

# 新生儿先天性心脏病相关微小核糖核酸表达及与临床特征的研究

张伟<sup>1</sup> 王鑫鑫<sup>1</sup> 冯扬帆<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**研究新生儿先天性心脏病微小 RNA-222-3p(miR-222-3p)、微小 RNA-1(miR-1)、微小 RNA-324-5p(miR-324-5p)表达及与临床特征的相关性。**方法:**选取 2020 年 3 月至 2021 年 3 月收治的 88 例先天性心脏病新生儿作为疾病组,另选取同期健康体检新生儿 50 例作为对照组,采用荧光定量 PCR 法检测所有研究对象 miR-222-3p、miR-324-5p、miR-1 表达量。**结果:**与对照组比较,疾病组 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 表达均显著升高,有肺动脉狭窄、主动脉狭窄、房间隔缺损患儿 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 表达量升高,预后不良组 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 表达均显著上升,与 miR-1、miR-222-3p、miR-324-5p 比较,3 项联合对疾病组患儿预测及诊断价值较高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 的相关性分析显示,miR-222-3p 与 miR-1 呈正相关( $r = 0.269, P = 0.018$ );miR-1 与 miR-324-5p 呈正相关( $r = 0.245, P = 0.034$ );miR-222-3p 与 miR-324-5p 呈正相关( $r = 0.329, P = 0.002$ )。**结论:**miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 在新生儿先天性心脏病中异常高表达,可用于临床上新生儿先天性心脏病的检测。

**[关键词]** 新生儿先天性心脏病;微小 RNA-222-3p;微小 RNA-1;微小 RNA-324-5p;临床特征

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2023.02.009

**[中图分类号]** R541.1 **[文献标志码]** A

## Study on the expression and clinical characteristics of micro ribonucleic acid in neonates with congenital heart disease

ZHANG Wei WANG Xinxin FENG Yangfan

(Medical Laboratory Nanyang Central Hospital of Henan Province, Nanyang, 473000, China)

**Abstract Objective:** To study the expression of microRNA-222-3p(miR-222-3p), microRNA-1(miR-1) and microRNA-324-5p(miR-324-5p) and their correlation with clinical characteristics in neonatal congenital heart disease. **Methods:** A total of 88 neonatal children with congenital heart disease admitted to our hospital from March 2020 to March 2021 were selected as the disease group, and 50 healthy volunteers were selected for health examination in our hospital in the same period. All the expression levels of miR-222-3p, miR-1 and miR-324-5p were measured by quantitative PCR method. **Results:** Compared with the healthy group, the expression levels of miR-222-3p, miR-1 and miR-324-5p were all significantly increased in the disease group, the expressions of miR-222-3p, miR-324-5p and miR-1 in the children with pulmonary stenosis, aortic stenosis and atrial septal defects were all elevated, the expressions of miR-222-3p, miR-1 and miR-324-5p were all significantly increased in the group with poor prognosis. In contrast to the miR-222-3p, miR-1 and miR-324-5p, the three combinations had a high predictive value of poor prognosis for children in the disease group, The difference was statistically significant( $P < 0.05$ ). Correlations between miR-222-3p, miR-1 and miR-324-5p showed a positive correlation between miR-222-3p and miR-1( $r = 0.269, P = 0.018$ ), a positive correlation between miR-222-3p and miR-324-5p( $r = 0.329, P = 0.002$ ), and a positive correlation between miR-1 and miR-324-5p( $r = 0.245, P = 0.034$ ). **Conclusion:** The miR-222-3p, miR-1, and miR-324-5p were abnormally highly expressed in neonatal congenital heart disease, and could be used clinically in the detection of neonatal congenital heart disease.

**Key words** neonates with congenital heart disease; miR-222-3p; miR-1; miR-324-5p; clinical features

新生儿先天性心脏病根据病理、生理改变,可分为非发绀型和发绀型;新生儿先天性心脏病属于先天性畸形中常见的一类疾病,引起疾病发生的机制可能与胚胎发育时期心脏、大血管的形成障碍以及发育异常有关<sup>[1-3]</sup>。先天性心脏疾病的发病率约

0.4%~1.0%,先天性心脏病包括上百种具体分型,有的患者可以合并多种畸形,症状也是千差万别,重症患者在出生后就可以出现严重的休克、缺氧,甚至夭折<sup>[4]</sup>。因此,寻找一种能早期诊断新生儿先天性心脏病的指标具有重要意义,可为患儿尽早提供治疗并有效改善预后。目前研究发现,微小

<sup>1</sup>河南省南阳市中心医院医学检验科(河南南阳,473000)

引用本文:张伟,王鑫鑫,冯扬帆.新生儿先天性心脏病相关微小核糖核酸表达及与临床特征的研究[J].临床血液学杂志,2023,36(2):117-120,124. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.02.009.

