

• 论 著 •

乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者外周血 miR-200a、miR-451a 水平及临床意义*

朱 江,李海渊,董海英

河北省秦皇岛市第二医院,河北秦皇岛 066600

摘 要:**目的** 探讨乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者外周血 miR-200a、miR-451a 水平及临床意义。**方法** 选取该院 2017 年 7 月至 2021 年 3 月收治的 60 例 HBV-ACLF 患者作为观察组,另选取同期收治的 60 例慢性乙型肝炎(CHB)患者作为对照组。比较两组外周血 miR-200a、miR-451a 水平及相关生化指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、清蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、乙型肝炎病毒 DNA(HBV-DNA)]水平。分析外周血 miR-200a、miR-451a 水平与相关生化指标的相关性。评价外周血 miR-200a、miR-451a 水平对 HBV-ACLF 的诊断价值。比较不同预后 HBV-ACLF 患者外周血 miR-200a、miR-451a 水平,分析外周血 miR-200a、miR-451a 水平与 HBV-ACLF 患者预后的关系。**结果** 观察组外周血 miR-200a 水平高于对照组,miR-451a 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组 ALT、AST、TBIL 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组 ALB、HDL-C、LDL-C、TC、TG 及 HBV-DNA 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。Pearson 相关性分析可知,HBV-ACLF 患者外周血 miR-200a 水平与 ALT、AST、TBIL 水平呈正相关($r=0.597、0.598、0.584, P<0.05$),miR-451a 与 ALT、AST、TBIL 水平呈负相关($r=-0.607、-0.613、-0.592, P<0.05$),HBV-ACLF 患者外周血 miR-200a、miR-451a 水平与 ALB、HDL-C、LDL-C、TC、TG 及 HBV-DNA 均无相关性($P>0.05$)。绘制 ROC 曲线,结果显示,外周血 miR-200a、miR-451a 水平联合诊断 HBV-ACLF 的曲线下面积(AUC)为 0.925,较两项指标单独检测的诊断效能更高。HBV-ACLF 患者 1 个月内死亡 15 例,生存 45 例;死亡患者外周血 miR-200a 水平高于生存患者,miR-451a 水平低于生存患者,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic 回归分析,外周血 miR-200a、miR-451a 水平均为 HBV-ACLF 患者死亡的独立影响因素($P<0.05$),miR-200a 水平越高、miR-451a 越低,患者死亡风险越大($P<0.05$)。**结论** HBV-ACLF 患者外周血 miR-200a 水平上调,miR-451a 水平下调,且二者水平与肝功能及预后有关,可为临床诊断及预后评估提供参考。

关键词:乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭; 慢性乙型肝炎; miR-200a; miR-451a; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.13.019 **中图法分类号:**R446.11

文章编号:1673-4130(2022)13-1628-05 **文献标志码:**A

levels of miR-200a and miR-451a in peripheral blood of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure and its clinical significance*

ZHU Jiang, LI Haiyuan, DONG Haiying

The Second Hospital of Qinhuangdao City, Qinhuangdao, Hebei 066600, China

Abstract: Objective To explore the levels and clinical significance of miR-200a and miR-451a in peripheral blood of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF). **Methods** A total of 60 HBV-ACLF patients admitted to the hospital from July 2017 to March 2021 were enrolled as the observation group, and 60 patients with chronic hepatitis B (CHB) admitted during the same period were enrolled as the control group. The levels of miR-200a and miR-451a in peripheral blood and related biochemical indicators [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), albumin (ALB), total bilirubin (TBIL), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), cholesterol (TC), triglycerides (TG), hepatitis B virus (HBV)-DNA] were compared between the two groups. The correlations between the levels of miR-200a and miR-451a in peripheral blood and related biochemical indicators were analyzed. The diagnostic value of peripheral blood miR-200a and miR-451a levels for HBV-

