

孕妇早期血清 miR-29a-3p 和 VEGFA 表达水平及其对子痫前期预测价值研究

康会贤^a, 张 蕾^a, 马夕锐^a, 崔照领^b (石家庄市妇幼保健院 a. 产七科; b. 妇产科, 石家庄 050000)

摘要: 目的 研究微小核糖核酸 (micro RNA, miR) -29a-3p 和血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 在子痫前期患者血清中的表达及意义。方法 前瞻性选取 2018 年 1 月~2021 年 1 月在石家庄市妇幼保健院行产检的 600 例孕妇为研究对象, 对孕妇随访至分娩结束, 根据孕妇是否患子痫前期, 分为子痫前期组 ($n=60$) 和非子痫前期组 ($n=540$)。实时荧光定量 PCR 法检测在孕 10~14 周入院产检时血清中 miR-29a-3p 的水平, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定血清 VEGFA 水平; 采用 Pearson 法分析 miR-29a-3p 水平与 VEGFA 的相关性。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价血清 miR-29a-3p 和 VEGFA 以及二者联合检测预测子痫前期的价值。结果 子痫前期组 miR-29a-3p (2.05 ± 0.54) 水平高于非子痫前期组 (1.04 ± 0.29), VEGFA 水平 (34.38 ± 9.25 ng/L) 低于非子痫前期组 (69.49 ± 19.57 ng/L), 差异具有统计学意义 ($t=22.951, 13.824$, 均 $P < 0.05$)。重度组血清中 VEGFA 水平 (24.05 ± 6.41 ng/L) 显著低于轻度组 (38.81 ± 10.47 ng/L), miR-29a-3p (2.45 ± 0.61) 水平显著高于轻度组 (1.88 ± 0.51), 差异均有统计学意义 ($t=5.537, 3.738$, 均 $P < 0.05$)。Pearson 分析显示, 子痫前期患者血清中 miR-29a-3p 与 VEGFA 呈负相关 ($r=-0.601, P < 0.05$)。ROC 曲线显示, 血清中 miR-29a-3p 和 VEGFA 水平预测子痫前期的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.904, 0.882; 两者联合预测子痫前期的 AUC 为 0.937, 其灵敏度和特异度分别为 80.00%, 95.20%。结论 子痫前期患者血清中 miR-29a-3p 表达上升, 而 VEGFA 表达下降, 血清 miR-29a-3p 和 VEGFA 对子痫前期具有一定的预测价值。关键词: 子痫前期; 微小核糖核酸 -29a-3p; 血管内皮生长因子 A

中图分类号: R714.244; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 02-032-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.02.006

Study on the Expression Level of Serum miR-29a-3p and VEGFA in Early Pregnancy and Its Predictive Value for Preeclampsia

KANG Hui-xian^a, ZHANG Lei^a, MA Xi-rui^a, CUI Zhao-ling^b

(a. the Seventh Department of Obstetrics; b. Department of Obstetrics and Gynecology, Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract: Objective To study the expression and significance of microRNA (miR) -29a-3p and vascular endothelial growth factor A (VEGFA) in the serum of patients with preeclampsia. **Methods** Prospectively selected of 600 pregnant women undergoing maternity check-ups in Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital from January 2018 to January 2021 were selected as the research objects. The pregnant women were followed up to the end of delivery, according to whether the pregnant women had preeclampsia, they were divided into preeclampsia group ($n=60$) and non-preeclampsia group ($n=540$). The level of miR-29a-3p in serum was detected by real-time fluorescence quantitative PCR method at the 10th to 14th week of gestation at the time of admission for obstetric examination. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the level of serum VEGFA, Pearson method was used to analyze the correlation between miR-29a-3p level and VEGFA, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of serum miR-29a-3p, VEGFA, and the combined detection in predicting preeclampsia. **Results** MiR-29a-3p level (2.05 ± 0.54) in the preeclampsia group were higher than those in the non-preeclampsia group (1.04 ± 0.29), the level of VEGFA (34.38 ± 9.25 ng/L) was lower than that of the non-preeclampsia group (69.49 ± 19.57 ng/L), and the differences were statistically significant ($t=22.951, 13.724$, all $P < 0.05$). The level of serum VEGFA in the severe group (24.05 ± 6.41 ng/L) was significantly lower than that in the mild group (38.81 ± 10.47 ng/L), and the level of miR-29a-3p (2.45 ± 0.61) was significantly higher than that of the mild group (1.88 ± 0.51), and the differences were statistically significant ($t=5.537, 3.738$, all $P < 0.05$). Pearson analysis showed that the level of serum miR-29a-3p in patients with preeclampsia was negatively correlated with VEGFA ($r=-0.601, P < 0.05$). The ROC curve showed that the area under the curve