核糖核酸(microRNA, miRNA)参与细胞凋亡、增殖、分化以及新陈代谢等生物学过程,在新生儿先天性心脏病的发生及发展中起到重要的作用<sup>[5]</sup>。本研究通过检测新生儿先天性心脏病患儿微小 RNA-222-3p(miR-222-3p)、微小 RNA-1(miR-1)、微小 RNA-324-5p(miR-324-5p)水平,分析其与新生儿先天性心脏病患儿临床特征的关系,为新生儿先天性心脏病的诊治及靶向治疗提供参考依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取 2020 年 3 月至 2021 年 3 月我院收治的 88 例新生儿先天性心脏病患儿作为疾病组,另选取同期在我院进行体检的健康新生儿 50 例作为对照组。疾病组:女 43 例,男 45 例;体重 2.70~4.00 kg,平均(3.18±0.62) kg;对照组:女 24 例,男 26 例;体重 2.50~4.00 kg,平均(3.08±0.72) kg。2 组新生儿年龄均<30 d,临床资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。所有患儿家属均签署知情同意书。

纳入标准:依据《彩色多普勒超声诊断小儿先天性心脏病的临床应用价值》<sup>[6]</sup>为诊断标准,均为新生儿先天性心脏病。排除标准:传染病、合并其他恶性肿瘤、自身免疫性疾病、凝血功能障碍、新生儿黄疸、其他传染性疾病。

### 1.2 方法

**1.2.1 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 检测** 抽取患儿清晨空腹静脉血 4 mL,分离出单个核细胞,采用实时荧光定量 PCR 测定 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 的表达量,利用 PCR 试剂盒合成 cDNA。逆转录:14  $\mu$ L 模板 RNA、2  $\mu$ L Enzyme mix、4  $\mu$ L 5 $\times$ RT 缓冲液,补至 20  $\mu$ L,在 PCR 检测仪上 95 $^{\circ}$ C 5 min,40 $^{\circ}$ C 1 h,将所合成的 cDNA 放置于温度为-20 $^{\circ}$ C 环境下进行保存。反应体系:8  $\mu$ L cDNA 模板、10  $\mu$ L SYBR Green mix、2  $\mu$ L PCR Primer mix。反应条件:95 $^{\circ}$ C 10 min;95 $^{\circ}$ C 10 s;60 $^{\circ}$ C 1 min;40 个循环。以  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  表示相对表达量,以 U6 为内参,反复试验 3 次。miR-222-3p 上游引物:5'-ACTCCACTCTGTTCTTCTAC-3',下游引物:5'-GCTAGATTGTGTTCTCGCAG-3';miR-1 上游引物:5'-CGAATAGTAGTTGGT-GGA-3',下游引物:5'-GCTAGATTGTTCTCG-CAG-3';miR-324-5p 上游引物:5'-ACTCG-GCAGTCTGGCAGAGGAAGGAG-3',下游引物:5-CATCACGTCGTGTGTGGA-3';U6 引物序列:上游:5'-CTACTCATGAGTAATAGTTTCG-3',下游:5'-GCCAGTAGCAATAAGAGAAC-3'。

**1.2.2 不良预后** 追踪疾病组,记录不良预后结局发生的情况,分为预后良好组 76 例,预后不良组 12 例,分析 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 与不

良预后结局的关系。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析处理。计量资料以  $\bar{X}\pm S$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,以 Pearson 相关性分析相关性, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 在疾病组和对照组中表达比较

与对照组比较,疾病组 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 表达量均显著升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 在疾病组和对照组中表达比较  $\bar{X}\pm S$

组别	例数	miR-222-3p	miR-1	miR-324-5p
疾病组	88	1.68±0.15	0.59±0.05	1.87±0.18
对照组	50	0.21±0.02	0.10±0.01	0.11±0.01
$t$		68.840	68.420	68.870
$P$		0.001	0.001	0.001

