

MiR-206、TGF- β 1 和 Smad3 在妊娠期高血压疾病患者胎盘组织中的表达及意义

吴亚男,郝媛媛,安泓润

(河北中石油中心医院产科,河北 廊坊 065000)

[摘要]目的 探讨妊娠期高血压疾病患者胎盘组织微小 RNA-206(miR-206)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、Sma 和 Mad 相关蛋白 3(Smad3)的表达情况及临床意义。方法 选取 2020 年 6 月至 2023 年 1 月于河北中石油中心医院就诊的 60 例妊娠期高血压患者(妊娠期高血压组)、60 例子痫前期患者(子痫前期组)、60 例妊娠晚期健康孕妇(对照组)为研究对象。采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)法检测 miR-206、TGF- β 1 和 Smad3 的 mRNA 水平,采用免疫组化法检测胎盘组织中 TGF- β 1 和 Smad3 蛋白表达;采用 Pearson 相关分析妊娠期高血压疾病患者胎盘组织 miR-206、TGF- β 1 mRNA 和 Smad3 mRNA 水平与临床资料的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析产后胎盘组织 miR-206、TGF- β 1 mRNA 和 Smad3 mRNA 水平对妊娠期高血压疾病孕妇病情的评估价值。结果 对照组、妊娠期高血压组、子痫前期组的舒张压、收缩压、24h 尿蛋白、TGF- β 1 mRNA、Smad3 mRNA、TGF- β 1 蛋白表达阳性率、Smad3 蛋白表达阳性率均依次升高,清蛋白、新生儿体重、胎盘重量、miR-206 均依次降低,差异有统计学意义(F/χ^2 值介于 39.400~834.610 之间, $P<0.05$);妊娠期高血压疾病患者胎盘组织 miR-206 与收缩压、舒张压、24h 尿蛋白负相关,与清蛋白、新生儿体重、胎盘重量正相关(r 值介于-0.514~0.507 之间, $P<0.05$);TGF- β 1 mRNA、Smad3 mRNA 与清蛋白、新生儿体重、胎盘重量负相关,与收缩压、舒张压、24 h 尿蛋白正相关(r 值介于-0.512~0.519 之间, $P<0.05$);胎盘组织 miR-206、TGF- β 1 mRNA 和 Smad3 mRNA 水平单独及联合评估妊娠期高血压疾病孕妇病情的曲线下面积(AUC)分别为 0.781、0.840、0.837、0.951。结论 miR-206 在妊娠期高血压疾病患者胎盘组织中低表达,TGF- β 1 和 Smad3 高表达,三者可能共同参与妊娠期高血压疾病进展。

[关键词]妊娠期高血压疾病;胎盘组织;微小 RNA-206;转化生长因子 β 1;Sma 和 Mad 相关蛋白 3

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.09.003

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)09-0014-07

Expression and significance of miR-206, TGF- β 1 and Smad3 in placental tissue of patients with hypertensive disorders of pregnancy

WU Yanan, HAO Yuanyuan, AN Hongrun

(Department of Obstetrics, Hebei Petro China Central Hospital, Hebei Langfang 065000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the expression and clinical significance of microRNA-206 (miR-206), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and Sma-and Mad-related protein 3 (Smad3) in placental tissue of patients with hypertensive disorders of pregnancy. **Methods** A total of 60 patients with gestational hypertension (gestational hypertension group), 60 patients with preeclampsia (preeclampsia group), and 60 healthy pregnant women in late pregnancy (control group) who were treated at Hebei Petro China Central Hospital from June 2020 to January 2023 were selected as the study subjects. Real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the mRNA levels of miR-206, TGF- β 1 and Smad3, and immunohistochemistry was used to detect the protein expressions of TGF- β 1 and Smad3 in placental tissues. Pearson correlation was applied to analysis the correlation between the levels of miR-206, TGF- β 1 mRNA and Smad3 mRNA levels in placental tissues and clinical data in patients with hypertensive disorders of pregnancy. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to analyze the value of postpartum placental tissue miR-206, TGF- β 1 mRNA and Smad3 mRNA levels in assessing the condition of pregnant women with hypertensive disorders of pregnancy. **Results** The diastolic blood pressure, systolic blood pressure, 24-hour urine protein, TGF- β 1 mRNA, Smad3 mRNA, positive expression rate of TGF- β 1 protein, and positive expression rate of Smad3 protein in the control group, gestational hypertension group, and preeclampsia group increased in turn, while albumin, neonatal weight, placental weight, and miR-206

