

# 血清miR-25-3p、miR-425-5p对持续ALT正常慢性乙型肝炎肝脏慢性炎症的诊断价值

王赞<sup>1</sup>, 赵成进<sup>1</sup>, 张瑜<sup>2</sup> (1. 青海省第四人民医院 急诊科, 青海 西宁 810000; 2. 青海省第四人民医院 肝病科, 青海 西宁 810000)

**摘要:** 目的 探究血清微小RNA-25-3p (microRNA-25-3p, miR-25-3p)、微小RNA-425-5p (microRNA-425-5p, miR-425-5p) 对持续丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 正常的慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者肝脏慢性炎症的诊断价值。方法 以2021年3月1日至2024年3月31日青海省第四人民医院收治的118例CHB患者为研究对象, 根据肝组织活检对患者肝脏炎症活动度分级 (G), 其中G0/G1组49例, G2组49例, G3/G4组20例。收集所有患者ALT、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、白蛋白 (albumin, ALB) 水平。采用定量逆转录聚合酶链反应 (quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, qRT-PCR) 检测血清miR-25-3p、miR-425-5p水平。采用Spearman相关性分析miR-25-3p、miR-425-5p水平与肝脏炎症活动度的相关性, 采用Pearson相关性分析miR-25-3p、miR-425-5p水平与AST、TBil、ALB水平的相关性, 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价血清miR-25-3p、miR-425-5p水平预测CHB患者肝脏炎症活动度 $G \geq 2$ 的价值。结果 与G0/G1组相比, G2组、G3/G4组患者AST [(35.19 ± 7.48) U/L比(51.27 ± 10.91) U/L比(28.19 ± 7.19) U/L]、TBil [(16.43 ± 3.42) μmol/L比(23.73 ± 5.26) μmol/L比(10.18 ± 2.18) μmol/L] 及miR-25-3p相对表达量 (2.43 ± 0.67比3.49 ± 0.74比1.02 ± 0.31) 均显著升高, ALB [(39.78 ± 8.35) g/L比(35.06 ± 7.48) g/L比(45.68 ± 9.98) g/L] 和miR-425-5p相对表达量 (0.64 ± 0.22比0.42 ± 0.13比1.04 ± 0.32) 均显著降低 ( $P$ 均 $< 0.05$ )。与G2组相比, G3/G4组患者AST、TBil及miR-25-3p相对表达量均显著升高, ALB和miR-425-5p相对表达量均显著降低 ( $P$ 均 $< 0.05$ )。Spearman相关性分析表明, 患者血清miR-25-3p水平与肝脏炎症活动度呈正相关 ( $r_s = 0.576$ ,  $P = 0.026$ ); 血清miR-425-5p水平与肝脏炎症活动度呈负相关 ( $r_s = -0.458$ ,  $P = 0.017$ ); Pearson相关性分析表明, miR-25-3p与AST和TBil呈正相关 ( $r = 0.516$ ,  $P < 0.001$ ;  $r = 0.476$ ,  $P = 0.008$ ), 与ALB呈负相关 ( $r = -0.473$ ,  $P = 0.009$ ); miR-425-5p与AST和TBil呈负相关 ( $r = -0.506$ ,  $P < 0.001$ ;  $r = -0.462$ ,  $P = 0.011$ ), 与ALB呈正相关 ( $r = 0.481$ ,  $P = 0.004$ )。miR-25-3p + miR-425-5p预测CHB患者肝脏炎症活动度 $G \geq 2$ 的ROC曲线下面积 (0.923) 显著大于miR-25-3p (0.859)、miR-425-5p (0.836) 单独预测 ( $Z = 2.305$ ,  $P = 0.021$ ;  $Z = 2.786$ ,  $P = 0.005$ )。结论 ALT持续正常的CHB患者中部分存在严重的肝脏慢性炎症, 血清miR-25-3p、miR-425-5p水平对评估患者肝脏慢性炎症具有一定价值。

**关键词:** 肝炎, 乙型, 慢性; 丙氨酸氨基转移酶; miR-25-3p; miR-425-5p; 肝脏炎症

### Diagnostic value of serum miR-25-3p and miR-425-5p on chronic inflammation of liver in chronic hepatitis B patients with persistently normal ALT

