

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2020.03.11

非编码 RNA 在鼻咽癌中的研究进展*

徐羽中^{1,2}, 谢舒宁¹, 梁辉¹, 何臣¹, 李晓军² (1. 南方医科大学附属深圳宝安人民医院检验科, 广东深圳 518108; 2. 东部战区总医院中心实验科, 南京 210002)

摘要: 非编码 RNA 随着基因和转录组学测序技术的不断成熟而被广泛关注。非编码 RNA 能通过转录水平调控、染色质重构、介导基因组甲基化等参与肿瘤的生长和凋亡调控过程。最新的研究发现, 非编码 RNA 在鼻咽癌的发生和发展中起重要作用。该文将对非编码 RNA 在鼻咽癌中的表达、功能、治疗等方面作一综述。

关键词: 非编码 RNA; 鼻咽癌; 表达调控

中图分类号: R446

文献标志码: A

非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 是一种存在于细胞或病毒内与蛋白质表达相关的遗传信息载体^[1]。生物信息学研究表明, 人类只有 <2% 的蛋白质编码基因 (protein-coding genes), 其他大部分为非编码 RNA。深入研究发现, 非编码 RNA 在疾病进程中发挥巨大作用, 能从转录及表观遗传等水平调控特定基因表达。miRNA (microRNA, miRNA) 和 lncRNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是近年来研究较为火热的非编码 RNA 分子。最新的概念提出, mRNA、假基因转录产物、lncRNA 等通过 miRNA 应答元件竞争性结合相同的 miRNA 来调控表达水平, 进而影响作用细胞的功能, 它们被统称为竞争性内源 RNA (competing endogenous RNAs, ceRNA)^[2]。

鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma, NPC) 是一种最常见的头面部恶性肿瘤, 具有独特的地理、病因和生物学特征^[3]。目前鼻咽癌的治疗手段主要是放疗结合临床综合治疗, 而发现较晚、易转移是鼻咽癌预后效果不佳、生存率下降的主要原因^[4]。越来越多的资料显示, 非编码 RNA 在肿瘤组织中表达失调, 可以作为一种新的分子标志物对肿瘤进行早期诊断, 并根据其表达水平来判断疾病的治疗和预后情况。非编码 RNA 还能通过转录调控、表观遗传调控等一系列的机制发挥抑制或促进肿瘤生长的作用^[5]。本文对 miRNA 和 lncRNA 这两种非编码 RNA 在鼻咽癌中的进展进行阐述。

1 miRNA

1.1 miRNA 简介 miRNA 是一种内源性小单链非编码 RNA, 它只有 20~25 个核苷酸序列, 通过针对性的抑制翻译和降低 mRNA 的稳定性以达到负向调控基因表达的作用^[6]。绝大多数 miRNA 位于蛋白质编码基因的内含子或非编码基因的内含子和外显子, 其首先由 RNA 聚合酶 II 转录成 pri-miRNA, 然后 5' 端和 3' 端经过加工后 pri-miRNA 进一步折叠, 形成 1 个或多个发卡式的二级结构。接着 pri-miRNA 进入细胞核被 RNase III 和共同作用因子 DGCR8 切割, 释放到细胞质。在细胞质中, RNA 聚合酶 III Dicer 及 TRBP 将 pre-miRNA 加工成两端含 2 nt 核苷酸尾部的双链 RNAs, 称为 miRNA。

miRNA 通过与 AGO 蛋白结合形成 RNA 诱导沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC), RISC 能将 miRNA 导向靶 mRNA, 通过 CCR4-NOT 和 PAN2-PAN3 缩短 mRNA 的 polyA^[7], 起到转录后水平抑制基因表达的功能。有学者还发现, 1 个 miRNA 不只生成 1 个成熟的 miRNA, 它还能形成在长度和序列上有差异的小分子 RNA 异构体, 这些异构体被称为 isomiR (isoforms of miRNA)。isomiR 也具有生物学功能, 并与很多疾病如癌症、糖尿病的发生等相关。

