

(5):321~324.

- [10] Rajanandh M G, Nageswari A D, Ilango K. Assessment of montelukast, doxofylline and tiotropium with budesonide for the treatment of asthma; which is the best among the second-line treatment a randomized trial[J]. Clinical Therapeutics, 2015, 37(2):418~426.
- [11] 陈长荣, 邓静敏, 龚臣, 等. 慢性持续期过敏性支气管哮喘

喘外周血 IL-17、IL-10 与 IL-4、IFN- γ 失衡状态的研究[J]. 广西医科大学学报, 2014, 31(3):414~416.

- [12] Heinisch I V W M, Daigle I, Knpfl B, et al. CD137 activation abrogates granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-mediated anti-apoptosis in neutrophils[J]. European Journal of Immunology, 2015, 30(12):3441~3446.

【文章编号】1006-6233(2020)03-0366-05

血清 MicroRNA 122 和 MicroRNA-130a 水平在隐匿性乙型肝炎病毒感染中的诊断价值初探

徐兰锋¹, 王倩¹, 刘洪玲¹, 迟男男²

(1. 辽宁省锦州市中心医院, 辽宁 锦州 121001

2. 佳木斯大学附属第一医院消化二科, 黑龙江 佳木斯 154003)

【摘要】目的:分析血清微小 RNA-122(miR-122)与 miR-130a 在隐匿性乙型肝炎(OBI)中相关性,探讨其在 OBI 的诊断中的作用。**方法:**选取 OBI 患者 60 例(OBI 组)、非活动性 HBsAg 携带患者(ASC)60 例(ASC 组)、慢性乙型肝炎(CHB)患者 60 例(CHB 组)及可疑患者 60 例(对照组),均采用实时荧光定量方法检测血清 miR-122、miR-130a 含量。**结果:**OBI 组 miR-122 相对含量明显低于 ASC 组、对照组及 CHB 组(均 $P < 0.05$),miR-130a 相对含量明显高于 ASC 组、对照组及 CHB 组(均 $P < 0.05$);且 miR-122 相对含量在 OBI 组、对照组、ASC 组、CHB 组间依次增高(均 $P < 0.05$),miR-130a 相对含量在 OBI 组、CHB 组、ASC 组、对照组间依次降低(均 $P < 0.05$)。OBI 组 miR-130a/miR-122 值明显高于对照组、ASC 组及 CHB 组(均 $P < 0.05$)。根据 Pearson 相关性研究显示,OBI 组 miR-122 与 miR-130a 水平呈负相关($r = 0.421, P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 miR-122、miR-130a 及 miR-130a/miR-122 值区分 OBI 与可疑患者的曲线下面积为 0.859(95%CI:0.762~0.955)、0.844(95%CI:0.739~0.950)、0.945(95%CI:0.018~0.989),区分 OBI 与 ASC 的曲线下面积是 0.942(95%CI:0.021~0.995)、0.813(95%CI:0.699~0.927)、0.964(95%CI:0.012~0.997),区分 OBI 与 CHB 的曲线下面积是 0.998(95%CI:0.000~1.000)、0.646(95%CI:0.503~0.789)、0.993(95%CI:0.000~1.000)。**结论:**血清 miR-122 含量降低、miR-130a 含量增高和 OBI 有关联,对 OBI 有重要诊断价值,miR-130a/miR-122 值的诊断价值高于血清 miR-122 及 miR-130a 的单独诊断价值。

【关键词】 隐匿性乙型肝炎; miR-122; miR-130a

【文献标识码】A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2020.03.004

Diagnostic Value of Serum MicroRNA 122 and MicroRNA-130a Levels in Occult Hepatitis B Virus Infection

XU Lanfeng, WANG Qian, LIU Hongling, et al

(Jinzhou Central Hospital, Liaoning Jinzhou 121001, China)

【Abstract】Objective: To study the correlation between serum microRNA-122 (miR-122) and miR-130a and occult hepatitis B (OBI), and to explore their diagnostic value for OBI. **Methods:** 60 patients with OBI (OBI group), 60 carriers of inactive HBsAg (ASC) (ASC group), 60 patients with chronic hepatitis B (CHB) (CHB group) and 60 suspicious patients (control group) were selected. The expression of serum miR-122 and miR-130a was detected by real-time fluorescence quantitative method. **Results:** The relative expression level of serum miR-122 in OBI group was significantly lower than that in the other three groups (all

