

- PEDF 的表达及临床意义 [J]. 中国现代普通外科进展, 2019, 21 (11): 868-873.
- [17] Lv J, Sun B, Sun H, et al. Significance of vasculogenic mimicry formation in gastric carcinoma [J]. Oncol Res Treatment, 2017, 40 (2): 35-41.
- [18] Tabernero J, Ohtsu A, Muro K, et al. Exposure-response analyses of ramucirumab from two randomized, phase III trials of second-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction cancer [J]. Mol Cancer Ther, 2017, 16 (10): 2215-2222.

## • 临床研究 •

# 乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者血清 miR-122 水平与预后的相关性

福建医科大学孟超肝胆医院肝病内科 (福州 350025) 林 勇 林 春 孙 芳 周 锐 杨文彦 周丽娜  
叶雅妹 潘 晨

**【摘 要】 目的** 探讨乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者血清 miR-122 与疾病预后的相关性。**方法** 入组乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者 52 例, 收集患者临床资料、血液生化、乙肝病毒学指标、凝血功能指标、血清 miR-122 水平, 计算终末期肝病模型 (MELD) 评分, 记录随访 3 个月后患者的生存状态。采用 Spearman 相关分析血清 miR-122 水平与乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者预后的关系, 并采用非条件 logistic 回归进行多因素分析。**结果** 血清 miR-122 水平与乙型肝炎慢加急性肝衰竭的预后呈负相关 ( $r = -0.384$ ,  $P = 0.005$ )。乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者血清 miR-122 表达与凝血酶原活动度 (PTA) ( $P = 0.053$ )、Cr ( $P = 0.050$ )、预后 ( $P = 0.030$ )、MELD ( $P = 0.080$ ) 具有相关性。**结论** 在乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者中, 血清 miR-122 水平与疾病预后呈负相关, 高水平的血清 miR-122 可能预示预后较好, 血清 miR-122 可能是乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者判断预后一个潜在指标。

**【关键词】** 血清 miR-122; 乙型肝炎慢加急性肝衰竭; 预后

**【中图分类号】** R575.3 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2020)06-0022-04

## Correlation between serum miR-122 level and prognosis of patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure

LIN Yong, LIN Chun, SUN Fang, ZHOU Rui, YANG Wenyan, ZHOU Lina, YE Yamei, PAN Chen. Department of Hepatology Internal Medicine, Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350025, China

**【Abstract】 Objective** To explore the correlation between serum miR-122 and prognosis of patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure. **Methods** A total of 52 patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure were enrolled. The clinical data, blood biochemistry, hepatitis B virological index coagulation function index and serum miR-122 level were collected. Followed up and recorded survival status after 3 months, serum miR-122 levels and survival status were analyzed by using Spearman correlation, and nonconditional logistic regression was used for multivariate analysis. **Results** The results showed that serum miR-122 levels were negatively correlated with the prognosis in patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure ( $r = -0.384$ ,  $P = 0.005$ ). The expression of serum miR-122 was correlated with PTA ( $P = 0.053$ ), Cr ( $P = 0.050$ ), prognosis ( $P = 0.030$ ) and MELD ( $P = 0.080$ ). **Conclusion** In patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure, serum miR-122 level is inversely correlated with disease outcome, and high level of serum miR-122 may predict a good prognosis.

**【Key words】** serum miRNA-122; acute-on-chronic hepatitis B liver failure; prognosis

肝衰竭是临床上常见的严重肝病症候群, 其病死率极高。乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者短中期的病死率可达 50%~90%<sup>[1]</sup>, 但是乙型肝炎慢加急性肝衰竭的病程具有潜在的可逆性, 准确、及时评估

预后对下一步的指导治疗具有重要意义。目前, 临床上应用评估肝衰竭预后的方法众多, 之所以有如此多的指标, 说明仍缺乏相对特异性的指标。因此, 寻找一种更合适的指标对肝衰竭预后进行评

