

# 肺癌患者血浆 miR-3151 表达水平与临床病理特征的相关性研究

赵格<sup>1,2a</sup>, 高琼<sup>2b</sup>, 余宗涛<sup>2a</sup>, 彭春艳<sup>2a</sup>, 张吉才<sup>2a</sup>

(1. 锦州医科大学十堰市太和医院研究生培养基地 湖北医药学院附属医院, 湖北十堰 442000;  
2. 十堰市太和医院 a. 检验部; b. 呼吸内科, 湖北十堰 442000)

**摘要:**目的 探讨肺癌患者血浆中 miR-3151 的表达及其与患者临床病理特征的关系。方法 收集十堰市太和医院 2018 年 10 月~2019 年 10 月确诊的 120 例肺癌患者(肺癌组)及同期 120 例体检健康者(对照组)的血浆样本, 实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 技术检测两组血浆 miR-3151 的表达水平, 分析血浆 miR-3151 的表达与肺癌患者临床病理特征的关系。受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)用以评估血浆 miR-3151 单独及联合细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin-19 fragment, CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)对肺癌的诊断价值。结果 肺癌组血浆 miR-3151 (nmol/L) 显著高于对照组 [86.356 (19.893, 305.155) vs 8.871 (4.620, 14.037)], 差异有统计学意义 ( $Z=-10.039$ ,  $P<0.001$ )。血浆 miR-3151 的表达上调与肺癌患者淋巴结转移 ( $Z=-2.336$ ,  $P=0.019$ ) 和临床分期 ( $Z=-2.628$ ,  $P=0.009$ ) 相关。血浆 miR-3151、CYFRA21-1、NSE 及 CEA 单独用于诊断肺癌的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分别为 0.875 (95%CI: 0.830~0.919), 0.704 (95%CI: 0.639~0.770), 0.769 (95%CI: 0.707~0.830) 和 0.632 (95%CI: 0.562~0.702), 当 miR-3151 联合 NSE 时, 诊断肺癌的 AUC 增加至 0.909 (95%CI: 0.872~0.946), 较单独诊断时有明显提高。结论 miR-3151 在肺癌患者血浆中表达上调, 与肿瘤进展相关, 有成为肺癌诊断标志物的潜能。

**关键词:** miR-3151; 肺癌; 病理特征; 诊断

中图分类号: R734.2;R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 05-028-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.05.008

## Study on the Correlation between the Expression of miR-3151 in Plasma and Clinicopathological Features in Patients with Lung Cancer

ZHAO Ge<sup>1,2a</sup>, GAO Qiong<sup>2b</sup>, YU Zong-tao<sup>2a</sup>, PENG Chun-yan<sup>2a</sup>, ZHANG Ji-cai<sup>2a</sup>

(1. Postgraduate Training Basement of Jinzhou Medical University, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Hubei Shiyan 442000, China; 2a. Department of Laboratory Medicine; 2b. Department of Respiratory Medicine, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Hubei Shiyan 442000, China)

**Abstract: Objective** To explore the expression level of plasma miR-3151 in lung cancer and its relationship with clinicopathological features. **Methods** The plasma samples of 120 lung cancer patients (lung cancer group) and 120 healthy subjects (control group) were collected from Taihe Hospital of Shiyan City from October 2018 to October 2019. Quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the expression level of plasma miR-3151 in the two groups. The clinical data of lung cancer patients were analyzed to explore the correlation between plasma miR-3151 and clinicopathological features. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of plasma miR-3151, cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), neuron specific enolase (NSE) and carcinoembryonic antigen (CEA) for lung cancer. **Results** The expression level of plasma miR-3151 (nmol/L) in lung cancer group was obviously higher than that in control group [86.356 (19.893, 305.155) vs 8.871 (4.620, 14.037)], and the difference was statistically significant ( $Z=-10.039$ ,  $P<0.001$ ). The upregulation of plasma miR-3151 showed association with the lymph node metastasis ( $Z=-2.336$ ,  $P=0.019$ ) and clinical stage ( $Z=-2.628$ ,  $P=0.009$ ) of patients with lung cancer. The area under the curve (AUC) of plasma miR-3151, CYFRA21-1, NSE and CEA for the diagnosis of lung cancer were 0.875 (95%CI: 0.830~0.919), 0.704 (95%CI: 0.639~0.770), 0.769 (95%CI: 0.707~0.830) and 0.632 (95%CI: 0.562~0.702), respectively. When miR-3151 combined with NSE, the AUC for diagnosis of lung cancer increased to 0.909 (95%CI: 0.872~0.946), which was significantly higher than that of diagnosis alone.

