

miR-21、miR-26a 及 miR-200a 在子痫前期患者中的表达水平及与病情的相关性

刘菊菊¹, 苏 敏², 薛 璇¹

(1.南京市妇幼保健院产科,江苏 南京 210000;2.南通大学附属医院妇产科,江苏 南通 226001)

[摘 要] **目的** 分析 miR-21、miR-26a 及 miR-200a 在子痫前期(PE)患者血清中的表达,并探讨其临床意义。**方法** 选取 2019 年 3 月至 2021 年 3 月在南京市妇幼保健院治疗的 PE 患者 103 例,分为轻度 PE 组(57 例)和重度 PE 组(46 例),另选取同期正常孕妇 50 例作为对照组。检测各组孕妇血清 miR-21、miR-26a 及 miR-200a 表达水平,分析其与年龄、孕周、BMI、血压、24h 尿蛋白及不良妊娠结局的相关性,并分析血清 miR-21、miR-26a 及 miR-200a 对 PE 的诊断价值。**结果** 重度 PE 组 BMI、舒张压、收缩压以及 24h 尿蛋白高于轻度 PE 组及对照组,且差异具有统计学意义(F 值分别为 4.116、141.063、143.118 和 342.736, $P < 0.05$)。对照组、轻度 PE 组及重度 PE 组孕妇血清中 miR-21、miR-26a 及 miR-200a 的表达水平依次升高。Pearson 相关性分析结果显示,血清 miR-21、miR-26a 及 miR-200a 的表达水平与血压、24h 尿蛋白及不良妊娠结局发生率呈正相关(r 值介于 0.446~0.832 之间, $P < 0.001$)。经受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析发现,血清 miR-21、miR-26a 及 miR-200a 联合诊断 PE 的曲线下面积(AUC)为 0.967,敏感度为 98.10%,特异性为 92.30%。**结论** PE 患者血清 miR-21、miR-26a 及 miR-200a 的表达高于正常孕妇,且与患者的临床指标及不良妊娠结局相关,检测血清 miR-21、miR-26a、miR-200a 水平对早期诊断 PE 及评估患者预后具有十分重要的意义。

[关键词] miR-21; miR-26a; miR-200a; 子痫前期; 早期诊断

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.01.006

[中图分类号] R173 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-5293(2024)01-0031-06

Expression levels of miR-21, miR-26a and miR-200a in patients with preeclampsia and correlation with the condition

LIU Jvjv¹, SU Min², XUE Xuan¹

(1.Department of Obstetrics, Nanjing Women and Children's Healthcare Hospital, Jiangsu Nanjing 210000, China; 2.Department of Gynecology and Obstetrics, Affiliated Hospital of Nantong University, Jiangsu Nantong 226001, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the expression of miR-21, miR-26a and miR-200a in serum of patients with preeclampsia (PE), and to explore their clinical significance. **Methods** A total of 103 PE patients who treated in Nanjing Women and Children's Healthcare Hospital from March 2019 to March 2021 were selected and divided into mild PE group (57 cases) and severe PE group (46 cases), and another 50 normal pregnant women in the same period were selected as control group. The expression levels of miR-21, miR-26a and miR-200a in serum of pregnant women in each group were detected, and their correlation with age, gestational week, BMI, blood pressure, 24h urinary protein and adverse pregnancy outcomes were analyzed, as well as the diagnostic value of serum miR-21, miR-26a and miR-200a for PE. **Results** BMI, diastolic blood pressure, systolic blood pressure, and 24-h urinary protein in the severe PE group were higher than those in the mild PE group and the control group, and the differences were statistically significant ($F = 4.116, 141.063, 143.118, \text{and } 342.736$, respectively, $P < 0.05$). The expression levels of miR-21, miR-26a and miR-200a in the serum of pregnant women in control group, mild PE group and severe PE group were increased sequentially. Pearson correlation analysis showed that the expression levels of serum miR-21, miR-26a and miR-200a were positively correlated with blood pressure, 24-hour urinary protein and the incidence of adverse pregnancy outcomes (r values ranged from 0.446 to 0.832, $P < 0.001$). The area under the curve (AUC) for the combined diagnosis of PE with serum miR-21, miR-26a and miR-200a was 0.967, with a sensitivity of 98.10% and a specificity of 92.30%, as analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve of the subjects. **Conclusion** The expression of serum miR-21, miR-26a and miR-200a in PE patients is higher than that in normal pregnant women, and it is related to clinical indicators and adverse pregnancy outcomes. Detection of serum miR-21, miR-26a and miR-200a