估, 并指导治疗, 具有重要的临床意义。

miRNA 是一类在转录水平上调控基因表达的内源性非编码小分子 RNA, 参与调控多种生物学过程, 如细胞发育、分化、增殖、凋亡和代谢等。近年发现, miRNA 不仅位于组织或器官特异性细胞内, 还可呈高度稳定的形式释放入血清、血浆中, 并可被检测到, 有可能成为一些肿瘤和良性疾病的无创性生物学标记<sup>[2-3]</sup>。不同的 miRNA 在肝脏疾病的发生、发展中发挥的作用也不同。miR-122 是一种专一表达于肝脏细胞的 miRNA, 约占肝脏细胞总 miRNA 池的 70%, 而其他组织或细胞极少表达, 参与肝细胞生长发育、脂质代谢、肝纤维化、肿瘤发生等各种过程的调控<sup>[4-5]</sup>。血清或血浆 miR-122 主要来源于肝脏, miR-122 释放入血的机制尚不清楚。研究发现, miR-122 既可以反映肝脏炎症程度, 又可以反映肝脏再生<sup>[6]</sup>。在乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者中, 血清 miR-122 是否能敏感地评估患者的预后, 目前尚不明确。

本研究拟通过检测乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者血清 miR-122 的表达, 探讨 miR-122 水平与乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者预后的相关性, 明确血清 miR-122 能否用于乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者预后的评估。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象:** 本研究选择乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者 52 例, 均来自福建医科大学孟超肝胆医院 2018 年 3 月 7 日至 2019 年 5 月 8 日的住院及门诊患者。纳入标准: 诊断标准参照 2012 年中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组制定的《肝衰竭诊治指南》。排除标准: 其他病因导致的肝衰竭; 妊娠晚期; 合并 HIV 或其他病毒感染; 合并肝癌; 合并其他嗜肝病毒感染; 合并酒精、药物等引起的肝脏损害; 合并脂肪肝、自身免疫性肝病; 合并其他严重疾病(严重心、脑、肺、肾疾病, 精神病、恶性肿瘤等); 入选前 6 个月内接受过抗病毒药物及免疫调节剂治疗。

## 1.2 方法:

1.2.1 收集临床资料: 1) 一般资料: 性别、年龄、基础疾病、家族史等; 2) 血生化指标: ALB、球蛋白 (GLB)、TBil、DBil、ALT、AST、谷氨酰转氨酶 (GGT)、Cr 等; 3) 病毒因素: HBV DNA 定量、HBsAg 及 HBeAg 滴度等; 4) 凝血功能: 凝血酶原活动度 (PTA)、国际标准时间 (INR) 等; 5) 其他: 乙肝相关终末期肝病模型

(MELD)<sup>[7]</sup> 评分的计算公式是  $3.78 \times \ln [\text{TBil} (\text{mg/dL})] + 11.2 \times \ln (\text{INR}) + 9.57 \times \ln [\text{Cr} (\text{mg/dL})] + 6.43$ 。随访 3 个月后, 记录患者的生存状态, 包括完全好转、部分好转、死亡或肝移植。完全好转判定: 复查肝脏指标均正常, 预后好; 部分好转判定: 肝功能指标仍有异常, 预后较差。

1.2.2 标本采集和检测: 所有病例入组当日采集血清标本,  $-80^{\circ}\text{C}$  保存, 应用 Real-Time PCR 法扩增 miR-122, 各个基因的相对表达水平以  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  进行统计分析。

**1.3 统计学方法:** 应用 SPSS 22.0 软件, 分析血清 miR-122 与乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者病情分期的相关性。计量资料用均数±标准差表示, 两组间比较采用两样本 *t* 检验; 非正态分布的计量资料用中位数 ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ) 表示, 两组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。计数资料用构成比表示, 两组间构成比的比较采用  $\chi^2$  检验。多因素分析采用非条件 logistic 回归分析, 以  $P < 0.10$  为差异有统计学意义。血清 miR-122 水平与乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者预后的关系采用 Spearman 相关分析, 以  $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床基本情况:** 本次研究共调查 52 例乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者, 男性 32 例, 占 61.5%, 男女比为 1.6:1。患者平均年龄为 20~60 (35.88±1.28) 岁。血清 miR-122 相对表达量 (0.03, 0.59), 中位数为 0.105。随访 3 个月后, 患者生存状态中完全好转 32 例 (61.5%), 部分好转 13 例 (25.0%), 患者死亡或肝移植 7 例 (13.5%)。

