

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.012

论著·临床

基于循环 microRNAs 预测模型在子痫前期早期诊断中的应用

许琳, 王茹, 张忠霞, 黄素静, 罗书

基金项目: 海南省卫生计生行业科研项目(20A200264)

作者单位: 570311 海口, 海南医学院第二附属医院产科

通信作者: 罗书, E-mail: daleea@163.com

【摘要】 目的 探讨基于循环 microRNAs 预测模型在子痫前期早期诊断中的应用价值。方法 选择 2019 年 1 月—2021 年 6 月于海南医学院第二附属医院产科行产检并具有子痫前期危险因素(孕周 ≥ 20 周)246 例作为研究对象,根据妊娠期间是否诊断为子痫前期分为子痫组、非子痫组。检测 2 组孕妇循环 microRNAs 含量、外周血可溶性血管内皮生长因子受体 1(sFlt-1)、胎盘生长因子(PIGF)及子宫动脉搏动指数(UTPI),比较 2 组患者临床资料。通过 Logistic 回归分析影响子痫前期发生的相关因素,使用列线图构建基于循环 microRNAs 含量的预测模型并验证可行性。受试者工作特征曲线(ROC)分析预测模型与 sFlt-1/PIGF 对子痫前期的预测效能。**结果** 孕妇 246 例发生子痫前期 71 例。子痫组子痫家族史、高血压、肾脏疾病、24 h 尿蛋白 ≥ 0.3 g 占比及平均动脉压(MAP)显著高于非子痫组,PLT 及 Alb 低于非子痫组 [$\chi^2(U)/P = 10.894 / < 0.001$ 、13.518 / < 0.001、8.573 / 0.003、28.612 / < 0.001、3.510 / < 0.001、4.371 / < 0.001、7.039 / < 0.001]。子痫组患者 miR-16、miR-21、miR-31、miR-495 水平低于非子痫组,而 miR-136、miR-494 水平高于非子痫组 ($U/P = 3.999 / < 0.001$ 、7.614 / < 0.001、10.239 / < 0.001、2.709 / 0.007、2.492 / 0.013、3.719 / < 0.001)。子痫组患者 UTPI 及外周血 sFlt-1、sFlt-1/PIGF 水平显著高于非子痫组,而 PIGF 显著低于非子痫组 ($U/P = 5.114 / < 0.001$ 、2.359 / 0.025、5.805 / < 0.001、2.104 / 0.039)。Logistic 回归分析显示,PLT 高、Alb 高、miR-21 高及 miR-31 高是影响子痫前期发生的独立保护因素 [$OR(95\% CI) = 0.964(0.938 \sim 0.991)$ 、0.782(0.673 ~ 0.908)、0.384(0.215 ~ 0.685)、0.199(0.097 ~ 0.409)],而 24 h 尿蛋白 ≥ 0.3 g、UTPI 高、sFlt-1/PIGF 高则是影响子痫前期发生的独立危险因素 [$OR(95\% CI) = 14.821(3.794 \sim 24.593)$ 、35.601(1.291 ~ 981.401)、2.391(1.431 ~ 3.998)];根据上述影响因素构建的列线图模型预测子痫前期的 C-index 为 0.947(95% CI 0.902 ~ 0.979),一致性及区分性均良好。ROC 曲线分析显示,列线图模型的预测效能高于 sFlt-1/PIGF ($Z = 6.504, P < 0.001$),敏感度、特异度均显著高于 sFlt-1/PIGF ($\chi^2/P = 20.218 / < 0.001$ 、14.464 / < 0.001)。**结论** 基于 miR-21 及 miR-31 构建的列线图模型对子痫前期具有较好的预测价值。

【关键词】 子痫前期;微小 RNA;列线图;预测模型;诊断价值**【中图分类号】** R714.24⁺6**【文献标识码】** A

Application of circulating microRNAs prediction model in early diagnosis of preeclampsia Xu Lin, Wang Ru, Zhang Zhongxia, Huang Sujing, Luo Shu. Department of Obstetrics, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Hainan Province, Haikou 570311, China

Corresponding author: Luo Shu, E-mail: daleea@163.com

Funding program: Hainan Health and Family Planning Industry Scientific Research Project (20A200264)

