

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.16.011
文章编号: 1005-8982 (2022) 16-0062-07

临床研究·论著

肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 miR-183-5p水平与经颈静脉肝内 门腔静脉分流术后再出血的关系*

赵永昌¹, 徐菁², 陈士新¹, 崔涛涛³

(1. 西安交通大学医学院附属三二〇一医院 1. 影像科介入室, 2. 消化内科, 陕西 汉中 723000; 3. 延安大学附属医院 CT诊断科, 陕西 延安 716099)

摘要: **目的** 探究肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者microRNA-183-5p (miR-183-5p) 水平与经颈静脉肝内门腔静脉分流术(TIPS)后再出血的关系。**方法** 前瞻性选取2017年2月—2020年10月在西安交通大学医学院附属三二〇一医院接受TIPS治疗的食管胃底静脉曲张破裂出血患者178例作为研究对象。根据随访过程中是否再出血将患者分为再出血组和未再出血组。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测患者TIPS前(T₁)、TIPS后24 h(T₂)和TIPS后7 d(T₃)的miR-183-5p水平。随访患者TIPS后再出血情况, 分析miR-183-5p与TIPS后再出血的关系。**结果** 两组患者性别、年龄、肝硬化病因、Child-Pugh分级、血小板计数、凝血酶原时间和国际标准化比率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。再出血组的白蛋白、血钠和血钙水平均低于未再出血组($P < 0.05$), 门静脉内径大于未再出血组, 重度食管静脉曲张占比高于未再出血组($P < 0.05$)。两组患者T₁、T₂、T₃的miR-183-5p水平比较, 经重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点miR-183-5p有差异($P < 0.05$); ②两组患者miR-183-5p有差异($P < 0.05$); ③两组患者miR-183-5p变化趋势有差异($P < 0.05$)。T₁-miR-183-5p的曲线下面积和敏感性最高, 分别为0.827(95% CI: 0.768, 0.886)和74.55%(95% CI: 61.00, 85.30), T₃时miR-183-5p的特异性最高, 为88.62%(95% CI: 81.60, 93.60)。一般多因素Logistic回归分析结果显示: 血钠 > 136.62 mmol/L [$\hat{OR}=0.177$ (95% CI: 0.073, 0.429)]、血钙 > 2.07 mmol/L [$\hat{OR}=0.386$ (95% CI: 0.160, 0.928)]和T₁时miR-183-5p > 1.19 [$\hat{OR}=0.079$ (95% CI: 0.029, 0.216)]是肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者TIPS后发生再出血的保护因素($P < 0.05$), 门静脉内径 > 1.30 cm [$\hat{OR}=3.094$ (95% CI: 1.290, 7.421)]和重度食管静脉曲张 [$\hat{OR}=8.342$ (95% CI: 2.086, 33.367)]是肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者TIPS后发生再出血的危险因素($P < 0.05$)。模型A的C-index为0.771, 模型B的C-index为0.867。模型A的平均绝对误差值为0.025, 模型B的平均绝对误差值为0.028; 模型B预测肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者TIPS后发生再出血的净收益高于模型A。**结论** 肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者TIPS前miR-183-5p水平高, 则发生再出血的风险低。基于miR-183-5p构建的模型B对预测肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者TIPS后发生再出血有一定价值。

关键词: 肝硬化; 食管胃底静脉曲张破裂出血; 微小核糖核酸-183-5p; 经颈静脉肝内门腔静脉分流术
中图分类号: R657.31 **文献标识码:** A

Association between microRNA-183-5p levels and rebleeding after TIPS in cirrhosis patients with esophageal and gastric variceal bleeding*

收稿日期: 2022-02-28

* 基金项目: 陕西省重点研发计划项目(No. 2021SF-244)