作者简介: 赵格 (1992-), 女, 硕士在读, 主要从事肿瘤分子诊断研究, E-mail: zhaogege1992@163.com。

通讯作者: 张吉才, 男, 主任技师, 硕士生导师, 主要从事基因异常甲基化与肿瘤研究, E-mail: 3561361@qq.com。

**Conclusion** The expression of plasma miR-3151 in lung cancer was up-regulated, which was related to tumor progression, and it has the potential to become a diagnostic marker for lung cancer.

**Keywords:** miR-3151; lung cancer; pathological characteristics; diagnosis

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤,死亡率高<sup>[1]</sup>。及时准确的诊断是提高治疗效果和患者生存率的关键。微小RNA(miRNA)是一类长约19~25个核苷酸的非编码RNA,主要在转录后水平调控基因表达<sup>[2]</sup>。miRNA广泛参与人类生理病理过程,其表达失调与肿瘤的发生和进展相关<sup>[3-4]</sup>。目前关于miR-3151的研究多集中在血液系统肿瘤上,而对于其在肺癌中的表达情况知之甚少。本研究旨在探讨血浆miRNA-3151的表达水平与肺癌患者临床病理特征的关系,并评估其应用于肺癌诊断的可行性。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 收集十堰市太和医院于2018年10月~2019年10月期间确诊的120例肺癌患者的血浆样本,其中男性82例,女性38例,平均年龄 $61.21 \pm 7.59$ 岁。病理类型:腺癌65例,鳞癌37例,小细胞肺癌18例;临床分期:I~II期55例,III~IV期47例。纳入标准:①经病理检查确诊;②未接受任何抗肿瘤治疗;③无并发其他类型肿瘤;④临床资料完整。收集同期120例体检健康者的血浆样本,其中男性75例,女性45例,平均年龄 $59.94 \pm 7.04$ 岁。肺癌组和对照组间性别、年龄差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。所有受试者均征得书面知情同意,研究方案经十堰市太和医院临床研究伦理委员会批准。

**1.2 仪器及试剂** 游离miRNA提取试剂盒(磁珠法)及miRNA反转录试剂盒(RG104-100)购于上海汇真生物科技有限公司,TransStart<sup>®</sup> Probe qPCR SuperMix(AQ401)试剂盒购于北京全式金生物公司。引物、探针及标准品均由上海生工生物工程有限公司合成。ABI ViiA7实时荧光定量PCR仪购于美国Life公司。细胞角蛋白19片段测定试剂盒(化学发光免疫分析法)、癌胚抗原测定试剂盒、神经元特异性烯醇化酶测定试剂盒及迈瑞CL-900i全自动化学发光免疫分析仪均购于深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司。

## 1.3 方法

**1.3.1 样本采集与处理:** 所有受试者均采集外周静脉血2ml,进行第一次离心(4℃,1600g,10min),吸取所得血浆进行第二次离心(4℃,16000g,10min),吸取第二次离心所得血浆置于-80℃贮存备用,以上操作均在样本离体后1h内完成。

**1.3.2 血浆miRNA的提取及逆转录:** 使用miRNA提取试剂盒按照说明书要求提取血浆miRNA,提

取所得miRNA置于-80℃储存备用。逆转录采用20μl体系,包含miRNA 10μl,反应缓冲液4μl,核酸混合液4μl,酶I 0.5μl,酶II 0.2μl以及无酶水1.3μl。反应程序为42℃ 60min,85℃ 30s,反应结束后进行下一步操作或置于-20℃保存备用。

