基于 TCGA 数据库筛选微小 RNA（miRNA）用于原发性乳腺癌早期诊断的生物信息学分析

尹 阳[1,2]，孙巨军[2]，李 越[1]，李 欣[2]，何 谦[1]

（1. 西安交通大学第二附属医院检验科，西安 710004；2. 西电集团医院检验科，西安 710077）

摘 要：目的 基于肿瘤基因图谱（the cancer genome atlas，TCGA）数据库筛选微小 RNA（miRNA）用于原发性乳腺癌的早期诊断。**方法** 从 TCGA 上下载原发性乳腺癌 miRNA 表达数据，将癌症组与正常组比较获得差异表达 miRNA。用 miRwalk2.0 软件分析差异 miRNA 的靶基因。在 c-Bioportal 数据库中筛选出原发性乳腺癌突变发生率大于 5% 的突变基因。分析差异 miRNA 作用的靶基因与乳腺癌高频突变基因之间的关系，得到备选 miRNA，将备选 miRNA 与乳腺癌前 20 名差异表达的 miRNA 求交集，得到目标 miRNA，将目标 miRNA 做受试者工作曲线（ROC 曲线）分析。**结果** TCGA 数据包含原发性乳腺癌组织 1 075 例，正常对照乳腺组织 95 例，共有 1 870 条 miRNA 的表达数据。共得到差异表达显著 miRNA 129 个（$P < 0.05$），其中乳腺癌组织中表达升高至 3 倍以上的 miRNA 90 个，下调至 1/3 的 miRNA 39 个，预测到相对应 18 413 个靶基因，筛选出原发性乳腺癌突变基因 12 个。18 413 个靶基因中包含 12 个高频基因，此 12 个基因是差异 miRNA 的靶基因同时也是高频基因，故将此 12 个基因对应的 63 个 miRNA 作为备选 miRNA。将备选 miRNA 与乳腺癌前 20 名差异表达的 miRNA 求交集得到目标 miRNA 6 个：hsa-mir-4732，hsa-miR-486，hsa-miR-592，hsa-miR-449b，hsa-miR-187 和 hsa-miR-196a，将这 6 个 miRNA 构建 ROC 曲线（$P < 0.05$），预测其作为肿瘤标志物的诊断能力。**结论** 基于 TCGA 数据库的生物信息学方法可简便而可靠地筛选目标 miRNA 进行后续研究，有较高的参考价值。

关键词：原发性乳腺癌；微小 RNA（miRNA）；生物信息学分析

中图分类号：R737.9；R730.43 **文献标识码：**A **文章编号**:1671-7414（2021）05-033-05

doi:10.3969/**j.issn.**1671-7414.2021.05.007

Bioinformatics Analysis of Screening miRNA for Early Diagnosis of Primary Breast Cancer Based on TCGA Database

YIN Yang[1,2], SUN Ju-jun[2], LI Yue[1], LI Xin[2], HE Qian[1]

（1.*Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an* 710004, *China*；2.*Department of Clinical Laboratory, Xi'an XD Group Hospital, Xi'an* 710077, *China*）

