

· 论 著 ·

儿童急性淋巴细胞白血病血清 miR-29b 及 miR-181b 表达水平变化及临床价值

彭 亮¹, 乔 婕¹, 徐 晓²

三二〇一医院:1. 儿科;2. 血液科, 陕西汉中 723000

摘 要:目的 探讨儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)血清微小 RNA(miR)-29b 及 miR-181b 表达水平变化及临床价值。方法 选取 2019 年 8 月至 2022 年 8 月该院收治的 93 例 ALL 患儿作为研究组,另选取同期在该院体检且一般资料与研究组相匹配的 93 例健康儿童作为对照组。Pearson 法分析 ALL 患儿血清 miR-29b 及 miR-181b 表达水平的相关性;Logistic 回归分析影响 ALL 发生的相关因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-29b 及 miR-181b 对 ALL 的诊断效能。**结果** 研究组白细胞计数显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组血清 miR-29b 和 miR-181b 表达水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);ALL 患儿血清 miR-29b 和 miR-181b 表达水平均与白细胞计数有关($P<0.05$);ALL 患儿血清 miR-29b 和 miR-181b 表达水平呈正相关($r=0.887, P<0.05$);miR-29b 和 miR-181b 均为发生 ALL 的保护因素,而白细胞计数为发生 ALL 的危险因素($P<0.05$);血清 miR-29b、miR-181b 以及二者联合检测诊断 ALL 的曲线下面积(AUC)分别为 0.742、0.777、0.821,二者联合检测优于血清 miR-29b 和 miR-181b 各自单独检测($Z_{\text{二者联合-miR-29b}}=2.327, Z_{\text{二者联合-miR-181b}}=2.163, P=0.014, 0.011$)。**结论** 血清 miR-29b 和 miR-181b 表达水平与 ALL 的发生密切相关,二者联合检测对儿童 ALL 具有较好的诊断价值。

关键词:儿童急性淋巴细胞白血病; 微小 RNA-29b; 微小 RNA-181b; 临床价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.21.015

中图法分类号:R733.71

文章编号:1673-4130(2023)21-2631-05

文献标志码:A

Expression level changes and clinical value of serum miR-29b and miR-181b in children with acute lymphoblastic leukemia

PENG Liang¹, QIAO Jie¹, XU Xiao²

1. Department of Pediatrics; 2. Department of Hematology, 3201 Hospital, Hanzhong, Shaanxi 723000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression level changes and clinical value of serum microRNA (miR)-29b and miR-181b in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** A total of 93 children with ALL admitted to the hospital from August 2019 to August 2022 were selected as the study group, in addition, 93 healthy children who were examined in the hospital during the same period and whose general data matched those of the study group were taken as the control group. Pearson method was applied to analyze the correlation between the expression levels of miR-29b and miR-181b in serum of ALL patients; Logistic regression analysis was applied to analyze the relevant factors affecting the occurrence of ALL; the diagnostic efficacy of miR-29b and miR-181b in ALL was analyzed by the ROC curve. **Results** The white blood cell count in the study group was obviously higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); the expression levels of serum miR-29b and miR-181b in the study group were obviously lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); the expression levels of miR-29b and miR-181b in serum of ALL patients were related to leukocyte count ($P<0.05$); the expression levels of miR-29b and miR-181b in serum of ALL patients were positively correlated ($r=0.887, P<0.05$); both miR-29b and miR-181b were protective factors for ALL, while white blood cell count was a risk factor for ALL ($P<0.05$); the area under curve (AUC) of serum miR-29b, miR-181b and their combined detection for diagnosis of ALL was 0.742, 0.777 and 0.821, respectively, the combined detection of the two was superior to the separate detection of serum miR-29b and miR-181b ($Z_{\text{combination-miR-29b}}=2.327, Z_{\text{combination-miR-181b}}=2.163, P=0.014, 0.011$). **Conclusion** The expression levels of miR-29b and miR-181b in serum are closely related to the occurrence of ALL. The combined detection of miR-29b and miR-181b has good

diagnostic value for children with ALL.

