

[出生缺陷预防]

血清 miR-182-5p、CFB 和 ADAM12 在孕早期产前筛查唐氏综合征中的应用价值

卫仙洪,何 霞,李 玲,李 佳

(雅安市人民医院检验科,四川 雅安 625000)

[摘要]目的 探讨孕早期血清微小核糖核酸(miR)-182-5p、补体因子 B(CFB)和解整合素金属蛋白酶 12(ADAM12)水平在产前唐氏综合征(DS)筛查中的应用价值。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2022 年 1 月雅安市人民医院收治的 150 例 DS 胎儿孕妇为 DS 组,另选取同期 87 名健康胎儿孕妇为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测孕早期血清 miR-182-5p 水平,酶联免疫吸附法检测 CFB、ADAM12 水平。通过多因素 Logistic 回归分析 DS 的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析孕早期血清 miR-182-5p、CFB 和 ADAM12 水平对 DS 的预测价值。**结果** DS 组年龄大于对照组,吸烟比例和 CFB 水平高于对照组,miR-182-5p、ADAM12 水平低于对照组,差异均有统计学意义($\chi^2/t/Z$ 值介于 3.141~8.793 之间, $P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,年龄增加、吸烟、CFB 升高为 DS 的独立危险因素,miR-182-5p、ADAM12 升高为独立保护因素,其 OR 值及 95%CI 分别为 1.122(1.012~1.243)、4.290(1.216~15.131)、1.460(1.268~1.681)、0.656(0.563~0.765)、0.996(0.994~0.998), $P<0.05$;ROC 曲线分析显示,孕早期血清 miR-182-5p、CFB 和 ADAM12 水平联合预测 DS 的曲线下面积(AUC)为 0.913,大于各指标单独预测(Z 值分别为 5.233、4.414、4.809, $P<0.05$)。**结论** 孕妇血清 miR-182-5p、CFB 和 ADAM12 在孕早期产前筛查唐氏综合征中具有潜在应用价值,三者联合有利于在孕早期筛查唐氏综合征。

[关键词]孕早期;唐氏综合征;微小核糖核酸-182-5p;补体因子 B;解整合素金属蛋白酶 12;产前筛查

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.09.012

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)09-0076-06

Application value of serum miR-182-5p, CFB and ADAM12 detection in prenatal screening for Down's syndrome in early pregnancy

WEI Xianhong, HE Xia, LI Ling, LI Jia

(Department of Clinical Laboratory, Ya'an Municipal People's Hospital, Sichuan Ya'an 625000, China)

[Abstract] Objective To investigate application value of detection for serum levels of micro ribonucleic acid (miR)-182-5p, complement factor B (CFB) and a disintegrin and metalloprotease 12 (ADAM12) in early pregnancy in prenatal Down's syndrome (DS) screening. **Methods** 150 pregnant women with DS fetuses who admitted to Ya'an Municipal People's Hospital from January 2015 to January 2022 were selected as the DS group, and another 87 pregnant women with healthy fetuses in the same period were selected as the control group. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qPCR) was used to detect serum miR-182-5p level, and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum CFB and ADAM12 levels. Multifactorial Logistic regression was used to analyze influencing factors of DS and receiver operating characteristic (ROC) curves was used to analyze predictive values of serum miR-182-5p, CFB and ADAM12 levels in early pregnancy for DS. **Results** The pregnant women in the DS group were older than those pregnant women in the control group, their proportion of smoking and serum CFB level were higher than those in the control group, while the serum levels of miR-182-5p and ADAM12 were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($\chi^2/t/Z$ values ranged from 3.141 to 8.793, all $P<0.05$). Multifactorial Logistic regression analysis showed that increase in age, smoking and elevated serum CFB level were independent risk factors for DS, while elevated serum miR-182-5p and ADAM12 levels were independent protective factors for DS, and their ORs (95%CI) were 1.122 (1.012-1.243), 4.290 (1.216-15.131), 1.460 (1.268-1.681), 0.656 (0.563-0.765) and 0.996 (0.994-0.998) respectively, all $P<0.05$. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the AUC of the combined prediction of serum miR-182-5p, CFB and ADAM12 levels in early pregnancy for DS was 0.913, which was greater than

[收稿日期]2023-08-24

[基金项目]四川省卫生健康委员会科研课题(19PJ155)

[作者简介]卫仙洪(1987—),女,主管技师,主要从事产前筛查/诊断研究。

[通讯作者]何 霞,主任技师。

those predicted by each index alone ($Z=5.233, 4.414$ and 4.809 respectively, all $P<0.05$). **Conclusion** Detection of maternal serum miR-182-5p, CFB and ADAM12 levels has potential application values in prenatal screening for DS in early pregnancy, and the combination of all three is beneficial in screening for DS in early pregnancy.

