

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.13.014  
文章编号: 1005-8982 (2021) 13-0077-06

临床研究·论著

## 胆道闭锁患儿血清 microRNA-21 水平的表达及与肝纤维化的相关性分析\*

宫颖新, 王萍, 白玉坤, 张桂枝, 焦晗亮, 刘伟栋, 李杨, 祁艳卫

(河北省儿童医院 普外二科, 河北 石家庄 050031)

**摘要: 目的** 探讨胆道闭锁患儿血清 microRNA-21 (miR-21) 水平的表达及与肝纤维化的相关性。**方法** 选取2017年7月—2019年7月河北省儿童医院收治的先天性胆道闭锁患儿76例作为胆道闭锁组, 同期在该院进行体检的健康婴幼儿50例作为正常对照组。采用qRT-PCR法检测研究对象血清miR-21 mRNA相对表达量, 进一步根据胆道闭锁组的miR-21 mRNA相对表达量中位数将其分为高miR-21组和低miR-21组, 每组38例。比较不同miR-21 mRNA相对表达量胆道闭锁患儿的血清总胆红素水平、肝组织纤维化评分及天冬氨酸转氨酶与血小板比值(APRI)、血清肝纤维化指标[层粘连蛋白(LN)、透明质酸酶(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-Col)]水平、肝脏组织上皮-间质细胞转化(EMT)相关分子[E-cadherin、ZEB1]水平的差异。分析胆道闭锁患儿血清miR-21与肝纤维化的相关性。**结果** 高miR-21组、低miR-21组、正常对照组血清miR-21 mRNA相对表达量和总胆红素水平比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 高miR-21组血清miR-21 mRNA相对表达量和总胆红素水平高于低miR-21组; 低miR-21组miR-21 mRNA相对表达量和总胆红素水平高于正常对照组。高miR-21组肝组织纤维化评分、APRI、LN、HIA、PCⅢ、Ⅳ-Col水平高于低miR-21组( $P < 0.05$ )。高miR-21组肝脏组织E-cadherin mRNA相对表达量低于低miR-21组( $P < 0.05$ ); ZEB1 mRNA相对表达量高于低miR-21组( $P < 0.05$ )。Pearson相关分析发现, 胆道闭锁患儿血清miR-21水平与血清总胆红素水平、肝组织纤维化评分、APRI呈正相关( $r = 0.546, 0.669$ 和 $0.578$ , 均 $P < 0.05$ ); 与肝纤维化指标LN、HA、PCⅢ、Ⅳ-Col的水平呈正相关( $r = 0.781, 0.663, 0.503$ 和 $0.628$ , 均 $P < 0.05$ ); 与E-cadherin mRNA相对表达量呈负相关( $r = -0.614, P < 0.05$ ), 与ZEB1 mRNA相对表达量呈正相关( $r = 0.607, P < 0.05$ )。**结论** 高表达的miR-21可能参与胆道闭锁患儿肝纤维化过程, 可能与其促进EMT的作用相关。

**关键词:** 胆道闭锁; microRNA-21; 肝纤维化; 上皮-间质细胞转化

**中图分类号:** R657.4

**文献标识码:** A

## Expression of serum microRNA-21 in children with biliary atresia and its correlation with liver fibrosis\*

Ying-xin Gong, Ping Wang, Yu-kun Bai, Gui-zhi Zhang, Han-liang Jiao, Wei-dong Liu, Yang Li, Yan-wei Qi  
(The Second Department of General Surgery, Children's Hospital of Hebei Province,  
Shijiazhuang, Hebei 050031, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression of serum microRNA-21 in children with biliary atresia and its correlation with liver fibrosis. **Methods** From July 2017 to July 2019, 76 children with congenital biliary atresia admitted to our hospital were selected as the biliary atresia group, and 50 healthy children who underwent physical examination in our hospital during the same period were regarded as the normal control group. The

收稿日期: 2020-12-08

\* 基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划 (No: 20180640; 20200632)

