

# 基于血清外泌体 miRNA-517 建立子痫前期不良妊娠结局预测模型及验证

许琳, 王茹, 张忠霞, 黄素静, 罗书\*

基金项目: 海南省卫生计生行业科研项目(项目编号: 20A200264)

作者单位: 570311 海南 海口, 海南医科大学第二附属医院产科

作者简介: 许琳, 毕业于大连医科大学, 硕士研究生, 主治医师, 主要研究方向为产科

\* 通信作者, E-mail: luoshu-79@163.com

**【摘要】目的** 分析外泌体 miRNA-517 在子痫前期(preeclampsia, PE)孕妇血清中的表达, 并建立 PE 不良妊娠结局的预测模型。**方法** 选择 2021 年 1 月至 2022 年 12 月在海南医科大学第二附属医院产科就诊的 PE 孕妇 121 例为 PE 组, 同期产检并分娩的健康孕妇 127 例为对照组, 比较两组血清 miRNA-517、miRNA-518、miRNA-519 表达水平。按不同妊娠结局将 PE 孕妇分为妊娠结局不良组(31 例)和妊娠结局良好组(90 例), 采用多因素 Logistic 回归分析 PE 孕妇发生不良妊娠结局的影响因素, 根据独立预测因素结合其影响权重建立列线图模型, 运用 R 软件绘制列线图、受试者工作特征(ROC)曲线, 验证列线图的预测价值。**结果** ① PE 组孕妇血清 miRNA-517、miRNA-518 表达水平高于对照组, 而血清 miRNA-519 表达水平低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。② 单因素分析示, 妊娠结局不良组收缩压、舒张压、24 h 尿蛋白定量、D-二聚体、血小板减少的比例及 miRNA-517 明显高于妊娠结局良好组( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析示, 舒张压、D-二聚体、miRNA-517 以及血小板减少为影响 PE 孕妇发生不良妊娠结局的独立危险因素( $OR > 1, P < 0.05$ )。③ 以上述 4 个因素构建列线图模型并绘制的 ROC 曲线, AUC 为 0.917(95% CI: 0.901-0.979,  $P < 0.05$ ), 灵敏度 94.5%, 特异度 90.3%, 经过内部验证后模型的区分度评价指标 C-Index 为 0.912(95% CI: 0.878-0.975), 拟合优度检验结果显示, 每个 PE 孕妇发生不良妊娠结局风险的预测值与实际观测值符合度良好( $P > 0.05$ )。**结论** PE 孕妇血清 miRNA-517 表达水平异常升高, 基于血清 miRNA-517 表达构建的列线图模型对评估 PE 孕妇不良妊娠结局发生风险具有较好的效能。

**【关键词】** 子痫前期; 不良妊娠结局; 外泌体 miRNA-517

**【中图分类号】** R 714.24

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1674-4020(2024)11-049-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2024.11.15

## Establishment and validation of a predictive model for adverse pregnancy outcomes in preeclampsia based on the expression level of miRNA-517 in serum exosomes

Xu Lin, Wang Ru, Zhang Zhongxia, Huang Sujing, Luo Shu\*

Department of Obstetrics, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou Hainan 570311, P. R. China

\* Corresponding author, E-mail: luoshu-79@163.com

**【Abstract】Objective** To analyze the expression of miRNA-517 in the serum of preeclampsia (PE) pregnant women and to establish a predictive model for adverse pregnancy outcomes of PE. **Methods** 121 PE pregnant women who received obstetric treatment at the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University from January 2021 to December 2022 were selected as the PE group, and 127 healthy pregnant women during the same time were selected as the control group. The expression levels of miRNA-517, miRNA-518, and miRNA-519 in the serum of patients between the two groups were compared. PE pregnant women were divided into a poor pregnancy outcome group (31 cases) and a good pregnancy outcome group (90 cases) based on different pregnancy outcomes. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of adverse pregnancy outcomes in PE pregnant women. A column chart model was established based on independent predictive factors combined with their influence weights. R