[Key words] early pregnancy; Down's syndrome; micro ribonucleic acid-182-5p; complement factor B; a disintegrin and metalloprotease 12; prenatal screening

唐氏综合征(Down's syndrome, DS)是异常增多一条 21 号染色体所致的染色体疾病。近年来随着我国全面三胎政策的开放,高龄产妇数量增加,新生儿出生缺陷中 DS 发病率也越来越高^[1-2]。目前 DS 尚无有效治疗和预防方法,无创产前 DNA 检测虽然具有无创取样、无流产风险和准确度高等特点,但对双胎或多胎、高龄妊娠、肥胖、胎儿染色体异常等情况准确度较低,且费用较高不适合广大孕妇人群。血清指标具有取材简便和价廉的优势。解整合素金属蛋白酶 12(a disintegrin and metalloprotease 12, ADAM12)是我国开展的孕早期 DS 产前筛查常见指标,但其在孕早期产前筛查中仍存在敏感度较低的缺点^[3]。因此有必要寻找其他更有效的产前筛查指标。研究表明,微小 RNA(microRNA, miR)和补体缺陷参与 DS 等染色体疾病发生^[4-5]。miR-182-5p 是 miR 家族新近成员,近期一项基于全转录组测序分析技术研究发现,miR-182-5p 在 DS 胎盘中表达下调^[6]。补体因子 B(complement factor B, CFB)是补体旁路活化的重要成分,既往一项蛋白质组学分析发现,CFB 在携带 DS 胎儿母亲血清中表达上调^[7]。本研究通过检测孕早期孕妇血清中 miR-182-5p、CFB 和 ADAM12 水平,探讨三者联合在产前 DS 筛查中的应用价值,旨在为提高孕早期 DS 产前筛查提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 1 月至 2022 年 1 月雅安市人民医院收治的 150 例 DS 胎儿孕妇为 DS 组,另选取同期 87 名健康胎儿孕妇为对照组(经羊水穿刺检查正常)。纳入标准:①于 11 周至 13⁺₆ 周检测血清中 miR-182-5p、CFB 和 ADAM12 水平的孕妇;②孕 16 周至 20 周行羊水穿刺染色体核型分析或行绒毛细胞染色体核型分析确诊为 DS 胎儿和检查正常者;③单胎;④临床资料完整;⑤具备羊水穿刺或绒毛细胞检查指征。排除标准:①妊娠期合并症;②既往

DS 患儿生育史;③辅助生殖技术受孕;④恶性肿瘤;⑤合并心脑血管疾病。本研究受检者及其家属均知情并签署同意书,且经医院伦理委员会批准(批号:20141116)。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集

通过病历收集所有研究对象年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟、孕周、孕次和产次。

1.2.2 血清 miR-182-5p、CFB、ADAM12 水平检测

收集两组孕妇体检时两管空腹静脉血(每管 3 mL), 3 000 r/min 离心 15 min(半径 10 cm), 取上层血清, 通过 Trizol 法提取血清总核糖核酸(ribonucleic acid, RNA), Takara 反转录试剂盒(上海赫果生物科技有限公司, 编号: 11142ES10)合成互补 DNA。以 cDNA 为模板, 按照 SYBR © Premix Ex Taq™ 试剂盒(北京智杰方远科技有限公司, 编号: RR420A)进行实时荧光定量聚合酶链式反应。miR-182-5p 正向引物: 5'-TAACCGCAGAGGTCACACTCAG-3', 反向引物: 5'-CTCAGAACTGTGGCATCCCGA-3', 内参 U6 正向引物: 5'-ACTTTCACGCCGCTCATCCAGT-3', 反向引物: 5'-TCTCAGGACTGGTTCACAGCGT-3'。反应条件: 95℃ 90s, 95℃ 30s, 63℃ 30s, 72℃ 15s, 循环 40 次后收集 Ct 值, 2^{-ΔΔCT} 法计算血清 miR-182-5p 相对表达量。另一管采用上海嵘威达实业有限公司与上海酶研生物科技有限公司提供的酶联免疫吸附法试剂盒检测 ADAM12(编号: DAD120)、CFB(编号: EK-H10458)水平。