### 2.2 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 表达与疾病组患儿临床特征的相关性分析

miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 表达量与疾病组患儿性别,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 表达量与有无肺动脉狭窄、主动脉狭窄、房间隔缺损相关,有肺动脉狭窄、主动脉狭窄、房间隔缺损患儿 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 表达量升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

### 2.3 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 与疾病组患儿发生不良预后的关系

与预后良好组比较,预后不良组 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 表达量均显著上升,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

### 2.4 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 对疾病组患儿不良预后的预测价值分析

ROC 曲线分析显示,与 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 比较,三项联合对疾病组患儿不良预后预测价值较高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

### 2.5 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 的相关性分析

miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 的相关性分析显示,miR-222-3p 与 miR-1 呈正相关( $r=0.269, P=0.018$ );miR-222-3p 与 miR-324-5p 呈正相关( $r=0.329, P=0.002$ );miR-1 与 miR-324-5p 呈正相关( $r=0.245, P=0.034$ ),见图 1。

表 2 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 表达与疾病组患儿临床特征的相关性分析

项目	例数	miR-222-3	t	P	miR-1	t	P	miR-324-5p	t	P
性别			0.567	0.001		0.850	0.001		0.253	0.001
男	43	1.69±0.16			0.60±0.06			1.88±0.19		
女	45	1.71±0.17			0.59±0.05			1.87±0.18		
肺动脉狭窄			40.000	0.001		40.420	0.001		44.490	0.001
有	65	1.73±0.18			0.63±0.06			1.91±0.19		
无	23	0.22±0.02			0.12±0.01			0.14±0.01		
主动脉狭窄			33.010	0.001		23.070	0.001		36.510	0.001
有	73	1.76±0.17			0.65±0.06			1.93±0.19		
无	15	0.30±0.03			0.14±0.01			0.13±0.01		
房间隔缺损			436.700	0.001		42.950	0.001		45.710	0.001
有	62	1.78±0.17			0.67±0.06			1.95±0.20		
无	26	0.31±0.03			0.16±0.01			0.15±0.01		

表 3 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 与疾病组患儿发生不良预后的关系

组别	例数	miR-222-3p	miR-1	miR-324-5p
预后良好组	76	1.34±0.13	0.18±0.01	0.26±0.02
预后不良组	12	2.91±0.29	1.96±0.19	2.57±0.25
t		31.650	83.540	81.420
P		0.001	0.001	0.001

表 4 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 对疾病组患儿不良预后的预测价值分析

项目	AUC	95%CI	灵敏度/%	特异度/%	准确度/%	P
miR-222-3p	0.719	0.701~0.732	85.73	85.45	81.93	0.007
miR-1	0.740	0.731~0.847	89.31	73.21	86.73	0.006
miR-324-5p	0.735	0.721~0.741	90.08	70.19	84.32	0.008
三项联合	0.941	0.932~0.959	99.46	68.01	89.78	0.005

