

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.002

消化系统疾病专题

肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达及其与再出血的关系

唐晓辉 阳文俊 陈元良 龙先娥

基金项目: 广西自然科学基金项目(2023JJA140558)

作者单位: 541199 广西桂林 桂林医科大学第二附属医院消化内科

通信作者: 龙先娥 E-mail: 349039619@qq.com



【摘要】目的 探讨肝硬化(LC) 食管胃底静脉曲张破裂出血(EGVB) 患者血清微小 RNA-26b(miR-26b)、微小 RNA-145(miR-145)、微小 RNA-122(miR-122) 表达及其与再出血的关系。方法 选取 2022 年 10 月—2024 年 10 月桂林医科大学第二附属医院消化内科治疗的 LC-EGVB 患者 173 例为 EGVB 组, 根据随访 12 个月的再出血情况将其分为再出血亚组 58 例与未再出血亚组 115 例, 另选取同期治疗的 LC 无 EGVB 患者 168 例为 Con 组。qRT-PCR 法测定血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平; 多因素 Logistic 回归分析 LC-EGVB 患者发生再出血的影响因素; ROC 曲线分析血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平对 LC-EGVB 患者再出血的预测效能, 并进行内部验证; 相对危险度分析不同血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平对 LC-EGVB 患者再出血的影响。结果 与 Con 组比较, EGVB 组血清 miR-26b、miR-145 水平降低, 血清 miR-122 水平升高($t/P=14.617/<0.001$ 、 $9.481/<0.001$ 、 $11.604/<0.001$); 再出血亚组门静脉内径、重度食管静脉曲张占比及血清 miR-122 水平高于未再出血亚组, 血清 miR-26b、miR-145 水平低于未再出血亚组($\chi^2/t/P=3.031/0.003$ 、 $13.499/<0.001$ 、 $6.830/<0.001$ 、 $7.597/<0.001$ 、 $7.298/<0.001$); 重度食管静脉曲张、门静脉内径大、血清 miR-122 高为 LC-EGVB 患者再出血的独立危险因素[$OR(95\%CI)=2.856(1.155\sim7.064)$ 、 $2.106(1.067\sim4.157)$ 、 $2.163(1.120\sim4.179)$], miR-26b 高、miR-145 高为独立保护因素[$OR(95\%CI)=0.623(0.457\sim0.849)$ 、 $0.372(0.174\sim0.794)$]; 血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平单独及三者联合预测 LC-EGVB 患者再出血的曲线下面积(AUC) 分别为 0.809、0.794、0.812、0.932, 三者联合优于各自单独预测效能($Z/P=3.966/<0.001$ 、 $4.618/<0.001$ 、 $2.950/0.003$); 血清 miR-26b、miR-145 低表达的 LC-EGVB 患者发生再出血的风险分别为 miR-26b、miR-145 高表达患者的 4.316、5.503 倍, 血清 miR-122 高表达患者发生再出血的风险为 miR-122 低表达患者的 5.539 倍($\chi^2/P=38.652/<0.001$ 、 $38.225/<0.001$ 、 $62.225/<0.001$); 对预测模型进行内部验证分析显示, 校准曲线与理想曲线的契合度较高, 拟合优度 H-L 检验结果为 $\chi^2=9.510$ $P=0.393$ 。结论 LC-EGVB 患者血清 miR-26b、miR-145 表达水平降低, 血清 miR-122 表达水平上升, 三者联合检测对 LC-EGVB 患者再出血有更高的预测效能, 具有一定的临床实用性。

【关键词】 肝硬化; 食管胃底静脉曲张破裂出血; 微小 RNA-26b; 微小 RNA-145; 微小 RNA-122; 再出血

【中图分类号】 R575.2

【文献标识码】 A

Expression of serum miR-26b, miR-145 and miR-122 in patients with liver cirrhosis-esophageal and gastric varices bleeding and their relationship with rebleeding Tang Xiaohui, Yang Wenjun, Chen Yuanliang, Long Xian'e. Department

of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guangxi, Guilin 541199, China

Funding program: Guangxi Natural Science Foundation Project (2023JJA140558)

