

• 论 著 •

红细胞分布宽度、miR-130a 与乙型肝炎肝硬化并发  
消化道出血及病情进展的关联性\*

孙喜斌, 张玉虹, 左路广, 贾 倩, 连晶晶, 冯 博, 高咏梅, 张 斌  
河北北方学院附属第一医院检验科, 河北张家口 075000

**摘要:**目的 探讨红细胞分布宽度(RDW)、微小 RNA-130a(miR-130a)与乙型肝炎(下称乙肝)肝硬化并发消化道出血(GB)及病情进展的关联性。方法 选取 2017 年 1 月至 2020 年 9 月该院 204 例乙肝肝硬化患者,根据有无 GB 分为 GB 组( $n=71$ )与非 GB 组( $n=133$ )。比较两组天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)、RDW、miR-130a 表达,分析 RDW、miR-130a 与肝功能指标的相关性及对乙肝肝硬化并发 GB 的诊断效能,同时比较 GB 组不同病情程度患者临床资料、肝功能指标、RDW、miR-130a 表达,探究乙肝肝硬化并发 GB 病情程度的影响因素。结果 GB 组 AST、ALT、GGT、RDW 水平均高于非 GB 组,miR-130a 低于非 GB 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。GB 患者 RDW 与 AST、ALT、GGT 呈正相关关系,miR-130a 表达与 AST、ALT、GGT 呈负相关关系( $P<0.05$ )。受试者工作特征(ROC)曲线显示, RDW、miR-130a 表达联合诊断乙肝肝硬化并发 GB 的曲线下面积(AUC)最大,为 0.771,灵敏度、特异度分别为 77.46%、68.42%。Child-Pugh 分级、脾脏厚度、腹水、胃左静脉内径、门静脉内径、食管静脉曲张、RDW、miR-130a 均为乙肝肝硬化并发 GB 病情影响因素( $P<0.05$ )。结论 RDW、miR-130a 与乙肝肝硬化并发 GB 患者肝功能存在良好线性关系,也是乙肝肝硬化并发 GB 病情的重要影响因素,二者联合检测可为临床诊断乙肝肝硬化并发 GB、评估病情程度、开展个性化治疗提供一种新途径。

**关键词:**红细胞分布宽度; 微小 RNA-130a; 乙型肝炎肝硬化; 消化道出血; 病情进展

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2021.20.007 **中图法分类号:**R575.2,R512.62

**文章编号:**1673-4130(2021)20-2462-07 **文献标志码:**A

Correlation between the red blood cell distribution width and miR-130a and  
hepatitis B liver cirrhosis complicated with gastrointestinal bleeding and disease progression\*

SUN Xibin, ZHANG Yuhong, ZUO Luguang, JIA Qian, LIAN Jingjing,  
FENG Bo, GAO Yongmei, ZHANG Bin

The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between red blood cell distribution width (RDW), microRNA-130a (miR-130a) and hepatitis B liver cirrhosis with gastrointestinal bleeding (GB) and disease progression. **Methods** From January 2017 to September 2020, a total of 204 patients with hepatitis B liver cirrhosis complicated with GB were selected in the hospital, and they were divided into GB group ( $n=71$ ) and non-GB group ( $n=133$ ) according to the presence or absence of GB. The levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT),  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase (GGT), RDW, and miR-130a expression were compared between the two groups. The correlation between RDW, miR-130a and liver function indexes and the diagnostic efficacy of hepatitis B liver cirrhosis complicated with GB were analyzed. At the same time, the clinical data, liver function indexes, RDW, and miR-130a expression of patients with different disease levels in the GS group were compared, and the influencing factors of the degree of hepatitis B liver cirrhosis complicated with GB disease were explored. **Results** The levels of AST, ALT, GGT and RDW in the GB group were higher than those in the non-GB group, and miR-130a was lower than the non-GB group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). RDW of GB patients was positively correlated with AST, ALT,

\* 基金项目:河北省 2017 年度医学科学研究课题(20170806)。

作者简介:孙喜斌,男,主管技师,主要从事临床检验诊断学方面的研究。

本文引用格式:孙喜斌,张玉虹,左路广,等.红细胞分布宽度、miR-130a 与乙型肝炎肝硬化并发消化道出血及病情进展的关联性[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(20):2462-2467.

