

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.04.021

血清 HBV DNA 载量与血小板参数的相关性研究*

李亚军, 余 抒[△]

重庆邮电大学附属重钢总医院检验科, 重庆 400081

摘要:目的 探讨不同乙型肝炎病毒(HBV)DNA 载量水平患者的血小板参数差异,分析血小板参数与 HBV DNA 载量水平的相关性,以期为临床治疗慢性乙型肝炎(CHB)提供参考依据。方法 随机选取 CHB 194 例作为病例组,并以健康体检者 200 例作为对照组,分别检测 HBV DNA 载量、乙肝表面标志物[乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝表面抗体(HBsAb)、乙肝 e 抗原(HBeAg)、乙肝 e 抗体(HBeAb)、乙肝核心抗体(HBcAb)]、血小板参数[血小板计数(PLT)、血小板分布宽度(PDW)、平均血小板体积(MPV)、大血小板比率(P-LCR)]。根据 HBV DNA 载量不同分为低载量组($<10^5$ copy/mL)、中载量组($10^5 \sim 10^7$ copy/mL)和高载量组($>10^7$ copy/mL),分析不同组别血小板参数的差异。结果 大三阳 CHB 患者以低龄人群为主,小三阳 CHB 患者以高龄人群为主;病例组血小板参数(PLT、PDW、MPV、P-LCR)与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);小三阳人群中,PLT 与 HBV DNA 载量呈负相关($P < 0.05$),MPV、P-LCR 与 HBV DNA 载量协同升高,PDW、MPV、P-LCR 与 HBV DNA 载量呈正相关($P < 0.05$)。结论 血小板参数与 HBV 在体内的复制情况密切相关,临床在制订治疗方案及评价疗效时,可以将 HBV DNA 载量与血小板参数联合考虑。

关键词:乙型肝炎病毒; DNA 载量; 血小板计数; 大血小板比率

中图法分类号:R446.1;R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)04-0527-05

Study on the correlations between serum HBV DNA load and platelet parameters*

LI Yajun, YU Shu[△]Department of Clinical Laboratory, Chonggang General Hospital of Chongqing
University of Posts and Telecommunications, Chongqing 400081, China

Abstract: Objective To investigate the differences of platelet parameters in patients with hepatitis B virus (HBV) DNA with different load levels, and analyze the correlations between platelet parameters and HBV DNA load levels, in order to provide reference for clinical treatment of chronic hepatitis B (CHB). **Methods** A total of 194 patients with CHB were randomly selected as case group, and 200 healthy subjects were selected as control group, detected HBV DNA load, hepatitis B surface markers [hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B surface antibody (HBsAb), hepatitis Be antigen (HBeAg), hepatitis Be antibody (HBeAb), hepatitis B core antibody (HBcAb)], platelet parameters [platelet count (PLT), platelet distribution width (PDW), mean platelet volume (MPV), large platelet ratio (P-LCR)]. According to the different HBV DNA load, they were divided into low load group ($<10^5$ copy/mL), medium load group ($10^5 - 10^7$ copy/mL) and high load group ($>10^7$ copy/mL), and the differences of platelet parameters among different groups were analyzed. **Results** According to the statistical analysis, the majority of patients with positive results of HBsAg, HBeAg, HBcAb were young population, and the majority of patients with positive results of HBsAg, HBeAb, HBcAb were elderly population. The platelet parameters (PLT, PDW, MPV, P-LCR) of the case group were significantly different from those of the control group ($P < 0.05$). In the patients with positive results of HBsAg, HBeAb, HBcAb, PLT correlated negatively with HBV DNA load ($P < 0.05$), and MPV, P-LCR increased synergistically with HBV DNA load, PDW, MPV, P-LCR correlated positively with HBV DNA load ($P < 0.05$). **Conclusion** Platelet parameters related closely to HBV replication in vivo, HBV DNA and platelet parameters could be used as references in clinical treatment planning and evaluation of efficacy.