[收稿日期]2023-10-17

[基金项目]廊坊市科技支撑计划项目(2022013125)

[作者简介]吴亚男(1981—),女,副主任医师,主要从事高危妊娠、产前筛查研究。

decreased sequentially, with significant differences ($F/\chi^2 = 39.400-834.610, P < 0.05$). In patients with gestational hypertension, miR-206 in placental tissue was negatively correlated with systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and 24 h urine protein, and positively correlated with albumin, neonatal weight, and placental weight ($r = -0.514-0.507, P < 0.05$). TGF- $\beta 1$ mRNA and Smad3 mRNA were negatively correlated with albumin, neonatal weight and placental weight, and were positively correlated with systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and 24 h urine protein ($r = -0.512-0.519, P < 0.05$). The AUC of miR-206, TGF- $\beta 1$ mRNA and Smad3 mRNA levels in placental tissue for alone and in combination evaluating the condition of pregnant women with hypertensive disorders were 0.781, 0.840, 0.837 and 0.951, respectively. **Conclusion** MiR-206 is lowly expressed in placental tissues of patients with hypertensive disorders, while TGF- $\beta 1$ and Smad3 are highly expressed. The three may be involved in the progression of hypertensive disorders.

[Key words] hypertensive disorders of pregnancy; placental tissues; micro RNA-206; transforming growth factor $\beta 1$; Sma-and Mad-related protein 3

妊娠期高血压疾病是妊娠后期常见的一种妊娠并发症,其发病机制尚未明确^[1]。妊娠期高血压疾病患者可从妊娠期高血压进展为子痫前期,极易增加妊娠不良结局的发生风险,甚至可导致母婴死亡^[2-3]。寻找妊娠期高血压疾病进展相关的生物因子,进而深入探讨妊娠期高血压疾病的发生机制,是目前产科医师急需解决的重要问题。Yousefzadeh 等^[4]研究表明,微小 RNA-206(microRNA-206, miR-206)参与子痫前期的调节过程及三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)分解代谢过程。而既往研究显示,miR-206 与转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)/Sma 和 Mad 相关蛋白 3(Sma-and Mad-related protein 3, Smad3)信号通路间存在密切联系,miR-206 可通过调控 TGF- $\beta 1$ /Smad3 信号通路影响卫星细胞的增殖和分化,进而对抗骨骼肌萎缩^[5]。然而妊娠期高血压疾病患者胎盘组织中 miR-206、TGF- $\beta 1$ 和 Smad3 的表达情况仍待进一步验证。因此,本研究通过检测健康孕妇、妊娠期高血压患者、子痫前期患者产后胎盘组织中 miR-206、TGF- $\beta 1$ 和 Smad3 的表达情况,探讨三者与疾病进展的相关性,旨在为进一步研究妊娠期高血压疾病的生物机制提供生物标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 6 月至 2023 年 1 月于河北中石油中心医院治疗的 120 例妊娠期高血压疾病患者作为研究对象,其中妊娠期高血压患者(妊娠期高血压组)60 例和子痫前期患者(子痫前期组)60 例,同期

匹配 60 例妊娠晚期的健康孕妇作为对照组。收集患者一般资料,包括年龄、孕前体质质量指数(body mass index, BMI)、孕周、孕次、产次、肌酐、血小板计数、舒张压、收缩压、清蛋白、24h 尿蛋白、新生儿体重、胎盘重量。

