

缺血性心力衰竭患者血清 miR-34 表达水平与心室重构和预后的相关性分析

李 敏¹, 陈 霞¹, 何 偲¹, 李华华²

(1. 武汉亚洲心脏病医院, 武汉 430022; 2. 广西壮族自治区贺州市人民医院, 广西贺州 542899)

摘要: **目的** 检测缺血性心力衰竭 (ischemic heart failure, IHF) 患者血清微小核糖核酸 (miR) -34 水平, 分析其与 IHF 患者心室重构 (VR) 及预后的相关性。 **方法** 选择 2019 年 8 月 ~ 2021 年 8 月武汉亚洲心脏病医院收治的 80 例 IHF 患者, 入院时采用实时定量 PCR 法测定血清 miR-34 表达, 对比不同临床特征的 IHF 患者血清 miR-34 表达状况。并分析血清 miR-34 与 IHF 患者 VR 及预后的相关性。 **结果** 80 例 IHF 患者血清 miR-34 水平为 3.64 ± 1.13 ; 发生 VR, 预后不良的 IHF 患者血清 miR-34 水平高于未发生 VR, 预后良好的患者, 差异均有统计学意义 ($t=7.630, 4.492$, 均 $P < 0.05$); 经点二列相关性分析结果显示, IHF 患者血清 miR-34 与发生 VR, 预后不良呈正相关 ($r=33.967, 16.193$, 均 $P < 0.05$); 经 Logistic 回归分析, 结果显示, 高血清 miR-34 水平是 IHF 患者发生 VR, 预后不良的危险因素 ($OR=4.437, 3.526$, 均 $P < 0.05$)。 **结论** 血清 miR-34 水平与 IHF 患者发生 VR 密切相关, miR-34 高表达可增加患者不良预后风险。

关键词: 缺血性心力衰竭; 心室重构; 微小核糖核酸 -34

中图分类号: R541.6; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 04-067-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.04.012

Correlation between Serum miR-34 Expression and Ventricular Remodeling and Prognosis in Patients with Ischemic Heart Failure

LI Min¹, CHEN Xia¹, HE Si¹, LI Huahua² (1. Wuhan Asian Heart Hospital, Wuhan 430022, China; 2. Guangxi Hezhou People's Hospital, Guangxi Hezhou 542899, China)

Abstract: Objective To detect the serum micro ribonucleic acid (miR) -34 level in patients with ischemic heart failure (IHF) and analyze its correlation with ventricular remodeling (VR) and prognosis in patients with IHF. **Methods** A total of 80 patients with IHF who were admitted to Wuhan Asian Heart Hospital from August 2019 to August 2021 were selected. Serum miR-34 expression was measured by real-time quantitative PCR at the time of admission. According to whether the patients had VR after 6 months' follow-up, they were divided into VR group and non-VR group. According to the prognosis of patients, they were divided into a good prognosis group and a bad prognosis group. The baseline data of each subgroup were compared with the serum miR-34 expression, and the correlation between serum miR-34 and VR and prognosis of patients with IHF was analyzed by binary logistic regression and COX regression models, respectively. **Results** The serum level of miR-34 in 80 patients with IHF was 3.64 ± 1.13 . The serum miR-34 level of IHF patients with VR and poor prognosis was higher than that of patients without VR and with good prognosis ($t=7.630, 4.492$, all $P < 0.05$). The results of point-two-column correlation analysis show that, serum miR-34 in IHF patients was positively correlated with VR and poor prognosis ($r=33.967, 16.193$, all $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that high serum miR-34 level was a risk factor for VR and poor prognosis in IHF patients ($OR=4.437, 3.526$, all $P < 0.05$). **Conclusion** Serum miR-34 levels were closely related to the occurrence of VR in patients with IHF, and high expression of miR-34 may increase the risk of poor prognosis in patients.