**1.3.3 RT-PCR反应:** RT-PCR采用20μl反应体系:cDNA 2μl,miRNA正、反向引物各0.4μl,探针0.4μl,2×TransStart<sup>®</sup> Probe qPCR SuperMix 10μl,Passive Reference Dye(50×)(optional)0.4μl,无酶水6.4μl。每个标本设置3复孔,反应程序为94℃ 30s;94℃ 5s,60℃ 30s,45个循环。使用绝对定量的方法检测样本中miR-3151的表达量,以miR-126作为标准品做标准曲线,通过以下公式计算样本中miR-3151的浓度,其中C为浓度,单位是nmol/L,Ct是经RT-PCR得到的Ct值。

$$C = (43.686 - Ct) / 3.46 \times 0.00006$$

**1.3.4 CYFRA21-1, NSE及CEA浓度检测:** 使用全自动化学发光免疫分析仪完成各样本中CYFRA21-1, NSE及CEA的浓度检测,按照试剂盒说明书进行操作。

**1.4 统计学分析** 使用SPSS 19.0软件进行数据统计分析,计量资料服从正态分布以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,非正态分布以中位数(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)表示。两组间数据服从正态分布,差异比较采用t检验;非正态分布的两组间比较采用Mann-Whitney U检验,多组间比较采用kruskal-wallis H检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。ROC曲线用于评估各项检测指标对肺癌的诊断效能。

## 2 结果

**2.1 血浆miR-3151在两组中的表达** 肺癌组及对照组血浆miR-3151(nmol/L)的表达量分别为:86.356(19.893, 305.155),8.871(4.620, 14.037)。与对照组相比,血浆miR-3151在肺癌组表达显著上调,差异有统计学意义( $Z = -10.039$ ,  $P < 0.001$ )。

**2.2 肺癌患者血浆miR-3151表达与临床病理特征的关系** 见表1。比较血浆miRNA-3151的表达水平,伴有淋巴结转移的患者高于无淋巴结转移患者,III~IV期患者高于I~II期患者,差异均有统计学意义( $Z = -2.336, -2.628$ , 均 $P < 0.05$ )。血浆miR-3151的表达水平在患者性别、年龄、吸烟史、组织学类型、肿瘤大小和分化程度之间的差异无明显统计学意义(均 $P > 0.05$ )。

表1 肺癌患者血浆 miR-3151 表达与临床病理特征的关系 [n=120, M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

临床病理特征		n	miR-3151	Z/H	P
性别	男	82	72.194 (19.257, 318.015)	- 0.071	0.944
	女	38	92.776 (22.978, 233.531)		
年龄	≤ 60	52	70.508 (14.605, 299.193)	- 0.792	0.429
	> 60	68	92.776 (22.629, 309.912)		
吸烟史	无	49	72.050 (12.549, 215.051)	- 1.540	0.123
	有	71	109.284 (23.166, 316.313)		
组织学分型	腺癌	65	76.091 (16.407, 245.501)	0.584	0.747
	鳞癌	37	87.912 (20.740, 328.365)		
	小细胞肺癌	18	78.252 (26.628, 290.361)		
肿瘤直径 (cm)	≤ 3	53	49.800 (13.118, 296.872)	- 1.252	0.210
	> 3	67	90.584 (24.959, 323.121)		
淋巴转移	无	57	38.544 (13.118, 199.305)	- 2.336	0.019
	有	63	120.035 (29.614, 316.313)		
分化	低	36	89.248 (26.419, 356.100)	- 1.323	0.186
	中-高	66	74.214 (13.702, 233.531)		
TNM分期	I ~ II	55	39.243 (13.998, 156.332)	- 2.628	0.009
	III ~ IV	47	139.516 (24.959, 379.331)		

注：小细胞肺癌缺乏分化及TNM分期数据。

2.3 血浆 miR-3151, CYFRA21-1, NSE 及 CEA 对肺癌的诊断价值 见表2。单指标检测时, miR-3151, CYFRA21-1, NSE 及 CEA 用于肺癌诊断的 AUC (95%CI) 分别为 0.875 (0.830~0.919), 0.704 (0.639~0.770), 0.769 (0.707~0.830) 和 0.632

(0.562~0.702)。两项指标联合检测时, AUC 值较单指标检测有进一步提升, 特别是 miR-3151 联合 NSE 时 AUC (95%CI) 高达 0.909 (0.872~0.946), 灵敏度 89.2%, 特异度 71.7%, 对肺癌的诊断效能最高。