[通信作者] 崔涛涛, E-mail: 121964046@qq.com; Tel: 18992176263

Yong-chang Zhao¹, Jing Xu², Shi-xin Chen¹, Tao-tao Cui³

(1. Department of Interventional Radiology, The 3201 Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Hanzhong, Xi'an 723000, China; 2. Department of Gastroenterology, The 3201 Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Hanzhong, Xi'an 723000, China; 3. Department of CT Diagnostics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Xi'an 716099, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between microRNA-183-5p (miR-183-5p) levels and rebleeding after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhosis patients with esophageal and gastric variceal bleeding. **Methods** A total of 178 cirrhosis patients with esophageal and gastric variceal bleeding treated with TIPS in the 3201 Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University Health Science Center from February 2017 to October 2020 were prospectively selected. The patients were then divided into rebleeding group and non-rebleeding group. The levels of miR-183-5p prior to TIPS (T_1), 24 h after TIPS (T_2) and 7 days after TIPS (T_3) were measured by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). The occurrence of rebleeding after TIPS was followed up and the relationship between miR-183-5p and the occurrence of rebleeding after TIPS was analyzed. **Results** There was no difference in the gender, age, the cause of cirrhosis, the distribution of Child-Pugh classification, the platelet count, prothrombin time, and the international normalized ratio between the two groups. The levels of albumin, blood sodium and blood calcium in the rebleeding group were lower than those in the non-rebleeding group ($P < 0.05$). The inner diameter of portal veins and the frequency of severe esophageal varices in the rebleeding group were higher than those in the non-rebleeding group ($P < 0.05$). The levels of miR-183-5p at T_1 , T_2 , and T_3 were compared between the two groups, and the repeated-measures analysis of variance demonstrated that the levels of miR-183-5p were different among the time points ($P < 0.05$) and between the groups ($P < 0.05$). The change trends of miR-183-5p levels were also different between the two groups ($P < 0.05$). The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve [0.827 (95% CI: 0.768, 0.886)] and the sensitivity [74.55% (95% CI: 61.00, 85.30)] of the miR-183-5p level at T_1 , and the specificity of the miR-183-5p level at T_3 [88.62% (95% CI: 81.60, 93.60)], were the highest for determining the occurrence of rebleeding after TIPS in cirrhosis patients with esophageal and gastric variceal bleeding ($P < 0.05$). The multivariable Logistic regression analysis revealed that blood sodium > 136.62 mmol/L [$\hat{OR} = 0.177$ (95% CI: 0.073, 0.429)], blood calcium > 2.07 mmol/L [$\hat{OR} = 0.386$ (95% CI: 0.160, 0.928)] and the miR-183-5p level at $T_1 > 1.19$ [$\hat{OR} = 0.079$ (95% CI: 0.029, 0.216)] were independent protective factors for rebleeding after TIPS in cirrhosis patients with esophageal and gastric variceal bleeding ($P < 0.05$), and that the inner diameter of portal veins > 1.30 cm [$\hat{OR} = 3.094$ (95% CI: 1.290, 7.421)] and severe esophageal varices [$\hat{OR} = 8.342$ (95% CI: 2.086, 33.367)] were independent risk factors for rebleeding after TIPS in cirrhosis patients with esophageal and gastric variceal bleeding ($P < 0.05$). The concordance index (C-index) of model A (including blood sodium, blood calcium, inner diameter of portal veins and severity of esophageal varices) was 0.771, and the mean absolute error of model A was 0.025. The C-index of model B (including blood sodium, blood calcium, inner diameter of portal veins, severity of esophageal varices and the miR-183-5p level at T_1) was 0.867, and the mean absolute error of model B was 0.028. The net benefit of model B to determine the occurrence of rebleeding after TIPS in cirrhosis patients with esophageal and gastric variceal bleeding was higher than that of model A. **Conclusions** High miR-183-5p levels before TIPS in cirrhosis patients with esophageal and gastric variceal bleeding suggest a low risk of rebleeding. The prediction model established based on the level of miR-183-5p is valuable in determining whether rebleeding occurs after TIPS in cirrhosis patients with esophageal and gastric variceal bleeding.