GGT, and the expression of miR-130a was negatively correlated with AST, ALT, GGT ( $P < 0.05$ ). Receiver operating characteristic (ROC) curve showed that the AUC of combined detection of RDW and miR-130a expression in the diagnosis of hepatitis B cirrhosis complicated by GB was the largest, which was 0.771, and the sensitivity and the specificity were 77.46% and 68.42%, respectively. Child-Pugh classification, spleen thickness, ascites, left gastric vein inner diameter, portal vein inner diameter, esophageal varices, RDW, miR-130a were all influencing factors of the condition of hepatitis B liver cirrhosis complicated by GB ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** There is a good linear relationship between RDW, miR-130a and liver function in patients with hepatitis B cirrhosis complicated by GB, and they are also important factors influencing the condition of hepatitis B liver cirrhosis complicated by GB. The combined detection of the two can provide a new way for clinical diagnosis of hepatitis B liver cirrhosis complicated by GB, assessment of disease severity, and development of personalized treatment.

**Key words:** red blood cell distribution width; microRNA-130a; hepatitis B liver cirrhosis; gastrointestinal bleeding; disease progression

肝硬化是慢性乙型肝炎(下称乙肝)患者发展的终末阶段,而消化道出血(GB)则是乙肝肝硬化最凶险的并发症之一,具有起病急骤、复发率高、预后不良等特点,若未予以及时有效地干预,短期内大量出血会引发失血性休克,严重者甚至死亡<sup>[1-3]</sup>。目前临床尚未完全明确乙肝肝硬化并发 GB 的病理机制,有相关研究认为<sup>[4-5]</sup>,肝脏是造血的主要器官,以生成红细胞为主,肝硬化后,肝脏正常结构发生改变,可能导致红细胞系统异常,从而引发不同程度的贫血现象。红细胞分布宽度(RDW)是评价外周血红细胞体积异质性的定量指标<sup>[6]</sup>。另外,有研究表明<sup>[7]</sup>,微小 RNA(miRNA)作为调控基因表达的重要因子,可能参与肝硬化并发上消化道出血的发生、发展。miR-130a 属 miRNA 的一种,具有抗病毒、抗感染等作用,高飞等<sup>[8]</sup>研究认为,其可作为评估乙肝病毒相关肝脏衰竭的病情程度以及预后中提供数据支持,但关于其与 RDW 联合对乙肝肝硬化并发 GB 的诊断价值临床鲜少报道。因此,本研究尝试分析 RDW、miR-130a 与乙肝肝硬化并发 GB 及其病情进展的关联性。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 1 月至 2020 年 9 月本院 204 例乙肝肝硬化患者,根据有无 GB 分为 GB 组( $n=71$ )与非 GB 组( $n=133$ )。其中 GB 组女 50 例,男 21 例,年龄 47~73 岁,平均( $58.74 \pm 5.20$ )岁;Child-Pugh 分级:10 例 A 级,18 例 B 级,43 例 C 级;非 GB 组:女 101 例,男 32 例,年龄 48~75 岁,平均( $59.05 \pm 4.68$ )岁;Child-Pugh 分级:20 例 A 级,32 例 B 级,81 例 C 级。两组基本资料(年龄、性别、Child-Pugh 分级)比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具有可比性。

纳入标准:(1)GB 组伴有呕血和(或)黑便等临床

表现,并经胃镜检查证实;(2)两组均符合乙肝肝硬化相关标准<sup>[9]</sup>。排除标准:(1)合并原发性血液系统疾病者;(2)近期有食管静脉曲张套扎或门体分流及其他治疗者;(3)近 12 周内有关抑酸类药物、抗菌药物或非甾体消炎药等服用史者;(4)合并肝癌或其他恶性肿瘤者;(5)合并心脑血管等其他重要脏器器质性损害者;(6)精神行为失常者。本研究经过本院伦理委员会经审核评议通过,所有研究对象均知情,并签订同意书。

**1.2 方法** (1)空腹取 8 mL 静脉血,通过 XS-500i 全自动细胞分析仪测定 RDW,严格按照日本美康公司提供的仪器说明书操作;1 000×g 离心 12 min(离心半径 10 cm),分离取血清,置于-20℃低温保存。(2)肝功能指标:采用 BS-480 全自动生化分析仪测定天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、γ-谷氨酰转肽酶(GGT),严格按照深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司提供的仪器说明书操作。(3)miR-130a 表达:利用美国 Ambion 公司提供的 mirVana miRNA 分离试剂盒提取血清总 RNA,使用美国 Thermo Scientific 公司提供的 Nanodrop 2000 分光光度计检测 RNA 纯度。根据 GenBank 数据获取待测基因序列,并按照实时荧光定量 PCR 引物设计原则以 Primer 5.0 软件设计引物,以 β-actin 为内参基因,上游引物为 5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3',下游引物为 5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3';miR-130a 上游引物:5'-AGT CTA TAC AAG GGC AAG CTC TC-3';下游引物:5'-CCC AAT ACG ACC AAA TCC GTT-3'。反应体系:上、下游引物各 0.4 μL、超级酶混合物 0.2 μL、去 RNA 水 3.4 μL、RNA 模板 0.6 μL、RT-qPCR 缓冲液 5 μL。扩增体系:93℃预变性 5 min;93℃40 s、58℃30 s、72℃60 s,共 40 个循环。血清 miR-130a 相对表达量以  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算。