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题 (NO.20200145)。

作者简介: 康会贤 (1984-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 妇产科, E-mail: khxkang@163.com。

通讯作者: 崔照领 (1978-), 女, 硕士, 主任医师, 研究方向: 妇产科, E-mail: uuiuch@163.com。

(AUC) of serum miR-29a-3p and VEGFA levels predicting preeclampsia was 0.904 and 0.882, respectively. The AUC of the two combined prediction of preeclampsia was 0.937, and the sensitivity and specificity were 80.00% and 95.20%, respectively.

Conclusion The expression of miR-29a-3p in the serum of patients with preeclampsia increases, while the expression of VEGFA decreases. The serum miR-29a-3p and VEGFA had certain predictive value for preeclampsia.

Keywords: preeclampsia; microRNA-29a-3p; vascular endothelial growth factor A

子痫前期 (preeclampsia) 是全球孕产妇不良妊娠结局的主要原因, 可导致多器官功能障碍^[1]。重度子痫前期孕妇临床症状更严重, 如肝、肾功能障碍严重, 甚至会出现神经系统障碍^[2]。目前, 除终止妊娠外, 子痫前期尚无其他有效治疗措施; 给予高危患者预防性措施, 有助于降低子痫前期发生^[3]。研究认为子痫前期发病与孕早期胎盘浅着床、胎盘灌注不足、血管内皮细胞损伤等有关。血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 是重要的促血管生成因子。微小核糖核酸 (microRNA, miR)-29a 也在血管调控中起重要作用, 参与妊娠期高血压疾病发展^[4]。孙嘉敏等^[5]研究显示 miR-29b 高表达可能导致 VEGFA 低表达, 可能共同参与子痫前期的发生。但未有文献报道 miR-29a-3p 和 VEGFA 对子痫前期的预测价值。本研究将探讨子痫前期患者血清中 miR-29a-3p 和 VEGFA 表达水平, 及二者对子痫前期的预测价值, 以期为临床上早期预测子痫前期作参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 前瞻性选取 2018 年 1 月 ~ 2021 年 1 月在石家庄市妇幼保健院产检及分娩的孕妇 600 例为研究对象, 均为单胎妊娠。对孕妇随访至分娩结束, 根据随访结果中孕妇是否患子痫前期, 分为子痫前期组 ($n=60$) 和非子痫前期组 ($n=540$)。子痫前期组: 年龄 $24\sim40$ (31.91 ± 4.52) 岁, 平均孕周 35.45 ± 1.82 周, 体质指数 (body mass index, BMI) 为 $23.82\pm2.02\text{kg/m}^2$, 舒张压 $86.61\pm8.16\text{mmHg}$, 收缩压 $122.48\pm7.02\text{mmHg}$; 早发型 13 例, 晚发型 47 例。非子痫前期组: 年龄 $24\sim40$ (31.82 ± 4.67) 岁, 平均孕周 38.62 ± 1.71 周, BMI $22.87\pm1.98\text{kg/m}^2$, 舒张压 $76.95\pm8.72\text{mmHg}$, 收缩压 $116.86\pm7.31\text{mmHg}$ 。子痫前期组与非子痫前期组年龄比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 子痫前期组分娩孕周早于非子痫前期组 ($P<0.05$),

子痫前期组与非子痫前期组 BMI, 收缩压、舒张压比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。本研究患者知情同意, 且通过本院伦理委员会批准。

子痫前期组纳入标准: ①符合子痫前期诊断标准^[6-7]; ②孕前月经周期规律; ③孕前无肝肾功能障碍、甲状腺功能异常、肝内胆汁淤积; ④在本院成功分娩。排除标准: ①有先兆流产史; ②孕前有糖尿病、高血压; ③有高血压家族遗传史、原发性高血压; ④人工授精或试管婴儿的孕妇。参照《妊娠期高血压疾病诊治指南 (2015)》^[7] 中对子痫前期病情严重程度判断标准, 将患者分为轻度组 ($n=42$) 和重度组 ($n=18$)。

