

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.11.006

# 重症肺炎支原体肺炎患儿外周血 miR-199a-3p 表达水平 及其对预后不良的预测价值\*

张 庆<sup>1</sup>, 柴 航<sup>2</sup>, 李晓慧<sup>1△</sup>, 何 东<sup>3</sup>

1. 陕西省榆林市星元医院新生儿科, 陕西榆林 719000; 2. 陕西省榆林市星元医院儿科, 陕西榆林 719000; 3. 陕西省人民医院儿科, 陕西西安 710068

**摘 要:**目的 检测重症肺炎支原体肺炎(SMPP)患儿外周血微小 RNA-199a-3p(miR-199a-3p)表达水平, 并分析其对患儿预后不良的预测价值。**方法** 选择 2019 年 2 月至 2020 年 10 月陕西省榆林市星元医院收治的 168 例 SMPP 患儿作为重症组, 165 例轻症 MPP 患儿作为轻症组, 150 例健康儿童作为健康组。采用实时荧光定量 PCR 检测 3 组研究对象外周血 miR-199a-3p 表达水平; 重症组、轻症组均予以常规治疗, 统计治疗 28 d 后预后不良发生率; 采用 Logistic 回归分析探讨外周血 miR-199a-3p 表达水平与重症组预后不良的关系, 并分析其对重症组患儿预后不良的预测价值。**结果** 重症组、轻症组患儿外周血 miR-199a-3p 表达水平均低于健康组, 且重症组低于轻症组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 重症组患儿治疗 28 d 后预后不良发生率高于轻症组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 发病至入院时间  $> 3$  d、入院时急性生理和慢性健康状况评分 II 评分  $> 30$  分、外周血 miR-199a-3p 表达水平降低均是重症组患儿预后不良的最佳独立危险因素( $P < 0.05$ ); 外周血 miR-199a-3p 表达水平预测重症组患儿预后不良的最佳截断值为 0.25, 灵敏度、特异度、受试者工作特征曲线下面积分别为 94.12%、97.35%、0.984。**结论** SMPP 和轻症 MPP 患儿外周血 miR-199a-3p 表达水平均下降, SMPP 患儿水平更低, 预后不良发生率更高, miR-199a-3p 表达水平与患儿预后不良有关, 对 SMPP 患儿预后不良具有较好的预测价值。

**关键词:**重症肺炎支原体肺炎; 微小 RNA-199a-3p; 预后

**中图法分类号:**R725.6; R446.6

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2023)11-1527-05

## Expression level of miR-199a-3p in peripheral blood of children with severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia and its predictive value for poor prognosis\*

ZHANG Qing<sup>1</sup>, CHAI Hang<sup>2</sup>, LI Xiaohui<sup>1△</sup>, HE Dong<sup>3</sup>

1. Department of Neonatology, Xingyuan Hospital, Yulin, Shaanxi 719000, China; 2. Department of Pediatrics, Xingyuan Hospital, Yulin, Shaanxi 719000, China; 3. Department of Pediatrics, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710068, China

**Abstract: Objective** To detect the expression level of microRNA-199a-3p (miR-199a-3p) in peripheral blood of children with severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia (SMPP) and analyze its predictive value for poor prognosis. **Methods** A total of 168 children with SMPP (servere group), 165 children with MPP (mild group) and 150 healthy children (healthy group) admitted to Xingyuan Hospital of Yulin City Shaanxi Province from February 2019 to October 2020 were selected. Real time fluorescence PCR was used to detect the expression levels of miR-199a-3p in peripheral blood of 3 groups. The severe group and mild group were given routine treatment, and the incidences of poor prognosis after 28 days of treatment were counted. The relationship between the expression level of miR-199a-3p in peripheral blood and poor prognosis in children of severe group was analyzed by Logistic multiple regression, and its predictive value for poor prognosis in the severe group was analyzed. **Results** The expressions levels of miR-199a-3p in the severe group and the mild group were lower than those in the healthy group, and that in the severe group was lower than that in mild group the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The incidence of poor prognosis in children of severe group was higher than that in children of mild group after 28 days of treatment, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The time from onset to admission  $> 3$  days, acute physiology and chronic health

\* 基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2020SF-187)。

作者简介: 张庆, 女, 副主任医师, 主要从事新生儿呼吸、消化方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: zqch1018@163.com。

evaluation II score > 30 points, and the decreased expression level of miR-199a-3p in peripheral blood were all independent risk factors for poor prognosis in children of severe group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The cut-off value of miR-199a-3p in peripheral blood for predicting poor prognosis in children of severe group was 0.25, and the sensitivity, specificity, and area under the receiver operating characteristic curve were 94.12%, 97.35%, and 0.984, respectively. **Conclusion** The expression levels of miR-199a-3p in peripheral blood of children with SMPP and mild MPP are decreased, and the level of miR-199a-3p in children with SMPP is lower, and the incidence of poor prognosis in children with SMPP is higher. The expression level of miR-199a-3p is associated with poor prognosis, and it has good predictive value for poor prognosis of SMPP.

