

[临床研究]

子痫前期患者血清 miR-20b、miR-4443 水平及 与不良妊娠结局的关系

刘志明¹, 李苏杭², 戚桂杰¹, 蒋天从¹

(1.唐山市妇幼保健院,唐山市出生缺陷筛查与诊断重点实验室,河北 唐山 063000;

2.河北医科大学第二医院,河北 石家庄 050000)

[摘要]目的 检测子痫前期(PE)患者血清微小 RNA-20b(miR-20b)、微小 RNA-4443(miR-4443)的水平,并探讨二者对 PE 患者妊娠结局的预测价值。方法 选取 2021 年 2 月至 2023 年 1 月在本院接受治疗的 212 名 PE 患者为研究组,根据病情严重程度分为重度 PE 组($n=106$)和轻度 PE 组($n=106$);另选取同期 106 例孕检健康的孕妇作为对照组。根据重度 PE 组患者的妊娠结局分为妊娠结局良好组和妊娠结局不良组。采用实时荧光定量 PCR 法(qRT-PCR)检测所有受试者血清中 miR-20b 和 miR-4443 的表达水平;使用多因素 Logistic 回归分析患者妊娠结局的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 miR-20b、miR-4443 对重度 PE 孕妇妊娠不良结局的预测价值。结果 对照组、轻度 PE 组、重度 PE 组血清 miR-20b、miR-4443 水平逐渐升高(F 值分别为 486.199 和 354.434, $P<0.001$),胎儿宫内窘迫和早产的发生率在各组之间差异显著(χ^2 值为 10.498 和 15.163, $P<0.001$)。重度 PE 组不良妊娠结局总发生率为 48.11%,显著高于轻度 PE 组及对照组($\chi^2=50.956$, $P<0.001$)。妊娠结局不良组 miR-20b 水平及 miR-4443 水平均显著高于妊娠结局良好组($t=5.750, 5.853$, $P<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析表明, miR-20b($OR=3.564, 95\%CI:1.546\sim8.214$)、miR-4443($OR=2.365, 95\%CI:1.472\sim3.800$)、收缩压($OR=2.869, 95\%CI:1.373\sim5.995$)、尿蛋白($OR=3.837, 95\%CI:1.910\sim7.709$)、甘油三酯(TG)($OR=4.236, 95\%CI:2.027\sim8.851$)是患者发生不良妊娠结局的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,miR-20b、miR-4443 联合预测重度 PE 妊娠结局的曲线下面积(AUC)为 0.945 ($95\%CI:0.901\sim0.989$),显著高于 miR-20b 及 miR-4443 单独预测(Z 值分别为 2.412 和 2.055, $P<0.05$)。结论 重度 PE 患者血清 miR-20b、miR-4443 呈高表达,与不良妊娠结局的发生风险有关,二者联合使用可作为重度 PE 患者不良妊娠结局的预测指标。

[关键词]子痫前期;微小 RNA-20b;微小 RNA-4443;妊娠结局;预测

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.10.08

[中图分类号]R714

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)10-0043-07

Serum levels of miR-20b and miR-4443 of patients with severe preeclampsia and their relationships with adverse pregnancy outcomes

LIU Zhiming¹, LI Suhang², QI Guijie¹, JIANG Tiancong¹

(1.Tangshan Municipal Maternal and Child Health Hospital, Tangshan Key Laboratory of
Birth Defect Screening and Diagnosis, Hebei Tangshan 063000, China; 2.The Second Hospital
of Hebei Medical University, Hebei Shijiazhuang 050000, China)

[Abstract] **Objective** To detect serum levels of microRNA-20b (miR-20b) and microRNA-4443 (miR-4443) of patients with severe preeclampsia, and to explore their predictive values for pregnancy outcomes of the patients. **Methods** A total of 106 patients with severe preeclampsia who were treated in our hospital from February 2021 to January 2023 were selected as severe preeclampsia group, and 106 patients with mild preeclampsia were selected as mild preeclampsia group, other 106 healthy pregnant women who received regular prenatal examination in the same period were as the control group. Quantitative real-time PCR (qRT-PCR) method was applied to detect expression levels of miR-20b and miR-4443 in serum. According to pregnancy outcome, the patients with preeclampsia were divided into good pregnancy outcome group ($n=55$) and poor pregnancy outcome group ($n=51$). Multivariate Logistic regression was applied to analyze influencing factors of pregnancy outcomes of the patients with severe preeclampsia. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to evaluate values of miR-20b and miR-4443 in predicting adverse pregnancy outcomes of the patients with severe preeclampsia. **Results** The serum levels of miR-20b and miR-4443 of the pregnant