[收稿日期] 2023-09-04
[基金项目] 南通市科技项目(JC2021045)
[作者简介] 刘菊菊(1980—),女,副主任医师,主要从事妊娠期高血压疾病研究。
[通讯作者] 薛 璇,主任医师。

levels is of great significance for early diagnosis and prognosis of PE patients.

[Key words] miR-21; miR-26a; miR-200a; preeclampsia; early diagnosis

子痫前期(preeclampsia, PE)主要发生在妊娠20周以后,主要特征是高血压、蛋白尿和水肿,严重时会对孕妇的肝、肾、心脏等器官造成损伤,常伴有妊娠不良结局的发生,是造成孕妇和围生儿死亡的主要原因之一^[1-2]。目前,PE发病机制尚不明确,且临床上缺乏有效的早期PE检测标志物。因此,寻找一种能预测PE进展的检测标志物对缓解PE进展及改善妊娠结局具有十分重要的意义。

微小RNA(microRNA, miRNA)是长度为18~25nt的内源性非编码RNA,已被发现在胎盘滋养细胞增殖、凋亡、分化等过程中起重要的调节作用,可参与PE的发生发展^[3-4]。miR-21、miR-26a和miR-200a已被发现与多种肿瘤的发生发展密切相关^[5],但它们在PE发病中的研究较少。董坤^[6]等人的研究发现,miR-21在PE患者中的表达水平显著升高。董丽宏^[7]等人报道称,miR-26a在妊娠高血压患者的血浆中高表达,且过表达miR-26a可显著抑制滋养层细胞的增殖和侵袭。另有研究表明,miR-200a在妊娠糖尿病患者的外周血中表达显著升高^[8]。因此,我们推测,血清中miR-21、miR-26a和miR-200a的表达水平可能与PE的发生发展及不良妊娠结局相关。本研究通过检测PE患者血清中miR-21、miR-26a和miR-200a的表达,探讨其表达水平与PE进程及妊娠结局的相关性,以期为PE的早期诊断及预后提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料

选取2019年3月至2021年3月在南京市妇幼保健院治疗的PE患者103例,将其分为轻度PE组(57例)和重度PE组(46例)。子痫前期的诊断标准为:妊娠20周后出现收缩压 ≥ 140 mmHg和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg伴蛋白尿 ≥ 0.3 g/24小时或随机尿蛋白 $\geq (+)$ 。重度子痫前期诊断标准为:子痫前期患者出现下述任一不良情况可诊断为重度子痫前期:①血压持续升高:收缩压 ≥ 160 mmHg和(或)舒张压 ≥ 110 mmHg。②蛋白尿 ≥ 2.0 g/24小时或随机

蛋白尿 $\geq (++)$ 。③血清肌酐 ≥ 1.2 mg/dL。④血小板 $< 100 \times 10^9/L$ 。⑤微血管病性溶血—LDH升高。⑥血清转氨酶水平升高—ALT或AST。⑦持续头痛或其他大脑或视觉障碍。⑧持续上腹部疼痛。另选取同期正常50例孕妇作为对照。其中,轻度PE组孕妇年龄24~34岁,平均 (28.92 ± 4.89) 岁,平均孕周 (24.12 ± 1.33) 周;重度PE组孕妇年龄25~36岁,平均 (29.32 ± 3.96) 岁,平均孕周 (24.37 ± 0.98) 周;对照组孕妇年龄24~35岁,平均 (29.77 ± 4.17) 岁,平均孕周 (24.66 ± 1.03) 周。三组孕妇在平均年龄及平均孕周等方面差异无显著性($P > 0.05$)。本研究经南京市妇幼保健院伦理委员会批准,且所有患者及其家属均已签署知情同意书。