[通信作者] 王萍, E-mail: wang66322@126.com

expression level of serum microRNA-21 of the subjects were detected, and the subjects were further divided into high microRNA-21 group and low microRNA-21 group, 38 cases in each group, according to the median expression level of microRNA-21 in the biliary atresia group. The different microRNA-21 expression level of children with biliary atresia in serum total bilirubin, liver tissue fibrosis score, aspartate aminotransferase (APRI), platelet ratio value, serum liver fibrosis indexes [laminin (LN), hyaluronic acid (HA) enzyme, procollagen type III (PC III), collagen type IV (IV-Col)] level, epithelial stromal transformation (EMT) in liver tissue, related molecular [E-cadherin, ZEB1] expression level were compared. The correlation between serum microRNA-21 expression level and liver fibrosis in children with biliary atresia was analyzed. **Results** The expression level of microRNA-21 and serum total bilirubin level among high microRNA-21 group, low microRNA-21 group, and normal control group were compared by one-way ANOVA, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). MicroRNA-21, serum total bilirubin, LN, HA, PCIII, IV-Col level, Liver fibrosis scores, APRI values, and the expression of ZEB1 mRNA in liver tissues in high microRNA-21 group were higher than those in low microRNA-21 group ( $P < 0.05$ ); the difference in the degree of fibrosis between high microRNA-21 group and low microRNA-21 group was also statistically significant ( $P < 0.05$ ); the expression of E-cadherin mRNA in liver tissues of high microRNA-21 group was lower than that of low microRNA-21 group ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis found that expression level of serum microRNA-21 in children with biliary atresia was positively correlated with serum total bilirubin level ( $r = 0.546$ ), liver fibrosis score ( $r = 0.669$ ), and APRI value ( $r = 0.578$ ) ( $P < 0.05$ ), was positively correlated with levels of liver fibrosis indexes such as LN ( $r = 0.781$ ), HA ( $r = 0.663$ ), PCIII ( $r = 0.628$ ), IV-Col ( $r = 0.503$ ) ( $P < 0.05$ ), was negatively correlated with expression of EMT related molecular E-cadherin ( $r = -0.614$ ), and was positively correlated with expression of ZEB1 mRNA ( $r = 0.607$ ) (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Highly expressed microRNA-21 is probably involved in the process of liver fibrosis in children with biliary atresia, which may be related to its role in promoting EMT.

**Keywords:** biliary atresia; microRNA-21; hepatic fibrosis; epithelial-mesenchymal transition

胆道闭锁是新生儿、婴幼儿出现阻塞性黄疸的最主要病因之一，具体病理表现为肝内外胆管进行性炎症及纤维性梗阻，随病情持续进展后续可出现肝纤维化、肝硬化，严重可导致小儿死亡<sup>[1-3]</sup>。胆道闭锁患儿行手术治疗的预后差异较大，故对其发病机制、防治手段等探索具有重要的临床意义。microRNA 是一类高度保守的小分子，参与细胞增殖、分化、胚胎发育、信号传导等多个生命过程，且在肿瘤发生过程中也扮演重要角色。有研究<sup>[4]</sup>指出 microRNA 在胆道闭锁的发生中扮演重要角色。且 AFONSO<sup>[5]</sup>等研究发现，microRNA-21 (miR-21) 消融术可预防胆汁淤积症患者的肝损伤和坏死。胆道闭锁患儿胆汁淤积严重，但国内关于 miR-21 在胆道闭锁病程中扮演角色的研究极少。本文探讨胆道闭锁患儿血清中 miR-21 的表达水平，并分析其具体表达量与肝纤维化的内在联系，旨在明确 miR-21 对胆道闭锁病情进展的影响，并为后续疾病治疗干预等提供新思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 7 月—2019 年 7 月河北省儿童医院收治的先天性胆道闭锁患儿 76 例作为胆道闭锁组。其中，男性 36 例，女性 40 例；年龄 1~6 个月，平均年龄 ( $3.17 \pm 0.49$ ) 个月。纳入标准：①均经葛西探查、胆道造影及病理确诊为胆道闭锁；②符合手术指征，既往无相关治疗史。排除标准：①合并先天性心脏病等其他严重先天性疾病；②合并基础性肝脏病变。选取同期在本院进行体检的健康婴幼儿 50 例作为正常对照组，各项检查结果均在正常范围内、未合并明显先天性疾病，其监护人签署知情同意书。其中，男性 23 例、女性 27 例，年龄 1~5 个月，平均年龄 ( $3.21 \pm 0.68$ ) 个月。两组小儿的基础资料分布差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准，患儿监护人签署知情同意书。