纳入标准:①妊娠期高血压疾病的诊断均依据 2019 年专家共识^[6];②患者资料完整,患者本人知情同意并签署知情同意书;③均为单胎妊娠;④健康孕妇无妊娠期并发症,且最终分娩健康胎儿。排除标准:①出现宫内死胎或胎儿染色体检测异常;②妊娠期间存在饮酒、吸烟等不良生活习惯,或依从性较差者;③患者妊娠期间合并其他妊娠内科合并症或有营养不良、产前感染等病理状况者;④有甲状腺功能亢进、肺结核等急慢性病史或心、肝、肾等严重脏器功能障碍;⑤合并传染性疾病孕妇。

1.2 仪器与试剂

RNA 提取试剂盒购自上海瓦兰生物科技有限公司(货号:K1101)。紫外分光光度计购自美国赛默飞世尔科技(型号:NanoDrop 2000)。反转录试剂盒购自北京康瑞纳生物科技有限公司(货号:R3564)。

1.3 研究方法

1.3.1 样品采集及保存

胎儿娩出后采集新鲜胎盘,无菌操作取胎盘组织各 200mg 左右分别用于免疫组织化学和实时荧光定量 PCR(quantitative real-time PCR, qRT-PCR)检测,避开钙化、出血及梗死区,放入冷冻管(经焦碳酸二乙酯处理)中, -80°C 保存待测。

1.3.2 miR-206、TGF- $\beta 1$ 和 Smad3 半定量检测

采用 RNA 提取试剂盒提取胎盘组织总 RNA,

总 RNA 经紫外分光光度计检测后取吸光度(A260/280)比值在 1.8~2.1 间的标本用于后续实验,反转录试剂盒反转录得模板 cDNA。采用 qRT-PCR 法检测 miR-206、TGF- β 1 和 Smad3 的 mRNA 水平。反应条件:95℃,5min;95℃,30s,58℃,30s,72℃,30s,循环 40 次。反应体系:上下游引物(10 μ mol/L)

各 0.4 μ L,模板 cDNA(50ng/ μ L)1 μ L,qPCR SYBR® Green Master Mix 5 μ L,ddH₂O 3.2 μ L。各样品设 3 个重复孔,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算胎盘组织 miR-206、TGF- β 1 和 Smad3 相对表达量,软件设计引物后交由上海生工生物工程有限公司合成,序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列
Table 1 qRT PCR primer sequences

基因	上游引物 5'-3'	下游引物 5'-3'
miR-206	CTGCTGCCTGAGGGATGGT	ACTGAGCTCAGGTGAGGAGGTG
U6	GCCTAGCTACTCACTGGTAT	TAGAGGTCTAGGCAGTACGG
TGF- β 1	CAGGGTACAGCTCCTGAGTC	CTGAGTCATGACCGTACA
Smad3	ACGAAGTACCTGACGCGT	AGACTACATGACTCACCCTCT
GAPDH	CCTACTGAGGCAGGTCCTAGT	CGTATACAGAGCGAGCTCGTC

1.3.3 TGF- β 1 和 Smad3 蛋白表达检测

采用免疫组织化学法检测胎盘组织中 TGF- β 1 和 Smad3 蛋白表达,依照试剂盒说明书进行免疫组化染色,其中 PBS 缓冲液替代一抗作为阴性对照。每张切片取 10 个视野,每个视野观察 200 个细胞。免疫组化结果判定:结果由两名经验丰富的病理医师共同阅片判定,最终结果评估采用 Adams 等于 1999 年制定的半定量评分,依据染色强度及阳性细胞所占比例进行综合判定,阳性细胞比例:<1%为 0 分、1%~10%为 1 分、11%~50%记为 2 分、51%~80%记为 3 分、>80%为 4 分。染色强度:无着色记为 0 分、浅黄色记为 1 分、棕黄色记为 2 分、棕褐色记为 3 分。两项乘积<2 分则为阴性表达,两项乘积 $\geq$ 2 分则为阳性表达。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件分析数据。计数资料用例数(n)和百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,三组间比较行单因素方差分析检验,进一步组间两两比较行 SNK-q 检验;采用 Pearson 相关性分析检验妊娠期高血压疾病患者胎盘组织 miR-206、TGF- β 1 mRNA 和 Smad3 mRNA 水平与临床资料的相关性;采用受试者工作特征(receiver operator characteristic,ROC)曲线分析产后胎盘组织 miR-206、TGF- β 1 mRNA