Abstract: Objective To screen microRNA (miRNA) for the early diagnosis of primary breast cancer based on the cancer genome atlas (TCGA) database. **Methods** The data of miRNA expression in primary breast cancer were downloaded from TCGA. The tumor samples and normal samples were compared to screen the differential miRNA. Target genes of the differential miRNA were analyzed based on miRWalk 2.0, and mutation genes with mutation rate of more than 5% related to primary breast cancer were acquired from c-Bioportal database. Analyzed the relationship between the target genes and high mutation genes for obtaining candidate miRNA. The miRNA were screened by intersecting the candidate miRNA and the top 20 differentially expressed miRNAs. The screened miRNA were evaluated by ROC curves. **Results** The TCGA data included 1 075 cases of primary breast cancer tissues and 95 cases of normal breast tissues with 1 870 miRNA detected. A total of 129 miRNAs with significant differential expression were obtained（$P<0.05$）. 90 miRNAs increased to more than 3 times in breast cancer tissues, and 39 miRNAs decreased to more than 1/3. 18 413 target genes related to the differential miRNA were predicted. 12 mutation genes of primary breast cancer were screened, which were included in the 18 413 target genes. 63 candidate miRNAs whose target genes contained breast cancer related mutation gene were selected. 6 miRNAs (hsa-miR-4732, hsa-miR-486, hsa-miR-592, hsa-miR-449b, hsa-miR-187 and hsa-miR-196a) were screened by intersecting the candidate miRNAs and the top 20 differentially expressed miRNAs in breast cancer. The ROC curve of these six miRNAs was evaluated ($P< 0.05$) to predict their diagnostic ability as tumor markers. **Conclusion** The bioinformatics method based on the TCGA database can screen miRNA

作者简介：尹阳（1988–），女，硕士研究生，主管检验技师，主要从事临床生化、免疫学研究，E-mail：yinyang910@163.com。

通讯作者：何谦（1971–），女，博士，主任技师，主要从事生化和分子生物学研究，E-mail：qianh0511@163.com。

simply and reliably for follow-up research, which has high reference value.

Keywords：primary breast cancer; miRNA; bioinformatics analysis

乳腺癌（breast cancer）是女性发病率最高的癌症，占女性新患肿瘤的 30%[1]。治疗乳腺癌成功的关键很大程度上在于患者确诊时疾病的分期情况 [2]，因此，及早发现乳腺癌是乳腺癌治疗的关键因素。找寻能够早期发现乳腺癌的标志物是目前乳腺癌诊治中的一个重大挑战。

miRNA 是一类在转录后水平起调控作用的基因家族，长度约 21 个核苷酸，在生物进化过程中不易发生改变，其广泛存在于真核生物中，它们在各种生理和发育过程中控制基因的表达，因此在转录后调控中起着至关重要的作用 [3]。miRNA 与人类各种疾病的联系是近几年来生物医学领域的一个研究热点，多种 miRNA 的突变或表达异常可能与癌症的发生发展密切相关，已发现有力的证据表明 miRNA 可以用于癌症的诊断、分期及预后 [4]。近几年来很多研究将 miRNA 作为原发性乳腺癌诊断标志物，并显示出良好的临床前景。与单个 miRNA 相比，联合多个 miRNA 显示出更好的诊断性能，本文拟通过生物信息学技术，筛选出合适的 miRNA 用于早期诊断。

1 材料与方法

1.1 *资料来源* 从肿瘤基因组图谱 TCGA（http://cancergenome.nih.gov/）中获取原发性乳腺癌组织和正常乳腺组织的 miRNA 表达数据。使用 miRwalk 2.0（http://zmf.umm.uni-heidelberg.de/apps/zmf/mirwalk2/）软件预测 miRNA 可能作用的基因，使用 c-Bioportal（http://www.cbioportal.org/）数据库筛选乳腺癌高频突变基因。

1.2 *方法*

1.2.1 差异表达 miRNA 筛选：使用 TCGA biolinks R 包下载 TCGA-BRCA miRNA 表达数据。使用 Deseq2 R 包对 TCGA-BRCA miRNA 表达数据进行差异筛选，筛选条件为 LogFC（foldchange）大于 3，$P < 0.05$。并使用 ggplot2 R 包绘制火山图。

