

本文引文格式:章健,郑瑞,胡蝶,等. 乳腺肿瘤患者血清 miRNA-222、miRNA-21 检测的临床意义[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(1): 91-95.

【论著与临床报道】

乳腺肿瘤患者血清 miRNA-222、miRNA-21 检测的临床意义

章健¹, 郑瑞¹, 胡蝶¹, 张艳珍¹, 浦春¹, 崔凡²

1. 皖南医学院第一附属医院检验科, 安徽 芜湖 241002;
2. 安徽省芜湖市第一人民医院检验科, 安徽 芜湖 241002)

摘要:目的 探讨血清 miRNA-222、miRNA-21 水平对于乳腺肿瘤患者的临床意义。方法 选择经病理确诊并分类的 35 例乳腺癌患者和 32 例乳腺良性肿瘤患者;同时选 35 例女性健康体检者作为对照。采用 RT-PCR 的方法测定所有受试者的血清 miRNA-222、miRNA-21 的相对表达水平,分析血清 miRNA-222、miRNA-21 在乳腺肿瘤疾病上的临床意义。结果 乳腺癌组与乳腺良性肿瘤组血清 miRNA-222 水平无差异($P > 0.05$),但两者均高于对照组($P < 0.05$);乳腺癌组血清 miRNA-21 水平与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),乳腺癌组 miRNA-21 表达水平高于乳腺良性肿瘤组($P < 0.05$),但乳腺良性肿瘤组和对照组之间无差异($P > 0.05$)。血清 miRNA-21 区分乳腺肿瘤良恶性的曲线下面积为 0.693, P 值为 0.020, 最大约登指数为 0.295, 诊断临界值为 0.693, 灵敏度为 85.71%, 特异度为 43.75%; miRNA-222 的曲线下面积为 0.465, < 0.5 , 且 $P > 0.05$, 说明 miRNA-222 对于诊断乳腺恶性病变不具有统计学意义。有淋巴结转移乳腺癌患者的 miRNA-222、miRNA-21 表达水平高于无淋巴结转移乳腺癌患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。按照年龄、肿瘤直径、ER、PR、HER-2 分组比较乳腺癌患者的 miRNA-222、miRNA-21 表达水平, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 血清 miRNA-222、miRNA-21 水平检测对乳腺肿瘤的诊断有一定的临床指导意义。

关键词: 乳腺肿瘤; miRNA-222; miRNA-21

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2021)01-0091-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.01.020

Clinical significance of the detection of serum miRNA-222 and miRNA-21 in patients with breast tumor

Zhang Jian¹, Zheng Rui¹, Hu Die¹, Zhang Yanzhen¹, Pu Chun¹, Cui Fan²

1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China;
2. Department of Clinical Laboratory, Wuhu First People's Hospital, Wuhu 241002, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of serum miRNA-222 and miRNA-21 levels in patients with breast tumor. **Methods** Thirty-five patients with breast cancer and 32 patients with benign breast tumors diagnosed and classified by pathology were selected. At the same time, 35 cases of healthy women were selected as controls. The relative expressions of miRNA-222 and miRNA-21 in serum of all cases were detected by RT-PCR, and the clinical significance of miRNA-222 and miRNA-21 in breast tumor disease was analyzed. **Results** There was no difference in serum miRNA-222 level between the breast cancer group and the benign breast tumor group ($P > 0.05$), but such index of both groups was higher than that of the control group ($P < 0.05$). There was difference in serum miRNA-21 level between the breast cancer group and the control group ($P < 0.05$). The expression of miRNA-21 in the breast cancer group was higher than that in the benign breast tumor group ($P < 0.05$), but there was no difference in this index between the benign breast

基金项目:安徽省教育厅自然科学研究重点项目(kj2016A722)