**Key words:** severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia; microRNA-199a-3p; prognosis

肺炎支原体肺炎(MPP)是指由于肺炎支原体感染引发的肺部急性炎症反应。有研究发现,MPP在各种社区获得性肺炎中约占20%,一般表现为鼻塞、咽部充血、流涕等,10%~15%的患者可出现胸腔积液,个别严重病例可能死亡<sup>[1]</sup>。重症MPP(SMPP)患儿预后不良发生率为22.50%,包括心肌损害、多器官功能障碍综合征、死亡等<sup>[2]</sup>。另有资料显示,SMPP患儿病死率为2.89%,但目前常用的肺功能检查、血常规等指标对此类患儿预后不良的预测价值并不理想<sup>[3]</sup>。微小RNA(miRNA)是一类单链RNA分子,约包含22个核苷酸,可参与大量病理生理改变<sup>[4-5]</sup>。有研究表明,微小RNA-199a-3p(miR-199a-3p)可调节人辅助性T淋巴细胞17(Th17)的功能进而影响肺炎支原体在机体内生长,从而参与MPP的发展,推测其可预测MPP患儿的病情发展及预后,但在SMPP患儿外周血中miR-199a-3p的表达水平及其是否可预测患儿预后尚未可知。本研究选择了168例SMPP患儿和165例轻症MPP患儿,并招募了150例健康儿童对此进行了研究,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2019年2月至2020年10月陕西省榆林市星元医院收治的168例SMPP患儿作为重症组,165例轻症MPP患儿作为轻症组,150例健康儿童(招募方式分别为医院内体检中心宣传、儿科门诊就诊经检查健康、就诊患儿的家属推荐等)作为健康组。重症组发病至入院时间1~5 d,平均(2.50±0.33)d;入院时急性生理和慢性健康状况评分II(APACHE II)评分15~62分,平均(27.99±3.62)分;入院时呼吸频率18~67次/分,平均(28.75±4.65)次/分;入院时血氧饱和度85%~96%,平均(90.10±4.04)%。轻症组发病至入院时间1~3 d,平均(1.55±0.26)d;入院时APACHE II评分9~33分,平均(18.75±2.96)分;入院时呼吸频率18~46次/分,平均(22.04±4.17)次/分;入院时血氧饱和度>96%~99%,平均(98.15±2.16)%。3组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有

可比性。见表1。纳入标准:(1)符合以下所有标准即可确诊为轻症MPP,即一般情况好,无拒食或脱水征,无意识障碍,呼吸频率正常或略增快,无发绀,无呼吸困难(呻吟、三凹征、鼻翼扇动),肺浸润≤1/3肺部,无胸腔积液,血氧饱和度>96%,无肺炎并发症等;(2)符合以下任意一项标准即可确诊为SMPP<sup>[6]</sup>,即一般情况差,有拒食或脱水征,有意识障碍,呼吸频率>50次/分,有发绀,有呼吸困难(呻吟、三凹征、鼻翼扇动),多肺叶受累或≥2/3肺部,有胸腔积液,血氧饱和度≤96%,有肺外并发症等;(3)经检测明确致病微生物为肺炎支原体;(4)年龄5~13岁。排除标准:(1)伴有其他类型致病微生物感染所致的肺部炎症反应;(2)意识或精神障碍、先天性发育障碍等;(3)患有其他类型感染性疾病,如泌尿系感染等;(4)患有器质性疾病;(5)患有其他类型可能影响外周血miR-199a-3p表达水平的疾病,如恶性肿瘤等;(6)转院、入院前有MPP治疗史、有药物滥用史等。所有研究对象均了解本研究并签订知情同意书。本研究经榆林市星元医院伦理委员会审批(审批号为201901-003)。