Keywords: ischemic heart failure; ventricular remodeling; micro ribonucleic acid-34

据国内研究结果显示, 中国成人心力衰竭发病率为 0.9%, 同时随年龄增长而增大, 70 岁以上人群心力衰竭发生率超过 10.0%^[1]。缺血性心力衰竭 (ischemic heart failure, IHF) 主要由于冠状动脉病变, 导致心肌供血不足, 造成心肌广泛损伤, 从而使患者心功能减弱。作为适应性反应之一, 心室重

构 (ventricular remodeling, VR) 是新式整体代偿激发与病变修复的病理生理反应过程, 可导致患者出现进行性心功能降低, 造成炎症细胞浸润及细胞凋亡等, 也是造成 IHF 患者病情发展的重要原因^[2]。因此, 探寻影响 IHF 患者 VR 发生的因素十分重要。微小核糖核酸 (micro ribonucleic acid, miRNA) 是

作者简介: 李敏 (1988-), 女, 本科, 主治医师, 主研方向: 冠心病、心血管危重症。

通讯作者: 李华华 (1989-), 男, 主治医师, E-mail: yufeiqun919@163.com。

长约 22nt 的非编码 RNA, 可阻断 mRNA 结合, 阻断蛋白编码基因的表达, miRNA 已被证明具有重要的生理及病理生理功能^[3]。据 ARYANKALAYIL 等^[4]研究结果显示 miRNA 在心肌梗死、心力衰竭等心血管疾病中发挥重要作用。由此推测, miR-34 可能与 IHF 患者 VR 和预后存在一定关系。基于此, 本研究分析血清 miR-34 与 IHF 患者心室重构和预后的相关性, 旨在为 IHF 患者发生 VR 的判断和预后评估提供参考。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2019 年 8 月 ~ 2021 年 8 月武汉亚洲心脏病医院收治的 80 例 IHF 患者作为研究对象。其中, 男性 41 例, 女性 39 例; 年龄 56 ~ 70 (62.88 ± 3.14) 岁; 体质量指数 $21 \sim 29$ (24.97 ± 1.59) kg/m^2 ; 基础疾病: 高血压 38 例, 糖尿病 11 例; 生活习惯: 吸烟 25 例, 饮酒 39 例。纳入标准: ① IHF 符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 (2018 版)》^[5] 中的诊断标准, 并经心脏磁共振检查确诊; ② 初次确诊; ③ 肝肾功能正常; ④ 认知功能正常, 可配合随访; ⑤ 患者及家属已签署知情同意书。排除标准: ① 急性心力衰竭者; ② 伴有心源性休克者; ③ 并发恶性肿瘤者; ④ 伴有心脏瓣膜病者; ⑤ 基础疾病控制不佳者。

1.2 仪器与试剂 磁共振 SIGNA Explorer Quantum (GE Healthcare Manufacturing LLC, 国械注进 20193060061); PrimeScript TM RT Master Mix 反转录试剂盒 (货号: RR036A, 品牌: takara); 实时荧光定量聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 仪 StepOne (Life Technologies Holdings Pte Ltd, 国械注进 20173220816)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集: 采集患者入院时清晨空腹外周静脉血 5ml, 5 200r/min 离心 6min, 取血清, 保存于 -80°C 冰箱待测。

1.3.2 miR-34 检测: 采用 Trizol 法提取样本总 RNA, 使用 PrimeScript TM RT Master Mix 反转录试剂盒将 $0.2\mu\text{l}$ 总 RNA 逆转录为 cDNA, 采用实时荧光定量 PCR 仪 StepOne 进行 PCR 扩增检测, 扩增反应体系: 上/下游引物各 $1\mu\text{l}$, (正向引物 5'-TGCGAGTGTCTTAGCTGGTT-3', 反向引物 5'-GAACATGTCTGCGTATCTC-3'), SYB R Premix Ex Taq II ($2 \times$) $10.0\mu\text{l}$, cDNA $2.0\mu\text{l}$, 添加双蒸水至总体积为 $25.0\mu\text{l}$; 程序设定, 97°C 预变性 6min, 95°C 变性 15s, 62°C 退火 20s, 45 个循环。反应完成后, 以 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算 miR-34 相对表达量。