第一作者简介:章健(1993-),男,硕士,研究方向:肿瘤实验室诊断, E-mail:1909229080@qq.com

通讯作者简介:浦春(1963-),男,硕士,教授,硕士研究生导师,研究方向:肿瘤实验室诊断, E-mail:philipcpcu@163.com

cancer group and the control group ($P > 0.05$). The area under the curve of serum miRNA-21 to differentiate benign and malignant breast tumors was 0.693, P value was 0.020, the maximum Youden index was 0.295, the diagnostic threshold was 0.693, the sensitivity was 85.71%, and the specificity was 43.75%. The area under the curve of miRNA-222 was 0.465, < 0.5 , with $P > 0.05$, indicating that miRNA-222 had no statistical significance in the diagnosis of malignant breast lesions. The breast cancer patients with lymph node metastasis had higher expressions of miRNA-222 and miRNA-21 than those without lymph node metastasis, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). We compared the expressions of miRNA-222 and miRNA-21 in breast cancer patients according to age, tumor diameter, ER, PR and HER-2 and found no significant differences ($P > 0.05$). **Conclusion** The detection of serum miRNA-222 and miRNA-21 levels has certain guiding significance for clinical diagnosis of breast tumors.

Key words: breast cancer; miRNA-222; miRNA-21

在女性恶性肿瘤中,乳腺癌的发病率和病死率分别居第 1、2 位^[1]。近年来我国女性乳腺癌发病率呈现出不断上升的趋势,乳腺癌易发生淋巴结转移,远处转移会严重降低乳腺癌患者的生活质量,是乳腺癌患者病死的主要原因^[2-4]。乳腺癌如在原位阶段就被发现并予以切除,则预后较好,可完全治愈,而转移性乳腺癌通常治疗效果不佳,预后差^[5]。因此,对乳腺癌应该早发现、早诊断、早治疗。目前,在临床上乳腺钼靶摄影成像对乳腺癌的早期发现、早期诊断仍具有重要价值^[6]。乳腺钼靶摄影成像等影像学检查方法虽应用广泛,但其需要依靠特定的直接或间接征象方能对乳腺癌作出诊断。

微小 RNA(miRNA),一种长度大约为 19-25nt 非编码 RNA,可调控转录后的基因的表达。研究发现,miRNA 在肿瘤的发生和发展中,可起着抑癌基因或癌基因的作用^[7-8]。近来越来越多的研究^[9-11]也发现异常的 miRNA 表达可以启动肿瘤的细胞增殖、侵袭、迁移、转移扩散等发生发展过程。因此,miRNA 被认为是一种有前途的生物标志物,用于癌症发生发展的各个阶段的监测。

miRNA 可稳定存在于血清、血浆中,能够抵抗核糖核酸酶和 pH 值波动并且有较长的储存期和多个冷冻、解冻周期^[12]。本研究主要通过检测乳腺癌患者、乳腺良性肿瘤患者以及健康体检者血清 miRNA-222、miRNA-21 水平,探讨其在乳腺肿瘤尤其是乳腺癌诊疗中的临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 7 月—2019 年 12 月就诊于皖南医学院第一附属医院的 35 例首诊乳腺癌患者(按照国际抗癌协会分类标准:Ⅰ级 2 例,Ⅱ级 30 例,Ⅲ级 3 例;Ⅰ期 5 例,Ⅱ期 28 例,Ⅲ期 2 例; N_0 22 例, N_1 13 例)和 32 例乳腺良性肿瘤患者(纤维腺瘤 20 例,乳头状瘤 8 例,良性叶状瘤 4 例)。所有患者在采集标本前均未受到放疗、化疗等干预。同时,选取了本

院体检中心的 35 名健康体检者作为对照组。所有受试者均为女性,年龄 35~70 岁,平均(54.00±2.20)岁。各位受试者均提供了书面同意,且研究方案已获皖南医学院机构伦理审查委员会批准。乳腺肿瘤患者的诊断及分期均经本院病理学确诊,并进行了雌激素受体(estrogen receptor,ER)、孕激素受体(progesterone receptor,PR)、人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2,HER-2)等免疫组化检测。排除标准:①合并有肝肾功能不全者;②合并有其他肿瘤患者;③合并有造血系统异常及重症感染者;④依从性差或者有精神疾病患者。

1.2 实验的主要仪器与试剂 台式高速冷冻离心机和 RNA 浓度检测仪均为赛默飞世尔科技公司产品;逆转录仪采用的是美国 Labnet PCR 仪;荧光定量 PCR 仪为 ABI 7500 系统(Life Technology,美国)。血清/血浆 miRNA 提取分离试剂盒(版本号:DP171207,目录号:DP503)、miRNA cDNA 合成试剂盒(版本号:KR171206,目录号:KR211)及 miRNA 荧光定量 PCR 试剂盒(版本号:FP180328,目录号:FP411)均购自天根生化科技(北京)有限公司;miRNA-222 和 miRNA-21 以及内参 U6 的引物均由广州锐博生物科技有限公司合成。