### 1.2 实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检

### 测 miR-21 mRNA 相对表达量

胆道闭锁组患儿在术前 1 周内收集外周静脉血标本;正常对照组小儿在体检时留取外周静脉血标本。标本收集后 2 h 内以 3 000 r/min 离心 10 min,分离上层血清并置于 -80℃ 冰箱冷冻保存备用。采用 qRT-PCR 法检测血清中 miR-21 mRNA 相对表达量。其引物序列为正向:5'-AGCTTGACCGTAGCGGATG-3';反向:3'-TCGAAGCTGAAAGCTGAGT-5'。具体步骤:提取总 RNA、测定 RNA 浓度及纯度、逆转录反应、qRT-PCR 反应。总 RNA 提取试剂盒购自加拿大 Norgen 公司,逆转录试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司,PCR 试剂盒购自北京华夏远洋科技有限公司。以 U6 为内参,2<sup>-ΔΔCt</sup>法计算各组受试小儿 miR-21 mRNA 相对表达量。胆道闭锁组患儿根据 miR-21 mRNA 相对表达量的中位数进一步分为高 miR-21 组和低 miR-21 组,每组 38 例。

### 1.3 血清总胆红素检测

取 1.2 血液标本,使用德国利霸 XL300 全自动生化分析仪检测其血清总胆红素水平。

### 1.4 肝组织纤维化评分及天冬氨酸转氨酶与血小板比值(APRI)计算

调取病理科胆道闭锁患儿术中肝组织切片,采用改良 HAI 的 Ishak 系统进行肝纤维化评分<sup>[6]</sup>。采用 0~6 分评分值,随分值增加,肝纤维化程度加重。其中,0 分为无纤维化,1~3 分为低纤维化,4~6 分为高纤维化。同时采用 APRI 肝纤维化无创诊断模型对患者肝纤维化程度进行评估<sup>[7]</sup>,计算 APRI,计算公式为 APRI=(血清 AST/60)×(100/血小板计数)。

### 1.5 血清肝纤维化指标检测

采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清标本中肝纤维化指标的水平,包括层粘连蛋白(LN)、透明质酸酶(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-Col)。酶联免疫试剂盒购自美国 Abcam 公司。

### 1.6 上皮-间质细胞转化(EMT)相关分子相对表达量检测

取胆道闭锁组患儿的术中病变肝脏组织标本,采用 qRT-PCR 法检测 EMT 相关分子的表达水平,其引物序列分别为 E-cadherin 正向:5'-AGCTGGTTGACTAGCGTAGT-3',反向:3'-CTAAGCTGATGGC GTAGTA-5'; ZEB1 正向:5'-TAGCTGAGCGGCTGA

GAT-3',反向:3'-ATCGGATGCGGGAACCTTAGC-5'。以 β-catenin 为内参,正向:5'-GCTGGCCCCAGCCGCTGGAG-3',反向:5'-GAGTGCAGGGTCAGC ACTAC-3'。具体检测步骤同 1.2。

### 1.7 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组比较用单因素方差分析,进一步两两比较用 LSD-t 检验;计数资料以构成比(%)表示,比较用  $\chi^2$  检验;相关分析用 Pearson 法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 miR-21 mRNA 相对表达量的比较

胆道闭锁组患儿的 miR-21 mRNA 相对表达量的中位数为 9.33,高 miR-21 组、低 miR-21 组、正常对照组血清 miR-21 mRNA 相对表达量比较,经方差分析,差异有统计学意义( $F = 398.075, P = 0.000$ ),高 miR-21 组高于低 miR-21 组( $t = 5.818, P = 0.000$ ),低 miR-21 组高于正常对照组( $t = 25.095, P = 0.000$ )。见表 1。

表 1 各组小儿血清 miR-21 mRNA 相对表达量的比较  
( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	microRNA-21 mRNA
高 miR-21 组	38	11.46 ± 2.13 <sup>②</sup>
低 miR-21 组	38	8.18 ± 1.14 <sup>①</sup>
正常对照组	50	3.04 ± 0.78

注:①与正常对照组比较, $P < 0.05$ ;②与低 miR-21 组比较, $P < 0.05$ 。

### 2.2 血清总胆红素水平的比较

高 miR-21 组、低 miR-21 组、正常对照组血清总胆红素水平比较,经单因素方差分析,差异有统计学意义( $F = 516.478, P = 0.000$ ),高 miR-21 组高于低 miR-21 组( $t = 7.754, P = 0.000$ ),低 miR-21 组高于正常对照组( $t = 28.913, P = 0.000$ )。见表 2。