software was used to draw a column chart and a ROC curve was drawn to verify the predictive value of the column chart. **Results** ① The miRNA-517 and miRNA-518 in the serum of pregnant women in the PE group were higher than those in the control group, while the miRNA-519 in the serum were significantly lower than those in the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). ② Univariate analysis showed that the proportion of systolic blood pressure, diastolic blood pressure, 24-hour urine protein quantification, D-dimer, thrombocytopenia, and miRNA-517 of patients in the poor pregnancy outcome group were significantly higher than those in the good pregnancy outcome group ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic analysis showed that diastolic blood pressure D-dimer, miRNA-517, and thrombocytopenia were independent risk factors for adverse pregnancy outcomes in PE pregnant women ( $OR > 1$ ,  $P < 0.05$ ). ③ A column chart model was established based on the above four factors with an AUC of 0.917 (95% CI: 0.901-0.979,  $P < 0.05$ ), with a sensitivity of 94.5% and specificity of 90.3%. The discriminability evaluation index C-Index of the model was 0.912 (95% CI: 0.878-0.975). The goodness of fit test results showed that the predicted risk of adverse pregnancy outcomes for each PE pregnant woman was in good agreement with the actual observed values ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The expression level of serum miRNA-517 in pregnant women with PE is abnormally elevated. The nomogram model is highly effective in assessing the risk of adverse pregnancy outcomes in pregnant women with PE based on the expression of serum miRNA-517.

**【Key words】**preeclampsia; adverse pregnancy outcomes; secreted miRNA-517

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders in pregnancy, HDP)是妊娠期常见的并发症,近年来我国HDP的发病率呈现不断上升的趋势<sup>[1-2]</sup>。相关文献报道,我国目前HDP发病率为9.4%,国外HDP发病率为8.1%~12.3%<sup>[3-4]</sup>。HDP患者一旦病情发展至子痫前期(preeclampsia, PE),可伴有明显的高血压、蛋白尿和水肿三联征,是导致孕产妇和新生儿死亡的主要原因<sup>[5-6]</sup>。因此,临床上寻找准确有效的指标用于预测母婴不良妊娠结局至关重要。

miRNAs是一类普遍存在于真核生物体内的长约22个核苷酸的单链非编码RNA,参与人体内多种重要的生物学过程<sup>[7]</sup>。相关文献报道,miRNA-517、miRNA-518和miRNA-519特异性表达于孕妇血清和胎盘组织中,它们由胎盘绒毛滋养层分泌进入母体循环,并作用于特定的靶蛋白参与滋养细胞的异常侵袭<sup>[8-9]</sup>。但PE孕妇血清中这三种miRNA表达情况与妊娠结局间的具体关系如何尚缺乏循证依据。基于此,本研究检测PE孕妇血清miRNA-517、miRNA-518和miRNA-519表达水平,分析这三种miRNA与PE孕妇不良妊娠结局的相关性,并构建相关列线图模型,旨在为指导临床制定防治策略、降低PE孕妇不良妊娠结局发生风险提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2021年1月至2022年12月在海南医科大学第二附属医院产科就诊的PE孕妇121例为PE组,同期产检并分娩的健康孕妇127例为对照组。PE组孕妇年龄24~38岁,平均 $(28.94 \pm 5.23)$ 岁,平均孕前体重指数(body mass index, BMI)  $(23.53 \pm 1.51)$  kg/m<sup>2</sup>,平均分娩孕周 $(36.94 \pm 1.47)$ 周,按不同妊娠结局将PE孕妇分为妊娠结局不良组(31例)和妊娠结局良好组(90例)。对照组孕妇年龄22~37岁,平均 $(29.32 \pm 5.45)$ 岁,平均BMI  $(23.79 \pm 1.47)$  kg/m<sup>2</sup>,平均分娩孕周 $(37.13 \pm 1.56)$ 周。纳入标准:①PE组均符合《妇产科学》中PE的诊断标准,对照组无HDP;②单胎妊娠;③孕妇及家属知情本研究并自愿签署同意书。排除标准:

①妊娠前存在慢性高血压、糖尿病、严重肝肾功能不全或严重精神疾病;②合并妊娠期糖尿病;③合并急性感染;④合并恶性肿瘤;⑤妊娠前合并严重的血液和免疫性疾病。本研究经我院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 外泌体检测方法