**1.3 乙肝肝硬化并发 GB 病情程度评估标准**<sup>[10]</sup> 头晕,失血量<500 mL,收缩压(SBP)基本正常、心率(HR)正常,血红蛋白(Hb)未改变,休克指数(HR/SBP)=0.5 为轻度;晕厥、口渴、少尿,500 mL≤失血量≤1 000 mL,SBP 降低,HR>100 次/min,70 g/L≤Hb≤100 g/L,0.5<休克指数≤1.0 为中度;失血量>1 000 mL,SBP<80 mm Hg,HR>120 次/min,Hb<70 g/L,肢冷、少尿、意识模糊,休克指数>1.0 为重度。

**1.4 观察指标** (1)比较两组肝功能指标(AST、ALT、GGT)、RDW、miR-130a 表达。(2)分析肝功能指标与 RDW、miR-130a 表达相关性。(3)分析 RDW、miR-130a 单一及联合对乙肝肝硬化并发 GB 的诊断效能。(4)比较 GB 组不同病情程度患者的临床资料,包括性别、年龄、Child-Pugh 分级、脾脏厚度、腹水、胃左静脉内径、门静脉内径及食管静脉曲张,其中脾脏厚度、腹水、胃左静脉内径、门静脉内径均采用彩色多普勒超声诊断仪(购自美康电子设备有限公司)测定;食管静脉曲张予以胃镜观察。(5)比较 GB 组不同病情程度患者肝功能指标(AST、ALT、GGT)、RDW、miR-130a 表达。(6)分析乙肝肝硬化

并发 GB 病情的影响因素。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计学软件处理数据,计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与夏皮罗-威尔克正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态布,以  $\bar{x} \pm s$  描述,多组间比较采用单因素方差分析,进一步组间比较采用 SNK-*q* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料采用例数或百分率表示、组间采用  $\chi^2$  检验,等级资料用 *u* 表示、Ridit 检验;影响因素采用 Logistic 多因素回归分析;相关性分析采用 Pearson 相关系数模型;诊断效能分析采用受试者工作特征(ROC)曲线,获取曲线下面积(AUC)、置信区间(95%CI)、灵敏度、特异度及 cut off 值,联合诊断实施 Logistic 二元回归拟合,返回预测概率 Logit(*p*),将其作为独立检验变量。均采用双侧检验, $\alpha=0.05$ 。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 两组肝功能指标、RDW、miR-130a 表达** GB 组 AST、ALT、GGT、RDW 水平均高于非 GB 组,miR-130a 相对表达水平低于非 GB 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组肝功能指标、RDW、miR-130a 表达对比( $\bar{x} \pm s$ )

| 病情程度     | <i>n</i> | AST(U/L)    | ALT(U/L)    | GGT(U/L)    | RDW(%)     | miR-130a   |
|----------|----------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|
| GB 组     | 71       | 58.24±28.63 | 59.49±27.14 | 52.56±20.15 | 19.26±4.29 | 9.74±3.78  |
| 非 GB 组   | 133      | 30.95±15.12 | 33.35±16.37 | 35.84±17.15 | 15.31±3.84 | 13.15±4.72 |
| <i>t</i> |          | 8.918       | 8.573       | 6.235       | 6.716      | 5.253      |
| <i>P</i> |          | <0.001      | <0.001      | <0.001      | <0.001     | <0.001     |

**2.2 肝功能指标与 RDW、miR-130a 表达相关性** GB 组 RDW 与 AST、ALT、GGT 呈正相关关系( $r=0.701、0.673、0.558,P<0.05$ ),miR-130a 表达与 AST、ALT、GGT 呈负相关关系( $r=-0.730、-0.666、-0.629,P<0.05$ )。见图 1~6。