1.3.3 临床资料收集及治疗: 收集患者基线资料: 包括性别 (男, 女)、年龄 (< 60 岁, ≥ 60 岁)、

体重指数 ($< 24\text{kg}/\text{m}^2$, $\geq 24\text{kg}/\text{m}^2$)、心功能分级 [于患者入院时采用纽约心脏病协会分级 (classification of nyha heart function, NYHA) 标准进行分级 (I ~ II 级, III ~ IV 级)], 高血压 [舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$, 收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ (有, 无)], 糖尿病 [随机血糖 $\geq 11.10\text{mmol}/\text{L}$ (有, 无)], 吸烟 (有, 无)、饮酒 (有, 无)。治疗期间患者均限制饮水、控制饮食, 并给予呋塞米片 2 片 / 次, 1 次 / 天; 缬沙坦胶囊 1 粒 / 次, 1 次 / 天; 螺内脂片 2 片 / 次, 2 次 / 天治疗。1.3.4 随访: 患者均通过门诊随访的方式, 随访 12 个月, 3 个月复诊 1 次, 期间如存在任何不适及时就诊, 评估 VR 发生情况, 参照《急性心肌梗死后心室重构防治专家共识》^[6] 中诊断标准, 患者均接受心脏磁共振检查, 检测左心室舒张末期容积 (left ventricular end-diastolic volume, LVEDV), LVEDV 较基线 $\geq 20\%$, 视为发生 VR。预后不良诊断标准及分组方法: 患者均随访 12 个月, 记录 IHF 患者随访期间存活情况, 将病死患者视为预后不良, 将存活患者视为预后良好。

1.4 统计学分析 采用 SPSS25.0 软件进行数据处理, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间用独立样本 t 检验; 计数资料用 % 表示, 采用 χ^2 检验; 血清 miR-34 与发生 VR 和预后不良的相关性, 采用点二列相关性检验; 血清 miR-34 对 VR 和预后的影响, 采用二元 logistic 回归分析检验; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 IHF 患者血清 miR-34 水平 80 例 IHF 患者血清 miR-34 水平为 3.64 ± 1.13 。

2.2 不同临床特征的 IHF 患者血清 miR-34 水平比较 见表 1。发生 VR, 预后不良的 IHF 患者血清 miR-34 水平高于未发生 VR, 预后良好的患者 ($t=7.630, 4.492$, 均 $P < 0.05$); 不同性别、年龄、体质量指数等临床特征的 IHF 患者血清 miR-34 水平比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.3 血清 miR-34 与发生 VR 及预后不良的相关性分析 经点二列相关性分析结果显示, IHF 患者血清 miR-34 与发生 VR 及预后不良呈正相关 ($r=33.967, 16.193$, 均 $P < 0.05$)。

2.4 血清 miR-34 对 VR 和预后的影响 见表 2。经 Logistic 回归分析, 结果显示, 高血清 miR-34 水平是 IHF 患者发生 VR, 预后不良的危险因素 ($\text{OR}=4.437, 3.526$, 均 $P < 0.05$)。

3 讨论

IHF 是多种因素导致心脏疾病的终末阶段, 具有高发病率、高病死率的特点, 以呼吸困难、乏力、体液滞留等为主要临床表现, 大多数患者预后较差。

现阶段,临床对于 IHF 尚无特效治疗办法,多采取对症治疗的方式缓解患者临床症状,但在改善预后方面并不理想。VR 是 IHF 患者疾病发生及进展的重要机制,可影响患者左心室血供,导致多系统出现代偿性改变,从而造成心肌细胞外胶原沉积、炎症浸润等,进一步降低 IHF 患者心功能^[7]。相关研究指出,早期发现并积极采取措施逆转 VR 可提高 IHF 治疗效果,改善患者预后^[8]。左心室质量指数是临床评估 VR 发生的重要标准,但该指标具有滞后性,诊断灵敏度较低。因此,临床仍需积极探寻其他与 IHF 患者 VR 发生及预后不良的指标。