PE组和对照组均于入组时抽取3 mL清晨外周静脉血,使用离心机(江苏圣力离心机制造有限公司)离心10 min,离心半径为10 cm,转速为3 500 r/min,分离取上层血清,储存于低温冰箱中待检。采用Xdrop实时荧光定量PCR(qRT-PCR)分析仪(北京世联博妍科技有限公司)检测两组孕妇血清miRNA-517、miRNA-518、miRNA-519表达水平。按照Trizol试剂盒(上海尚宝生物科技有限公司)说明书提取血清总RNA, qRT-PCR反应体系为20  $\mu$ L,其中cDNA 2  $\mu$ L,引物各3  $\mu$ L,在qRT-PCR仪(北京世联博妍科技有限公司)上进行反应。95℃预变性10 min, 95℃ 15 s, 60℃ 15 s, 72℃ 15 s,共循环38次, 75℃延伸15 min。反应结束后对所得数据Ct值进行分析,采用2<sup>-Ct</sup>算法计算基因相对表达水平。

### 1.3 观察指标

一般资料包括:孕妇年龄、分娩孕周、孕前BMI、产妇类型(初产妇/经产妇)、收缩压、舒张压、流产史、高血压家族史、血小板减少。实验室检查结果包括:D-二聚体、纤维蛋白原、部分活化的凝血酶原时间(APTT)、凝血酶原时间、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、肌酐、24 h尿蛋白定量、miRNA-517、miRNA-518、miRNA-519。收缩压和舒张压数据为分娩前5次测量血压的平均值。

在本研究中,凡是发生胎盘早剥、巨大儿、早产、死胎、产后出血、弥漫性血管内凝血、新生儿溶血(排除生理性新生儿溶血)、HELLP综合征(肝酶升高、血小板减少)、新生儿窒息、低体重出生儿、胎儿窘迫中的一项或多项的均判定为发生不良妊娠结局。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0统计学软件和R软件(Version 4.2.1)对数据进行分析,对计量资料行正态性检验,符合正态分布的数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检

验;计数资料以  $n(\%)$  表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。将单因素分析中有意义的指标作为自变量代入多因素 Logistic 回归模型进一步调整和控制混杂变量,获得独立预测因素,根据独立预测因素构建预测 PE 孕妇发生不良妊娠结局风险的列线图模型,并应用 R 软件绘制列线图(安装并加载“rms”和“readr”程辑包)绘制 ROC 曲线,分析独立预测指标以及列线图模型的预测效能。以 Bootstrap 法和校准曲线进行列线图模型的内部验证,并通过拟合优度(H-L)检验评价预测模型的校准能力,以  $\alpha = 0.05$  为检验水准。

2 结果

2.1 两组血清外泌体表达水平比较

PE 组孕妇血清 miRNA-517、miRNA-518 表达水平高于对照组,而血清 miRNA-519 表达水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组血清 miRNA-517、miRNA-518、miRNA-519 表达水平比较

	PE 组 ( $n = 121$ )	对照组 ( $n = 127$ )	$t$ 值	$P$ 值
miRNA-517	$3.54 \pm 0.66$	$0.45 \pm 0.11$	8.146	$< 0.001$
miRNA-518	$2.32 \pm 0.54$	$1.54 \pm 0.32$	4.677	$< 0.001$
miRNA-519	$1.43 \pm 0.22$	$2.03 \pm 0.46$	4.789	$< 0.001$

2.2 PE 孕妇妊娠结局的单因素分析

妊娠结局不良组收缩压、舒张压、24 h 尿蛋白定量、D-二聚体以及 miRNA-517 表达水平及血小板减少比例均明显高于妊娠结局良好组( $P < 0.05$ );而两组其他指标如年龄、分娩孕周、孕前 BMI、产妇类型、流产史、高血压家族史、纤维蛋白原、APTT、PT、ALT、AST、肌酐及 miRNA-518、miRNA-519 的表达水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析