Corresponding author: Long Xian'e, E-mail: 349039619@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the expression of serum microRNA-26b (miR-26b), microRNA-145 (miR-145), and microRNA-122 (miR-122) in patients with liver cirrhosis (LC)-esophageal and gastric varices bleeding (EGVB) and their relationship with rebleeding. Methods A total of 173 patients with LC-EGVB who were treated in the Department of Gastroenterology of the Second Affiliated Hospital of Guilin Medical University from October 2022 to October 2024 were selected as the EGVB group. They were divided into a rebleeding group and a non-rebleeding group based on the rebleeding status during the 12-month follow-up. Another 168 patients with LC without EGVB who received concurrent treatment were designated as the control group. The qRT-PCR method was used to determine the expression levels of serum miR-26b, miR-145, and miR-122. Factors influencing rebleeding in patients with LC-EGVB and the diagnostic efficiency were explored and inter-

nally validated. Moreover, relative risk analysis was conducted to evaluate the effects of different serum miR-26b, miR-145, and miR-122 levels on rebleeding in patients with LC-EGVB. **Results** Compared with the control group, serum levels of miR-26b and miR-145 were significantly lower, while serum miR-122 level was significantly higher in the EGVB group ($t = 14.617, 9.481, 11.604$, all $P < 0.001$). According to the follow-up results, 58 cases of rebleeding occurred and 115 cases did not. The proportion of patients with severe esophageal varices, portal vein diameter, and serum miR-122 level in the rebleeding subgroup were significantly higher than those in the non-rebleeding subgroup, while serum miR-26b and miR-145 levels were significantly lower ($\chi^2/t = 13.499, 3.031, 6.830, 7.597, 7.298$; $P < 0.001, 0.003, < 0.001, < 0.001, < 0.001$). Severe esophageal varices, large portal vein diameter, and high serum miR-122 level were independent risk factors for rebleeding in LC-EGVB patients, while high miR-26b and high miR-145 levels were independent protective factors [$OR (95\%CI) = 2.856 (1.155-7.064), 2.106 (1.067-4.157), 0.623 (0.457-0.849), 0.372 (0.174-0.794), 2.163 (1.120-4.179)$]. The AUC values for predicting rebleeding in LC-EGVB patients using serum miR-26b, miR-145, miR-122, and their combination were 0.809, 0.794, 0.812, and 0.932, respectively. The combined use of these three markers significantly outperformed individual predictions (Z combination-miR-26b = 3.966, $P < 0.001$; Z combination-miR-145 = 4.618, $P < 0.001$; Z combination-miR-122 = 2.950, $P = 0.003$). Relative risk analysis showed that patients with low expression of serum miR-26b and miR-145 had a risk of rebleeding approximately 4.3 and 5.5 times higher than those with high expression, respectively. Meanwhile, patients with high expression of serum miR-122 had a risk of rebleeding approximately 5.5 times higher than those with low expression. Internal validation analysis of the predictive efficacy showed that the calibration curve closely aligned with the ideal curve, and the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test result was $\chi^2 = 9.510, P = 0.393$. **Conclusion** Serum miR-26b and miR-145 levels are decreased, while serum miR-122 level is increased in patients with LC-EGVB. Combined detection of these three markers shows higher diagnostic efficiency for rebleeding in LC-EGVB patients and may have certain clinical practicability.

【Key words】 Liver cirrhosis; Esophageal and gastric varices bleeding; MicroRNA-26b; MicroRNA-145; MicroRNA-122; Rebleeding

食管胃底静脉曲张破裂出血 (esophagogastric variceal bleeding, EGVB) 是一种危及生命的急症, 可对患者的健康产生较大影响^[1]。近年来, 医疗技术革新优化了临床诊疗模式, 肝硬化 (liver cirrhosis, LC) EGVB 的治疗手段日益丰富, 常用胃镜下套扎、组织黏合剂注射及经颈静脉肝内门体分流术等, 这些方案控制急性出血疗效确切, 但部分患者治疗后仍会再出血, 成为影响预后的关键问题^[2-3]。因此, 探寻 LC-EGVB 患者治疗后再出血的敏感预警指标, 对优化临床诊疗、降低再出血风险及改善患者预后具有重要临床价值。miRNA 作为基因表达的主调控者, 已成为 LC 预测及预后评估的生物标志物, 而微小 RNA-26b (microRNA-26b, miR-26b) 是 miRNA 家族成员, 在肝脏疾病中也发挥重要作用^[4-5]。微小 RNA-145 (microRNA-145, miR-145) 具有广谱抑癌作用, 参与细胞增殖、分化及血管生成等生物学过程, 在肝脏及胃肠道疾病中发挥重要调控作用^[6]。微小 RNA-122 (microRNA-122, miR-122) 可作为肝病发病及进展至肝细胞癌的循环生物标志物^[7]。目前, 血清 miR-26b、miR-145、miR-122 联合预测 LC-EGVB 患者再出血的效能仍不清楚, 因此, 本研究聚焦于血清 miR-26b、miR-145 及 miR-122 的表达特征, 旨在系统探讨其对 LC-EGVB 患者治疗后再出血的预测效能, 为临床优化再出血防治策略、降