【Abstract】 Objective To explore the application value of circulating microRNAs prediction model in the early diagnosis of preeclampsia. **Methods** 246 pregnant women (gestational age ≥ 20 weeks) who underwent prenatal examination in the Obstetrics Department of the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College from January 2019 to June 2021 and had pre-eclampsia risk factors were selected as the study subjects. They were divided into eclampsia group and non-eclampsia group according to whether they were diagnosed with pre-eclampsia during pregnancy. The content of circulating microRNAs, soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sFlt-1), placental growth factor (PIGF) and uterine artery pulsation index (UTPI) in pregnant women of the two groups were detected, and the clinical data of the two groups were compared. Logistic regression analysis was used to analyze the relevant factors affecting the occurrence of preeclampsia,

and nomograms were used to build a prediction model based on the content of circulating microRNAs and verify the feasibility. The predictive efficacy of the receiver operating characteristic curve (ROC) analysis prediction model and sFlt-1/PIGF for preeclampsia. **Results** Pre-eclampsia occurred in 71 of 246 pregnant women. The family history of eclampsia, hypertension, kidney disease, proportion of 24-hour urine protein ≥ 0.3 g and mean arterial pressure (MAP) in the eclampsia group were higher than those in the non-eclampsia group, and PLT and Alb were lower than those in the non-eclampsia group [$\chi^2(U)/P=10.894/<0.001, 13.518/<0.001, 8.573/0.003, 28.612/<0.001, 3.510/<0.001, 4.371/<0.001, 7.039/<0.001$]. The levels of miR-16, miR-21, miR-31 and miR-495 in patients with eclampsia were lower than those in non-eclampsia group, while the levels of miR-136 and miR-494 were higher than those in non-eclampsia group ($U/P=3.999/<0.001, 7.614/<0.001, 10.239/<0.001, 2.709/0.007, 2.492/0.013, 3.719/<0.001$). UTPI, sFlt-1, sFlt-1/PIGF levels in patients with eclampsia were significantly higher than those in non-eclampsia patients, while PIGF levels were significantly lower than those in non-eclampsia patients ($U/P=5.114/<0.001, 2.359/0.025, 5.805/<0.001, 2.104/0.039$). Logistic regression analysis showed that high PLT, high Alb, high miR-21 and high miR-31 were independent protective factors affecting the occurrence of preeclampsia [$OR(95\% CI)=0.964(0.938-0.991), 0.782(0.673-0.908), 0.384(0.215-0.685), 0.199(0.097-0.409)$], while 24h urine protein ≥ 0.3 g, high UTPI, high sFlt-1/PIGF were independent risk factors affecting the occurrence of preeclampsia [$OR(95\% CI)=14.821(3.794-24.593), 35.601(1.291-981.401), 2.391(1.431-3.998)$]. The C-index of pre-eclampsia predicted by the nomogram model based on the above influencing factors was 0.947 (95% CI 0.902-0.979), with good consistency and differentiation. ROC curve analysis showed that the predictive efficacy of nomogram model was higher than that of sFlt-1/PIGF ($Z=6.504, P<0.001$), and the sensitivity and specificity were higher than that of sFlt-1/PIGF ($\chi^2/P=20.218/<0.001, 14.464/<0.001$).

Conclusion The nomogram model based on miR-21 and miR-31 has a good predictive value for preeclampsia.

[Key words] Preeclampsia; MicroRNAs; Nomogram; Prediction model; Diagnosis

子痫一直以来是影响孕妇及胎儿的重要疾病,其对于整个孕期会造成严重的影响,甚至影响胎儿发育,最终导致不良妊娠结局的发生^[1]。研究结果显示,在子痫前期明确诊断并采取相应治疗措施能显著改善妊娠结局,但由于子痫发病机制尚不完全清楚,故目前对于子痫的早期诊断一直以来是产科临床研究的热门方向^[2-3]。国内外研究证实,循环微小 RNA (microRNAs) 与子痫前期关系密切^[4-6]。基于此,分析多个循环 microRNAs 与子痫前期的相关性,并建立预测模型,旨在为子痫前期的预测提供新方向,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2019 年 1 月—2021 年 6 月于海南医学院第二附属医院产科行产检并具有子痫前期危险因素孕妇(孕周 ≥ 20 周) 246 例作为研究对象。经过 6 个月随访后,246 例孕妇中确诊子痫前期 71 例(28.86%),并根据子痫前期确诊情况分为子痫组 71 例和非子痫组 175 例。子痫组子痫家族史、高血压、肾脏疾病、24 h 尿蛋白 ≥ 0.3 g 占比及 MAP 高于非子痫组,PLT、Alb 低于非子痫组(P 均 < 0.01),2 组其他资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(HN20190103027),孕妇及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①子痫前期诊断标准:参照“妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)”中对于子痫前期的诊断标准,妊娠期间达到此标准则确