1.2 仪器与试剂 7700 实时荧光定量 PCR 仪 (美国 Applied Biosystems 公司), RNA 提取试剂盒 (北京天根生化科技有限公司), 据 PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser (日本 TAKARA 公司), VEGFA 酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒 (上海恒斐生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 样本采集: 孕妇在孕 10 ~ 14 周入院产检时采取静脉血 5~6 ml, 4℃ 下离心, 4 000 r/min (离心半径为 8 cm), 留上清分装于 EP 管中, 冻存于 -80℃ 冰箱中, 待测。

1.3.2 实时荧光定量 PCR 法检测血清中 miR-29a-3p 的水平: 用 RNA 提取试剂盒提取 RNA, 检测 RNA 浓度, 依据 PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser 操作步骤反转录得到 cDNA。采用 7700 实时荧光定量 PCR 仪对血清中 miR-29a-3p 及内参 U6 进行扩增反应。反应条件: 95℃ 3min, 95℃ 30s, 59℃ 30s, 72℃ 30 s, 38 个循环。miR-29a-3p 相对表达量用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算。引物由上海生工合成, 见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	正向引物	反向引物
miR-29a-3p	5'-ACACTCCAGCTGGGTAGCACCATCTGAA-3'	5'-CTCAACTGGTGTGGTGGA-3'
U6	5'-ATTGGAACGATACAGAGAAGATT-3'	5'-GGAACGCTTCACGAATTG-3'

1.3.3 检测血清中 VEGFA 水平: 采用 ELISA 方法测定血清 VEGFA 水平, 具体操作参照 VEGFA ELISA 试剂盒说明书进行。

1.3.4 临床资料收集: 收集孕妇的年龄、孕早期相关指标, 如 BMI, 收缩压、舒张压、空腹血糖、血肌酐 (serum creatinine, sCr), 丙氨酸氨基转移酶

(alanine aminotransferase, ALT), 天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST), 血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件对数据进行分析, 计数资料用 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验。计量资料符合正态分布, 以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。Pearson 法分析子痫前期患者血清中 miR-29a-3p 与 VEGFA 的相关性。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价 miR-29a-

表 2 各组孕妇一般资料及血清中 miR-29a-3p, VEGFA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	子痫前期组 ($n=60$)	非子痫前期组 ($n=540$)	t 值	P 值
空腹血糖 (mmol/L)	4.81 ± 0.54	4.72 ± 0.48	1.360	0.174
sCr ($\mu\text{mol/L}$)	57.68 ± 11.52	53.37 ± 11.07	2.849	0.005
BUN (mmol/L)	3.35 ± 0.82	3.06 ± 0.73	2.882	0.004
ALT (U/L)	60.34 ± 16.11	50.81 ± 13.65	5.034	0.000
AST (U/L)	65.84 ± 17.46	56.76 ± 13.71	4.724	0.000
VEGFA (ng/L)	34.38 ± 9.25	69.49 ± 19.57	13.724	0.000
miR-29a-3p	2.05 ± 0.54	1.04 ± 0.29	22.951	0.000

2.2 子痫前期不同分级孕妇血清中 miR-29a-3p, VEGFA 水平比较 与轻度组相比, 重度组血清 VEGFA 水平显著降低 (24.05 ± 6.41 ng/L vs 38.81 ± 10.47 ng/L), 血清 miR-29a-3p 水平显著升高 (2.45 ± 0.61 vs 1.88 ± 0.51), 差异均有统计学意义 ($t=5.537, 3.738$, 均 $P < 0.05$)。

3p, VEGFA 及二者联合预测子痫前期的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组孕妇一般资料及血清中 miR-29a-3p, VEGFA 水平比较 见表 2。非子痫前期组与子痫前期组空腹血糖比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与非子痫前期组相比, 子痫前期组 sCr, BUN, ALT, AST, miR-29a-3p 水平较高, VEGFA 水平较低, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.3 分析子痫前期患者血清中 miR-29a-3p 与 VEGFA 的相关性 经 <https://www.targetscan.org/> 预测显示, miR-29a-3p 与 VEGFA 存在结合位点见图 1。Pearson 分析显示, 子痫前期患者血清中 miR-29a-3p 与 VEGFA 呈负相关 ($r=-0.601$, $P=0.000$)。

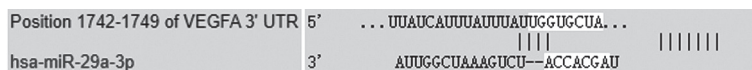


图 1 miR-29a-3p 与 VEGFA 结合位点

2.4 血清中 miR-29a-3p, VEGFA 对子痫前期的预测价值 见表 3 和图 2。ROC 曲线显示, 血清 miR-29a-3p, VEGFA 预测子痫前期的曲线下面积