表1 3组研究对象一般资料比较[n(% )或 $\bar{x} \pm s$ ]

| 组别         | n   | 性别        |           | 年龄(岁)     | 体质量(kg)    |
|------------|-----|-----------|-----------|-----------|------------|
|            |     | 男         | 女         |           |            |
| 重症组        | 168 | 89(52.98) | 79(47.02) | 8.99±1.85 | 27.35±5.12 |
| 轻症组        | 165 | 90(54.55) | 75(45.45) | 9.36±1.72 | 27.46±5.30 |
| 健康组        | 150 | 80(53.33) | 70(46.67) | 9.78±1.96 | 28.12±5.04 |
| $\chi^2/F$ |     | 0.407     |           | 1.852     | 1.041      |
| P          |     | 0.528     |           | 0.158     | 0.364      |

### 1.2 方法

**1.2.1 外周血miR-199a-3p表达水平检测** 采用实时荧光定量PCR检测miR-199a-3p表达水平。采集空腹外周血3 mL,用二步法离心分离,即1 500 r/min离心10 min,离心半径10 cm;12 000 r/min离心2 min,离心半径108 cm。取上清液用Trizol试剂盒(美国Invitrogen公司)抽提总RNA,提纯后鉴定。反转录反应体系共20 μL,利用Mastercycler nexus flat

型 PCR 仪(Eppendorf 中国有限公司)检测。反应流程:16 ℃ 30 min、42 ℃ 30 min、85 ℃ 5 min。内参为 U6,PCR 反应体系共 8 μL,引物序列:正向引物 5'-ATCGCGATAGCTAGAGCTAG-3',反向引物 5'-TCGATAGCTAGAGGGACTAG-3',特异引物序列委托宝生物(大连)公司合成。PCR 反应条件:95 ℃ 3 min、95 ℃ 15 s、60 ℃ 20 s、72 ℃ 20 s,共 40 个循环,最终 78 ℃ 20 s。绘制熔解曲线,目的基因相对表达水平采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法进行计算。

**1.2.2 治疗方法及预后不良判断标准** 重症组和轻症组均参照《诸福棠实用儿科学(第 8 版)》<sup>[7]</sup> 实施常规治疗,轻症组主要包括祛痰、平喘、止咳、抗感染、降温、调节水电解质紊乱等,重症组在常规治疗基础上还包括氧疗、通气支持、改善循环、脏器支持与保护等。治疗 28 d 后判断预后情况,治愈且无后遗症者为预后良好,有后遗症(包括坏死性肺炎、支气管扩张、闭塞性细支气管炎和肺纤维化)、并发循环障碍、并发多器官功能障碍综合征、死亡等为预后不良。

**1.3 观察指标** (1)对比 3 组研究对象外周血 miR-199a-3p 表达水平;(2)对比重症组和轻症组患儿预后不良发生率;(3)分析外周血 miR-199a-3p 表达水平与重症组患儿预后不良的关系;(4)分析外周血 miR-199a-3p 表达水平对重症组患儿预后不良的预测价值。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK-*q* 法;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Logistic 单因素和多因素回归进行影响因素分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线进行预测价值分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 3 组研究对象外周血 miR-199a-3p 表达水平比较** 重症组患儿外周血 miR-199a-3p 表达水平(0.44±0.07)均低于轻症组(0.89±0.12)、健康组(1.19±0.22),轻症组又低于健康组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.2 重症组与轻症组患儿预后不良发生率比较** 重症组患儿治疗 28 d 后预后不良 17 例,其中有后遗症 12 例(坏死性肺炎 3 例、支气管扩张 3 例、闭塞性细支气管炎 2 例、肺纤维化 4 例),均有不同程度气促、气喘、肺不张等表现,并发心肌损害 2 例,并发多器官功能障碍综合征 1 例(呼吸衰竭、心力衰竭合并急性肾损伤),休克后抢救无效死亡 1 例,并发多器官功能障碍综合征抢救无效死亡 1 例(呼吸衰竭、急性心力衰竭合并急性肾衰竭),预后不良发生率为 10.12%(17/168);轻症组患儿 2 周内治愈出院 162 例,治疗

28 d 后预后不良 3 例,均有后遗症(肺纤维化,均有不同程度气促、气喘表现),预后不良发生率为 1.82%(3/165)。重症组患儿预后不良发生率高于轻症组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.743, P = 0.003$ )。