[收稿日期]2023-06-05

[基金项目]2022 年河北省医学科学研究课题计划项目(20221770);2023 年河北省医学科学研究课题计划项目(20231749)

[作者简介]刘志明(1989—),女,主管检验师,主要从事遗传和妇产相关研究。

[通讯作者]蒋天从,副主任医师。

women in the control group, mild preeclampsia group and severe preeclampsia group gradually increased ($F=486.199$ and 354.434 respectively, both $P<0.001$). There were significant differences in incidences of fetal intrauterine distress and preterm delivery ($\chi^2=10.498$ and 15.163 respectively, both $P<0.001$). The total incidence of adverse pregnancy outcomes in the severe preeclampsia group was 48.11% , which was significantly higher than those in the mild preeclampsia group and the control group ($\chi^2=50.956$, $P<0.001$). The serum levels of miR-20b and miR-4443 of the pregnant women in the poor pregnancy outcome group were significantly higher than those in the good pregnancy outcome group ($t=5.750$ and 5.853 respectively, both $P<0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that miR-20b ($OR=3.564$, $95\% CI: 1.546-8.214$), miR-4443 ($OR=2.365$, $95\% CI: 1.472-3.800$), systolic blood pressure ($OR=2.869$, $95\% CI: 1.373-5.995$), urinary protein ($OR=3.837$, $95\% CI: 1.910-7.709$) and triglycerides (TG) ($OR=4.236$, $95\% CI: 2.027-8.851$) were all risk factors for adverse pregnancy outcomes of the patients with severe preeclampsia (all $P<0.05$). ROC curve analysis showed that area under the curve (AUC) of combination detection of serum miR-20b and miR-4443 levels for predicting pregnancy outcome of the patients with severe preeclampsia was 0.945 ($95\% CI: 0.901-0.989$), which was significantly higher than those predicted by single detection of miR-20b ($Z=2.412$, $P<0.05$) and miR-4443 alone ($Z=2.055$, $P<0.05$). **Conclusion** The miR-20b and miR-4443 of the patients with severe preeclampsia are highly expressed in serum, which is related to risk of adverse pregnancy outcomes. The combination detection of serum miR-20b and miR-4443 levels can be considered as a predictive index for adverse pregnancy outcomes of the patients with severe preeclampsia.

[Key words] severe preeclampsia; micro RNA-20b; micro RNA-4443; pregnancy outcome; prediction

子痫前期(preeclampsia, PE)是孕妇及胎儿死亡的主要原因,影响了全球 $5\% \sim 8\%$ 的孕妇,对孕妇和胎儿造成严重的生命威胁^[1-3]。当发生重度 PE 时,胎儿会受到不同程度的损伤,因此,需要有效的生物标志物和治疗策略,改善患者妊娠结局。研究发现微小 RNA(microRNA, miRNAs)在重度 PE 患者中显著增加^[4],且对 PE 患者妊娠结局的评估具有重要作用^[5]。微小 RNA-20b(microRNA-20b, miR-20b)与胎盘滋养层细胞的增殖、侵袭和迁移有关,可通过靶向髓系白血病-1 抑制胎盘滋养层细胞的增殖、侵袭和迁移促进 PE 的发生^[6]。微小 RNA-4443(microRNA-4443, miR-4443)在人类疾病中异常表达^[7]。Chen 等^[8]研究发现,miR-4443 可通过靶向基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)抑制滋养层的侵袭和迁移,miR-4443 水平上调可能进一步影响肝素结合性表皮生长因子(heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, HB-EGF)或表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号,并对 PE 的发生产生影响。miR-20b、miR-4443 均可通过靶向 MMP2 在 PE 中起作用。本研究将血清 miR-20b、miR-4443 作为联合观察指标,探讨 PE 患者血清 miR-20b、miR-4443 水平及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 2 月至 2023 年 1 月在本院接受治