* 基金项目:秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(201902A150)。

作者简介:朱江,男,主治医师,主要从事临床消化系统疾病的相关研究。

ACLF were evaluated. The levels of miR-200a and miR-451a in peripheral blood of HBV-ACLF patients with different prognosis were compared, and the relationship between peripheral blood miR-200a and miR-451a and the prognosis of HBV-ACLF patients was analyzed. **Results** The level of miR-200a in peripheral blood of the observation group was higher than that of the control group, and the level of miR-451a was lower than that of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of ALT, AST and TBIL in the observation group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistical difference in the levels of ALB, HDL-C, LDL-C, TC, TG and HBV-DNA between the two groups ($P > 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of miR-200a in peripheral blood of HBV-ACLF patients were positively correlated with the levels of ALT, AST and TBIL ($r = 0.597, 0.598, 0.584, P < 0.05$), and miR-451a was negatively correlated with the levels of ALT, AST and TBIL ($r = -0.607, -0.613, -0.592, P < 0.05$), and the levels of miR-200a and miR-451a in peripheral blood of patients with HBV-ACLF were not correlated with ALB, HDL-C, LDL-C, TC, TG and HBV-DNA ($P > 0.05$). The ROC curve was drawn, and the results showed that the AUC of the combination of miR-200a and miR-451a levels in peripheral blood for diagnosing HBV-ACLF was 0.925, which was higher than the diagnostic efficiency of the two indicators alone. Fifteen HBV-ACLF patients died within 1 month, and 45 survived; the peripheral blood miR-200a level of the dead patients was higher than that of the surviving patients, and the level of miR-451a was lower than that of the surviving patients, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); Logistic regression analysis showed that the levels of miR-200a and miR-451a in peripheral blood were independent influencing factors of death in HBV-ACLF patients ($P < 0.05$), the higher the level of miR-200a and the lower the level of miR-451a, the higher the risk of death ($P < 0.05$). **Conclusion**

The level of miR-200a in peripheral blood of HBV-ACLF patients was up-regulated, and the level of miR-451a was down-regulated, and the two levels were related to liver function and prognosis, which can provide reference for clinical diagnosis and prognosis evaluation.

Key words: hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure; chronic hepatitis B; miR-200a; miR-451a; prognosis

慢加急性肝衰竭(ACLF)作为一种严重肝脏损伤,临床主要表现为凝血功能障碍与黄疸,并伴有腹水、肝性脑病等并发症,发病急骤,病死率较高^[1-3]。ACLF 病理基础可能是肝硬化,也可能是无肝硬化的慢性肝病,我国 ACLF 最常见病因为乙型肝炎病毒(HBV)感染,被称为乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)^[4-5]。HBV-ACLF 预后较差,调查显示其 28 d 病死率为其他慢性肝病的 15 倍^[6],因此迫切需要筛选出生物学标志物用于诊断 HBV-ACLF 及评估 HBV-ACLF 患者预后,为治疗方案制订提供依据。循环中微小 RNA(miRNA)可在血清中稳定存在,不仅可作为多种疾病的诊断标志物,还可作为疾病预后评估的新指标、治疗的新靶标^[7-8]。目前,已有相关研究指出,miR-200a、miR-451a 在 HBV-ACLF 患者血清中水平异常^[9-10],但未对 HBV-ACLF 患者 miR-200a、miR-451a 水平改变的临床意义进行更加深入的探讨。基于此,本研究检测了 HBV-ACLF 患者外周血 miR-200a、miR-451a 水平,并进一步探讨了其临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2017 年 7 月至 2021 年 3 月收治的 60 例 HBV-ACLF 患者作为观察组,男 34 例、女 26 例,年龄 45~78 岁、平均(61.54±8.25)岁。

另选取同期本院收治的 60 例慢性乙型肝炎(CHB)患者作为对照组,男 31 例、女 29 例,年龄 44~76 岁、平均(31.15±9.26)岁。两组年龄、性别等资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审核批准,伦理批号:QEYLL(医)2019001001。患者及其家属均对本研究知情同意。纳入标准:CHB 的诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015 最新版)》中相关诊断标准^[11];HBV-ACLF 的诊断符合《肝衰竭诊治指南(2018 年版)》中相关诊断标准^[12],并自愿签署同意书。排除标准:患其他病毒性肝炎;伴有结缔组织疾病;合并恶性肿瘤;既往有酒精性肝病、自身免疫性肝病;纳入研究前 3 个月内接受了糖皮质激素治疗。根据 1 个月的短期预后情况又将观察组的 HBV-ACLF 患者分为死亡组(15 例)和生存组(45 例)。

1.2 方法 纳入研究的患者均于入院第 2 天清晨空腹状态下采集 2 管 5 mL 静脉血。一管于 4℃ 环境下,以 3 000 r/min 离心处理 15 min,分离血清,置于-80℃ 储存待检,采用日本 AU2700 型全自动生化分析仪测定丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、清蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平,以实时

荧光定量 PCR 测定 HBV-DNA 水平。另一管室温下静置 30 min 后,以 1 500 r/min 离心处理 20 min,分离血清,置于-80 ℃下待检;采用 Trizol 提取外周血总 RNA,以紫外分光光度计检测总 RNA 浓度及纯度,反转录获得 cDNA,置于-20 ℃环境下保存备用,采用实时荧光定量 PCR 检测外周血 miR-200a、miR-451a 水平,引物由广州锐博生物工程有限公司合成,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法对外周血 miR-200a、miR-451a 的相对水平进行定量分析。