1.3 统计学方法

选用 SPSS 28.0 统计学软件进行分析。计数资料以例数(n)和百分比(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 计量资料正态与偏态分布分别以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)、中位数及四分位间距 $M(Q_1 \sim Q_3)$ 表示, 分别采用 t 检验与 U 检验; DS 的影响因素采用多因素

Logistic 回归分析;孕早期血清 miR-182-5p、CFB 和 ADAM12 水平对 DS 的预测价值采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析,曲线下面积(area under the curve, AUC)比较采用 DeLong 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DS 组与对照组一般资料和血清 miR-182-5p、CFB、ADAM12 水平比较

DS 组年龄大于对照组,吸烟比例和 CFB 水平高于对照组,miR-182-5p、ADAM12 水平低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2/t/Z$ 值介于 3.141~8.793 之

间, $P < 0.05$),见表 1。

2.2 影响 DS 发生的多因素 Logistic 回归分析

以年龄、吸烟(是为“1”;否为“0”)、miR-182-5p、CFB、ADAM12 为自变量,是否发生 DS(是为“1”;否为“0”)为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,年龄增加、吸烟、CFB 升高为 DS 独立危险因素,miR-182-5p、ADAM12 升高为独立保护因素,其 OR 值及 95%CI 分别为 1.122(1.012~1.243)、4.290(1.216~15.131)、1.460(1.268~1.681)、0.656(0.563~0.765)、0.996(0.994~0.998), $P < 0.05$,见表 2。

表 1 DS 组与对照组一般资料和血清 miR-182-5p、CFB、ADAM12 水平比较 [$\bar{x} \pm s, M(Q_1 \sim Q_3), n(\%)$]

Table 1 Comparison of general information and serum miR-182-5p, CFB and ADAM12 levels of the pregnant women between the DS group and the control group [$\bar{x} \pm s, M(Q_1 \sim Q_3), n(\%)$]

项目	DS 组(n=150)	对照组(n=87)	$\chi^2/t/Z$	P
年龄(岁)	29.35±4.63	27.68±3.48	3.141	0.002
体质量指数(kg/m ²)	24.45±2.61	23.98±2.68	1.321	0.189
吸烟	38(25.33)	9(10.34)	7.781	0.005
孕周(周)	9.00(8.00~10.00)	9.00(8.00~10.00)	1.238	0.216
孕次			0.973	0.324
≥2 次	72(48.00)	36(41.38)		
1 次	78(52.00)	51(58.62)		
产次			1.209	0.272
0~1 次	117(78.00)	73(83.91)		
≥2 次	33(22.00)	14(16.09)		
miR-182-5p	1.73(1.33~2.21)	2.38(1.94~3.20)	7.211	<0.001
CFB(ng/mL)	428.13(344.64~507.27)	301.34(245.38~367.34)	7.617	<0.001
ADAM12(ng/mL)	867.41±303.11	1 211.17±266.01	8.793	<0.001

表 2 影响 DS 发生的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multifactorial Logistic regression analysis of influencing factors for occurrence of DS

自变量	β	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄增加	0.115	0.53	4.755	0.029	1.122	1.012~1.243
吸烟	1.456	0.643	5.128	0.024	4.290	1.216~15.131
miR-182-5p 升高	-0.421	0.078	28.954	<0.001	0.656	0.563~0.765
CFB 升高	0.378	0.072	27.692	<0.001	1.460	1.268~1.681
ADAM12 升高	-0.004	0.001	22.162	<0.001	0.996	0.994~0.998

2.3 孕早期血清 miR-182-5p、CFB 和 ADAM12 水平对 DS 的预测价值

ROC 曲线分析显示,孕早期血清 miR-182-5p、

CFB 和 ADAM12 水平联合预测 DS 的 AUC 为 0.913,大于各指标单独预测(Z 值分别为 5.233、4.414、4.809, $P < 0.001$),见表 3 及图 1。

表 3 孕早期血清 miR-182-5p、CFB 和 ADAM12 水平预测 DS 的价值
Table 3 Values of serum miR-182-5p, CFB and ADAM12 levels in early pregnancy for predicting DS

