p and miR-122-3p have significant predictive value for the therapeutic effect for hepatitis type B.

Key words: viral hepatitis type B; miR-125b-5p; miR-122-3p; liver function; immune function

慢性乙型肝炎(HBV)是临床常见的传染病之一,随着疾病的进一步进展,可逐步发展为肝硬化、肝癌以及终末期肝病^[1]。目前,临床通过对慢性 HBV 患者的抗病毒治疗,可显著降低疾病的进展。常见的抗病毒治疗药物主要包括干扰素以及核苷酸类似物,临床研究发现,通过对慢性 HBV 患者采取干扰素治疗,可获得较高的乙型肝炎 E 抗原(HBeAg)以及乙型肝炎表面抗原(HBsAg)血清转换率^[2],但是具有较高的不良反应,同时其较高的价格导致患者的依存性较低^[3]。微小核苷酸主要存在于真核细胞生物以及病毒中。有研究报道显示,miR-125b-5p、miR-122-3p 不仅对于乙型肝炎的诊断具有积极意义,同时在一定程度上对 HBV 的耐药性判断具有一定价值^[3]。本文主要通过研究 miR-125b-5p、miR-122-3p 的表达水平,来探讨其与 HBV 患者肝功能、免疫函数的关系,同时对治疗效果进行预测分析,为临床诊断以及治疗效果监测提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本文采取前瞻性研究,选择 2019 年 1 月至 2021 年 1 月在本院进行 HBV 治疗的 120 例患者为病例组,其中男 66 例,女 54 例;年龄 39~59 岁,平均 (44.72 ± 2.37) 岁,病程 2~4 年,平均 (3.01 ± 0.22) 年;平均体质指数(BMI)为 (24.11 ± 2.09) kg/m²。HBV 的诊断参考《慢性乙型肝炎诊断标准(2015 年版)》^[4]中对病毒性肝炎的诊断标准。纳入标准:(1)满足上述诊断者;(2)入组前 2 周末使用抗病毒或免疫抑制剂。排除标准:(1)对本研究药物过敏患者;(2)哺乳期或妊娠期妇女;(3)自身免疫性疾病患者;(4)精神障碍患者;(5)严重的心、脑、肾功能障碍患者;(6)恶性肿瘤患者。另选取同期体检健康者 120 例作为对照组,其中男 60 例,女 60 例,年龄 38~57 岁,平均 (44.82 ± 1.89) 岁;平均 BMI 为 (24.01 ± 1.99) kg/m²,排除标准:(1)HBV 阳性指标者;(2)哺乳期或妊娠期妇女;(3)自身免疫性疾病;(4)精神障碍患者;(5)严重的心、脑、肾功能障碍患者;(6)恶性

肿瘤患者。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患者均签署知情同意书,并经本院医学伦理委员会论证通过。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均采取富马酸替诺福韦二吡呋酯片(成都倍特药业股份有限公司,国药准字:H20163436,每日 1 次,每次 300 mg)联合恩替卡韦(安徽贝克生物制药有限公司,国药准字 H20100019;每日 1 次,每次 0.25 mg)治疗,共治疗 6 个月。治疗结束后每 3 个月对患者进行定期随访,随访结束日期为 2021 年 11 月 1 日。随访指标包括肝功能检测、HBV-DNA、HBsAg 和乙型肝炎表面抗体(HBsAb)的检测,根据结果统计术后 HBV 复发率。患者的治疗效果评价标准:治疗后患者的肝功能指标恢复正常状态,HBV-DNA 含量下降到 $<1\ 000$ copy/mL 则为显效;治疗后患者的肝功能指标明显恢复,HBV-DNA 含量较治疗前降低值 $>2\ 000$ copy/mL 则为有效;治疗后患者的肝功能指标无显著变化,与治疗前相比,HBV-DNA 含量降低值 $<2\ 000$ copy/mL 则为无效。本研究中以 120 例 HBV 治疗患者中显效以及有效作为治疗有效组,以无效作为治疗无效组^[5]。

1.2.2 miR-125b-5p、miR-122-3p 检测 分别于治疗前以及治疗 6 个月后进行静脉采血 4 mL,3 500 r/min 离心 15 min 后分离血清,以 Trizol 试剂(TIANGEN,中国)进行总 RNA 提取,采用 7500 实时荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)进行扩增,miR-125b-5p 上游引物:5'-TTA TTG GGT GTT GTA TT-3',miR-125b-5p 下游引物:5'-TTG TAG GGT TTG AGG TAT TT-3',miR-122-3p 上游引物:5'-GTA TTG GAT ATG ATT GAT TAT G-3',miR-122-3p 下游引物:5'-TAG TGT AGG GTT TGA GG-3',以 U6 作为内参基因,U6 上游引物,5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3',下游引物 5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3',引物由北京擎科生物科技有限公司合成。反应条件设定为 95 ℃下 5 min,