1.2 miRNA 在鼻咽癌中的表达 miRNA 被认为是一种早期的癌症检测标志物并可用于治疗效果的判断。2008 年, Sengupta 等^[8]证实 miRNAs 表达与鼻咽癌相关, 在 NPC 患者中 miR-29c 发生显著性下调, 且 miR-29c 下调能使编码外基质蛋白的 mRNA 表达上调。随后, Wang 等^[9]等采用高通量测序技术发现一些 miRNA (miR-34c-5p、miR-375、miR-449c-5p) 在鼻咽癌患者组织标本中的表达水平较炎症患者明显降低, 并进一步证实, miR-34c-5p 的低表达与鼻咽癌的 TNM 分期相关。Plieskatt 等^[10]同时使用基因芯片和 RNA 测序两种技术对石蜡包埋鼻咽癌和非癌人群组织标本进行 miRNA 检测, 发现石蜡包埋标本中 miRNA 的表达明显上调, 而血清标本中则明显下调, 证明 miRNA 在不同部位的表达水平存在差异。miRNA 分子可以作为一种新的分子标志物用于鼻咽癌的诊断与分期。

1.3 miRNA 在鼻咽癌中的功能 miRNA 与鼻咽癌的发生有关, EBV (Epstein-Barr Virus) 是一种与鼻咽癌发生高度相关的病毒。Song 等^[11]通过构建了 1 个 EBV miRNA-dependent 基因调控网络, 证实了 EBV-miR-BART11 能直接作用于 FOXP1 基因 3' 未翻译区, 抑制转录因子 FOXP1 诱导的肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 分化, 同时分泌炎症因子诱导鼻咽癌细胞发生。miRNA 还与鼻咽癌增殖和转移有关, Mao 等^[12]发现 miR-205 通过调控 PTEN、AKT 信号水平促进鼻咽癌 CNE2 细胞的增殖、迁移, 并降低辐射诱导的凋亡。Wu 等^[13]发现, miR-222 通过靶向 PTEN 促进鼻咽癌的生长并产生辐射抗性。除了可以作为促癌基因, miRNA 还可作为抑癌基因抑制肿瘤的发展和转移。Cheng 等^[14]研究发现, miRNA-185 能促进细胞凋亡和自噬, 减少细胞增殖和侵袭, 促使鼻咽癌患者

* 基金项目: 国家自然科学基金 (81470071); 宝安区科技创新项目 (201606); 广东省医学科研基金 (A2019530)。

作者简介: 徐羽中, 1985 年生, 女, 副主任技师, 博士研究生, 主要从事鼻咽癌诊断治疗的基础和临床研究。

通信作者: 李晓军, 教授, 博士, E-mail: xiaojunli1962@163.com。

生存期延长。有学者还发现 miRNA 与 mRNA 之间可以通过双向负反馈相互作用,例如,miRNA Let-7 是一种原癌基因, Lin28A/Lin28B 可作为 miRNA Let-7 转录后调节因子负调控 miRNA Let-7 的生物合成,阻碍其对癌基因发挥抑制作用^[15]。

1.4 miRNA 与鼻咽癌的治疗研究 放疗是鼻咽癌的主要治疗手段之一, miRNA 能影响细胞对放射治疗的敏感性。Chen 等^[16]研究发现,miR-7 表达和 X 射线的剂量有直接关

系,抑制 miR-7 表达能提升放疗的敏感性。miRNA 还参与鼻咽癌治疗的顺铂耐药过程。Yuan 等^[17]发现 miR-125B 能调节抗凋亡因子 B/淋巴瘤 2 的表达水平,其低表达将降低 DDP 诱导的细胞毒性和凋亡,促进顺铂耐药。miRNA 作为基因治疗的工具还体现在以下方面:人工构建 miRNA 质粒并将其转入癌细胞,从而通过下调 VEGF 的表达水平干扰鼻咽癌细胞的生长等。miRNA 与鼻咽癌相关的目标蛋白质及其生理功能见表 1。