**2.3 重症患儿预后不良的影响因素分析** 重症组预后不良患儿发病至入院时间 > 3 d、入院时 APACHE II 评分 > 30 分者占比均高于预后良好患儿,预后不良患儿发病至入院时间长于预后良好患儿,入院时 APACHE II 评分高于预后良好患儿,外周血 miR-199a-3p 表达水平低于预后不良患儿,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。将单因素分析结果中  $P < 0.05$  的因素作为自变量,将重症组预后情况作为因变量(变量赋值见表 3)进行多因素 Logistic 回归分析(逐步向前法),结果显示,发病至入院时间 > 3 d、入院时 APACHE II 评分 > 30 分、外周血 miR-199a-3p 表达水平降低均为重症组患儿预后不良的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 2 重症组中预后不良与预后良好患儿一般资料比较 [ $n(\%)$  或  $\bar{x} \pm s$ ]

| 项目                  | 预后不良<br>( <i>n</i> =17) | 预后良好<br>( <i>n</i> =151) | $\chi^2/t$ | <i>P</i> |
|---------------------|-------------------------|--------------------------|------------|----------|
| 性别                  |                         |                          | 0.260      | 0.610    |
| 男                   | 10(58.82)               | 79(52.32)                |            |          |
| 女                   | 7(41.18)                | 72(47.68)                |            |          |
| 年龄(岁)               | 8.96±1.92               | 8.99±1.84                | 0.063      | 0.949    |
| 体质量(kg)             | 26.58±5.04              | 27.44±5.14               | 0.655      | 0.513    |
| 发病至入院时间(d)          | 3.76±0.42               | 2.36±0.30                | 17.452     | <0.001   |
| 发病至入院时间(d)          |                         |                          | 17.919     | <0.001   |
| >3                  | 14(82.35)               | 46(30.46)                |            |          |
| ≤3                  | 3(17.65)                | 105(69.54)               |            |          |
| 入院时 APACHE II 评分(分) | 38.72±4.89              | 26.78±3.49               | 12.793     | <0.001   |
| 入院时 APACHE II 评分(分) |                         |                          | 18.445     | <0.001   |
| >30                 | 15(88.24)               | 52(34.44)                |            |          |
| ≤30                 | 2(11.76)                | 99(65.56)                |            |          |
| miR-199a-3p         | 0.16±0.05               | 0.47±0.10                | 12.581     | <0.001   |

表 3 变量赋值

| 变量               | 赋值              |
|------------------|-----------------|
| 性别               | 女=0,男=1         |
| 年龄               | 实测值             |
| 体质量              | 实测值             |
| 发病至入院时间          | ≤3 d=0,>3 d=1   |
| 入院时 APACHE II 评分 | ≤30 分=0,>30 分=1 |
| miR-199a-3p      | 实测值             |
| 预后不良             | 否=0,是=1         |



表 4 重症患儿预后不良影响因素的 Logistic 回归分析

| 因素                    | $\beta$ | SE    | $\chi^2$ | P     | OR (95%CI)         |
|-----------------------|---------|-------|----------|-------|--------------------|
| 发病至入院时间>3 d           | 1.015   | 0.360 | 4.949    | 0.009 | 2.760(2.054~3.465) |
| 入院时 APACHE II 评分>30 分 | 1.715   | 0.862 | 3.958    | 0.017 | 5.557(3.867~7.246) |
| miR-199a-3p           | 1.824   | 0.761 | 5.102    | 0.008 | 6.197(4.705~7.688) |

**2.4 外周血 miR-199a-3p 表达水平对重症组患儿预后不良的预测价值** 外周血 miR-199a-3p 表达水平预测重症组预后不良的最佳截断值为 0.25,灵敏度、特异度、曲线下面积(AUC)分别为 94.12%(16/17)、97.35%(147/151)、0.984。

3 讨 论

SMPP 患者病情严重,预后差,死亡风险高<sup>[8]</sup>。本研究结果显示,SMPP 患儿预后不良发生率为 10.12%,远远高于轻症组的 1.82%,提示 SMPP 相对于轻症 MPP 患儿预后不良发生风险显著升高。本研究 SMPP 患儿预后不良发生率高于国外学者 OKUMURA 等<sup>[9]</sup>报道的 7.46%,可能是由于患儿病情、诊治方案差异等所致。