指标	AUC	95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	约登指数
miR-182-5p	0.782	0.724~0.833	1.91	61.33	81.61	85.19	55.04	0.429
CFB(ng/mL)	0.796	0.739~0.845	412.72	62.00	86.21	88.57	56.82	0.482
ADAM12(ng/mL)	0.798	0.741~0.847	918.28	57.33	89.66	90.53	54.93	0.470
3 项联合	0.913	0.870~0.946	—	85.33	85.06	90.78	77.08	0.704

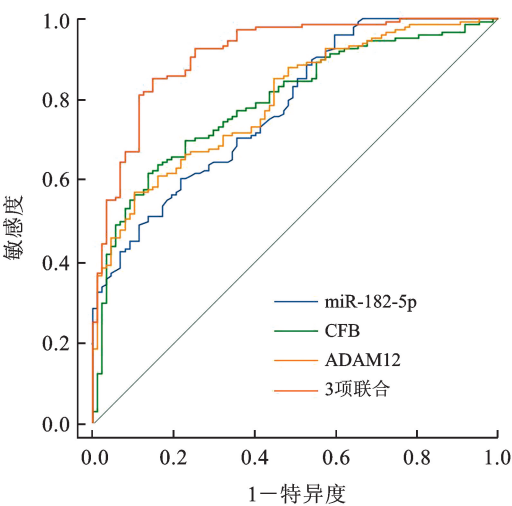


图 1 孕早期血清 miR-182-5p、CFB 和 ADAM12 水平预测 DS 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of serum miR-182-5p, CFB and ADAM12 levels in early pregnancy for predicting DS

3 讨论

DS 又称 21 三体综合征、伸舌样痴呆、先天愚型,是新生儿最常见的染色体异常,主要临床表现为两眼外角上斜、眼距宽、短头畸形、肌张力低下、鼻梁低平、舌体宽厚等,且绝大多数患儿还患有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、听力损失、中耳炎、眼部疾病、先天性心脏缺损、神经功能障碍等疾病,严重影响患儿成长^[8],及时发现胎儿异常对产前终止妊娠具有重要意义。

3.1 ADAM12 与 DS 的关系

ADAM 是一类以膜结合的形式表达于多种细胞表面的跨膜蛋白酶,具有调节细胞粘附、蛋白水解和信号传导等功能。ADAM12 在人类胎盘滋养层中表达,通过细胞间相互作用、细胞迁移、基质降解等调节胎盘滋养层功能,进而影响胚胎发育进程^[9]。ADAM12 具有较好的妊娠特异性,于妊娠早期显著升高,但 DS 胎儿能影响胎盘功能,抑制 ADAM12

合成分泌,因此目前血清 ADAM12 已被作为孕早期 DS 产前筛查的重要指标,但 DS 发生机制复杂,单独使用 ADAM12 筛查 DS 的敏感度较低^[10]。本研究结果显示,孕早期血清 ADAM12 预测 DS 的灵敏度和特异度分别为 57.33% 与 89.66%,提示 ADAM12 也可作为产前筛查 DS 的辅助指标,但敏感度不高,有必要联合其他指标提升产前筛查价值。

3.2 miR-182-5p 与 DS 的关系

表观遗传学改变在 DS 等遗传学疾病发生发展中发挥重要作用^[11]。miRNA 是一类新兴表观遗传调控分子,通过引发信使 RNA 降解或转录后基因沉默,进而参与 DS 发生^[4]。如丁凯泽等^[12]通过芯片技术分析 DS 胎儿羊水外泌体 miR 表达发现,有 15 种差异表达 miRNA,能靶向调控 17 种 DS 相关基因,其富集功能与神经系统发育相关。miR-182-5p 定位于 7 号染色体前臂 32.2,近年研究发现,miR-182-5p 能靶向胎盘生长因子、Rho 家族 GTP 酶 3 等基因调节滋养层细胞的增殖、迁移、侵袭和上皮-间质转化,这项研究提示 miR-182-5p 与胎盘功能密切相关^[13-14]。同时研究发现,miR-182-5p 是神经前体细胞增殖和分化、神经突触形成、轴突和树突生长等神经发育所必需 miRNA 之一^[15-16]。但关于 miR-182-5p 与 DS 的关系尚未可知。本研究结果显示,DS 组血清 miR-182-5p 水平显著下调,这符合何建萍等^[6]报道 DS 胎盘中 miR-182-5p 表达下调结果。另外,本研究结果还显示,miR-182-5p 升高是 DS 发生的独立保护因素,提示 miR-182-5p 升高能抑制 DS 发生,分析与 miR-182-5p 升高有助于维持胎盘滋养层功能完整性和神经发育有关。研究表明,几乎所有的 DS 胎儿胎盘和神经发育不全,滋养层功能和神经系统功能降低^[17-18]。