低复发风险及改善患者预后提供重要参考依据, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 10 月—2024 年 10 月桂林医科大学第二附属医院消化内科治疗的 LC-EGVB 患者 173 例为 EGVB 组, 男 97 例, 女 76 例, 年龄 45~70 (57.98±10.03) 岁; 体质指数 (BMI) 18~25 (22.40±2.51) kg/m²。另选取同期治疗的 LC 无 EGVB 患者 168 例为 Con 组, 男 89 例, 女 79 例, 年龄 45~70 (57.85±9.56) 岁; BMI 18~25 (22.41±2.38) kg/m²。2 组性别、年龄、BMI 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准 (KL-2022-0102), 患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①经病理活检后确诊为 LC; ②EGVB 组经胃镜检查确诊为首次 EGVB (胃镜下见食管胃底静脉曲张并有活动性出血或出血痕迹); ③Con 组经胃镜检查无食管胃底静脉曲张。(2) 排除标准: ①血液系统异常者; ②非 LC 引起的出血者; ③其他胃肠道疾病者; ④恶性肿瘤者; ⑤精神异常及不配合研究者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集患者 BMI、白蛋白 (Alb)、血小板计数 (PLT)、国际标准化比值 (INR)、凝血酶原

时间(PT)、门静脉内径、食管静脉曲张程度(轻度为直线形或轻微迂曲,直径<3 mm;中度为蛇形迂曲隆起,直径3~6 mm;重度为结节状、瘤状或串珠状隆起,直径>6 mm^[8])等资料。

1.3.2 血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平检测:于治疗前采集患者空腹肘静脉血 5 ml,低温以 3 000 r/min 离心 10 min 后获取血清,分装编号后于 -80℃ 环境内储存。应用 Trizol 试剂(上海臻诺生物科技有限公司,货号:15596018CN)分离提取血清总 RNA,参照逆转录试剂盒(上海沪震实业有限公司,货号:HZ264)说明书逆转录合成 cDNA,以 cDNA 为模板进行反应,体系总体积设定为 20 μl。实验中每个样本均设置 3 个技术复孔,且独立重复 3 次以保障结果可靠性,取 3 次实验的平均数值用于后续分析,计算血清 miR-26b、miR-145、miR-122 水平,内参均为 U6,2^{-ΔΔCt}法计算相对表达水平,引物序列见表 1。

表 1 血清 miR-26b、miR-145、miR-122 的 qRT-PCR 引物序列
Tab.1 qRT-PCR primer sequence for serum miR-26b, miR-145, miR-122

基因	上游引物	下游引物
miR-26b	5'-CCCAGTTCAGTAAT-TCAGG-3'	5'-TTTGCGACTAGCACA-TT-3'
miR-145	5'-GTCCAGTTTTTCCAG-GAATCCCT-3'	5'-TTCTCCGAACGTGTG-TCACGT-3'
miR-122	5'-CCCGTGATGCTTCTTT-TCTC-3'	5'-ATGTGAGAGGCAGGG-TTCAG-3'
U6	5'-ATTGGAACGATACAG-AGAAGATT-3'	5'-GGAACGCTTCACGAA-TTTC-3'

1.3.3 再出血评定:所有 LC-EGVB 患者均进行内镜治疗,出院后随访 12 个月(每 1 个月电话随访 1 次,每 3 个月门诊复查 1 次),截至随访结束(2025 年 10 月)若在随访过程中经胃镜检查发现食管胃底静脉曲张破裂口有活动性出血(如喷射性出血、渗血),则评定为再出血,并归入再出血亚组($n=58$),未再发生出血归为未再出血亚组($n=115$)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;多因素 Logistic 回归分析 LC-EGVB 患者发生再出血的影响因素;ROC 曲线分析血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平对 LC-EGVB 患者再出血的预测效能,并进行内部验证;相对危险度分析不同血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平对 LC-EGVB 患者再出血的影响;用 Bootstrap 法开展模型内部验证,并通过霍斯默-莱梅肖(Hosmer-Lemeshow,

H-L)检验评估模型的拟合效果。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平比较 与 Con 组比较,EGVB 组血清 miR-26b、miR-145 水平降低,血清 miR-122 水平升高($P<0.01$),见表 2。

表 2 Con 组与 EGVB 组患者血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum miR-26b, miR-145, and miR-122 levels in Con group and EGVB group patients