Keywords: hepatic cirrhosis; esophageal and gastric variceal bleeding; microRNA-183-5p; transjugular intrahepatic portosystemic shunt

食管胃底静脉曲张破裂出血是肝硬化门静脉高压的常见并发症之一, 治疗后其再出血率仍高达 30% ~ 40%^[1]。经颈静脉肝内门腔静脉分流术

(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) 是一种微创技术, 其在预防再出血方面的优势高于药物联合内镜下食管静脉曲张套扎术治疗, 但仍

有部分患者术后发生再出血^[2-3]。因此,探究肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者TIPS后再出血的风险因素有着重要意义。

目前,已有研究证实多数 microRNAs (miRNAs)参与了门静脉高压的发病和进展,如 miR-26b^[4]、miR-124 和 miR-506 等^[5]。microRNA-183-5p (miR-183-5p) 作为 miRNAs 家族中一员,被证实可通过抑制血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 的表达降低炎症和氧化应激损伤^[6]。HO-1 可靶向氧化应激调节实验性肝硬化伴门静脉高压大鼠的脾脏血流动力学及门静脉压^[7]。基于上述研究,有理由认为 miR-183-5p 通过调控 HO-1 表达参与门静脉高压的形成,检测 miR-183-5p 水平或可用于预判食管胃底静脉曲张破裂出血。目前,鲜有研究分析 miR-183-5p 与食管胃底静脉曲张破裂出血的关系。本研究拟分析肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者血清 miR-183-5p 水平与 TIPS 后再出血的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选取 2017 年 2 月—2020 年 10 月在西安交通大学医学院附属三二〇一医院接受 TIPS 治疗的 178 例食管胃底静脉曲张破裂出血患者作为研究对象。其中男性 99 例,女性 79 例;年龄 35~79 岁,平均(57.71±8.95)岁;慢性乙型肝炎 103 例,慢性丙型肝炎 26 例,非酒精性脂肪性肝炎 21 例,酒精性肝炎 28 例;Child-Pugh 分级 B 级 92 例, C 级 86 例;平均血小板计数(113.88±28.95)×10⁹/L,平均凝血酶原时间(15.47±3.28)s,平均国际标准化比率(1.35±0.31),平均血钠(136.38±7.05)mmol/L,平均血钙(2.10±0.48)mmol/L,平均白蛋白(31.02±5.14)g/L,平均门静脉内径(1.37±0.09)cm;轻、中度食管静脉曲张 160 例,重度食管静脉曲张 18 例。纳入标准:①临床诊断为肝硬化,门静脉高压诱发食管胃底静脉曲张破裂出血;②经食管静脉曲张组织胶注入术或内镜下食管静脉曲张套扎术治疗后仍反复出血;③患者或其家属签署知情同意书。排除标准:①非门静脉高压诱发的食管胃底静脉曲张破裂出血;②伴门静脉高压性胃肠病、先天性胆道阻塞性疾病、严重感染、腹膜炎、肝

性脑病或恶性肿瘤等;③严重心肝肾功能异常;④严重凝血功能异常或对碘制剂过敏;⑤伴胆管明显扩张或多发囊肿等 TIPS 禁忌证。本研究经医院医学伦理委员会批准[No:院伦理审(2017)002号]。