1.1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①所有患者均符合第八版《妇产科学》中关于PE的相关诊断标准^[9];②对照组孕妇无任何妊娠合并症,无蛋白尿,且胎儿发育正常;③所有孕妇均为初次妊娠,且均为自然受孕。排除标准:①有高血压、糖尿病、心脏病及肾病病史的患者;②有结核或肝炎等急慢性传染病的患者;③有免疫性疾病的患者;④出现胎盘早剥、胎盘前置或胎膜早破的患者。

1.1.3 主要试剂与仪器

miRNeasy Serum/Plasma试剂盒、SYBR Green PCR试剂盒(德国Qiagen);逆转录试剂盒(美国Thermo Fisher Scientific);实时荧光定量PCR仪(美国Applied Biosystems);Cobas 8000全自动生化分析仪(瑞士罗氏)。

1.2 方法

1.2.1 血清miRNA提取

于清晨在各组孕妇空腹状态下采集静脉血5mL,4℃、3 000r/min离心15min后收集上清液,并将其置于-80℃冰箱中保存备用。

1.2.2 miR-21、miR-26a和miR-200a表达水平检测

用miRNeasy Serum/Plasma试剂盒提取总RNA,然后将其浓度调整为 $1\mu\text{g}/\mu\text{L}$;通过逆转录试

剂盒将总 RNA 逆转录为 cDNA,然后通过 SYBR Green PCR 试剂盒检测血清中 miR-21、miR-26a 和 miR-200a 的表达水平,以 U6 为内参基因。PCR 反应条件为: 95℃ 15 min,95℃ 15s,60℃ 35s,70℃

20s,共 35 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算血清 miR-21、miR-26a 和 miR-200a 的相对表达量。所有引物序列见表 1。

表 1 引物序列
Table 1 Primer sequence

引物名称	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
miR-21	CGGCGGTAGCTTATCAGACTGATGT	GTGCAGGGTCCGAGGT
miR-26a	GCCCGCTTCAAGTAATCCAGG	GTGCAGGGTCCGAGGT
miR-200a	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGT	GTGCAGGGTCCGAGGT
U6	CTCGCTTCGGCAGCAC	AACGCTTCACGAATTTGCGT

1.2.3 观察指标

比较各组孕妇的年龄、孕周、身体质量指数(BMI)、血压、24h 尿蛋白等临床资料和血清 miR-21、miR-26a 及 miR-200a 的相对表达量。对所有孕妇进行跟踪随访,以完善各组孕妇的妊娠结局及新生儿的健康情况。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析,符合正态分布的计量资料均用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料用百分数来表示。血清 miR-21、miR-26a 及 miR-

200a 相对表达量与相关指标的相关性采用 Pearson 相关分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-21、miR-26a 及 miR-200a 对 PE 的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组研究对象临床资料比较

各组研究对象在年龄、孕周等方面差异无显著性($P>0.05$);与对照组相比,轻度 PE 组患者 BMI、舒张压、收缩压及 24h 尿蛋白显著升高($P<0.05$);与轻度 PE 组患者相比,重度 PE 组患者舒张压、收缩压及 24h 尿蛋白显著升高($P<0.05$)。结果详见表 2。

表 2 各组研究对象临床资料比较
Table 2 Comparison of clinical data of study subjects in each group

指标	对照组(n=50)	轻度 PE 组(n=57)	重度 PE 组(n=46)	F	P
年龄(岁)	29.77±4.17	28.92±4.89	29.32±3.96	1.301	0.326
孕周(周)	24.66±1.03	24.12±1.33 *	24.37±0.98 *#	0.247	0.738
BMI(kg/m ²)	22.93±2.76	25.42±2.48 *	25.77±2.93 *#	4.116	0.021
舒张压(mmHg)	127.86±9.03	142.69±11.47 *	163.09±12.07 *#	141.063	<0.001
收缩压(mmHg)	86.23±7.93	96.13±8.12 *	108.46±9.33 *#	143.118	<0.001
24h 尿蛋白(g/24h)	0.11±0.01	1.04±0.22 *	5.67±0.87 *#	342.736	<0.001