表 1 miRNA 与鼻咽癌相关的目标蛋白质及其生理功能

miRNA	与鼻咽癌相关的目标蛋白质	生物学功能
肿瘤抑制基因		
miR-1	PTMA	诱导肿瘤凋亡
miRNA let-7	c-Myc, EZH2	抑制细胞增殖和诱导凋亡
miR-9	CXCR4	调控肿瘤增殖、EMT、侵袭、转移、凋亡和肿瘤血管生成
miR-26a	EZH2, c-Myc	抑制细胞增殖和克隆形成
miR-29c	TIAM1	抑制细胞迁移和侵袭
miR-98	EZH2	抑制复发
miR-124	Foxq1	抑制细胞生长、迁移和侵袭
miR-138	CCND1	抑制细胞增殖和克隆形成
miR-184	BCL2, c-Myc	抑制细胞增殖
miR-200	ZEB2, CTNNB1, Notch1	调控 EMT, 迁移和侵袭
miR-204	Stat-3, CDC42	调控侵袭
miR-216b	PKCa, K-Ras	抑制增殖和侵袭
miR-375	MTDH	抑制复发
miR-451	MIF	调控 NPC 细胞生长和侵袭
肿瘤致癌基因		
miR-10b	MMP-9	促进迁移和侵袭
miR-18b	Dicer1, c-Jun, c-Myc	淋巴结转移
miR-21	BCL2	促进迁移和增殖
miR-30a	E-cardherin	增加迁移和侵袭的能力
miR-93	TGF α R2	促进细胞增殖,侵袭和转移
miR-141	BRD3, PTEN, SPLUNC1	促进细胞增长,迁移和侵袭
miR-144	PTEN	促进迁移和侵袭
miR-149	E-cardherin	促进迁移和侵袭
miR-155	JMJD1A, BACH1	刺激细胞增殖,克隆形成,迁移和侵袭
miR-205	PTEN	减弱细胞辐射后凋亡
miR-214	LTF, Bim	促进鼻咽癌细胞增殖,侵袭和转移
miR-378	TOB2	促进细胞增殖,克隆形成,迁移和侵袭
miR-421	FOXO4	诱导细胞生长和凋亡耐药
miR-663	P21	促进细胞 G ₁ /S 转移

2 lncRNA

2.1 lncRNA 简介 lncRNA 是一种广泛存在于真核生物细胞中的,长度大于 200 个核苷酸的,且能通过表观遗传、转录和转录后水平来调节生物体基因表达的非编码 RNA^[18]。多数 lncRNA 是 RNA 聚合酶 II 的转录生产,它的来源方式多样化,可因编码蛋白质的基因结构破坏而产生,也可以是 2 个分隔开的不转录的染色体重新排列后生成 1 个含有多个外显子的长链非编码 RNA。根据 lncRNA 所在的基因组位置,可大致分为正义 lncRNA、反义 lncRNA、基因内 lncRNA、基因间 lncRNA 和双向 lncRNA 五类。

研究发现,lncRNA 可通过调控 DNA 的甲基化,修饰组蛋白,与 miRNA 结合等双向作用于蛋白质编码基因的表达。lncRNA 通过不同方式的参与细胞内基因表达调控来发挥生物学功能,它主要的调控方式包括:(1)作为转录子的激活或抑制协同子与 RNA 结合蛋白作用,调节靶向蛋白的启动子。(2)形成 RNA-DNA 复合物,阻止转录子结合。(3)与蛋白质

形成复合物,影响蛋白质定位。(4)lncRNA 还可通过碱基配对与沉默复合体结合(RNA-induced silencing complex, RISC)起到“miRNA 海绵”的作用,使得这些小分子 RNA 活性降低,对 miRNA 靶向基因的表达起抑制作用^[19-20]。