诊子痫前期^[7]。②符合子痫前期危险因素中至少 1 项,包括既往子痫前期史或子痫前期家族史、高血压遗传因素等;年龄 ≥ 35 岁;妊娠前 BMI ≥ 28 kg/m²;高血压病、肾脏疾病、糖尿病;初次妊娠、妊娠间隔时间 ≥ 10 年;收缩压 ≥ 130 mmHg 或舒张压 ≥ 80 mmHg(首次产前检查时、妊娠早期或妊娠任何时期检查时);妊娠早期尿蛋白定量 ≥ 0.3 g/24 h 或持续存在随机尿蛋白阳性)。③孕周 ≥ 20 周。(2) 排除标准:①产前检查记录不完整;②伴有除子痫外的其他妊娠疾病;③既往恶性肿瘤疾病史;④自身免疫性疾病史或家族史。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 qRT-PCR 检测外周血 microRNAs 水平: 入组后取清晨孕妇空腹肘静脉血 2 ml,提取总 RNA 后使用美国 ABI 公司提供 Step-One Plus Detection 将总 RNA 通过 PCR 法反向转录到 cDNA,而后再将 cDNA、qRT-PCR 引物(见表 2)及相关酶组成 qRT-PCR 反应体系后加入 real-time PCR 分析仪中,反应过程:预变性 95℃ 30 s、变性 95℃ 5 s、退火 60℃ 44 s,总共进行 40 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法,以 U6 为内参,计算 miR-16、miR-21、miR-31、miR-136、miR-494 及 miR-495 表达量。

1.3.2 sFlt-1 及 PIGF 检测: 抽取孕妇外周静脉血 2 ml,采用瑞士罗氏公司生产的 Roche cobas E 610 型免疫分析仪,通过电化学发光免疫分析法检测外周血 sFlt-1、PIGF 水平,并计算 sFlt-1/PIGF 值。

表 1 子痫组与非子痫组临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between eclampsia group and non eclampsia group

项 目	非子痫组(n = 175)	子痫组(n = 71)	U/χ^2 值	P 值	
年龄(岁)*	30(27,33)	29(25,33)	1.201	0.231	
BMI(kg/m ²)*	28.12(26.11,30.01)	28.89(26.69,30.84)	1.632	0.103	
孕周(周)*	26(23,31)	25(21,32)	0.674	0.851	
吸烟史[例(%)]	19(10.86)	6(8.45)	0.321	0.571	
饮酒史[例(%)]	5(2.86)	2(2.82)	0.164	0.684	
子痫家族史[例(%)]	4(2.29)	9(12.68)	10.894	0.001	
MAP(mmHg)*	99.84(86.63,111.41)	110.07(93.51,128.94)	3.510	<0.001	
基础疾病[例(%)]	高血压	6(3.43)	12(16.90)	13.518	<0.001
	肾脏疾病	2(1.14)	6(8.45)	8.573	0.003
	糖尿病	13(7.43)	9(12.68)	1.708	0.191
孕产情况[例(%)]	初产妇	73(41.71)	23(32.39)	1.843	0.174
	经产妇	102(58.29)	48(67.61)		
PLT($\times 10^9/L$)*	186.81(166.99,209.37)	166.72(142.25,190.67)	4.371	<0.001	
ALT(U/L)*	24.37(7.94, 38.54)	26.02(12.48, 48.29)	1.106	0.341	
Alb(g/L)*	35.31(32.19, 37.35)	29.87(23.88, 33.61)	7.039	<0.001	
SCr($\mu\text{mol/L}$)*	57.01(36.98, 69.34)	60.93(38.81, 82.14)	1.634	0.102	
24 h 尿蛋白 ≥ 0.3 g[例(%)]	9(5.14)	21(29.58)	28.612	<0.001	