Wang Yun<sup>1</sup>, Zhao Chengjin<sup>1</sup>, Zhang Yu<sup>2</sup> (1. Department of Emergency, The Fourth People's Hospital of Qinghai Province, Qinghai Xining 810000, China; 2. Department of Hepatology, The Fourth People's Hospital of Qinghai Province, Qinghai Xining 810000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the value of serum microRNA-25-3p (miR-25-3p) and microRNA-425-5p (miR-425-5p) on the diagnosis of chronic inflammation of liver in chronic hepatitis B (CHB) patients with persistently normal alanine aminotransferase (ALT). **Methods** A total of 118 patients with CHB admitted to The Fourth People's Hospital of Qinghai Province from March 1st, 2021 to March 31st, 2024 were selected as the research objects. According to the grading of liver inflammation activity (G) based on liver biopsy, there were 49 cases in G0/G1 group, 49 cases in G2 group and 20 cases in G3/G4 group. The levels of ALT, aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil) and albumin (ALB) of the patients were collected. The serum levels of miR-25-3p and miR-425-5p were detected by quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR). Spearman correlation analysis was used to analyze the correlations between the levels of miR-25-3p, miR-425-5p and the liver inflammation activity. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlations between the levels of miR-25-3p, miR-425-5p and levels of AST, TBil and ALB. Receiver operating characteristic (ROC) curves was used to evaluate the value of serum miR-25-3p and miR-425-5p levels on predicting liver inflammation activity grade  $G \geq 2$  in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Results** Compared with patients in G0/G1 group, patients in G2 group and G3/G4 group showed significantly higher levels of AST [(35.19 ± 7.48) U/L vs. (51.27 ± 10.91) U/L vs. (28.19 ± 7.19) U/L], TBil [(16.43 ± 3.42) μmol/L vs. (23.73 ± 5.26) μmol/L vs. (10.18 ± 2.18) μmol/L] and relative expression of miR-25-3p (2.43 ± 0.67 vs. 3.49 ± 0.74 vs. 1.02 ± 0.31). In contrast, the levels of ALB [(39.78 ± 8.35) g/L vs. (35.06 ± 7.48) g/L vs. (45.68 ± 9.98) g/L] and relative expression of miR-425-5p (0.64 ± 0.22 vs. 0.42 ± 0.13 vs. 1.04 ± 0.32) were significantly lower (all  $P < 0.05$ ). Compared with patients in G2 group, patients in G3/G4 group exhibited significantly higher levels of AST, TBil and relative expression of miR-25-3p, while ALB levels and relative expression of miR-425-5p were significantly lower (all  $P < 0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that serum miR-25-3p level was positively correlated with liver inflammation activity ( $r_s = 0.576, P = 0.026$ ) and miR-425-5p level was negatively correlated with liver inflammation activity ( $r_s = -0.458, P = 0.017$ ). Pearson analysis showed that miR-25-3p level was positively correlated with AST and TBil ( $r = 0.516, P < 0.001$ ;  $r = 0.476, P = 0.008$ ), and negatively correlated with ALB ( $r = -0.473, P = 0.009$ ); miR-425-5p level was negatively correlated with AST and TBil ( $r = -0.506, P < 0.001$ ;  $r = -0.462, P = 0.011$ ), and positively correlated with ALB ( $r = 0.481, P = 0.004$ ). The area under ROC curve of miR-25-3p + miR-425-5p (0.923) for predicting liver inflammation activity grade  $G \geq 2$  in CHB patients was significantly larger than that predicted by miR-25-3p alone (0.859) or miR-425-5p alone (0.836) ( $Z = 2.305, P = 0.021$ ;  $Z = 2.786, P = 0.005$ ). **Conclusions** Some CHB patients with persistently normal ALT levels have severe chronic liver inflammation. Serum levels of miR-25-3p and miR-425-5p have certain value on evaluating chronic liver inflammation in CHB patients.