注:与对照组相比,* $P<0.05$;与轻度 PE 组相比,# $P<0.05$ 。

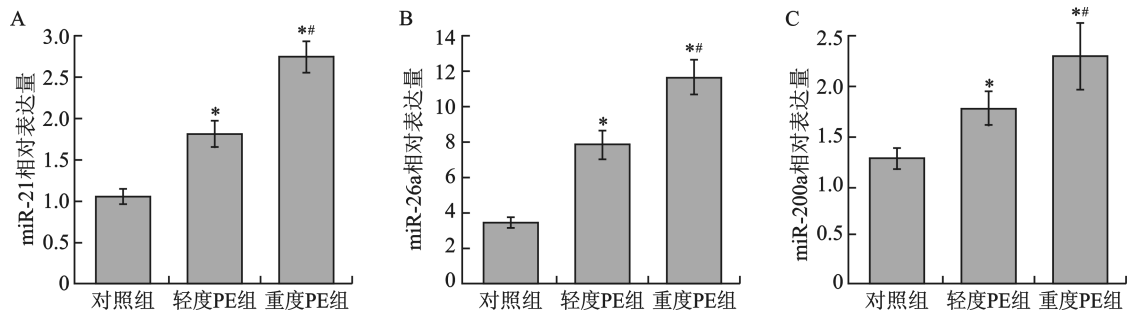
2.2 各组研究对象血清 miR-21、miR-26a 及 miR-200a 表达水平比较

本研究通过 qRT-PCR 检测 miR-21、miR-26a 及 miR-200a 在对照组、轻度 PE 组及重度 PE 组孕妇血清中的表达。结果发现,与对照组相比,miR-21、miR-26a 及 miR-200a 在 PE 患者中的表达均显著上调($P<0.05$);且 miR-21、miR-26a 及 miR-200a

在重度 PE 组孕妇中的表达显著高于轻度 PE 组($P<0.05$)。结果详见图 1。

2.3 各组研究对象不良妊娠结局的比较

与对照组相比,轻度 PE 组及重度 PE 组早产、低体重儿、巨大儿及胎儿死亡的发生率显著升高($P<0.05$);且与轻度 PE 组相比,重度 PE 组不良妊娠结局的发生率显著升高($P<0.05$)。结果详见表 3。



注:A:miR-21 在各组研究对象血清中的表达;B:miR-26a 在各组研究对象血清中的表达;C:miR-200a 在各组研究对象血清中的表达。与对照组相比,* $P<0.05$;与轻度 PE 组相比,# $P<0.05$ 。

图 1 miR-21、miR-26a 及 miR-200a 在各组研究对象血清中的表达

Fig.1 Expression of miR-21,miR-26a and miR-200a in the serum of each group of study subjects

表 3 各组研究对象不良妊娠结局比较

Table 3 Comparison of adverse pregnancy outcomes among study groups

妊娠结局	对照组(n=50)	轻度 PE 组(n=57)	重度 PE 组(n=46)	F	P
早产	3(6.00)	7(12.28) *	10(21.74) **	76.371	<0.001
低体重儿	2(4.00)	6(10.53) *	9(19.56) **	58.733	<0.001
巨大儿	2(4.00)	6(10.53) *	8(17.39) **	36.477	<0.001
胎儿死亡	0(0.00)	4(7.02) *	6(13.04) **	101.451	<0.001

注:与对照组相比,* $P<0.05$;与轻度 PE 组相比,# $P<0.05$ 。

2.4 血清 miR-21、miR-26a 及 miR-200a 表达水平与一般资料及不良妊娠结局的相关性分析

Pearson 相关分析结果显示,miR-21、miR-26a 及 miR-200a 的表达均与舒张压、收缩压、24h 尿蛋

白、早产、低体重儿、巨大儿、胎儿死亡呈正相关($P<0.05$),而与年龄、孕周和 BMI 无相关性($P>0.05$)。结果详见表 4。

表 4 血清 miR-21、miR-26a 及 miR-200a 与一般资料及不良妊娠结局的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of serum miR-21,miR-26a and miR-200a with general information and adverse pregnancy outcomes