以 PE 孕妇妊娠结局(妊娠结局不良 = 1,妊娠结局良好 = 0)作为因变量,以单因素分析中差异有统计学意义的指标:收缩压(实际值)、舒张压(实际值)、24 h 尿蛋白定量(实际值)、D-二聚体(实际值)、miRNA-517(实际值)以及血小板减少(是 = 1,否 = 0)作为自变量,多因素 Logistic 回归分析结果示,舒张压、D-二聚体、miRNA-517 表达水平以及血小板减少为 PE 孕妇发生不良妊娠结局的独立危险因素( $OR > 1, P < 0.05$ ),其中 miRNA-517 每增加 1 个单位,PE 孕妇发生不良妊娠结局的风险增加 1.656 倍,见下页表 3。

2.4 预测 PE 孕妇不良妊娠结局的列线图模型的构建

以多因素分析中有统计学意义的 4 个独立预测因素(舒张压、D-二聚体、miRNA-517 以及血小板减少)结合其影响权重建立列线图模型,并运用 R 软件绘制列线图,将 4 个独立预测指标的得分相加得到总评分,根据

总评分可得到 PE 孕妇发生不良妊娠结局风险的预测值,见图 1。

表 2 PE 孕妇妊娠结局的单因素分析 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

	妊娠结局 不良组( $n = 31$ )	妊娠结局 良好组( $n = 90$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	$29.23 \pm 5.52$	$28.76 \pm 4.92$	1.462	0.189
分娩孕周(周)	$37.56 \pm 1.75$	$36.57 \pm 1.38$	1.645	0.135
孕前 BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$23.75 \pm 1.43$	$23.39 \pm 1.52$	1.159	0.248
产妇类型			0.070	0.791
初产妇	13(41.9)	30(33.3)		
经产妇	18(58.1)	60(66.7)		
收缩压(mmHg)	$159.04 \pm 15.51$	$147.23 \pm 12.53$	3.532	$< 0.001$
舒张压(mmHg)	$114.19 \pm 12.86$	$101.25 \pm 13.37$	3.809	$< 0.001$
流产史			1.465	0.319
是	12(38.7)	39(43.3)		
否	19(61.3)	51(56.7)		
高血压家族史			2.654	0.084
是	15(48.4)	18(20.0)		
否	16(51.6)	72(80.0)		
血小板减少			7.799	0.004
是	21(67.7)	15(16.7)		
否	10(32.3)	75(83.3)		
24 h 尿蛋白定量(g)	$5.83 \pm 0.53$	$3.22 \pm 0.51$	4.765	$< 0.001$
D-二聚体( $\text{mg}/\text{L}$ )	$2.83 \pm 0.42$	$0.74 \pm 0.13$	4.536	$< 0.001$
纤维蛋白原( $\text{g}/\text{L}$ )	$1.86 \pm 0.33$	$1.92 \pm 0.31$	0.267	0.764
APTT(s)	$38.87 \pm 3.42$	$37.11 \pm 3.69$	0.142	0.883
PT(s)	$17.34 \pm 2.18$	$16.11 \pm 2.37$	0.178	0.827
ALT(U/L)	$43.84 \pm 2.89$	$41.76 \pm 3.35$	1.876	0.114
AST(U/L)	$41.97 \pm 4.54$	$40.65 \pm 4.22$	1.768	0.125
肌酐( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	$76.86 \pm 10.78$	$73.37 \pm 11.89$	1.987	0.095
miRNA-517	$3.93 \pm 0.73$	$1.98 \pm 0.64$	5.768	$< 0.001$
miRNA-518	$2.33 \pm 0.32$	$2.26 \pm 0.25$	1.134	0.289
miRNA-519	$1.95 \pm 0.41$	$2.04 \pm 0.46$	1.097	0.305