**2.2 乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者血清 miR-122 与预后的相关性:** 将患者生存状态中完全好转组判定为预后好, 部分好转组判定为预后较差, 死亡或肝移植组判定为预后差。通过 Spearman 相关分析乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者血清 miR-122 水平与预后的相关性, 结果显示相关系数  $r = -0.384$ ,  $P = 0.005$ 。结果提示, 在乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者中, 血清 miR-122 水平与患者的预后呈负相关, 高水平的血清 miR-122 的患者预后可能相对较好, 血清 miR-122 可能是乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者判断预后的潜在指标之一。

**2.3 血清 miR-122 相对表达量与乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者基线特征的关系:** 将血清 miR-122 相对表达量按照四分位法进行划分, 以中位数为标

准, 低于该水平则判定为低表达组, 高于该水平则判定为高表达组。两组结果比较, 血清 ALB、TBil 差异有统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

表 1 不同血清 miR-122 表达量乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者基线特征 (n=26)

基线特征	血清 miR-122		$t/\chi^2$ 值	P 值
	低表达组	高表达组		
年龄/岁	35.62±10.465	36.15±8.078	1.620	0.209
男/女	15/11	17/9	0.325	0.776
ALB/ (g/L)	30.88±4.092	31.96±2.705	5.055	0.029
TBil/ ( $\mu$ mol/L)	299.269±58.116	281.808±39.333	5.203	0.027
ALT/ (U/L)	(48.75, 136.75)	(25.75, 55.75)	8.207	0.004
AST/ (U/L)	(34, 94.25)	(24, 37.5)	8.584	0.003
GGT/ (U/L)	(29.75, 110.75)	(20.25, 41.75)	6.159	0.013
PTA/%	29.38±6.394	30.04±5.896	0	0.995
Cr/ (mmol/L)	73.962±15.496	77.58±12.678	2.210	0.143
MELD/分	17.57±3.324	17.36±3.008	0.020	0.889
LogHBV	6.458±2.171	6.395±2.173	0.173	0.680
LogHBsAg	1.949±1.242	1.828±1.299	0.056	0.814

**2.4 多因素分析:** 将完全好转判定为预后好, 赋值为 0; 其余均为预后差, 赋值为 1。以血清 miR-122 高、低表达为因变量, 经非条件 logistic 回归分析, 筛选出与乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者不同血清 miR-122 表达量有关的因素有 PTA、Cr、预后、MELD。多因素分析结果显示, miR-122 血清低表达, 乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者预后不良。随着 miR-122 水平下降, MELD 评分升高, 提示生存率下降。见表 2。

表 2 乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者多因素非条件 logistic 回归分析结果

变量	$b$ 值	$S_b$ 值	Wald $\chi^2$ 值	P 值	$b$ 的 95%CI
PTA	0.381	0.197	3.733	0.053	0.995, 2.155
ALT	0.002	0.003	0.245	0.621	0.995, 1.008
AST	0.001	0.006	0.044	0.834	0.989, 1.013
年龄	-0.013	0.039	0.113	0.736	0.914, 1.065
LogHBV	0.009	0.170	0.003	0.957	0.723, 1.408
Cr	-0.125	0.064	3.825	0.050	0.596, 2.017
LogHBsAg	0.092	0.311	0.088	0.766	1.174, 23.319
预后 (好/差)	1.655	0.763	4.710	0.030	0.629, 1.006
ALB	-0.2	0.135	2.203	0.138	0.629, 1.006
TBil	-0.006	0.022	0.072	0.788	0.953, 1.037
MELD	0.806	0.460	3.070	0.080	0.909, 5.521
常数	-8.215	9.380	0.767	0.381	