1.2 方法

收集患者的临床资料。采用实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测 miR-183-5p 水平^[8]。抽取受试者 TIPS 前(T₁)、TIPS 后 24 h(T₂)和 TIPS 7 d(T₃)的肘部静脉血 10 mL,离心后提取血清;用 TRIzol 试剂盒提取血清中 RNA,然后用紫外分光光度计检测 RNA 纯度(OD₂₆₀/OD₂₈₀在 1.9~2.0);用逆转录试剂盒[伯乐生命医学产品(上海)有限公司]将 RNA 逆转录为 cDNA;用 2720 型 PCR 扩增仪(美国应用生物系统公司)扩增 cDNA,反应条件:95℃预变性 5 min,95℃变性 15 s,60℃退火 15 s,72℃扩增 30 s,共 40 个循环。将 U6 作为内参。miR-183-5p 正向引物:5'-GCCGCTATGGCACTGGT AGAA-3',反向引物:5'-GTGCAGGCTCCGAGGTAT TC-3',长度 90 bp;U6 正向引物:5'-GCTTCGGCA GCACATATACTAAAAT-3',反向引物:5'-CGCTTC ACGAATTTGCGTGTCAT-3',长度 94 bp。用 2^{-ΔΔCt} 法计算血清 miR-1180-3p 相对表达量,实验 3 次取平均值。

1.3 随访

患者出院后 1 周采用复诊和电话随访了解肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 TIPS 后是否再出血,每月随访 1 次,末次随访时间为 2021 年 10 月 23 日。末次随访结束前发生再出血或因再出血死亡定义为终点事件。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 *t* 检验或重复测量设计的方差分析;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;绘制 ROC 曲线;影响因素的分析用一般多因素 Logistic 回归模型;用一致性指数(concordance index, C-index)、校准曲线和决策曲线分析法(decision curve analysis, DCA)评价模型价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义

2 结果

2.1 患者 TIPS 后再出血情况

根据随访过程中是否再出血将患者分为再出血组和未再出血组。再出血组患者有 55 例, 其中 18 例因再出血死亡。未再出血患者有 123 例。见图 1。

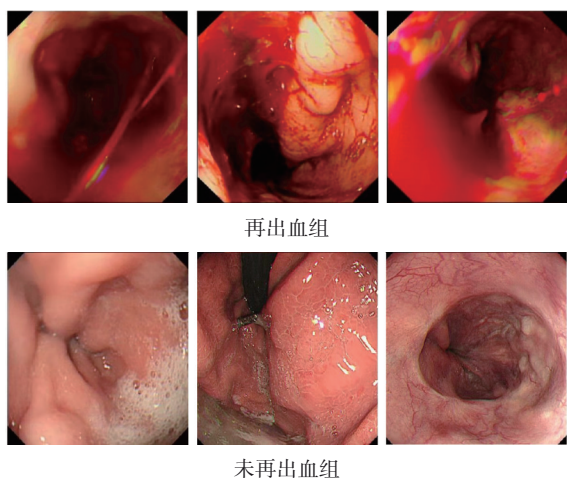


图 1 两组患者胃镜图像

2.2 两组患者临床资料比较

两组患者性别、年龄、肝硬化病因、Child-Pugh 分级、血小板计数、凝血酶原时间和国际标

准化比率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者白蛋白、血钠、血钙、门静脉内径和食管静脉曲张程度比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 再出血组的白蛋白、血钠和血钙水平均低于未再出血组, 门静脉内径大于未再出血组, 重度食管静脉曲张占比高于未再出血组。见表 1。

2.3 两组患者不同时间点 miR-183-5p 相对表达量比较

再出血组患者 T_1 、 T_2 和 T_3 的 miR-183-5p 相对表达量分别为 (1.07 ± 0.11) 、 (1.29 ± 0.19) 、 (1.65 ± 0.28) , 未再出血组患者分别为 (1.25 ± 0.16) 、 (1.33 ± 0.12) 、 (1.65 ± 0.20) , 经重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点 miR-183-5p 有差异 ($F = 289.700, P = 0.000$); ②两组患者 miR-183-5p 有差异 ($F = 22.999, P = 0.000$); ③两组患者 miR-183-5p 变化趋势有差异 ($F = 9.768, P = 0.000$)。