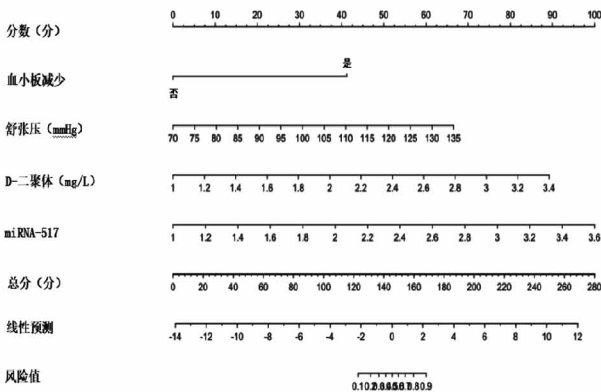


图 1 预测 PE 孕妇不良妊娠结局的列线图模型

表3 PE 孕妇不良妊娠结局的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	B	SE	Wald	P 值	OR	95% CI
24 h 尿蛋白定量	0.324	0.145	2.765	0.132	1.423	1.129-2.567
收缩压	0.365	0.167	3.148	0.087	1.457	1.137-2.875
舒张压	0.760	0.346	5.638	0.023	2.235	1.534-4.009
miRNA-517	0.943	0.403	6.543	0.009	2.656	1.496-7.289
D-二聚体	0.678	0.311	4.763	0.032	1.931	1.204-2.987
血小板减少	0.624	0.267	6.136	0.011	1.834	1.254-2.875

## 2.5 ROC 分析

舒张压、D-二聚体、miRNA-517 表达水平以及血小板减少预测 PE 孕妇不良妊娠结局的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.791 (95% CI: 0.724-0.847)、0.749 (95% CI: 0.712-0.804)、0.838 (95% CI: 0.791-0.894) 以及 0.787 (95% CI: 0.731-0.862), 舒张压、D-二聚体、miRNA-517 的最佳诊断截点分别为 109.94 mmHg、1.94 mg/L 以及 2.68, 四者联合预测的 AUC 为 0.917 (95% CI: 0.901-0.979), 灵敏度 94.5%, 特异度 90.3%, 见图 2。

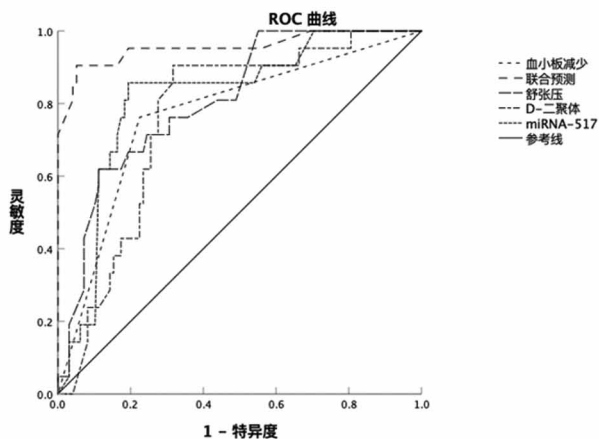


图2 预测 PE 孕妇不良妊娠结局的 ROC 曲线

## 2.6 预测模型的内部验证

列线图模型的区分度评价指标 C 指数 (C-Index) 为 0.912 (95% CI: 0.878-0.975), H-L 检验结果显示: 每位 PE 孕妇发生不良妊娠结局风险的预测值与实际观测值符合度良好 ( $\chi^2/P=0.165/0.874$ ), 见图 3。

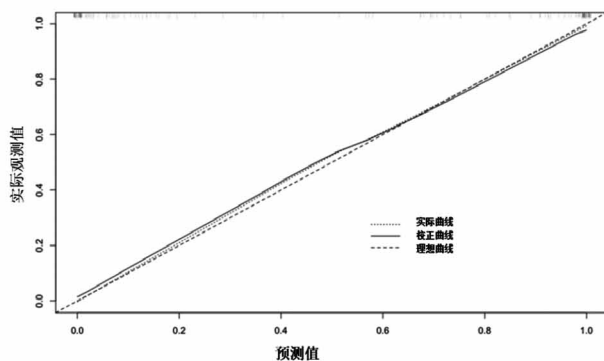


图3 列线图模型的校准曲线

## 3 讨论

迄今为止, PE 的发病机制尚不明确, 治疗主要是严密监护下给予降压、解小动脉痉挛等期待治疗, 但不少 PE 患者仍会出现子痫、高血压脑病等全身多脏器损害并发症, 且由于 PE 患者全身小动脉痉挛, 血管内皮细胞功能障碍, 影响胎盘氧供, 致使胎盘功能降低、胎儿生长发育受限, 增加胎儿窘迫、新生儿窒息等不良妊娠结局风险, 严重危害母婴健康<sup>[10-13]</sup>。因此, 临床上寻找准确有效的指标用于预测母婴不良妊娠结局至关重要。