组别	例数	miR-26b	miR-145	miR-122
Con 组	168	1.03±0.18	1.02±0.15	0.98±0.17
EGVB 组	173	0.72±0.21	0.82±0.23	1.36±0.39
t 值		14.617	9.481	11.604
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2 亚组临床资料及血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平比较 再出血亚组门静脉内径、重度食管静脉曲张占比及血清 miR-122 水平高于未再出血亚组,血清 miR-26b、miR-145 水平低于未再出血亚组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);2 亚组其他临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 LC-EGVB 患者发生再出血的影响因素 以 LC-EGVB 患者发生再出血为因变量(赋值:是“1”;否“0”),以上述结果中 $P<0.05$ 项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:重度食管静脉曲张、门静脉内径大、血清 miR-122 高为 LC-EGVB 患者再出血的独立危险因素,miR-26b 高、miR-145 高为独立保护因素($P<0.05$),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 LC-EGVB 患者发生再出血的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors for recurrent bleeding in LC-EGVB patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
重度食管静脉曲张	1.049	0.462	5.160	0.023	2.856	1.155~7.064
门静脉内径大	0.745	0.347	4.607	0.032	2.106	1.067~4.157
miR-26b 高	-0.473	0.158	8.970	0.003	0.623	0.457~0.849
miR-145 高	-0.989	0.387	6.529	0.011	0.372	0.174~0.794
miR-122 高	0.771	0.336	5.272	0.022	2.163	1.120~4.179

2.4 血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平对 LC-EGVB 患者再出血的预测效能 绘制血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平预测 LC-EGVB 患者再出血的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平单独及三者

表 3 未再出血亚组、再出血亚组患者临床资料及血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平比较

Tab.3 Comparison of clinical data and serum levels of miR-26b , miR-145 , and miR-122 in non bleeding subgroup and bleeding subgroup patients

项 目		未再出血亚组(n = 115)	再出血亚组(n = 58)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男	62(53.91)	35(60.34)	0.648	0.421
	女	53(46.09)	23(39.66)		
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)		58.06 $\pm$ 9.48	57.82 $\pm$ 9.54	0.157	0.876
基础病[例(%)]	高血压	35(30.43)	18(31.03)	0.007	0.936
	糖尿病	26(22.61)	14(24.14)	0.051	0.822
	冠心病	12(10.43)	7(12.07)	0.105	0.746
合并症[例(%)]	腹水	32(27.83)	17(29.31)	0.042	0.838
	肝性脑病	10(8.70)	6(10.34)	0.125	0.724
	自发性细菌性腹膜炎	6(5.22)	4(6.90)	0.010	0.919
吸烟史[例(%)]		40(34.78)	21(36.21)	0.034	0.853
饮酒史[例(%)]		42(36.52)	23(39.66)	0.161	0.688
家族遗传史[例(%)]	肝硬化	6(5.22)	5(8.62)	0.287	0.592
	EGVB 家族史	3(2.61)	1(1.72)	0.029	0.865
	肝癌家族史	4(3.48)	3(5.17)	0.016	0.900
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)		22.35 $\pm$ 2.38	22.49 $\pm$ 2.43	0.363	0.717
Child-Pugh 分级[例(%)]	B 级	64(55.65)	25(43.10)	2.431	0.119
	C 级	51(44.35)	33(56.90)		
门静脉内径($\bar{x} \pm s$, μ m)		1.35 $\pm$ 0.14	1.42 $\pm$ 0.15	3.031	0.003
食管静脉曲张程度[例(%)]	重度	5(4.35)	13(22.41)	13.499	<0.001
	轻中度	110(95.65)	45(77.59)		
病因[例(%)]	慢性乙型肝炎	58(50.43)	27(46.55)	4.850	0.183
	慢性丙型肝炎	23(20.00)	8(13.79)		
	非酒精性脂肪性肝炎	22(19.13)	10(17.24)		
	酒精性肝炎	12(10.43)	13(22.41)		
血液检查($\bar{x} \pm s$)	Alb(g/L)	31.89 $\pm$ 4.92	30.47 $\pm$ 4.75	1.813	0.072
	PLT($\times 10^9$ /L)	113.46 $\pm$ 27.84	118.25 $\pm$ 26.41	1.087	0.279
	PT(s)	15.49 $\pm$ 3.20	15.43 $\pm$ 3.12	0.117	0.907
	INR	1.36 $\pm$ 0.33	1.38 $\pm$ 0.28	0.395	0.693
	miR-26b	0.76 $\pm$ 0.13	0.63 $\pm$ 0.09	6.830	<0.001
	miR-145	0.87 $\pm$ 0.14	0.71 $\pm$ 0.11	7.597	<0.001
	miR-122	1.28 $\pm$ 0.19	1.52 $\pm$ 0.23	7.298	<0.001