$P < 0.05$). However, the relative expression level of miR-130a was significantly higher than that in the three groups (all $P < 0.05$). The relative expression level of serum miR-122 in OBI group, the control group, ASC group and CHB group increased in turn (all $P < 0.05$), and the relative expression level of miR-130a in OBI group, CHB group, ASC group and control group decreased in turn (all $P < 0.05$). The value of miR-130a/miR-122 in OBI group was significantly higher than that in the other three groups (all $P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the expression of serum miR-122 was negatively correlated with the expression of miR-130a in patients with OBI ($r = 0.421$, $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the areas under the curves of serum miR-122, miR-130a and miR-130a/miR-122 value for differentiating patients with OBI and suspicious patients were 0.859 (95% CI: 0.762~0.955), 0.844 (95% CI: 0.739~0.950) and 0.945 (95% CI: 0.018~0.989), respectively. The areas under the curves for differentiating OBI and ASC were 0.942 (95% CI: 0.021~0.995), 0.813 (95% CI: 0.699~0.927) and 0.964 (95% CI: 0.012~0.997), respectively. The areas under the curves for differentiating OBI and CHB were 0.998 (95% CI: 0.000~1.000), 0.646 (95% CI: 0.503~0.789) and 0.993 (95% CI: 0.000~1.000), respectively. **Conclusion:** The decreased expression of serum miR-122 and the increased expression of miR-130a are associated with OBI, which is of important diagnostic value for OBI. The diagnostic value of miR-130a/miR-122 is higher than that of serum miR-122 and miR-130a alone.

【Key words】 Occult hepatitis B; MiR-122; MiR-130a

乙型肝炎病毒(HBV)是一种传染性疾病,感染人群中约 25%的人可发展为慢性乙型肝炎患者,并可能进一步发展成为肝硬化、肝癌等疾病,严重危害人们生命健康^[1]。隐匿性乙型肝炎(OBI)是 HBV 感染的一种特殊状态,一般是指血清学检测 HBsAg 阴性,但血清或肝脏组织中 HBV 呈阳性,其滴度一般在 200 IU/mL 以下^[2]。作为 HBV 感染传播的潜在威胁,是乙肝预控的一大障碍,有着重要公共卫生意义。研究表明^[3],OBI 与慢性肝病发生、进展紧密关联,是爆发性肝炎的重要危险因素。近年来,微小核糖核酸(miRNA)在乙肝产生、演变进程中的作用日益引起关注。研究证据表明,miRNA 能够对 HBV 复制及人体免疫力产生影响,从而参与乙肝病程发展机制。如有研究发现^[4],miR-122 在肝癌细胞中过度表达能够抑制肝癌进展。还有研究指出^[5],miR-130a 可以调控介导 HBV 相关雌激素 α 受体表达从而对 HBV 的复制产生抑制作用。本研究旨在研究血清 miR-122、miR-130a 和 OBI 关联性,及其作为新的循环标志物诊断 OBI 的临床价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料:选取 2018 年 6 月至 2019 年 6 月我院收治的慢性乙型肝炎(CHB)患者 60 例(CHB 组)、非活动性 HBsAg 携带患者(ASC)60 例(ASC 组)及 OBI 患者 60 例(OBI 组);CHB 组:男 35 例,女 25 例,年龄(53.78±10.22)岁;ASC 组:男 38 例,女 22 例,年龄(53.78±10.68)岁;OBI 组:男 40 例,女 20 例,年龄(51.