疗的 212 名 PE 患者为研究组,根据病情严重程度分为重度 PE 组($n=106$)和轻度 PE 组($n=106$);另选取同期 106 例孕检健康的孕妇作为对照组。纳入标准:①符合 PE 相关诊断标准^[9];②单胎妊娠;③临床资料完整。排除标准:①除 PE 外,合并妊娠糖尿病等其它妊娠期并发症;②孕前有高血压史;③有早产、自然流产等不良妊娠史;④合并自身免疫疾病、中枢神经系统疾病。本研究经医院伦理委员会批准(批号:2023-N01115),所有研究对象均知情同意且自愿参与研究。

1.2 方法

1.2.1 血液样本采集

采集重度 PE 组、轻度 PE 组患者入组次日(对照组为孕妇产检当日)空腹静脉血 5mL,静置 30min, 4°C 离心机中 $3\ 000\text{r}/\text{min}$ 离心 10min,分离出血清, -80°C 条件下保存备用。

1.2.2 检测血清中 miR-20b 和 miR-4443 的表达水平

采用 Trizol 试剂盒由爱必信(上海)生物科技有限公司提供,提取各组样品中总 RNA,并使用 Takara 反转录试剂盒由博爱派克生物科技提供,反转录成 cDNA。以 cDNA 为模板,采用实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qRT-PCR)检测样本中 miR-20b、miR-4443 的表达水平(PCR 反应体系: $2 \times \text{Taq PCR master mix } 7.5\mu\text{L}$, cDNA 模板 $2\mu\text{L}$ 、正、反向引物各 $1\mu\text{L}$ 、ddH₂O 补齐至 $20\mu\text{L}$),反应条件:

95℃预变性 10min,1 个循环;扩增 38 个循环;95℃变性 15s,60℃退火、延伸 30s。miR-20b、miR-4443 引物及 U6 内参引物由贝塞尔特(北京)生物技术有 限公司提供,引物序列见表 1。实验重复 3 次。使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算 miR-182-5p、miR-372-3p 的相对表达水平。

表 1 qRT-PCR 引物序列
Table 1 Sequences of qRT-PCR primers

基因	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
miR-20b	CAAAGTGCTCATAGTGCAGGTAG	TGCGTACTGCGGTGATCAAC
miR-4443	GGAAGGTTGGAGGCGTG	CAGTGCGGTGTCGTGGAGT
U6	CTCGCTTCGGCAGCAC	AACGCTTCACGAATTTGCGT

1.2.3 不良妊娠结局定义及分组

若出现胎儿早产、宫内窘迫、死亡、窒息,产妇出现羊水过少、产后出血等,则判定为不良妊娠结局。根据随访记录(妊娠结局情况),将重度 PE 患者分为妊娠结局不良组($n=51$ 例)和妊娠结局良好组($n=55$ 例)。

1.3 统计学分析

SPSS 25.0 用于分析数据。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,三组间比较采用单因素方差分析;计数资料采用例数(百分比)[$n(\%)$]表示,比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 PE 患者不良妊娠结局的影响因素;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线评价 miR-20b、miR-4443 对 PE 患者妊娠结局的预测价

值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组孕妇一般资料比较

三组孕妇年龄、分娩孕周、分娩前体质质量指数(body mass index,BMI)、孕次、产次比较均无统计学差异($P>0.05$);对照组、轻度 PE 组、重度 PE 组孕妇收缩压、舒张压、尿蛋白、总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triacylglycerol,TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)水平逐渐升高(F 值介于 125.751~506.474, $P<0.001$),而高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)逐渐降低(F 值为 34.868, $P<0.001$)。见表 2。

表 2 三组孕妇临床资料比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of clinical data of the pregnant women among the three groups($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组($n=106$)	轻度 PE 组($n=106$)	重度 PE 组($n=106$)	F	P
年龄(岁)	27.54±4.75	28.32±5.38	28.89±5.48	1.791	0.168
分娩孕周(周)	37.26±3.12	37.21±3.45	36.91±2.28	0.436	0.654
分娩前 BMI(kg/m ²)	27.23±4.65	27.35±4.75	26.42±4.73	1.223	0.296
孕次(次)	1.65±0.42	1.58±0.36	1.64±0.46	0.881	0.416
产次(次)	1.39±0.28	1.38±0.29	1.41±0.42	0.219	0.803
收缩压(mmHg)	123.56±12.51	156.34±15.73 ^a	177.46±17.21 ^{ab}	335.040	<0.001
舒张压(mmHg)	80.21±8.34	103.24±10.42 ^a	126.78±12.74 ^{ab}	506.474	<0.001
尿蛋白(g/24h)	0.14±0.06	0.32±0.09 ^a	0.45±0.13 ^{ab}	269.448	<0.001
TC(mmol/L)	3.23±0.51	4.62±0.54 ^a	6.53±1.23 ^{ab}	422.804	<0.001
TG(mmol/L)	3.12±0.46	3.78±0.48 ^a	4.34±0.70 ^{ab}	127.245	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.87±0.32	1.64±0.31 ^a	1.52±0.30 ^{ab}	34.868	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.45±0.52	3.12±0.56 ^a	3.67±0.60 ^{ab}	125.751	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与轻度 PE 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 三组孕妇血清 miR-20b、miR-4443 水平比较

