

血清 miR-184、miR-513c-5p 表达与复发性流产相关性研究及临床意义

王纪元¹, 郭战坤², 张雪³, 杨欣⁴, 李静³, 索青霞¹, 边冰溪³

(1.保定市妇幼保健院妇科, 河北 保定 071000; 2.保定市第三中心医院妇产科, 河北 保定 071000;
3.保定市妇幼保健院产科, 河北 保定 071000; 4.保定市第一中心医院生殖医学科, 河北 保定 071000)

[摘要]目的 研究血清微小 RNA-184(miR-184)、微小 RNA-513c-5p(miR-513c-5p)表达与复发性流产(RSA)相关性及其临床意义。方法 选取2019年3月至2022年7月我院收治的67例RSA患者(RSA组)及67例正常早孕女性(对照组),比较两组、RSA组血清miR-184、miR-513c-5p表达,将RSA组根据妊娠结局分为再次流产与未再次流产亚组,比较两亚组血清miR-184、miR-513c-5p表达。依次运用Pearson、受试者工作特征(ROC)曲线、临床决策分析曲线(DCA)、比值比(OR)进行相关性、预测效能、临床效用、危险度分析。结果 RSA组妊娠前、后血清miR-184、miR-513c-5p均高于对照组,且RSA组妊娠后高于妊娠前($P<0.05$);RSA组再次流产患者妊娠后血清miR-184、miR-513c-5p高于未再次流产患者($P<0.05$)。RSA组妊娠前、后血清miR-184均与miR-513c-5p呈显著正相关($r=0.800, 0.750, P<0.001$);血清miR-184+miR-513c-5p表达预测RSA再发流产的ROC曲线下面积(AUC)为0.901,高于单独的血清miR-184、miR-513c-5p($Z=3.892, 3.411, P<0.05$)。采用该预测方案进行预测和干预,具有良好的临床效用。妊娠后血清miR-184高表达RSA患者再发流产的风险是低表达患者的7.407倍,血清miR-513c-5p高表达RSA患者再发流产的风险是低表达患者的18.125倍($P<0.05$)。结论 血清miR-184、miR-513c-5p的高表达与RSA及其再妊娠结局有关,联合检测两者可为再妊娠结局的预测提供一定参考,从而指导做出进一步的决策与治疗。

[关键词]miR-184; miR-513c-5p; 复发性流产; 相关性; 临床意义

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.07.016

[中图分类号]R73

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)07-0096-06

Correlation study and clinical significance of serum miR-184 and miR-513c-5p expressions with recurrent spontaneous abortion

WANG Jiyuan¹, GUO Zhankun², ZHANG Xue³, YANG Xin⁴, LI Jing³, SUO Qingxia¹, BIAN Bingxi³

(1. Department of Gynecology, Baoding Maternal and Child Health Hospital, Hebei Baoding 071000, China;

2. Department of Gynecology and Obstetrics, Baoding Third Central Hospital, Hebei Baoding 071000, China;

3. Department of Obstetrics, Baoding Maternal and Child Health Hospital, Hebei Baoding 071000, China;

4. Department of Reproductive Medicine, Baoding NO.1 Central Hospital, Hebei Baoding 071000, China)

[Abstract] **Objective** To study the correlation and clinical significance of serum microRNA-184 (miR-184) and microRNA-513c-5p (miR-513c-5p) expression with recurrent spontaneous abortion (RSA). **Methods** We selected 67 RSA patients (RSA group) and 67 normal early pregnancy women (control group) treated in our hospital from March 2019 to July 2022. The serum expression of miR-184 and miR-513c-5p was compared between the two groups and within the RSA group. The RSA group was divided into two subgroups based on pregnancy outcomes: recurrent abortion and no recurrent abortion. Serum miR-184 and miR-513c-5p expression was compared between two subgroups. Pearson correlation, receiver operating characteristic (ROC) curve, clinical decision analysis (DCA), and odds ratio (OR) were used for correlation, predictive performance, clinical utility, and risk analysis. **Results** Serum miR-184 and miR-513c-5p levels in the RSA group before and after pregnancy were higher than those in the control group, and post-pregnancy levels were higher than pre-pregnancy levels in the RSA group ($P<0.05$). Post-pregnancy serum miR-184 and miR-513c-5p levels were higher in recurrent abortion patients than in non-recurrent abortion patients within the RSA group ($P<0.05$). Pre- and post-pregnancy serum miR-184 levels were significantly positively correlated with miR-513c-5p levels in the RSA group ($r=0.800, 0.750, P<0.001$). The area under the ROC curve (AUC) for predicting recurrent abortion in RSA patients using