注: * 为 $M(Q_1, Q_3)$

表 2 实时定量 PCR 引物序列

Tab. 2 Real time quantitative PCR primer sequence

基因	分类	序列
miR-16	F	5'-CGCGCTAGCAGCAGCTAAAT-3'
	R	5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'
miR-21	F	5'-TGTCGGGTAGCTTATCAGACTGATG-3'
	R	5'-CATCAGTCTGATAAGCTACCCGACA-3'
miR-31	F	5'-TGTCATGAGAGCTCAGCA-3'
	R	5'-TCGTACAGCATGTCGAATGCC-3'
miR-136	F	5'-ACACTCCAGCTGGACTCCATTTGTTTTG-3'
	R	5'-CTCAACTGGTGTCTGGAGTCCGCAATTCAGTTGATGCCATCAT-3'
miR-494	F	5'-ACACTCCAGCTGGGTGAAACATACACGG-3'
	R	5'-CTCAACTGGTGTCTGGAGTCCGCAATTCAGTTGAGGAGTTTC-3'
miR-495	F	5'-ACACTCCAGCTGGGAAACAAACATGGTG-3'
	R	5'-CTCAACTGGTGTCTGGAGTCCGCAATTCAGTTGAGGAGTTTC-3'
U6	F	5'-CTCGCTTCGGCAGCAC-3'
	R	5'-AAGCCTTCACGAATTTGCGT-3'

1.3.3 子宫动脉搏动指数(uterine artery pulsatility index, UTPI)检测:使用汕头市超声仪器研究所有限公司生产的 CTS-5000C 型实时三维超声诊断仪测量所有孕妇双侧 UTPI,再取双侧平均值作为 UTPI。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;非正态分布计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Manne Whitney U 检验;采用 Logistic 回归分析影响子痫前期发生的因素;使用 R 软件包($\times 64$ for Windows, 3.6.1)建立发生子痫前期的列线图预测模型,应

用一致性指数(C-index)评估模型预测性能,并进行 Bootstrap 外部验证,绘制校正曲线,并通过内部验证该模型的信度及效度;通过建立 ROC 曲线比较预测模型与 sFlt-1/PlGF 对子痫前期的预测效能,二者差异比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组循环 microRNAs 水平比较 子痫组患者 miR-16、miR-21、miR-31、miR-495 水平低于非子痫组,miR-136、miR-494 水平高于非子痫组(P 均 < 0.05),见表 3。

2.2 2 组 UTPI 及外周血 sFlt-1、PlGF 水平比较 子痫组患者 UTPI 及外周血 sFlt-1、sFlt-1/PlGF 显著高于非子痫组,而 PlGF 则显著低于非子痫组(P 均 < 0.05),见表 4。

2.3 影响子痫前期的多因素 Logistic 回归分析 以子痫前期为因变量,以上述结果中 $P < 0.05$ 的指标为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,PLT 高、Alb 高、miR-21 高及 miR-31 高是影响子痫前期发生的独立保护因素,而 24 h 尿蛋白 ≥ 0.3 g、UTPI 高、sFlt-1/PlGF 高是影响子痫前期发生的独立危险因素($P < 0.05$),见表 5。

2.4 基于循环 microRNAs 水平对子痫前期预测模型的构建及验证 根据多因素 Logistic 回归分析结果,应用训练集子痫前期发生的数据建立子痫前期的列线图预测模型,列线图模型预测子痫前期的 C-index 为 0.947(95% CI 0.902 ~ 0.979),区分度良好,见图 1;经

表 3 子痫组与非子痫组循环 microRNAs 水平比较 [M(Q₁, Q₃)]

Tab. 3 Comparison of circulating microRNAs levels between eclampsia group and non eclampsia group