95 ℃下 40 s,60 ℃下 20 s,72 ℃下 15 s,共计完成 40 个循环。使用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算 miR-125b-5p、miR-122-3p 水平, ΔC_t =各组目的基因 C_t 值-一组内相应内参的 C_t 值, $\Delta\Delta C_t$ =实验 ΔC_t -对照 ΔC_t 。

1.2.3 肝功能检测 采集所有患者静脉血 4 mL,3 500 r/min 离心 15 min 后分离血清,采用全自动生化分析仪 combas701 检测肝功能丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和总胆红素(TBIL)水平。ALT、AST 和 AST 检测试剂盒购于南京 Boxbio 生物科技有限公司,所有操作均按照说明书严格操作。

1.2.4 免疫指标检测 使用流式细胞仪(FACSCalibur)对两组患者的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平进行检测;使用全自动免疫分析仪 combas801 对两组患者的 IgA、IgM、IgG 进行检测。 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 抗体购于赛默飞世尔公司;IgA、IgM、IgG 检测试剂盒购于南京 Boxbio 生物科技有限公司,所有操作均按照说明书严格操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件包进行统计学分析,所有计量资料均为正态分布,计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数数据采用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用 Spearman 相关性分析,对 miR-125b-5p、miR-122-3p 与 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比值、IgA、IgM、IgG 之间的相关性进行分析。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-125b-5p、miR-122-3p 评价 HBV 的治疗效果,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病例组与对照组的 miR-125b-5p、miR-122-3p 水平比较 病例组 miR-125b-5p、miR-122-3p 水平均

显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 病例组与对照组 miR-125b-5p、miR-122-3p 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-125b-5p($2^{-\Delta\Delta C_t}$)	miR-122-3p($2^{-\Delta\Delta C_t}$)
病例组	120	2.21±0.95	2.33±0.33
对照组	120	0.60±0.06	0.37±0.17
<i>t</i>		18.528	57.839
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.2 病例组与对照组的肝功能比较 病例组 TBIL、ALT、AST 均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 病例组与对照组的免疫功能比较 病例组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、IgA、IgM、IgG 均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 不同治疗效果的 miR-125b-5p、miR-122-3p、HBV DNA 水平比较 经过富马酸替诺福韦二吡呋酯片联合恩替卡韦治疗后,无效组的 miR-125b-5p、miR-122-3p、HBV DNA 水平均显著高于有效组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 2 病例组与对照组的肝功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TBIL(μ mol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
病例组	120	23.21±1.77	68.10±1.77	63.76±1.17
对照组	120	15.26±1.55	35.46±0.98	35.98±1.01
<i>t</i>		37.015	176.727	196.886
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

表 3 病例组与对照组的免疫功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	$CD3^+$ (%)	$CD4^+$ (%)	$CD8^+$ (%)	$CD4^+/CD8^+$	IgA(mg/L)	IgM(mg/L)	IgG(g/L)
病例组	120	49.45±1.66	24.59±1.67	22.8±2.28	1.02±0.11	1.44±0.52	1.09±0.23	8.26±1.76
对照组	120	71.35±2.57	41.15±2.34	29.36±1.54	1.75±0.32	1.72±0.12	1.49±0.29	18.09±2.76
<i>t</i>		78.412	63.102	26.118	23.633	5.747	11.838	32.896
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 4 不同治疗效果患者的 miR-125b-5p、miR-122-3p、HBV DNA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-125b-5p		miR-122-3p		HBV DNA(copy/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
无效组	29	3.21±1.95	2.33±0.11	3.33±1.33	2.53±0.45	4.21±1.77	3.09±1.01
有效组	91	3.60±1.96	2.17±0.62	3.37±1.57	2.27±0.78	4.10±1.77	0.87±0.12
<i>t</i>		0.937	2.349	0.135	2.224	0.291	11.810
<i>P</i>		0.351	<0.05	0.893	<0.05	0.771	<0.05

2.5 不同治疗效果患者的肝功能比较 富马酸替诺福韦二吡呋酯片联合恩替卡韦治疗后,无效组患者的TBIL、ALT、AST 显著高于有效组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 不同治疗效果患者的肝功能比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	ALT(U/L)	AST(U/L)
无效组	29	27.21 $\pm$ 2.9	75.44 $\pm$ 2.28	75.61 $\pm$ 2.53
有效组	91	20.57 $\pm$ 2.09	62.35 $\pm$ 1.77	56.26 $\pm$ 2.04
<i>t</i>		4.541	6.685	20.051
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.6 不同治疗效果患者的免疫功能比较 富马酸替诺福韦二吡呋酯片联合恩替卡韦治疗后,无效组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgA、IgM、IgG 显