联合预测 LC-EGVB 患者再出血的 AUC 分别为 0.809、0.794、0.812、0.932 ,三者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P=3.966/<0.001$ 、 $4.618/<0.001$ 、 $2.950/0.003$) ,见表 5、图 1。

表 5 血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平对 LC-EGVB 患者再出血的预测效能

Tab.5 Comparison of predictive efficacy of serum miR-26b , miR-145 , and miR-122 levels for rebleeding in LC-EGVB patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
miR-26b	0.70	0.809	0.742~0.864	0.776	0.722	0.498
miR-145	0.83	0.794	0.726~0.852	0.862	0.635	0.497
miR-122	1.37	0.812	0.746~0.868	0.741	0.861	0.602
三者联合		0.932	0.883~0.964	0.966	0.835	0.800

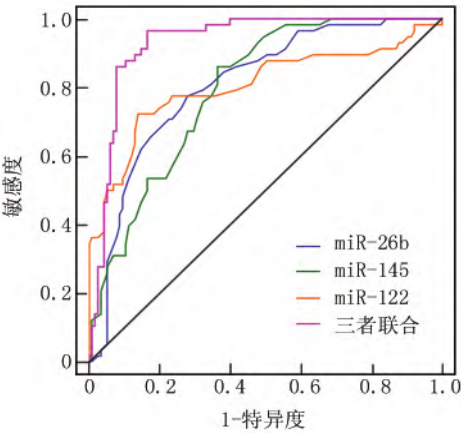


图 1 血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平预测 LC-EGVB 患者再出血的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of the efficacy of serum miR-26b , miR-145 , and miR-122 levels in predicting rebleeding in LC-EGVB patients

2.5 相对危险度分析不同血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平对 LC-EGVB 患者再出血的影响

患者血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平以 ROC 曲线截断值为界值分为高、低表达,结果显示,血清 miR-26b、miR-145 低表达的 LC-EGVB 患者发生再出血的风险分别为 miR-26b、miR-145 高表达患者的 4.316、5.503 倍,血清 miR-122 高表达患者发生再出血的风险为 miR-122 低表达患者的 5.539 倍($P<0.01$),见表 6。

表 6 相对危险度分析不同血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平对 LC-EGVB 患者再出血的影响

Tab.6 The expression levels of serum miR-26b, miR-145, and miR-122 in LC-EGVB patients relative risk analysis of re-bleeding

指 标	再出血 (n=58)	相对 危险度	95%CI	χ^2 值	P 值
miR-26b		4.316	2.516~7.401	38.652	<0.001
高表达(n=96)	13(22.41)				
低表达(n=77)	45(77.59)				
miR-145		5.503	2.777~10.905	38.225	<0.001
高表达(n=81)	8(13.79)				
低表达(n=92)	50(86.21)				
miR-122		5.539	3.371~9.101	62.225	<0.001
高表达(n=59)	43(74.14)				
低表达(n=114)	15(25.86)				

2.6 血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平对 LC-EGVB 患者发生再出血预测效能的内部验证

经 Bootstrap 重复抽样 100 次开展内部验证分析显示,校准曲线与理想曲线的契合度较高,且拟合优度 H-L 检验结果为:自由度=8, $\chi^2=9.510$, $P=0.393$,见图 2。

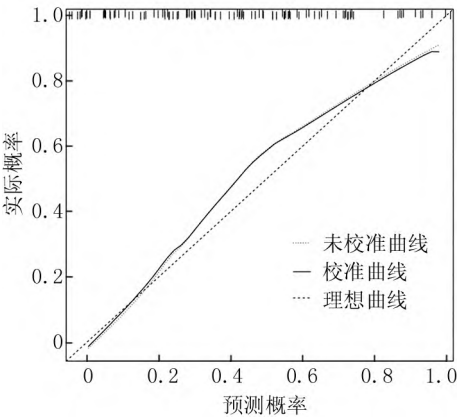


图 2 血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平联合预测 LC-EGVB 患者再出血风险模型的校准曲线

Fig.2 Calibration curve of the model for predicting the risk of re-bleeding in LC-EGVB patients using a combination of serum miR-26b, miR-145, and miR-122