2.2 lncRNA 在鼻咽癌中的表达 lncRNA 作为一种新的分子标志物与鼻咽癌关系密切。Yang 等^[21]使用基因芯片的方法筛查出 856 条在鼻咽癌组织中呈明显异常表达的 lncRNA,发现 ENST00000443373 和 TCONS_00000828 在 JAK-STAT 信号通路中起重要作用,可影响鼻咽癌病理进程并作为新的分子标志物指导治疗。Gao 等^[22]通过芯片筛查 31 例鼻咽癌患者及 10 例健康志愿者组织标本,选择其中差异表达的 5 条 lncRNA 并在 42 例原发性鼻咽癌,33 例复发鼻咽癌和 29 例健康志愿者中验证,结果发现 lnc-AL355149.1、lnc-C22orf32-1 和 lnc-ZNF674-1 在原发性鼻咽癌中高表达。此外,有学者对原位癌和转移癌患者进行 lncRNA 水平检测,结果发现 H19 在转移的鼻咽癌中高表达,并证实 ENST00000438550 对鼻咽癌

的预后评价具有重要的作用^[23]。

2.3 lncRNA 对鼻咽癌的功能研究 研究发现, lncRNA Hotair 作为一种具有反式转录作用的非编码 RNA, 其高表达会促进多种癌症的转移。在鼻咽癌中, Hotair 可通过直接激活血管生成因子 VEGFA 的转录, 以及 GRP 78 介导的 VEGFA 和 Ang2 表达上调或通过 FASN 来促进肿瘤发展^[24-25]。Zhuang 等^[26]发现低表达 lncRNA HNF1A-AS 能使鼻咽癌细胞增殖和迁移能力减弱, 并证明了 HNF1A-AS 与上皮间质转化(EMT)途径有关。虽然 lncRNA 与 miRNA 可独立在鼻咽癌进程中发挥作用, 但这两种 ncRNA 也能共同影响鼻咽癌发展。Li 等^[27]发现 lncRNA H19 通过抑制 miR-630 的活性调节 EZH2 的表达进而影响鼻咽癌进程; Lan 等^[28]发现 lncRNA SNHG1 与 miR-145a-5p 互相拮抗, 通过 NUAK1 影响鼻咽癌细胞侵袭性。

2.4 lncRNA 与鼻咽癌的治疗研究 Lu 等^[29]发现 NEAT1 通过调节 EMT 表型来调节癌细胞对射线的耐受性, 因此通过基因治疗的手段可以增强癌细胞对射线的敏感程度。Wang 等^[30]通过对中药姜黄素研究发现, lncRNA AK294004 对鼻咽癌治疗中放射诱导的辐射抵抗具有重要作用。lncRNA 在鼻咽癌中的表达见表 2。

表 2 lncRNA 在鼻咽癌中的表达

lncRNA	在鼻咽癌中的作用
AF086415	在鼻咽癌中异常表达
RPI-179N16.3	在鼻咽癌中异常表达
AK095147	在鼻咽癌中异常表达
AK294004	在鼻咽癌中异常表达且 负调控细胞周期蛋白 D1
FOXCUT	在鼻咽癌中异常表达
CDKN2B-AS1	鼻咽癌危险位点
HOTAIR	HOTAIR 上调与鼻咽癌细胞的侵袭, 迁移, 增殖有关
LINC00312	与鼻咽癌生长负相关, 但与肿瘤侵袭相关
lnc-AL355149.1-1	lnc-AL355149.1-1 在鼻咽癌中上调, 且高水 平的表达与男性相关
lnc-C22orf32-1	lnc-C22orf32-1 在鼻咽癌中上调, 且高水 平的表达与男性相关
lnc-ZNF674-1	lnc-ZNF674-1 在鼻咽癌中上调, 且高水 平的表达与男性相关
MALAT1	与鼻咽癌的转移相关
AK056098	在鼻咽癌中高表达
RPI-179N16.3	在鼻咽癌中高表达