[收稿日期]2022-11-21

[作者简介]王纪元(1984—),女,硕士研究生,副主任医师,主要从事妇科肿瘤、子宫内膜异位症、复发性流产的临床研究。

combined serum miR-184 and miR-513c-5p expression was 0.901, higher than that using either serum miR-184 or miR-513c-5p alone ($Z=3.892, 3.411, P<0.05$). This predictive scheme showed good clinical utility for prediction and intervention. The risk of recurrent abortion in RSA patients with high post-pregnancy serum miR-184 expression was 7.407 times higher, and with high serum miR-513c-5p expression was 18.125 times higher than in patients with low expression ($P<0.05$). **Conclusion** High expression of serum miR-184 and miR-513c-5p is related to RSA and its subsequent pregnancy outcomes. Combined detection of these markers can provide a reference for predicting subsequent pregnancy outcomes, guiding further decision-making and treatment.

[Key words] miR-184; miR-513c-5p; recurrent spontaneous abortion; correlation; clinical significance

临床上自然流产发生率为 15%~25%, 其中复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 患者约占 1%, 曾有 >3 次连续自然流产史的患者再次妊娠后胚胎丢失率高达 40%, 给患者及家庭带来严重的身心伤害, 故对其机制进行研究意义重大^[1-2]。微小 RNA 约包含 22 个核苷酸, 可靶向信使的 3' 未翻译区域, 形成 RNA 诱导沉默复合物, 调控靶基因的表达, 在发育、分化等多种生物学过程中发挥重要作用, 近年来研究表明, 多种微小 RNA 均与 RSA 有关^[3-5]。微小 RNA-184 (microRNA-184, miR-184)、微小 RNA-513c-5p (microRNA-513c-5p, miR-513c-5p) 均为微小 RNA 家族成员, 其中 miR-184 在自然流产胚胎组织中呈高表达, 可通过靶向 WIG1 基因促进滋养层细胞凋亡, 进而诱发自然流产^[6]; miR-513c-5p 定位于人 X 染色体, 可靶向血管内皮生长因子调控新生血管的形成, 而新生血管形成是胚胎植入、胎盘正常发育、子宫螺旋动脉伸入子宫内膜等的必要条件, 因此可能与 RSA 有关^[7]。本研究探讨血清 miR-184、miR-513c-5p 表达与 RSA 相关性及其临床意义, 为深入了解 RSA 机制、防治 RSA 等提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

纳入标准: ①符合 RSA 诊断标准^[8]; ②能配合研究与随访; ③签署知情同意书; ④妊娠前 1 年内, 均参加医院免费孕检项目, 成功受孕。排除标准: ①伴卵巢癌等肿瘤; ②患危及生命的急危重症、急性出血类疾病; ③夫妇至少一方存在染色体结构异常; ④子宫先天性畸形、宫腔粘连、子宫黏膜下肌瘤等可能影响受精卵生长和发育; ⑤吸毒、酗酒; ⑥精神疾病。本研究获医院伦理委员会审核通过 (伦理批号: 202207115)。

选取 2019 年 3 月至 2022 年 7 月我院收治的 67 例 RSA 患者 (RSA 组) 及 67 例正常早孕期女性 (对照组)。其中 RSA 组年龄 24~38 岁, 平均 (31.51±3.22) 岁, 妊娠前 3~12 个月采血, 平均 (7.00±1.28) 个月, 妊娠后采血检查孕周 6~14 周, 平均 (9.11±1.50) 周, 体质指数 19~26 kg/m², 平均 (23.22±1.25) kg/m²; 对照组年龄 22~38 岁, 平均 (32.60±2.68) 岁, 妊娠前 3~12 个月采血, 平均 (6.86±1.19) 个月, 妊娠后采血检查孕周 6~14 周, 平均 (9.07±1.47) 周, 体质指数 19~26 kg/m², 平均 (23.16±1.30) kg/m²。两组以上资料均衡可比 ($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 RSA 治疗与妊娠结局