1.2.2 靶基因预测：使用 miRwalk 2.0 软件预测差异 miRNA 的可能作用的基因即靶基因。

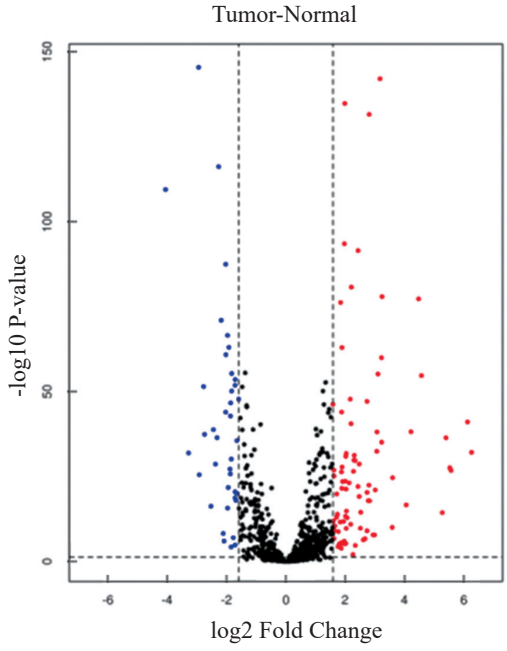
1.2.3 高频突变基因筛选：使用 c-Bioportal 数据库设置发生率阈值为 5%，筛选高频突变基因。

1.2.4 ROC 曲线分析：使用 pROC 包对下载 TCGA-BRCA miRNA 表达数据进行 ROC 分析。

1.3 *统计学分析* 使用 Deseq2 R 包、pROC 包对数据进行统计分析。ROC 曲线用于评价诊断效能，计算曲线下面积 (AUC)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *乳腺癌差异 miRNA 的筛选* 在 TCGA 数据库下载包含原发性乳腺癌组织 1 075 例，正常对照乳腺组织 95 例，共有 1 870 条 miRNA 的表达数据。共找到差异表达显著 miRNA 129 个，上调 miRNA 90 个，下调 miRNA 39 个，见表 1。并绘制火山图，见图 1。筛选出了前 20 名差异表达的 miRNA，按排名先后依次是：hsa-miR-105-2，hsa-miR-1269a，hsa-miR-767，hsa-miR-105-1，hsa-miR-449a，hsa-miR-1269b，hsa-miR-184，hsa-miR-592，hsa-miR-4724，hsa-miR-449b，hsa-miR-486，hsa-miR-4501，hsa-miR-449c，hsa-miR-4732，hsa-miR-210，hsa-miR-187，hsa-miR-190b，hsa-miR-96，hsa-miR-196a-1 和 hsa-miR-7705。



A. 上调 miRNA 90 个，下调 miRNA 39 个；B. 红色代表上调的 miRNA，蓝色代表下调的 miRNA，黑色为差异不显著的 miRNA。

图 1 差异表达 miRNA 的火山图

2.2 *筛选用于乳腺癌诊断的目标 miRNA* 预测 129 个差异 miRNA 的可能作用的基因即靶基因，结果预测到 18 413 个靶基因。在 17 897 个发生突变的基因中突变发生率大于 5% 的基因 12 个，见表 2。18 413 个靶基因中包含 12 个高频基因，所以说这 12 个基因为差异 miRNA 的靶基因，同时也是高频基因，这些基因能被 63 个 miRNA 作用，见表 3。将乳腺癌前 20 名差异表达的 miRNA 与这 63 个作用于高频突变的靶基因的 miRNA 求交集，得到 6 个目标 miRNA，他们是 hsa-miR-592，hsa-miR-486，hsa-miR-4732，hsa-miR-196a，hsa-miR-449b 和 hsa-miR-187。