87±9.65)岁。纳入标准:①CHB、ASC、OBI 都满足《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》^[8]的诊断标准;②愿意接受相关检查。排除标准:①同时伴其他类型肝炎病毒或其他肝损害者;②人类免疫缺陷病毒感染;③伴严重心脑血管肾疾病者;④存在酗酒史者;⑤有结核病史或血吸虫病史者。另收集可疑患者 60 例(对照组),均排除肝病、传染病史及免疫疾病等,其中男 36 例,女 24 例,年龄(52.45±9.78)岁。各组性别、年龄等比较无统计学差异($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集:所有对象均采集清晨肘静脉血 6mL,离心(6070r/min)8min,取上清液,装于离心管中,再次离心(1.3×10⁴r/min)8min,取上清液,置-80℃环境下储存备用。

1.2.2 总 RNA 的提取:取血清 200μL,以 miRcute 血清/血浆 miRNA 提取试剂盒进行总 RNA 提取,严格按试剂盒说明书进行操作。无菌条件下,采用 Nano-Drop200 超微量分光光度计进行 RNA 浓度及纯度测定。当 A260/A280 值在 1.80~2.00 范围内,即可认为所提取的 RNA 纯度合格。

1.2.3 血清 miR-122、miR-130a 检测方法:采用荧光定量 PCR 法,以两步法检测 miR-122、miR-130a,按美国 Applied Biosystems 公司 TaqMan-microRNA 逆转录试剂盒说明进行反转录反应。荧光定量 PCR,应用通用的反转录条件转录目的 miRNAs,95℃ 30s、95℃ 10s、55℃ 15 s、72℃ 20 s,40 次循环,以 cel-miR-39 作

为内参,参照公式计算 miR-122、miR-130a 的相对表达量。

1.3 统计学处理:采用 SPSS20.0 进行数据处理。miR-122、miR-130a 相对含量以 $2^{-\Delta Ct}$ 表示,采用 $(\bar{x} \pm s)$ 进行描述,多组间比较用方差分析,两两比较用 LSD-t 检验;计数资料比较用 χ^2 检验;以 Pearson 相关系数法进行不同变量间的相关性判断;应用 ROC 曲线分析 miR-122、miR-130a 相对表达量及其比值对 OBI 的诊断效能;双侧 $P < 0.05$,表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 比较四组患者的 miR-122、miR-130a 含量:各组血清 miR-122、miR-130a 相对含量比较有统计学差异 ($P < 0.05$)。OBI 组 miR-122 相对含量明显低于对照组、ASC 组、CHB 组(均 $P < 0.05$),miR-130a 相对含量明显高于对照组、ASC 组、CHB 组(均 $P < 0.05$);且 miR-122 相对含量在 OBI 组、对照组、ASC 组、CHB 组间依次增高(均 $P < 0.05$),miR-130a 相对含量在 OBI 组、CHB 组、ASC 组、对照组间依次降低(均 $P < 0.05$)。见表 1。Pearson 相关性研究显示,OBI 组 miR-122 与 miR-130a 呈负相关($r = 0.421, P < 0.05$)。

表 1 四组患者 miR-122 miR-130a 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	miR-122	miR-130a
对照组	60	2.44±0.78	1.86±0.56
OBI 组	60	1.52±0.49 ^a	3.24±1.02 ^a
ASC 组	60	3.06±0.95 ^{ab}	2.21±0.74 ^{ab}
CHB 组	60	3.76±1.23 ^{abc}	2.62±0.83 ^{abc}
F		41.251	32.874
P		<0.001	<0.001

注:与对照组相比,a $P < 0.05$;与 OBI 组相比,b $P < 0.05$;与 ASC 组相比,c $P < 0.05$

2.2 各组 miR-130a/miR-122 值比较:为进一步探讨 OBI 患者 miR-122、miR-130a 表达情况,对两者比值进行统计分析,结果显示,miR-130a/miR-122 值在 OBI 组为(2.13±0.64),对照组为(0.76±0.25),ASC 组为(0.72±0.23),CHB 组为(0.70±0.22),各组间比较有统计学差异($F = 29.582, P < 0.05$)。两两比较显示,OBI 组 miR-130a/miR-122 值明显高于 ASC 组、对照组及 CHB 组(均 $P < 0.05$),而 ASC 组、对照组、CHB 组之间两两比较均无统计学差异(均 $P > 0.05$)。

