

· 论 著 · DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.15.022

丙型肝炎患者血清丙型肝炎病毒抗体滴度、miR-27a 和 miR-130a 水平及意义

宋娟芳, 李 源[△]

陕西省西安市北方医院检验科, 陕西西安 710043

摘要:目的 探究丙型肝炎患者血清丙型肝炎病毒抗体(HCV-Ab)、微小 RNA-27a(miR-27a)和 miR-130a 表达水平及意义。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 6 月就诊于西安市北方医院的 152 例丙型肝炎患者作为观察组,另选取同期在该院体检的健康人员 152 例作为对照组。测定两组血清 miR-27a、miR-130a 水平及观察组血清 HCV-Ab 滴度和 HCV-DNA 载量。比较两组血清 miR-27a、miR-130a 水平,分析观察组血清 HCV-Ab 滴度、miR-27a、miR-130a 水平与 HCV-DNA 载量、肝脏组织炎症活动度和纤维化程度的相关性,探究其在丙型肝炎肝硬化预测中的价值。结果 观察组血清 miR-27a、miR-130a 水平均显著高于对照组($P < 0.01$)。观察组血清 HCV-Ab 滴度、miR-27a、miR-130a 水平均与 HCV-DNA 载量呈正相关性($P < 0.01$);肝脏炎症 G4 级患者的血清 HCV-Ab 滴度、miR-27a、miR-130a 水平 $> G3$ 级 $> G2$ 级 $> G1$ 级($P < 0.01$);肝脏纤维化 S4 期患者血清 HCV-Ab 滴度、miR-27a、miR-130a 水平 $> S2 \sim S3$ 期 $> S1$ 期 $> S0$ 期($P < 0.01$)。受试者工作特征曲线分析结果显示,丙型肝炎患者血清 HCV-Ab 滴度、miR-27a、miR-130a 水平均对肝硬化发生具有一定预测价值,且 3 项指标联合检测的曲线下面积明显高于各指标单独检测($P < 0.01$)。结论 丙型肝炎患者血清 miR-27a、miR-130a 表达水平上调,患者 HCV-Ab 滴度、miR-27a、miR-130a 水平均与 HCV-DNA 载量、肝脏炎症活动度和纤维化严重程度呈一定相关性,故血清 miR-27a、miR-130a 水平和 HCV-Ab 滴度对肝硬化具有一定预测价值,且联合检测预测肝硬化效能更高。

关键词:丙型肝炎; 肝损伤; 病毒抗体; 微小 RNA-27a; 微小 RNA-130a

中图分类号:R575.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)15-2238-05

Expression levels and significance of serum hepatitis C virus antibody, miR-27a and miR-130a in patients with hepatitis C

SONG Juanfang, LI Yuan[△]

Department of Clinical Laboratory, Shaanxi Xi'an North Hospital, Xi'an, Shaanxi 710043, China

Abstract: Objective To investigate the expression levels and significance of hepatitis C virus antibody (HCV-Ab), microRNA-27A (miR-27a) and microRNA-130a (miR-130a) in serum of patients with hepatitis C. **Methods** From January 2020 to June 2022, 152 cases of hepatitis C (observation group) and 152 healthy physical examination subjects (control group) in Xi'an North Hospital were collected. Serum miR-27a and miR-130a expression levels of the two groups were determined, and serum HCV-Ab titer and HCV-DNA load of the observation group were determined. The serum expression levels of miR-27a and miR-130a in both groups were compared, and the correlation between the serum HCV-Ab titer, miR-27a and miR-130a levels and HCV-DNA load, liver tissue inflammatory activity and fibrosis in the observation group was analyzed, so as to explore their value in the prediction of hepatitis C cirrhosis. **Results** The levels of miR-27a and miR-130a in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$). The levels of serum HCV-Ab titer, miR-27a and miR-130a were positively correlated with HCV-DNA load in the observation group ($P < 0.01$); the serum HCV-Ab titer, miR-27a and miR-130a levels of patients with liver inflammation in G4 $> G3$ $> G2$ $> G1$ ($P < 0.01$); the serum HCV-Ab titer, miR-27a and miR-130a levels of the patients with fibrosis in S4 stage $> S2 \sim S3$ stage $> S1$ stage $> S0$ stage ($P < 0.01$). Receiver operating characteristic curve analysis showed that serum HCV-Ab titer, miR-27a and miR-130a levels of hepatitis C patients had certain predictive value for the occurrence of cirrhosis, and the area under the curve for combined detection of the three indexes was significantly higher than that for single detection of each index ($P < 0.01$).