**Keywords:** Hepatitis B, chronic; Alanine aminotransferase; miR-25-3p; miR-425-5p; Liver inflammation

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染会使肝脏受到不同程度损伤,炎症性损伤是慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者的病理改变之一<sup>[1,2]</sup>,可发展为肝纤维化甚至肝癌。肝组织病理是判断肝脏炎症活动度的金标准,但因其是有创检查,患者接受度欠佳<sup>[3-5]</sup>。微小RNA(microRNA, miRNA)是一类单链非编码小RNA,可通过降解或抑制靶基因活性而调控其表达<sup>[6]</sup>。miRNA可参与炎症反应从而导致肝组织发生肝纤维化<sup>[7]</sup>。miR-25与包括炎症在内的多种生物学功能相关,其中miR-25-3p可通过调节核因子 $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路而影响肝功能<sup>[8]</sup>。转化生长因子- $\beta$ 通过抑制miR-425-5p表达可促进丙型肝炎病毒诱导的肝纤维化,提示miR-425-5p参与肝纤维化进程<sup>[9]</sup>。由此可推测,血清miR-25-3p、miR-425-5p水平在CHB患者肝脏慢性炎症进展中发挥一定作用,但目前临床相关报道有限,基于此,本研究拟探讨miR-25-3p和miR-425-5p水平对CHB患者肝脏慢性炎症的预测价值,以期为早期预估CHB患者的肝损伤提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2021年3月1日至2024年3月31日青海省第四人民医院收治的118例CHB患者为研究对象,纳入标准:①CHB的诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015版)》的诊断标准<sup>[5]</sup>;②腹部超声、计算机体层成像等提示肝包膜不光整、肝脏缩小等肝硬化征象并接受肝活检;③丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平正常(0~40 U/L);④病例资料完整;⑤健康状况良好,治疗期间无随意停药或换药史。排除标准:①合并其他病毒或非病毒性肝病;②合并自身免疫性疾病;③合并血液系统疾病;④合并非酒精性脂肪性肝病、恶性肿瘤;⑤有保肝降酶药如五味子制剂等药物使用史。本研究已获得青海省第四人民医院伦理委员会审批,批号:2022伦审[25]号。

1.2 观察指标 患者均因出现头晕、乏力、肝区不适等症状住院,入院次日采集5 ml空腹肘静脉血,常规离心,制备血清,留上清液装于无RNA酶的EP管中,存放于-80℃冰箱中备用。收集患者

入组后的ALT、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBil)水平。

1.3 定量逆转录聚合酶链反应(quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, qRT-PCR) 检测血清中miR-425-5p、miR-25-3p水平 使用RNA提取试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)提取血清总RNA,使用UV-1100紫外分光光度仪(济南欧莱博科学仪器有限公司)检测RNA纯度及浓度,保存于超低温冰箱备用。依据反转录试剂盒(日本TaKaRa公司)获取cDNA。采用CFX96实时荧光定量PCR仪(德国Bio-Rad公司)对miR-425-5p、miR-25-3p及内参U6进行扩增反应。引物由上海生工合成,引物序列见表1。反应条件:95℃, 3 min; 95℃, 30 s; 61℃, 30 s; 72℃, 30 s; 40个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算miR-425-5p和miR-25-3p的相对表达量。

1.4 肝组织活检及分组 在超声引导下,快速抽取患者肝包膜下1 cm处肝组织1~2 cm,取材后迅速放入10%甲醛溶液中固定,送至医院病理检验中心进行肝组织病理学检查,由2名5年以上工作经验的病理医师进行检查,根据《病毒性肝炎防治方案》对所有患者肝脏炎症活动度分级(G)<sup>[6]</sup>,意见有分歧时通过讨论决定。根据患者肝脏炎症活动度将其分为G0/G1组(49例)、G2组(49例)、G3/G4组(20例)。

1.5 统计学处理 采用SPSS 25.0软件进行数据分析,AST、ALB、TBil、miR-425-5p相对表达量、miR-25-3p相对表达量为正态分布的计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用SNK-*q*检验。采用Spearman相关性分析miR-25-3p、miR-425-5p水平与肝脏炎症活动度的相关性,采用Pearson相关性分析miR-25-3p、miR-425-5p水平与AST、TBil、ALB水平的相关性,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价血清miR-25-3p、miR-425-5p水平预测CHB患者肝脏炎症活动度 $G \geq 2$ 的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 纳入的118例患者中男性64例,女性

表1 qRT-PCR 引物序列

基因	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
miR-425-5p	CGTCGAAGAAGGGCAAGRAG	CACCAATCCAAGCACAACAC
miR-25-3p	CATTGCACTTGTCTCGGGGTCTGA	GCTGTCAACGATACGCTACGTAACG
U6	ATTGGAACGATACAGAGAAGATT	GGAACGCTTACGAATTTG