2.3 血清 miR-122、miR-130a 及其比值在 OBI 中诊

断分析:ROC 曲线表示,血清 miR-122、miR-130a 及 miR-130a/miR-122 值区分 OBI 与可疑患者曲线下面积为 0.859(95%CI:0.762~0.955)、0.844(95%CI:0.739~0.950)、0.945(95%CI:0.018~0.989),最优截断值分别为 1.68、2.74、0.89,敏感度和特异度分别为 80.2%和 78.6%、87.6%和 73.5%、92.1%和 95.3%。miR-130a/miR-122 曲线下面积最大,因此 miR-130a/miR-122 在区分 OBI 与可疑患者的诊断价值更高。血清 miR-122、miR-130a 及 miR-130a/miR-122 值区分 OBI 与 ASC 曲线下面积分别为 0.942(95%CI:0.021~0.995)、0.813(95%CI:0.699~0.927)、0.964(95%CI:0.012~0.997),最优截断值分别为 1.74、2.68、0.84,敏感度和特异度分别为 89.2%和 86.7%、75.4%和 80.3%、90.2%和 93.6%。miR-130a/miR-122 曲线下面积最大,因此 miR-130a/miR-122 在区分 OBI 与 ASC 的诊断价值更高。血清 miR-122、miR-130a 及 miR-130a/miR-122 值区分 OBI 与 CHB 曲线下面积分别为 0.998(95%CI:0.000~1.000)、0.646(95%CI:0.503~0.789)、0.993(95%CI:0.000~1.000),最优截断值分别,敏感度和特异度分别为 95.2%和 100.0%、72.3%和 59.8%、96.4%和 97.1%。miR-130a/miR-122 曲线下面积最大,因此 miR-130a/miR-122 在区分 OBI 与 CHB 的诊断价值更高。

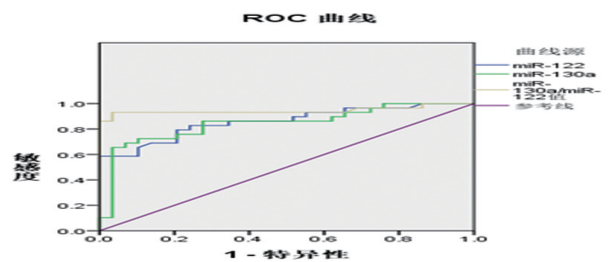


图 1 血清 miR-122、miR-130a 及 miR-130a/miR-122 值区分 OBI 与可疑患者 ROC 曲线

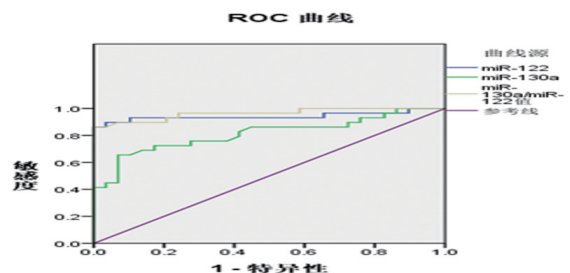


图 2 血清 miR-122、miR-130a 及 miR-130a/miR-122 值区分 OBI 与 ASC 的 ROC 曲线

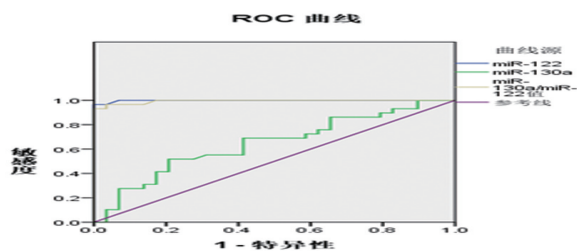


图3 血清 miR-122、miR-130a 及 miR-130a/miR-122 值区分 OBI 与 CHB 的 ROC 曲线

3 讨论

microRNA 是一类真核生物内源性非编码单链的小 RNA 分子,长约 19~23 个核苷酸,研究表明^[6],尽管 microRNA 在人体基因数中仅占 2%,却对 30% 以上人体基因的表达有着调控作用,参与了细胞增殖、凋亡等多种生物学行为,与多种疾病发生、进展紧密关联。近年来,microRNA 成为慢性肝病诊断及治疗的研究热点。microRNA 能够影响 HBV 复制,调控机体免疫功能,而对乙肝发生发展产生抑制或促进作用。有研究显示^[7],乙肝患者的血清 miR-375、miR-133 含量明显高于正常对照组,可作为乙肝肝癌早期诊断的新型循环标志物。虽然目前已有较多 microRNA 与 HBV 感染慢性肝病关系方面的文献报道,然而关于 OBI 患者血清 microRNA 表达相关报道仍尚少。