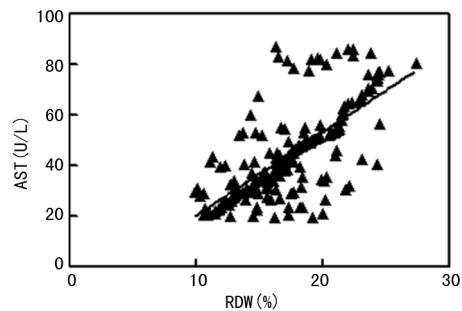


图 1 RDW 与肝功能指标 AST 相关性

**2.3 RDW、miR-130a 表达对乙肝肝硬化并发 GB 的诊断效能** ROC 曲线显示,RDW、miR-130a 表达联

合诊断乙肝肝硬化并发 GB 的 AUC 最大,为 0.771,灵敏度、特异度分别为 77.46%、68.42%。见表 2,图 7。

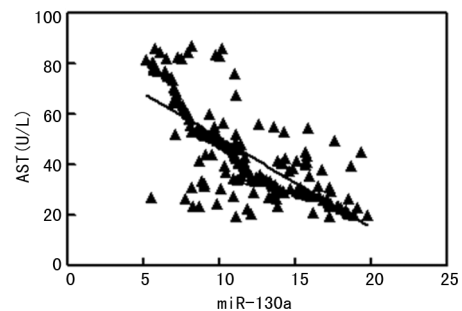


图 2 miR-130a 表达与肝功能指标 AST 相关性

**2.4 GB 组不同病情程度患者临床资料** GB 组不同病情程度患者年龄、Child-Pugh 分级、脾脏厚度、腹水、胃左静脉内径、门静脉内径及食管静脉曲张情况相比,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

表 2 RDW、miR-130a 表达对乙肝肝硬化并发 GB 的诊断效能

| 指标       | AUC   | 95%CI       | Z 统计  | P      | cut off 值 | 灵敏度(%) | 特异度(%) |
|----------|-------|-------------|-------|--------|-----------|--------|--------|
| RDW      | 0.748 | 0.682~0.806 | 6.684 | <0.001 | 17.43%    | 71.83  | 72.18  |
| miR-130a | 0.730 | 0.664~0.790 | 6.463 | <0.001 | 12.1      | 76.06  | 61.65  |
| 联合诊断     | 0.771 | 0.707~0.826 | 7.761 | <0.001 | —         | 77.46  | 68.42  |