组别	例数	miR-16	miR-21	miR-31	miR-136	miR-494	miR-495
非子痫组	175	1.68(1.21,2.12)	3.82(2.13,5.09)	4.12(2.73,6.20)	1.41(0.93,1.93)	1.07(0.79,1.41)	9.23(7.85,10.93)
子痫组	71	1.26(0.95,1.73)	1.71(1.15,2.34)	1.06(0.42,1.58)	1.67(1.19,2.24)	1.38(0.98,1.77)	8.23(6.39,10.34)
U 值		3.999	7.614	10.239	2.492	3.719	2.709
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.013	<0.001	0.007

表 4 子痫组与非子痫组 UTPI 及外周血 sFlt-1、PlGF 水平比较 [M(Q₁, Q₃)]

Tab. 4 Comparison of UTPI, sFlt-1 and PlGF levels in peripheral blood between eclampsia group and non eclampsia group

组别	例数	UTPI	sFlt-1 (μg/L)	PlGF (μg/L)	sFlt-1/PlGF
非子痫组	175	0.69(0.62,0.79)	29.53(3.42,39.59)	3.98(1.58,6.23)	8.71(7.61, 9.72)
子痫组	71	0.87(0.69,1.03)	35.74(5.24,47.83)	3.09(0.97,5.84)	10.71(8.91,11.84)
U 值		5.114	2.359	2.104	5.805
P 值		<0.001	0.025	0.039	<0.001

表 5 影响子痫前期的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 5 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting preeclampsia

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
常量	10.534	4.052	6.757	0.009	37572.589	—
PLT 高	-0.037	0.014	6.901	0.009	0.964	0.938 ~ 0.991
Alb 高	-0.246	0.076	10.451	0.001	0.782	0.673 ~ 0.908
24 h 尿蛋白 ≥ 0.3 g	2.696	1.102	5.981	0.014	14.821	3.794 ~ 24.593
UTPI 高	3.572	1.692	4.457	0.035	35.601	1.291 ~ 981.401
sFlt-1/PlGF 高	0.872	0.262	11.056	0.001	2.391	1.431 ~ 3.998
miR-21 高	-0.958	0.295	10.512	0.001	0.384	0.215 ~ 0.685
miR-31 高	-1.612	0.366	19.354	<0.001	0.199	0.097 ~ 0.409

Bootstrap 自抽样方法对验证集进行外部验证,活动校正曲线,校正曲线显示列线图模型预测可能性绝对误差为 0.009,一致性良好,见图 2。

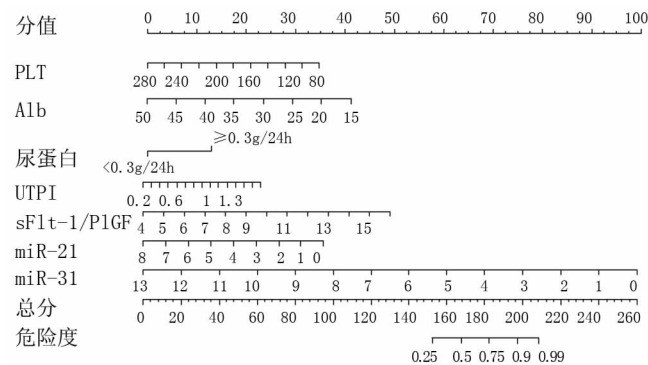


图 1 影响子痫前期发生的列线图

Fig. 1 Nomogram of influence on the occurrence of preeclampsia

2.5 基于循环 microRNAs 预测模型与 sFlt-1/PlGF 对子痫前期的预测效能比较 ROC 曲线结果显示,基于循环 microRNAs 水平预测模型(AUC = 0.991, 95% CI 0.984 ~ 0.999)、sFlt-1/PlGF(AUC = 0.736, 95% CI 0.660 ~ 0.812)对子痫前期均具有一定的预测价值