(area under curve, AUC) 分别为 0.904, 0.882; 两者联合预测子痫前期的 AUC 为 0.937。

表 3 血清中 miR-29a-3p, VEGFA 对子痫前期的预测价值 (%)

类别	AUC	95%CI	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	截断值
miR-29a-3p	0.904	0.859 ~ 0.949	83.30	90.90	50.51	98.00	1.46
VEGFA	0.882	0.836 ~ 0.928	84.30	86.70	41.46	98.11	50.07 ng/L
联合	0.937	0.899 ~ 0.969	80.00	95.20	64.86	97.72	-

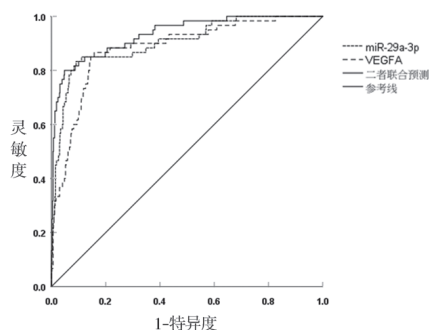


图 2 ROC 曲线分析 miR-29a-3p, VEGFA 对子痫前期预测价值

3 讨论

子痫前期是妊娠 20 周以后出现高血压和蛋白尿及多系统紊乱的妊娠期疾病^[8]。我国子痫前期发病率大约为 5% ~ 12%^[9]。子痫前期患者会出现全身小动脉痉挛、血管内皮受损、胎盘发育异常、胎盘灌注下降、胎盘缺氧缺血^[10]; 可使胎儿肺发育不良, 引起慢性肺病及胎儿宫内生长受限^[11]。子痫前期是一种多机制疾病。有研究认为, 子痫前期发病机制与胎盘血管生成因子大量分泌、血管内皮损伤、炎症反应、免疫功能紊乱等方面有关^[12]。

胎盘是胎儿与母体连接桥梁,是胎儿营养物质和代谢废物交换的重要通道^[13]。血管生成对胎盘发育至关重要,需要不同因子间复杂的相互作用,其中血管内皮生长因子(VEGF)通路发挥关键作用^[14]。VEGF是一种有效的内皮细胞有丝分裂原,在母体胎儿胎盘循环建立期间介导血管生成、微血管通透性和血管舒张;VEGF等因子也可能参与调节滋养层的侵袭、增殖和分化^[15]。VEGFA是一种蛋白质编码基因,在血管内皮细胞生长和血管生成中起关键作用。VEGFA表达下降,导致胎盘血管形成能力降低,从而影响内皮细胞完整性及血管通透性^[16]。ZHOU等^[17]研究显示,增加人血管内皮细胞中VEGFA表达水平,可增强血管内皮细胞增殖、侵袭能力。本研究发现非子痫前期组、子痫前期组血清中VEGFA水平依次显著降低,子痫前期重度组血清VEGFA水平显著降低,提示VEGFA可能影响子痫前期病情进展,与MEI等^[18]研究结果类似,VEGFA表达水平在子痫前期中显著降低。推测血清VEGFA可能通过影响血管内皮细胞增殖能力从而影响子痫前期病情进程。ROC分析发现血清VEGFA对子痫前期具有一定的预测价值。

妊娠期间,miRNA由胎盘组织表达,其浓度随孕周和胎盘发育阶段的不同而不同,胎盘来源的miRNA可在母体血清或血浆中检测到,miRNA在血液中的浓度反映了胎盘中的表达模式^[19]。有学者通过分析子痫前期胎盘miRNA全基因组发现,miRNA可通过调控多种靶基因,调控胎盘的形态及功能,参与子痫前期发生^[20]。miR-29a-3p位于7q32.3染色体上,是miR-29家族中一员。LU等^[21]研究显示,骨髓间充质干细胞衍生的外泌体中miR-29a表达水平较高,并可促进血管生成。相关研究报道,促炎因子(TNF- α 和IFN- γ)刺激24h后的人血管内皮细胞中miR-29a-3p拷贝数显著提高1.9倍,且炎症因子刺激后内皮细胞的内皮屏障功能丧失^[22]。本研究显示子痫前期组血清中miR-29a-3p表达水平显著升高,子痫前期重度组血清miR-29a-3p水平也显著升高,提示miR-29a-3p可能参与子痫前期发生、发展。与孙嘉敏等^[5]研究结果类似。推测血清miR-29a-3p可能通过影响血管生成从而影响子痫前期发生、发展。ROC曲线显示,血清miR-29a-3p对临床上预测子痫前期具有一定的帮助。目前在多种肿瘤中,miR-29a-3p与VEGFA存在密切关系。孙嘉敏等^[5]研究发现子痫前期患者胎盘中miR-29b与VEGFA呈负相关。有研究显示子痫前期患者因血管内皮功能受损会引起肾脏损伤,从而造成肾血流动力学改变及肾功能异常^[23]。miR-29b与VEGFA二者皆与血管内皮功能