1.3 实验方法

1.3.1 血清 miRNA 的提取和分离 miRNA 的分子量大,是一种非编码 RNA;加入氯仿使血清中的蛋白质变性,高速离心使水相和有机相快速分离,RNA 进入水相进而与蛋白质分离;无水乙醇可将 RNA 沉淀到吸附柱内,再经过多次特殊的漂洗、离心过程,杂质可被充分去除,最后用双蒸水将纯净的 RNA 从吸附柱中洗脱。

1.3.2 miRNA 的逆转录或 cDNA 的合成 根据试剂盒说明书严格配制 miRNA 的逆转录反应体系并设置逆转录仪的运行程序,然后进行逆转录。

1.3.3 RT-PCR 检测目的基因的相对表达水平

miRNA-222 上游引物是 5'-GTTCGTGGGAGCTA-CATCTGGC-3', 下游引物是 5'-GCAGGGTCCGAGGTATTC-3'; miRNA-21 上游引物是 5'-TGCGCTAGCTTATCAGACTGAT-3', 下游引物是 5'-CCAGTGCAGGGT CCGAGGTATT-3'; 内参 U6 上游引物是 5'-CTCGCTTCGGCAGCACACA-3', 下游引物是 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。将混匀的目的基因反应液和内参反应液各加入到 3 个 PCR 板孔中, 按试剂盒说明书上的 PCR 反应程序进行扩增。反应完毕后拷贝 PCR 仪的检测结果, 即目的基因 miRNA-222、miRNA-21 及内参基因 U6 的 Ct 值, 在软件 Excel 中运用 $2^{-(\Delta\Delta CT)}$ 法计算两种 miRNA 的相对表达量。

1.4 观察指标 ER、HER-2、PR 阳性阴性判定标准是采用免疫组织化学法(IHC)检测乳腺癌病灶组织中三种受体阴阳性, ER、PR 以细胞核可见棕黄色颗粒为阳性染色, 将 >1% 阳性细胞数判定为阳性表达; HER-2 以细胞膜可见棕黄色颗粒为阳性染色, 将 >10% 阳性细胞数判定为阳性表达。而淋巴结转移判定标准则依据手术后, 对腋窝的淋巴结进行病理学检查, 若确诊为乳腺癌或乳腺恶性肿瘤则为淋巴结转移。

1.5 统计学方法 运用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计处理。三组血清 miRNA-222、miRNA-21 表达水平的比较是计量资料, 数据不符合正态分布, 以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示, 采用非参数 K 个独立样本 Kruskal-Wallis H 检验, 两两比较采用 Mann-Whitney U 检验。将乳腺癌组和乳腺良性肿瘤组的血清 miRNA-222、miRNA-21 水平做 ROC 曲线分析。乳腺癌患者血清 miRNA-222、miRNA-21 在不同临床参数及免疫组化指标中表达的比较, 数据不符合正态分布, 以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示, 采用 2 个独立样本非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 miRNA-222、miRNA-21 相对表达量的比较 三组血清 miRNA-222、miRNA-21 相对表达量比较总体上差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 乳腺癌组、乳腺良性肿瘤组的 miRNA-222 相对表达量升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但是乳腺癌组的 miRNA-222 相对表达量和乳腺良性肿瘤组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组比较, 乳腺癌组的 miRNA-21 相对表达量升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 乳腺癌组 miRNA-21 表达量高于乳腺良性肿瘤组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 对照组的 miRNA-21 与乳腺良性肿瘤组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 三组血清中的 miRNA-222、miRNA-21 相对表达量的比较

组别	n	miRNA-222	miRNA-21
对照组	35	0.61(0.29~1.43)	0.58(0.23~1.53)
乳腺癌组	35	1.71(0.70~3.68) ^a	1.51(0.83~3.59) ^a
乳腺良性肿瘤组	32	2.29(0.91~3.84) ^b	1.18(0.37~1.95) ^c
χ^2		19.565	12.994
P		<0.001	0.002

注: ①表内计量资料数据以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示; ②与对照组比较, a: $P < 0.05$, b: $P < 0.001$; 与乳腺癌组比较, c: $P < 0.05$ 。