Key words: children's acute lymphoblastic leukemia; micro RNA-29b; micro RNA-181b; clinical value

急性淋巴细胞白血病(ALL)是造血系统原发性恶性疾病,是儿童最常见的血液系统恶性肿瘤之一,其发病率占儿童及青少年白血病的 75%,流行病学统计显示近年来儿童 ALL 的发病率呈逐年上升趋势^[1-3]。ALL 患儿若不能及时采取有效治疗措施,不仅会影响 ALL 患儿的健康,在发生严重并发症时还会危及患儿的生命安全,使其平均生存期仅有 3 个月左右^[4-5]。因此寻找相关的特异性指标提早确诊 ALL,对指导 ALL 患儿治疗及改善预后状态具有重要意义。微小 RNA(miRNA)是由 20~24 个核苷酸组成的非编码小分子 RNA,能够通过参与目标靶基因的降解、翻译过程来影响靶基因的功能。有研究表明,miRNA 的表达水平与白血病的发生与复发具有相关性^[6]。miR-29b 作为 miRNA 家族的一员,能够通过参与目标靶基因的靶点结合来调控细胞凋亡的信号通路,起到抑制或促进细胞凋亡的作用^[7]。miR-181b 同样也可以调控多个靶基因的表达水平,参与影响癌细胞的增殖、凋亡和侵袭等过程^[8]。有研究显示,miR-181b 在慢性淋巴细胞白血病、胃癌等多种癌症中均有表达^[9-10]。并且有相关研究表明,miR-29b 和 miR-181b 在白血病患儿的血清中均有表达,且二者均为通过调控靶基因的表达来影响疾病的发生与发展^[11]。基于此,本研究将探讨儿童 ALL 患儿血清 miR-29b 和 miR-181b 的表达水平及临床价值,以期能够为 ALL 患儿的诊治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 8 月至 2022 年 8 月期间本院收治的 93 例 ALL 患儿作为研究组,年龄 1~14 岁,平均(8.36±3.42)岁。另选取同期在本院体检且一般资料与研究组 ALL 患儿相匹配的 93 例健康儿童作为对照组。纳入标准:(1)符合中华医学会儿科学分会血液学组制定的 ALL 诊断标准^[12];(2)年龄≤14 岁;(3)初次确诊 ALL 且未接受任何相关治疗;(4)患儿及家属知晓且同意参与该研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并心、肝、肾等疾病或其他恶性肿瘤;(2)心、肝、肾等重要器官功能异常;(3)合并自身免疫系统疾病;(4)合并其他血液系统疾病。本研究经本院伦理委员会批准,严格按照程序执行。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 收集所有研究对象的年龄、性别、体质量指数(BMI)、白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)等一般资料。

1.2.2 血清 miR-29b 和 miR-181b 表达水平的检测 采集所有研究对象晨起空腹外周静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 的速度离心 10 min,取上层血清置入 EP 管中,置于-20℃冰箱中备用。采用 RNA 提取

试剂盒(货号:9112, Takara 公司)从血清中提取总 RNA,用分光光度计(UPT-100,上海尤尼柯仪器有限公司)测量 A_{260/280},采用 TaqMan MicroRNA Reverse Transcription 逆转录试剂盒(美国 Life Technologies 公司)以 RNA 为模板逆转录为 cDNA,使用 ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix(货号:Q711-02, Takara 公司)对目的基因 miR-29b、miR-181b 进行扩增,仪器为 7500 型实时荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)。PCR 反应条件为:95℃预变性 10 min;95℃变性 15 s,60℃退火 60 s,45 个循环。以 U6 为内参,进行数据分析,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 miR-29b 及 miR-181b 的表达水平。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

名称	引物序列	产物大小 (bp)
miR-29b	F:5'-GGG TAG CAC CAT TTG AAA TC-3'	22
	R:5'-TTT GGC ACT AGC ACA TT-3'	
miR-181b	F:5'-GCG GAT CAT TCA TTG CTG TCG-3'	21
	R:5'-GTG CAG GGT CCG AGG T-3'	
U6	F:5'-ATT GGA ACG ATA CAG AGA AGA TT-3'	96
	R:5'-GGA ACG CTT CAC GAA TTT G-3'	

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较行 t 检验;Pearson 法分析研究组患儿血清 miR-29b 和 miR-181b 表达水平的相关性;Logistic 回归分析影响 ALL 发生的相关因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-29b 及 miR-181b 对 ALL 的诊断效能,曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 对两组一般资料的分析结果显示,两组研究对象的年龄、性别、BMI、Hb、SBP、DBP 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而研究组的 WBC 显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组一般资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	研究组 ($n=93$)	对照组 ($n=93$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	8.36±2.42	8.27±2.62	0.243	0.808
性别				
男	60(52.63)	54(47.37)	0.816	0.366
女	33(45.83)	39(54.17)		