两组妊娠前 1 年内, 均参加医院免费孕检项目。RSA 患者均详细采集病史, 完善遗传学、自身抗体、凝血功能、盆腔超声、内分泌等相关检查, 根据《复发性流产诊治的专家共识》^[8] 给予相关对症治疗, 如存在血栓前状态患者予以低分子肝素皮下注射、宫腔粘连患者行宫腔镜粘连分离术、子宫纵膈明显者行宫腔镜切除纵膈、存在子宫颈机能不全患者在孕 13~14 周行预防性子宫环扎术等, 并密切随访, 将再次流产或顺利分娩作为随访结局, 根据是否发生再次流产, 将 RSA 患者分为再次流产与未再次流产患者, 再次流产妊娠前 3~12 个月采血, 平均 (6.79±1.25) 个月采血; 未再次流产患者妊娠前 3~12 个月采血, 平均 (6.93±1.31) 个月采血。

1.2.2 血清 miR-184、miR-513c-5p 表达检测

核酸电泳仪 (上海谱振生物 EPZ-100); 实时荧光定量 PCR 仪 (上海宏石生物科技有限公司, SLAN-96P); 氯仿 (武汉易司拓普科技); dNTP (美国 Thermo Fisher 公司); Quanti Tect 反转录试剂盒 (德国

QIAGEN 公司);引物设计(上海擎科);Trizol RNA 提取试剂盒(美国 Thermo Fisher 公司);Taq DNA 聚合酶(美国 Thermo Fisher 公司);PCR 缓冲液(武汉卡诺斯科技)。

两组均于妊娠前、妊娠后 6~14 周,采集 5mL 空腹外周静脉血,3 500r/min 离心后分离血清待测。Trizol RNA 提取试剂盒提取 RNA,RNA 浓度与纯度使用紫外分光光度法测定 260nm 和 280nm 处的吸光度值,在 1.8~2.1 之间纯度较好。将上述 RNA 应用 Quanti Tect 反转录试剂盒逆转录为 cDNA,构建反应体系 20 μ L;包括引物、dNTP、靶序列 DNA 和 PCR 反应缓冲液,miR-184 上下游引物分别为 5'-ACACTCCAGCTGGGTGGACGGAGAACTGAT-3'、5'-CTCAACTGGTGTCTGTGGA-3', miR-513c-5p 上下游引物分别为 5'-GCCGAGGCTGTGGAG-GAACTC-3'、5'-CAGTGCGTGTCTGTGAGT-3',内参 U6 上下游引物分别为 5'-CAGCACATATAC-TAAAATTGGAACG-3'、5'-ACGAATTTGCGT-GTCATCC-3',反应条件:94 $^{\circ}$ C 预变性 5min,94 $^{\circ}$ C 预变性 10s,60 $^{\circ}$ C 退火 5s,72 $^{\circ}$ C 延伸 10s,40 个循环,血清 miR-184、miR-513c-5p 表达以相对 U6 来表示。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件,计数资料用 n(%)表示,行 χ^2 检验;正态分布计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较以单因素方差分析,两两比较以 LSD-*t* 检验,两组间行 *t* 检验;用 Pearson 分析血清 miR-184 与 miR-513c-5p 相关性,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析血清 miR-184、miR-513c-5p 表达预测 RSA 再发流产价值,绘制临床决策分析曲线(decision curve analysis,DCA)分析血清 miR-184+miR-513c-5p 表达预测 RSA 再发流产的临床效用;用比值比(odds ratio,OR)分析血清 miR-184、miR-513c-5p 表达对 RSA 再发流产风险的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 miR-184、miR-513c-5p 表达比较

RSA 组妊娠前、妊娠后血清 miR-184、miR-513c-5p 均高于对照组($P < 0.05$);RSA 组妊娠后血清 miR-184、miR-513c-5p 高于妊娠前($P < 0.05$);对

照组妊娠后血清 miR-184、miR-513c-5p 与妊娠前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 RSA 组是否再次流产患者血清 miR-184、miR-513c-5p 比较