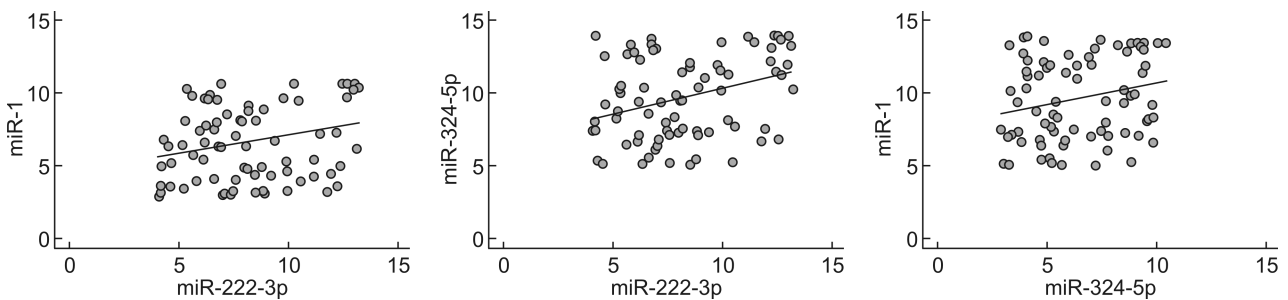


图 1 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 的相关性分析

### 3 讨论

资料显示由于大多数先天性心脏病都是左向右分流的先天性心脏病,因此,患儿最常见的症状多为心脏杂音,经皮血氧饱和度一般低于 95% 的患儿患有先天性心脏病的概率较大,新生儿先天性心脏病的表现与患有先天性心脏病的成人或大童有很多类似之处,但是也有新生儿的一些特征,如血氧饱和度的降低,可能在新生儿中表现得更加突出<sup>[7-9]</sup>。心率显著增快、持续低氧血症、肝脾肿大等都提示新生儿可能患有先天性心脏病。通过检测相关指标、临床症状等可帮助及时了解疾病严重程度,

避免不良事件的发生<sup>[10]</sup>。以上论述说明新生儿先天性心脏病的临床症状及严重性,因此分析 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 在新生儿先天性心脏病中的诊断及与临床特征的相关性具有重要的意义。

miR-222-3p 可参与细胞增殖、分化或肿瘤发生过程,并在其中发挥着重要作用,经研究发现 miR-222-3p 与心肌细胞的发生以及发展中具有众多关联,同时还可以参与多种疾病,笔者将 miR-222-3p 做为潜在的治疗靶点,以及将 miR-222-3p 作为特异性的早期诊断为此疾病提供新的诊断思

路。虽然 miR-222-3p 在新生儿先天性心脏病中的相关研究较少,但有学者研究发现,miR-222-3p 在卵巢癌组织和细胞中均呈现高表达,通过抑制 P21 的表达,增加细胞克隆代数,从而促进疾病的发生、发展。苏红娥等<sup>[11]</sup>研究发现,大多疾病和细胞中 miR-222-3p 呈高表达,从而促使疾病细胞向肿瘤干细胞转化,为疾病的筛查及靶向治疗提供新的方向。

目前关于新生儿先天性心脏病与 miR-1 的研究报道较少,结果也不完全一致,所以 miR-1 的相关性研究目前暂未有准确结论。通过本文研究发现新生儿先天性心脏病患儿体内的 miR-1 与对照组比较,均发现了不同程度的表达,疾病组患儿 miR-1 的表达量明显高于对照组。Morton 等<sup>[12]</sup>研究显示,miR-1 可能会影响细胞生理的过程,部分转录因子均会受到 miR-1 的调控,与正常研究对象比较,新生儿先天性心脏病患儿体内的 miR-1 水平会明显升高。由于 miR-1 的水平升高,可能会导致患儿出现更严重的症状,甚至出现疾病恶化,预后极差,对患儿生命造成不可逆的影响,形成恶性循环。为提高新生儿先天性心脏病的判断,本研究针对正常研究对象及新生儿先天性心脏病患儿的 miR-1 表达水平进行比较研究,可以加强对新生儿先天性心脏病的预测价值,并在研究中发现,miR-1 在新生儿先天性心脏病中出现异常高表达的现象,且与患儿有无肺动脉狭窄、主动脉狭窄、房间隔缺损相关,由此可见,miR-1 在新生儿先天性心脏病中的表达可作为判断疾病严重程度的依据。

Lim 等<sup>[13]</sup>研究表明,miR-324-5p 在疾病发育过程中可以调节机体的细胞分化,共同参与新生儿先天性心脏病疾病的发生及发展过程。但是目前关于 miR-324-5p 与新生儿先天性心脏病相关性的报道较少<sup>[14]</sup>。本研究结果发现,疾病组 miR-324-5p 相对表达量高于对照组,提示 miR-324-5p 与新生儿先天性心脏病疾病有着密切相关性。有研究表明,miR-324-5p 对于新生儿先天性心脏病诊断的特异性较高,并指出了与新生儿先天性心脏病的关联性,提示 miR-324-5p 的表达在新生儿先天性心脏病中有着明显的差异性<sup>[15-16]</sup>,说明 miR-324-5p 可以作为诊断新生儿先天性心脏病疾病的指标,为预后判断提供一个新的方向。由此结果推测 miR-324-5p 可能通过自噬的过程参与了新生儿先天性心脏病的疾病进展。本研究结果显示 miR-324-5p 可以很好地预测不良结局,准确的评估新生儿先天性心脏病的预后情况。

miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 可以作为观察患儿病情的评估出现,本文研究分析 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 在新生儿先天性心脏病患儿中的表达,结果发现,miR-222-3p、miR-1、miR-