54例; 年龄35~79岁, 平均(58.73 ± 11.18)岁。G0/G1组男性28例, 女性21例; 平均(58.76 ± 10.19)岁; G2组男性29例, 女性20例; 平均(58.70 ± 12.34)岁; G3/G4组男性7例, 女性13例; 平均(58.69 ± 11.84)岁, 3组患者的性别和年龄差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.632, P = 0.163; F = 0.000, P = 1.000$ )

2.2 各组CHB患者的肝功能 与G0/G1组患者相比, G2组和G3/G4组患者血清AST及TBil水平显著升高, ALB水平显著降低( $P$ 均 $< 0.05$ ); 与G2组相比, G3/G4组患者血清AST及TBil水平显著升高, ALB水平显著降低( $P$ 均 $< 0.05$ ), 见表2。

2.3 各组CHB患者血清miR-25-3p、miR-425-5p水平 与G0/G1组CHB患者相比, G2组、G3/4组患者血清miR-25-3p表达水平显著升高, miR-425-5p表达水平显著降低( $P$ 均 $< 0.05$ ); 与G2组相比, G3/G4组CHB患者血清miR-25-3p表达水平显著升高, miR-425-5p表达水平显著降低( $P$ 均 $< 0.05$ ), 见表3。

2.4 CHB患者血清miR-25-3p、miR-425-5p与肝脏炎症活动度的相关性 Spearman相关性分析表明, CHB患者血清miR-25-3p水平与肝脏炎症活动度呈正相关( $r_s = 0.576, P = 0.026$ ); 血清miR-425-5p水平与肝脏炎症

活动度呈负相关( $r_s = -0.458, P = 0.017$ )。

2.5 CHB患者血清miR-25-3p、miR-425-5p与肝功能指标的相关性 Pearson相关性分析表明, CHB患者血清miR-25-3p与AST、TBil水平呈正相关, 与ALB水平呈负相关; miR-425-5p与AST、TBil水平呈负相关, 与ALB水平呈正相关( $P$ 均 $< 0.05$ )。见表4。

2.6 血清miR-25-3p、miR-425-5p水平对CHB患者肝脏慢性炎症的预测价值 绘制miR-25-3p和miR-425-5p预测CHB患者肝脏炎症活动度 $G \geq 2$ 的ROC曲线, 结果表明, miR-25-3p预测CHB患者肝脏炎症活动度 $G \geq 2$ 的ROC曲线下面积为0.859(95%CI: 0.789~0.928), 截断值为1.73, 其敏感度、特异度分别为85.70%、78.30%; miR-425-5p的ROC曲线下面积为0.836(95%CI: 0.762~0.911), 截断值为0.82, 其敏感度、特异度分别为79.60%、78.30%; miR-25-3p + miR-425-5p预测CHB患者肝脏炎症活动度 $G \geq 2$ 的ROC曲线下面积为0.923(95%CI: 0.878~0.968), 其敏感度、特异度分别为91.80%、79.70%, miR-25-3p + miR-425-5p的ROC曲线下面积显著高于miR-25-3p、miR-425-5p单独预测( $Z = 2.305, P = 0.021; Z = 2.786, P = 0.005$ )。见图1。

表2 不同肝脏炎症活动度 CHB 患者肝功能指标 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	AST (U/L)	ALB (g/L)	TBil ( $\mu\text{mol/L}$ )
G0/G1组	49	28.19 ± 7.19	45.68 ± 9.98	10.18 ± 2.18
G2组	49	35.19 ± 7.48 <sup>a</sup>	39.78 ± 8.35 <sup>a</sup>	16.43 ± 3.42 <sup>a</sup>
G3/G4组	20	51.27 ± 10.91 <sup>ab</sup>	35.06 ± 7.48 <sup>ab</sup>	23.73 ± 5.26 <sup>ab</sup>
F值		58.583	11.449	120.761
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: 与 G0/G1 组相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 G2 组相比, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表3 不同肝脏炎症活动度 CHB 患者血清 miR-25-3p、miR-425-5p 相对表达量 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	miR-25-3p	miR-425-5p
G0/G1组	49	1.02 ± 0.31	1.04 ± 0.32
G2组	49	2.43 ± 0.67 <sup>a</sup>	0.64 ± 0.22 <sup>a</sup>
G3/G4组	20	3.49 ± 0.74 <sup>ab</sup>	0.42 ± 0.13 <sup>ab</sup>
F值		157.969	52.104
P值		< 0.001	< 0.001

注: 与 G0/G1 组相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 G2 组相比, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表4 CHB 患者血清 miR-25-3p、miR-425-5p 与肝功能指标的相关性分析