表2 血浆 miR-3151, CYFRA21-1, NSE 及 CEA 对肺癌的诊断价值

指标	AUC (95%CI)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
miR-3151	0.875 (0.830-0.919)	84.2	69.2
CYFRA21-1	0.704 (0.639-0.770)	60.8	67.5
NSE	0.769 (0.707-0.830)	82.5	66.7
CEA	0.632 (0.562-0.702)	56.7	62.5
miR-3151+CYFRA21-1	0.888 (0.845-0.932)	86.7	69.2
miR-3151+NSE	0.909 (0.872-0.946)	89.2	71.7
miR-3151+CEA	0.880 (0.836-0.924)	86.7	65.0
CYFRA21-1+NSE	0.797 (0.741-0.854)	82.5	59.2
CYFRA21-1+CEA	0.730 (0.665-0.794)	74.2	52.5
NSE+CEA	0.798 (0.742-0.854)	84.2	65.0

### 3 讨论

肺癌的发生发展机制复杂, 目前尚未完全阐明, miRNA 的发现及其研究成果加深了我们对癌症发生发展机制的探索。超过 50% 的 miRNA 基

因定位于与肿瘤相关的基因组区域<sup>[5]</sup>, 通过下调癌基因或抑癌基因而影响肿瘤细胞的增殖、凋亡和转移<sup>[6-7]</sup>, 因此 miRNA 的表达失调可能是肿瘤发生发展的重要机制之一。近年来, miRNA 作为微

创生物标志物已显示出良好的应用前景。据研究, miRNA 稳定存在于血液样本中, 不受 RNase 降解和样本多次冻融的影响<sup>[8]</sup>, 检测外周血中 miRNA 的表达情况, 对肿瘤的早期诊断和预后评估意义重大。冯磊等<sup>[9]</sup>研究发现, 与宫颈上皮内瘤样病变患者和健康女性相比, 血浆 miR-10b 在宫颈癌患者中表达上调, 对宫颈癌早期诊断具有较高的诊断价值。黄刚等<sup>[10]</sup>研究认为, 检测血浆 miR-145 和 miR-221 的表达有助于监测非小细胞肺癌术后复发。

目前国内外关于 miR-3151 的研究多集中在血液系统肿瘤中, 而在实体瘤中的研究报道较少。有研究发现, 在急性髓系白血病<sup>[11-13]</sup>、BRAF 突变的恶性黑色素瘤和甲状腺乳头状癌<sup>[14]</sup>中, miR-3151 充当促癌基因, 通过下调抑癌基因 TP53 的表达, 促进肿瘤进展, 影响预后。在本研究中, 我们利用磁珠技术高效分离 miRNA, 并采用高灵敏度、高特异度的 TaqMan 定量 PCR 方法检测肺癌患者和健康人血浆中 miRNA-3151 的表达。结果发现, 血浆 miRNA-3151 在肺癌组中的表达显著高于对照组, 在伴淋巴结转移及 III ~ IV 期患者中的表达高于无淋巴结转移和 I ~ II 期患者, miRNA-3151 的高表达提示肿瘤进展。我们的结果与之前的文献报道相似, 提示 miRNA-3151 可能充当促癌基因参与肺癌的发生及进展。

寻找无创或微创并且具有较高灵敏度和特异度的肿瘤标志物, 有助于肿瘤的早期诊断及预后预测, 对于改善肿瘤病人的预后具有重要的临床意义。CYFRA21-1, NSE 及 CEA 是目前临床上常用的肺癌诊断标志物, 但是它们的灵敏度和特异度较低, 在一定程度上使用受到限制。本研究进一步分析比较了血浆 miR-3151, CYFRA21-1, NSE 及 CEA 对肺癌的诊断能力, 结果显示, 单项指标检测时, 血浆 miR-3151 对肺癌的诊断价值优于后三者; 两项指标联合检测时, 诊断效能较单项指标有进一步提升, 特别是 miR-3151 联合 NSE 时, 对肺癌的诊断效能最高, AUC 为 0.909, 灵敏度 89.2%, 特异度 71.7%, 均高于任一单独指标。

综上所述, miR-3151 在肺癌患者血浆中高表达, 与患者的临床指标相关, 可能参与肺癌的发生发展。血浆 miR-3151 是有前景的肺癌微创诊断标志物, 与传统肿瘤标志物联合检测将进一步提高对肺癌诊断的准确度。在未来的研究中, 我们将探索 miR-3151 在肺癌中的调控机制, 以期对肺癌诊治提供新思路。

#### 参考文献:

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates

of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(6): 394-424.