有相关报道证实 miRNA 可参与免疫调节、炎症反应等病理过程<sup>[10-12]</sup>。本研究重症组患儿外周血 miR-199a-3p 表达水平均低于轻症组和健康组,且轻症组又低于健康组,表明 MPP 患儿外周血 miR-199a-3p 表达水平下降,且重症者表达水平更低。miR-199a-3p 可调节 Th17 细胞成熟、分化,在转化生长因子- $\beta$ 与白细胞介素-6 共同作用下初始 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞可分化为 Th17 细胞,而 Th17 细胞与免疫、炎症反应均密切相关<sup>[13]</sup>。有研究表明,miR-199a-3p 表达水平下降主要是通过负向调控 I $\kappa$ B 激酶  $\beta$ ,进而影响白细胞介素-6 和白细胞介素-8 水平,参与了囊性纤维化气道炎症反应<sup>[14-15]</sup>,本研究结果与其相符,推测外周血 miR-199a-3p 表达水平下降很可能也能够参与 MPP 的发生和发展。另有研究表明,MPP 患儿外周血 miR-199a-3p 表达水平下降,且 SMPP 患儿表达水平更低,而 Th17 细胞分化检测结果的变化趋势正好相反,且主要由 Th17 细胞分泌的白细胞介素-6 等促炎性细胞因子水平也升高,参与了炎性疾病的发生和发展<sup>[16]</sup>。

另外,本研究结果还显示,外周血 miR-199a-3p 表达水平降低是重症组患儿预后不良的危险因素,且其表达水平预测重症组患儿预后不良的灵敏度、特异度、AUC 分别为 94.12%、97.35%、0.984,证实外周血 miR-199a-3p 表达水平下降能够促进 SMPP 向更严重的方向发展,推测主要是因为促进 Th17 细胞分化、加重炎症反应所致的肺损伤所致,且该指标对重症组患儿预后不良的预测价值较高。本研究结果显

示,外周血 miR-199a-3p 表达水平预测 SMPP 患儿预后不良的 AUC 高达 0.984,可能是因为 miR-199a-3p 可通过调节 Th17 细胞分化、影响免疫应答、参与并加重炎症反应、诱导肺组织炎症浸润和病理改变等多种途径加重病情,还可通过上述作用机制损害机体脏器功能和整体健康状况。因此,miR-199a-3p 水平与 SMPP 患儿预后不良的关系紧密,对预后不良的预测效能也理想。

本研究还发现,发病至入院时间>3 d、入院时 A-PACHE II 评分>30 分均是 SMPP 患儿预后不良的独立危险因素,发病至入院时间越长患儿入院时病情越严重,临床治疗难度增加,且患儿预后不良的发生风险越高;入院时 APACHE II 评分>30 分表明患儿一般状况差,预后不良发生率也越高,与 WU 等<sup>[17]</sup>研究结果一致。另有研究表明,入院时呼吸频率加快、血氧饱和度下降均是重症肺炎患儿预后不良的危险因素<sup>[18]</sup>。本研究未分析入院时呼吸频率与血氧饱和度对 SMPP 患儿预后不良的影响,主要是因为 A-PACHE II 评分包含对呼吸频率、血氧饱和度等结果的评价,该评分与呼吸频率、血氧饱和度并不相互独立。

综上所述,SMPP 和 MPP 患儿外周血 miR-199a-3p 表达水平均低,且前者低于后者,SMPP 患儿中预后不良者外周血 miR-199a-3p 表达水平低于预后良好者,发病至入院时间>3 d、入院时 APACHE II 评分>30 分、外周血 miR-199a-3p 表达水平降低均可增加 SMPP 患儿预后不良的发生风险,外周血 miR-199a-3p 表达水平对 SMPP 患儿预后不良的预测价值较高。但本研究仍存在不足:如何利用外周血 miR-199a-3p 表达水平指导 SMPP 患儿的个体化治疗尚不清楚,且 miR-199a-3p 表达水平下降参与 MPP 发生和加重的具体机制并不明确,均应作为后期研究的重点。

参考文献

[1] 陈晨,黄旭强,赵丹洋,等. 2014—2018 年患儿肺炎支原体耐药调查分析[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(12): 1850-1855.

[2] 刘晓梅,崔振泽,杨光. 难治性肺炎支原体肺炎危险因素分析[J]. 中国现代医学杂志,2020,30(2):61-65.

[3] 苏海霞,苏炎锋,陈岫. 儿童难治性肺炎支原体肺炎临床分析[J]. 现代医学,2020,48(2):235-239.

[4] YANG M,MENG F,GAO M,et al. Cytokine signatures associate with disease severity in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. Sci Rep, 2019, 9 (1): 17853.

[5] CHU C,LEI X,LI Y,et al. High expression of miR-222-3p in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. Ital J Pediatr,2019,45(1):163.

[6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(节选)(四)[J]. 中国社区医师,2014,30(5):39.