项目	AST	ALB	TBil
miR-25-3p			
r值	0.516	-0.473	0.476
P值	< 0.001	0.009	0.008
miR-425-5p			
r值	-0.506	0.481	-0.462
P值	< 0.001	0.004	0.011

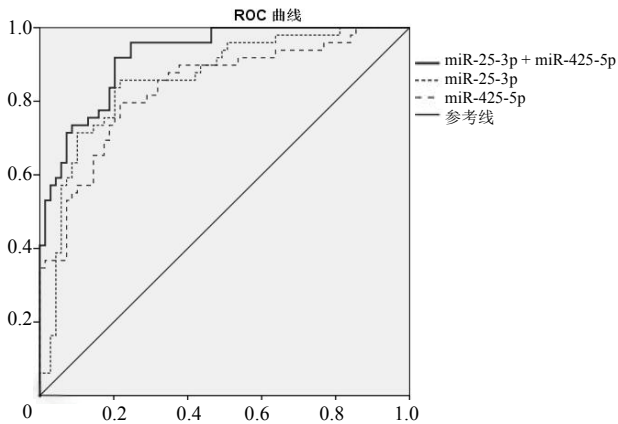


图1 miR-25-3p和miR-425-5p预测CHB患者肝脏炎症活动度 $G \geq 2$ 的ROC曲线

### 3 讨论

HBV感染人体后一直存活于肝细胞内,可将淋巴细胞、中性粒细胞等免疫细胞募集至肝脏,使肝脏出现免疫损伤<sup>[12-14]</sup>。研究显示,HBV相关的肝脏炎症是部分肝硬化和肝癌的发病基础<sup>[15]</sup>。临床常用ALT评估肝脏炎症,但其并不能全部反映CHB患者肝脏慢性炎症,ALT持续正常CHB患者若未及时进行抗病毒治疗,肝脏慢性炎症也可能发展为肝衰竭<sup>[16-18]</sup>。因此临床上需要新的生物指标评估ALT持续正常CHB患者的肝脏慢性炎症,以期为患者早期治疗制定方案。

miRNA是长度为21~23个核苷酸的小分子RNA,可与靶基因的3'-非翻译区完全或不完全结合而发挥关键的调节作用,每个miRNA都可与数百个mRNA结合,在转录后调控多种生物过程<sup>[19,20]</sup>。miR-25位于染色体7q22.1上,有研究表明miR-25与肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭密切相关<sup>[21]</sup>。Chen等<sup>[22]</sup>研究表明,miR-25-3p高表达可通过靶向抑制B细胞易位基因2的表达促进三阴性乳腺癌的增殖。Casadei等<sup>[23]</sup>研究表明,miR-25-3p高表达通过NF- $\kappa$ B途径刺激促炎细胞因子白细胞介素6的分泌而促进脂肉瘤发展。本研究发现G0/G1组、G2组、G3/G4组患者血清miR-25-3p表达水平依次升高,提示miR-25-3p可能参与肝脏炎症进展。有学者发现肝脏炎症等级 $\geq 2$ 的CHB患者外泌体中miR-25-3p呈高表达,miR-25-3p高表达促进患者肝细胞的增殖和转移,且miR-25-3p表达与肿瘤数目、肿瘤分化和血管浸润显著相关<sup>[24]</sup>。本研究进一步发现CHB患者血清miR-25-3p水平与AST、TBil水平呈正相关,与ALB呈负相关,提示miR-25-3p可能与CHB患者肝功能变化有关,猜测miR-25-3p可能通过调控炎症相关信号通路从而影

响CHB患者的肝脏炎症。ROC曲线分析表明血清miR-25-3p水平预测CHB患者肝脏炎症活动度 $G \geq 2$ 的ROC曲线下面积为0.859,其敏感度和特异度分别为85.70%、78.30%,提示miR-25-3p对预估CHB患者肝脏炎症活动度 $G \geq 2$ 有一定帮助。