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS21.0 软件处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关进行相关性分析;采用 Logistic 回归进行影响因素分析;预测价值分析采用受试者工作特征(ROC)曲线,获取曲线下面积(AUC)、置信区间、灵敏度、特异度及截断值,对两项指标联合检测实施 Logistic 二元回归拟合,返回预测概率 Logit(P),将其作为独立检验变量。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组外周血 miR-200a、miR-451a 水平比较 观察组外周血 miR-200a 水平高于对照组,miR-451a 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组相关生化指标水平比较 观察组 ALT、AST、TBIL 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组 ALB、HDL-C、LDL-C、TC、TG 及 HBV-DNA 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 两组外周血 miR-200a、miR-451a 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	miR-200a	miR-451a
观察组	60	2.38±1.15	3.15±0.66
对照组	60	0.86±0.41	5.23±1.27
<i>t</i>		9.644	11.257
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 外周血 miR-200a、miR-451a 水平与相关生化指标的相关性分析 Pearson 相关性分析表明,HBV-ACLF 患者外周血 miR-200a 水平与 ALT、AST、TBIL 水平呈正相关($r=0.597、0.598、0.584,P<0.05$),miR-451a 与 ALT、AST、TBIL 水平呈负相关关系($r=-0.607、-0.613、-0.592,P<0.05$)。HBV-ACLF 患者外周血 miR-200a、miR-451a 水平与 ALB、HDL-C、LDL-C、TC、TG 及 HBV-DNA 均无相关性($P>0.05$)。见表 3。

表 2 两组相关生化指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	TBIL(μ mol/L)
观察组	60	60.41±20.38	58.41±10.25	35.49±5.62	360.49±59.27
对照组	60	34.64±13.23	30.29±14.83	36.41±8.09	302.94±45.96
<i>t</i>		8.215	12.083	0.723	5.944
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.471	<0.001

组别	<i>n</i>	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HBV-DNA(lg copy/mL)
观察组	60	1.65±0.32	3.33±0.35	3.50±0.57	1.59±0.57	5.37±0.77
对照组	60	1.69±0.27	3.35±0.59	3.54±0.60	1.81±0.69	5.27±0.64
<i>t</i>		0.740	0.226	0.374	1.904	0.774
<i>P</i>		0.461	0.822	0.709	0.059	0.441

表 3 外周血 miR-200a、miR-451a 水平与相关生化指标相关性分析

指标	ALT	AST	ALB	TBIL	HDL-C	LDL-C	TC	TG	HBV-DNA
miR-200a									
<i>r</i>	0.597	0.598	0.114	0.584	0.135	0.147	0.133	0.187	0.150
<i>P</i>	<0.001	<0.001	>0.05	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
miR-451a									
<i>r</i>	-0.607	-0.613	0.120	-0.592	0.141	0.132	0.130	0.125	0.146
<i>P</i>	<0.001	<0.001	>0.05	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.4 外周血 miR-200a、miR-451a 水平对 HBV-ACLF 的诊断价值 以观察组作为阳性样本,对照组

作为阴性样本,绘制 ROC 曲线,结果显示,外周血 miR-200a、miR-451a 水平用于诊断 HBV-ACLF 的

AUC 分别为 0.832、0.777,将 miR-200a、miR-451a 经 Logistic 回归模型拟合生成联合预测因子,列出联合预测因子取不同值时对应的灵敏度、特异度和预测准确率,取约登指数为最大值时联合预测因子所对应的数值作为最佳截断值,AUC 为 0.925,较各检测指标单独诊断的效能更高。见表 4、图 1。

表 4 外周血 miR-200a、miR-451a 水平单独及联合诊断对 HBV-ACLF 的诊断效能			
指标	AUC	95%CI	P
miR-200a	0.832	0.757~0.907	<0.001
miR-451a	0.777	0.690~0.864	<0.001
联合诊断	0.925	0.882~0.968	<0.001

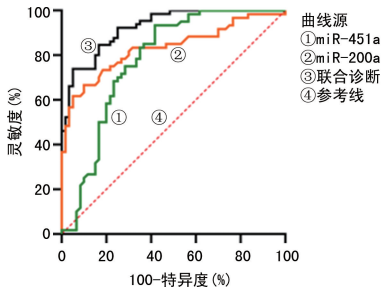


图 1 外周血 miR-200a、miR-451a 水平用于 HBV-ACLF 诊断的 ROC 曲线

表 6 外周血 miR-200a、miR-451a 水平与 HBV-ACLF 患者预后的关系						
自变量	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
miR-200a	25.244	14.156~45.111	<0.001	18.893	11.027~32.371	<0.001
miR-451a	31.634	18.784~53.276	<0.001	21.200	13.119~34.259	<0.001