[7] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2015:165-168.

[8] LIN M,SHI L,HUANG A,et al. Efficacy of levofloxacin on macrolide-unresponsive and corticosteroid-resistant refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. Ann Palliat Med,2019,8(5):632-639.

[9] OKUMURA T,KAWADA J I,TANAKA M,et al. Comparison of high-dose and low-dose corticosteroid therapy for refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. J Infect Chemother,2019,25(5):346-350.

[10] 翟梦婷. miR-509-5p 靶向 NF-κB 通路调控抗绵羊支原体肺炎分子机制的研究[D]. 石河子:石河子大学,2019.

[11] CABANTOUS S,HOU X,LOUIS L,et al. Evidence for an important role of host microRNAs in regulating hepatic fibrosis in humans infected with Schistosoma japonicum[J]. Int J Parasitol,2017,47(13):823-830.

[12] LAK R,YAGHOBI R,GARSHASBI M. Importance of miR-125a-5p and miR-122-5p expression in patients with HBV infection[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand),2020, 66(5):1-8.

[13] ZHU G,PEI L,LIN F,et al. Exosomes from human-bone-marrow-derived mesenchymal stem cells protect against renal ischemia/reperfusion injury via transferring miR-199a-3p[J]. J Cell Physiol, 2019, 234 (12): 23736-23749.

[14] BARDIN P,MARCHAL-DUVAL E,SONNEVILLE F, et al. Small RNA and transcriptome sequencing reveal the role of miR-199a-3p in inflammatory processes in cystic fibrosis airways[J]. J Pathol,2018,245(4):410-420.

[15] CHEN H P,WEN J,TAN S R,et al. MiR-199a-3p inhibition facilitates cardiomyocyte differentiation of embryonic stem cell through promotion of MEF2C[J]. J Cell Physiol,2019,234(12):23315-23325.

[16] RASHEED Z,RASHEED N,AL-SHOBAILI H A. Epigallocatechin-3-O-gallate up-regulates microRNA-199a-3p expression by down-regulating the expression of cyclooxygenase-2 in stimulated human osteoarthritis chondrocytes[J]. J Cell Mol Med,2016,20(12):2241-2248.

[17] WU P,WANG J. Changes and significance of serum sB7-H3 and cytokines in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2020, 30 (3):268-271.

[18] 刘西妮,王丹,温晓梅. 小儿重症肺炎病原学分布及预后危险因素分析[J]. 中国临床医生杂志,2020,48(6):743-746.

(收稿日期:2022-08-15 修回日期:2023-02-09)

(上接第 1526 页)

[11] HUANG J W,SHANG X,ZHAO Y,et al. A novel fusion gene and a common α(0)-thalassemia deletion cause hemoglobin H disease in a Chinese family[J]. Blood Cells MolDis,2013,51(1):31-34.

[12] 胡俊杰,陈鑫苹,张继业,等. 一个黎族 α-地中海贫血融合基因遗传家系的鉴定[J]. 基因组学与应用生物学,2019, 38(4):1525-1531.

[13] JU A P,JIANG F,LI J,et al. Detection of an α-Globin fusion gene using real-time polymerase chain reaction-based multicolor melting curve[J]. Hemoglobin, 2020, 44 (6): 427-431.

[14] 鞠爱萍,李友琼,李娜,等. α-地中海贫血融合基因检测方法及应用评价[J]. 临床检验杂志,2021,39(10):768-770.

[15] 杜丽,王继成,秦丹卿,等. 中国型 G<sup>γ</sup>+(<sup>Δ</sup>γδβ)<sup>0</sup> 地中海贫血及东南亚型 HPFH 的临床表型研究及遗传咨询[J]. 实用妇产科杂志,2018,34(4):305-308.

[16] 李育敏,蔡钦泉,覃俊龙,等. 3 种 β 缺失型地中海贫血基因型与表型分析[J]. 检验医学,2021,36(6):642-645.

[17] FAUSTINO P,OSÓRIO-ALMEIDA L,BARBOT J,et al. Novel promoter and splice junction defects add to the genetic, clinical or geographic heterogeneity of beta-thalassaemia in the Portuguese population[J]. Humangenetics,1992,89(5):573-576.

[18] 朱晓洁,吴显劲,曾宏,等. 一例罕见的 CD-90(C>T)β 地中海贫血家系分子遗传学特征[J]. 中国热带医学,2019, 19(12):1145-1148.

(收稿日期:2022-09-10 修回日期:2023-04-10)