和 Smad3 mRNA 水平对妊娠期高血压疾病孕妇病情的评估价值,采用 Z 检验进行曲线下面积(area under the curve,AUC)比较。 $P < 0.05$ 表示为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较

各组年龄、孕前 BMI、孕周、孕次、产次、肌酐、血小板计数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组、妊娠期高血压组、子痫前期组的舒张压、收缩压、24h 尿蛋白均依次升高,清蛋白、新生儿体重、胎盘重量均依次降低,差异有统计学意义(F 值介于 44.096~834.610 之间, $P < 0.05$),见表 2。

2.2 各组胎盘组织 miR-206、TGF- β 1 和 Smad3 半定量检测结果比较

对照组、妊娠期高血压组、子痫前期组胎盘组织 TGF- β 1 mRNA、Smad3 mRNA 均依次升高,miR-206 依次降低,差异有统计学意义(F 值介于 80.929~111.880 之间, $P < 0.05$),见表 3。

2.3 各组胎盘组织 TGF- β 1、Smad3 免疫组化检测结果比较

对照组、妊娠期高血压组、子痫前期组胎盘组织 TGF- β 1 蛋白表达阳性率、Smad3 蛋白表达阳性率均依次升高,差异有统计学意义(χ^2 值分别为 39.400、54.180, $P < 0.05$),见表 4 和图 1。

表 2 三组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of general data among three groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(n=60)	妊娠期高血压组(n=60)	子痫前期组(n=60)	F	P
年龄(岁)	28.89±3.04	29.04±3.15	28.92±3.10	0.039	0.961
孕前 BMI(kg/m ²)	22.64±2.71	22.25±2.92	22.39±2.76	0.299	0.742
孕周(周)	37.54±2.21	37.62±2.38	37.50±2.34	0.042	0.959
孕次(次)	2.24±0.48	2.26±0.51	2.21±0.62	0.130	0.878
产次(次)	2.16±0.45	2.20±0.48	2.19±0.47	0.119	0.888
收缩压(mmHg)	119.72±10.64	136.35±15.41 ^a	150.75±16.37 ^{ab}	70.158	<0.001
舒张压(mmHg)	76.42±6.91	89.08±7.96 ^a	95.68±7.42 ^{ab}	103.773	<0.001
24h 尿蛋白(g)	0.08±0.01	1.10±0.31 ^a	4.65±1.07 ^{ab}	834.610	<0.001
肌酐(g/L)	52.19±6.79	52.61±6.52	52.81±7.08	0.130	0.878
血小板计数($\times 10^9/L$)	220.42±63.19	219.78±68.51	216.98±72.45	0.043	0.958
清蛋白(g/L)	29.94±2.01	27.05±2.04 ^a	24.10±2.09 ^{ab}	122.103	<0.001
新生儿体重(kg)	3.68±0.30	3.40±0.27 ^a	3.02±0.25 ^{ab}	87.631	<0.001
胎盘重量(kg)	0.73±0.07	0.68±0.05 ^a	0.64±0.03 ^{ab}	44.096	<0.001

注:^a与对照组比较差异有统计学意义;^b与妊娠期高血压组比较差异有统计学意义。

表 3 三组胎盘组织 miR-206、TGF- β 1 和 Smad3 半定量检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of semi-quantitative detection results of miR-206, TGF- β 1 and Smad3 in placenta tissues among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	miR-206/U6	TGF- β 1/GAPDH	Smad3/GAPDH
对照组	60	1.02±0.22	1.01±0.21	1.02±0.23
妊娠期高血压组	60	0.71±0.19 ^a	1.48±0.36 ^a	1.44±0.32 ^a
子痫前期组	60	0.50±0.16 ^{ab}	1.84±0.46 ^{ab}	1.90±0.45 ^{ab}
F		111.880	80.929	97.462
P		<0.001	<0.001	<0.001