Conclusion The expression levels of serum miR-27a and miR-130a in serum of hepatitis C patients are up-regulated, and the expression levels of HCV-Ab titer, miR-27a and miR-130a are all correlated with HCV-DNA load, liver inflammatory activity and fibrosis severity. Serum miR-27a, miR-130a and HCV-Ab titer have certain predictive value for cirrhosis, and the combined detection has higher predictive value for cirrhosis.

Key words: hepatitis C; liver injury; antibodies to viruses; microRNA-27a; microRNA-130a

丙型肝炎是丙型肝炎病毒(HCV)感染机体所导致的病毒性肝炎。相关数据显示, HCV 属于世界范围内的感染性疾病, 除东欧外, 1990—2017 年全球 HCV 感染年龄标准化患病率逐渐下降^[1]。在我国, 丙型肝炎是发病率仅次于乙型肝炎的病毒性肝炎^[2]。慢性 HCV 感染有进展为肝硬化的风险, 约 28.0% 肝硬化由 HCV 感染所引发^[3], 而肝硬化存在较高肝细胞癌发生风险^[4]。做好丙型肝炎肝硬化的准确诊断对预后改善有重要作用。HCV 抗体(HCV-Ab)是机体遭受 HCV 感染后所产生的抗体, 是 HCV 感染的主要诊断指标之一。以往在乙型肝炎病情研究中发现, 乙型肝炎病毒核心抗体定量检测值与乙型肝炎炎症程度和纤维化相关, 故临床可通过定量测定乙型肝炎病毒核心抗体水平判断肝脏损伤程度, 同时为疾病治疗提供依据^[5-6]。但在丙型肝炎中 HCV-Ab 是否存在与乙型肝炎相似状态, 目前尚缺少数据报道。微小 RNA(miRNA)是一类广泛参与细胞增殖、分化、凋亡及病毒感染等过程的小分子肽, 其中 miRNA-27a(miR-27a)位于 19p13.13 号染色体, 具有促炎症反应、促血管生成、调控细胞增殖分化等功效; miRNA-130a(miR-130a)是一种内源性非编码单链 RNA 分子, 可通过与靶基因上的信使 RNA 选择性结合, 抑制其表达, 从而参与真核生物组织发育、细胞分化及免疫调控等生理变化。以往研究显示, miR-27a 在乙型肝炎患者体内高表达, 是影响乙型肝炎进展为肝硬化和肝癌的独立危险因素^[7]; miR-130a 在乙型肝炎病毒感染患者体内呈高表达, 尤其是隐匿性乙型肝炎患者, 对隐匿性乙型肝炎病毒感染具有一定诊断价值^[8], 但关于其在丙型肝炎患者体内表达状态及意义尚未明确。本研究通过测定丙型肝炎患者血清 HCV-Ab、miR-27a、miR-130a 水平, 分析其与 HCV 肝损伤情况的相关性, 以期为患者临床诊治提供新的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2022 年 6 月在西安市北方医院(以下简称本院)就诊的 152 例丙型肝炎患者为观察组, 另选取同期在本院体检中心接受常规体检的健康人群 152 例为对照组。纳入标准: 观察组符合《丙型肝炎防治指南(2019 年版)》^[9]中有关丙型肝炎的诊断标准; 无凝血功能障碍; 临床资料完