对照组、轻度 PE 组、重度 PE 组孕妇血清 miR-20b、miR-4443 水平逐渐增加 (F 值分别为 486.199 和 354.434, $P < 0.001$)。见表 3。

2.3 三组孕妇不良妊娠结局比较

对照组、轻度 PE 组、重度 PE 组孕妇不良妊娠结局中的低体重儿、羊水过少、胎儿死亡、新生儿窒息、产后出血间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，而胎儿宫内窘迫、早产间比较差异显著 (χ^2 值为 10.498 和 15.163, $P < 0.01$)。重度 PE 组患者不良妊娠结局总发生率为 48.11%，显著高于轻度 PE 组及对照组 ($\chi^2 = 50.956$, $P < 0.001$)。见表 4。

表 4 三组孕妇不良妊娠结局比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of adverse pregnancy outcome of the pregnant women among the three groups [n(%)]

不良妊娠结局	重度 PE 组 (n=106)	轻度 PE 组 (n=106)	对照组 (n=106)	χ^2	P
胎儿宫内窘迫	13(12.26)	9(8.49)	1(0.94)	10.498	0.005
早产	15(14.15)	11(10.38)	0(0.00)	15.163	0.001
低体重儿	6(5.66)	6(5.66)	1(0.94)	2.587	0.274
羊水过少	3(2.83)	3(2.83)	2(1.89)	0.032	0.984
胎儿死亡	3(2.83)	3(2.83)	0(0.00)	1.401	0.496
新生儿窒息	5(4.72)	4(3.77)	0(0.00)	3.002	0.223
产后出血	6(5.66)	2(1.89)	1(0.94)	3.002	0.223
合计	51(48.11)	38(35.85)	5(4.72)	50.956	< 0.001

2.4 影响重度 PE 患者妊娠结局的单因素分析

妊娠结局不良组和妊娠结局良好组两组患者年龄、分娩孕周、孕次、产次比较差异不显著 ($P > 0.05$)；妊娠结局不良组患者收缩压、舒张压、尿蛋白、TC、TG、LDL-C、miR-20b 水平及 miR-4443 水平均显著高于妊娠结局良好组 (t 值介于 2.374 ~ 5.750, $P < 0.05$)，分娩前 BMI、HDL-C 低于妊娠结局良好组 (t 值为 2.243 和 5.278, $P < 0.05$)。见表 5。

2.5 影响重度 PE 患者妊娠结局的多因素 Logistic 回归分析

以重度 PE 患者的妊娠结局作为因变量 (妊娠结局良好 = 0, 妊娠结局不良 = 1)，将表 5 有统计学意义的指标：miR-20b、miR-4443、分娩前 BMI、收缩压、舒张压、尿蛋白、TC、TG、HDL-C 及 LDL-C 作为

表 3 三组孕妇血清 miR-20b、miR-4443 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum miR-20b and miR-4443 levels of the pregnant women among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	miR-20b	miR-4443
重度 PE 组	106	3.78 ± 0.94^{ab}	3.16 ± 0.73^{ab}
轻度 PE 组	106	1.89 ± 0.61^a	2.29 ± 0.67^a
对照组	106	1.00 ± 0.25	1.01 ± 0.26
F	—	486.199	354.434
P	—	< 0.001	< 0.001