Key words: hepatitis B virus; DNA load; platelet count; large platelet ratio

慢性乙型肝炎(CHB)是由乙型肝炎病毒(HBV) 感染引起的以肝细胞损伤为主要病理表现的传染性

* 基金项目:重庆市科卫联合面上项目(2022MSXM042)。

作者简介:李亚军,男,主管技师,主要从事临床血液及体液研究。 [△] 通信作者, E-mail:ys13368146418@126.com。

疾病。据文献报道,CHB 复发率高、传染性强,与 HBV 出现 C 前区终止码变异有关^[1-2]。HBV 是传染性极强的病毒,全球约 20 多亿人感染过 HBV,其中超两亿人为 CHB 患者,每年有 25%~40% 的乙型肝炎患者发展为肝癌或肝硬化,每年因乙型肝炎死亡的人数达 75 万例^[3]。流行病学调查显示,我国 HBV 的感染率约为 6.1%,CHB 患者约为 8 600 万人,然而治疗率仅为 10.8%^[4]。在 2021 年的全国传染病发病率排名中,CHB 作为我国法定乙类传染病,其发病率位列全国第二位,为 69.247 3/100 000,病死率为 0.029 3/100 000^[5]。由于发病率和病死率居高不下,血小板相关参数曾作为研究热点被用到指导 CHB 抗病毒治疗性研究中,但有关不同 HBV DNA 载量 CHB 患者的血小板相关参数变化及其相关性的研究较少。本文通过对不同 HBV DNA 载量 CHB 患者的血小板计数(PLT)、血小板分布宽度(PDW)、平均血小板体积(MPV)、大血小板比率(P-LCR)等参数的研究分析,探讨在 CHB 病程中血小板参数变化的临床意义,期为临床治疗 CHB 提供有效的监测数据,同时为抗病毒治疗提供更有价值的检验指标解读。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2020 年 5 月至 2022 年 3 月确诊的 194 例 CHB 患者作为病例组,均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》^[6] 中 CHB 诊断标准,排除血液系统疾病患者,其中男 102 例,女 92 例;年龄 16~91 岁,平均(48.5±16.4)岁。根据乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝表面抗体(HBsAb)、乙肝 e 抗原(HBeAg)、乙肝 e 抗体(HBeAb)、乙肝核心抗体(HBcAb)检测结果分为大三阳组(HBsAg+、HBeAg+、HBcAb+)和小三阳组(HBsAg+、HBeAb+、HBcAb+);按 HBV DNA 载量不同分为低载量组(HBV DNA 载量<10⁵ copy/mL)、中载量组(HBV DNA 载量为 10⁵~10⁷ copy/mL)和高载量组(HBV DNA 载

量>10⁷ copy/mL)。选择同期本院健康体检者 200 例作为对照组,其中男 102 例,女 98 例;年龄 16~80 岁,平均(47.9±12.3)岁。病例组与对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 仪器与试剂 血清 HBV DNA 检测使用实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测系统(天隆 Gentier 96E),试剂为 HBV DNA 检测试剂盒(PCR-荧光探针法);乙肝表面标志物定量检测采用罗氏公司 Cobs6000 分析系统,试剂为仪器配套的原装诊断试剂;血小板参数检测采用希森美康全自动血液分析仪(SYSMEX, XN1000),试剂为希森美康原装试剂。

1.3 方法 采集所有研究对象空腹静脉血 5 mL,根据检测需求留取血清和全血标本。使用 PCR 仪检测 HBV DNA;采用电化学发光技术对 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb 进行检测;采用电阻抗技术检测血小板参数,包括 PLT、PDW、MPV、P-LCR。以上检测均严格遵循标准流程操作执行,相关项目室内质控结果均在控。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;呈非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。连续变量之间的相关性分析采用 Pearson 相关,非连续性数据采用 Spearman 相关分析,分析 HBV DNA 载量与血小板参数之间的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组和对照组血小板参数比较 病例组 PLT 明显低于对照组,PDW、MPV、P-LCR 明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 病例组与对照组血小板参数比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	PLT($\times 10^9/L$)	PDW(fL)	MPV(fL)	P-LCR(%)
对照组	200	248.3±66.2	14.2(11.4,16.1)	10.5±1.0	29.1±7.4
病例组	194	174.2±64.4	15.8(12.9,16.7)	10.8±1.8	33.6±11.6
<i>t/Z</i>		-11.248	-4.694	-2.022	-4.582
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.044	<0.001

2.2 不同 HBV DNA 载量组组内年龄分布分析 根据乙肝表面标志物定量检测结果进行分组:大三阳组 55 例(28.4%),小三阳组 139 例(71.6%)。大三阳 CHB 患者以低龄人群为主,小三阳 CHB 患者以高龄人群为主。低载量组、中载量组以小三阳人群为主,构成比分别为 89.0%、75.7%,高载量组以大三阳人群为主,构成比为 69.0%,差异有统计学意义($P<$