指标	miR-21		miR-26a		miR-200a	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄(岁)	0.032	0.648	0.068	0.744	0.132	0.163
孕周(周)	0.057	0.532	0.116	0.237	0.064	0.683
BMI(kg/m ²)	0.147	0.106	0.073	0.689	0.082	0.549
舒张压(mmHg)	0.469	<0.001	0.762	<0.001	0.532	<0.001
收缩压(mmHg)	0.659	<0.001	0.497	<0.001	0.766	<0.001
24h 尿蛋白(g/24h)	0.732	<0.001	0.524	<0.001	0.832	<0.001
早产	0.478	<0.001	0.446	<0.001	0.623	<0.001
低体重儿	0.664	<0.001	0.763	<0.001	0.448	<0.001
巨大儿	0.583	<0.001	0.488	<0.001	0.742	<0.001
胎儿死亡	0.618	<0.001	0.639	<0.001	0.572	<0.001

2.5 血清 miR-21、miR-26a 及 miR-200a 对 PE 诊断价值的分析

通过受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 miR-21、miR-26a、miR-200a 及三者联合诊断 PE 的效能,结果发现,血清 miR-21、miR-26a、miR-200a 及三者联合诊断 PE 的曲线下面积(AUC)分别为

0.930(95%CI:0.875~0.984)、0.908(95%CI:0.856~0.960)、0.746(95%CI:0.635~0.839)及 0.967(95%CI:0.935~0.998),这提示联合检测有助于提高诊断效能。进一步分析血清 miR-21、miR-26a、miR-200a 及三者联合对 PE 诊断的特异性和敏感度,结果发现联合诊断能提高检测的敏感度和特异性。结

果详见表 5 和图 2。

表 5 血清 miR-21、miR-26a 及 miR-200a 对 PE 诊断价值的比较

Table 5 Comparison of the diagnostic value of serum miR-21, miR-26a and miR-200a for PE

指标(诊断临界值)	AUC	敏感度(%)	特异性(%)	95%CI	约登指数
miR-21(1.41)	0.930	95.1	90.0	0.875~0.984	0.851
miR-26a(3.85)	0.908	92.2	80.0	0.856~0.960	0.722
miR-200a(1.29)	0.746	83.5	66.1	0.635~0.839	0.495
联合预测(0.56)	0.967	98.1	92.3	0.935~0.998	0.882

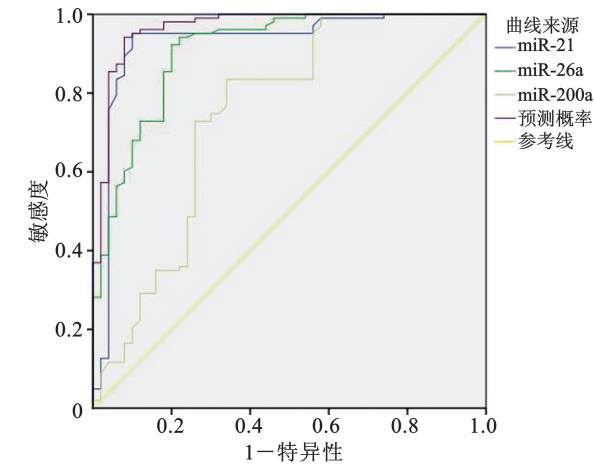


图 2 血清 miR-21、miR-26a 及 miR-200a 预测 PE 的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve for prediction of PE by serum miR-21, miR-26a and miR-200a

3 讨论

3.1 PE 的早期诊断生物标志物仍然缺乏

PE 在孕妇中的发病率高达 4%~8%，且近年来呈上升趋势，多数患者发生在孕中后期。PE 患者多伴有蛋白尿、严重高血压、水肿、呕吐、头痛、全身小动脉痉挛等症状，是导致产妇和胎儿死亡主要原因之一^[10-11]。另有研究表明，有 PE 病史的女性其后代在妊娠时发生 PE 的风险会显著增加，且其今后患心血管疾病的风险也会显著增加^[12]。虽然随着人们产前检查意识的增强，PE 的发生率已经有了一定程度的控制，但由于病情进展较为迅速，一经发现，孕妇和胎儿已经受不同程度的伤害，因此，寻找一种灵敏、有效的 PE 早期诊断生物标志物是十分重要的。