3 小结及展望

非编码 RNA 除了 miRNA 和 lncRNA 外, 还包括转运 RNA、核糖体 RNA、circRNA 等^[31]。随着对非编码 RNA 研究的不断深入和扩展, 其在肿瘤中表达差异和功能作用越来越为人们所熟知。非编码 RNA 作为一种新分子标志物与鼻咽癌关系密切, 可以用于鼻咽癌的诊断与分期, 能影响鼻咽癌的病理进程, 还可起到指导治疗并对鼻咽癌进行预后评价的作用。现阶段我们研究与鼻咽癌相关且最为广泛的 ncRNA 主要为 miRNA, 而 lncRNA 在鼻咽癌的研究还处于初步探索阶段, 转运 RNA、核糖体 RNA、circRNA 等在鼻咽癌中的相关报道很少。随着生物医学技术的发展, 特别是 RNA 测序技术的快速发展, 相信广大研究者可以发现更多的非编码 RNA

为鼻咽癌的早期诊断、临床治疗和预后情况提供新的契机。

4 参考文献

- [1] Gerstberger S, Hafner M, Tuschl T, *et al.* A census of human RNA-binding proteins[J]. *Nature Rev Gen*, 2014, 15(12): 829-845.
- [2] 李艳, 沈飞阳, 马礼丹, 等. 竞争性内源 RNA 与肿瘤发生的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2015, 11(35): 1549-1553.
- [3] Chua ML, Chan AT. Gemcitabine; a game changer in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lancet*, 2016, 388(10054): 1853-1854.
- [4] Tang LQ, Chen DP, Guo L, *et al.* Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin versus cisplatin in stage II-IVB nasopharyngeal carcinoma; an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet oncol*, 2018, 19(4): 461-473.
- [5] Tan G, Tang X, Tang F. The role of microRNAs in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(1): 69-79.
- [6] Ying SY, Chang CP, Lin SL. Intron-mediated RNA interference, intronic microRNAs, and applications[J]. *Methods Mol Biol*, 2010, 629(13): 205-237.
- [7] 黄辰, 刘利英, 倪磊, 等. 肿瘤 miRNAs 调控机制的研究进展与展望[J]. *西安交通大学学报*, 2015, 36(4): 429-436.
- [8] Sengupta S, den Boon JA, Chen IH, *et al.* MicroRNA 29c is down-regulated in nasopharyngeal carcinomas, up-regulating mRNAs encoding extracellular matrix proteins[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(15): 5874-5878.
- [9] Wang F, Lu J, Peng X, *et al.* Integrated analysis of microRNA regulatory network in nasopharyngeal carcinoma with deep sequencing[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35: 17.
- [10] Plieskatt JL, Rinaldi G, Feng Y, *et al.* Methods and matrices: approaches to identifying miRNAs for Nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 3.
- [11] Song Y, Li X, Zeng Z, *et al.* Epstein-Barr virus encoded miR-BART11 promotes inflammation-induced carcinogenesis by targeting FOXPI[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24): 36783-36799.
- [12] Mao Y, Wu S, Zhao R, *et al.* MiR-205 promotes proliferation, migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells by activation of AKT signalling[J]. *J Int Med Res*, 2016, 44(2): 231-240.
- [13] Wu W, Chen X, Yu S, *et al.* microRNA-222 promotes tumor growth and confers radioresistance in nasopharyngeal carcinoma by targeting PTEN[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 1305-1310.
- [14] Cheng JZ, Chen JJ, Wang ZG, *et al.* MicroRNA-185 inhibits cell proliferation while promoting apoptosis and autophagy through negative regulation of TGF-β1/mTOR axis and HOXC6 in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 23(1): 107-123.
- [15] 黄孝文, 饶丽华, 许胜, 等. 微小 RNAlet-7/Lin28 调节环在鼻咽癌中的表达及意义[J]. *华中科技大学学报*, 2015, 44(1): 60-63.
- [16] Chen ZX, Sun AM, Chen Y, *et al.* Effect of radiosensitivity and X-ray dose on mir-7 expression in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2010, 30(8): 1810-1816.
- [17] Yuan TZ, Zhang HH, Lin XL, *et al.* microRNA-125b reverses the multidrug resistance of nasopharyngeal carcinoma cells via targeting of Bcl-2[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4): 2223-2228.
- [18] Sun M, Kraus WL. From discovery to function: the expanding roles of long noncoding RNAs in physiology and disease[J]. *Endocrine Reviews*, 2015, 36(1): 25-64.
- [19] 史剑飞, 李西霞, 王晓春. 长链非编码 RNA 在鼻咽癌中的研究

进展[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(3):199-201.