### 2.3 肝组织纤维化评分及 APRI 值的比较

高 miR-21 组与低 miR-21 组肝组织纤维化评分、APRI 比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),高 miR-21 组的肝组织纤维化评分、APRI 高于低 miR-21 组( $P < 0.05$ )。两组纤维化程度比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 各组小儿血清总胆红素水平的比较 (mg/dl,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	血清总胆红素
高 miR-21 组	38	21.31 ± 3.76 <sup>①②</sup>
低 miR-21 组	38	15.48 ± 2.71 <sup>①</sup>
正常对照组	50	4.10 ± 0.57

注：①与正常对照组比较,  $P < 0.05$ ; ②与低 miR-21 组比较,  $P < 0.05$ 。

表 3 不同 miR-21 表达水平的胆道闭锁患儿肝组织纤维化评分及 APRI 比较

组别	n	肝组织纤维化评分 ( $\bar{x} \pm s$ )	高纤维化/例	低纤维化/例	APRI ( $\bar{x} \pm s$ )
高 miR-21 组	38	4.82 ± 0.61	25	13	0.73 ± 0.09
低 miR-21 组	38	3.29 ± 0.45	11	27	0.58 ± 0.08
t/ $\chi^2$ 值		12.442		10.344	7.679
P 值		0.000		0.001	0.000

表 4 不同 microRNA-21 表达水平的胆道闭锁患儿血清肝纤维化指标水平比较 ( $n=38, \bar{x} \pm s$ )

组别	LN/( $\mu\text{g/ml}$ )	HA/(mg/L)	PCⅢ/( $\mu\text{g/L}$ )	Ⅳ-Coll/( $\mu\text{g/L}$ )
高 miR-21 组	218.39 ± 30.77	194.37 ± 25.22	187.51 ± 22.69	161.07 ± 22.85
低 miR-21 组	142.53 ± 19.86	128.04 ± 15.19	141.12 ± 18.63	99.63 ± 11.74
t 值	12.769	13.888	9.741	14.743
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

## 2.5 EMT 相关分子相对表达量的比较

胆道闭锁患儿中, 两组肝脏组织 E-cadherin mRNA 的表达量和 ZEB1 mRNA 的表达量比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 高 miR-21 组 E-cadherin mRNA 的表达量低于低 miR-21 组, ZEB1 mRNA 的表达量高于低 miR-21 组。见表 5。

表 5 不同 miR-21 表达水平的胆道闭锁患儿肝脏组织 EMT 相关分子 mRNA 相对表达量的比较 ( $n=38$ )

组别	E-cadherin mRNA	ZEB1 mRNA
高 miR-21 组	80.66 ± 9.17	117.53 ± 14.29
低 miR-21 组	134.28 ± 25.19	84.10 ± 9.62
t 值	12.330	11.963
P 值	0.000	0.000

## 2.6 相关性分析

胆道闭锁患儿血清 miR-21 水平与血清总胆红素水平、肝组织纤维化评分、APRI 值呈正相关 ( $r = 0.546$ 、 $0.669$  和  $0.578$ ,  $P = 0.023$ 、 $0.014$  和  $0.019$ ); 与肝

## 2.4 血清肝纤维化指标的比较

胆道闭锁患儿中, 两组血清 LN、HA、PCⅢ、Ⅳ-Coll 水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 高 miR-21 组高于低 microRNA-21 组。见表 4。

纤维化指标 LN、HA、PCⅢ、Ⅳ-Coll 的水平呈正相关 ( $r = 0.781$ 、 $0.663$ 、 $0.628$  和  $0.503$ ,  $P = 0.000$ 、 $0.014$ 、 $0.018$  和  $0.037$ ); 与 E-cadherin mRNA 相对表达量呈负相关 ( $r = -0.614$ ,  $P = 0.018$ ); 与 ZEB1 mRNA 相对表达量呈正相关 ( $r = 0.607$ ,  $P = 0.019$ )。

## 3 讨论

miR-21 是重要的 microRNA 之一, 除了参与增殖、凋亡、生殖等多个生命过程, 越来越多研究发现其在各种病理状态下也发挥重要作用, 如 CHEN 等<sup>[8]</sup>研究指出 miR-21 参与缺氧/复氧诱导的小鼠肾小管上皮细胞凋亡; SOEDA 等<sup>[9]</sup>认为 miR-21 在预测胃癌患者腹膜复发方面意义重大。胆道闭锁约占新生儿长期阻塞性黄疸的 50% 左右, 可导致淤胆性肝硬化, 最终发生肝衰竭, 是小儿肝移植最常见的适应证。手术是胆道闭锁最有效的治疗方法, 但鉴于目前肝源有限的现状, 积极延缓胆道闭锁患儿的肝纤维化进程, 增加患儿可等待手术的时间对患儿最终治疗结局的改善有重要意