miR-425-5p属于miR-425家族,在肝组织、肺组织及免疫系统中的异常表达与疾病发展密切相关<sup>[25,26]</sup>。有研究发现miR-425-5p可促进胰腺癌细胞增殖和迁移,且在胰腺癌中白细胞介素23可能通过调节肿瘤组织中的T细胞影响miR-425-5p的表达<sup>[27]</sup>。Gu等<sup>[28]</sup>研究发现miR-425-5p可通过调节坏死病及炎症引起败血症相关肝损伤,且此过程与NF- $\kappa$ B信号通路有关。本研究发现G0/G1组、G2组、G3/G4组患者血清miR-425-5p表达水平依次降低,提示miR-425-5p对肝脏炎症进展可能有影响。郭义威等<sup>[29]</sup>研究显示急性心肌梗死小鼠血清miR-425-5p水平显著低于假手术小鼠,研究进一步发现miR-425-5p可抑制血管生成,促进左心室纤维化增加,导致心脏收缩能力和心功能下降。提示miR-425-5p可能通过调控炎症相关信号通路影响CHB患者的肝脏炎症。本研究进一步发现CHB患者血清miR-425-5p水平与AST、TBil水平呈负相关,与ALB水平呈正相关,提示miR-425-5p可能参与CHB患者的肝功能变化。ROC曲线分析发现,血清miR-425-5p水平预测CHB患者肝脏炎症活动度 $G \geq 2$ 的ROC曲线下面积为0.836,其敏感度、特异度分别为79.60%、78.30%,提示miR-425-5p对预估CHB患者肝脏炎症活动度 $G \geq 2$ 有一定价值。

本研究进一步分析显示,miR-25-3p和miR-425-5p联合预测CHB患者肝脏炎症活动度 $G \geq 2$ 的ROC曲线下面积为0.923,其敏感度和特异度分别为91.80%、79.70%,均优于各自单一诊断,提示临床miR-25-3p和miR-425-5p联合预估CHB患者肝脏慢性炎症更加可靠。因本研究样本量有限,且miR-25-3p和miR-425-5p水平影响CHB患者肝脏慢性炎症的具体调节机制尚不明晰,后续需增加样本量进一步验证。

综上,ALT持续正常的CHB患者血清miR-25-3p呈高表达,miR-425-5p呈低表达,血清miR-25-3p和miR-425-5p联合对CHB患者肝脏炎症活动度 $G \geq 2$ 具有较好的预测价值。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**人工智能使用声明** 本文未使用任何人工智能相关工具对文字、表格及图片进行处理。