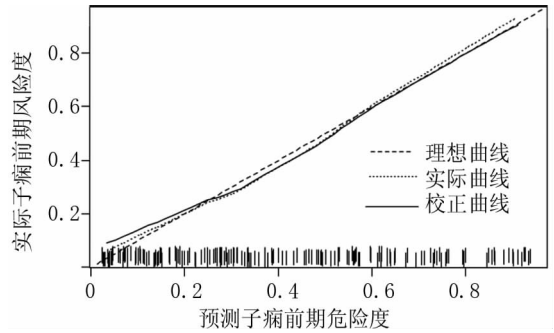


图 2 子痫前期发生的校正曲线

Fig. 2 Correction curve of preeclampsia

(P < 0.001), 预测效能高于 sFlt-1/PlGF, 差异具有统计学意义(Z = 6.504, P < 0.001), 见图 3。预测模型敏感度、特异度均显著高于 sFlt-1/PlGF, 差异具有统计学意义(χ² = 20.218、14.464, P < 0.001), 见表 6。

3 讨论

子痫前期的筛查一直以来是产科临床工作中的重点,近年来已将普通产检中预测子痫的高危因素进行了归纳总结,同时提出了对于高危产妇需要更精确的筛查指标来确诊子痫的研究方向^[8]。在“妊娠期高血

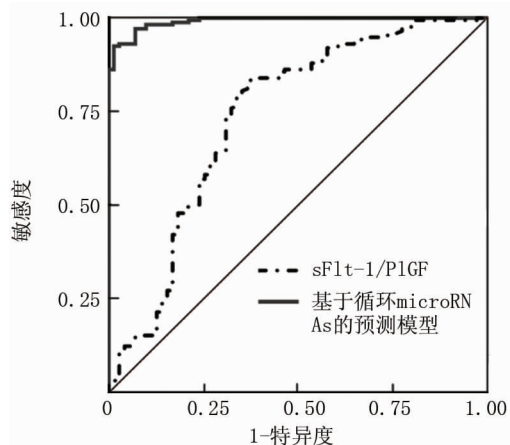


图 3 基于循环 microRNAs 预测模型与 sFlt-1/PlGF 对子痫前期预测的 ROC 曲线

Fig. 3 ROC curve for prediction of preeclampsia based on cyclic microRNAs prediction model and sFlt-1/PlGF

表 6 预测模型与 sFlt-1/PlGF 对子痫前期的预测价值比较

Tab. 6 Comparison of the predictive value of prediction model and sFlt-1/PlGF for preeclampsia

项 目	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
预测模型	≥0.163	0.991	0.984 ~ 0.999	0.843	0.994	0.837
sFlt-1/PlGF	≥10.205	0.736	0.660 ~ 0.812	0.568	0.848	0.416

压疾病诊治指南(2020 年版)”中对于目前临床上常用的 sFlt-1/PlGF 指标数据进行了总结,并说明了此指标在诊断敏感度上还存在较大的提升空间^[9]。

本次研究在以往研究的基础上对产妇首先进行了高危因素的筛查,目的在于提升检验的针对性,同时还能减少部分低危产妇进行精确筛查的成本。在 2 组产妇一般资料比较中,子痫组高血压病史及肾脏疾病病史患者占比较高,这一点在以往研究中已经得到了证实,该研究均指出高血压及肾脏病史产妇产子痫前期发生率显著高于普通患者^[10-11]。

本研究重点在于通过对子痫前期患者的精确实验室检查指标进行比较,从而得到更准确的诊断模型。本研究中所提出的 PLT、Alb、24 h 尿蛋白 ≥0.3 g 占比及 MAP 与子痫前期的相关性已经在既往研究中指出^[12-13]。通过 Logistic 回归分析筛选结果将 PLT、Alb、24 h 尿蛋白 ≥0.3 g 占比、MAP 排除独立影响因素指标,充分说明了上述指标特异性较差^[14]。而纳入独立影响因素的指标中主要的作用机制如下:子痫前期由于血流压力较大,导致妊娠所致的滋养细胞无法有效的侵袭子宫动脉,从而影响子宫—胎盘循环,使其仍处