有关,可能也影响患者肾功能异常。本研究发现子痫前期患者血清miR-29a-3p与VEGFA呈负相关,提示miR-29a-3p可能与VEGFA共同影响子痫前期的发生。miR-29a-3p联合VEGFA预测子痫前期的AUC为0.937,其灵敏度和特异度分别为80.00%,95.20%,提示miR-29a-3p联合VEGFA可提高预测子痫前期的价值,为临床监测及早预测子痫前期提供了方向,且血清学指标检测便于临床应用。

综上所述,子痫前期患者血清中VEGFA表达下降,miR-29a-3p表达上升,血清miR-29a-3p,VEGFA对子痫前期具有一定的预测价值。本研究前瞻性分析miR-29a-3p,VEGFA对子痫前期的预测价值,在临床上具有一定的推广价值。但本研究未动态分析子痫前期患者miR-29a-3p,VEGFA水平,二者与病情关系仍需进一步探究。

参考文献:

- [1] 任丹玉,王永红.凝血功能指标和血小板参数对子痫前期及其严重程度的辅助诊断价值研究[J].中国全科医学,2019,22(22):2698-2704.
REN Danyu, WANG Yonghong. Assistant diagnosis for coagulation function and platelet parameters in the diagnosis of preeclampsia and its severity [J]. Chinese General Practice, 2019, 22(22):2698-2704.
- [2] 方章华,秦田瑞,邓晨晨,等.凝血、血小板及生化指标对重度子痫前期的辅助诊断价值研究[J].实用妇产科杂志,2020,36(12):936-940.
FANG Zhanghua, QIN Tianrui, DENG Chenchen, et al. The value of coagulation, platelet and biochemical indicators in assistant diagnosis of severe preeclampsia [J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2020, 36(12):936-940.
- [3] POON L C, SHENNAN A, HYETT J A, et al, The international federation of gynecology and obstetrics(FIGO) initiative on pre-eclampsia:a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention[J]. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2019, 145(Suppl 1): 1-33.
- [4] KHALIQ O P, MURUGESAN S, MOODLEY J, et al. Differential expression of miRNAs are associated with the insulin signaling pathway in preeclampsia and gestational hypertension[J]. Clinical and Experimental Hypertension, 2018, 40(8): 744-751.
- [5] 孙嘉敏,陈先侠.miRNA-29b及血管内皮生长因子在子痫前期病程中的作用机制[J].解放军医学院学报,2019,40(11):1074-1078.
SUN Jiamin, CHEN Xianxia. Changes and relationship of miRNA-29b and VEGF in preeclampsia[J]. Academic Journal of Chinese PLA Medical School, 2019, 40(11):1074-1078.
- [6] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:64-71.
XIE Xing, GOU Wenli. Obstetrics and Gynecology[M].