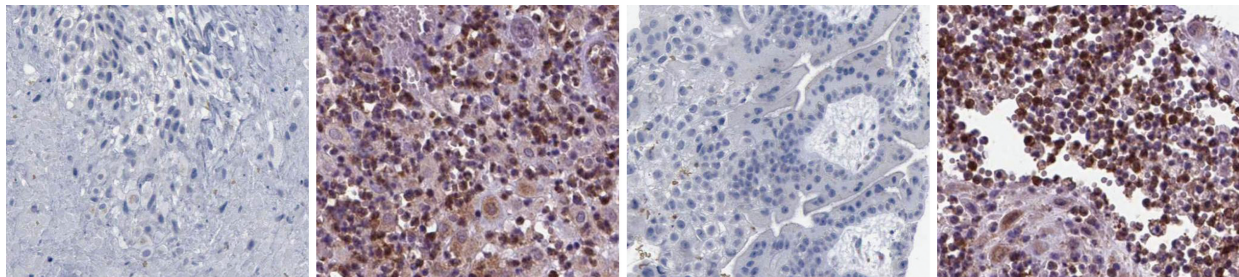
注:^a与对照组比较差异有统计学意义;^b与妊娠期高血压组比较差异有统计学意义。

表 4 三组胎盘组织 TGF- β 1、Smad3 免疫组化检测结果比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of immunohistochemical results of TGF- β 1 and Smad3 in placenta tissues among three groups [n(%)]

组别	例数	TGF- β 1 蛋白表达阳性率	Smad3 蛋白表达阳性率
对照组	60	9(15.00)	6(10.00)
妊娠期高血压组	60	25(41.67) ^a	28(46.67) ^a
子痫前期组	60	43(71.67) ^{ab}	46(76.67) ^{ab}
χ^2		39.400	54.180
P		<0.001	<0.001

注:^a与对照组比较差异有统计学意义;^b与妊娠期高血压组比较差异有统计学意义。



注:A 为 TGF-β1 蛋白阴性表达;B 为 TGF-β1 蛋白阳性表达;C 为 Smad3 蛋白阴性表达;D 为 Smad3 蛋白阳性表达;免疫组织化学,×400。

图 1 子病前期患者胎盘组织中 TGF-β1、Smad3 蛋白表达

Fig.1 Expression of TGF-β1 and Smad3 proteins in placental tissue of patients with preeclampsia

2.4 妊娠期高血压疾病患者胎盘组织 miR-206、TGF-β1 mRNA 和 Smad3 mRNA 水平与临床资料的相关性

Pearson 相关分析结果显示,妊娠期高血压疾病患者胎盘组织 miR-206 与收缩压、舒张压、24 h 尿蛋

白负相关,与清蛋白、新生儿体重、胎盘重量正相关(r 值介于 $-0.514\sim0.507$ 之间, $P<0.05$);TGF-β1 mRNA、Smad3 mRNA 与清蛋白、新生儿体重、胎盘重量负相关,与收缩压、舒张压、24 h 尿蛋白正相关(r 值介于 $-0.512\sim0.519$ 之间, $P<0.05$),见表 5。

表 5 妊娠期高血压疾病患者胎盘组织 miR-206、TGF-β1 mRNA 和 Smad3 mRNA 水平与临床资料的相关性

Table 5 Correlation between the levels of miR-206,TGF-β1 mRNA and Smad3 mRNA in placenta tissue and clinical data in patients with hypertensive disorders of pregnancy

项目	miR-206		TGF-β1 mRNA		Smad3 mRNA	
	r	P	r	P	r	P
收缩压	-0.492	<0.001	0.503	<0.001	0.498	<0.001
舒张压	-0.509	<0.001	0.510	<0.001	0.487	<0.001
24h 尿蛋白	-0.514	<0.001	0.519	<0.001	0.486	<0.001
清蛋白	0.486	<0.001	-0.494	<0.001	-0.504	<0.001
新生儿体重	0.494	<0.001	-0.509	<0.001	-0.510	<0.001
胎盘重量	0.507	<0.001	-0.512	<0.001	-0.509	<0.001