0.05)。见表 2。

2.3 不同 HBV DNA 载量组与对照组血小板参数比较 根据乙肝表面标志物阳性差异将病例组分为大三阳组和小三阳组,并对各组内不同 HBV DNA 载量组间血小板参数进行亚组分析,结果显示:大三阳组内,仅 PLT 在高、中载量组较对照组降低,PDW 在高载量组较对照组升高,差异有统计学意义($P<0.05$),

其余参数组间差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3;小三阳组内,不同 HBV DNA 载量组的 PLT 较对照组降低,PDW、MPV、P-LCR 较对照组升高,差异有统

计学意义($P < 0.05$),且随 HBV DNA 载量增加,PLT 协同降低,MPV、P-LCR 反向升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 2 不同 HBV DNA 载量组内年龄分布比较 [$n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	大三阳组		小三阳组		Z*	P*
		构成情况	年龄(岁)	构成情况	年龄(岁)		
高载量组	42	29(69.0)	30.0(26.0,34.5)	13(31.0)	58.9±13.8	-4.411	<0.001
中载量组	70	17(24.3)	32.0(27.0,48.0)	53(75.7)	56.1±15.0	-3.960	<0.001
低载量组	82	9(11.0)	33.0(29.0,39.0)	73(89.0)	51.5±13.8	-3.020	0.003
合计	194	55(28.4)	31.0(27.0,38.0)	139(71.6)	53.9±14.4	-7.539	<0.001

注: *大三阳组与小三阳组间年龄比较参数。

表 3 大三阳组内不同 HBV DNA 载量组与对照组血小板参数比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	PLT($\times 10^9/L$)	PDW(fL)	MPV(fL)	P-LCR(%)
高载量组	29	191.9±49.5 [#]	15.7(13.5,16.6) [#]	10.3±1.8	31.4±12.6
中载量组	17	181.4±66.6 [#]	15.8(12.7,16.6)	9.8±2.0	27.9±11.8
低载量组	9	198.6±55.6	15.9(12.2,16.6)	9.9±1.4	27.9±7.7
对照组	200	248.3±66.2	14.2(11.4,16.1)	10.5±1.0	29.1±7.4

注:与对照组比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 4 小三阳组内不同 HBV DNA 载量组与对照组血小板参数比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	PLT($\times 10^9/L$)	PDW(fL)	MPV(fL)	P-LCR(%)
高载量组	13	135.4±61.5 ^{#*△}	15.1(13.8,16.8) [#]	12.0±1.2 ^{#*△}	41.1±8.8 ^{#*△}
中载量组	53	143.0±63.7 ^{#*}	16.2(13.5,17.1) [#]	11.2±1.7 ^{#*}	36.6±10.8 ^{#*}
低载量组	73	192.2±61.3 [#]	15.6(12.6,16.5) [#]	10.8±1.8 [#]	32.9±11.6 [#]
对照组	200	248.3±66.2	14.2(11.4,16.1)	10.5±1.0	29.1±7.4

注:与对照组比较,[#] $P < 0.05$;与低载量组比较,^{*} $P < 0.05$;与中载量组比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.4 HBV DNA 载量与血小板参数的相关性分析

根据乙肝表面标志物阳性差异将病例组分为大三阳组和小三阳组,分析 HBV DNA 载量与血小板参数的相关性,结果显示,大三阳组的血小板参数与 HBV DNA 载量无相关性($P > 0.05$),小三阳组的 PLT 与 HBV DNA 载量呈负相关,PDW、MPV、P-LCR 与 HBV DNA 载量呈正相关($P < 0.05$),见表 5。

表 5 HBV DNA 载量与血小板参数的相关性分析

血小板参数	大三阳组 HBV DNA		小三阳组 HBV DNA	
	r	P	r	P
PLT	0.091	0.510	-0.278	0.001
PDW	0.001	0.994	0.175	0.039
MPV	0.157	0.252	0.211	0.013
P-LCR	0.116	0.399	0.239	0.005

3 讨论

血清 HBV DNA 载量是 CHB 患者诊断与治疗最常用的指标,但该指标仅能监测 HBV 活动情况,无法判断患者机体功能的损伤^[7],临床一般仅联合生化

指标(丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶等)检查肝功能,不利于综合分析患者病情进展及疗效。既往研究表明,乙型肝炎患者病程不同,血小板参数有不同改变^[8],因此联合检测血小板参数,探讨其评估乙型肝炎患者病情和疗效的价值更有意义。