表 1 差异表达的 miRNA 结果

miRNA 类型	miRNA
升高至 3 倍以上	hsa-miR-105-2，hsa-miR-1269a，hsa-miR-767，hsa-miR-105-1，hsa-miR-449a，hsa-miR-1269b，hsa-miR-184，hsa-miR-592，hsa-miR-4724，hsa-miR-449b，hsa-miR-4501，hsa-miR-449c，hsa-miR-210，hsa-miR-187，hsa-miR-190b，hsa-miR-96，hsa-miR-196a-1，hsa-miR-7705，hsa-miR-301b，hsa-miR-522，hsa-miR-3156-3，hsa-miR-7156，hsa-miR-183，hsa-miR-4664，hsa-miR-2114，hsa-miR-7-3，hsa-miR-3662，hsa-miR-1251，hsa-miR-33b，hsa-miR-4652，hsa-miR-3156-2，hsa-miR-4446，hsa-miR-519a-1，hsa-miR-937，hsa-miR-3664，hsa-miR-429，hsa-miR-760，hsa-miR-147b，hsa-miR-3156-1，hsa-miR-375，hsa-miR-203b，hsa-miR-3677，hsa-miR-1224，hsa-miR-182，hsa-miR-301a，hsa-miR-3610，hsa-miR-3619，hsa-miR-135b，hsa-miR-122，hsa-miR-3065，hsa-miR-4758，hsa-miR-200a，hsa-miR-877，hsa-miR-4638，hsa-miR-516a-1，hsa-miR-940，hsa-miR-3687，hsa-miR-1277，hsa-miR-21，hsa-miR-516a-2，hsa-miR-196a-2，hsa-miR-141，hsa-miR-519a-2，hsa-miR-137，hsa-miR-4680，hsa-miR-4326，hsa-miR-203a，hsa-miR-1301，hsa-miR-3609，hsa-miR-142，hsa-miR-20b，hsa-miR-548f-1，hsa-miR-4756，hsa-miR-4675，hsa-miR-5694，hsa-miR-3161，hsa-miR-3150b，hsa-miR-3200，hsa-miR-639，hsa-miR-1254-2，hsa-miR-4726，hsa-miR-4640，hsa-miR-7706，hsa-miR-885，hsa-miR-4746，hsa-miR-9-2，hsa-miR-9-1，hsa-miR-1254-1，hsa-miR-3174，hsa-miR-454；hsa-miR-486，hsa-miR-4732，hsa-miR-378c，hsa-miR-378d-2，hsa-miR-452，hsa-miR-205，hsa-miR-335，hsa-miR-378a，hsa-miR-4780，hsa-miR-3199-1，hsa-miR-1247，hsa-miR-6746，hsa-miR-125b-2，hsa-let-7c，hsa-miR-551b，hsa-miR-211，hsa-miR-3199-2，hsa-miR-511，hsa-miR-133a-1，hsa-miR-585，hsa-miR-10b，
下降至 1/3 以下	hsa-miR-4532，hsa-miR-4524a，hsa-miR-100，hsa-miR-337，hsa-miR-125b-1，hsa-miR-665，hsa-miR-486-2，hsa-miR-99a，hsa-miR-383，hsa-miR-145，hsa-miR-204，hsa-miR-5683，hsa-miR-6715a，hsa-miR-144，hsa-miR-1258，hsa-miR-451a，hsa-miR-6507，hsa-miR-139。

表 2 突变发生率大于 5% 的基因结果

Gene	PIK3CA	TP53	TTN	CDH1	GATA3	MUC16	KMT2C	MAP3K1	FLG	USH2A	SYNE1	RYR2
Freq	33.5%	33.2%	16.4%	11.5%	11.1%	8.7%	8.2%	8.0%	5.2%	5.1%	5.1%	5.0%