miRNA 是一组单链非编码小分子 RNA,通过抑制 mRNA 编码蛋白反应过程,从而起到调控目标基因表达的作用,miRNA 可参与并调控免疫炎症反应、自噬及细胞增殖、凋亡等生物过程^[9-10]。miR-34 在血管内皮衰老及动脉粥样硬化中具有重要作用,可通过调节患者血管内皮功能,造成血管系统功能障碍,与心血管疾病的发展密切相关。据 LOGAN 等^[11]研究结果显示,部分 miRNA 参与心肌细胞的生长及凋亡过程,参与到多种心血管疾病的发展过程中。miR-34 是 miRNA 家族的一员,miR-34 可直接靶向作用于沉默调节蛋白 1 (silent mating type information regulation 2 homolog 1, SIRT1),促进内皮祖细胞衰老,从而造成机体血管内皮功能障碍,增加患者冠状动脉粥样硬化的发

生风险,诱发冠心病^[12-13]。据相关研究结果显示,冠状动脉粥样硬化是造成 IHF 的重要原因^[14]。

表 1 不同临床特征的 IHF 患者血清 miR-34 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

类 别		<i>n</i>	miR-34	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别	男	41	3.58 ± 1.09	0.477	0.635
	女	39	3.70 ± 1.16		
年龄（岁）	< 60	12	3.34 ± 0.97	0.970	0.335
	≥ 60	68	3.69 ± 1.18		
体质量指数（kg/m ² ）	< 24	31	3.42 ± 1.07	1.536	0.129
	≥ 24	49	3.78 ± 0.99		
心功能分级	I ~ II级	36	3.51 ± 1.12	0.997	0.322
	III ~ IV级	44	3.75 ± 1.03		
高血压	有	38	3.69 ± 1.21	0.394	0.695
	无	42	3.59 ± 1.06		
糖尿病	有	11	3.81 ± 0.93	0.552	0.582
	无	69	3.61 ± 1.14		
吸烟	有	25	3.76 ± 1.05	0.637	0.526
	无	55	3.59 ± 1.13		
饮酒	有	39	3.84 ± 1.08	1.533	0.129
	无	41	3.45 ± 1.19		
VR	发生	33	4.74 ± 1.22	7.630	< 0.001
	未发生	47	2.86 ± 0.98		
预后	不良	13	5.10 ± 1.15	4.492	< 0.001
	良好	67	3.36 ± 1.30		

表 2 血清 miR-34 对 VR 和预后的影响

类别	β	标准误	Waldχ ²	P 值	OR	95% 置信区间
发生 VR	1.490	0.324	21.106	< 0.001	4.437	2.350 ~ 8.378
预后不良	1.260	0.368	11.700	0.001	3.526	1.713 ~ 7.258

IHF 患者在缺氧的刺激下,可促进血管内皮细胞的增殖与迁移,形成初级毛细血管,而初级毛细血管可通过发芽、分支管腔互相融合进行血管重构,改善 IHF 患者缺血、缺氧症状。但 miR-34 高表达可通过抑制其靶蛋白 SIRT1 表达,增加效应蛋白叉头框蛋白 O1 (human forkhead box protein O1, FoxO1) 的乙酰化水平,从而促进内皮祖细胞衰老,抑制初级毛细血管形成,加重 IHF 患者缺血、缺氧状态,进而造成 VR 的发生^[15]。本次研究结果显示,发生 VR,预后不良的 IHF 患者血清 miR-34 水平高于未发生 VR,预后良好的患者;且经点二列相关性分析结果显示,IHF 患者血清 miR-34 与发生 VR 及预后不良呈正相关。Notch1 是 miR-34 的靶基因之一,miR-34 可调控 Notch1 的水平。Notch1 是一种 300kDa 的 1 型跨膜糖蛋白,是参与发育过程中的四种 Notch 同源物质之一,参与细胞分化、增殖及凋亡等过程^[16-17]。据 PEI 等^[18]研究结果显