3 讨 论

EGVB 是肝硬化门静脉高压的严重并发症,因门静脉压力升高导致曲张静脉壁破裂所致,与患者发病率和病死率显著相关^[9-10]。内镜治疗是 LC-EGVB 患者的常见治疗方法,能够有效控制急性出血,但术后仍可能发生再出血、食管狭窄等并发症,其中再出血是评估患者预后及治疗效果的关键指标^[11]。因此,探寻与 LC-EGVB 患者再出血风险密切相关的血清学标志物,对于优化个体化防治策略、降低再出血发生率具有重要的临床价值。本研究聚焦血清 miR-26b、miR-145、miR-122 的表达特征,结果显示三者表达水平在 LC-EGVB 患者中发生显著改变(miR-26b、miR-145 降低,miR-122 升高),且与再出血风险密切相关,联合检测的预测效能更优。

miR-26b 是 miRNA 家族的重要成员,可通过靶向调控靶基因的转录后表达,广泛参与细胞增殖、分化、凋亡、纤维化及血管稳态等生理病理过程,尤其在肝脏疾病(如 LC、肝癌)、心血管疾病及肿瘤发生发展中发挥关键调控作用^[12-14]。本研究中,LC-EGVB 患者血清 miR-26b 水平显著降低,且在再出血患者中进一步下降,是再出血的独立保护因素。该结果与 Chen 等^[15]在肝硬化门静脉高压大鼠模型中观察到的 miR-26b 表达下调一致。机制分析表明,miR-26b 低表达可能通过以下途径促进再出血:一方面,miR-26b 下调可解除其对 RhoA/ROCK-1 信号通路的抑制,加剧肝星状细胞活化与胶原沉积,从而加重肝纤维化和门静脉高压;另一方面,miR-26b 水平降低可能上调基质金属蛋白酶 9 表达,破坏血管壁结构完整性,使已经脆弱曲张的静脉壁更易破裂^[16]。本研究的风险量化分析显示,miR-26b 低表达患者再出血风险是高表达者的 4.316 倍,预测 AUC 达 0.809,与张群等^[17]报道的 miR-26b 评估肝硬化门静脉高压预后不良的效能(AUC=0.838)相近,但本研究首次将其应用范围具体到再出血这一明确终点事件,并提供风险比数据,更具临床可操作性。

miR-145 是调控血管稳态与组织纤维化的关键分子,参与血管平滑肌细胞分化及血管重塑过程,推测可能参与门脉高压相关的血管重构^[18]。本研究显示,LC-EGVB 患者血清 miR-145 水平显著降低,再出血者下降更为明显,这一发现与肝纤维化动物模型中 miR-145 低表达的报道一致^[19],但本研究首次在 LC-EGVB 患者群体中证实了其与再出血的关联。其保护性作用的潜在机制为:miR-145 低表达可导致其对 TGF- β /Smad 信号通路的抑制作用减弱,促进炎性

因子释放,损伤血管内皮细胞,破坏血管壁完整性^[18];同时 miR-145 水平低下可能影响血管平滑肌细胞的正常分化表型,导致新生血管异常形成,加重曲张静脉的病理性扩张^[18-20]。本研究结果显示,miR-145 低表达患者再出血风险是高表达者的 5.503 倍,当血清 miR-145 水平低于 0.83 时,患者再出血风险显著增加。该发现与陈昆等^[20]报道的 miR-145 通过靶向 Smad3 缓解肝纤维化的分子机制研究相互印证,但本研究从临床血清学角度提供了预后判断的具体阈值,更具实用价值。

miR-122 是肝脏中表达最丰富的 miRNA,参与细胞存活、增殖、肝脏代谢、炎症反应及致癌等生理和病理过程,并在乙型肝炎病毒感染、代谢性肝病等不同疾病的发生、发展中发挥作用^[21-23]。本研究发现,LC-EGVB 患者血清 miR-122 水平显著升高,再出血患者中更高,是再出血的独立危险因素。该结果与 Gumilas 等^[24]报道的肝硬化患者血清 miR-122 水平显著高于健康者的结论一致,也与 Chen 等^[25]在脂肪肝病中观察到的 miR-122 升高促进疾病进展的结果相符。与上述研究主要关注 miR-122 在肝病预测或进展中的作用不同,本研究聚焦其与 EGVB 后再出血的关联。分析其升高并导致再出血风险的机制可能包括:门静脉高压及出血相关事件导致的肝细胞缺血再灌注损伤和凝血功能紊乱,可促使肝细胞内的 miR-122 大量被主动释放入血,使其成为肝细胞损伤的敏感分子标志^[21];此外,升高的 miR-122 可能通过靶向抑制抗凋亡基因(如 Bcl-2)、激活纤维化与炎症反应通路,进一步加剧肝功能恶化与门脉高压,从而增加 EGVB 发生及再出血风险^[21]。本研究中,血清 miR-122 预测再出血的特异度高达 0.861,高表达者再出血风险是低表达者的 5.539 倍,提示其作为高特异性预警指标具有独特价值。