3.2 miR-21、miR-26a 及 miR-200a 既往研究

miRNA 已被证明在多种生物学及病理学过程中起调控作用，有证据表明妊娠期孕妇外周血中可检测到多种 miRNA 的表达，且其与孕龄、不良妊娠

结局等相关，这说明 miRNA 表达可能是检测妊娠疾病新型诊断工具^[13]。有研究发现，miR-21 在肿瘤细胞增殖、侵袭、转移、凋亡等多种生物学过程中扮演重要角色，是目前发现的唯一在多种实体瘤及非实体瘤中高表达的 miRNA，也是第一个在肿瘤患者血清中检测到的 miRNA^[14-15]。胎盘组织中 miR-21 的表达与胎儿生长受限的发生密切相关，且 miR-21 在重度 PE 患者胎盘组织中的表达显著升高^[6,16]。miR-26a 位于人 3 号染色体，在多种组织中表达。有研究发现，miR-26a 可在胃癌、肺癌、肝癌及乳腺癌中发挥抑癌作用^[17-18]。杨莹等^[19]发现 miR-26a 在 PE 患者胎盘组织中的表达显著升高，且 miR-26a 的表达与患者的病情程度呈正相关。miR-200a 是 miR-200 家族的重要成员之一，在多种恶性肿瘤中扮演抑癌基因的角色。有研究发现，miR-200a 在非小细胞肺癌患者外周血中表达上调^[20]。另外，miR-200a 也可作为血清标志物，判断结直肠癌患者的预后^[21]。黄丽斯等^[8]研究证明，miR-200a 在妊娠糖尿病患者外周血及胎盘组织中的表达显著升高，但目前并无 miR-200a 与 PE 相关的报道。而同为 miR-200 家族的另一成员，miR-200c 已被证明在 PE 患者胎盘组织中的表达显著升高^[22]。

3.3 miR-21、miR-26a 及 miR-200a 表达水平与 PE 的新发现

本研究结果显示，PE 组 miR-21 的表达水平显著高于对照组，与之前的研究结果一致。在此基础上，本研究还发现 miR-21 的表达水平与 PE 患者的病情严重程度呈正相关。另外，我们将 miR-21 的表达水平与临床指标及不良妊娠结局进行相关性分析，结果发现 miR-21 的表达与 PE 患者的舒张压、收缩压、24h 尿蛋白及不良妊娠结局呈正相关。本研究显示 PE 患者胎盘组织中 miR-26a 表达显著升高，且 miR-26a 表达水平与病情程度呈正相关。此

外,本研究还进一步分析了 miR-26a 表达与患者舒张压、收缩压、24h 尿蛋白及不良妊娠结局的相关性,发现它们之间呈正相关。在本研究中,我们首次发现 miR-200a 在 PE 患者外周血中的表达显著升高,且其表达水平与 PE 患者的病情严重程度呈正相关。我们同样发现,miR-200a 的表达水平与 PE 患者的舒张压、收缩压、24h 尿蛋白及不良妊娠结局呈正相关。

综上所述,PE 患者胎盘组织 miR-21、miR-26a 和 miR-200a 水平呈现高表达,三者联合检测 PE 时的诊断价值更高。本研究对早期预测及诊断 PE,评估患者预后具有重要的意义。但由于本研究的样本量不大,结果存在一定的局限性。因此,后续还需要进行更大样本量的研究,以及对调节机制的深入研究。

[参考文献]