miR-122 是一种小分子 RNA,可以作为人类肝脏特异性表达指标,可调节一系列生物信号网络介导着肝脏细胞的增殖、分化、凋亡及肝脏病变的发生发展过程。有研究发现^[8],采取抗 miR-122 可抑制其表达,能够引起 HBsAg 及 HBeAg 的分泌明显降低。此外,Wang G 等^[9]研究表明,通过阻止 miR-122 表达能够诱导 HBV 感染,引起干扰素失效,进而促进感染肝细胞中 HBV 复制。本研究显示,OBI 组血清 miR-122 相对表达量明显低于 ASC 组及 CHB 组,且血清 miR-122 相对表达量在 OBI 组、对照组、ASC 组、CHB 组间依次增高,同时 ROC 曲线表示,miR-122 可以很好地判断 OBI 与可疑患者、ASC 及 CHB 患者。认为与 HBV 感染有关,且和 I 型干扰素密切关联的抗病毒反应,该机制在 OBI 的发展中有着重要作用。然而关于 miR-122 和 HBV 感染之间具体机制仍需深入探讨。本研究还发现,OBI 组 miR-130a 相对含量明显高于 ASC 组、对照组及 CHB 组,且 miR-130a 相对含量在 OBI 组、CHB 组、ASC 组、对照组间依次降低。研究^[7]认为,在 HBV 感染的肝细胞中,miR-130a 能够抑制 HBV 转录及蛋白质合成,从而降低 HBV 的复制。研

究表明^[10],miR-130a 可能通过调控 I 型干扰素及 mxA、ISG15 等干扰素刺激基因的表达,从而对丙肝病毒 DNA 复制起到抑制作用。本研究也发现,OBI 患者血清 miR-122 与 miR-130a 表达呈负相关,且 OBI 组 miR-130a/miR-122 值明显高于对照组、ASC 组及 CHB 组,考虑 OBI 患者 miR-122 与 miR-130a 相关关系及 miR-130a/miR-122 值增高可能与上述机制相关,但仍需进一步验证。

血清生物标志物的检测有着简便、可重复性好等诸多优点,对疾病诊断有着很高实用性。本研究显示,miR-122、miR-130a 及 miR-130a/miR-122 值在 OBI 的诊断过程中起到重要作用,能够很好地进行 OBI 与可疑患者、ASC 及 CHB 区分。Chen y 等^[11]也曾探讨了 miR-122、miR-150OBI 的临床检测价值,但其仅作了 OBI 患者与可疑患者及 CHB 患者的区分。

综上,本研究发现,miR-122 水平降低、miR-130a 水平增高和 OBI 有一定关联,且其作为新的循环标志物,对 OBI 诊断有重要价值,能够很好地将 OBI 与可疑患者、ASC 及 CHB 区分开来,值得临床关注。

【参考文献】

- [1] Xing T, Xu H, Yu W, et al. Expression profile and clinical significance of miRNAs at different stages of chronic hepatitis B virus infection. [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 5611~5620.
- [2] 刘强,唐绮,余薇,等.HLA-DRB1 基因与隐匿性乙型肝炎相关性的研究[J].中国输血杂志,2017,30(7):670~673.
- [3] Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection[J]. Gastroenterol, 2004, 126(1): 102~110.
- [4] 吕雯婷,许思遥,樊毅,等.MicroRNA 调控乙型肝炎病毒复制及发病机制的研究进展[J].病毒学报,2017,33(4): 624~630.
- [5] 吕敏仪,范雪娇,孙茜,等.乙型肝炎病毒 DNA 复制水平与抗原血清标志物的相关性[J].实用医学杂志,2017,33(2):282~285.
- [6] 庄鹏,曾慧琼,王湘郴,等.miR-122 在乙肝相关性肝癌发病机制中的作用[J].热带医学杂志,2015,15(6):724~727.
- [7] Huang J Y, Chou S F, Lee J W, et al. MicroRNA-130a can inhibit hepatitis B virus replication via targeting PGC1 α and PPAR γ [J]. RNA, 2015, 21(3): 385~400.
- [8] 王贵强,王福生,成军,等.慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J].肝脏,2015,33(6):321~340.
- [9] Wang G, Dong F, Xu Z, et al. MicroRNA profile in HBV-induced infection and hepatocellular carcinoma[J]. Bmc Cancer, 2017, 17(1): 805~812.