2.5 产后胎盘组织 miR-206、TGF-β1 mRNA 和 Smad3 mRNA 水平对妊娠期高血压疾病孕妇病情的评估价值

以产后胎盘组织 miR-206、TGF-β1 mRNA 和 Smad3 mRNA 水平单独检测值及联合预测概率值为检验变量,以是否发生妊娠期高血压疾病为状态

变量绘制 ROC 曲线,结果显示,胎盘组织 miR-206、TGF-β1 mRNA 和 Smad3 mRNA 水平单独及联合评估妊娠期高血压疾病孕妇病情的 AUC 分别为 0.781、0.840、0.837、0.951,三者联合评估 AUC 高于单独评估 AUC,差异有统计学意义(Z 值分别为 3.830、2.788、2.863, $P<0.05$),见表 6、图 2。

表 6 产后胎盘组织 miR-206、TGF-β1 mRNA 和 Smad3 mRNA 水平对妊娠期高血压孕妇病情的评估价值比较

Table 6 Comparison of the evaluation value of postpartum placental tissue miR-206,TGF-β1 mRNA and Smad3 mRNA levels in pregnant women with gestational hypertension

指标	AUC	95%CI	敏感度(%)	特异性(%)	截断值
miR-206	0.781	0.700~0.862	75.02	71.72	0.87
TGF-β1 mRNA	0.840	0.769~0.911	61.74	95.00	1.31
Smad3 mRNA	0.837	0.767~0.906	86.74	66.73	1.23
联合	0.951	0.916~0.985	90.01	86.72	—

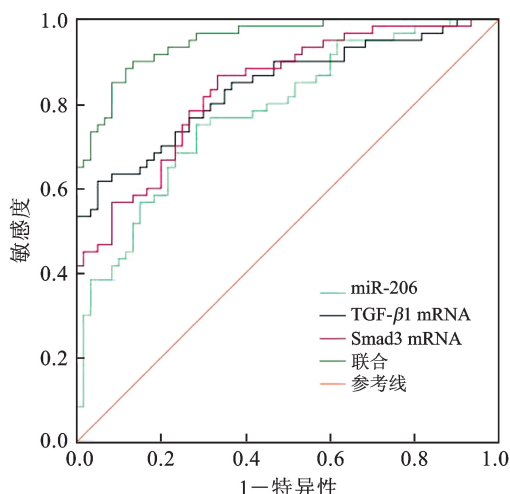


图 2 产后胎盘组织 miR-206、TGF- β 1 mRNA 和 Smad3 mRNA 水平评估妊娠期高血压疾病孕妇病情的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve of postpartum placental tissue miR-206, TGF- β 1 mRNA and Smad3 mRNA levels in evaluating the condition of pregnant women with hypertensive disorders of pregnancy

3 讨论

3.1 妊娠期高血压疾病发病特点及机制

妊娠期高血压疾病作为临床一种常见妊娠期疾病,主要分为四类:妊娠期高血压、子痫前期、慢性高血压和慢性高血压并发子痫前期^[7-8]。妊娠期高血压疾病通常在妊娠 20 周之后发病,主要特征为内皮细胞损伤、全身小血管痉挛、局部缺血^[9-10]。子痫前期症状与母体高血压、肾功能不全伴蛋白尿、内皮功能障碍、滋养细胞浸润不良和胎儿结局异常等均存在密切联系^[11]。目前研究显示,胎盘浅着床导致的胎盘组织局部缺血缺氧是子痫前期疾病进展的公认机制^[12-14]。

3.2 妊娠期高血压疾病患者 miR-206、TGF- β 1 和 Smad3 表达趋势及生物机制

临床若能通过相关指标及时诊断妊娠期高血压疾病并评估其疾病进展,则有利于在孕妇妊娠早期进行有效预防和逆转。张丽等^[15]研究结果显示, TGF- β 1、血管内皮生长因子、糖基化终末产物与妊娠期高血压疾病严重程度相关。Qi 等^[16]发现, miR-146a、Smad3 在严重子痫前期中分别低表达和高表达,其表达异常可通过影响滋养层细胞增殖、凋亡等参与疾病进展。以上研究均可通过相关指标评估患者疾病进展,然而妊娠期高血压疾病是一种受多因素影响的复杂疾病,其指标变化可能不具有特异性,需在临床中探索更多有效指标对其预防和治疗进行指导。