表 3 作用于 12 个高频靶基因的 miRNA 结果

Genes	miRNA-count	miRNAs
PIK3CA	2	hsa-miR-301b，hsa-miR-301a-3p
TP53	7	hsa-miR-5694，hsa-miR-548f-5p，hsa-let-7c-5p，hsa-miR-133a-5p，hsa-miR-4524a-3p，hsa-miR-1247-3p，hsa-miR-4640-5p
TTN	3	hsa-miR-3156-5p，hsa-miR-211-5p，hsa-miR-204-5p
CDH1	7	hsa-miR-592，hsa-miR-203b-3p，hsa-miR-3065-5p，hsa-miR-3065-3p，hsa-let-7c-5p，hsa-miR-9-3p，hsa-let-7c-3p
GATA3	8	hsa-miR-141-3p，hsa-miR-200a-3p，hsa-miR-383-3p，hsa-miR-3199，hsa-miR-449b-5p，hsa-miR-205-5p，hsa-miR-211-3p，hsa-miR-144-3p
MUC16	5	hsa-miR-3664-3p，hsa-miR-9-5p，hsa-miR-100-3p，hsa-miR-3677-5p，hsa-miR-4758-3p，
KMT2C	7	hsa-miR-141-5p，hsa-miR-486-3p，hsa-miR-454-3p，hsa-miR-551b-5p，hsa-miR-205-3p，hsa-let-7c-3p，hsa-miR-1277-5p
MAP3K1	11	hsa-miR-21-5p，hsa-miR-1277-5p，hsa-miR-5694，hsa-miR-451a，hsa-let-7c-5p，hsa-miR-429，hsa-miR-196a-5p，hsa-miR-4680-3p，hsa-miR-6507-5p，hsa-miR-4726-5p，hsa-miR-4756-3p
FLG	6	hsa-miR-125b-5p，hsa-miR-1277-5p，hsa-miR-10b-3p，hsa-miR-4732-3p，hsa-miR-3156-5p，hsa-miR-452-5p
USH2A	13	hsa-miR-592，hsa-miR-2114-5p，hsa-miR-1277-5p，hsa-miR-200a-3p，hsa-miR-665，hsa-miR-33b-5p，hsa-miR-522-3p，hsa-miR-937-5p，hsa-miR-429，hsa-miR-141-3p，hsa-miR-519a-5p，hsa-miR-187-3p，hsa-miR-522-5p
SYNE1	9	hsa-miR-6715a-3p，hsa-miR-142-5p，hsa-miR-3065-3p，hsa-miR-9-3p，hsa-miR-551b-5p，hsa-miR-519a-3p，hsa-let-7c-3p，hsa-miR-4758-3p，hsa-miR-375
RYR2	4	hsa-miR-142-5p，hsa-miR-3065-5p，hsa-miR-4446-5p，hsa-miR-335-3p

2.3 目标 miRNA 的 ROC 曲线分析 对上述筛选得到的 6 个 miRNA 进行 ROC 曲线分析（见图 2），各 miRNA 的 ROC 曲线下 AUC 面积越大，其作为肿瘤标志物的诊断能力越强。其中 hsa-miR-592 ROC 曲线下 AUC 面积为 0.950，hsa-mir-486 为 0.938，说明其作为肿瘤标志物的诊断能力良好。

3 讨论

由于乳腺癌的早期诊断对于患者预后至关重要，并且现在临床常用的诊断方法显示出某些局限性，miRNA 逐渐成为乳腺癌的新型诊断和预后生物标志物。但是回顾当前的研究成果，观察到不同研究小组确定的 miRNA 几乎没有一致性，因此尚

无可用于临床诊断的 miRNA，原因可能是由于患者选择的差异，用于分离和检测 miRNA 的技术限制，样本量不足，统计分析不足以及测试其临床效果的验证研究数量不足等 [5]。TCGA 数据库提供了代表 30 多种不同癌症的超过 11 000 个个体的基因组序列、表达、甲基化和拷贝数变异数据 [6]，是迄今最成功的癌症基因组学项目之一。本研究中我们利用 TCGA 公开数据筛选原发性乳腺癌相关 miRNA，该方法基于大样本大数据，避免样本量不足，弱化了个体差异，与用少量乳腺患者样本或乳腺癌细胞系进行 miRNA 筛选相比将更加准确和高效。