2.2 血清 miRNA-222、miRNA-21 检测对乳腺癌诊断的作用分析 将乳腺癌组和乳腺良性肿瘤组的血清 miRNA-222、miRNA-21 水平作 ROC 曲线分析, miRNA-21 的曲线下面积为 0.665 > 0.5, 而且 $P < 0.05$, 说明 miRNA-21 对于诊断乳腺恶性病变具有显著的意义, 最大约登指数为 0.295, 当临界值为 0.693, 敏感度为 85.71%, 特异度为 43.75%。miRNA-222 的曲线下面积为 0.465 < 0.5, 且 $P > 0.05$, 说明 miRNA-222 对于诊断乳腺恶性病变不具有统计学意义。见图 1、表 2。

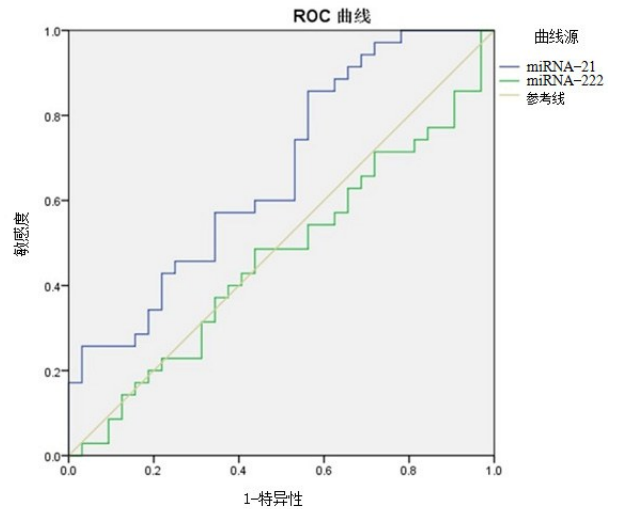


图 1 血清 miRNA-222、miRNA-21 诊断乳腺癌的 ROC 曲线

表 2 血清 miRNA-222、miRNA-21 诊断乳腺癌的 ROC 曲线下面积

检验结果变量	面积	标准误 ^a	渐进显著性 ^b	渐进 95% 置信区间	
				下限	上限
miRNA-21	0.665	0.066	0.020	0.535	0.795
miRNA-222	0.465	0.071	0.624	0.326	0.604

注: a 代表在非参数假定下; b 代表零假设; 实面积 = 0.5。

2.3 乳腺癌患者血清 miRNA-222、miRNA-21 在不同临床参数及免疫组化指标中的表达对比 有淋巴结转移的乳腺癌患者的 miRNA-222、miRNA-21 表达水

平高于无淋巴结转移乳腺癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。按照年龄、肿瘤直径、ER、PR、HER-2

分组比较乳腺癌患者的 miRNA-222、miRNA-21 表达水平,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 乳腺癌患者血清 miRNA-222、miRNA-21 在不同临床参数及免疫组化指标中的表达对比

项目	<i>n</i>	miRNA-222	<i>t</i>	<i>P</i>	miRNA-21	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄/岁			-0.567	0.571		-0.933	0.351
≤50	15	2.68(0.77~3.88)			1.93(0.89~4.10)		
>50	20	1.52(0.61~3.65)			1.29(0.72~3.42)		
肿瘤直径/cm			-1.093	0.275		-1.258	0.208
<2	19	1.63(0.57~3.56)			1.50(0.71~2.52)		
≥2	16	3.23(1.02~4.31)			1.97(1.01~4.30)		
淋巴结转移							
无(N_0)	22	1.27(0.51~3.50)	-2.185	0.029	1.24(0.68~2.48)	-2.117	0.034
有(N_1)	13	3.42(1.83~4.83)			2.52(1.12~5.12)		
ER			-1.182	0.237		-0.869	0.385
-	12	3.00(1.41~4.73)			1.98(0.93~4.13)		
+	23	1.21(0.61~3.65)			1.50(0.76~3.59)		
PR			-0.444	0.657		-0.367	0.707
-	13	2.91(0.80~4.19)			2.09(0.78~4.32)		
+	22	1.69(0.67~3.73)			1.45(0.86~2.87)		
HER-2			-1.668	0.095		-1.251	0.211
-	12	3.53(1.26~4.73)			2.46(0.90~4.80)		
+	23	1.33(0.59~3.48)			1.39(0.73~2.64)		