续表 2

两组一般资料比较 $[\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	研究组 ($n=93$)	对照组 ($n=93$)	t/χ^2	P
BMI(kg/m ²)	22.57±2.61	23.07±2.78	1.265	0.208
WBC($\times 10^9/L$)	65.77±7.78	8.22±2.89	66.871	<0.001
Hb(g/L)	101.77±10.11	99.22±8.56	1.856	0.065
SBP(mmHg)	120.32±10.07	118.55±9.10	1.258	0.210
DBP(mmHg)	80.19±6.73	81.11±6.08	0.978	0.329

2.2 两组血清 miR-29b 和 miR-181b 表达水平 对两组血清 miR-29b 和 miR-181b 表达水平的分析结果显示,研究组患儿血清 miR-29b 和 miR-181b 表达水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 4

血清 miR-29b 和 miR-181b 表达水平与患儿一般临床资料的关系 $(\bar{x}\pm s)$

组别	n	miR-29b	t	P	miR-181b	t	P
年龄(岁)							
<8	36	0.75±0.19	0.674	0.502	0.80±0.24	0.354	0.724
≥8	57	0.78±0.22			0.84±0.28		
性别							
男	60	0.76±0.20	0.668	0.506	0.81±0.25	0.530	0.597
女	33	0.79±0.22			0.83±0.28		
BMI(kg/m ²)							
<22	56	0.78±0.18	0.448	0.655	0.82±0.25	0.184	0.855
≥22	37	0.76±0.25			0.83±0.27		
WBC($\times 10^9/L$)							
<60	41	0.87±0.27	3.846	<0.001	0.89±0.28	2.409	0.018
≥60	52	0.69±0.18			0.76±0.24		
Hb(g/L)							
<100	50	0.76±0.26	0.424	0.672	0.87±0.27	1.312	0.193
≥100	43	0.78±0.18			0.80±0.24		

2.4 血清 miR-29b 和 miR-181b 表达水平相关性分析 采用 Pearson 法对 ALL 患儿血清 miR-29b 和 miR-181b 表达水平进行相关性分析,结果显示,血清 miR-29b 和 miR-181b 表达水平呈正相关($r=0.887$, $P<0.05$),见图 1。

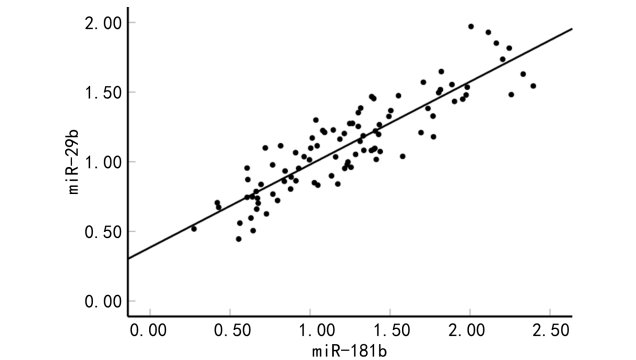


图 1 血清 miR-29b 和 miR-181b 表达水平相关性

见表 3。

表 3

两组血清 miR-29b 和 miR-181b 表达水平 $(\bar{x}\pm s)$

组别	n	miR-29b	miR-181b
研究组	93	0.77±0.21	0.82±0.26
对照组	93	1.06±0.33	1.17±0.31
t		7.150	8.342
P		<0.001	<0.001

2.3 血清 miR-29b 和 miR-181b 表达水平与患儿一般临床资料的关系 ALL 患儿血清 miR-29b 和 miR-181b 表达水平与年龄、性别、BMI、Hb 无显著相关性($P>0.05$),血清 miR-29b 和 miR-181b 表达水平均与 WBC 有关($P<0.05$),见表 4。

表 5

Logistic 回归分析影响 ALL 发生的相关因素

指标	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
WBC	0.612	0.233	6.898	0.009	1.844	1.168~2.911
miR-29b	-0.255	0.106	5.782	0.016	0.775	0.630~0.954
miR-181b	-0.460	0.216	4.544	0.033	0.631	0.413~0.964