既往研究中, miR-142-3p 可通过调控 TGF- β 1/Smad3 信号通路抑制滋养细胞的侵袭和迁移,从而在人类胚胎发育中发挥重要作用,而滋养细胞浸润不足可造成子宫螺旋小动脉重铸仅限于蜕膜段,从而导致胎盘缺血缺氧和浅着床,引发子痫前期的一系列病理生理改变^[17]。本研究结果显示,子痫前期患者胎盘组织中 TGF- β 1 和 Smad3 表达水平显著高于妊娠期高血压患者和健康孕妇, miR-206 显著低于妊娠期高血压患者和健康孕妇,与龚宝兰等^[18]和陈亚玲等^[19]研究结果基本一致。基于既往研究推测本研究结果中 TGF- β 1 和 Smad3 在妊娠期高血压疾病进展中可能发挥促进作用, miR-206 可能发挥抑制作用,分析认为 miR-206 病理性降低可能影响 TGF- β 1/Smad3 信号通路相关因子及 TGF- β 1 和 Smad3 蛋白表达水平,进而造成滋养层细胞分化及侵袭能力下降,侵入子宫螺旋动脉和子宫蜕膜的能力减弱,造成内皮细胞损伤和胎盘血管功能异常,推动子痫前期疾病进展。此外, Awobajo 等^[20]研究显示, TGF- β 1 的异常表达,可促发血管内皮细胞氧化应激,导致组织损伤。基于上述研究推测本研究中 miR-206、TGF- β 1 和 Smad3 亦可能通过相关作用增加血管内皮细胞炎症损伤和氧化应激,而胎盘血管抵抗炎症作用减弱,进一步加剧血管内皮损伤,引发子痫前期等妊娠期高血压疾病。但上述结论均为本研究依据 miR-206、TGF- β 1、Smad3 在既往研究中的生理作用而做出的推测,其具体生物机制仍需进一步探讨。

3.3 miR-206、TGF- β 1 和 Smad3 在妊娠期高血压疾病中的临床评估价值

本研究中 miR-206、TGF- β 1、Smad3 与收缩压、舒张压、尿蛋白等指标呈显著相关性,提示 miR-206、TGF- β 1 和 Smad3 表达异常可能进一步影响患者血压水平,使其血压控制不佳,推测 miR-206 表达越低, TGF- β 1 和 Smad3 表达越高,动脉血管的压力越大,使得胎盘组织缺血缺氧更加严重。本研究 ROC 曲线结果进一步显示,产后胎盘组织中 miR-206、TGF- β 1 和 Smad3 三者联合后可有效评估妊娠期高血压疾病进展,联合评估的 AUC 可达 0.951。进一步反映 miR-206、TGF- β 1 和 Smad3 可能与妊娠期高血压疾病进展有关,当 miR-206 低于 0.87、TGF- β 1 高于 1.31、Smad3 高于 1.23 时,患者病情进展的风险较高,可为今后妊娠期高血压疾病的临床

诊治提供参考。

综上,miR-206在妊娠期高血压疾病患者的胎盘组织中呈低表达,TGF- β 1和Smad3高表达,推测三者可能通过相互作用参与妊娠期高血压疾病进展,均有望作为妊娠期高血压疾病进展的生物指标,具有重要的临床价值。然而本研究并未对生物机制进行探究,其涉及的相关信号通路将在今后进一步深入探讨。

[参考文献]