再次流产与未再次流产患者妊娠前血清 miR-184、miR-513c-5p 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);再次流产与未再次流产患者妊娠后血清 miR-184、miR-513c-5p 均高于妊娠前($P < 0.05$);再次流产患者妊娠后血清 miR-184、miR-513c-5p 高于未再次流产患者($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组血清 miR-184、miR-513c-5p 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum miR-184,miR-513c-5p expression in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	miR-184	miR-513c-5p
RSA 组(n=67)		
妊娠前	1.95 $\pm$ 0.60 [#]	1.48 $\pm$ 0.47 [#]
妊娠后	4.76 $\pm$ 1.52 ^{#*}	3.37 $\pm$ 1.12 ^{#*}
对照组(n=67)		
妊娠前	1.25 $\pm$ 0.30	0.89 $\pm$ 0.29
妊娠后	1.32 $\pm$ 0.31	0.92 $\pm$ 0.30

注:与对照组比较,[#] $P < 0.05$;与妊娠前比较,^{*} $P < 0.05$

表 2 RSA 组是否再次流产患者血清 miR-184、miR-513c-5p 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum miR-184,miR-513c-5p in patients with or without re-abortion in RSA group ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	miR-184	miR-513c-5p
再次流产			
妊娠前	33	2.01 $\pm$ 0.63	1.52 $\pm$ 0.47
妊娠后		6.42 $\pm$ 2.11 ^{#*}	4.25 $\pm$ 1.35 ^{#*}
未再次流产			
妊娠前	34	1.89 $\pm$ 0.62	1.44 $\pm$ 0.45
妊娠后		3.15 $\pm$ 0.98 [*]	2.52 $\pm$ 0.76 [*]

注:与未再次流产患者比较,[#] $P < 0.05$;与妊娠前比较,^{*} $P < 0.05$ 。

2.3 血清 miR-184 与 miR-513c-5p 相关性分析

对照组血清 miR-184 与 miR-513c-5p 相关性无统计学意义($r = -0.026, P > 0.05$);RSA 组妊娠前、后血清 miR-184 均与 miR-513c-5p 呈显著正相关($r = 0.800, 0.750, P < 0.001$),见图 1 至图 3。

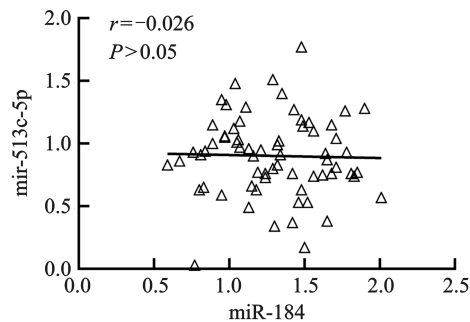


图 1 对照组血清 miR-184 与 miR-513c-5p 相关性
Fig.1 Correlation between serum miR-184 and miR-513c-5p in the control group

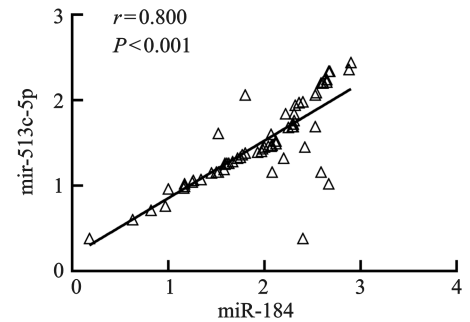


图 2 RSA 组妊娠前血清 miR-184 与 miR-513c-5p 相关性
Fig.2 Correlation between serum miR-184 and miR-513c-5p pre-pregnancy in RSA group

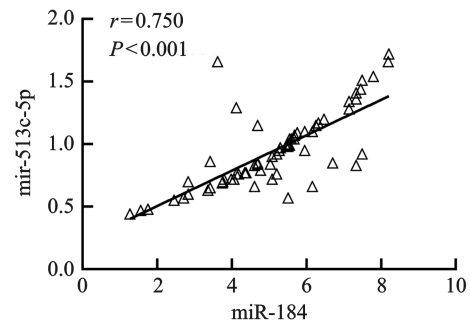


图 3 RSA 组妊娠后血清 miR-184 与 miR-513c-5p 相关性
Fig.3 Correlation between serum miR-184 and miR-513c-5p post-pregnancy in RSA group

2.4 血清 miR-184、miR-513c-5p 表达预测 RSA 再发流产的价值及临床效用分析

ROC 曲线显示,血清 miR-184+miR-513c-5p 表达预测 RSA 再发流产的 ROC 曲线下面积(area under the curve,AUC)为 0.901,高于单独的血清 miR-184(0.783)、miR-513c-5p(0.807)($Z=3.892,3.411$, $P<0.05$),其预测敏感度为 78.79%,特异度为 94.12%,见图 4。

