

- 版社,2015:706-722.
- [18] QI Y,GAO F,HOU L,et al. Anti-inflammatory and immunostimulatory activities of astragalosides[J]. Am J Chin Med,2017,45(6):1157-1167.
- [19] NABE T,MIZUTANI N,MATSUDA M. Murine asthma model focusing on IL-33[J]. Nihon Yakurigaku Zasshi, 2017,150(2):78-82.
- [20] ADAMS J S,HEWISON M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008,4(2):80-90.
- [21] SANDHU M S,CASALE T B. The role of vitamin D in asthma[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2010, 105 (3):191-199.
- (收稿日期:2019-12-21 修回日期:2020-04-16)
- 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.15.033

慢性肝病患者血清 miRNA-122 变化及与肝功能、肝纤维化的关系分析

张小燕

陕西省商洛市柞水县人民医院检验科,陕西商洛 711400

摘要:目的 探讨慢性肝病患者血清微小核糖核酸-122(miRNA-122)的变化与肝功能、肝纤维化的关系。方法 选取该院 2017 年 3 月至 2018 年 4 月收治的 46 例慢性肝病患者为慢性肝病组,另选取同期 40 例体检健康者为对照组。对血清 miRNA-122、肝生化功能进行检测,取肝脏组织活检并进行纤维化分级,对血清 miRNA-122 与肝纤维化的关系进行相关性分析。结果 慢性肝病组和对照组血清 miRNA-122 Ct 值分别为 24.98 ± 0.81 、 21.59 ± 0.48 ,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。慢性肝病组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、凝血酶原时间活动度(PTA)、血清清蛋白(ALB)、直接胆红素(DBil)、总胆红素(TBil)分别为 (70.08 ± 6.94) U/L、 $(81.15 \pm 4.23)\%$ 、 (33.46 ± 1.12) g/L、 (18.51 ± 5.12) μ mol/L、 (35.27 ± 6.54) μ mol/L,对照组 ALT、PTA、ALB、DBil 及 TBil 分别为 (24.83 ± 0.72) U/L、 $(114.46 \pm 3.08)\%$ 、 (45.33 ± 1.17) g/L、 (1.67 ± 0.25) μ mol/L、 (10.56 ± 3.41) μ mol/L,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 miRNA-122 水平与肝纤维化分级呈负相关($r = -0.411$, $P = 0.001$),其中 S_0 、 S_1 、 S_2 级肝纤维化(轻中度纤维化)患者血清 miRNA-122 水平较 S_3 、 S_4 级(重度纤维化)患者高($P < 0.05$)。miRNA-122、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血小板计数(PLT)、ALB、乙型肝炎病毒基因、AST/PLT 比值指数、FIB-4 指数是 S_3 、 S_4 期肝纤维化的独立危险因素。结论 慢性肝病患者血清 miRNA-122 水平降低提示患者肝功能有进一步恶化的表现。血清 miRNA-122 水平与肝纤维化分级呈负相关,肝纤维化程度越重,其血清 miRNA-122 水平越低。

关键词:慢性肝病; 肝功能; 肝纤维化; 微小核糖核酸

中图法分类号:R512.6;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)15-2219-03

肝病是指由于各种原因引起的肝脏组织细胞受到损伤的总称,出现肝病时人体会表现出不同程度的营养不良及代谢紊乱。慢性肝病常由乙醇、药物、肝炎病毒等原因造成,如不及时发现治疗,转为肝硬化的可能性极高,最终形成肝癌,对人类的健康造成严重威胁。临床研究显示,血清微小核糖核酸-122(miRNA-122)在肝脏疾病的发展中起重要作用,可影响脂质、胆固醇代谢及肝细胞的生长周期^[1],同时,对于慢性肝病患者肝纤维化程度有一定影响。为进一步了解血清 miRNA-122 与慢性肝病患者肝功能、肝纤维化的关系,本研究选取 46 例慢性肝病患者及 40 例体检健康者进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2017 年 3 月至 2018 年 4 月收治的 46 例慢性肝病患者为慢性肝病组,另选取同期 40 例体检健康者为对照组。慢性肝病患者纳入标准:(1)符合慢性肝炎诊断标准^[2-3];(2)可正常交流;(3)自愿参与本研究并签署知情同意书。排除