HBV 感染会导致血小板质变和量变已得到充分认识^[8-9],但其机制复杂。有研究表明,HBV DNA 对骨髓造血有破坏和抑制作用^[10],抑制效应与 HBV DNA 载量存在协同关系^[11],骨髓抑制导致的 PLT 生成减少,其 MPV 也随之变小。另有李贝等^[12]指出,长期受 HBV 感染,会导致血小板发生活化并释放胞内颗粒内容物,使血小板破坏增多,并且机体因免疫功能失衡产生相应的抗血小板抗体,会进一步破坏血小板,并且随病程的进展而加重,表现出 PLT 减少而 MPV 变大。P-LCR 是反映血小板活化的指标,指血小板体积大于 12 fL 的大血小板占血小板总数的比例,研究表明大血小板的凝血功能强,检测 P-LCR 有助于评价凝血功能^[13],例如在肝硬化出血患者中 P-LCR 明显升高,有一定敏感性,可辅助判断机体出血风险^[14];在部分脑梗死和急性冠脉综合征中 P-LCR

升高是高危因素,可作为判断病情及诊疗的重要参考指标^[15-16]。

本研究不同类型 CHB 患者有明显的年龄分布特征,其中大三阳 CHB 患者以低龄人群为主,小三阳 CHB 患者以高龄人群为主,提示年龄对患者病情进展有影响。此外,高载量组人群主要表现为大三阳,而中、低载量组人群以小三阳为主,表明大三阳时病毒复制更活跃,传染性更强,需控制传染,加强治疗。

近年来邵璇璇等^[17] 研究报道,在 HBV 感染高龄患者中血小板参数有更明显的变化。本研究中,大三阳组与小三阳组血小板参数变化不一致。在大三阳组中,仅 PLT、PDW 有轻微变化,不同 HBV DNA 载量组间的血小板参数变化较小,可能是大三阳组的人群年龄较小,虽然受 HBV 影响,但因骨髓代偿能力和免疫力强,机体能有效代偿,因此血小板参数变化小;在小三阳组中,不同 HBV DNA 载量组间的血小板参数变化较大,且随 HBV DNA 载量增加而变化更大,表明小三阳组人群的血小板参数受 HBV 影响更明显,考虑是该组人群年龄较大引起,因高龄人群骨髓代偿能力和免疫力低,所以 HBV 对骨髓抑制及血小板损耗作用明显。提示在诊疗中除了考虑 HBV DNA 和血小板参数,也要结合患者的年龄,高龄人群因骨髓代偿能力、免疫力弱,受 HBV 影响更严重,需根据年龄调整抗 HBV 治疗方案。

HBV 感染后对血小板各项参数影响明显,而 HBV DNA 载量作为判断 HBV 在体内复制和传染性强弱的诊断金标准^[18],提供了重要的 HBV 感染过程的监测依据。本研究结果显示,小三阳人群随着 HBV DNA 载量增加呈现 PLT 降低,PDW、MPV、P-LCR 升高的变化趋势,表明 HBV DNA 载量越大对骨髓抑制和破坏作用越强,与同类报道一致^[19-20]。相关分析结果显示,小三阳组的 HBV DNA 载量与血小板参数有一定相关性,而大三阳组无相关性,说明 CHB 患者中小三阳人群的血小板参数与 HBV DNA 载量关联性更强,随病毒复制增加协同降低,出血风险增加,监测 HBV DNA 的同时,需监测其血小板参数,结合血小板参数变化判断 CHB 病情进展,及时调整 CHB 治疗方案。

本研究显示,病例组 P-LCR 随 HBV DNA 载量增加而协同升高,尤其在高龄为主的小三阳人群中,P-LCR 升高更明显,提示高龄、HBV DNA 高载量人群血小板活化明显增多,而高龄人群中本身患有高血糖、高血压等基础疾病者较多,血小板活化增多会进一步加剧罹患心脑血管疾病的风险,因此,高龄、HBV DNA 高载量人群可能患血栓疾病的风险更高。此外,P-LCR 升高表明新生血小板增多,提示血小板消耗增多,叠加 HBV 抑制骨髓减少血小板生成因素,可能加剧患者的出血风险。因此,监测 P-LCR 以指导治疗方案,在预防 CHB 患者出血或血栓疾病中意义

重大,尤其是高龄、HBV DNA 高载量人群。本次研究的是 CHB 混合人群,未区分病程,后续将对病程、年龄等进行亚组分析,以期获得更有价值的研究数据。

综上所述,HBV DNA 对血小板有不同程度影响,可以用血小板参数变化间接反映 HBV 在体内的复制情况及病情,为临床治疗 CHB 提供参考依据,在缺乏 PCR 分析仪的基层医疗单位尤为重要,可作为有限度的辅助性指标。所以,HBV DNA 和血小板参数联合检测对临床判断 CHB 进程、选择治疗方案及预后评估更有帮助。