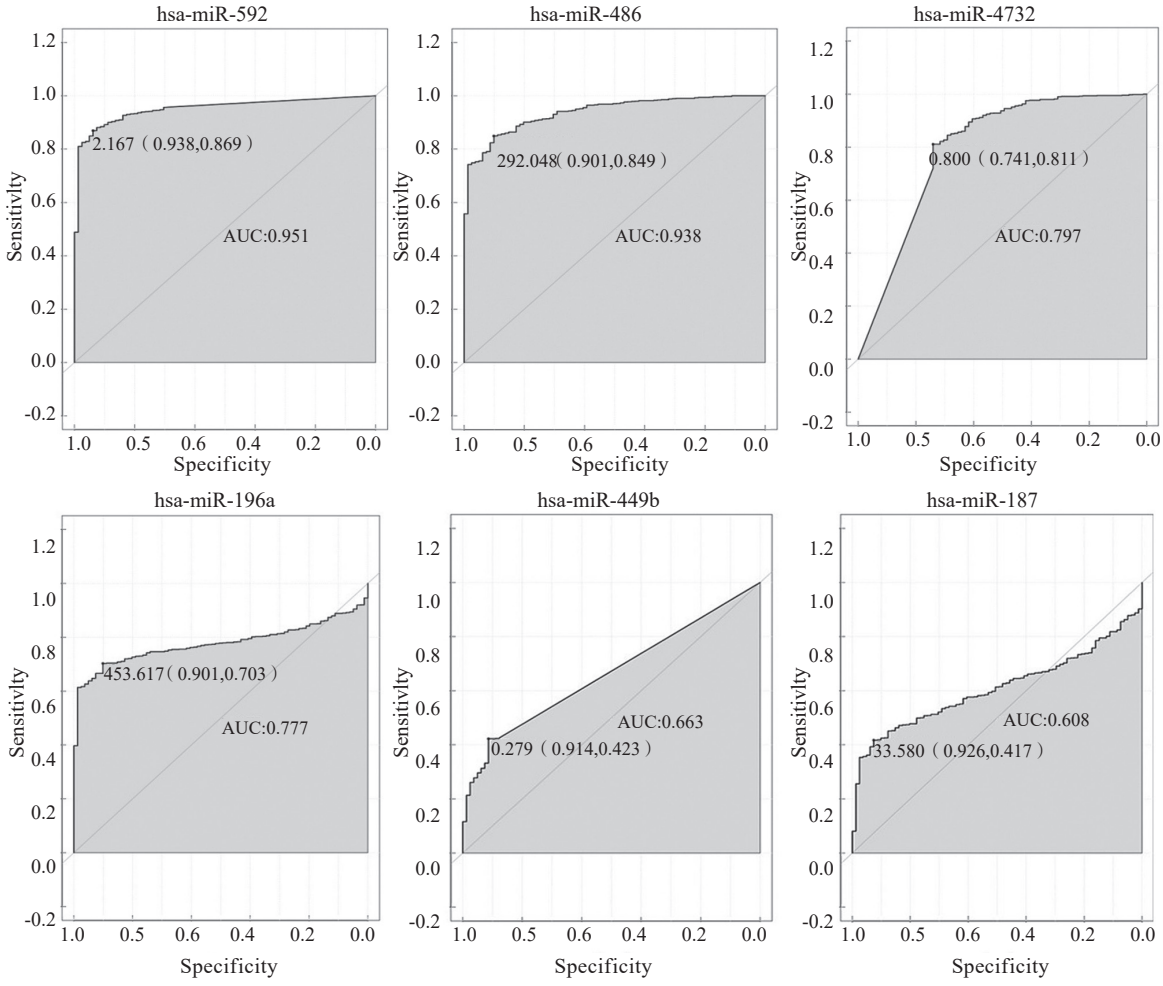


图 2 目标 miRNA 的 ROC 曲线

在 miRNA 对原发性乳腺癌早期诊断价值的研究中，筛选敏感度特异度好的 miRNA 作为血清学诊断标志物尤为关键。为了让筛选的 miRNA 与原发性乳腺癌有更强的相关性，在筛选条件中首先要求 miRNA 在乳腺癌组织中表达水平较正常乳腺组织变化 3 倍以上，其次符合条件的至少与一个原发性乳腺癌突变基因发生相互作用，并且这种相互作用需要强力的证据支持 [7]。为此，在利用 TCGA 数据得到差异表达的 miRNA 后，我们进一步在 miRNA 靶基因预测工具上大范围寻找差异表达 miRNA 可能作用的靶基因，并将靶基因与原发性乳腺癌高频突变基因进行比较，有交集者所对应的 miRNA 列为重点考虑 miRNA，以此找到与原发性乳腺癌有强相关性的 miRNA。

最近的研究表明，基于多个 miRNA 的联合分析比单个 miRNA 分析具有更好的诊断性能 [8]，因为多个 miRNA 控制多个靶基因，能够更好地阐明它们是如何促进肿瘤发展、逐步调控肿瘤进程的生物学效应 [9]。也有研究者将 miRNA 和临床上已广泛使用的肿瘤标志物血清 CEA，CA125 和 CA153 联合用于诊断乳腺癌，以提高诊断敏感度和特异度 [10]。综合考虑实验可操作性和临床应用的经济性，诊断模型中联合四五种 miRNA 建立原发性乳腺癌诊断模型较为理想 [11]。本文利用生物信息学方法筛选 miRNA 进行后续原发性乳腺癌的诊断研究，方法简单、操作简便、可信度高，值得参考。

参考文献：

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer

statistics, 2018[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(1): 7-30.
[2] CEDOLINI C, BERTOZZI S, LONDERO A P, et al. Type of breast cancer diagnosis, screening, and survival[J]. Clinical Breast Cancer, 2014, 14(4): 235-240.
[3] KROL J, LOEDIGE I, FILIPOWICZ W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay[J]. Nature Reviews Genetics, 2010, 11(9): 597-610.
[4] HAYES J, PERUZZI P P, LAWLER S. MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy[J]. Trends in Molecular Medicine, 2014, 20(8): 460-469.