然而,单一 miRNA 指标受多种病理生理因素影响,预测效能存在一定局限。本研究进一步联合 ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-26b、miR-145、miR-122 联合预测 LC-EGVB 患者再出血的 AUC 为 0.932,显著优于任一单项指标,且校准曲线与理想曲线拟合良好(H-L 检验 $P=0.393$)。该结果提示,联合检测分别反映肝纤维化门脉高压进程(miR-26b)、血管稳态与重塑(miR-145)及肝细胞损伤(miR-122)这 3 个不同病理环节的分子标志物,能够更全面地评估 LC-EGVB 患者再出血的综合风险,为临床制定个体化监测与干预方案提供新思路。

4 结 论

本研究证实,LC-EGVB 患者血清 miR-26b、miR-

145 水平显著降低,miR-122 水平显著升高,三者均与患者治疗后 12 个月内的再出血风险密切相关。多因素分析显示,重度食管静脉曲张、门静脉内径增大及 miR-122 高表达是再出血的独立危险因素,而 miR-26b、miR-145 高表达为保护因素。ROC 曲线分析表明,三者联合检测预测再出血的 AUC 显著优于各单项指标,且校准曲线拟合良好,具有较高的预测效能和临床实用性。综上所述,血清 miR-26b、miR-145、miR-122 联合检测可为 LC-EGVB 患者再出血风险的早期识别与个体化防治提供新的血清学工具。但本研究为单中心设计,样本量有限,后续需开展多中心、大样本研究进一步验证结论的可靠性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

唐晓辉:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;阳文俊:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;陈元良:课题设计,论文撰写,进行统计学分析;龙先娥:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] Li X, Cui Y, Gao S, et al. Development and validation of a score model for predicting the risk of first esophagogastric variceal hemorrhage and mortality in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Med*, 2025, 57 (1): 2490210. DOI: 10.1080/07853890.2025.2490210.
- [2] Hu T, Stock S, Hong W, et al. Modified 'sandwich' injection with or without ligation for variceal bleeding in patients with both esophageal and gastric varices: A retrospective cohort study [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2020, 55 (10): 1219-1224. DOI: 10.1080/00365521.2020.1803959.
- [3] Zeng Z, Wang Z, Jin J, et al. Comparison of endoscopic ultrasound-guided cyanoacrylate injection and transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the prevention of gastric varices rebleeding [J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2024, 34 (5): 518-523. DOI: 10.1097/SLE.0000000000001312.
- [4] Premnath V, Veerappapillai S. Unveiling miRNA-gene regulatory axes as promising biomarkers for liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma [J]. *ACS Omega*, 2024, 9 (44): 44507-44521. DOI: 10.1021/acsomega.4c06551.
- [5] Mao Y, Hu Z, Zeng Y, et al. LINC01094 accelerates the metastasis of hepatocellular carcinoma via the miR-26b-3p/MDM4 axis [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023, 69 (6): 181-185. DOI: 10.14715/cmb/2023.69.6.27.
- [6] Roshani M, Molavizadeh D, Sadeghi S, et al. Emerging roles of miR-145 in gastrointestinal cancers: A new paradigm [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 166 (1): 115264. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115264.
- [7] Faramin Lashkarian M, Hashemipour N, Niaraki N, et al. MicroRNA-122 in human cancers: From mechanistic to clinical perspectives [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23 (1): 29. DOI: 10.1186/s12935-023-