注：—表示无数据。

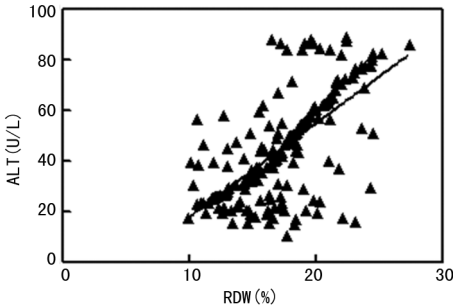


图 3 RDW 与肝功能指标 ALT 相关性

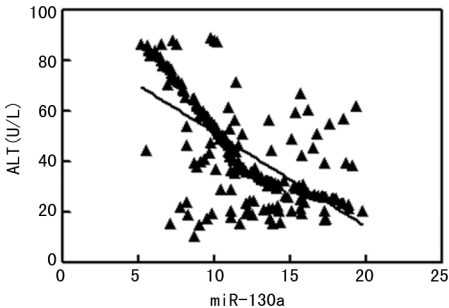


图 4 miR-130a 表达与肝功能指标 ALT 相关性

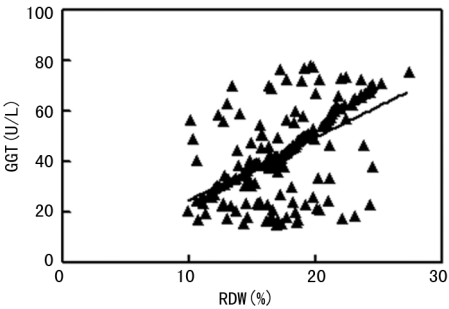


图 5 RDW 与肝功能指标 GGT 相关性

2.5 GB 组不同病情程度患者肝功能指标、RDW、miR-130a 表达 GB 组不同病情程度患者肝功能指标 AST、ALT、GGT、RDW、miR-130a 相比,差异有统

计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

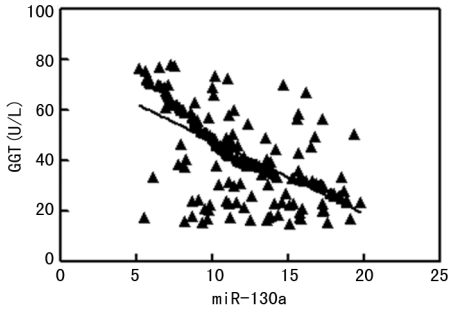


图 6 miR-130a 表达与肝功能指标 GGT 相关性

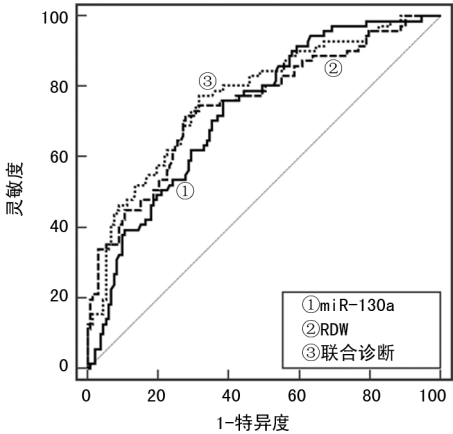


图 7 ROC 曲线

2.6 乙肝肝硬化并发 GB 病情的影响因素 以乙肝肝硬化并发 GB 病情为因变量(赋值:轻度=1,中度=2,重度=3),将表 3、4 中有差异因素纳入 Logistic 回归分析,结果显示,Child-Pugh 分级、脾脏厚度、腹水、胃左静脉内径、门静脉内径及食管静脉曲张、RDW、miR-130a 均为乙肝肝硬化并发 GB 病情的影响因素( $P<0.05$ )。见表 5。

表 3 GB 组不同病情程度患者临床资料对比[n(%)]

| 指标    | 轻度(n=17)  | 中度(n=24)  | 重度(n=30)  | $\chi^2$ | P     |
|-------|-----------|-----------|-----------|----------|-------|
| 性别    |           |           |           |          |       |
| 男     | 5(29.41)  | 7(29.17)  | 9(30.00)  | 0.005    | 0.998 |
| 女     | 12(70.59) | 17(70.83) | 21(70.00) |          |       |
| 年龄    |           |           |           |          |       |
| <60 岁 | 12(70.59) | 14(58.33) | 10(33.33) | 6.870    | 0.032 |
| ≥60 岁 | 5(39.41)  | 10(41.67) | 20(66.67) |          |       |

| 续表 3 GB 组不同病情程度患者临床资料对比[ <i>n</i> (%)] |                   |                   |                   |          |          |
|----------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------|----------|
| 指标                                     | 轻度( <i>n</i> =17) | 中度( <i>n</i> =24) | 重度( <i>n</i> =30) | $\chi^2$ | <i>P</i> |
| Child-Pugh 分级                          |                   |                   |                   |          |          |
| A                                      | 7(41.18)          | 2(8.33)           | 1(3.33)           | 19.621   | <0.001   |
| B                                      | 8(47.06)          | 6(25.00)          | 4(13.33)          |          |          |
| C                                      | 2(11.76)          | 16(66.67)         | 25(83.33)         |          |          |
| 脾脏厚度                                   |                   |                   |                   |          |          |
| ≤40.00 mm                              | 11(64.71)         | 6(25.00)          | 4(13.33)          | 14.113   | 0.001    |
| >40.00 mm                              | 6(35.29)          | 18(75.00)         | 26(86.67)         |          |          |
| 腹水                                     |                   |                   |                   |          |          |
| 无/轻度                                   | 14(82.35)         | 9(37.50)          | 7(23.33)          | 15.827   | <0.001   |
| 中度/重度                                  | 3(17.65)          | 15(62.50)         | 23(76.67)         |          |          |
| 胃左静脉内径                                 |                   |                   |                   |          |          |
| ≤14 mm                                 | 11(64.71)         | 7(29.17)          | 5(16.67)          | 11.607   | 0.003    |
| >14 mm                                 | 6(35.29)          | 17(70.83)         | 25(83.33)         |          |          |
| 门静脉内径                                  |                   |                   |                   |          |          |
| ≤13 mm                                 | 10(58.82)         | 4(16.67)          | 2(6.67)           | 17.625   | <0.001   |
| >13 mm                                 | 7(41.18)          | 20(83.33)         | 28(93.33)         |          |          |
| 食管静脉曲张                                 |                   |                   |                   |          |          |
| 无/轻度                                   | 16(94.12)         | 11(45.83)         | 5(16.67)          | 26.301   | <0.001   |
| 中度/重度                                  | 1(5.88)           | 13(54.17)         | 25(83.33)         |          |          |

| 表 4 GB 组不同病情程度患者肝功能指标、RDW、miR-130a 表达对比( $\bar{x} \pm s$ ) |          |               |               |               |              |              |
|------------------------------------------------------------|----------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
| 病情程度                                                       | <i>n</i> | AST(U/L)      | ALT(U/L)      | GGT(U/L)      | RDW(%)       | miR-130a     |
| 轻度                                                         | 17       | 45. 37±13. 14 | 47. 12±12. 41 | 43. 14±9. 12  | 17. 25±2. 02 | 12. 14±2. 74 |
| 中度                                                         | 24       | 57. 69±10. 25 | 59. 36±11. 39 | 51. 87±10. 25 | 19. 24±3. 45 | 9. 87±2. 58  |
| 重度                                                         | 30       | 65. 97±15. 37 | 66. 60±14. 23 | 58. 45±13. 41 | 20. 42±4. 13 | 8. 28±2. 21  |
| <i>F</i>                                                   |          | 13. 045       | 12. 369       | 9. 715        | 4. 448       | 13. 299      |
| <i>P</i>                                                   |          | <0. 001       | <0. 001       | <0. 001       | 0. 015       | <0. 001      |