2.4 miR-183-5p 对 TIPS 后再出血的诊断效能

T_1 时 miR-183-5p 的曲线下面积 (area under curve, AUC) 和敏感性最高, 分别为 0.827 (95% CI: 0.768, 0.886) 和 74.55% (95% CI: 61.00, 85.30), T_3 时 miR-183-5p 的特异性最高, 为 88.62% (95% CI: 81.60, 93.60)。见表 2 和图 2。

表 1 两组患者临床资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	肝硬化病因 例(%)				Child-Pugh 分级 例(%)	
				慢性乙型肝炎	慢性丙型肝炎	非酒精性脂肪性肝炎	酒精性肝炎	B 级	C 级
再出血组	55	27/28	57.11 ± 9.49	31(56.36)	12(21.82)	5(9.09)	7(12.73)	24(43.64)	31(56.36)
未再出血组	123	72/51	57.98 ± 8.73	72(58.54)	14(11.38)	16(13.01)	21(17.07)	68(55.28)	55(44.72)
χ^2/t 值		1.374	0.596			3.815			2.065
P 值		0.241	0.552			0.282			0.151

组别	血小板计数/ ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	凝血酶原 时间/(s, $\bar{x} \pm s$)	国际标准化 比率 ($\bar{x} \pm s$)	白蛋白/ (g/L, $\bar{x} \pm s$)	血钠/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	血钙/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	门静脉内 径/(cm, $\bar{x} \pm s$)	食管静脉曲张 程度 例(%)	
								轻、中度	重度
再出血组	118.01 ± 35.00	15.38 ± 3.17	1.37 ± 0.29	28.93 ± 4.67	132.07 ± 6.88	1.97 ± 0.36	1.41 ± 0.09	42(76.36)	13(23.64)
未再出血组	112.03 ± 25.73	15.52 ± 3.34	1.34 ± 0.31	31.95 ± 5.08	138.31 ± 6.24	2.16 ± 0.51	1.36 ± 0.08	118(95.93)	5(4.07)
t/χ^2 值	1.138	0.268	0.743	3.764	5.97	2.765	3.475	16.015	
P 值	0.259	0.789	0.459	0.000	0.000	0.006	0.001	0.000	

2.5 一般多因素 Logistic 回归分析

以肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者的

白蛋白、血钠、血钙、门静脉内径和 T_1 -miR-183-5p 水平的中位数为界, 将上述变量转变为二分类

表2 miR-183-5p对TIPS后再出血的诊断效能分析参数

指标	截断值	AUC	95% CI		敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
T ₁ 时 miR-183-5p	1.13	0.827	0.768	0.886	74.55	61.00	85.30	78.05	69.70	85.00
T ₂ 时 miR-183-5p	1.17	0.567	0.466	0.667	32.73	20.70	46.70	86.99	79.70	92.40
T ₃ 时 miR-183-5p	1.41	0.501	0.399	0.602	25.45	14.70	39.00	88.62	81.60	93.60

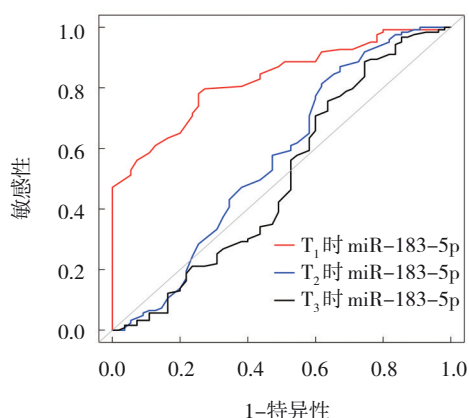


图2 miR-183-5p预测TIPS后再出血的ROC曲线

变量。将肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者TIPS后是否发生再出血(未发生=0, 发生=1)作为因变量, 将白蛋白(≤ 31.05 g/L=0, > 31.05 g/L=