[2] DE PLANELL-SAGUER M, RODICIO M C. Detection methods for microRNAs in clinic practice [J]. Clinical Biochemistry, 2013, 46(10/11): 869-878.

[3] PENG Yong, CROCE C M. The role of microRNAs in human cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2016, 1:15004.

[4] LIN Shuibin, GREGORY R I. MicroRNA biogenesis pathways in cancer[J]. Nature Reviews Cancer, 2015, 15(6):321-333.

[5] CALIN G A, SEVIGNANI C, DUMITRU C D, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004, 101(9): 2999-3004.

[6] LIU Tianchi, WU Xiaoping, CHEN Tong, et al. Downregulation of DNMT3A by miR-708-5p inhibits lung cancer stem cell-like phenotypes through repressing Wnt/ $\beta$ -catenin signaling [J]. Clinical cancer research, 2018, 24(7): 1748-1760.

[7] PALIOURAS A R, MONTEVERDE T, GAROFALO M. Oncogene-induced Regulation of microRNA expression: implications for cancer initiation, progression and therapy [J]. Cancer Lett, 2018, 421:152-160.

[8] WANG Hao, PENG Ran, WANG Junjie, et al. Circulating microRNAs as potential cancer biomarkers: the advantage and disadvantage [J]. Clin Epigenetics, 2018, 10: 59.

[9] 冯磊, 常春红, 管晓卿, 等. 宫颈癌患者血浆 miRNA-10b 的表达及其临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33 ( 1 ) : 52-55, 58. FENG Lei, CHANG Chunhong, GUAN Xiaoqing, et al. Expression of plasma miRNA-10b in patients with cervical cancer and its clinical significance[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33 ( 1 ) : 52-55, 58.

[10] 黄刚, 陈霏, 肇玉博, 等. 非小细胞肺癌患者血浆 miRNA-145 和 miRNA-221 表达与临床特征及术后复发的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34 ( 4 ) : 40-44. HUANG Gang, CHEN Fei, ZHAO Yubo, et al. Study on the correlation between the expression of microRNA145 and microRNA221 in plasma and clinical characteristics and postoperative recurrence in patients with non-small cell lung cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(4):40-44.

[11] EISFELD A K, SCHWIND S, PATEL R, et al. Intronic miR-3151 within BAALC drives leukemogenesis by deregulating the TP53 pathway[J]. Science Signaling, 2014, 7(321): a36.

[12] EISFELD A K, MARCUCCI G, MAHARRY K, et al. MiR-3151 interplays with its host gene BAALC