整; 非过敏体质; 精神正常, 能配合研究。排除标准: 被确诊为乙型、戊型肝炎病毒感染; 合并其他原因所致肝病; 合并其他类型局部或全身性感染; 近 6 个月内接受过干扰素、核苷酸类或免疫调节剂治疗; 合并恶性肿瘤或免疫系统疾病。观察组男 83 例, 女 69 例; 年龄 33~69 岁, 平均(57.15±8.16)岁; 体质指数(BMI)为 19.45~29.13 kg/m², 平均(23.76±3.97)kg/m²。对照组男 77 例, 女 75 例; 年龄 35~70 岁, 平均(56.64±8.17)岁; BMI 为 18.69~30.13 kg/m², 平均(23.77±3.95)kg/m²。两组受试者性别、年龄、BMI 比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究符合本院医学伦理委员会审核标准。所有受试者均签署知情协议书。

1.2 方法

1.2.1 血清指标测定 取两组受试者晨起空腹肘静脉血 3~5 mL, 3 000/min 离心 10 min, 留取上清液待用。采用酶联免疫吸附试验测定观察组 HCV-Ab 滴度, 采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)测定观察组血清 HCV-DNA 载量和两组血清 miR-27a、miR-130a 表达水平($2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算)。

1.2.2 肝脏损伤程度评估 观察组于入院后 3 d 内在超声引导下进行肝穿刺活检, 获取 5 个及以上完整汇管区长度 1.0~2.0 cm 的肝组织标本, 10% 甲醛溶液固定, 制作石蜡切片, 苏木精-伊红染色, 采用 Scheuer 评分系统评估患者肝脏炎症分级和纤维化分期情况。(1)炎症分级: G0 级为肝脏汇管区、肝小叶及周围均无炎症; G1 级为汇管区出现炎症病变, 肝小叶有肝细胞变性和少数点状或灶状坏死; G2 级为汇管区及周围均有轻度碎屑状坏死, 肝小叶内细胞变性, 出现点状和灶状坏死或嗜酸性小体; G3 级为汇管区及周围中度碎屑状坏死, 肝小叶变性, 呈现融合坏死或桥接坏死; G4 级为汇管区及周围重度碎屑状坏死, 大范围桥接坏死, 多小叶坏死。(2)纤维化分期: S0 期为无纤维化; S1 期为汇管区无纤维化, 但肝小叶和肝窦内现纤维化; S2 期为汇管区周围呈现纤维化, 且形成纤维间隔, 但保留小叶结构; S3 期为纤维间隔和小叶结构均紊乱, 但尚未现肝硬化结节; S4 期为肝硬化^[10]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.5 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两

组间比较采用 LSD-*t* 检验,不同分期间比较采用 *F* 检验;计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析血清 HCV-Ab、miR-27a、miR-130a 与 HCV-DNA 载量的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线进行预测效能评价;采用多因素 Logistic 回归进行影响因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

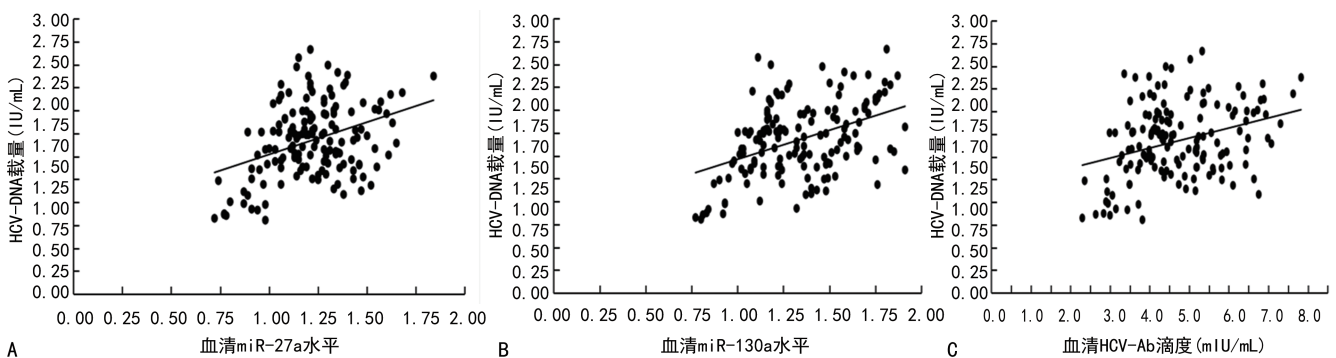
2.1 两组受试者血清 miR-27a、miR-130a 水平比较 观察组患者 miR-27a、miR-130a 水平均显著高于对照组($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 观察组血清 HCV-Ab、miR-27a、miR-130a 与