324-5p 在新生儿先天性心脏病中表达量显著升高,且与患儿有无肺动脉狭窄、主动脉狭窄、房间隔缺损相关,可根据 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 表达量高低评估疾病严重程度及临床的情况,同时也说明了不良结局与表达量的升高有相关性。

综上所述,miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 间均呈现为正相关,提示 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 可能共同参与此病的发生发展,临床可根据 miR-222-3p、miR-1、miR-324-5p 高低评估病情严重程度。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 王维. 新生儿先天性心脏病防控措施研究进展[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2021, 30(1): 80-84.
- [2] 李井洋, 倪黎明, 雷喜梅, 等. 母婴同室新生儿先天性心脏病的筛查评估研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(9): 1270-1275.
- [3] 徐晶磊, 吴军华, 邱海燕, 等. 新生儿先天性心脏病发病危险因素分析[J]. 浙江医学, 2021, 43(23): 2581-2583, 2588.
- [4] 陈仁伟, 艾力夏提·阿里甫, 王海凡, 等. 危重先天性心脏病新生儿手术前后血清 25-羟基维生素 D 水平与预后的相关性[J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46(7): 824-828, 833.
- [5] 李想, 王军, 葛静, 等. N 端前脑钠肽及红细胞分布宽度对先天性心脏病孕妇分娩小于孕龄儿的预测价值[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(1): 67-71.
- [6] 潘艳艳, 王颖金, 宫婷, 等. 彩色多普勒超声诊断小儿先天性心脏病的临床应用价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(24): 2687-2689.
- [7] 刘萍, 杨麦巧, 杨也天, 等. miR-29b-3p 靶向 PTEN 在先天性心脏病中的作用及其机制[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2021, 42(6): 868-874.
- [8] 潘婉, 李伟, 徐永君, 等. 先天性心脏病患儿血清微小 RNA-148b-3p 表达水平及临床意义[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(3): 334-337.
- [9] 周钰昆, 张金辉, 张伟, 等. 胎儿静脉导管产前超声参数联合母体血清 miR-19b 对胎儿先天性心脏病的诊断价值[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(4): 74-78.
- [10] Menahem S, Sehgal A, Meagher S. Early detection of significant congenital heart disease: The contribution of fetal cardiac ultrasound and newborn pulse oximetry screening[J]. J Paediatr Child Health, 2021, 57(3): 323-327.
- [11] 苏红娥, 钟庆吉, 符春丽, 等. 上皮性卵巢癌患者血清 miR-222-3p、HE4 及 CA125 的表达及其临床意义[J]. 临床输血与检验, 2021, 23(3): 371-375.
- [12] Morton SU, Shimamura A, Newburger PE, et al. Association of Damaging Variants in Genes With Increased Cancer Risk Among Patients With Congenital Heart Disease[J]. JAMA Cardiol, 2021, 6(4): 457-462.



差<sup>[12]</sup>;与单纯的风湿性关节炎患者比较,风湿性关节炎相关间质性肺疾病的患者 KL-6 水平明显升高,且与间质病变程度相关,其升高可能反映病变加重<sup>[13]</sup>;同样在结节病和结核病患者所致间质性肺疾病中,KL-6 水平变化能评估疾病的活动及生存预后<sup>[14]</sup>。最新研究表明,严重新冠肺炎患者血清 KL-6 浓度显著升高<sup>[15]</sup>。另外,间质性肺炎、间质性肺疾病等疾病的检查过程复杂,创伤性操作多不被患者及家属接受,故血清 KL-6 的出现对间质性肺疾病的临床诊断带来了十分重要的意义。目前市场上使用较多的唾液酸化糖链抗原测定试剂盒(胶乳凝集法),近年来也有一些国产 KL-6 检测试剂盒上市。本试剂盒是利用胶乳免疫比浊法配合 AU5831 全自动生化分析仪进行检测,评价了 300 例临床血清样本,对其临床检验效能做了初步评价。与采用胶乳凝集法的试剂盒比较,本试剂盒的检测结果一致。