### 3 讨论

对乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者的预后进行评

估是一个重要的临床问题, 应贯穿肝衰竭的整个病程, 对指导下一步治疗具有重要意义。虽然目前临床上评估乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者预后的指标众多, 比如多因素模型中有 MELD、MELD 联合血清 Na、整合 MELD 模型、皇家医学院医院标准、序贯器官衰竭评估、慢性肝功能衰竭评分联盟、慢性肝功能衰竭联盟-器官功能衰竭评分等; 单因素指标有年龄、肝性脑病的发生、总胆红素、凝血酶原活动度、国际标准比值、血肌酐、前清蛋白、胆碱酯酶、甲胎蛋白、乳酸、血糖、血清钠、血小板等<sup>[8]</sup>。但是, 这些指标仍存在不足之处。因此, 寻找更加合适的乙型肝炎慢加急性肝衰竭预后评估指标显得尤为重要。国外研究发现, 在人类和人类中, miR-122 的水平都代表着正在进行的肝损伤, 是肝细胞死亡的独立有效标志<sup>[9]</sup>。另一项研究发现, 肝衰竭模型的小鼠经干细胞治疗后, miR-122 明显下调, 这与组织病理学特征和生化标志物的改善显著相关<sup>[6]</sup>。研究还发现, 在急性肝衰竭患者中 miR-122 参与了肝脏再生, 可能有助于急性肝衰竭的自发恢复<sup>[10]</sup>。国内研究发现, miR-122 的血清水平与病毒性乙型肝炎慢加急性肝衰竭早期的肝损伤的严重程度相关, 血清 miR-122 水平可能是病毒性乙型肝炎慢加急性肝衰竭早期诊断和预后评估的潜在生物标志物<sup>[11]</sup>。这些均提示 miR-122 可能参与了肝衰竭肝细胞的炎症坏死和肝细胞再生的过程。

我们的研究发现, 血清 miR-122 水平与乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者的预后具有相关性 ( $r = -0.384$ ,  $P = 0.005$ ); 多因素分析结果提示, 在乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者中, 随着 miR-122 水平降低, 预后也随之变差, 高水平的血清 miR-122 乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者的预后要好于低水平血清 miR-122 的患者, 而且 miR-122 的表达与 PTA ( $b = 0.381$ )、Cr ( $b = -0.125$ )、预后 ( $b = 1.655$ )、MELD ( $b = 0.806$ ) 均有关。结合国内外研究结果, 考虑其可能的机制为: miR-122 不仅与肝脏的炎症坏死关系密切, 还与坏死后的肝细胞再生有关, 高水平的 miR-122 可能预示肝脏炎症坏死后的肝细胞再生, 通过调控肝富集转录因子促进肝细胞分化及肝功能发挥<sup>[12]</sup>。John 等<sup>[10]</sup>的研究结果是该猜测有力的支持。

综上所述, 在乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者中, 血清 miR-122 水平与疾病预后具有相关性, 低水平血清 miR-122 乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者的

预后比高水平血清 miR-122 患者差, 血清 miR-122 可作为评估乙型肝炎慢加急性肝衰竭预后的一个潜在指标。由于本研究入组病例来自同一家医院, 非大样本量研究, 可能造成偏差, 尚需要多中心、大样本研究来弥补可能的不足。