DCA 曲线显示,采用 miR-184+miR-513c-5p 方案进行预测和干预,在阈概率值 0.2~1.0 范围内,均具有正向的临床净获益,见图 5。

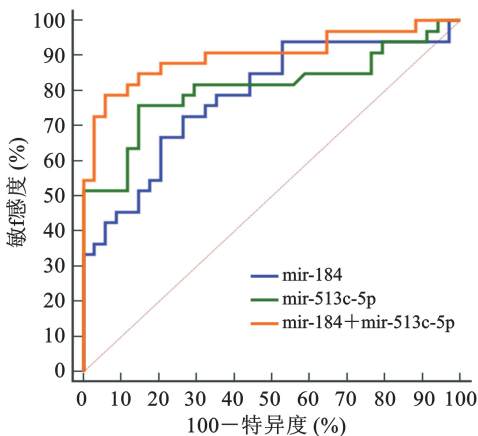
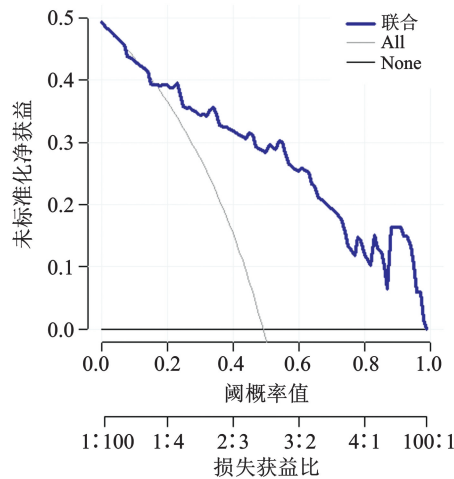


图 4 血清 miR-184、miR-513c-5p 表达及联合预测 RSA 再发流产的 ROC 曲线

Fig.4 ROC curves for serum miR-184,miR-513c-5p expression and combined prediction of recurrent abortion in RSA



注:图中“None”代表所有样本均为阴性,全部对象均未干预,净获益为 0;“All”代表所有样本都是阳性,全部对象均接受了干预,净获益是个斜率为负值的反斜线,“联合”即 miR-184+miR-513c-5p 的 DCA 曲线。

图 5 血清 miR-184+miR-513c-5p 表达预测 RSA 再发流产的 DCA 曲线

Fig.5 DCA curve of serum miR-184+miR-513c-5p expression to predict recurrent abortion in RSA

2.5 血清 miR-184、miR-513c-5p 表达对 RSA 再发流产风险的影响

以 ROC 分析获得的 cut-off 值为分界(详见表 3),将患者分为血清 miR-184 高表达与低表达、miR-513c-5p 高表达与低表达亚组,结果显示,妊娠后血清 miR-184 高表达 RSA 患者再发流产的风险是低表达患者的 7.407 倍,血清 miR-513c-5p 高表达 RSA 患者再发流产的风险是低表达患者的 18.125 倍($P<0.05$),见表 4。

表 3 血清 miR-184、miR-513c-5p 表达及联合预测 RSA 再发流产的 ROC 分析结果

Table 3 Results of ROC analysis of serum miR-184, miR-513c-5p expression and combined prediction of recurrent abortion in RSA

指标	AUC	95%CI	cut-off 值	敏感度(%)	特异度(%)	P
miR-184	0.783	0.666~0.875	4.79	72.73	73.53	<0.001
miR-513c-5p	0.807	0.692~0.893	3.82	75.76	85.29	<0.001
miR-184+miR-513c-5p	0.901	0.803~0.961	0.406	78.79	94.12	<0.001

表 4 血清 miR-184、miR-513c-5p 表达对 RSA 再发流产风险的影响 [n(%)]

Table 4 Effect of serum miR-184, miR-513c-5p expression on the risk of recurrent abortion in RSA [n(%)]

指标	组别	例数	再次流产	未再次流产	OR(95%CI)	P
miR-184	高表达	33	24(72.73)	9(27.27)	7.407(2.514~21.822)	<0.001
	低表达	34	9(26.47)	25(73.53)		
miR-513c-5p	高表达	30	25(83.33)	5(16.67)	18.125(5.251~62.557)	<0.001
	低表达	37	8(21.62)	29(78.38)		