HCV-DNA 载量的相关性 观察组患者 HCV-DNA 载量为 0.86 ~ 3.17 IU/mL,平均(1.75 ± 0.44) IU/mL。Pearson 相关分析显示,观察组血清 HCV-Ab、miR-27a、miR-130a 均与 HCV-DNA 载量呈正相关($r = 0.325, 0.365, 0.427, P < 0.001$)。见图 1。

表 1 两组受试者血清 miR-27a、miR-130a 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-27a	miR-130a
对照组	152	0.71 ± 0.18	0.87 ± 0.21
观察组	152	1.22 ± 0.21	1.34 ± 0.27
<i>t</i>		16.537	21.422
<i>P</i>		<0.001	<0.001



注:A 为血清 miR-27a 与 HCV-DNA 载量相关性散点图;B 为血清 miR-130a 与 HCV-DNA 载量相关性散点图;C 为血清 HCV-Ab 滴度与 HCV-DNA 载量相关性散点图。

图 1 血清 HCV-Ab 滴度、miR-27a、miR-130a 与 HCV-DNA 载量相关性散点图

2.3 观察组血清 HCV-Ab 滴度、miR-27a、miR-130a 水平与肝脏炎症分级的相关性 不同炎症程度患者血清 HCV-Ab 滴度、miR-27a、miR-130a 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$);肝脏炎症 G4 级患者的血清 HCV-Ab 滴度、miR-27a、miR-130a 水平高于 G3 级、G2 级和 G1 级($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 观察组血清 HCV-Ab 滴度、miR-27a、miR-130a 水平与肝脏炎症分级的关系($\bar{x} \pm s$)

炎症分级(级)	<i>n</i>	HCV-Ab 滴度(mIU/mL)	miR-27a	miR-130a
G1	38	3.81 ± 0.83	1.08 ± 0.17	1.15 ± 0.21
G2	42	4.31 ± 0.77 ^a	1.19 ± 0.17 ^a	1.27 ± 0.21 ^a
G3	53	5.11 ± 1.02 ^{ab}	1.29 ± 0.19 ^{ab}	1.41 ± 0.26 ^{ab}
G4	19	6.26 ± 0.92 ^{abc}	1.47 ± 0.16 ^{abc}	1.62 ± 0.16 ^{abc}
<i>F</i>		37.779	22.308	21.510
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 G1 级比较,^a $P < 0.01$;与 G2 级比较,^b $P < 0.01$;与 G3 级比较,^c $P < 0.01$ 。

2.4 观察组血清 HCV-Ab 滴度、miR-27a、miR-130a 水平与肝脏纤维化的关系 不同纤维化程度患者血清 HCV-Ab 滴度、miR-27a、miR-130a 水平间比较,差

异均有统计学意义($P < 0.01$);肝脏纤维化 S4 期者的血清 HCV-Ab 滴度、miR-27a、miR-130a 水平高于 S2~S3 期、S1 期和 S0 期($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 观察组血清 HCV-Ab 滴度、miR-27a、miR-130a 水平与肝脏纤维化情况的关系($\bar{x} \pm s$)

纤维化分期(期)	<i>n</i>	HCV-Ab (mIU/mL)	miR-27a	miR-130a
S0	22	3.50 ± 0.66	0.98 ± 0.14	1.02 ± 0.16
S1	30	3.96 ± 0.72	1.11 ± 0.17	1.17 ± 0.19
S2~S3	53	4.59 ± 0.73 ^a	1.21 ± 0.13 ^a	1.35 ± 0.21 ^a
S4	47	5.82 ± 1.02 ^{ab}	1.41 ± 0.16 ^{ab}	1.55 ± 0.22 ^{ab}
<i>F</i>		53.296	47.723	38.674
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 S0 和 S1 期比较,^a $P < 0.01$;与 S2~S3 期比较,^b $P < 0.01$ 。