### 参考文献

- [1] Jalan R, Gines P, Olson J C, et al. Acute-on chronic liver failure [J]. J Hepatol, 2012, 57 (6): 1336-1348.
- [2] Mitchell P S, Parkin R K, Kroh E M, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105 (30): 10513-10518.
- [3] Elfimova N, Schlattjan M, Sowa J P, et al. Circulating microRNAs: promising candidates serving as novel biomarkers of acute hepatitis [J]. Front Physiol, 2012, 3: 476.
- [4] Jopling C. Liver-specific microRNA-122: Biogenesis and function [J]. RNA Biol, 2012, 9 (2): 137-142.
- [5] Nakamura M, Kanda T, Sasaki R, et al. MicroRNA-122 inhibits the production of inflammatory cytokines by targeting the PKR activator PACT in human hepatic stellate cells [J]. PLoS One, 2015, 10 (12): e0144295.
- [6] Fathi-Kazerooni M, Kazemnejad S, Khanjani S, et al. Down-regulation of miR-122 after transplantation of mesenchymal stem cells in acute liver failure in mice model [J]. Biologicals, 2019, 58: 64-72.
- [7] Kamath P S, Wiesner R H, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease [J]. Hepatology, 2001, 33 (2): 464-470.
- [8] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南 (2018 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27 (1): 18-26.
- [9] Roderburg C, Benz F, Vargas C D, et al. Elevated miR-122 serum levels are an independent marker of liver injury in inflammatory diseases [J]. Liver Int, 2015, 35 (4): 1172-1184.
- [10] John K, Hadem J, Krech T, et al. MicroRNAs play a role in spontaneous recovery from acute liver failure [J]. Hepatology, 2014, 60 (4): 1346-1355.
- [11] Wang W J, Lai R T, Lu J, et al. Correlation between circulating miR-122 and prognosis of chronic HBV-related liver failure [J]. J Dig Dis, 2016, 17 (5): 334-339.
- [12] 王柳毅, 崔丽娜, 冯义朝. 肝脏特异性基因 miR-122 与肝脏疾病研究进展 [J]. 中华消化病与影像杂志: 电子版, 2013, 3 (4): 42-45.

## • 临床研究 •

# 羟考酮和芬太尼用于妇科腹腔镜手术术后镇痛的效果比较

福建医科大学附属漳州市医院麻醉科 (漳州 363000) 林志坚 王增春<sup>1</sup> 赵秋燕 黄飞彬

**【摘要】** 目的 观察羟考酮对妇科腹腔镜手术术后镇痛的影响。方法 选取拟择期行腹腔镜手术的妇科患者 80 例, 年龄 18~53 岁, ASA I~II 级。将患者随机分为两组: 羟考酮组 (O 组) 和芬太尼组 (F 组), 两组分别于关腹前 5 min 给予静脉注射羟考酮 10 mg 和芬太尼 0.1 mg。记录拔管后 15、30 及 60 min 时的数字评价量表 (NRS) 评分、Ramsay 镇静评分并观察是否呼吸抑制发生; 记录术后 2、4、8、12 和 24 h 静息和活动时的 NRS 评分; 记录术后首次出现 NRS≥4 分的时间、术后要求追加镇痛的例数、术后恶心呕吐 (PONV) 的例数; 评估术后 24 h 患者满意度并进行舒适度 (BCS) 评分。结果 两组拔管后 15、30 及 60 min 时的 NRS 评分和 Ramsay 镇静评分差异无统计学意义, 也均未发生呼吸抑制; O 组术后 2、4、8 h 静息和运动的 NRS 评分显著低于 F 组 ( $P<0.05$ ), 而两组术后 12 h 与 24 h 时静息和活动的 NRS 评分差异无统计学意义; O 组术后首次出现 NRS≥4 分的时间显著大于 F 组 ( $P<0.05$ ), 而且术后要求给予追加镇痛的例数也少于 F 组 ( $P<0.05$ ); O 组 PONV 发生率低于 F 组 ( $P<0.05$ ); O 组术后 24 h 的患者满意度明显高于 F 组 ( $P<0.05$ ); 两组术后 24 h BCS 舒适度评分差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。结论 羟考酮能有效缓解妇科腹腔镜术后早期疼痛, 时效性明显; 且较于芬太尼, 羟考酮作为术后镇痛中的阿片类药物, 其相关不良反应的发生率也明显降低。

**【关键词】** 羟考酮; 芬太尼; 妇科腹腔镜; 术后镇痛

**【中图分类号】** R614 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2020)06-0025-05

**Comparison of effects of oxycodone and fentanyl for postoperative analgesia of gynecological laparoscopic surgery** LIN Zhijian, WANG Zengchun, ZHAO Qiuyan, HUANG Feibin. Department of Anesthesiology, the Affiliated Zhangzhou Municipal Hospital, Fujian Medical University, Zhangzhou, Fujian 363000, China

1 通信作者, 福建医科大学附属协和医院心脏外科 (福州 350001), 电子信箱: wzcfriendly2015@163.com