3 讨 论

HBV 作为一种嗜肝病毒,主要存在于肝细胞内,损伤肝细胞,引起肝细胞炎症、坏死,纤维化^[13]。在我国,HBV 是引起肝衰竭的重要原因之一。HBV-ACLF 主要发生于既往存在 HBV 感染患者,当其受感染、劳累等因素影响时,急剧发生严重肝功能不全,发病急骤,病情进展迅速,病死率高达 50% 以上^[14-15]。因此,及早诊断 HBV-ACLF 尤为关键。

miRNA 是一类具有调节基因转录与翻译等重要功能的内源性非编码单链 RNA,通过与目标信使 RNA 特异性结合,降解靶 RNA 或抑制靶 RNA 翻译,或在特定条件下上调靶基因转录与翻译水平,从而在转录后水平上调靶基因表达^[16-17]。miRNA 参与调控机体多种生物学过程,单个 miRNA 可参与多个信号通路的调节,而同一个信号通路也可受多种 miRNA 调节,由此构成一个复杂的 miRNA 信号调节系统。miRNA 异常表达与人类癌症、病毒感染、炎症及心血管疾病等多种疾病发生与发展有关。miR-200a、miR-451a 不仅在 CHB 诊断中具有重要意义,

2.5 不同预后的 HBV-ACLF 患者外周血 miR-200a、miR-451a 水平比较 HBV-ACLF 患者中,死亡组外周血 miR-200a 水平高于生存组,miR-451a 水平低于生存组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 不同预后 HBV-ACLF 患者外周血 miR-200a、miR-451a 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
分组	n	miR-200a	miR-451a
死亡组	15	3.02±0.96	2.14±0.52
生存组	45	2.17±0.64	3.49±0.60
t		3.904	7.784
P		<0.001	<0.001

2.6 外周血 miR-200a、miR-451a 水平与 HBV-ACLF 患者预后的关系 以预后情况为因变量(生存=0,病死=1),外周血 miR-200a、miR-451a 水平作为自变量(以 ROC 曲线获得的截断值为界:≤截断值=1,>截断值=2),经 Logistic 回归分析,外周血 miR-200a、miR-451a 水平均为 HBV-ACLF 患者死亡的独立影响因素($P<0.05$),miR-200a 水平越高、miR-451a 越低,患者死亡风险越大($P<0.05$)。见表 6。

在肝脏的生理代谢及肝病致病机制中也被广泛研究。以往研究显示,miR-200a 在肝癌患者中异常表达,参与了肝癌发生,对肝癌诊断具有一定价值^[18]。有学者通过微阵列分析技术,筛选出许多 miRNA,发现在 HBV-ACLF 患者中有 9 种 miRNA 表达上调,包括 miR-200a^[19]。本研究中,观察组外周血 miR-200a 水平明显高于对照组($P<0.05$),与上述结果一致,且 ROC 曲线显示,其诊断 HBV-ACLF 的 AUC 为 0.832,具有一定诊断效能,提示 HBV-ACLF 患者血液中存在 miR-200a 高水平,临床可通过检测其水平为疾病诊断提供参考,说明 miR-200a 不仅是一个体现肝脂肪变性的阶段性标志物,同时也是肝细胞损伤的预测因子。进一步研究显示,HBV-ACLF 患者外周血 miR-200a 水平与肝功能指标 ALT、AST、TBIL 水平呈正相关($P<0.05$),且 30 d 病死患者外周血 miR-200a 水平高于生存患者($P<0.05$),提示随 HBV-ACLF 患者病情发展,肝细胞损伤加重,外周血 miR-200a 水平明显上调,miR-200a 可预测患者预后。

一项 CHB 患者 miRNA 诊断标志物及其与 HBV 复制的相关性研究中发现,相较于健康人,CHB 患者血液中 miR-451a 水平明显下降,选择 miR-451a 进行 ROC 曲线分析,AUC 达到 0.882,特异度及灵敏度均在 80% 以上,具有一定诊断价值^[20]。另有研究指出,miR-451a 可通过结合 3'UTR 抑制肝脏中致癌因子水平,同时还可抑制肝癌细胞迁移,是优良的抑癌 miRNA,在肝癌治疗中具有潜在应用价值^[21]。本研究对比分析了 CHB 患者与 HBV-ACLF 患者 miR-451a 水平,发现后者外周血 miR-451a 水平明显下调,分析原因,可能是由于 miR-451a 通过影响肝细胞膜相关细胞因子水平,进而缓解肝脏纤维化,防止肝衰竭。此外,本研究结果发现 miR-451a 可用于诊断 HBV-ACLF,且其水平与患者肝功能指标呈负相关($P<0.05$),是患者 1 个月短期预后的独立影响因素($P<0.05$),提示 miR-451a 在 HBV-ACLF 发生、病情演变过程中发挥重要作用。此外,本研究中 miR-200a、miR-451a 联合诊断 HBV-ACLF 的 AUC 为 0.925,较单个指标诊断的效能明显提高,因此,建议临床可同时检测二者水平。