注：与对照组比较，^a $P < 0.05$ ；与轻度 PE 组比较，^b $P < 0.05$ 。

自变量，自变量均为连续变量，带入实测值。经多因素 Logistic 回归分析表明，miR-20b ($OR = 3.564$, 95% $CI: 1.546 \sim 8.214$)、miR-4443 ($OR = 2.365$, 95% $CI: 1.472 \sim 3.800$)、收缩压 ($OR = 2.869$, 95% $CI: 1.373 \sim 5.995$)、尿蛋白 ($OR = 3.837$, 95% $CI: 1.910 \sim 7.709$)、TG ($OR = 4.236$, 95% $CI: 2.027 \sim 8.851$) 是患者发生不良妊娠结局的危险因素 (P 均 < 0.05)。见表 6。

2.6 miR-20b、miR-4443 对重度 PE 患者发生不良妊娠结局的预测价值

将重度 PE 患者的血清 miR-20b、miR-4443 水平做检验变量，妊娠结局情况作为因变量 (0 = 良好, 1 = 不良)，绘制 ROC 曲线图，结果显示 miR-20b、miR-4443 联合预测重度 PE 妊娠结局的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.945 (95% $CI:$

0.901~0.989),显著高于 miR-20b 单独预测($Z = P=0.040$)。见表 7 和图 1。
2.412, $P=0.016$)及 miR-4443 单独预测($Z=2.055$,

表 5 影响重度 PE 患者不良妊娠结局的单因素分析 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Univariate analysis of factors affecting adverse pregnancy outcome of the patients with severe preeclampsia ($\bar{x} \pm s$)				
指标	妊娠结局不良组(n=51)	妊娠结局良好组(n=55)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	29.37±5.71	28.45±5.26	0.863	0.390
分娩孕周(周)	36.53±2.32	37.26±2.25	1.644	0.103
分娩前 BMI(kg/m ²)	25.35±4.36	27.42±5.08	2.243	0.027
孕次(次)	1.56±0.45	1.72±0.46	1.808	0.073
产次(次)	1.34±0.41	1.47±0.43	1.590	0.115
收缩压(mmHg)	184.28±17.31	171.13±17.12	3.930	<0.001
舒张压(mmHg)	130.41±12.82	123.41±12.67	2.826	0.006
尿蛋白(g/24h)	0.48±0.14	0.42±0.12	2.374	0.019
TC(mmol/L)	6.87±1.34	6.21±1.12	2.759	0.007
TG(mmol/L)	4.67±0.76	4.03±0.65	4.670	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.36±0.24	1.67±0.35	5.278	<0.001
LDL-C(mmol/L)	3.84±0.64	3.51±0.57	2.807	0.006
miR-20b	4.32±0.96	3.27±0.92	5.750	<0.001
miR-4443	3.59±0.75	2.76±0.71	5.853	<0.001

表 6 多因素 Logistic 回归分析重度 PE 患者不良妊娠结局的影响因素
Table 6 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting adverse pregnancy outcome of the patients with severe preeclampsia

变量	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	<i>P</i>
miR-20b	1.271	0.426	8.900	3.564	1.546~8.214	0.003
miR-4443	0.861	0.242	12.652	2.365	1.472~3.800	<0.001
分娩前 BMI(kg/m ²)	0.449	0.243	3.417	1.567	0.973~2.523	0.065
收缩压(mmHg)	1.054	0.376	7.857	2.869	1.373~5.995	0.005
舒张压(mmHg)	0.752	0.385	3.819	2.122	0.998~4.513	0.051
尿蛋白(g/24h)	1.345	0.356	14.267	3.837	1.910~7.709	<0.001
TG(mmol/L)	1.444	0.376	14.741	4.236	2.027~8.851	<0.001
TC(mmol/L)	0.296	0.165	3.227	1.345	0.973~1.859	0.072
HDL-C(mmol/L)	0.568	0.345	2.707	1.764	0.897~3.469	0.100
LDL-C(mmol/L)	0.701	0.378	3.435	2.015	0.961~4.227	0.064

表 7 miR-20b、miR-4443 对重度 PE 患者不良妊娠结局的预测价值分析
Table 7 Predictive values of serum miR-20b and miR-4443 levels for adverse pregnancy outcome of the patients with severe preeclampsia

项目	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度(%)	特异性(%)	约登指数
miR-20b	3.502	0.837	0.761~0.913	88.24	72.73	0.610
miR-4443	3.170	0.853	0.776~0.930	90.20	83.64	0.738
联合预测	—	0.945	0.901~0.989	84.31	92.73	0.770