注:表内计量资料数据以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。

3 讨论

Esplugas R 等^[13]研究发现 miRNA-222 在乳腺癌患者放疗前的外周血中是过表达的。Chan M 等^[14]研究发现在乳腺癌患者肿瘤组织中有 20 种 miRNAs 的表达相对于正常组织是失调的,然而仅有 miRNA-21 等 7 种 miRNAs 的水平在患者肿瘤组织和血清中都是升高的,这表明 miRNAs 可能被选择性地释放到血清中。本文研究结果提示乳腺癌患者的血清 miRNA-222、miRNA-21 相对于正常人是过表达的。本研究结果还显示乳腺良恶性肿瘤患者组血清 miRNA-222 相对于对照组均是过表达的,但乳腺良、恶性肿瘤患者组之间的差异不显著;血清 miRNA-21 仅在乳腺癌患者组是过表达的,其水平在乳腺良性肿瘤患者组与对照组之间无明显差异。

为了评估血清 miRNA-222、miRNA-21 检测在乳腺癌诊断方面的效能,我们将乳腺癌组和乳腺良性肿瘤组的血清 miRNA-222、miRNA-21 水平作 ROC 曲线分析,结果提示血清 miRNA-21 作为诊断乳腺癌的指标,其 ROC 曲线下面积为 0.665, P 值为 0.020,且当血清 miRNA-21 的临界值为 0.693 时,其敏感度和特异性分别为 85.71%、43.75%,这说明血清 miRNA-21 可以作为乳腺癌监测的一个辅助诊断指标,具有一定的参考价值;而血清 miRNA-222 的 ROC 曲线下面积仅为 0.465, P 值 > 0.05 ,说明对早期乳腺癌的监测

缺乏价值。

近来研究表明^[15-19],miRNA-222、miRNA-21 可以促进乳腺肿瘤的生长并抑制细胞凋亡,还可以调控乳腺癌细胞的运动进而促进其迁移和侵袭。本研究按照有无淋巴结转移将乳腺癌患者的血清 miRNA 水平分为转移组和未转移组,经过统计分析得出:乳腺癌患者的淋巴结转移会影响其血清 miRNA-222 及 miRNA-21 的相对表达水平。这提示 miRNA-222 及 miRNA-21 可能参与介导乳腺癌细胞的淋巴结转移过程。

本研究结果揭示:miRNA-222、miRNA-21 在乳腺癌患者的血清中是过表达的,均明显高于正常人;血清 miRNA-21 具有较好的特异性,有望成为乳腺癌诊断的生物学标记物,而且乳腺癌患者血清 miRNA-222 及 miRNA-21 水平可能与淋巴结转移有关。所有相关研究结果表明 miRNA 可作为一种新型的生物学标记物,在针对肿瘤的增殖、侵袭、转移、耐药、复发等现象发生的研究中具有一定的应用价值和广泛的应用前景。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] 原瑞霞. 基于 GBD 大数据分析预测中国女性乳腺癌发病与死亡趋势的研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2018.
- [3] 罗海愉, 钟洁愉, 张屿森, 等. 临床病理及超声多参数评估