试验结果表明,2 种试剂盒检测结果基本一致,相关性良好;离群值检查结果显示,所有试验结果均不离群;Bland-Altman 一致性分析表明 2 种试剂的所有检测结果均在 Bland-Altman 的 95% 一致性界限内,表明 2 种产品的测定结果一致性较好;医学决定水平(500 U/mL)处的预期偏倚分析显示,预期偏倚处的百分比为 0.307%,符合预期偏倚百分比的绝对值<20%的要求;干扰试验分析显示,2 种试剂盒检测结果差异无统计学意义。血清 KL-6 在间质性肺疾病患者中的表达水平显著高于健康人群。这提示本产品可适用于间质性肺疾病患者的诊断治疗。

本研究表明,试验产品和参比产品在临床应用中具有可比性,一致性较好,可用于临床检测。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

[1] Kohno N, Akiyama M, Kyoizumi S, et al. Detection of soluble tumor-associated antigens in sera and effusions using novel monoclonal antibodies, KL-3 and KL-6, against lung adenocarcinoma [J]. *JPN J Clin Oncol*, 1988, 18(3): 203-216.

[2] 蒋林娜, 邵春磊, 姜纹姣, 等. KL-6 在呼吸系统疾病中的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2019, 39(21): 5-5.

[3] 王妍亭, 颜浩, 韩娟, 等. KL-6 在部分肿瘤及间质性肺病中的应用进展[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(2): 339-343.

[4] Kim YJ, Choe J, Moon SJ, et al. Blood KL-6 predicts prognosis in primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 5343.

[5] 翟胜爽, 雷小红, 赵子铤, 等. 涎液化糖链抗原-6 在老年特发性肺纤维化诊治中的应用[J]. *中华老年病研究电子杂志*, 2020, 7(2): 26-31.

[6] Krouwer JS, Tholen DW, Garber CC, et al. Methods Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples[M]. 2nd ed. Approved Guideline; NCCLS document EP9-A2, 2002: 11-12.

[7] 陈明军, 张燕, 吕永磊. 梅毒化学发光与酶联免疫试剂的性能对比分析[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(2): 126-129.

[8] 刘甜甜, 钟伟华, 陆梦洁, 等. 2014~2016 年中国 Bland-Altman 方法一致性评价的报告质量研究[J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(1): 67-73.

[9] 陈家颖, 黄达, 耿帆, 等. 4 种新型冠状病毒核酸检测试剂的分析性能评价[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(8): 547-551.

[10] Selman M, Pardo A. The leading role of epithelial cells in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Cell Signal*, 2020, 66: 109482.

[11] 范亚丽, 叶俏. 肺纤维化疾病诊断与风险预测的生物标志物[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(12): 893-898.

[12] 孙迪, 程哲, 蒋天赐, 等. 肺功能和 KL-6 在抗合成酶综合征相关间质性肺疾病与特发性肺纤维化中的特点及临床意义[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(10): 748-752.

[13] Kim HC, Choi KH, Jacob J, et al. Prognostic role of blood KL-6 in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0229997.

[14] Hu Y, Wang L S, Jin YP, et al. Serum Krebs von den Lungen-6 level as a diagnostic biomarker for interstitial lung disease in Chinese patients[J]. *Clin Respir J*, 2017, 11(3): 337-345.

[15] Peng DH, Luo Y, Huang LJ, et al. Correlation of Krebs von den Lungen-6 and Fibronectin with pulmonary fibrosis in Coronavirus Disease 2019 [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 517(8): 48-53.

(收稿日期: 2022-09-02 修回日期: 2022-11-09)

(上接第 120 页)

[13] Lim TB, Foo SYR, Chen CK. The Role of Epigenetics in Congenital Heart Disease [J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(3): 390.

[14] Nezami A, Heidari G, Tarhani F, et al. Prevalence of Congenital Heart Disease among Children in Khorramabad (West of Iran) [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2021, 21(1): 61-65.

[15] Waern M, Mellander M, Berg A, et al. Prenatal detec-

tion of congenital heart disease—results of a Swedish screening program 2013-2017 [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021, 21(1): 579.

[16] 万楠, 王璐, 孟冬娅, 等. 血浆 miR-324-5p 对单纯性先天性心脏病预后风险分级的评估[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(5): 603-605.

(收稿日期: 2022-07-08 修回日期: 2022-08-27)