| 表 5 乙肝肝硬化并发 GB 病情影响因素 |         |           |                      |          |           |                |
|-----------------------|---------|-----------|----------------------|----------|-----------|----------------|
| 因素                    | $\beta$ | <i>SE</i> | <i>Wald</i> $\chi^2$ | <i>P</i> | <i>OR</i> | 95% <i>CI</i>  |
| Child-Pugh 分级         | 1. 689  | 0. 345    | 23. 956              | <0. 05   | 5. 412    | 2. 985~9. 812  |
| 脾脏厚度                  | 1. 473  | 0. 341    | 18. 658              | <0. 05   | 4. 362    | 2. 178~8. 736  |
| 腹水                    | 1. 486  | 0. 371    | 16. 038              | <0. 05   | 4. 418    | 2. 364~8. 258  |
| 胃左静脉内径                | 1. 676  | 0. 369    | 20. 620              | <0. 05   | 5. 342    | 3. 125~9. 132  |
| 门静脉内径                 | 1. 809  | 0. 352    | 26. 408              | <0. 05   | 6. 104    | 3. 679~10. 126 |
| 食管静脉曲张                | 1. 876  | 0. 346    | 29. 383              | <0. 05   | 6. 524    | 3. 741~11. 378 |
| RDW                   | 1. 824  | 0. 352    | 26. 857              | <0. 05   | 6. 198    | 3. 412~11. 258 |
| miR-130a              | -0. 658 | 0. 174    | 14. 302              | <0. 05   | 0. 518    | 0. 285~0. 941  |

3 讨 论

有研究报道<sup>[11]</sup>,肝硬化并发 GB 患者病死率可达 15. 00%~29. 00%。因此,及早明确乙肝肝硬化并发 GB 病情程度,予以有效治疗措施,对预后改善至关重要。

RDW 是红细胞体积检测主要参数之一,与红细

胞玻片镜检本比较,在诊断缺铁性贫血方面更具客观性与准确性<sup>[12-13]</sup>。本研究经全自动细胞分析仪检测可知,RDW 表达在乙肝肝硬化并发 GB 患者中过度上调,并与 AST、ALT、GGT 存在正相关关系。结合李海深等<sup>[14]</sup>、宋怡然等<sup>[15]</sup>研究考虑这可能归因于一方面,乙肝肝硬化时,肝脏解毒功能损伤,不仅会加重

肝损伤程度,分泌大量炎症细胞,激活炎症级联反应,影响红细胞生长发育,还会引起门静脉高压,诱导脾功能亢进,破坏红细胞正常功能,缩短红细胞寿命,从而上调 RDW;另一方面,肝硬化消化道出血所致急性或慢性失血,会引发失血性贫血,降低铁水平,主要表现为小细胞低色素贫血。由此推测,RDW 可能在乙肝肝硬化并发 GB 发生、发展中起着重要作用。RDW 有望成为乙肝肝硬化并发 GB 诊断的潜在指标,有助于指导临床诊治。另外,秦娇等<sup>[16]</sup>经多变量分析发现,RDW 是乙型肝炎病毒相关慢性与急性肝衰竭患者短期死亡的独立危险因素。LOU 等<sup>[17]</sup>认为,RDW 在各类乙肝患者中均显著升高,并与疾病严重性存在正相关性。本研究通过多因素 Logistic 回归分析显示,RDW 高水平是乙肝肝硬化并发 GB 病情程度的独立危险因素,与孙喜斌等<sup>[18]</sup>研究存在相似性,说明 RDW 可反映乙肝肝硬化并发 GB 病情程度。