[5] HAMAM R, HAMAM D, ALSALEH K A, et al. Circulating microRNAs in breast cancer: novel diagnostic and prognostic biomarkers[J]. Cell Death & Disease, 2017, 8(9): e3045.
[6] WANG Zhining ,JENSEN M A,ZENKLUSEN J C. A practical guide to the Cancer Genome Atlas (TCGA) [J]. Methods Mol Biol,2016,1418:111-141.
[7] DWEEP H, STICHT C, PANDEY P, et al. miRWalk--database: prediction of possible miRNA binding sites by “walking” the genes of three genomes[J]. Journal of Biomedical Informatics, 2011, 44(5): 839-847.
[8] XIN Hua,LI Xiaoli,YANG Bin, et al. Blood-based multiple-microRNA assay displays a better diagnostic performance than single-microRNA assay in the diagnosis of breast tumor[J]. Tumour Biology, 2014, 35(12): 12635-12643.
[9] BERTOLI G, CAVA C, CASTIGLIONI I. MicroRNAs: new biomarkers for diagnosis, prognosis, therapy prediction and therapeutic tools for breast cancer[J]. Theranostics, 2015, 5(10): 1122-1143.
[10] 洪宏，袁建芬，喻海忠. 血清 miR-765 和 CA153 联合检测对乳腺癌的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志 ,2018,33(3):92-94.
HONG Hong, YUAN Jianfen, YU Haizhong. Diagnostic value of combined detection of serum miR-765 and CA153 in breast cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2018,33(3):92-94.
[11] SOCHOR M, BASOVA P, PESTA M, et al. Oncogenic microRNAs: miR-155, miR-19a, miR-181b, and miR-24 enable monitoring of early breast cancer in serum[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 448.