著低于有效组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 6。

2.7 相关性分析 通过对病例组 miR-125b-5p、miR-122-3p 与肝功能、免疫功能相关性分析,发现 miR-125b-5p、miR-122-3p 与 TBIL、ALT、AST、HBV DNA 呈正相关,与 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgA、IgM、IgG 呈负相关,见表 7。

2.8 miR-125b-5p、miR-122-3p 两指标联合检测价值分析 miR-125b-5p、miR-122-3p 对于患者治疗无效预测的特异度显著高于单独检测,且经 ROC 曲线分析,两指标联合检测对于无效患者的预测 ROC 曲线下面积显著高于单独检测,且 miR-125b-5p、miR-122-3p 最佳临界值分别为 2.41,2.55($2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$)。见表 8 和图 1。

表 6 不同效果患者的免疫功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IgA(mg/L)	IgM(mg/L)	IgG(g/L)
无效组	29	40.74 $\pm$ 2.24	20.80 $\pm$ 2.91	19.47 $\pm$ 2.45	0.91 $\pm$ 0.04	1.01 $\pm$ 0.22	0.92 $\pm$ 0.06	6.05 $\pm$ 2.44
有效组	91	57.17 $\pm$ 2.93	25.80 $\pm$ 1.88	23.86 $\pm$ 2.22	1.56 $\pm$ 0.11	1.57 $\pm$ 0.32	1.15 $\pm$ 0.09	8.96 $\pm$ 2.64
<i>t</i>		31.775	8.693	8.591	47.389	10.594	15.754	5.481
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 7 相关性分析

指标		TBIL	ALT	AST	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IgA	IgM	IgG	HBV DNA
miR-125b-5p	<i>r</i>	0.649	0.621	0.988	-0.721	-0.977	-0.868	-0.643	-0.959	-0.649	-0.621	0.356
	<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
miR-122-3p	<i>r</i>	0.963	0.797	0.926	-0.867	-0.757	-0.989	-0.916	-0.834	-0.678	-0.716	0.545
	<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 8 miR-125b-5p、miR-122-3p 两指标联合检测价值分析

项目	准确率 (%)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	标准误	AUC	AUC (95%CI)	<i>P</i>
miR-125b-5p	56.67	86.21	63.24	34.25	91.49	11.231	0.775	0.520~0.872	<0.05
miR-122-3p	52.50	82.76	61.90	31.58	88.64	9.252	0.603	0.600~0.746	<0.05
联合检测	90.00	75.86	79.63	81.48	92.47	9.665	0.822	0.230~0.974	<0.05

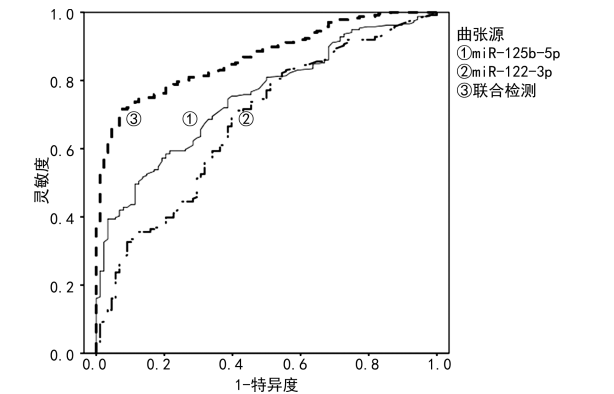


图 1 ROC 曲线分析

3 讨论

人体感染 HBV 后,microRNA 可受到损伤,分解后进入血液循环,其形态较为稳定^[6]。有研究显示,microRNA 参与了肝细胞的炎症反应以及氧化应激反应过程,因此检测 HBV 患者的 microRNA,对于探索疾病进展以及治疗效果具有积极的意义^[7]。

在本研究中,通过对 HBV 患者的 miR-125b-5p、miR-122-3p 水平分析,发现 HBV 患者体内 miR-125b-5p、miR-122-3p 水平高于健康人群,且随着 HBV 患者治疗效果的好转呈现下降趋势。miR-122-3p 主要来源于人体的 18 号染色体。研究证明^[8],

miR-122-3p 在 HBV 感染过程中发挥重要的作用,在 huh7 肝细胞中 miR-122-3p 表达呈现上升趋势,同时 miR-122-3p 与 HBV 的复制相关^[8]。有研究发现,miR-122-3p 可与 HBV RNA 非编码区的 59 号位点相结合,进一步促进病毒的复制^[9]。miR-122-3p 还可以增加 HBV 的稳定性,在一定程度上促进疾病的进展。罗丹等^[10]通过对 HBV 患者的疾病进展进行研究,发现患者的疾病进展与 miR-122-3p 呈现显著的相关性,与本研究结果一致。