1)、血钠(≤ 136.62 mmol/L=0, > 136.62 mmol/L=1)、血钙(≤ 2.07 mmol/L=0, > 2.07 mmol/L=1)、门静脉内径(≤ 1.30 cm=0, > 1.30 cm=1)、食管静脉曲张程度和T₁时miR-183-5p(≤ 1.19 =0, > 1.19 =1)作为自变量, 纳入一般多因素Logistic回归分析, 结果显示: 血钠 >136.62 mmol/L [$\hat{OR}=0.177$ (95% CI: 0.073, 0.429)], 血钙 > 2.07 mmol/L [$\hat{OR}=0.386$ (95% CI: 0.160, 0.928)]和T₁时miR-183-5p > 1.19 [$\hat{OR}=0.079$ (95% CI: 0.029, 0.216)]是肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者TIPS后发生再出血的保护因素($P < 0.05$), 门静脉内径 > 1.30 cm [$\hat{OR}=3.094$ (95% CI: 1.290, 7.421)]和重度食管静脉曲张 [$\hat{OR}=8.342$ (95% CI: 2.086, 33.367)]是肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者TIPS后发生再出血的危险因素($P < 0.05$)。见表3。

表3 肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者TIPS后再出血的Logistic回归分析结果

自变量	b	S _b	Wald χ^2	P值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
白蛋白	-0.296	0.420	0.496	0.481	0.744	0.326	1.695
血钠	-1.734	0.452	14.696	0.000	0.177	0.073	0.429
血钙	-0.952	0.448	4.521	0.033	0.386	0.160	0.928
门静脉内径	1.130	0.446	6.405	0.011	3.094	1.290	7.421
食管静脉曲张程度	2.121	0.707	8.996	0.003	8.342	2.086	33.367
T ₁ 时 miR-183-5p	-2.532	0.509	24.703	0.000	0.079	0.029	0.216
常量	0.666	0.440	2.284	0.131	1.946	-	-

2.6 模型构建及评价

用Logistic回归分析构建由血钠、血钙、门静脉内径和食管静脉曲张程度组成的模型A, 方程 $F = -0.482 - 1.770 \times \text{血钠} - 0.428 \times \text{血钙} + 0.796 \times \text{门静脉内径} + 2.057 \times \text{食管静脉曲张程度}$; 用Logistic回归分析构建由血钠、血钙、门静脉内径、食管静脉曲张程度和T₁时miR-183-5p组成的模型B, 方程 $F =$

$0.536 - 1.748 \times \text{血钠} - 0.978 \times \text{血钙} + 1.140 \times \text{门静脉内径} + 2.124 \times \text{食管静脉曲张程度} - 2.575 \times \text{T}_1 \text{时 miR-183-5p}$ 。模型A的C-index为0.771, 模型B为0.867。模型A的平均绝对误差值为0.025, 模型B为0.028。模型B预测肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者TIPS后发生再出血的净收益高于模型A, 校准曲线分别见图3A、3B, DCA曲线见图3C。