2.5 Logistic 回归分析影响 ALL 发生的相关因素 以是否发生 ALL 为因变量(是=1,否=0),以研究组和对照组差异有统计学意义的因素-白细胞计数(连续变量)、miR-29b(连续变量)、miR-181b(连续变量)为自变量,行 Logistic 回归分析,结果显示,miR-29b 和 miR-181b 均为发生 ALL 的保护因素,而 WBC 为发生 ALL 的危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 5

Logistic 回归分析影响 ALL 发生的相关因素

指标	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
WBC	0.612	0.233	6.898	0.009	1.844	1.168~2.911
miR-29b	-0.255	0.106	5.782	0.016	0.775	0.630~0.954
miR-181b	-0.460	0.216	4.544	0.033	0.631	0.413~0.964

2.6 血清 miR-29b 和 miR-181b 对 ALL 的诊断价值分析 ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-29b、miR-181b 以及二者联合检测诊断 ALL 的 AUC 分别为

0.742、0.777、0.821，二者联合检测优于血清 miR-29b 和 miR-181b 各自单独检测 ($Z_{\text{二者联合-miR-29b}} = 2.327$ 、 $Z_{\text{二者联合-miR-181b}} = 2.163$ ， $P = 0.014$ 、 0.011)。见图 2、表 6。

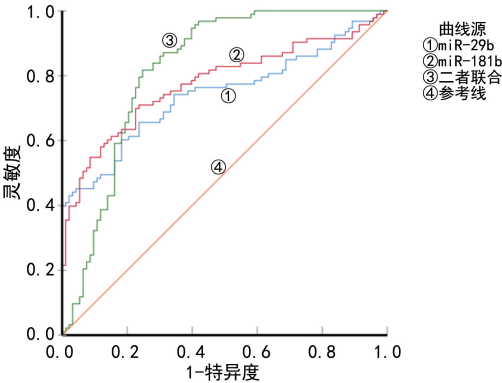


图 2 血清 miR-29b 和 miR-181b 诊断 ALL 的 ROC 曲线

表 6 血清 miR-29b 和 miR-181b 对 ALL 的诊断价值分析

变量	AUC	最佳 截断值	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登 指数
miR-29b	0.742	0.90	0.673~0.803	60.22	81.72	0.619
miR-181b	0.777	0.99	0.710~0.835	70.97	76.34	0.673
二者联合	0.821	—	0.759~0.874	81.72	75.27	0.769

注：—表示无数据。

3 讨 论

ALL 是血液系统常见的恶性肿瘤性疾病，是儿童最常见的恶性肿瘤之一^[13-14]。ALL 患儿常伴有免疫状态紊乱、细胞因子网络失衡，其主要临床症状为发热、肌肉疼痛、淋巴结肿大等^[15-16]。目前临床诊断常采用 WBC、原始/幼稚细胞比例、体检有无肝、脾、淋巴结肿大及胸骨压痛等指标诊断 ALL、判断患儿病情等，由于 ALL 发病机制复杂，需要确诊的因素太多，若出现诊断不及时或者与其他疾病混淆时会延误最佳治疗时间，因此寻找能够准确诊断 ALL 的特异性指标，对 ALL 的诊治、提高患儿的生命质量具有重要意义。

miRNA 是一类含有 18~24 个核苷酸的非编码 RNA，可参与调节细胞的增殖、分化、凋亡及肿瘤发生过程中，有研究表明，miRNA 的表达水平与 ALL 的发生发展及预后状态密切相关^[17-18]。其中 miRNA 家族的 miR-29b 能够调控不同癌细胞凋亡、细胞增殖等过程，在多种疾病中均呈现低表达趋势^[19]，并且 VISIONE 等^[20]通过实时荧光定量聚合酶链反应验证了慢性淋巴细胞白血病相关的 32 种 miRNAs，其中 miR-29b 在慢性淋巴细胞白血病中呈现低表达。基于此，本研究探讨了儿童 ALL 患儿血清 miR-29b 和 miR-181b 的表达水平及临床价值。本研究中，研究组血清 miR-29b 表达水平显著低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，寇珍等^[21]的研究结果也表明，miR-181b 在慢性淋巴细胞白血病患者体液中呈低表

达趋势，这与本研究结果一致。陶石等^[22]分析 miR-181b 呈现低表达的原因可能与 miR-29b 阻断 PI3K/AKT 信号通路有关，miR-29b 通过参与该信号通路起到抑制白血病细胞 K562 的增殖作用，从而诱导细胞凋亡，抑制 ALL 的发生。