- 02868-z.
- [8] 徐小元,丁惠国,令狐恩强,等.肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J].临床肝胆病杂志,2023,39(3):527-538. DOI: 10.3760/cmaj.cn501113-20220824-00436.
- [9] Vukotic R, Di Donato R, Roncarati G, et al. 5-MTHF enhances the portal pressure reduction achieved with propranolol in patients with cirrhosis: A randomized placebo-controlled trial [J]. J Hepatol, 2023, 79(4): 977-988. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.017.
- [10] Lian Y, Qiu X, Wang G, et al. Machine learning in predicting the risk of esophagogastric variceal bleeding among patients with liver cirrhosis: Systematic review and meta-analysis [J]. J Med Internet Res, 2026, 28(1): e78203. DOI: 10.2196/78203.
- [11] Wu B, Xie X, Li X, et al. Large intramural hematoma of the esophagus after endoscopic injection sclerotherapy: A case report [J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(4): e32752. DOI: 10.1097/MD.00000000000032752.
- [12] Zhou G, Li C, Zhang R, et al. Kaempferol inhibits hepatic stellate cell activation by regulating miR-26b-5p/Jag1 axis and Notch pathway [J]. Front Pharmacol, 2022, 13(1): 881855. DOI: 10.3389/fphar.2022.881855.
- [13] Guo X, Zhong J, Zhao Y, et al. LXR α promotes abdominal aortic aneurysm formation through UHRF1 epigenetic modification of miR-26b-3p [J]. Circulation, 2024, 150(1): 30-46. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065202.
- [14] 冯崑,张俊,武文君,等.循环 miR-26b 水平变化与老年高血压患者左心室肥厚及心功能的关系 [J]. 疑难病杂志, 2020, 19(5): 452-456, 461. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.05.005.
- [15] 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. DOI: 10.26355/eurev_201902_17128.
- [16] Michalczuk MT, Longo L, Keingeski MB, et al. Rifaximin on epigenetics and autophagy in animal model of hepatocellular carcinoma secondary to metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease [J]. World J Hepatol, 2024, 16(1): 75-90. DOI: 10.4254/wjgh.v16.i1.75.
- [17] 张群,李涛,张礼杏. miR-26b 在肝硬化门静脉高压预后评估中的价值 [J]. 国际消化病杂志, 2020, 40(5): 348-351. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2020.05.014.
- [18] Wen J, Tang B, Guo L, et al. miR-145 alleviates smooth muscle cell phenotype transition via ADAM17-mediated ACE2 shedding [J]. Int J Hypertens, 2023, 2023(1): 9497716. DOI: 10.1155/2023/9497716.
- [19] Qiu JL, Zhang GF, Chai YN, et al. Ligustrazine attenuates liver fibrosis by targeting miR-145 mediated transforming growth factor- β /Smad signaling in an animal model of biliary atresia [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2022, 381(3): 257-265. DOI: 10.1124/jpet.121.001020.
- [20] 陈昆,邱建利. TMP 通过 miR-145 调控胆道闭锁动物模型肝纤维化及 Smad3 信号通路的研究 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(4): 590-591. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2021.04.025.
- [21] Colaizzi F, Zelli V, Compagnoni C, et al. Role of circulating microRNAs in liver disease and HCC: Focus on miR-122 [J]. Genes (Basel), 2024, 15(10): 1313. DOI: 10.3390/genes15101313.
- [22] 王立美,张玉卓,李洁,等.二维实时剪切波弹性成像与血清微小核糖核酸-122 评估乙型肝炎患者肝纤维化的作用 [J]. 河北医药, 2022, 44(19): 2929-2931, 2935. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.19.010.
- [23] 刘娇,刘青,王大明,等.慢性乙型肝炎患者血清外泌体 miR-122、miR-146 a 表达与 HBV-DNA 载量的相关性 [J]. 疑难病杂志, 2020, 19(10): 976-979, 984. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.10.002.
- [24] Gumilas NSA, Widodo I, Ratnasari N, et al. Potential relative quantities of miR-122 and miR-150 to differentiate hepatocellular carcinoma from liver cirrhosis [J]. Noncoding RNA Res, 2022, 7(1): 34-39. DOI: 10.1016/j.ncrna.2022.01.004.
- [25] Chen K, Lin T, Yao W, et al. Adipocytes-derived exosomal miR-122 promotes non-alcoholic fat liver disease progression via targeting Sirt1 [J]. Gastroenterol Hepatol, 2023, 46(7): 531-541. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2022.12.003.

(收稿日期: 2026-03-09)

作者 • 编者 • 读者

“诊疗指南、专家共识解读”专栏征稿

近年来,各类疾病的诊断治疗趋于规范化、标准化,相应的诊疗指南、专家共识也层出不穷,对该类临床诊疗指南及专家共识进行深度权威解读,可为国内同行提供相关参考证据,有助于临床医师更好地学习、理解并应用于临床实践,有利于规范临床诊疗活动,提高医疗服务水平。《疑难病杂志》近年组织策划了“中国专家共识”“指南解读”等栏目,邀请相关专家组织了一系列专栏文章,收到良好的效果,文章获得较高的下载率和引用率。2026 年本刊继续面向广大专家学者进行征稿,对最新修订的诊疗指南、专家共识进行解读,其内容包括:指南形成背景、指南重点内容解读、指南主要亮点等,字数 5 000~6 000 字。稿件一经专家审定,即可在《疑难病杂志》当期发表,稿酬从优,欢迎踊跃投稿。

投稿邮箱: ynbzz@163.com

投稿系统: <https://ynbz.cbpt.cnki.net>

联系电话: (0311) 85901735