综上所述,HBV-ACLF 患者外周血 miR-200a 水平上调,miR-451a 水平下调,且二者水平与肝功能及预后有关,可为临床诊断及预后评估提供参考。

参考文献

- [1] ARORA V, MAIWALL R, RAJAN V, et al. Terlipressin is superior to noradrenaline in the management of acute kidney injury in acute on chronic liver failure[J]. *Hepatology*, 2020, 71(2): 600-610.
- [2] 胡正翠, 陈怡. 慢加急性肝衰竭患者发生肺部感染的现状及影响因素研究[J]. *中华护理杂志*, 2020, 55(10): 1521-1526.
- [3] KUMAR M, KAINTH S, CHOUDHURY A, et al. Treatment with carvedilol improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure; a randomized controlled trial[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(6): 800-813.
- [4] 秦森, 汤善宏, 王显红, 等. 血清甲胎蛋白在人工肝治疗乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭预后评估中的价值[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(1): 69-72.
- [5] 李子月, 杨士田, 吴玲玲, 等. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者预后危险因素分析及预后模型建立[J]. *中华传染病杂志*, 2019, 37(12): 737-741.
- [6] 姚运海, 赵卫峰, 甘建和. 终末期肝病模型联合动脉血乳酸对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭预后的评价: 97 例患者的回顾性分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(4): 256-260.

- [7] 周莉, 邱源旺, 黄利华, 等. miR-223-3p 在乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者中的表达及其与预后的关系[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2019, 28(9): 1003-1006.
- [8] 薛扬, 郭宏强. 血清 miRNA-130a 与 HBV 相关慢加急性(亚急性)肝衰竭患者预后的相关性分析[J]. *肝脏*, 2019, 24(2): 158-160.
- [9] 吴炳, 张涵斌, 柯淑慧, 等. miR-200a 在乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者血清中的表达及其与预后的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(14): 2990-2993.
- [10] 罗杰, 杜展, 汤仕龙, 等. HBV 相关慢加急性肝衰竭患者血清 miRNA 表达谱及临床预测价值[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(2): 190-192.
- [11] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 最新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12): 889-905.
- [12] 中华医学会感染病学会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2019, 37(1): 1-9.
- [13] XIAO K Y, HUBBARD R A, KAPLAN D E, et al. Models for acute on chronic liver failure development and mortality in a veterans affairs cohort[J]. *Hepatol Int*, 2020, 14(4): 587-596.
- [14] 郭颖颖, 王静, 李秋伟, 等. 中医辨证施治乙型肝炎病毒-慢加急性肝衰竭的思考[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27(1): 101-105.
- [15] 李明, 陈入漂, 吴振平, 等. 尿液中 IGFBP7 和 TIMP-2 联合检测对 HBV 相关慢加急性肝衰竭致急性肾损伤的预测价值[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(7): 1560-1564.
- [16] 陈崇高, 符厚萱, 王小智, 等. Beclin1 及 miRNA-130a 与 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者预后的相关性[J]. *肝脏*, 2021, 26(2): 125-127.
- [17] 刘斌, 汤晓莉. 乙型病毒性肝炎患者血小板 miRNA 的表达水平及临床意义[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(4): 233-236.
- [18] 程松, 郭婧澜. 血清 miR-21、miR-148b、miR-200a、miR-200b 在原发性肝癌患者中的表达及临床诊断意义[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(5): 951-955.
- [19] ZHENG Q F, ZHANG J Y, WU J S, et al. Upregulation of miRNA-130a represents good prognosis in patients with hbv-related acute-on-chronic liver failure; a prospective study[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2016, 95(6): e2639.
- [20] 陈霖, 李沛然, 黄雨欣, 等. 慢性乙型肝炎 microRNA 诊断标志物及其与乙型肝炎病毒复制相关性研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2016, 30(5): 417-420.
- [21] 裴丽玲. 四种 miRNAs 在肝细胞性肝癌中的表达及意义[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2014.