3 讨论

3.1 血清 miR-184 表达与复发性流产相关性研究及临床意义

本研究结果显示, RSA 组妊娠后血清 miR-184 表达高于妊娠前, 提示妊娠可引起血清 miR-184 表达升高。RSA 组妊娠前、妊娠后血清 miR-184 均高于对照组, 提示 miR-184 的高表达与 RSA 有关, RSA 患者在妊娠前即存在血清 miR-184 的异常表达, 且发生再次流产患者血清 miR-184 进一步升高, 说明血清 miR-184 还与 RSA 患者再次妊娠结局有关。目前已明确, 子宫内膜状态与受精卵成功着床、胚胎发育息息相关^[9-12]。Cui J 等^[13]指出 miR-184 可降低斯钙素 2 在子宫内膜上皮细胞中表达, 激活 RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路, 从而促进子宫内膜上皮细胞凋亡, 影响子宫内膜容受性与妊娠结局。Iovino N 等^[14]研究发现, miR-184 能通过调控二肽基肽酶抑制剂受体来控制生殖干细胞分化, 通过锌指转录抑制因子控制胚层的前后组成, 通过 G 蛋白耦联受体激酶(G protein-coupled receptor kinase, GRK)的运输因子 K10 调控卵子表面的组成, miR-184 对以上靶基因的调控是卵子发生和早期胚胎发育所必需的, miR-184 表达异常, 可导致靶基因异常与染色体畸形, 从而引起流产。证实 miR-184 与妊娠活动、胚胎发育及结局有关。妊娠后血清 miR-184 高表达 RSA 患者再发流产的风险是低表达患者的 7.407 倍, 故血清 miR-184 可作为 RSA 及其再次妊娠结局的一个标志物, 为临床诊断 RSA、了解 RSA

发生机制、预防再次流产等提供参考。

3.2 血清 miR-513c-5p 表达与复发性流产相关性研究及临床意义

孕酮是维持妊娠的必需物质, 但仅在结合子宫内膜细胞的孕激素受体后才能发生效应^[15-17]。miR-513c-5p 是近年来新发现的一个微小 RNA 成员, 既往研究^[18]表明, miR-513c-5p 可抑制孕激素受体表达, 这可影响孕酮对妊娠的维持效应。本研究结果显示, RSA 组妊娠前、妊娠后血清 miR-513c-5p 表达均高于对照组, 提示血清 miR-513c-5p 表达与 RSA 有关。尹红等^[19]报道, RSA 患者血清 miR-513c-5p 表达高于正常孕妇, 本研究结论与之相似, 且其指出, miR-513c-5p 与白介素-10 基因的 3' 未翻译区域之间具有潜在的互补结合位点, 与碱基互补结合后, 打破母胎免疫耐受状态, 从而诱发流产, 可见血清 miR-513c-5p 表达诱发 RSA 的机制可能有影响孕酮维持妊娠效应、影响母胎免疫耐受等多个方面。在以上研究基础上, 本研究还发现, 再次流产与未再次流产患者妊娠后血清 miR-513c-5p 均高于妊娠前, 再次流产患者高于未再次流产患者, 血清 miR-513c-5p 高表达 RSA 患者再发流产的风险是低表达患者的 18.125 倍, 表明血清 miR-513c-5p 表达还与 RSA 再妊娠结局有关。

3.3 血清 miR-184 与 miR-513c-5p 表达相关性分析及联合预测价值

本研究结果还发现, 对照组血清 miR-184 与 miR-513c-5p 无相关性, RSA 组妊娠前、妊娠后血清 miR-184 均与 miR-513c-5p 呈显著正相关, 提示在

RSA 患者中血清 miR-184 均与 miR-513c-5p 具有正向调控作用,两者可能在 RSA 发病与再妊娠结局中起到机制上的协同作用。但遗憾的是,当前关于血清 miR-184 与 miR-513c-5p 表达关系在 RSA 中的研究较少,两者的作用途径仍需后续研究的进一步证实。单独的血清 miR-184、miR-513c-5p 预测 RSA 再发流产的 AUC 分别为 0.783、0.807,血清 miR-184+miR-513c-5p 的 AUC 为 0.901,高于单独的血清 miR-184、miR-513c-5p,提示两者联合能提高预测价值。且绘制 DCA 曲线显示,血清 miR-184+miR-513c-5p 预测 RSA 再发流产具有临床正向获益,可作为预测 RSA 再发流产的一个方案。当通过预测发现患者再发流产风险较高时,可指导临床根据实际情况转诊、加强随访、进一步完善检查与治疗等,从而减少再发流产的发生,为临床带来实质的受益。