收稿日期：2020-09-10
修回日期：2021-02-28

（上接第 11 页）

[10] 黄碧霞 , 刘妍 , 思兰兰 , 等 . 乙型肝炎病毒 S 区免疫逃逸相关突变研究进展 [J]. 解放军医学杂志 ,2019,44(2):171-175.
HUANG Bixia, LIU Yan, SI Lanlan, et al. Progress in the study for immune escape-related mutation in the S region of hepatitis B virus [J]. Medical Journal of Chinese People’s Liberation Army, 2019, 44(2): 171-175.
[11] 张凯 , 徐东平 , 陈容娟 , 等 . 临床大样本肝病患者隐匿性 HBV 感染检出情况及其 HBV S 基因免疫逃逸突变特点分析 [J]. 解放军医学杂志 , 2018, 43(5): 380-385.
ZHANG Kai, XU Dongping, CHEN Rongjuan, et al. Analysis for detection of occult HBV infection in a large clinical sample of patients with liver diseases and their characteristics of HBV S-gene immune escape mutations [J]. Medical Journal of Chinese People’s Liberation Army, 2018, 43(5): 380-385.
[12] 王晓霖 , 杨京 . 隐匿性乙型肝炎病毒感染 [J]. 临床肝胆病杂志 ,2009,25(1):67-69.
WANG Xiaolin, YANG Jing. Occult hepatitis B virus infection [J]. Chinese Journal of Clinical Hepatology, 2009, 25(1): 67-69.
[13] MSOMI N, NDLOVU K, GIANDHARI J, et al. High rate of occult hepatitis B virus infection in hemodialysis units of KwaZulu-Natal, South Africa[J]. Journal of Medical Virology, 2019, 91(10): 1797-1803.
[14] 蒋端凤，莫秋玉，林文远，等. $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞在 HBV 感染相关性血小板减少患者外周血中的比例和意义 [J]. 中国免疫学杂志 ,2019, 35(20)：2522-2526.
JIANG Duanfeng, MO Qiuyu, LIN Wenyuan, et al. Proportion and significance of $CD4^+CD25^+$regulatory T cells in peripheral blood of patients with hepatitis B virus infection related thrombocytopenia [J]. Chinese Journal of Immunology, 2019, 35(20): 2522-2526.
[15] 周宇 , 叶晓婷 , 陈威 , 等 . 白细胞介素 -28B 基因多态性对慢性丙型肝炎患者抗病毒治疗应答的影响 [J]. 中华传染病杂志 ,2017,35(4):218-222.
ZHOU Yu, YE Xiaoting, CHEN Wei, et al. The effects of interleukin-28B gene polymorphisms on antiviral treatment response in patients with chronic hepatitis C [J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2017, 35(4): 218-222.
[16] 蔡博 , 刘晓丹 , 王小青 .IL-28B 基因 rs12979860 基因多态性与慢性丙型肝炎转归的关系 [J]. 肝脏 ,2019,24(11):1299-1301.
CAI Bo, LIU Xiaodan, WANG Xiaoqing. Relationship between rs12979860 polymorphism of IL-28B gene and prognosis of chronic hepatitis C[J]. Chinese Hepatology, 2019, 24(11):1299-1301.
[17] LI Wanyu, JIANG Yanfang, JIN Qinglong, et al. Expression and gene polymorphisms of interleukin 28B and hepatitis B virus infection in a Chinese Han population[J]. Liver International, 2011, 31(8): 1118-1126.
[18] 谈国蕾 , 孙梅 , 王建芳 , 等 . 汉族人群乙型肝炎病毒感染者外周血 IL-28B 基因多态性研究 [J]. 实用肝脏病杂志 ,2018,21(4):561-564.
TAN Guolei, SUN Mei, WANG Jianfang, et al. Polymorphisms of peripheral blood IL-28B gene in patients of Han nationality with hepatitis B virus infection [J].Journal of Practical Hepatology, 2018, 21(4): 561-564.

收稿日期：2021-01-28
修回日期：2021-03-19