miR-125b-5p 可通过抑制肝细胞内病毒的复制能力来降低病毒的感染作用^[11],而随着患者肝细胞的损伤,细胞内的 miR-125b-5p 释放到血清中,呈现随疾病进展逐渐上升的趋势。有学者在对 HBV 感染患者的疾病进展研究中发现,随着肝硬化程度恶化,细胞内的 miR-125b-5p 水平显著下降,外周血中的 miR-125b-5p 呈上升趋势^[12],与本研究结果一致。同时也有研究指出,miR-125b-5p 还可抑制机体的 wnt 信号通路,进一步降低局部病灶部位的炎症反应以及氧化应激反应,在一定程度上降低 HBV 疾病的进展^[8,13-14]。在对患者的肝功能以及免疫功能的分析中,患者的 miR-125b-5p、miR-122-3p 与机体的肝功能以及免疫功能相关,验证了 miR-125b-5p、miR-122-3p 对于机体的炎症反应以及氧化应激反应的预测。

此外,本文分析了患者的 miR-125b-5p、miR-122-3p 两指标联合检测的效能,发现联合检测的特异度优于单独检测,两指标联合检测 ROC 曲线下面积显著高于单独检测,且获得 miR-125b-5p、miR-122-3p 最佳临界值,可在一定程度上对治疗效果进行分析,及早对治疗效果进行预测。

综上所述,miR-125b-5p、miR-122-3p 的表达水平与 HBV 患者肝功能、免疫功能显著相关,miR-125b-5p、miR-122-3p 对 HBV 的治疗效果具有预测价值。但是本研究还存在一定的局限性,由于纳入的样本量较小,还需在后期临床研究中进行验证。

参考文献

[1] 荆晓晴,姚丽,谢妍,等.乙型肝炎病毒携带者外周血单核细胞 miR-122 表达与病毒增殖的关系研究[J]. 病毒学报,2019,35(6):895-899.

[2] 张慢慢,纪龙,郭永高,等.乙型肝炎病毒感染相关慢加急性肝功能衰竭患者血清 miR-122 的表达水平[J]. 中华医

院感染学杂志,2019,29(22):3409-3414.

[3] 吕金明,李燕,苏凤君. miRNA-122 联合肿瘤标志物在慢性乙型肝炎病毒感染肝硬化及早期肝癌诊断中的价值[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(19):2922-2926.

[4] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎诊断标准(2015 年版)[J]. 中西医结合肝病杂志,2015,25(6):384-386.

[5] 李雪,王悦,张扬,等. 乙型病毒性肝炎患者血浆中 miR-122 及 miR-155 动态表达及意义[J]. 安徽医科大学学报,2020,55(3):447-450.

[6] 左铎,罗艺,郭华,等. 联合检测血清 miR-125b 和 AFP 对原发性肝细胞癌的诊断价值[J]. 中国肿瘤临床,2014,41(10):662-666.

[7] LI X, GUO Y, WANG X, et al. Clinical significance of serum miR-487b in HBV-related hepatocellular carcinoma and its potential mechanism[J]. Infect Dis, 2021, 53(7): 546-554.

[8] HE G, DING J, ZHANG Y, et al. microRNA-21: a key modulator in oncogenic viral infections[J]. RNA Biol, 2021, 18(5): 809-817.

[9] CHANGAIZ K, SHAHBAZ K, NIZAM U M, et al. Frequency of hepatitis B and C in patients attending oral and maxillofacial surgery department for dental extraction at Sandeman Provincial Hospital Quetta[J]. IJS, 2021, 4(1): e49.

[10] 罗丹,李华东. miR-125b-5p 在乙型肝炎相关肝病患者血清中的表达及临床意义[J]. 中国医师杂志,2019,21(8): 1168-1172.

[11] LI W, YU X L, CHEN X L, et al. HBV induces liver fibrosis via the TGF-beta 1/miR-21-5p pathway[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(2): 169.

[12] HUANG J H, HAN T T, LI L X, et al. Host microRNAs regulate expression of hepatitis B virus genes during transmission from patients' sperm to embryo[J]. Reprod Toxicol, 2021, 100: 1-6.

[13] LIN S, LIN M, MA H, et al. Identification of miR-4793-3p as a potential biomarker for bacterial infection in patients with hepatitis B virus-related liver cirrhosis: a pilot study[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(2): 120.

[14] LI Z, MA L, DI L, et al. MicroRNA-1271-5p alleviates the malignant development of hepatitis B virus-mediated liver cancer via binding to AQP5[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(5): 386.