BAGHBANI 等^[23]的研究结果显示，急性 T 细胞白血病患者体液中 miR-181b 表达水平下调，这与本研究结果一致。对研究组血清 miR-29b 和 miR-181b 表达水平的相关性分析结果显示，血清 miR-29b 和 miR-181b 表达水平呈正相关 ($r = 0.887$ ， $P < 0.05$)，刘玲等^[24]发现慢性淋巴细胞白血病患者 miR-29b、miR-181a、miR-181b 等的表达水平均呈现下降趋势。以上研究结果均表明，血清 miR-29b 和 miR-181b 表达水平与 ALL 的发生密切相关，二者表达水平的升高均会抑制 ALL 的发生。进一步对影响 ALL 发生的相关因素进行分析的结果显示，研究组 WBC 显著高于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，结合多因素分析结果来看，miR-29b 和 miR-181b 均为发生 ALL 的保护因素，而 WBC 为发生 ALL 的危险因素 ($P < 0.05$)，这与朱奕月等^[25]的研究结果一致。最后采用 ROC 曲线分析了血清 miR-29b 和 miR-181b 对 ALL 的诊断价值，结果显示，血清 miR-29b、miR-181b 以及二者联合检测诊断 ALL 的 AUC 分别为 0.742、0.777、0.821 ($Z_{\text{二者联合-miR-29b}} = 2.327$ 、 $Z_{\text{二者联合-miR-181b}} = 2.163$ ， $P = 0.014$ 、 0.011)，这表明二者联合检测的诊断效能较高，对 ALL 具有较好的诊断价值。

综上所述，血清 miR-29b 和 miR-181b 表达水平与 ALL 的发生密切相关，二者联合检测对 ALL 具有较好的诊断价值。但 miR-29b 和 miR-181b 对 ALL 的具体影响机制还需通过扩大样本量、增加实验指标等措施来进一步的探究。

参考文献

[1] 席艳丽,王瑞珠,徐化凤,等. 3.0 TMR 扩散张量成像对儿童急性淋巴细胞白血病化疗前后认知功能的评价[J]. 临床放射学杂志,2021,40(4):783-789.

[2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics,2018[J]. C A Cancer J Clin,2018,68(1):7-30.

[3] 陈森敏,刘四喜,陈芬,等. 儿童急性淋巴细胞白血病化疗前后肠道菌群变化特点[J]. 中国当代儿科杂志,2022,24(5):550-560.

[4] 徐甜甜,刘玉峰,魏会霞,等. 以肾脏损害为首表现的 24 例儿童急性淋巴细胞白血病临床分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2021,36(23):1796-1800.

[5] 杨颖,王天有,钱素云. 儿童急性白血病并弥散性血管内凝血的发病机制及治疗进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2021,36(18):1438-1440.

[6] 王元,曾凯宏,邓波,等. 柚皮素通过抑制 miR-29b 的过表达达对 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素抵抗的影响[J]. 中国比较医学杂志,2022,32(5):60-66.