[10] Li C, Wang Y, Wang S, et al. Hepatitis B virus mRNA-Mediated miR-122 inhibition upregulates PTTG1-binding protein, which promotes hepatocellular carcinoma tumor growth and cell invasion[J]. *Virol*, 2013, 87(4): 2193~205.

[11] Chen Y, Li L, Zhou Z, et al. A pilot study of serum microRNA signatures as a novel biomarker for occult hepatitis B virus infection[J]. *Med Microbiol Immunol*, 2012, 201(3): 389~395.

【文章编号】1006-6233(2020)03-0370-05

维思通与思瑞康治疗对住院男性精神分裂症患者 增重内分泌和体内代谢的影响

熊倩, 余建英, 严凯, 徐小凤, 宋锦平

(四川大学华西医院心理卫生中心, 四川 成都 610041)

【摘要】目的:分析维思通与思瑞康治疗对住院男性精神分裂症患者增重、内分泌和体内代谢的影响。**方法:**选取2016年8月至2018年8月在本院接受治疗的126例男性精神分裂症患者为研究对象,随机分为维思通组及思瑞康组,63例/组。对比两组治疗疗效,比较两组患者治疗前后体质量、空腹血糖(FPG)、血脂[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)]及内分泌激素[催乳素(PRL)、睾酮、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)]变化情况。统计两组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果:**维思通组及思瑞康组治疗有效率无明显差异(87.30% vs 88.89%, $P>0.05$)。治疗后,维思通组BMI、FPG、TC、TG、HDL、LDL、睾酮、FT3及FT4水平均与治疗前无明显差异($P>0.05$);思瑞康组FPG、HDL、LDL、PRL、睾酮、FT3及FT4水平与治疗前无明显差异($P>0.05$)。维思通组治疗后PRL水平高于治疗前及思瑞康组($P<0.05$);思瑞康组治疗后BMI及TC、TG水平高于治疗前及维思通组($P<0.05$)。维思通组不良反应发生率明显高于思瑞康组(61.90% vs 33.33%, $P<0.05$)。**结论:**维思通与思瑞康对男性精神分裂症的疗效相当,但思瑞康对椎体反应及内分泌的影响更小,且对性功能的影响低,增加了男性患者的治疗依从性。

【关键词】 维思通; 思瑞康; 精神分裂症

【文献标识码】 A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2020.03.005

Effects of Wisconsin and Siruikang on Weight Gain Endocrine and Metabolism in Hospitalized Male Patients with Schizophrenia

XIONG Qian, YU Jianying, YAN Kai, et al

(Mental Health Center, West China Hospital, Sichuan University,
Sichuan Chengdu 610041, China)

【Abstract】Objective: To analyze the effects of wisconsin and Siruikang treatment on weight gain, endocrine and metabolism in hospitalized male patients with schizophrenia. **Methods:** A total of 126 male schizophrenia patients who were treated in the hospital from Aug. 2016 to Aug. 2018 were enrolled in the study. They were randomly divided into wisconsin group and the Siruikang group, 63 cases in each group. The curative effect, changes in body mass, fasting plasma glucose (FPG), blood lipids [total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL) and low density lipoprotein (LDL)], endocrine hormones [prolactin (PRL), testosterone, free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4)] before and after treatment were compared between the two groups. The occurrence of adverse reactions during treatment in both groups was statistically analyzed. **Results:** There was no significant difference in the effective rate of treatment between the wisconsin group and the Siruikang group (87.30% vs 88.89%, $P>0.05$). There was no significant

【基金项目】四川省科技厅科研项目,(编号:18ZDYF2113)

【通讯作者】宋锦平