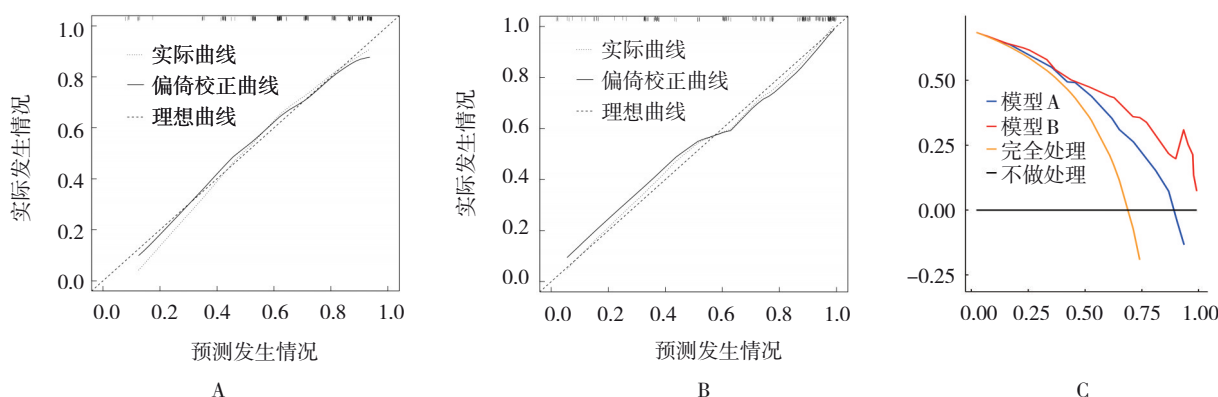


图 3 模型 A 和模型 B 的校准曲线及 DCA 曲线

3 讨论

TIPS 是食管胃底静脉曲张破裂出血的二线治疗方案, 且疗效显著^[9]。肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者接受 TIPS 治疗后发生再出血的主要原因是分流道失效, 除此之外, 在支架通畅的情况下亦可发生再出血^[10]。本研究主要分析 miR-183-5p 与肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 TIPS 后再出血的关系。

本研究结果显示再出血组 T₁ 时 miR-183-5p 水平低于未再出血组, 两组的 miR-183-5p 水平均随时间进展呈升高趋势, 再出血组 miR-183-5p 水平升高程度高于未再出血组, 上述结果提示 miR-183-5p 水平与肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 TIPS 后再出血有关, 或可用于再出血的预判。构建 miR-183-5p 预测肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 TIPS 后是否发生再出血的 ROC 曲线, 结果显示 T₁ 时 miR-183-5p 预测肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 TIPS 后再出血的 AUC 为 0.827, 大于 T₂ 时 miR-183-5p 和 T₃ 时 miR-183-5p, 该结果表明 T₁ 时 miR-183-5p 预测肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 TIPS 后再出血的价值较高。

既往研究结果显示肝硬化 Child-Pugh C 级、血钠、门静脉内径和食管静脉曲张程度与肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者再出血密切相关^[11-14]。本研究进一步探究肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 TIPS 后再出血的风险因素, 结果显示血钠 > 136.62 mmol/L 是肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 TIPS 后发生再出血的保护因素, 门静脉内径 > 1.30 cm 和重度食管静脉曲张是肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 TIPS 后发生再

出血的危险因素, 与上述研究结果一致。本研究结果显示肝硬化 Child-Pugh C 级并非肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 TIPS 后再出血的危险因素, 血钙 > 2.07 mmol/L 是肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 TIPS 后发生再出血的保护因素, 与上述研究结果存异, 推测该差异与纳入研究的样本量大小有关, 还需加大研究的样本量进一步分析。

此外, 本研究结果还显示 T₁ 时 miR-183-5p > 1.19 是肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 TIPS 后发生再出血的保护因素, 推测其原因可能为: ① 支架内狭窄或闭塞会导致门静脉压升高, 进而迫使食管胃底静脉曲张破裂出血, 是诱发 TIPS 后再出血的主要原因之一^[15], 炎症和氧化应激与支架内狭窄、闭塞密切相关^[16], miR-183-5p 通过靶向 HO-1 调节炎症和氧化应激, 进而参与了支架内狭窄过程, 诱发 TIPS 后再出血; ② miR-183-5p 直接通过调控 HO-1 表达, 参与门静脉高压的形成, 进而诱发 TIPS 后再出血。

构建基于 miR-183-5p 的模型 B, 其 C-index 为 0.867, 高于模型 A (0.771), 该结果提示模型 B 预测肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 TIPS 后发生再出血的区分度高。模型 B 的平均绝对误差值为 0.028, 高于模型 A (0.025), 该结果提示两模型预测肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 TIPS 后发生再出血的精准度均较高, 但模型 A 略优于模型 B。此外, 模型 B 预测肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 TIPS 后发生再出血的净收益高于模型 A, 该结果提示模型 B 预测肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 TIPS 后发生再出血的临床价值较大。笔者认为模型 B 可应用于预判肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 TIPS 后是否发生再出血。