于高阻低排状态,最终影响子宫动脉的血流动力学指标,子宫动脉搏动指数则是子宫动脉血流动力学的重要指标^[15];子痫前期患者由于胎盘功能异常会使 sFlt-1 大量激活,导致 sFlt-1/PlGF 失衡从而导致子宫血管生成障碍进而影响胎盘功能,形成恶性循环导致胎儿情况恶化^[16]。

microRNAs 是一类内源性的非编码小分子 RNA,已有大量研究显示,其广泛参与到人体正常生理活动及病理改变中,是人体正常运转的重要因素,也是多种疾病发生的重要诱因。虽然本次纳入研究的 microRNAs 在 2 组之间的比较有明显差异,但通过 Logistic 分析筛选独立影响因素后结果显示,miR-16、miR-136、miR-494、miR-495 均被排除了独立影响因素,通过对比以往研究发现,miR-136、miR-494 及 miR-495 与子痫相关在国外研究中提出较多,可能由于种族、地域、生活方式等差异,导致了上述 3 组 microRNAs 在本研究样本中与子痫的相关性低于其他指标^[17]。而在 Dong 等^[18]的研究中也提出,在子痫前期孕妇中,miR-16 表达与正常孕妇相关性低于 miR-21、miR-31,本研究结果与之类似。二者参与机制如下:(1) miR-21 在血管内皮细胞中通过增加 eNOS 磷酸化及 NO 的表达从而达到防止血管内皮细胞凋亡的作用,而子痫患者 miR-21 低表达则会导致血管内皮损伤加重^[19];(2) miR-31 可以通过降低抑制缺氧诱导因子(FIH1)表达,从而导致 VEGF 的上调和促进血管的生成,子痫前期患者由于 miR-31 表达被抑制,从而导致 FIH1 高表达抑制血管内皮细胞生成,引起血管损伤^[20]。基于 miR-21 及 miR-31 的列线图模型预测子痫前期的结果显示,该模型对于子痫前期具有较好的预测作用,其预测敏感度及特异度均显著高于 sFlt-1/PlGF,再次说明基于 miR-21 及 miR-31 的列线图模型对于子痫前期具有较好的预测价值。

本研究为单中心小样本量研究,对于民族、地域等因素考虑不足,部分指标与子痫前期之间的关系是基于既往研究中推测所得,缺少基础研究进一步证实。但这并不影响本研究得出的基于 miR-21 及 miR-31 的列线图模型对于子痫前期预测的价值,今后需进一步完善相关基础研究,深入探讨 microRNAs 与子痫前期之间的具体关系,并从中获得对于子痫前期预测及治疗更有意义的指标。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

许琳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王茹:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;张忠震:实施研究过程,资