2.5 血清 HCV-Ab 滴度、miR-27a、miR-130a 水平预测肝硬化的效能 多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 HCV-Ab 滴度、miR-27a、miR-130a 水平是发生丙型肝炎肝硬化的影响因素($P < 0.05$)。见表 4。根据是否发生肝硬化,得回归方程为 $Y = -20.020 + 1.340 \times X_{\text{HCV-Ab}} + 1.197 \times X_{\text{miR-27a}} + 1.061 \times X_{\text{miR-130a}}$ 。3 项指标联合预测丙型肝炎患者发生肝硬化的曲线下

面积(AUC)明显高于血清 HCV-Ab、miR-27a、miR-130a 单独检测($Z=2.083、2.474、2.902, P<0.01$)。见图 2、表 5。

表 4 多因素 Logistic 回归分析结果

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
HCV-Ab	1.340	0.309	18.751	<0.001	3.819(2.082~7.005)
miR-27a	1.197	0.575	4.334	0.025	3.310(1.765~9.806)
miR-130a	1.061	0.429	6.117	<0.001	2.889(2.147~11.553)

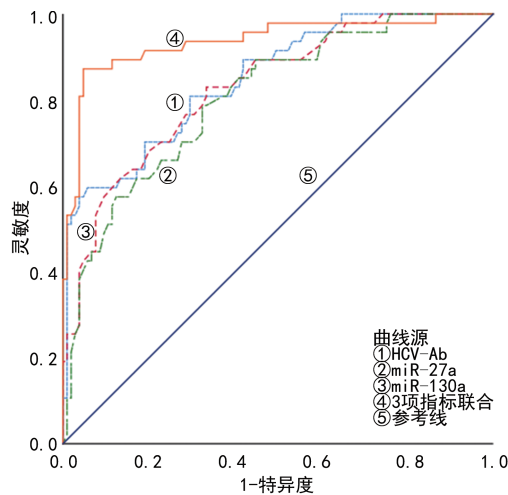


图 2 观察组血清 HCV-Ab 滴度、miR-27a、miR-130a 水平单独及联合预测肝硬化的 ROC 曲线

表 5 观察组血清 HCV-Ab 滴度、miR-27a、miR-130a 水平单独及联合预测肝硬化的效能

指标	灵敏度 (%)	特异度 (%)	最佳截断值	P	AUC (95%CI)
HCV-Ab	57.4	96.2	5.76	<0.001	0.849(0.783~0.914)
miR-27a	83.0	66.7	1.24	<0.001	0.829(0.760~0.898)
miR-130a	78.7	67.6	1.38	<0.001	0.806(0.733~0.879)
3 项指标联合	87.2	95.2	—	<0.001	0.936(0.888~0.983)

注：—表示无此项。

3 讨论

HCV 感染后自然转阴率较低,70.0%~80.0% 急性 HCV 感染会转化为慢性肝炎。慢性肝炎是引发肝硬化的重要病因之一,患者一旦进入肝硬化代偿期即意味着其肝脏功能明显减退,死亡风险显著升高,5 年存活率可降至 50.0% 左右^[11]。相关数据显示,2015 年全球共有约 7 100 万人被确诊为 HCV 感染,其中 30.0% 以上进展为肝硬化或肝癌,同时每年约 39.9 万人死于丙型肝炎及其所引发的肝硬化等疾病^[12]。早期评估肝炎患者肝脏损伤情况对疾病治疗和预后改善均具有重要意义。超声引导下的肝脏穿刺活检是判断患者肝脏炎症分级和纤维化分期的“金标准”,但该技术属于有创操作,且检测工序烦琐、周