示,当 Notch1 信号通路受抑制后,细胞内过表达的 Notch1 具有心脏保护作用。miR-34 可通过抑制 Notch1 表达,促进心肌细胞凋亡,从而进一步恶化 IHF 患者心功能,诱发心肌代偿,促进 VR 的发生。

研究显示,miR-34mimics 转染 H9C2 细胞上调 miR-34 的表达后,caspase-3 表达增加,细胞凋亡率升高,而下调 miR-34 表达后则细胞凋亡率下降,提示 miR-34 具有促进心肌细胞凋亡的作用^[19]。miR-34 还参与细胞周期的调节,miR-34 过表达可使细胞滞留在 G1 期,从而导致 G1 期细胞比例增加,抑制细胞的分裂增殖,抑制内皮细胞生长,从而诱发内皮细胞功能障碍^[20]。内皮细胞功能障碍可使血液中过多的低密度脂蛋白-胆固醇在内皮下堆积,并与细胞外基质蛋白相结合,从而促使泡沫细胞形成,加剧 IHF 患者颈动脉斑块的形成并增加斑块纤维帽破裂风险,进而造成预后不良^[21]。同时 miR-34 可抑制热休克蛋白 70 (heat shock protein 70,

HSP70)表达, HSP70可保护干细胞抗原-1, 而干细胞抗原-1具有抗凋亡作用, 对心肌细胞有保护作用。此外, miR-34还能够对血小板形成过程产生调控作用, 激活血小板导致血栓形成, 从而引发不良心血管事件。由此可见, miR-34表达情况与IHF患者心功能及预后关系密切。

进一步经Logistic回归分析, 结果显示, 血清miR-34水平是IHF患者发生VR, 预后不良的危险因素, 表明miR-34水平与VR发生及IHF患者预后不良密切相关。目前, 血清检查被临床广泛应用, miR-34检查相对容易, 未来临床可通过检测miR-34表达情况预测IHF患者VR发生风险及预后情况。但本研究也存在部分不足, 第一, 本研究为单中心研究, 纳入患者例数较少; 第二, 仅比较患者入院时miR-34水平, 未连续检测。

综上所述, 血清miR-34水平与IHF患者发生VR密切相关, miR-34高表达可增加患者不良预后风险, 临床应密切关注IHF患者血清miR-34水平变化, 针对VR风险及不良预后风险较高者采取针对性干预措施, 以改善患者预后。

参考文献:

- [1] 李娟, 张芬红, 徐卓婧, 等. 老年急性ST段抬高型心肌梗死患者血浆miR-499-5p表达水平对并发急性心力衰竭的预测价值[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(3): 48-51, 57.
LI Juan, ZHANG Fenhong, XU Zhuojing, et al. Predictive value of plasma miR-499-5p for acute heart failure after Acute ST-elevated myocardial infarction in elderly patients [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(3): 48-51, 57.
- [2] DOCHERTY K F, CAMPBELL R T, BROOKSBANK K J M, et al. Effect of neprilysin inhibition on left ventricular remodeling in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction late after myocardial infarction[J]. Circulation, 2021, 144(3): 199-209.
- [3] LI Tao, PANG Qi, LIU Yongbin, et al. Sulforaphane protects human umbilical vein endothelial cells from oxidative stress via the miR-34a/SIRT1 axis by upregulating nuclear factor erythroid-2-related factor 2[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 21(3): 186.
- [4] ARYANKALAYIL M J, MARTELLO S, BYLICKY M A, et al. Analysis of lncRNA-miRNA-mRNA expression pattern in heart tissue after total body radiation in a mouse model[J]. Journal of Translational Medicine, 2021, 19(1): 336.
- [5] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2018, 2(4): 196-225.
Heart Failure Group of Chinses Society of Cardiology of Chinses Medical Association, Chinses Heart Failure Association of Chinses Medical Doctor Association, Editorial Board of Chinses Journal of Cardiology. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2018 [J]. Chinese Journal of Heart Failure and Cardiomyopathy, 2018, 2(4): 196-225.
- [6] 中国医师协会胸痛专业委员会, 中华心血管病杂志(网络版)编辑委员会, 急性心肌梗死后心室重构防治专家共识起草组. 急性心肌梗死后心室重构防治专家共识 [J]. 中华心血管病杂志(网络版), 2020, 3(1): 1-7.
Chest Pain Committee of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology(Online version), Expert Consensus Drafting Group on Prevention and Treatment of Ventricular Remodeling after Acute Myocardial Infarction. Expert consensus on prevention and treatment of ventricular remodeling after acute myocardial infarction [J]. Chinese Video Journal of Cardiology, 2020, 3(1): 1-7.
- [7] 陈伟, 侯湘岭. 老年慢性心力衰竭患者血清人类母系表达基因3的水平与预后的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(3): 26-32.
CHEN Wei, HOU Xiangling. Study on the correlation between serum human maternally expressed gene 3 levels and prognosis in elderly patients with chronic heart failure[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(3): 26-32.
- [8] JIAO Jiao, HE Shujie, WANG Yiqiu, et al. Regulatory B cells improve ventricular remodeling after myocardial infarction by modulating monocyte migration[J]. Basic Research in Cardiology, 2021, 116(1): 46.
- [9] 郭洁, 池水侠. 急性缺血性脑卒中患者血清miRNA-181c-5p, miRNA-340-5p和miRNA146a水平表达检测的诊断价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 43-45, 89.
GUO Jie, CHI Shuixia. Diagnostic value of miRNA-181c-5p, miRNA-340-5p and miRNA146a levels in patients with acute ischemic stroke [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(5): 43-45, 89.
- [10] KENNEL P J, SCHULZE P C. Hsa_circ_0006950 promotes the proliferation and migration of pancreatic cancer cells by regulating miR-124-3p/EZH2 axis[J]. Modern Journal of Laboratory Medicine, 2022, 37(5): 93-99.
- [11] LOGAN S M, GUPTA A, WANG Aili, et al. Isoflurane and low-level Carbon monoxide exposures increase expression of pro-survival miRNA in neonatal mouse heart[J]. Cell Stress & Chaperones, 2021, 26(3): 541-548.
- [12] GARINET S, DIDELOT A, DENIZE T, et al. Clinical assessment of the miR-34, miR-200, ZEB1 and SNAIL EMT regulation hub underlines the differential prognostic value of EMT miRs to drive mesenchymal transition and prognosis in resected NSCLC[J]. British Journal of Cancer, 2021, 125(11): 1544-1551.
- [13] LIN Xiao, LI Fuxingzi, XU Feng, et al. Aberration methylation of miR-34b was involved in regulating vascular calcification by targeting Notch1[J]. Aging

- (Albany NY), 2019, 11(10): 3182-3197.
- [14] RUSH C J, BERRY C, OLDROYD K G, et al. Prevalence of coronary artery disease and coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. JAMA Cardiology, 2021, 6(10): 1130-1143.
- [15] 费松柏, 陈小霞, 马可忠, 等. miR-328, miR-147 和 miR-22 在慢性心力衰竭病人中的表达变化及临床意义 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(2):274-277.
- FEI Songbai, CHEN Xiaoxia, MA Kezhong, et al. Expression and clinical significance of miR-328, miR-147 and miR-22 in patients with chronic heart failure[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease, 2020, 18(2): 274-277.
- [16] SUN Dangze, WU Yao, ZHANG Shanshan, et al. Distinct roles of miR-34 family members on suppression of lung squamous cell carcinoma[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021, 142: 111967.
- [17] ZHANG Lizhi, YANG Fan. Tanshinone IIA improves diabetes-induced renal fibrosis by regulating the miR-34-5p/Notch1 axis[J]. Food Science Nutrition, 2022, 10(11): 4019-4040.
- [18] PEI Haifeng, YU Qiuju, XUE Qiang, et al. Notch 1 cardio protection in myocardial ischemia/reperfusion involves reduction of oxidative nitrative stress[J]. Basic Research in Cardiology, 2013, 108(5):373.
- [19] CHEN Baoyu, LIN Jinjia, LU Mingkun, et al. Neurodevelopment regulators miR-137 and miR-34 family as biomarkers for early and adult onset schizophrenia[J]. NPJ Schizophrenia, 2021, 7(1): 35.
- [20] GHASEMPOUR G, SHAIKHANIA F, SOLEIMANI AA, et al. Correlations between vitronectin, miR-520, and miR-34 in patients with stenosis of coronary arteries[J]. Molecular Biology Reports, 2021, 48(12): 7913-7920.
- [21] KOLIJN D, PABEL S, TIAN Yanna, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G α oxidation[J]. Cardiovascular Research, 2021, 117(2): 495-507.
- 收稿日期: 2022-11-04
修回日期: 2023-03-20