参考文献

- [1] 魏芳芳,李文莉,甄丽敏,等. HBV 前 C 区及基因启动子区基因变异与乙型肝炎肝硬化相关性初步研究[J]. 新医学, 2020,51(2):143-145.
- [2] MEIER-STEPHENSON V, BREMNER W T, DALTON C S, et al. Comprehensive analysis of hepatitis b virus promoter region mutations[J]. *Viruses*, 2018,10(11):603.
- [3] World Health Organization. Global hepatitis report, 2017 [EB/OL]. (2017-04-19) [2022-05-02]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>.
- [4] 崔富强,庄辉. 中国乙型肝炎的流行及控制进展[J]. 中国病毒病杂志, 2018,8(4):257-264.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 2021 年全国法定传染病疫情概况 [EB/OL]. (2022-04-22) [2022-05-02]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/202204/4fd88a291d914abf8f7a91f6333567e1.shtml>.
- [6] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2019,12(6):401-428.
- [7] 付万智,杨丽,胡晓勤. 慢性乙肝患者血清 HBV DNA 载量与 HBV-M、ALT、AST 含量的关系研究[J]. 国际病毒学杂志, 2015,22(2):111-114.
- [8] 张瑜,陈琨. 血小板 4 项参数联合血清 AFP 水平检测对乙型肝炎肝硬化肝癌的诊断价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020,41(23):2921-2924.
- [9] 刘琳洁. 红细胞、血小板相关参数在乙肝所致肝硬化患者预后评价中的意义[J]. 血栓与止血学, 2019,25(4):677-678.
- [10] 刘兰,张永萍. 乙型肝炎肝硬化失代偿期与酒精性肝硬化失代偿期患者血小板参数变化的临床分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011,3(2):22-24.
- [11] STEINBERG H S, BOUFFARD P, TRÉPO C, et al. In vitro inhibition of hemopoietic cell line growth by hepatitis B virus[J]. *J Virol*, 1990,64(6):2577-2581.
- [12] 李贝,李从荣. 病毒性肝炎血液学变化的研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2009,22(7):391-393.
- [13] 王利民,戴和伶. 大血小板比率与其他血细胞参数及性别的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2013,10(11):1422.
- [14] 张宁,谢元元. 肝硬化患者血小板参数、门静脉宽度及凝血功能与上消化道出血关系的相关探讨(下转第 534 页)

析结果表明,外周血 CD69 表达水平升高是癫痫发生的危险因素,进一步提示 CD69 可能在癫痫病情进展中发挥一定作用。

miRNA 参与调节免疫反应、神经元可塑性,且 miRNA 转录后处理参与了神经系统的生理学过程及信号通路的基因表达调控^[14]。目前研究认为,血清 miRNA 主要从患者组织细胞中主动分泌进入血液循环,血清 miRNA 表达水平可反映病变组织内的情况^[15]。HU 等^[16]研究发现,大鼠癫痫模型中大脑组织与外周血中的 miRNA-34a、miRNA-22、miRNA-125a、miRNA-21 表达水平均升高。本研究发现,癫痫组外周血 miR-130b-3p 表达水平高于对照组($P < 0.05$),且随着癫痫患者病情严重程度加重,外周血 miR-130b-3p 表达水平不断升高,提示 miR-130b-3p 表达水平上调可能参与癫痫的发生及疾病进展。本研究中 Logistic 回归分析发现,外周血 miR-130b-3p 表达水平升高是癫痫发生的危险因素,提示检测 miR-130b-3p 表达水平可能对评估癫痫发生有积极意义。此外,Pearson 相关分析结果显示,癫痫患者外周血 CD69 与 miR-130b-3p 表达水平呈正相关($P < 0.05$),提示 CD69、miR-130b-3p 表达可能共同参与疾病发展,检测二者表达水平对于评估癫痫患者病情具有一定的参考价值。

综上所述,癫痫患者外周血中 CD69、miR-130b-3p 呈高表达,检测 CD69、miR-130b-3p 表达水平可能对评估癫痫患者病情严重程度有帮助。

参考文献

- [1] 王晓爽,国琦,朱亚飞,等. 癫痫患者外周血 miR-134 表达及意义[J]. 中风与神经疾病杂志,2020,37(2):154-157.
- [2] 陈刚. 癫痫患者血清和脑脊液 miR-146a 的表达及其与炎症细胞因子的相关性研究[J]. 慢性病学杂志,2020,21(5):794-795.
- [3] ROWBOTHAM D S, HOWDLE P D, TREJDOSIEWICZ L K. Peripheral cell-mediated immune response to mycobacterial antigens in inflammatory bowel disease[J]. Clin Exp Immunol, 1995, 102(3):456-461.
- [4] BRAIT V H, MIRÓ-MUR F, PÉREZ-DE-PUIG I, et al.