义,故需积极明确对胆道闭锁患儿肝纤维化产生重要影响的分子靶点。目前国外研究<sup>[10]</sup>指出 miR-21 可能是胆汁淤积性儿科肝病的重要病因学标志物。胆道闭锁是最严重的胆汁淤积性儿科疾病之一,目前国内关于 miR-21 与该病病情的内在联系研究不多。本研究结果发现,胆道闭锁患儿血清中 miR-21 mRNA 相对表达量与健康小儿比较有了大幅升高,推测异常高表达的 miR-21 可能参与疾病的发生、发展。血清总胆红素水平是反映胆道闭锁患儿病情严重程度的最常用指标,文中胆道闭锁组患儿血清总胆红素水平较正常小儿大幅上升,且其中高 miR-21 组上升更为显著,相关性分析进一步证实胆道闭锁患儿血清 miR-21 表达量与血清总胆红素水平呈正相关关系,初步说明高 miR-21 表达对胆道闭锁病情严重程度有指向性。关于 miR-21 在胆道闭锁患儿中表达上调并预示病情较重的具体原因,目前尚未有结论、有待后续基础研究深入明确。

肝纤维化是胆道闭锁患儿胆汁淤积持续加重后对肝脏组织产生损害的最终结果,也是导致患儿治疗预后不佳及死亡的直接原因之一。有研究指出 miR-21 可调节肺纤维化<sup>[11]</sup>、心肌纤维化<sup>[12]</sup>进程,其是否也通过调节胆道闭锁患儿的肝纤维化进程从而左右整体病情及治疗结局目前尚无结论。研究结果发现,高 miR-21 组患儿的肝组织纤维化评分、APRI 均较高,初步说明 miR-21 高表达对胆道闭锁患儿肝纤维化的促进作用。检测血清肝纤维化指标水平是佐证纤维化病情严重程度的常用手段,主要包括 LN、HA、PCⅢ、Ⅳ-COL,既往多用于衡量慢性肝病的炎症活动度及纤维化程度<sup>[13-14]</sup>。本文中高 miR-21 组患儿上述纤维化指标的水平较高,进一步佐证 miR-21 在促进胆道闭锁患儿肝纤维化进程方面的作用。

目前大量研究<sup>[15-16]</sup>提示 EMT 可促进产生过多的肌成纤维细胞并使细胞外基质大量堆积,最终导致器官出现纤维化。在胆道闭锁进程中,随胆汁淤积加重肝细胞 EMT 进程加速,共同诱导纤维化促进因子 TGF- $\beta_1$  的过表达并导致肝纤维化发生发展<sup>[17-18]</sup>。E-cadherin 是 EMT 进程的重要分子,ZEB1 可通过抑制 E-cadherin 表达而促进 EMT 发生发展<sup>[19-21]</sup>。本研究高 miR-21 组患儿肝脏病灶组织

ZEB1 mRNA 相对表达量较高,而 E-cadherin mRNA 相对表达量较低,说明 miR-21 高表达预示着旺盛的 EMT 过程,推测 miR-21 可能通过促进肝细胞 EMT 而加速其纤维化过程,从而促进胆道闭锁患儿发生肝纤维化。关于 miR-21 对 EMT 产生影响的直接机制研究目前涉及极少,有待后续基础研究进一步深入明确。

综上所述,胆道闭锁患儿血清中 miR-21 mRNA 相对表达量水平异常升高,且与患儿肝纤维化程度一致,可能通过调节 EMT 过程而实现上述作用,但具体机制有待后续细胞研究进一步开展明确。