标准:(1)患有心、肾功能代谢障碍;(2)患有心肌炎、心肌损伤、心肌病等;(3)患有免疫系统、内分泌系统、感染性疾病及恶性肿瘤;(4)拒绝参加此次研究。慢性肝病组患者男 31 例,女 15 例;年龄 25~60 岁,平均 (33.63 ± 7.59) 岁;疾病分类:病毒性肝炎 14 例,酒精性肝硬化 10 例,非酒精性脂肪性肝病 6 例,肝炎后肝硬化 11 例,隐源性肝硬化 5 例;肝纤维化分级: S_0 级 3 例, S_1 级 9 例, S_2 级 8 例, S_3 级 15 例, S_4 级 11 例,其中 S_0 、 S_1 、 S_2 级为轻中度纤维化, S_3 、 S_4 级为重度纤维化。对照组男 30 例,女 10 例;年龄 26~61 岁,平均 (34.81 ± 7.45) 岁。2 组研究对象性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 试剂与仪器 试剂盒包括 miRNA 试剂盒(购自上海康朗生物科技有限公司)、美国 ABI ProFlex PCR 仪(购自北京安麦格贸易有限公司)、美国 Gene-Copoeia 试剂盒(购自上海伯易生物科技有限公司)。仪器包括东芝 120FR 全自动生化分析仪,法国 STA

GO 全自动凝血仪,美国雅培 CELL-DYN-1800 全血细胞计数仪,德国 Sigma1-14 离心机。

1.3 方法 (1)清晨抽取受试者静脉血,利用全自动生化分析仪对丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清清蛋白(ALB)、直接胆红素(DBil)、总胆红素(TBil)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转肽酶(GGT)、AST/血小板计数(PLT)比值指数(APRI)、FIB-4 指数等指标进行检测,凝血酶原时间活动度(PTA)、PLT、乙型肝炎病毒基因(HBV-DNA)分别利用凝血仪、血细胞计数仪及 PCR 仪检测。取部分静脉血分离血清备用。(2)血清 miRNA-122 检测:利用 miRNA 试剂盒提取血清总 RNA;miRNA-122 采用美国 ABI ProFlex™ PCR 系统进行分析;miRNA-122 反转录采用美国 GeneCopoeia 试剂盒进行反应,将 miRNA 反转录生成 cDNA,所有操作遵循试剂盒说明书进行。根据 PCR 仪配备系统,得出 miRNA-122 的 Ct 值。

表 1 2 组相关检测指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	<i>n</i>	ALT(U/L)	PTA(%)	ALB(g/L)	DBil(μmol/L)	TBil(μmol/L)	血清 miRNA-122 Ct 值
慢性肝病组	46	70.08±6.94	81.15±4.23	33.46±1.12	18.51±5.12	35.27±6.54	24.98±0.81
对照组	40	24.83±0.72 ^a	114.46±3.08 ^a	45.33±1.17 ^a	1.67±0.25 ^a	10.56±3.41 ^a	21.59±0.48 ^a

注:与慢性肝病组比较,^a*P*<0.05。

2.2 miRNA-122 水平与肝纤维化的关系 血清 miRNA-122 水平与肝纤维化分级呈负相关($r=-0.411, P=0.001$)。S₀、S₁、S₂ 级肝纤维化患者血清 miRNA-122 水平较 S₃、S₄ 级患者高($P<0.05$)。

2.3 慢性肝病患者 S₃、S₄ 期肝纤维化的独立危险因素分析 以单因素分析中有统计学意义的 miRNA-122、AST、PLT、ALB、GGT、HBV-DNA、APRI、FIB-4 指数纳入多因素 Logistic 回归分析。多因素 Logistic 回归分析结果显示,miRNA-122、AST、PLT、ALB、HBV-DNA、APRI、FIB-4 指数是 S₃、S₄ 期肝纤维化的独立危险因素。见表 2。