## 参考文献

- [1] LIU Z, LIN C, MAO X, et al. Changing prevalence of chronic hepatitis B virus infection in China between 1973 and 2021: a systematic literature review and meta-analysis of 3740 studies and 231 million people[J]. *Gut*,2023,72(12):2354-2363.
- [2] TESTONI B, SCHOLTÈS C, PLISSONNIER ML, et al. Quantification of circulating HBV RNA expressed from intrahepatic cccDNA in untreated and NUC treated patients with chronic hepatitis B[J]. *Gut*,2024,73(4):659-667.
- [3] 蔡纲, 高庆娥. 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗中血清HBV RNA水平变化与HBeAg阳性及肝硬化的关系[J]. *山东医药*,2025,65(1):104-108.
- [4] JIANG T, LENG W, ZHONG S. Diagnostic role of circulating miRNAs in the grading of chronic hepatitis B-related liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lab Med*,2023,54(5):479-488.
- [5] 张岩, 李玉琴, 乔梁. ALT正常的慢性HBV感染者口服核苷(酸)类似物病毒学应答的预测模型建立[J]. *中国医院用药评价与分析*,2025,25(1):48-52.
- [6] 周慧芳, 康敏荣, 戴雪娥, 等. miR-340-5p、miR-155-5p在慢性乙型肝炎患者中的表达及与Th1/Th2细胞因子水平的关系[J]. *国际检验医学杂志*,2025,46(2):205-209.
- [7] LAMBRECHT J, JAN POORTMANS P, VERHULST S, et al. Circulating ECV-associated miRNAs as potential clinical biomarkers in early stage HBV and HCV induced liver fibrosis[J]. *Front Pharmacol*,2017,8(1):56-69.
- [8] 李静, 李建州, 朱娅鸽, 等. 血清25(OH)D<sub>3</sub>、miR-25-3p、CHI3L1水平与慢性乙型肝炎肝纤维化程度及肝功能的关系[J]. *西部医学*,2025,37(4):522-526.
- [9] FU N, NIU X, WANG Y, et al. Role of LncRNA-activated by transforming growth factor beta in the progression of hepatitis C virus-related liver fibrosis[J]. *Discov Med*,2016,22(119):29-42.
- [10] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2015,7(3):1-18.
- [11] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 中华医学会肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. *中华肝脏病杂志*,2000,8(6):324-329.
- [12] NGUYEN U D, LE DO Q, VU Q A N, et al. Selective detection of HBV pre-genomic RNA in chronic hepatitis B patients using a novel RT-PCR assay[J]. *Clin Exp Med*,2023,23(8):5281-5289.
- [13] 郑玥. 不同HBV DNA载量慢性乙型肝炎患儿肝功能及凝血功能、血小板参数水平特征研究[J]. *临床研究*,2025,33(2):14-18.
- [14] LIM Y S. Treatment decisions based on HBV DNA[J]. *J Viral Hepat*,2024,31(Suppl 2):36-42.
- [15] SONG J, ZHANG X, GE Q, et al. CRISPR/Cas9-mediated knockout of HBsAg inhibits proliferation and tumorigenicity of HBV-positive hepatocellular carcinoma cells[J]. *J Cell Biochem*,2018,119(10):8419-8431.
- [16] 杨凯, 管世鹤, 张浩, 等. 血清甲胎蛋白评估慢性乙型肝炎患者肝脏显著炎症的临床应用[J]. *安徽医科大学学报*,2019,54(7):1146-1149.
- [17] 樊耀昕, 窦晓光. ALT正常的慢性HBV感染者治疗时机选择的重要性和临床意义[J]. *中华肝脏病杂志*,2020,28(12):985-987.
- [18] 雷坳铸, 陈妹瑜, 周雨欣, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血SIRT1、SIRT3与HBV DNA载量和氧化应激的相关性分析[J]. *现代生物医学进展*,2025,25(1):80-86.
- [19] SHEN L, HONG X, LIU Y, et al. The miR-25-3p/Sp1 pathway is dysregulated in ovarian endometriosis[J]. *J Int Med Res*,2020,48(4):300060520918437.
- [20] 钟雷, 章勇, 徐芊, 等. 慢性乙型肝炎患者microRNA表达及其对肝纤维化分期的诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*,2025,35(1):35-39.
- [21] 张卫强, 赵京, 刘克强, 等. miR-25-3p和PHLPP2在肺腺癌中的表达及其与预后的相关性分析[J]. *重庆医学*,2020,49(23):3936-3940.
- [22] CHEN H, PAN H, QIAN Y, et al. MiR-25-3p promotes the proliferation of triple negative breast cancer by targeting BTG2[J]. *Mol Cancer*,2018,17(1):4-15.
- [23] CASADEI L, CALORE F, CREIGHTON CJ, et al. Exosome-derived miR-25-3p and miR-92a-3p stimulate liposarcoma progression[J]. *Cancer Res*,2017,77(14):3846-3856.
- [24] OUYANG Y, TANG Y, FU L, et al. Exosomes secreted by chronic hepatitis B patients with PNALT and liver inflammation grade  $\geq$  A2 promoted the progression of liver cancer by transferring miR-25-3p to inhibit the co-expression of TCF21 and HHIP[J]. *Cell Prolif*,2020,53(7):e12833.
- [25] 章辉, 孙宇, 吕晓东, 等. miR-425-5p及PTEN、TGF- $\beta$ 1在非吸烟者早期非小细胞肺癌组织中的表达及其临床意义[J]. *浙江临床医学*,2024,26(10):1446-1450.
- [26] 严婕, 李琴, 朱光昭, 等. LncRNA SNHG16靶向miR-425-5p对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中国细胞生物学学报*,2023,45(11):1614-1622.
- [27] LU Y, WU X, WANG J. Correlation of miR-425-5p and IL-23 with pancreatic cancer[J]. *Oncol Lett*,2019,17(5):4595-4599.
- [28] GU C, HOU C, ZHANG S. miR-425-5p improves inflammation and septic liver damage through negatively regulating the RIP1-mediated necroptosis[J]. *Inflamm Res*,2020,69(3):299-308.
- [29] 郭义威, 陶晶, 王志勇. miR-425-5p通过调控靶基因HGF促进急性心肌梗死诱导心肌纤维化的分析[J]. *临床与实验病理学杂志*,2019,35(4):425-429.

收稿日期: 2025-02-13

王赞, 赵成进, 张瑜. 血清miR-25-3p、miR-425-5p对持续ALT正常慢性乙型肝炎肝脏慢性炎症的诊断价值[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2025,17(4): 57-62.