(上接第66页)效率低。后续实验中,这两组引物需要重新设计,设计引物时应考虑加大各组突变峰之间的解链温度差距,如可以在引物5'端加入高含量的GC或AT或加入探针以提高扩增产物的熔解温度^[10-11]。此外,CALR及MPL的引物也可以进一步优化,拉大CALR II型突变峰与野生型、MPL基因W515K与W515L突变峰之间熔解温度的差距,以便更清晰、直观地判断具体突变。

参考文献:

- [1] VAINCHENKER W, KRALOVICS R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms[J]. Blood, 2017, 129(6): 667-679.
- [2] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20): 2391-2405.
- [3] RUMI E, CAZZOLA M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms[J]. Blood, 2017, 129(6): 680-692.
- [4] 李菲菲, 尤崇革. 基于高分辨率熔解分析的基因分型新技术 [J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(6): 159-161.
- LI Feifei, YOU Chongge. New genotyping techniques based on high resolution melting[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2011, 26(6): 159-161.
- [5] 郑昭璟, 傅启华, ZHOU Luming. 高分辨熔解曲线分析技术的发展与展望 [J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(2): 77-79.
- ZHENG Zhaojing, FU Qihua, ZHOU Luming. The development and prospects of high-resolution melting analysis[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2017, 40(2): 77-79.
- [6] RAPADO I, GRANDE S, ALBIZUA E, et al. High resolution melting analysis for JAK2 exon 14 and exon 12 mutations: a diagnostic Tool for myeloproliferative neoplasms[J]. The Journal of Molecular Diagnostics, 2009, 11(2): 155-161.
- [7] LIM K H, LIN H C, CHEN C G S, et al. Rapid and sensitive detection of CALR exon 9 mutations using high-resolution melting analysis[J]. Clinica Chimica Acta, 2015, 440: 133-139.
- [8] NUSSENZVEIG R H, PHAM H T, PERKINS S L, et al. Increased frequency of co-existing JAK2 exon-12 or MPL exon-10 mutations in patients with low JAK2(V617F) allelic burden[J]. Leukemia & Lymphoma, 2016, 57(6): 1429-1435.
- [9] MATSUMOTO N, MORI S, HASEGAWA H, et al. Simultaneous screening for JAK2 and calreticulin gene mutations in myeloproliferative neoplasms with high resolution melting[J]. Clinica Chimica Acta, 2016, 462: 166-173.
- [10] MATSUDA K. PCR-based detection methods for single-nucleotide polymorphism or mutation: real-time PCR and its substantial contribution toward technological refinement [J]. Adv Clin Chem, 2017, 80: 45-72.
- [11] PARK J, SONG M, JANG W, et al. Peptide nucleic acid probe-based fluorescence melting curve analysis for rapid screening of common JAK2, MPL, and CALR mutations[J]. Clinica Chimica Acta, 2017, 465: 82-90.
- 收稿日期: 2021-09-08
修回日期: 2023-04-23