- [1]Pop V J M, Boekhorst M G B M, Deneer R, et al. Psychological distress during pregnancy and the development of pregnancy-induced hypertension: a prospective study[J]. *Psychosom Med*, 2022, 84(4): 446-456.
- [2]Chen B, Zhang M, He Y, et al. The association between caffeine exposure during pregnancy and risk of gestational hypertension/preeclampsia: a meta-analysis and systematical review[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2022, 48(12): 3045-3055.
- [3]Magee L A, Brown M A, Hall D R, et al. The 2021 international society for the study of hypertension in pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2022, 27: 148-169.
- [4]Yousefzadeh Y, Soltani-Zangbar M S, Kalafi L, et al. Evaluation of CD39, CD73, HIF-1 α , and their related miRNAs expression in decidua of preeclampsia cases compared to healthy pregnant women[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(11): 10183-10193.
- [5]Huang Q K, Qiao H Y, FU M H, et al. MiR-206 Attenuates denervation-induced skeletal muscle atrophy in rats through regulation of satellite cell differentiation via TGF- β 1, Smad3, and HDAC4 signaling [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 1161-1170.
- [6]中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组, 中华医学会心血管病学分会高血压学组. 妊娠期高血压疾病血压管理专家共识(2019)[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(3): 195-204.
- [7]Ju D H, Lee H, Ha S J. The presence of hypertension during pregnancy determines the future risk of metabolic syndrome: an observational study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(42): e31272.
- [8]戴鑫伟, 朱利平, 汪云. 子痫前期和慢性高血压并发子痫前期的临床特点及母儿结局[J]. *中国妇幼健康研究*, 2022, 33(9): 64-69.
- [9]Gupta S, Petras L, Tufail M U, et al. Hypertension in pregnancy: what we now know[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2023, 32(2): 153-164.
- [10]Yang P Y, Tsai Y L, Chang Y J, et al. Comparisons of urine protein-to-creatinine ratios and their dynamic change patterns during labor at term between normal pregnant women and women with pregnancy induced hypertension[J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(9): 1473-1481.
- [11]Mary S, Small H, Herse F, et al. Preexisting hypertension and pregnancy-induced hypertension reveal molecular differences in placental proteome in rodents[J]. *Physiol Genomics*, 2021, 53(6): 259-268.
- [12]Wang Y, Li B, Zhao Y. Inflammation in preeclampsia: genetic biomarkers, mechanisms, and therapeutic strategies[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 883404.
- [13]Li L, Li X, Zhu Y, et al. Human trophoblast cell-derived extracellular vesicles facilitate preeclampsia by transmitting miR-1273d, miR-4492, and miR-4417 to target HLA-G[J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(9): 2685-2696.
- [14]Shu C, Xu P, Han J, et al. Upregulation of circRNA hsa_circ_0008726 in pre-eclampsia inhibits trophoblast migration, invasion, and EMT by regulating miR-345-3p/RYP axis[J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(10): 2829-2841.
- [15]张丽, 彭静, 金璟, 等. 妊娠期高血压疾病孕妇血清和胎盘组织中血管内皮生长因子, 糖基化终末产物, 转化生长因子- β 1表达及其与病情严重程度相关性研究[J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(8): 953-956, 960.
- [16]Qi Y, Cui S, Liu L, et al. Expression and role of miR-146a and SMAD4 in placental tissue of pregnant women with preeclampsia[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2022, 48(8): 2151-2161.
- [17]Liu E, Liu Z, Zhou Y, et al. MicroRNA-142-3p inhibits trophoblast cell migration and invasion by disrupting the TGF- β 1/Smad3 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 3775-3782.
- [18]龚宝兰, 黄光荣, 王任晓, 等. 妊娠期高血压患者胎盘TGF- β 1及Smad的表达及意义[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 22: 10070-10073.
- [19]陈亚玲, 贺全勤, 徐霞, 等. miR-206, HLA-G以及GATA-3在妊娠期高血压患者血清和胎盘组织中的表达及意义[J]. *广东医学*, 2019, 40(18): 2623-2628.
- [20]Awobajo F O, Samuel T A, Morakinyo A O, et al. Aberrant effect of genistein on placenta development expressed through alteration in transforming growth factor- β 1 and alkaline phosphatase across the maternal serum, the placenta and the amniotic fluid[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23(10): 1301-1306.

[专业责任编辑:李春芳]

[中文编辑:郭乐倩;英文编辑:牛惠]