表 2 多因素 Logistic 回归分析结果

因素	β 值	SE	waldχ ²	<i>P</i>	OR(95%CI)
miRNA-122	-1.028	0.341	9.088	0.003	0.358(0.183~0.698)
AST	0.048	0.014	11.755	0.001	1.049(1.021~1.078)
PLT	-1.002	0.322	9.683	0.002	0.367(0.195~0.690)
ALB	-0.065	0.021	9.313	0.002	0.937(0.899~0.977)
GGT	0.028	0.015	3.484	0.063	1.028(0.999~1.059)
HBV-DNA	-0.589	0.219	7.233	0.007	0.555(0.361~0.852)
APRI	0.214	0.065	10.839	0.001	1.239(1.090~1.407)
FIB-4 指数	0.308	0.125	6.071	0.014	1.361(1.065~1.738)

3 讨 论

临床上常用 ALT 和 AST 来评估肝功能,这 2 个标志物用于临床诊断肝损伤有一定限制,不能区分引

(3)经患者知情同意,取肝组织进行活检,标本由福尔马林固定、石蜡包埋后进行切片处理,再经 HE、Masson 双染色,完成后根据 Ishak 标准进行肝纤维化评估分级。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件分析数据。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 *t* 检验;血清 miRNA-122 与肝纤维化的关系采用 Spearman 相关分析、单因素分析、多因素 Logistic 回归分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组相关检测指标比较 慢性肝病组与对照组肝功能相关指标检测差异均有统计学意义($P<0.05$)。慢性肝病组血清 miRNA-122 Ct 值为 24.98 ± 0.81 ,对照组血清 miRNA-122 Ct 值为 21.59 ± 0.48 ,2 组比较差异有统计学意义。见表 1。

起慢性肝病的原因。根据 JIAO 等^[4]和 SINGH 等^[5]的研究显示,酒精性肝损伤、药物性肝损伤、乙型肝炎病毒及肝癌等引起的慢性肝病中其 miRNA 均出现不同程度的变化,以 miRNA-122 最具代表性。miRNA-122 是肝脏的一种特有 RNA,其特异性表达占成人肝脏总 miRNA 的 70%,在肝病患者血清中表达量升高,主要作用于 mRNA 对翻译进程进行干扰^[6]。在何雪琴等^[7]和何佳等^[8]的研究中发现,慢性肝炎、肝细胞癌患者血清中 miRNA-122 表达量明显上升,而肝星状细胞对肝纤维化有重要影响^[9]。

当肝功能受到损伤时,相关凝血因子合成受到阻碍而使得 PTA 延长,维生素 K 无法得到纠正,提示肝功能极差。胆红素是肝功能检查的重要指标之一,肝脏疾病发生时,胆红素代谢产生障碍,高水平胆红素易产生细胞毒性对神经系统和大脑造成严重损伤。本研究显示,慢性肝病组的 ALT、PTA、DBil、TBil 水平明显高于对照组,且 miRNA-122 Ct 值也高于对照组,miRNA-122 和其他指标均可提示肝功能受到损伤,此结果与王伟静等^[10]研究结果一致。慢性肝病患者肝纤维化的可能性极高,对患者的治疗具有明显影响作用。本研究中,取肝脏组织进行活检并对肝纤维化程度进行分级发现,S₀、S₁、S₂ 级纤维化患者其血清 miRNA-122 水平较 S₃、S₄ 级纤维化患者较高,提示肝纤维化程度越重,血清 miRNA-122 水平越低,原因可能是由于肝纤维化程度重的患者正常肝细胞数量减少导致血清 miRNA-122 水平下降,其抗肝纤维化作