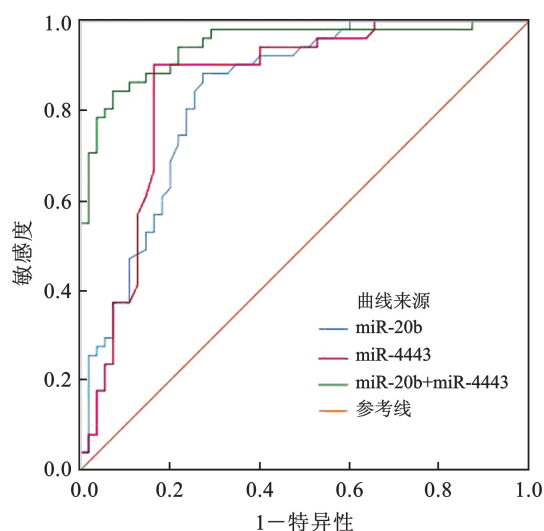


图1 miR-20b、miR-4443对重度PE患者不良妊娠结局的预测价值分析

Fig.1 Predictive values of serum miR-20b and miR-4443 levels for adverse pregnancy outcome of the patients with severe preeclampsia

3 讨论

PE与胎盘灌注不足有关,主要因滋养层细胞凋亡所致^[10-11]。重度PE患者病情更严重,可能引发胎儿早产、低体重儿、胎儿死亡、新生儿窒息等不良妊娠结局^[12-13],沈敦隽等^[14]研究表明重度PE患者不良妊娠结局发生率达到53.84%,严重影响母婴的健康。因此,探讨与PE患者妊娠结局有关的指标,对早期干预、预防不良妊娠结局的发生有重要作用。

3.1 PE患者血清miR-20b和miR-4443水平表达情况

研究发现,滋养层侵袭不足与PE的发展有关^[15-16]。Cao等研究^[17]发现miR-20a-5p与妊娠并发症的发生有关。Zhang等^[6]研究表明,miR-20b在PE患者的胎盘组织中高表达,可通过靶向髓系白血病-1抑制胎盘滋养层细胞的增殖、侵袭和迁移,促进PE的发生。Wang等^[18]的研究表明miR-20b在PE胎盘中表达明显上调,提示miR-20b可能参与PE的病理过程。本研究中,对照组、轻度PE组、重度PE组孕妇血清miR-20b水平逐渐增加,表明miR-20b高表达可能与重度PE的发生发展有关,在一定程度上可反应疾病程度。miR-4443在PE中可能具有致病作用,Chen等^[9]研究发现,miR-4443在重度PE患者胎盘组织中表达上调。本研究中,对照组、轻度PE组、重度PE组孕妇血清miR-4443水

平逐渐增加,提示miR-4443高水平与患者疾病程度有关,参与PE的进展,与既往研究^[9]中在胎盘组织中表达趋势一致。

3.2 PE患者血清miR-20b和miR-4443水平与不良妊娠结局的关系

本研究显示不同PE严重程度患者的不良妊娠结局发生率差异有统计学意义,与沈敦隽等^[14]研究的不良妊娠结局发生率相近。进一步分析发现,妊娠结局不良组PE患者的收缩压、舒张压、尿蛋白、TC、TG、LDL-C水平均显著高于妊娠结局良好组,分娩前BMI、HDL-C低于妊娠结局良好组,表明血脂异常增加了不良妊娠结局的发生^[19-20]。妊娠结局不良组PE患者的miR-20b及miR-4443水平均显著高于妊娠结局良好组,进一步多因素Logistic回归分析显示,miR-20b、miR-4443、收缩压、尿蛋白、TG是重度PE患者发生不良妊娠结局的危险因素,进一步证实了miR-20b、miR-4443与PE患者不良妊娠结局有关。且本研究发现miR-20b、miR-4443联合预测重度PE患者不良妊娠结局的AUC高于二者单独预测的AUC,且特异性更高,二者联合预测重度PE患者妊娠结局的效能提高。临床可根据两指标水平情况,快速对患者做出判断,及时治疗,改善预后。当血清miR-20b相对表达水平高于3.502,同时miR-4443相对表达水平高于3.170时,结合患者其他相关指标,可对病情快速做出判断,及时采取措施,有较好的临床参考价值。