但由于样本量有限,本研究仅构建了预测肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 TIPS 后是否发生再出血训练集,未增加验证集,针对该不足,今后将扩大样本量,增设验证集。此外,增设基础实验,分析 miR-183-5p 参与肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 TIPS 后再出血的病理、生理机制。

综上所述,肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 TIPS 前 miR-183-5p 水平高提示发生再出血的风险低。基于 miR-183-5p 构建的模型 B 对于预测肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 TIPS 后发生再出血有一定价值。

参 考 文 献 :

- [1] LOFFROY R, FAVELIER S, POTTECHER P, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for acute variceal gastrointestinal bleeding: Indications, techniques and outcomes[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2015, 96(7/8): 745-755.
- [2] ZHENG M H, CHEN Y P, BAI J L, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients: meta-analysis update[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42(5): 507-516.
- [3] HUANG Z Z, YAO Q G, ZHU J P, et al. Efficacy and safety of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) created using covered stents of different diameters: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2021, 102(5): 279-285.
- [4] CHEN Y, TIAN Y. Influence of miR-26b on hepatic cirrhosis and portal pressure in rats with cirrhotic portal hypertension by targeting hENT1 depending on RhoA/ROCK-1 pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(4): 1668-1673.
- [5] ZHANG J S, LI L. MiR-124 and miR-506 are involved in the decline of protein C in children with extra-hepatic portal vein obstruction[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 12320.
- [6] WANG Y, SONG Y J, PANG Y X, et al. miR-183-5p alleviates early injury after intracerebral hemorrhage by inhibiting heme oxygenase-1 expression[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(13): 12869-12895.
- [7] QIN J, HE Y, DUAN M, et al. Effects of nuclear factor-E2-related factor 2/heme oxygenase 1 on splanchnic hemodynamics in experimental cirrhosis with portal hypertension[J]. *Microvasc Res*, 2017, 111: 12-19.
- [8] 吴涛, 苗牛, 张明勤, 等. mRNA-527 与经肝动脉化疗栓塞术治疗肝细胞癌预后的关系[J]. *介入放射学杂志*, 2021, 30(3): 239-243.
- [9] VIZZUTTI F, SCHEPIS F, ARENA U, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): current indications and strategies to improve the outcomes[J]. *Intern Emerg Med*, 2020, 15(1): 37-48.
- [10] 马富权, 李培杰, 李伟之, 等. TIPS 术后分流道失效影响因素的多因素回归分析[J]. *临床放射学杂志*, 2016, 35(9): 1425-1429.
- [11] 周洪丽. 肝硬化病人首次食管胃底静脉曲张破裂出血现状及其危险因素的调查分析[J]. *全科护理*, 2021, 19(2): 267-270.
- [12] 金苏云. TIPS、内镜预防肝硬化静脉曲张再出血疗效的多因素分析[D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [13] 杨荟岚, 王璐. 肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者血清中胰岛素样生长因子结合蛋白-3 的水平变化及临床意义[J]. *国际消化病杂志*, 2021, 41(5): 360-364.
- [14] 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(1): 57-72.
- [15] 张建龙. TIPS 术后消化道再出血的原因及防治策略[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2016.
- [16] JUNI R P, DUCKERS H J, VANHOUTTE P M, et al. Oxidative stress and pathological changes after coronary artery interventions[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(14): 1471-1481.

(李科 编辑)

本文引用格式: 赵永昌, 徐菁, 陈士新, 等. 肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 miR-183-5p 水平与经颈静脉肝内门腔静脉分流术后再出血的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(16): 62-68.

Cite this article as: ZHAO Y C, XU J, CHEN S X, et al. Association between microRNA-183-5p levels and rebleeding after TIPS in cirrhosis patients with esophageal and gastric variceal bleeding[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(16): 62-68.