用减弱而使肝纤维化加重。

参考文献

- [1] SATISHCHANDRAN A, AMBADE A, RAO S, et al. MicroRNA 122, regulated by GRLH2, protects livers of mice and patients from ethanol-induced liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(1): 238-252.
- [2] 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎诊断标准(2015 年版)[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2015, 25(6): 384-386.
- [3] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21(6): 181-196.
- [4] JIAO X, FAN Z, CHEN H, et al. Serum and exosomal miR-122 and miR-199a as a biomarker to predict therapeutic efficacy of hepatitis C patients[J]. *J Med Virol*, 2017, 89(9): 1597-1605.
- [5] SINGH A K, ROOGE S B, VARSHNEY A, et al. Global microRNA expression profiling in the liver biopsies of hepatitis B virus-infected patients suggests specific microRNA signatures for viral persistence and hepatocellular injury[J]. *Hepatology*, 2018, 67(5): 1695-1709.
- [6] 张轩, 党秀敏, 肖倩, 等. 氧化苦参碱对乙型肝炎病毒的抑制作用及对 miR-122 表达的影响[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(9): 1402-1404.
- [7] 何雪琴, 王斯璘, 余飞, 等. 丙型肝炎病毒感染患者血清及 PBMC 中 miR-122, miR-29b 的表达[J]. *山东医药*, 2019, 59(16): 1-3.
- [8] 何佳, 肖斌, 杭建峰, 等. 血清 miR-122-5p 和 miR-486-5p 在肝癌诊断中的临床应用[J]. *中华检验医学杂志*, 2018, 41(1): 41-46.
- [9] 王燕, 陈香宇, 李娅, 等. 血清微小核糖核酸-122 在慢性乙型肝炎肝纤维化中的表达及意义[J]. *中华传染病杂志*, 2018, 36(9): 533-536.
- [10] 王伟静, 项晓刚, 赵钢德, 等. 血清微小核糖核酸-122 在慢性乙型肝炎肝功能衰竭患者中的表达及其与疾病严重程度的关系[J]. *中华传染病杂志*, 2014, 32(5): 269-273.

(收稿日期: 2019-12-07 修回日期: 2020-04-11)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 15. 034

腹膜外造口在直肠癌 Miles 术中预防造口旁疝的临床价值研究

缪永志, 王利利, 陈天文, 刘牧林[△]

蚌埠医学院第一附属医院胃肠外科, 安徽蚌埠 233000

摘要:目的 探究腹膜外造口在直肠癌腹会阴联合直肠癌根治术(Miles)中预防造口旁疝的临床价值。方法 选取 2012 年 1 月至 2016 年 12 月在该院胃肠外科行 Miles 术的 60 例直肠癌患者, 根据造口方式的不同将其分为腹膜内造口组(对照组, 30 例)和腹膜外造口组(观察组, 30 例), 观察对比 2 组患者的围术期相关资料及术后各种造口并发症的发生率。结果 2 组患者手术时间、术中出血等围术期资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者的造口旁疝发生率(3.33%)低于对照组(13.33%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 经腹膜外造口可以降低直肠癌 Miles 术造口旁疝的发生, 对患者的预后及生活质量有重要意义。

关键词:腹膜外造口; 造口方式; 造口旁疝; 直肠癌

中图分类号:R656.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)15-2221-03

直肠癌是威胁人类健康的恶性肿瘤之一, 近年来, 随着生活水平的提高和饮食习惯的改变, 直肠癌发病率也在逐年上升。直肠癌中, 超低位直肠癌及肛管癌手术较繁琐, 腹会阴联合直肠癌根治术(Miles)是针对超低位直肠癌及肛管癌的最佳手术方式, 行 Miles 术需要将消化道改建, 做结肠永久性造口^[1]。若患者一般情况较差、手术医生造口技术因素及术后造口护理不规范, 会导致造口出现缺血、坏死、狭窄、脱垂、造口旁疝等并发症的风险增加, 所有并发症中造口旁疝的治疗难度最大。因造口旁疝无法自愈, 往往需要行二次手术治疗, 这将给患者带来沉重的经济负担和心理压力, 严重影响患者术后生活质量^[2]。因此, 临床上也一直在寻找降低造口旁疝发生率的方法。近年来, 越来越多的文献报道腹膜外造口相较于

腹膜内造口可以明显降低造口旁疝的发生率。本研究将重点对比 2 种造口方式造口旁疝的发生情况, 寻找出更适合 Miles 术患者的结肠造口方式, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院胃肠外科 2012 年 1 月至 2016 年 12 月行 Miles 术的 60 例直肠癌患者临床资料。患者纳入标准: 术前直肠指征及电子结肠镜显示肿瘤下缘距离齿状线小于 5 cm, 病理活检联合腹部 CT 确诊。排除标准: 严重心、肺疾病, 或肝肾功能衰竭, 肿瘤分期晚(临近组织被肿瘤侵犯或有远处转移), 肿瘤复发手术, 继发性直肠癌等。据其造口方式的不同将患者分为腹膜内造口组(对照组)和腹膜外造口组(观察组), 每组 30 例。对照组男 20 例, 女 10

[△] 通信作者, E-mail: Liumulin66@aliyun.com.