miR-130a 属 miR-130 家族之一,近年来有报道指出<sup>[19]</sup>,其不仅能控制淋巴细胞定向转移,调节淋巴细胞趋化性,刺激中性粒细胞、上皮细胞趋化因子受体表达,还能在 PI3K/Akt/PTEN/mTOR 等耐药信号转导途径中起中介作用。本研究经分组对比研究提示,miR-130a 在乙肝肝硬化并发 GB 患者中呈低表达,并随病情程度加重出现下降趋势,与霍续磊等<sup>[20]</sup>研究结果不一致,可能与二者研究对象不同有关。上述结果产生机制可能为乙肝肝硬化并发 GB 患者病理性免疫反应激活,可造成 miRNA-130a 下降,促使淋巴细胞锚定融合血管内壁,诱导免疫细胞束缚病变靶细胞,释放白细胞介素 1、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等炎症因子,最终形成恶性循环。另外,LI 等<sup>[21]</sup>经小鼠模型证明,miR-130a 可活化  $\alpha$  平滑肌肌动蛋白,诱导内皮向间充质转化,继而在多种病因所致肝损伤或肝衰竭发病过程中发挥重要作用。本研究经 Pearson 线性相关性分析发现,miR-130a 表达与 AST、ALT、GGT 存在负相关性。表明 miR-130a 表达下调可能加重肝功能损伤,主要与免疫炎症反应加剧有关,但具体机制有待今后深入分析。然而 miR-130a 单一诊断乙肝肝硬化并发 GB 存在一定局限性,故本研究采取联合诊断模式,结果显示,RDW、miR-130a 联合诊断乙肝肝硬化并发 GB 的 AUC 高于上述指标单一诊断,为 0.771。进一步证明了 RDW、miR-130a 联合在乙肝肝硬化并发 GB 中的诊断价值。此外,陈炆森<sup>[22]</sup>研究指出,Child-Pugh 分级为 C 级、食管胃底静脉曲张是肝硬化并上消化出血死亡的独立危险因素;王柳青等<sup>[23]</sup>认为,胃左静脉内径、食管胃底静脉曲张是肝硬化并发首次上消化道出血致命的独立危险因素,与本研究观点具有相似性。故评估乙肝肝硬化并发 GB 病

情程度的同时应将 Child-Pugh 分级、脾脏厚度、腹水、胃左静脉内径、门静脉内径、食管静脉曲张等因素纳入考虑范围内,以减少数据偏移。

综上所述,RDW、miR-130a 与乙肝肝硬化并发 GB 患者肝功能存在良好线性关系,也是乙肝肝硬化并发 GB 病情的重要影响因素,二者联合检测可为临床诊断乙肝肝硬化并发 GB、评估病情程度、开展个性化治疗提供一种新途径。

# 参考文献

- [1] 张媛媛,陈国栋,王智峰,等.中老年肝硬化患者上消化道出血的临床和内镜特点分析[J].中华普通外科杂志,2018,33(1):41-44.
- [2] 范红顺,熊志娇,马超,等.肝硬化患者并发上消化道出血的风险因素及预后因素分析[J].解放军预防医学杂志,2019,37(2):16-18.
- [3] 赵琰,李华,孙趁意.乙肝肝硬化并发急性上消化道出血患者预后的相关因素探究[J].中国地方病防治杂志,2019,34(4):109-111.
- [4] LEE K R,PARK S O,KIM S Y,et al. Red cell distribution width as a novel marker for predicting high-risk from upper gastro-intestinal bleeding patients[J]. PLoS One,2017,12(11):e0187158.
- [5] 赵海燕,杨东,刘瑞霞,等.红细胞分布宽度在乙型肝炎肝硬化失代偿及并发消化道出血中的临床价值[J].中华传染病杂志,2019,37(10):610-615.
- [6] 梁安心,汤颖.红细胞分布宽度对急性缺血性卒中患者静脉溶栓预后的预测作用[J].中国脑血管病杂志,2018,15(2):68-72.
- [7] 周鹏.肝硬化患者血清 miR-122 的表达及与 Child-Pugh 分级的关系[J].中国老年学杂志,2017,37(15):3802-3803.
- [8] 高飞,尹纪来,李浩,等.HBV 相关慢加急性肝衰竭患者血清 miRNA-130a 表达变化及其与病情严重程度和预后的相关性[J].山东医药,2018,58(47):65-67.
- [9] 科技部十二重大专项联合课题组专家.乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理[J].中华肝脏病杂志,2014,22(5):327-335.
- [10] 《中华内科杂志》编辑委员会,《中华医学杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会,等.急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2018 年,杭州)[J].中华内科杂志,2019,58(3):173-180.
- [11] 刘佳,谷建刚.回顾性分析肝硬化并上消化道出血的临床特征及预后危险因素[J].现代消化及介入诊疗,2018,23(1):52-54.
- [12] LIAN Y,SHI J,NIE N,et al. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret-He) combined with bed blood cell distribution width has a differentially diagnostic value for thalassemias[J]. Hemoglobin,2019,43(4-5):229-235.
- [13] NAME J J,VASCONCELOS A R, (下转第 2472 页)