- [1] Alanwar A, El Nour A A, El Mandooh M, et al. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal outcomes in pregnancies complicated with severe preeclampsia: a prospective cohort study[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2018, 14: 86-89.
- [2] 刘纪君, 李雪蕾, 陈红波, 等. 孕早期 PIGF 联合 PAPP-A, MAP, UtPI 预测子痫前期的临床应用研究[J]. *临床输血与检验*, 2022(4): 476-481.
- [3] 姚申坤, 杜鹃. miRNA 在子痫前期发病中的作用机制研究进展[J]. *山东医药*, 2018, 58(3): 103-105.
- [4] Gao X, Li H, Wei J X. MiR-4421 regulates the progression of preeclampsia by regulating CYP11B2[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(6): 1533-1540.
- [5] Lee I H, Kim G, Kwak S G, et al. Predictive value of circulating miRNAs in lymph Node metastasis for colon cancer[J]. *Genes(Basel)*, 2021, 12(2): 176.
- [6] 董坤. miR-21 和 miR-31 调控滋养细胞功能参与子痫前期发病机制的研究[D]. 山东: 山东大学, 2020.
- [7] 董丽宏, 朱晓琳, 赵海燕, 等. miR-26a 在妊娠期高血压疾病患者中的表达及其对滋养层细胞侵袭和凋亡的影响[J]. *现代妇产科进展*, 2020, 29(6): 416-420.
- [8] 黄丽斯, 梁雪莹, 金海英, 等. miR-200a 在妊娠期糖尿病中的表达及意义[J]. *广东医学*, 2017, 38(14): 2184-2185, 2189.
- [9] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [10] Docheva N, Arenas G, Nieman K M, et al. Angiogenic biomarkers for risk stratification in women with preeclampsia[J]. *Clin Chem*, 2022, 68(6): 771-781.
- [11] Kingwell K. RNA interference: Pre-empting preeclampsia[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 18(1): 18.
- [12] Murugesan S, Saravanakumar L, Powell M F, et al. Role of exosomal microRNA signatures: an emerging factor in preeclampsia-mediated cardiovascular disease [J]. *Placenta*, 2021, 103: 226-231.
- [13] Winger E E, Reed J L, Ji X, et al. Early first trimester peripheral blood cell microRNA predicts risk of preterm delivery in pregnant women: Proof of concept[J]. *PloS One*, 2017, 12(7): e0180124.
- [14] Bai Y, Xiong Y, Zhang Y Y, et al. Tangeretins synergizes with 5-fluorouracil to induce autophagy through microRNA-21 in colorectal cancer cells[J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(6): 1681-1701.
- [15] Li N, Wang X, Sun J, et al. MiR-21-5p/Tiam1-mediated glycolysis reprogramming drives breast cancer progression via enhancing PFKL stabilization[J]. *Carcinogenesis*, 2022, 43(7): 705-715.
- [16] 林青, 柯玮琳, 赵卫华. miR-143 和 miR-21 在妊娠期糖尿病患者胎盘组织中的表达及与新生儿出生体重的相关性[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(1): 58-62.
- [17] Ding K, Wu Z, Wang N, et al. MiR-26a performs converse roles in proliferation and metastasis of different gastric cancer cells via regulating of PTEN expression [J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(5): 467-475.
- [18] Lin G, Liu B, Meng Z, et al. MiR-26a enhances invasive capacity by suppressing GSK3 β in human lung cancer cells[J]. *Expe Cell Res*, 2017, 352(2): 364-374.
- [19] 杨莹, 苟文丽, 谷寅, 等. miR-26a-5p 调控 MCL-1 在孕产妇子痫前期中表达的临床意义[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(4): 713-718.
- [20] Yu J, He X, Fang C, et al. MicroRNA-200a-3p and GATA6 are abnormally expressed in patients with non-small cell lung cancer and exhibit high clinical diagnostic efficacy[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(4): 281.
- [21] Kang E, Jung S C, Nam S K, et al. Tissue miR-200c-3p and circulating miR-1290 as potential prognostic biomarkers for colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 2295.
- [22] Zhang X, Ge Y W, Wang Z X, et al. MiR-200c regulates apoptosis of placental trophoblasts in preeclampsia rats through Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(17): 7209-7216.

[专业责任编辑: 李春芳]

[中文编辑: 张博星; 英文编辑: 孙兰迪]