期长。近年来,随着血清学指标研究的深入,其在疾病诊断、病情和临床效果评估中的优势越来越明显,受到临床工作者的广泛关注。

HCV 属于单股正链 RNA 病毒,HCV 感染者 HCV-DNA 水平可在一定程度上反映疾病进展状况和宿住免疫状态,其水平越高提示病毒复制能力越强,机体循环病毒量越大,免疫机制清除病毒难度越大^[13];同时,HCV 大量复制会干扰细胞内大分子物质合成,改变溶酶体膜通透性,增加肝细胞毒性损伤^[14]。HCV-Ab 是 HCV 感染后刺激机体免疫系统所释放的蛋白分子,其在 HCV 感染和病毒性肝炎诊断中具有良好的灵敏度和特异度^[15]。本研究结果显示,观察组 HCV-Ab 滴度与 HCV-DNA 载量呈正相关,且随着患者肝脏组织炎症分级增加,纤维化程度加重,血清 HCV-Ab 滴度显著升高($P<0.05$),对患者肝硬化发生具有一定预测价值($P<0.05$)。这可能归因于 HCV 持续复制不断刺激人体免疫细胞为对抗病毒而释放相应抗体,同时病毒复制导致局部炎症反复迁延,肝细胞持续坏死,纤维组织过度增生,最终导致了肝硬化的发生^[16]。

miRNA 是一类可在转录或翻译水平上调控相关基因表达的小分子 RNA,同时可参与病毒感染性疾病及恶性肿瘤等发生、发展过程。相关研究证实,miRNA 与肝炎病毒所致肝脏损伤过程密切相关^[17]。miR-27a 是位于 19 号染色体上的小分子 RNA,其高表达与病毒侵袭、炎症反应及细胞增殖等病理过程有关^[18];miR-130a 是一种与血小板功能和恶性肿瘤发生、发展密切相关的小分子 RNA。研究显示,miR-27a 是乙型肝炎患者肝硬化发生的危险因素之一,且可预测乙型肝炎肝硬化的发生,但预测灵敏度和特异度仅分别为 73.02% 和 61.19%,而与另外一种微小 RNA 分子联合检测能有效提高预测特异度^[7];miR-130a 同样高表达于乙型肝炎肝硬化患者体内^[19]。本研究结果显示,与对照组相比,观察组血清 miR-27a 和 miR-130a 均明显表达上调,且其表达水平与 HCV-DNA 载量呈正相关,同时其表达水平随着丙型肝炎患者肝脏组织炎症分级增大、纤维化程度加重而显著升高($P<0.05$)。分析原因,miR-27a 一方面有助于 HCV 侵袭复制,促进局部炎症反应,加重肝脏损伤^[18];另一方面,可通过抑制肝细胞增殖蛋白-跨膜泛素样蛋白 1,抑制肝细胞增殖及肝脏损伤的修复过程^[7]。HCV 对骨髓细胞具有明显抑制作用,导致患者体内血小板显著减少;同时细胞外基质大量形成是肝脏纤维化的中心环节。miR-130a 可作用于过氧化物酶体增殖物激活受体 PPAR γ 的 3' 非翻译区,下调 PPAR γ 表达,调节血管紧张素 II,一方面抑制血小板

形成,加速肝脏纤维化;另一方面激活细胞外基质基因表达,加速肝脏纤维化进程及肝硬化发生^[19-20]。此外,本研究结果显示,miR-27a、miR-130a 与 HCV-Ab 滴度联合检测对丙型肝炎患者发生肝硬化具有较高预测效能,提示临床可通过检测 miR-27a、miR-130a 水平与 HCV-Ab 滴度变化,判断丙型肝炎患者肝脏损伤进程,从而指导临床治疗。

综上所述,丙型肝炎患者血清中存在与乙型肝炎相似的 miR-27a、miR-130a 表达状态,且丙型肝炎患者血清 HCV-Ab 滴度、miR-27a、miR-130a 水平均与机体 HCV-DNA 载量、肝脏炎症活动度和纤维化严重程度呈一定相关性,对肝硬化具有一定预测价值,联合检测预测肝硬化效能更高。