[20] Guo L, Zhao Y, Yang S, *et al.* An integrated analysis of miRNA, lncRNA, and mRNA expression profiles [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 345605.

[21] Yang QQ, Deng YF. Genome-wide analysis of long non-coding RNA in primary nasopharyngeal carcinoma by microarray[J]. *Histopathology*, 2015, 66(7): 1022-1030.

[22] Gao W, Chan JY, Wong TS. Differential expression of long noncoding RNA in primary and recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 404567.

[23] Zhang W, Wang L, Zheng F, *et al.* Long Noncoding RNA expression signatures of metastatic nasopharyngeal carcinoma and their prognostic value[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 618924.

[24] Fu W, Lu Y, Hu B, *et al.* Long noncoding RNA hotair mediated angiogenesis in nasopharyngeal carcinoma by direct and indirect signaling pathways[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(4): 4712-4723.

[25] Ma DD, Yuan LL, Lin LQ. LncRNA HOTAIR contributes to the tumorigenesis of nasopharyngeal carcinoma via up-regulating FASN [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(22): 5143-5152.

[26] Zhuang K, Wu Q, Jin CS, *et al.* Long non-coding RNA HNF1A-AS is upregulated and promotes cell proliferation and metastasis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2016, 16(2): 291-300.

[27] Li X, Lin Y, Yang X, *et al.* Long noncoding RNA H19 regulates EZH2 expression by interacting with miR-630 and promotes cell invasion in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(4): 913-919.

[28] Lan X, Liu X. LncRNA SNHG1 functions as a ceRNA to antagonize the effect of miR-145a-5p on the down-regulation of NUA1 in nasopharyngeal carcinoma cell [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2351-2361.

[29] Lu Y, Li T, Wei G, *et al.* The long non-coding RNA NEAT1 regulates epithelial to mesenchymal transition and radioresistance in through miR-204/ZEB1 axis in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 11733-11741.

[30] Wang Q, Fan H, Liu Y, *et al.* Curcumin enhances the radiosensitivity in nasopharyngeal carcinoma cells involving the reversal of differentially expressed long non-coding RNAs[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(3): 858-864.

[31] Zhu LP, He YJ, Hou JC, *et al.* The role of circRNAs in cancers [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(5): BSR20170750.

(收稿日期:2019-11-11)

(本文编辑:许晓蒙)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《临床检验杂志》可直接使用缩略形式的常用词汇

对于以下医学检验工作者比较熟悉的常用词汇,本刊允许在论文撰写中直接使用其缩略语,可以不标注中文。

磷酸盐缓冲液 (PBS)	白细胞介素 (IL)	乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)
核糖核酸 (RNA)	肿瘤坏死因子 (TNF)	乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg)
脱氧核糖核酸 (DNA)	干扰素 (IFN)	抗 HBsAg 抗体 (抗 HBs)
聚合酶链反应 (PCR)	人类白细胞抗原 (HLA)	抗 HBeAg 抗体 (抗 HBe)
酶联免疫吸附试验 (ELISA)	系统性红斑狼疮 (SLE)	抗 HBcAg 抗体 (抗 HBc)
免疫球蛋白 G (IgG)	类风湿关节炎 (RA)	严重急性呼吸综合征 (SARS)
免疫球蛋白 A (IgA)	人类免疫缺陷病毒 (HIV)	红细胞 (RBC)
免疫球蛋白 M (IgM)	甲型肝炎病毒 (HAV)	白细胞 (WBC)
免疫球蛋白 D (IgD)	乙型肝炎病毒 (HBV)	血红蛋白 (Hb)
免疫球蛋白 E (IgE)	丙型肝炎病毒 (HCV)	