CD69 plays a beneficial role in ischemic stroke by dampening endothelial activation[J]. Circ Res, 2019, 124(2):279-291.

- [5] 王小木,贾瑞华,姜翌,等. 抑制 miR-134 治疗大鼠癫痫持续状态实验研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2018,17(4):327-331.
- [6] 郑希院,赵志敏,薛林霞,等. 癫痫患者 miR-146a、miR-124、IL-1、Dcx 表达水平及临床意义[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(24):4280-4283.
- [7] 刘佳辰,许琪. miR-130b 促进小鼠胚胎发育过程中大脑皮质神经元的迁移[J]. 基础医学与临床,2017,37(7):959-962.
- [8] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南:癫痫病分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:35-38.
- [9] OGUZ A E, TEKTURK P, YAPICI Z, et al. Eyelid myoclonic status epilepticus: a rare phenotype in spinal muscular atrophy with progressive myoclonic epilepsy associated with ASAH1 gene mutation[J]. Seizure, 2016, 42(1):49-51.
- [10] HAWKINS N A, KEARNEY J A. Confirmation of an epilepsy modifier locus on mouse chromosome 11 and candidate gene analysis by RNA-Seq[J]. Genes Brain Behav, 2012, 11(4):452-460.
- [11] 申冬冬. 癫痫患者外周血 P-糖蛋白水平检测的临床意义[J]. 中国实用医药,2012,7(19):128-129.
- [12] 岑慧,郭兰萍,黎东明,等. 肺癌患者外周血 NK 细胞表达 CD69 的临床意义[J]. 广东医学,2004,25(2):156-157.
- [13] 杨立利,贾连顺,苟三怀,等. 急性脊髓损伤患者外周血淋巴细胞 CD69 的检测及其临床意义[J]. 颈腰痛杂志,2003,24(1):4-6.
- [14] 郭志转,王佃晖,陈彦军. 微 RNA 和 APLN 对癫痫发作后神经元损伤调控机制研究[J]. 中华生物医学工程杂志,2019,25(4):427-431.
- [15] 肖慧娟,廖建湘,蒋莉. 微小核糖核酸 miR-146a-5p、miR-23a-3p 在儿童耐药性癫痫血清中的表达[J]. 中国神经精神疾病杂志,2013,39(8):500-503.
- [16] HU K, ZHANG C, LONG L, et al. Profile of microRNAs in rat hippocampus following lithium-pilocarpine-induced status epilepticus[J]. Neurosci Lett, 2011, 488(3):252-257.

(收稿日期:2022-08-10 修回日期:2022-10-21)

(上接第 530 页)

- [J]. 血栓与止血学,2021,27(5):801-802.
- [15] 凌莉,李小强,张素平,等. 急性脑梗死合并 2 型糖尿病患者大血小板比率和平均血小板体积的变化[J]. 实用医学杂志,2015,31(13):2127-2129.
- [16] 王建飞,彭瑜,张锦,等. 急性冠状动脉综合征患者大血小板比率与冠状动脉病变的相关性[J]. 临床心血管病杂志,2013,29(7):489-491.
- [17] 邵璇璇,贾建安,吴黎黎,等. HBV 感染者 DNA 载量分层与血小板相关参数关系[J]. 安徽医科大学学报,2018,53(6):976-979.

- [18] 齐林,刘永芳. 乙型肝炎病毒 DNA 与血清标志物的关系[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(1):130-131.
- [19] 李珍瑶,黄小兵,李健茹,等. 不同 HBV-DNA 载量乙型肝炎肝硬化患者血小板参数及 D-二聚体检测的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床,2017,24(6):639-641.
- [20] 郭静,李从荣. 慢性乙型肝炎患者 HBV DNA 载量与血小板及 APRI 的相关研究[J]. 检验医学,2018,33(4):321-323.

(收稿日期:2022-06-16 修回日期:2022-10-08)