参考文献

- [1] JING W Z, LIU J, LIU M. Global trends and regional differences in hepatitis C virus infection prevalence and implications for prevention-worldwide, 1990 - 2017 [J]. *China CDC Wkly*, 2020, 2(30):564-569.
- [2] 刘小畅,赵婷,赵志梅,等. 中国居民病毒性肝炎流行趋势分析[J]. *预防医学*, 2018, 30(5):433-437.
- [3] TOSETTI G, PRIMIGNANI M. Avoiding beta blockers in patients of hepatitis C virus related compensated cirrhosis with clinically significant portal hypertension after cure with antivirals; are we there yet? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(8):1756-1757.
- [4] SCHULTHEIB M, BENGSCHE B, THIMME R. Hepatocellular carcinoma[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2021, 146(21):1411-1420.
- [5] 陈家东,翟荣荣,刘灿,等. 慢性乙型肝炎肝硬化患者血清乙型肝炎病毒核心抗体定量与谷丙转氨酶、乙型肝炎病毒核酸拷贝数相关性研究[J]. *临床军医杂志*, 2021, 49(8):906-907.
- [6] LI M R, ZHENG H W, MA S M, et al. Correlations between serum hepatitis B surface and hepatitis B core antibody titers and liver fibrosis in treatment-naïve CHB patients[J]. *J Chin Med Assoc*, 2018, 81(12):1052-1059.
- [7] 吴攀,刘成敏,叶知瑶,等. 乙型肝炎患者血清 miR-27a miR-625 表达及与肝硬化和肝癌的相关性研究[J]. *河北医学*, 2021, 27(12):1957-1961.
- [8] 李艳琴,王萌. 血清 miR-122 和 miR-130a 在隐匿性乙型肝炎患者中的表达及诊断价值[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2020, 30(4):352-354.
- [9] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(12):2670-2686.
- [10] 王琳,石海源,窦晓光,等. 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒慢性感染者肝组织病理学炎症及纤维化对比分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(6):419-423.
- [11] 马春燕,于苏淮. 2012 - 2019 年院内丙肝肝硬化失代偿期患者流行病学调查[J]. *公共卫生与预防医学*, 2021, 32(2):55-58.
- [12] HALLAGER S, CHRISTENSEN P B, LADELUND S, et al. Mortality rates in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis compared with the general population; a Danish cohort study[J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(2):192-201.
- [13] BENJAMIN M, PETER B, STEFAN M, et al. Clinical significance of detectable and quantifiable HCV RNA at the end of treatment with ledipasvir/sofosbuvir in GT1 patients[J]. *Liver Int*, 2018, 38(11):1906-1910.
- [14] DE MOLINER L, PONTISSO P, DE SALVO G L, et al. Serum and liver HCV RNA levels in patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and histological features[J]. *Gut*, 1998, 42(6):856-860.
- [15] 杨清梅,黄志伟,贾伟建,等. 丙肝病毒核心抗原与丙肝抗体联合检测在丙型肝炎诊断中的应用[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(9):1470-1471.
- [16] HALLAGER S, LADELUND S, KJR M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis in Denmark; a nationwide cohort study[J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(1):47-55.
- [17] ROCKEY D, FRIEDMAN S. Fibrosis regression after eradication of hepatitis C virus: from bench to bedside[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(5):1502-1520.
- [18] BANERJEE N, TALCOTT S, SAFE S, et al. Cytotoxicity of pomegranate polyphenolics in breast cancer cells in vitro and vivo; potential role of miRNA-27a and miRNA-155 in cell survival and inflammation[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(1):21-34.
- [19] 霍续磊,李三强,乔新杰,等. 微小 RNA-130a 和微小 RNA-130b 在肝硬化患者血清中的表达及其意义[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(1):3-5.
- [20] LU L, WANG J L, LU H W, et al. MicroRNA-130a and -130b enhance activation of hepatic stellate cells by suppressing PPAR γ expression: a rat fibrosis model study [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465(3):387-393.

(收稿日期:2022-11-18 修回日期:2023-03-12)