- 8th Ed, Beijing: People's Health Publishing House, 2013:64-71.
- [7] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(3):161-169.
- Hypertensive Disorders in Pregnancy Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment guideline of hypertensive disorders in pregnancy (2015)[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2016, 19(3):161-168.
- [8] 危丽华, 张新, 封伟. 子痫前期孕妇血清 SOCS3, PP-13, GATA-3 水平变化及其预测价值研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(1):48-51, 87.
- WEI Lihua, ZHANG Xin, FENG Wei. Changes of serum SOCS3, PP-13 and GATA-3 levels in preeclampsia and their predictive value [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(1):48-51, 87.
- [9] 陈维, 王子莲. 双胎妊娠并发子痫前期的发病趋势、特征及危险因素分析 [J]. 中山大学学报 (医学科学版), 2021, 42(1): 145-153.
- CHEN Wei, WANG Zilian. Analysis of the tendency, characteristic and risk factors of twin pregnancy complicated with preeclampsia [J]. Journal of Sun Yat-sen University(Medical Sciences), 2021, 42(1):145-153.
- [10] 曹芬, 孙素芳, 胡文胜. 子痫前期患者外周血微小 RNA-210 水平与胎盘组织血管内皮生长因子、环氧化酶 -2 及患者预后的关系 [J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(17): 2144-2147.
- CAO Fen, SUN Sufang, HU Wensheng. Relationship between miRNA-210 level in peripheral blood of preeclampsia patients and placental vascular growth factor, COX-2 and prognosis [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2020, 30(17):2144-2147.
- [11] 王芳. 血清维生素水平、氧化应激损伤与孕妇子痫前期的相关性研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(15): 87-89.
- WANG Fang. Correlation between serum vitamin level, oxidative stress injury and preeclampsia in pregnant women[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2020, 24(15):87-89.
- [12] 薛伟, 易福凌, 王苗, 等. 孕妇血清亲环素 A 和组织型转谷氨酰胺酶水平检测与子痫前期发生不良妊娠的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6): 78-82.
- XUE Wei, YI Fuling, WANG Miao, et al. Correlation research between serum levels of Cyclophilin A as well as tissue transglutaminase in pregnant women and adverse pregnancy in preeclampsia [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(6):78-82.
- [13] 张琼芳, 杨宁, 王彬苏, 等. Elabela 在子痫前期胎盘中的表达及其意义 [J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(4): 349-355.
- ZHANG Qiongfang, YANG Ning, WANG Binsu, et al. The expression of Elabela in preeclamptic placenta [J]. Chinese Journal of Hypertension, 2019, 27(4):349-355.
- [14] WITVROUWEN I, MANNAERTS D, RATAJCZAK J, et al. MicroRNAs targeting VEGF are related to vascular dysfunction in preeclampsia[J]. Bioscience Reports, 2021, 41(8):BSR20210874.
- [15] AGARWAL R, KUMARI N, KAR R, et al. Evaluation of placental VEGFA mRNA expression in preeclampsia: a case control study[J]. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India, 2019, 69(2): 142-148.
- [16] JEON H H, YU Quan, LU Yongjian, et al. FOXO1 regulates VEGFA expression and promotes angiogenesis in healing wounds[J]. Journal of Pathology, 2018, 245(3): 258-264.
- [17] ZHOU Situo, LIANG Pengfei, ZHANG Pihong, et al. The long noncoding RNA PDK1-AS/miR-125b-5p/VEGFA axis modulates human dermal microvascular endothelial cell and human umbilical vein endothelial cell angiogenesis after thermal injury[J]. Journal of Cellular Physiology, 2021, 236(4): 3129-3142.
- [18] MEI Zhixiong, HUANG Baoqin, ZHANG Yuan, et al. Histone deacetylase 6 negatively regulated microRNA-199a-5p induces the occurrence of preeclampsia by targeting VEGFA in vitro[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019, 114(1): 108805.
- [19] KOLKOVA Z, HOLUBEKOVA V, GRENDAR M, et al. Association of circulating miRNA expression with preeclampsia, its onset, and severity[J]. Diagnostics (Basel, Switzerland), 2021, 11(3): 476.
- [20] BOUNDS K R, CHIASSON V L, PAN L J, et al. MicroRNAs: New players in the pathobiology of preeclampsia[J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2017, 4(1): 60.
- [21] LU Guodong, CHENG Peng, LIU Ting, et al. BMSC-derived exosomal miR-29a promotes angiogenesis and osteogenesis[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8(1): 608521.
- [22] MAUCHER D, SCHMIDT B, SCHUMANN J. Loss of endothelial barrier function in the inflammatory setting: indication for a cytokine-mediated post-transcriptional mechanism by virtue of upregulation of miRNAs miR-29a-3p, miR-29b-3p, and miR-155-5p[J]. Cells (Basel, Switzerland), 2021, 10(11): 2843.
- [23] 周美芳. 子痫前期患者肾脏血流动力学参数与血管内皮损伤因子的相关性研究 [J]. 现代实用医学, 2019, 31(7): 866-868.
- ZHOU Meifang. Correlation between renal hemodynamic parameters and vascular endothelial injury factor in patients with preeclampsia [J]. Modern Practical Medicine, 2019, 31(7):866-868.

收稿日期: 2022-07-07

修回日期: 2022-10-31