3.4 结论

综上,血清 miR-184、miR-513c-5p 的高表达与 RSA 及其再妊娠结局有关,联合检测两者可为再妊娠结局的预测提供一定参考,从而指导做出进一步的决策与治疗。

〔参考文献〕

- [1] Deng T, Liao X, Zhu S. Recent advances in treatment of recurrent spontaneous abortion[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2022, 77(6): 355-366.
- [2] Liu Z, Sun S, Xu H, et al. Prognostic analysis of antibody typing and treatment for antiphospholipid syndrome-related recurrent spontaneous abortion[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2022, 156(1): 107-111.
- [3] Srivastava P, Bamba C, Chopra S, et al. Role of miRNA polymorphism in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomark Med*, 2022, 16(2): 101-115.
- [4] Ezat S A, Haji A I. Study of association between different microRNA variants and the risk of idiopathic recurrent pregnancy loss[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2022, 306(4): 1281-1286.
- [5] Wang Y, Cheng Q, Xia Z, et al. Whole-transcriptome sequencing identifies key mRNAs, miRNAs, lncRNAs, and circRNAs associated with unexplained recurrent pregnancy loss[J]. *Cell Tissue Res*, 2022, 389(1): 129-143.
- [6] Zhang Y, Zhou J, Li M Q, et al. MicroRNA-184 promotes apoptosis of trophoblast cells via targeting WIG1 and induces early spontaneous abortion[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 223.
- [7] Wu P, Kong Y, Dai Z, et al. The circular RNA circ-CRIM1 inhibits osteosarcoma progression through sponging miR-513[J]. *Mamm Genome*, 2021, 32(6): 495-502.
- [8] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(1): 3-9.
- [9] Liu H, Huang X, Mor G, et al. Epigenetic modifications working in the decidualization and endometrial receptivity[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(11): 2091-2101.
- [10] Hu K L, Zhang D, Li R. Endometrium preparation and perinatal outcomes in women undergoing single-blastocyst transfer in frozen cycles[J]. *Fertil Steril*, 2021, 115(6): 1487-1494.
- [11] Diniz-da-Costa M, Kong C S, Fishwick K J, et al. Characterization of highly proliferative decidual precursor cells during the window of implantation in human endometrium[J]. *Stem Cells*, 2021, 39(8): 1067-1080.
- [12] 寻志杰, 高翔, 韩静. 经阴道彩超对不孕症患者子宫内膜容受性、血流动力学的评估及对 IVF-ET 妊娠结局的预测价值[J]. *中国妇幼健康研究*, 2022, 33(2): 50-55.
- [13] Cui J, Liu X, Yang L, et al. MiR-184 combined with STC2 promotes endometrial epithelial cell apoptosis in dairy goats via RAS/RAF/MEK/ERK pathway[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(9): 1052.
- [14] Iovino N, Pane A, Gaul U. MiR-184 has multiple roles in drosophila female germline development[J]. *Dev Cell*, 2009, 17(1): 123-133.
- [15] Rehal A, Benkő Z, De Paco Matallana C, et al. Early vaginal progesterone versus placebo in twin pregnancies for the prevention of spontaneous preterm birth: a randomized, double-blind trial[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(1): 86.e1-86.e19.
- [16] Yan Y, Chen Z, Yang Y, et al. Efficacy of progesterone on threatened miscarriage: an updated meta-analysis of randomized trials[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 303(1): 27-36.
- [17] Shen S Y, Chen Q Z, Zhang L F, et al. Association between serum progesterone concentration in early pregnancy and duration of pregnancy: a cohort study[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 33(12): 2096-2102.
- [18] Muti P, Donzelli S, Sacconi A, et al. MiRNA-513a-5p inhibits progesterone receptor expression and constitutes a risk factor for breast cancer: the hormone and diet in the eTiology of breast cancer prospective study[J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(2): 98-108.
- [19] 尹红, 魏然, 张振, 等. 原因不明复发性自然流产患者血清 IL-10 水平变化及其与 miR-513c-5p 的调控关系[J]. *山东医药*, 2021, 61(2): 30-34.

〔专业责任编辑: 薛 艳〕

〔中文编辑: 孙兰迪; 英文编辑: 牛 惠〕