料搜集整理, 论文修改; 黄素静: 进行统计学分析; 罗书: 课题设计, 论文撰写

参考文献

- [1] 杨孜. 子痫前期从疾病提升认识到综合征如何再前行——谈亚分类亚分型理论与实践及基础与临床研究之路[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35 (1): 41-47. DOI: 10. 19538/j. fk2019010110.
Yang Z. How to advance from disease promotion to syndrome progression in preeclampsia——Discussion on the theory and practice of subclassification and the way of basic and clinical research[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2019, 35 (1): 41-47. DOI: 10. 19538/j. fk2019010110.
- [2] Rana S, Lemoine E, Granger JP, et al. Preeclampsia: Pathophysiology, challenges, and perspectives [J]. Circ Res, 2019, 124 (7): 1094-1112. DOI: 10. 1161/CIRCRESAHA. 118. 313276.
- [3] Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations; JACC state-of-the-art review [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76 (14): 1690-1702. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2020. 08. 014.
- [4] Ali A, Hadlich F, Abbas MW, et al. MicroRNA-mRNA networks in pregnancy complications: A comprehensive downstream analysis of potential biomarkers[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (5): 2313. DOI: 10. 3390/ijms22052313.
- [5] Addo KA, Palakodety N, Hartwell HJ, et al. Placental microRNAs: Responders to environmental chemicals and mediators of pathophysiology of the human placenta[J]. Toxicol Rep, 2020, 7: 1046-1056. DOI: 10. 1016/j. toxrep. 2020. 08. 002.
- [6] Srinivasan S, Treacy R, Herrero T, et al. Discovery and verification of extracellular miRNA biomarkers for non-invasive prediction of preeclampsia in asymptomatic women[J]. Cell Rep Med, 2020, 1 (2): 100013. DOI: 10. 1016/j. xcrm. 2020. 100013.
- [7] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015) [J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50 (10): 721-728. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-567x. 2015. 10. 001.
Chinese Medical Association Obstetrics and Gynecology Branch Gestational Hypertension Diseases Group. Guidelines for the diagnosis and treatment of pregnancy-induced hypertension (2015) [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015, 50 (10): 721-728. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-567x. 2015. 10. 001.
- [8] Ukah UV, De Silva DA, Payne B, et al. Prediction of adverse maternal outcomes from pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review [J]. Pregnancy Hypertens, 2018, 11: 115-123. DOI: 10. 1016/j. preghy. 2017. 11. 006.
- [9] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020) [J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55 (4): 227-238. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112141-20200114-00039.
Chinese Medical Association Obstetrics and Gynecology Branch Gestational Hypertension Disorders Group. Guidelines for the diagnosis and treatment of pregnancy-induced hypertension (2020) [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2020, 55 (4): 227-238. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112141-20200114-00039.
- [10] Salazar MR, Espeche WG, Leiva Sisniegues CE, et al. Nocturnal hypertension in high-risk mid-pregnancies predict the development of preeclampsia/eclampsia [J]. J Hypertens, 2019, 37 (1): 182-186. DOI: 10. 1097/HJH. 0000000000001848.
- [11] Kristensen JH, Basit S, Wohlfahrt J, et al. Pre-eclampsia and risk of later kidney disease: nationwide cohort study [J]. BMJ, 2019, 365: 11516. DOI: 10. 1136/bmj. 11516.
- [12] Meher S, Duley L, Hunter K, et al. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis [J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 216 (2): 121-128, e2. DOI: 10. 1016/j. ajog. 2016. 10. 016.
- [13] 史峻梅, 杨孜, 李凤秋, 等. 血清白蛋白水平预警子痫前期发病的初步研究 [J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55 (1): 29-35. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-567X. 2020. 01. 006.
Shi JM, Yang Z, Li FQ, et al. Preliminary study on serum albumin levels for early warning of preeclampsia [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2020, 55 (1): 29-35. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-567X. 2020. 01. 006.
- [14] 向兰花, 钟敏, 温牡丹, 等. 孕早中期血清激活素 A、内皮因子联合子宫动脉多普勒搏动指数对子痫前期的预测价值 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34 (12): 2733-2735. DOI: 10. 7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2019. 12. 23.
Xiang LH, Zhong M, Wen MD, et al. Predictive value of serum activin A, endoglin and uterine artery Doppler pulsatility index combined with uterine artery Doppler pulsatility index in the first and second trimesters of pregnancy [J]. China Maternal and Child Health, 2019, 34 (12): 2733-2735. DOI: 10. 7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2019. 12. 23.
- [15] Townsend R, Khalil A, Premakumar Y, et al. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019, 54 (1): 16-27. DOI: 10. 1002/uog. 20117.
- [16] Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, et al. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods [J]. J Cell Physiol, 2019, 234 (5): 5451-5465. DOI: 10. 1002/jcp. 27486.
- [17] Motawi TMK, Sabry D, Maurice NW, et al. Role of mesenchymal stem cells exosomes derived microRNAs; miR-136, miR-494 and miR-495 in pre-eclampsia diagnosis and evaluation [J]. Arch Biochem Biophys, 2018, 659 (1): 13-21. DOI: 10. 1016/j. abb. 2018. 09. 023.
- [18] Dong K, Zhang X, Ma L, et al. Downregulations of circulating miR-31 and miR-21 are associated with preeclampsia [J]. Pregnancy Hypertens, 2019, 17 (1): 59-63. DOI: 10. 1016/j. preghy. 2019. 05. 013.
- [19] Penalzoza E, Soto-Carrasco G, Krause BJ. MiR-21-5p directly contributes to regulating eNOS expression in human artery endothelial cells under normoxia and hypoxia [J]. Biochem Pharmacol, 2020, 182 (1): 114288. DOI: 10. 1016/j. bcp. 2020. 114288.
- [20] Dong X, Zhang Y, Chen X, et al. Long noncoding RNA LINC00511 regulates the proliferation, apoptosis, invasion and autophagy of trophoblast cells to mediate pre-eclampsia progression through modulating the miR-31-5p/homeobox protein A7 axis [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2020, 46 (8): 1298-1309. DOI: 10. 1111/jog. 14344.