综上所述,重度PE患者血清miR-20b、miR-4443水平均显著升高,且二者对患者妊娠结局具有一定的评估价值。但本研究样本量较少,可能会存在统计偏差,后续将继续扩大样本量进一步验证。

[参考文献]

- [1]Overton E, Tobes D, Lee A. Preeclampsia diagnosis and management[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2022, 36(1):107-121.
- [2]Alese MO, Moodley J, Naicker T. Preeclampsia and HELLP syndrome, the role of the liver[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(1):117-123.
- [3]Hromadnikova I, Kotlabova K, Dvorakova L, et al. Post-natal expression profile of microRNAs associated with cardiovascular and cerebrovascular diseases in children at

- the age of 3 to 11 years in relation to previous occurrence of pregnancy-related complications[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 654-707.
- [4] Chen D, He B, Zheng P, et al. Identification of mRNA-, circRNA- and lncRNA- associated ceRNA networks and potential biomarkers for preeclampsia from umbilical vein endothelial cells[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8(1): 652250-652262.
- [5] Hromadnikova I, Kotlabova K, Krofta L. First-trimester screening for fetal growth restriction and small-for-gestational-age pregnancies without preeclampsia using cardiovascular disease-associated microRNA biomarkers[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(3): 718-733.
- [6] Zhang SS, Kan XQ, Liu P, et al. MiR-20b is implicated in preeclampsia progression via the regulation of myeloid cell leukemin-1[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(5): 1709-1717.
- [7] Mao Y, Shen J, Wu Y, et al. Aberrant expression of microRNA-4443 (miR-4443) in human diseases[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(6): 14770-14779.
- [8] Chen C, Gao J, Chen D, et al. miR-4443/MMP2 suppresses the migration and invasion of trophoblasts through the HB-EGF/EGFR pathway in preeclampsia[J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(23): 2517-2532.
- [9] 谢幸, 孔北华, 段涛, 等. 妇产科学(第九版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 83-90.
- [10] 胡敏, 刘丽, 罗玉芳, 等. 妊娠晚期维生素 A、D、E 水平与子痫前期及胎儿生长发育的关联分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2022, 33(8): 116-119.
- [11] 习辉, 聂鸿雁, 张世凤. 子痫前期胎盘组织中 SMARCA5 基因的表达及其与滋养细胞侵袭、凋亡的相关关系[J]. *中国性科学*, 2020, 29(5): 111-114.
- [12] Zhang T, Bian Q, Chen Y, et al. Dissecting human trophoblast cell transcriptional heterogeneity in preeclampsia using single-cell RNA sequencing[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2021, 9(8): e1730- e1740.
- [13] Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 318(6): F1315-F1326.
- [14] 沈敦隽, 王听, 黄晓林. 重度子痫前期患者血清 FOXA1、TRAF6 水平及预测不良妊娠结局价值[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(11): 2604-2610.
- [15] Zhou W, Wang H, Yang Y, et al. Trophoblast cell subtypes and dysfunction in the placenta of individuals with preeclampsia revealed by single-cell RNA sequencing[J]. *Mol Cells*, 2022, 45(5): 317-328.
- [16] Peng P, Song H, Xie C, et al. miR-146a-5p-mediated suppression on trophoblast cell progression and epithelial-mesenchymal transition in preeclampsia[J]. *Biol Res*, 2021, 54(1): 30-41.
- [17] Cao YL, Jia YJ, Xing BH, et al. Plasma microRNA-16-5p, -17-5p and -20a-5p: novel diagnostic biomarkers for gestational diabetes mellitus[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017, 43(6): 974-981.
- [18] Wang W, Feng L, Zhang H, et al. Preeclampsia up-regulates angiogenesis-associated microRNA (i.e. miR-17, -20a and -20b) that target ephrin-B2 and EPHB4 in human placenta[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6): E1051-E1059.
- [19] 周玲, 王莉, 张妍, 等. 孕妇血脂水平与巨大儿的关系[J]. *中国妇幼健康研究*, 2018, 29(06): 697-701.
- [20] 乔小改, 蔡大军, 张庆. 载脂蛋白 B/A1 比值对子痫前期患者妊娠结局的预测价值[J]. *现代妇产科进展*, 2022, 31(8): 597-600, 604.
- [专业责任编辑: 李春芳]
[中文编辑: 牛 惠; 英文编辑: 杨周岐]