3.3 CFB 与 DS 的关系

补体是机体重要的免疫效应系统,参与发挥调

节吞噬、裂解细胞、免疫调节、炎症、中和病毒等多种生物学效应,与人体诸多疾病密切相关^[19]。近年有研究指出,补体系统参与调节胎盘修复,与胎盘功能密切相关^[20]。同时研究指出,补体系统激活不当可导致神经功能损伤^[21]。补体 C3 是补体激活途径中最重要的环节,CFB 作为补体 C3 激活剂前体,能越过其他补体成分直接激活补体 C3 促进补体系统激活,参与补体相关过程^[22]。但关于 CFB 与 DS 的关系鲜有报道。本研究结果显示,DS 组血清 CFB 水平显著上调,这符合蒋春艳等^[7]报道结果。结果还显示,CFB 升高是 DS 发生的独立危险因素,提示 CFB 升高能促进 DS 发生。分析原因可能为 CFB 作为补体 C3 激活剂前体,能通过激活补体 C3 激活补体级联途径,触发胎盘局部炎症过程,导致胎盘功能损害^[23];同时补体级联途径激活也能通过神经炎症、突触功能障碍等途径损害神经发育,最终增加 DS 风险^[21]。

3.4 血清 miR-182-5p、CFB 和 ADAM12 在孕早期 DS 中的筛查价值

本研究通过绘制 ROC 曲线分析发现,孕早期血清 miR-182-5p、CFB 和 ADAM12 水平联合预测 DS 的 AUC 为 0.913,较各指标单一预测的 AUC 显著增加,灵敏度和特异度分别为 85.33%、85.06%,说明在常规 ADAM12 的基础上,加入 miR-182-5p、CFB 能提升孕早期 DS 的预测价值。本研究中 miR-182-5p、CFB 和 ADAM12 联合预测 DS 的 AUC,大于国内学者韩毓等^[3]报道使用血清中妊娠相关血浆蛋白 A、胎盘生长因子联合 ADAM12 预测的 0.892;且大于邵菊等^[24]报道使用胎儿颈部半透明层厚度超声联合血清 PAPP-A、ADAM12 预测的 0.905。这说明孕妇血清 miR-182-5p、CFB 和 ADAM12 在孕早期产前筛查 DS 中具有较高的潜在应用价值,三者联合可能有利于在孕早期筛查 DS。本研究结果还显示,年龄增加和吸烟也会增加 DS 风险,这与国内外报道结果一致^[25-26]。高龄和吸烟易使受精卵和生殖细胞发生染色体畸变或不分离,导致染胎儿染色体异常,增加 DS 风险。

综上所述,DS 胎儿孕妇血清 miR-182-5p、ADAM12 水平下调,CFB 水平上调,可作为孕早期 DS 的辅助产前筛查指标,且 miR-182-5p、CFB 和 ADAM12 联合筛查孕早期 DS 的价值更高。但本研

究仍存在一定的不足之处,本研究未能对不同孕期 miR-182-5p、CFB 和 ADAM12 指标的变化进行动态检测及分析,而三指标在孕中期及孕晚期的动态变化可能对 DS 患儿的检出具有更大的临床意义,有待今后设计严格的临床实验进一步研究。

[参考文献]