#### 参考文献:

- [1] SANCHEZ-VALLE A, KASSIRA N, VARELA V C, et al. Biliary atresia: epidemiology, genetics, clinical update, and public health perspective[J]. *Adv Pediatr*, 2017, 64(1): 285-305.
- [2] MENG X Y, CHEN M Y, PAN Z Y, et al. Living donor liver transplantation in biliary atresia children with pulmonary hypertension[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(9): 1215-1220.
- [3] KILGORE A, MACK C L. Update on investigations pertaining to the pathogenesis of biliary atresia[J]. *Pediatr Surg Int*, 2017, 33(12): 1233-1241.
- [4] 杨一凡,郑珊. MicroRNA 在胆道闭锁中的研究进展[J]. *中华小儿外科杂志*, 2016, 37(11): 877-880.
- [5] AFONSO M B, RODRIGUES P M, SIMÃO A L, et al. MiRNA-21 ablation protects against liver injury and necroptosis in cholestasis[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(5): 857-872.
- [6] ISHAK K, BAPTISM A, BIANEHI L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis[J]. *J Hepatol*, 1995, 22(6): 696-699.
- [7] WAI CT, GREENSON J K, FONTANA R J, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2003, 38(2): 518-526.
- [8] CHEN T, YAO Q, WANG W, et al. Involvement of androgen receptor (AR)/microRNA-21 axis in hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis of mouse renal tubular epithelial cells[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9): 5611-5622.
- [9] SOEDA N, IINUMA H, SUZUKI Y, et al. Plasma exosome-encapsulated microRNA-21 and microRNA-92a are promising biomarkers for the prediction of peritoneal recurrence in patients with gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(5): 4467-4480.
- [10] GOLDSCHMIDT I, THUM T, BAUMANN U. Circulating miR-21 and miR-29a as markers of disease severity and etiology in cholestatic pediatric liver disease[J]. *J Clin Med*, 2016, 5(3): e28.
- [11] 赵红,姚平波. H2S 调节 miR-21 表达抑制内质网应激介导肺成

- 纤维化细胞凋亡[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(11): 1612-1616.
- [12] 薛贻敏, 陈明光, 陈德伟, 等. 微小RNA-21 在小鼠慢性病毒性心肌炎心肌纤维化中的作用[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(6): 450-457.
- [13] 王艳华, 袁颖华. 慢性乙型肝炎患者肝纤维化四项与肝炎损伤相关生化指标的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(16): 2376-2380.
- [14] 侯海生, 王秋艳, 陈少川. 血清学指标和瞬时弹性成像技术联合诊断慢性乙型肝炎纤维化和预测肝硬化食管静脉曲张程度的价值[J]. 肝脏, 2019, 24(4): 432-435.
- [15] QU H, LIU L, LIU Z, et al. Blocking TBK1 alleviated radiation-induced pulmonary fibrosis and epithelial-mesenchymal transition through Akt-Erk inactivation[J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(4): 42.
- [16] ZHENG Q, TONG M, OU B, et al. Isorhamnetin protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress and epithelial-mesenchymal transition[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(1): 117-126.
- [17] CORVOL H, ROUSSELET N, THOMPSON K E, et al. FAM13A is a modifier gene of cystic fibrosis lung phenotype regulating rhoa activity, actin cytoskeleton dynamics and epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Cyst Fibros*, 2018, 17(2): 190-203.
- [18] 毛永忠, 汤绍涛, 阮庆兰, 等. 胆道闭锁基质金属蛋白酶-1 和转化生长因子 $\beta$ 1 与肝纤维化关系的研究[J]. 中华小儿外科杂志, 2007, 28(1): 7-10.
- [19] 吴艳, 杨文萍, 张守华, 等. 上皮间质转化相关蛋白在胆道闭锁肝纤维化中的表达研究[J]. 临床小儿外科杂志, 2018, 17(11): 826-829.
- [20] LU J R, HAN H Y, HU J, et al. mechanism research of bu-shen-huo-xue formula against renal fibrosis in rats with 5/6 nephrectomy via e-cadherin,  $\alpha$ -SMA, and TGF- $\beta$ 1[J]. *Clin Nephrol*, 2018, 90(1): 53-58.
- [21] SHARADA P, SWAMINATHAN U, NAGAMALINI B R, et al. Coalition of E-cadherin and vascular endothelial growth factor expression in predicting malignant transformation in common oral potentially malignant disorders[J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2018, 22(1): 40-47.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 宫颖新, 王萍, 白玉坤, 等. 胆道闭锁患儿血清 microRNA-21 水平的表达及与肝纤维化的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(13): 77-82.

Cite this article as: GONG Y X, WANG P, BAI Y K, et al. Expression of serum microRNA-21 in children with biliary atresia and its correlation with liver fibrosis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(13): 77-82.