- tive strains[J]. *Infection*, 2001, 29(5):245-250.
- [9] PINTADO V, PAZOS R, JIMÉNEZ-MEJÍAS M E, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis in adults: a multicenter study of 86 cases[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2012, 91(1):10-17.
  - [10] HORAN T C, GAYNES R P, MARTONE W J, et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1992, 13(10):606-608.
  - [11] KOURBETI I S, VAKIS A F, ZIAKAS P, et al. Infections in patients undergoing craniotomy: risk factors associated with post-craniotomy meningitis[J]. *J Neurosurg*, 2015, 122(5):1113-1119.
  - [12] PUTRA I, RABIEE B, ANWAR K N, et al. *Staphylococcus aureus* alpha-hemolysin impairs corneal epithelial wound healing and promotes intracellular bacterial invasion[J]. *Exp Eye Res*, 2019, 181:263-270.
  - [13] GRUNERT T, STESSL B, WOLF F, et al. Distinct phenotypic traits of *Staphylococcus aureus* are associated with persistent, contagious bovine intramammary infections[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):15968.
  - [14] VALLEJO J G, CAIN A N, MASON E O, et al. *Staphylococcus aureus* Central Nervous System Infections in Children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(10):947-951.
  - [15] TAKADA H, HIFUMI T, NISHIMOTO N, et al. Linezolid versus vancomycin for nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the elderly: a retrospective cohort analysis: effectiveness of linezolid in the elderly[J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(2):245-248.
  - [16] DAHDOUN E, DÍAZ-POLLÁN B, FALCES-ROMERO I, et al. Characterization of an osteomyelitis case caused by dalbavancin, ceftaroline, and vancomycin non-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(9):2029-2032.
  - [17] MCGUINNESS W A, MALACHOWA N, DELEO F R. Vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*[J]. *Yale J Biol Med*, 2017, 90(2):269-281.
  - [18] TUNKEL A R, HASBUN R, BHIMRAJ A, et al. 2017 infectious diseases society of america's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(6):e34-e65.
  - [19] VAN DE BEEK D, CABELLOS C, DZUPOVA O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(3):37-62.
  - [20] YI YH, WANG JL, YIN WJ, et al. Vancomycin or daptomycin plus a  $\beta$ -lactam versus vancomycin or daptomycin alone for methicillin-resistant *staphylococcus aureus* bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis[J]. *Microb Drug Resist*, 2021, 15:1089.
  - [21] JOHNSON T M, MOLINA K C, MILLER M A, et al. Combination ceftaroline and daptomycin salvage therapy for complicated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia compared with standard of care[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2021, 57(4):106310.
  - [22] CHEN C, ZHANG B, YU S, et al. The incidence and risk factors of meningitis after major craniotomy in China: a retrospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e101961.
  - [23] YAW L K, ROBINSON J O, HO K M. A comparison of long-term outcomes after methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia: an observational cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(10):967-975.

(收稿日期:2020-12-12 修回日期:2021-04-28)

(上接第 2467 页)

- MALUF M C V R. Iron Bisglycinate Chelate and Polymaltose Iron for the Treatment of Iron Deficiency Anemia: A Pilot Randomized Trial[J]. *Curr Pediatr Rev*, 2018, 14(4):261-268.
- [14] 李海深, 宗慧丽. 上消化道出血患者红细胞分布宽度、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化脂质的变化及其临床意义[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(4):863-867.
  - [15] 宋怡然, 张树荣, 任福祥. 红细胞分布宽度在肝硬化病程中的相关分析[J]. *临床消化病杂志*, 2018, 30(1):38-42.
  - [16] 秦娇, 强丽, 陈文, 等. 红细胞分布宽度可作为乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者短期死亡的独立预测因子[J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(11):1354-1359.
  - [17] LOU Y, WANG M, MAO W. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width in patients with hepatitis B[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5):e37644.
  - [18] 孙喜斌, 张玉虹, 左路广, 等. 血清 IL-6 与红细胞分布宽度联合检测对上消化道再出血的预测价值[J]. *山东医药*, 2020, 60(19):50-53.
  - [19] ZHANG H D, JIANG L H, SUN D W, et al. The role of miR-130a in cancer[J]. *Breast Cancer*, 2017, 24(4):521-527.
  - [20] 霍续磊, 李三强, 乔新杰, 等. 微小 RNA-130a 和微小 RNA-130b 在肝硬化患者血清中的表达及其意义[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(1):3-5.
  - [21] LI L, KIM I K, CHIASSON V, et al. NF- $\kappa$ B mediated miR-130a modulation in lung microvascular cell remodeling: Implication in pulmonary hypertension[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 359(1):235-242.
  - [22] 陈煊森. 肝硬化并上消化道出血患者预后的相关因素研究[J]. *河北医学*, 2015, 21(1):86.
  - [23] 王柳青, 李盛楠, 张国顺. 肝硬化并发首次上消化道出血的危险因素分析[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(6):451-454.

(收稿日期:2021-01-13 修回日期:2021-05-11)