- [1]湖南省出生缺陷早期治疗技术研究课题组.唐氏综合征儿童健康管理指南[J].2022,29(8):1011-1014.
- [2]中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组.高龄妇女妊娠前、妊娠期及分娩期管理专家共识(2019)[J].中华妇产科杂志,2019,54(1):24-26.
- [3]韩毓,程虹,杜就旧.血清 PAPP-A、PLGF 和 ADAM12 检测在孕早期唐氏综合征筛查[J].中国计划生育学杂志,2021,29(6):1213-1215,1220.
- [4]He F, Yang X. The screening of diagnostic biomarker microRNA in first-trimester maternal plasma for Down syndrome: a study protocol [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(3): e28495.
- [5]Veteleanu A, Pape S, Davies K, et al. Complement dysregulation and Alzheimer's disease in down syndrome [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(4): 1383-1392.
- [6]何建萍,唐健,苏虹,等.唐氏综合征胎盘差异 miRNA 表达谱分析:基于全转录组测序分析技术[J].南方医科大学学报,2022,42(3):418-424.
- [7]蒋春艳,王成东,张海灵,等.iTRAQ 定量蛋白质组学技术筛选唐氏综合征孕母血清差异蛋白[J].哈尔滨医科大学学报,2015,49(6):513-517,520.
- [8]Santoro J D, Patel L, Kammeyer R, et al. Assessment and diagnosis of Down's syndrome regression disorder: international expert consensus [J]. *Front Neurol*, 2022, 7(13): 940175.
- [9]Zhu Y N, Gan X W, Pan F, et al. Role of EZH2-mediated H3K27me3 in placental ADAM12-S expression: implications for fetoplacental growth [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 189.
- [10]仲丽美,王英,李春妮,等.胎儿超声 NT 联合血清 PIGF、ADAM12、uE3 检测在唐氏综合征的早期预测中的价值分析[J].临床和实验医学杂志,2021,20(2):212-215.
- [11]Reza Karimzadeh M, Ehtesham N, Mortazavi D, et al. Alterations of epigenetic landscape in Down's syndrome carrying pregnancies: A systematic review of case-control studies [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 8(264): 189-199.

- [12] 丁凯泽, 余蕾, 黄智, 等. 唐氏综合征胎儿羊水外泌体 miRNA 差异表达谱分析[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(2): 293-299.
- [13] Gai S, Sun L, Wang H, et al. Circular RNA hsa_circ_0007121 regulates proliferation, migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition of trophoblast cells by miR-182-5p/PGF axis in preeclampsia[J]. Open Med (Wars), 2020, 15(1): 1061-1071.
- [14] Fang Y N, Huang Z L, Li H, et al. Highly expressed miR-182-5p can promote preeclampsia progression by degrading RND3 and inhibiting HTR-8/Svneo cell invasion[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(20): 6583-6590.
- [15] Lee E J, Choi Y, Lee H J, et al. Human neural stem cell-derived extracellular vesicles protect against Parkinson's disease pathologies[J]. J Nanobiotechnology, 2022, 20(1): 198.
- [16] Soto A, Nieto-Díaz M, Reigada D B, et al. MiR-182-5p regulates nogo-A expression and promotes neurite outgrowth of hippocampal neurons in vitro[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(5): 529.
- [17] Adams A D, Hoffmann V, Koehly L, et al. Novel insights from fetal and placental phenotyping in 3 mouse models of Down syndrome[J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 225(3): 296.e1-296.e13.
- [18] 梁文昱, 龚蔚蔚, 侯显良, 等. 唐氏综合征神经系统发育障碍疾病模型的构建及发病机制的研究进展[J]. 广西医学, 2022, 44(6): 650-653.
- [19] 冯珊珊, 魏书瑶, 何斯, 等. 补体 C3 与相关代谢性疾病的研究进展[J]. 西北国防医学杂志, 2021, 42(4): 254-259.
- [20] Burwick R M, Feinberg B B. Complement activation and regulation in preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome[J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 226(2S): S1059-S1070.
- [21] 谢竹霄, 刘磊, 王佳伟. 补体靶向治疗在神经系统自身免疫性疾病中的应用[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(5): 536-543.
- [22] 郭楠楠, 王兴智. 补体 B 因子的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2022, 45(1): 102-107.
- [23] Belmonte B, Mangogna A, Gulino A, et al. Distinct roles of classical and lectin pathways of complement in pre-eclamptic placentae[J]. Front Immunol, 2022, 31(13): 882298.
- [24] 邵菊, 姜智明, 林燕. 胎儿 NT 联合血清 PAPP-A、ADAM12 检测在唐氏综合征产前筛查中的临床应用[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(2): 248-251.
- [25] 褚楠, 张月萍, 张斌. 高龄孕妇生育唐氏综合征患儿机制的研究进展[J]. 中华医学遗传学杂志, 2016, 33(6): 863-866.
- [26] 陈正超, 刘凯波, 徐宏燕, 等. 北京市 2007-2016 年度出生缺陷儿母亲唐氏综合征产前血清学筛查服务利用情况及其影响因素[J]. 中国公共卫生, 2020, 36(8): 1228-1232.
- [专业责任编辑: 王 丽]
[中文编辑: 郭乐倩; 英文编辑: 杨周岐]