- [7] ZHU M L, YIN Y L, PING S, et al. Berberine promotes ischemia induced angiogenesis in mice heart via up regulation of microR-NA-29b[J]. Clin Exp Hypertens, 2017, 39 (7): 672-679.
- [8] 崔建琦, 赵艳滨. miR-181b 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 临床荟萃, 2019, 27(18): 3327-3329.
- [9] 刘虹, 毛敏, 王晓敏, 等. microRNA-181b 在慢性淋巴细胞白血病患者中的表达及其预后意义[J]. 中华全科医学, 2018, 16(11): 1779-1783.
- [10] GAO Y, XU Z, YUAN F, et al. Correlation of expression levels of micro ribonucleic acid-10b (miR-10b) and micro ribonucleic acid-181b (miR-181b) with gastric cancer and its diagnostic significance[J]. Med Sci Monit, 2018, 24 (7): 7988-7995.
- [11] 朱丹霞, 缪扣荣, 朱远东, 等. 实时定量 PCR 检测白血病相关 miRNA 方法的建立[J]. 中国实验血液学杂志, 2010, 18(3): 757-761.
- [12] 中华医学会儿科学分会血液学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(9): 641-644.
- [13] 虞莉莎, 张盈盈. 基于 GEO 数据库对儿童急性淋巴细胞白血病差异基因的筛选和生物信息学分析[J]. 检验医学, 2022, 37(8): 745-750.
- [14] 王建祥. 中国复发难治急性淋巴细胞白血病的治疗概况[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(4): 283-290.
- [15] FERNANDO F, ROBERTSON H F, EL-ZAHAB S, et al. How I use measurable residual disease in the clinical management of adult acute lymphoblastic leukemia[J]. Leukemia, 2021, 3(4): 130-141.
- [16] GAO Y, FENG X Q, LIU S S, et al. Acute myeloid leukemia with Tlymphoblastic lymphoma: a case report and literature review[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 49(5): 16138-16144.
- [17] SHAFIK R E, ABDEI W N, MOKHTAR M M, et al. Expression of microRNA-181a and microRNA-196b in Egyptian pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21(11): 3429-3434.
- [18] MOUSSA A D, ROUAS R, NAJAR M, et al. Identification of acute myeloid leukemia bone marrow circulating microRNAs[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19): 7065-7066.
- [19] LI Y J, WANG H X, TAO K, et al. miR-29b suppresses CML cell proliferation and induces apoptosis via regulation of BCR/ABL protein[J]. Exp Cell Res, 2013, 319 (8): 1094-1101.
- [20] VISIONE R, RASSENTI L Z, VERONESE A, et al. Karyotype specific microRNA signature in chronic lymphocytic leukemia[J]. Blood, 2009, 114(18): 3872-3879.
- [21] 寇珍, 刘虹, 王一淳, 等. miR-181b 在慢性淋巴细胞白血病患者中的表达及其靶基因的预测[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(3): 808-814.
- [22] 陶石, 郝新宝, 苏群豪, 等. miR-29b 通过 PI3K/AKT 信号通路抑制白血病细胞的增殖[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(18): 4429-4432.
- [23] BAGHBANI E, KHAZE V, SADREDDINI S, et al. PT-PN22 silencing in human acute T-cell leukemia cell line (Jurkat cell) and its effect on the expression of miR-181a and miR-181b[J]. Adv Pharm Bull, 2018, 8(2): 277-282.
- [24] 刘玲, 方成, 董华洁, 等. 实时定量逆转录 PCR 检测慢性淋巴细胞白血病 MDM4 基因 mRNA 的表达及其临床意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(5): 1145-1149.
- [25] 朱奕月, 吴日暖, 李霞, 等. 血清 miR-922 及 miR-506 对儿童急性淋巴细胞白血病诊断及预后判断的价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(10): 1021-1026.

(收稿日期: 2023-02-05 修回日期: 2023-06-23)

(上接第 2630 页)

- [16] KYRIAKOULIS K G, KOKKINIDIS D G, KYPRIANOOU I A, et al. Venous thromboembolism in the era of covid-19[J]. Phlebology, 2021, 36(2): 91-99.
- [17] CONTEDECA V, SCARPI E, WETTERSKOG D, et al. Plasma tumor DNA is associated with increased risk of venous thromboembolism in metastatic castration-resistant cancer patients[J]. Int J Cancer, 2022, 150(7): 1166-1173.
- [18] OTASEVIC V, MIHALJEVIC B, MILIC N, et al. Immune activation and inflammatory biomarkers as predictors of venous thromboembolism in lymphoma patients[J]. Thromb J, 2022, 20(1): 20.
- [19] DING K, WANG H, JIA Y, et al. Incidence and risk factors associated with preoperative deep venous thrombosis in the young and middle-aged patients after hip fracture[J]. J Orthop Surg Res, 2022, 17(1): 15.
- [20] JOHNSON M J, SPROULE M W, PAUL J. The prevalence and associated variables of deep venous thrombosis in patients with advanced cancer[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 1999, 11(2): 105-110.
- [21] RAJ K, CHANDNA S, DOUKAS S G, et al. Combined use of wells scores and d-dimer levels for the diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in covid-19: A retrospective cohort study[J]. Cureus, 2021, 13(9): e17687.
- [22] ZHANG L, FENG X, ZHANG D, et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with covid-19 in wuhan, china: Prevalence, risk factors, and outcome[J]. Circulation, 2020, 142(2): 114-128.
- [23] KIM H, LEE K, CHOI HA, et al. Elevated blood urea nitrogen/creatinine ratio is associated with venous thromboembolism in patients with acute ischemic stroke[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2017, 60(6): 620-626.

(收稿日期: 2023-01-10 修回日期: 2023-06-13)