- 乳腺癌腋窝淋巴结转移的价值[J]. 中国超声医学杂志, 2018,34(7):590-593.
- [4] Fornetti J, Welm AL, Stewart SA. Understanding the bone in cancer metastasis[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(12): 2099-2113.
- [5] 中山医科大学病理教研室, 同济医科大学病理教研室. 外科病理学(上册)[M]. 2 版. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1999:493.
- [6] 黄杪, 苏丹柯, 赖少侣, 等. 乳腺钼靶摄影成像对乳腺癌的诊断价值[J]. 右江民族医学院学报, 2011, 33(4): 425-426.
- [7] Budhu A, Ji JF, Wang XW. The clinical potential of microRNAs[J]. *J Hematol Oncol*, 2010, 3:37.
- [8] He MY, Zhou WW, Li C, et al. MicroRNAs, DNA Damage Response, and Cancer Treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12):2087.
- [9] Mendell JT, Olson EN. MicroRNAs in stress signaling and human disease[J]. *Cell*, 2012, 148(6):1172-1187.
- [10] Wu YY, Li LJ. MicroRNAs and cancer-associated signal transduction pathways[J]. *Yi Chuan*, 2007, 29(12): 1419-1428.
- [11] Fu LL, Wen X, Bao JK, et al. MicroRNA-modulated autophagic signaling networks in cancer[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(5):733-736.
- [12] Sohel MH. Extracellular/circulating microRNAs: release mechanisms, functions and challenges[J]. *Achievem Life Sci*, 2016, 10(2):175-186.
- [13] Esplugas R, Arenas M, Noemi Serra, et al. Effect of radiotherapy on the expression of cardiovascular disease-related miRNA-146a,-155,-221 and-222 in blood of women with breast cancer[J]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0217443.
- [14] Chan M, Liaw CS, Ji SM, et al. Identification of circulating microRNA signatures for breast cancer detection[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(16):4477-4487.
- [15] Zong YY, Zhang YZ, Sun XC, et al. miR-221/222 promote tumor growth and suppress apoptosis by targeting lncRNA GAS5 in breast cancer[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1):BSR20181859.
- [16] Gorbatenko A, Søkilde R, Sorensen EE, et al. HER2 and p95HER2 differentially regulate miRNA expression in MCF-7 breast cancer cells and downregulate MYB proteins through miR-221/222 and miR-503[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):3352.
- [17] Ding JJ, Xu Z, Zhang YY, et al. Exosome-mediated miR-222 transferring: An insight into NF- κ B-mediated breast cancer metastasis[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 369(1): 129-138.
- [18] Mansoori B, Mohammadi A, Hashemzadeh S, et al. Urtica dioica extract suppresses miR-21 and metastasis-related genes in breast cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93:95-102.
- [19] Fang H, Xie JP, Zhang M, et al. miRNA-21 promotes proliferation and invasion of triple-negative breast cancer cells through targeting PTEN[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(3):953-961.

收稿日期:2020-05-29;修回日期:2020-06-30

(上接第 78 页)

- [5] Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study[J]. *Lancet*, 2006, 368(9540):1005-1011.
- [6] Bakir I, Casselman FP, Brugada P, et al. Current strategies in the surgical treatment of atrial fibrillation: review of the literature and Onze Lieve Vrouw Clinic's strategy[J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83(1):331-340.
- [7] Choudhary SK, Talwar S, Dubey B, et al. Mitral valve repair in a predominantly rheumatic population. Long-term results[J]. *Tex Heart Inst J*, 2001, 28(1):8-15.
- [8] Ozdemir AC, Emrehan B, Baltalarli A. Bileaflet versus posterior-leaflet-only preservation in mitral valve replacement[J]. *Tex Heart Inst J*, 2014, 41(2):165-169.
- [9] 何剑成, 邢朝阳, 郑涛, 等. 二尖瓣置换术中术后左心室后壁破裂的影响因素[J]. 郑州大学学报(医学版), 2019, 54(5):693-696.
- [10] Spencer FC. Surgical treatment of valvular heart disease. V. Prosthetic replacement of the mitral valve[J]. *Am Heart J*, 1968, 76(4):576-580.
- [11] 范明, 莫绪明, 陈俊, 等. 小儿二尖瓣关闭不全瓣膜成形术的临床疗效分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(6):513-517.
- [12] Maisano F, Alfieri O, Banai S, et al. The future of transcatheter mitral valve interventions: competitive or complementary role of repair vs. replacement? [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(26):1651-1659.
- [13] Guerrero M, Urena M, Himbert D, et al. 1-Year Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Replacement in Patients With Severe Mitral Annular Calcification[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(17):1841-1853.
- [14] 蔡国华, 孙振东, 刘石健, 等. 人工腱索置入的二尖瓣置换术 5 年效果分析[J]. 心肺血管病杂志, 2020, 39(4):424-427.
- [15] 陈妹花, 黄吁宁, 张秋元, 等. 超声心动图在评估二尖瓣机械瓣置换术后短期疗效的价值[J]. 医学影像学杂志, 2020, 30(7):1166-1168.
- [16] Scott D, Andrea B, Nascimento Bruno R, et al. Prevention and control of rheumatic heart disease: Overcoming core challenges in resource-poor environments[J]. *Ann Pediatr Cardiol*, 2018, 11(1):68-78.

收稿日期:2020-09-30;修回日期:2020-11-03