- and independently affects outcome of patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2012, 120(2): 249-258.
- [13] DÍAZ-BEYÁ M, BRUNET S, NOMDEDÉU J, et al. The expression level of BAALC-associated microRNA miR-3151 is an independent prognostic factor in younger patients with cytogenetic intermediate-risk acute myeloid leukemia[J]. *Blood Cancer Journal*, 2015, 5(10):e352
- [14] LANKENAU M A, PATEL R, LIYANARACHCHI S, et al. MicroRNA-3151 inactivates TP53 in BRAF-mutated human malignancies[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(49): E6744-E6751.  
收稿日期: 2020-04-08  
修回日期: 2020-05-13
- 
- (上接第8页)
- [16] TROWSDALE J. Molecular genetics of HLA class I and class II regions [M]// BROWNING M J, MCMI-CHAEL A J, Eds. *HLA and MHC genes, molecules and function*. Oxford: Bios Scientific Publishers Ltd, 1996:23-39.
- [17] ZHU N, LUO Feijun, CHEN Q, et al. Influence of HLA-DRB alleles on haemorrhagic fever with renal syndrome in a Chinese Han population in Hubei Province, China[J]. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2015, 34(1): 187-195.
- [18] FAINBOIM L, CAÑERO VELASCO M C, MARCOS C Y, et al. Protracted, but not acute, hepatitis A virus infection is strongly associated with HLA-DRB1\*1301, a marker for pediatric autoimmune hepatitis[J]. *Hepatology*, 2001, 33(6): 1512-1517.
- [19] SHI G L, HU X L, YANG L, et al. Association of HLA-DRB alleles and pulmonary tuberculosis in North Chinese patients[J]. *Genetics and Molecular Research*, 2011, 10(3): 1331-1336.
- [20] THURSZ M. Genetic susceptibility in chronic viral hepatitis[J]. *Antiviral Research*, 2001, 52(2): 113-116.
- [21] PARK M H, SONG E Y, AHN C, et al. Two subtypes of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis are associated with different HLA-DR2 alleles in Koreans[J]. *Tissue Antigens*, 2003, 62(6): 505-511.
- [22] HÖHLER T, GERKEN G, NOTGHI A, et al. HLA-DRB1\*1301 and \*1302 protect against chronic hepatitis B[J]. *Journal of Hepatology*, 1997, 26(3): 503-507.
- [23] THIO C L, THOMAS D L, KARACKI P, et al. Comprehensive analysis of class I and class II HLA antigens and chronic hepatitis B virus infection[J]. *Journal of Virology*, 2003, 77(22): 12083-12087.
- [24] 袁俊华, 崔萌, 孙成刚, 等. HLA-DRB1\*1201/\*1501与HBV感染不同状态的相关性[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2005, 43(5):428-431.  
YUAN Junhua, CUI Meng, SUN Chenggang, et al. Association between HLA-DRB1\*1201/\*1501 and different stages of HBV infection[J]. *Journal of Shandong University (Health Science)*, 2005, 43(5):428-431.
- [25] 宋明胜, 李红卫, 彭怀燕, 等. HLA-DRB1\*04等位基因多态性与乙型肝炎病毒感染结局关联分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2007, 24(4):467-469.  
SONG Mingsheng, LI Hongwei, PENG Huaiyan, et al. Association of polymorphism on HLA-DRB1\*04 alleles with outcome of hepatitis B virus infection[J]. *Chinese Journal of Medical Genetics*, 2007, 24(4):467-469.
- [26] 邢文斌, 郭晓楠, 徐慧宁. HLA-DRB多态性与HBV感染的相关性研究[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2015, 9(1):65-68.  
XING Wenbin, GUO Xiaonan, XU Huining. The correlation between HLA-DRB polymorphism and HBV infection[J]. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Infectious Diseases(Electronic Edition)*, 2015, 9(1):65-68.
- [27] 钱燕华, 夏娴, 尤华, 等. HLA-DRB1\*03等位基因与我国汉族人群慢性乙型肝炎关联性的Meta分析[J]. *现代预防医学*, 2008, 35(4):642-645.  
QIAN Yanhua, XIA Xian, YOU Hua, et al. Meta-analysis on the association between HLA-DRB1\*03 genetic polymorphism and chronic hepatitis B in Chinese Han population[J]. *Modern Preventive Medicine*, 2008, 35(4):642-645.
- [28] NDUNG'U T, GASEITSIWE S, SEPAKO E, et al. Major histocompatibility complex class II (HLA-DRB and -DQB) allele frequencies in Botswana: association with human immunodeficiency virus type 1 infection[J]. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 2005, 12(9): 1020-1028.
- [29] VAN GERVEN N M F, DE BOER Y S, ZWIERS A, et al. HLA-DRB1\*03:01 and HLA-DRB1\*04:01 modify the presentation and outcome in autoimmune hepatitis type-1[J]. *Genes and Immunity*, 2015, 16(4):247-252.
- [30] 蒿广德, 孙少娇, 黄菲, 等. HLA-DR与慢性乙肝持续病毒应答的相关性研究[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(8): 1440-1443.  
HAO Guangde, SUN Shaojiao, HUANG Fei, et al. Study on the correlation between HLA-DR and HBV sustained virological response[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2013, 17(8): 1440-1443.  
收稿日期: 2020-06-15  
修回日期: 2020-07-18