相关研究表明, miRNAs 在细胞增殖、分化、人体胚胎生长、发育、免疫调节等多种生物学过程中发挥关键基因调控作用, 同时胎盘组织来源的 miRNAs 能够稳定表达于母体血清中, 血清 miRNAs 可参与人体胚胎生长、发育、免疫调节等生物学过程, 随着妊娠的进展其表达水平不断升高, 并在不同疾病中表现出特异性的表达模式, 可作为产前诊断的生物标志物<sup>[14-15]</sup>。Pei 等<sup>[16]</sup> 研究结果显示, 与正常健康孕妇相比, 前置胎盘孕妇血清和胎盘组织中 miRNA-517 表达水平明显升高, 其表达水平与前置胎盘孕妇病情严重程度呈明显正相关, 并且血清和胎盘组织中 miRNA-517 高表达是前置胎盘孕妇不良预后的独立危险因素。Sorrer 等<sup>[17]</sup> 的研究发现, miRNA-517 可能通过参与调节与胎盘组织相关的靶基因表达进而调节细胞分化、迁移或凋亡, 进一步研究发现, 孕妇血清 miRNA-517 高表达可导致胎盘功能障碍、胎儿生长受限以及出生体重异常, 其可能原因与 miRNA-517 参与调节转化生长因子- $\beta$  表达进而调节胎盘组织中的血管生成有关。本研究结果显示, PE 组孕妇血清 miRNA-517、miRNA-518 表达水平明显高于对照组, miRNA-519 表达水平明显低于对照组, 并且血清 miRNA-517 为影响 PE 孕妇发生不良妊娠结局的独立危险因素 ( $OR > 1, P < 0.05$ ), 其中 miRNA-517 每增加 1 个单位, PE 孕妇发生不良妊娠结局的风险增加 1.656 倍。提示血清 miRNA-517 表达水平对于 PE 孕妇不良妊娠结局具有一定的预测价值, 其表达水平越高, 不良妊娠结局的风险越大, 其可能机制与 miRNA-517 调控的靶蛋白参与滋养细胞的异常侵袭有关<sup>[18-22]</sup>。Liu 等<sup>[23]</sup> 的研究通过检测足月正常出生体重儿、足月巨大儿及足月小样儿的母体血清中以及胎盘组织中 miRNA-517、miRNA-518、miRNA-519 表达水平发现, 足月巨大儿及足月小样儿的母体血清中以及胎盘组织中 miRNA-517 表达水平

明显高于足月正常出生体重儿,miRNA-519 表达水平明显低于足月正常出生体重儿,而 miRNA-518 表达水平与足月正常出生体重儿无明显差异,由此得出结论:miRNA-517 以及 miRNA-519 可能参与了异常出生体重的调节。而本研究仅发现,miRNA-517 表达水平升高与 PE 孕妇不良妊娠结局明显相关,可能与本研究样本量较小有关,此外 miRNA-517 表达水平升高参与调节 PE 孕妇不良妊娠结局的具体机制还需更加深入的研究。

近年来结合患者各个临床病理特征建立的列线图模型已被用于个体化预测各种结局事件的发生风险以及食管癌、胃癌、肺癌、肝癌、乳腺癌等恶性肿瘤的生存率,其有效性和准确性也已得到证实。本研究结合多因素 Logistic 回归分析获得的 4 个独立预测指标:舒张压、D-二聚体、miRNA-517 以及血小板减少,根据列线图原理建立了列线图模型,将 4 个独立预测指标的得分相加得到总评分,根据总评分可得到 PE 孕妇发生不良妊娠结局风险的预测值,列线图模型的内部验证结果显示,C 指数以及 AUC 分别为 0.912(95% CI: 0.878-0.975) 以及 0.917(95% CI: 0.901-0.979),其灵敏度和特异度分别为 94.5% 和 90.3%,提示该模型具有较高的预测效能和临床应用前景,为预防 PE 孕妇母婴不良妊娠结局的出现提供临床指导。

综上所述,PE 孕妇血清 miRNA-517 表达水平异常升高,且基于血清 miRNA-517 表达构建的列线图模型对评估 PE 孕妇不良妊娠结局发生风险具有高效能。

**利益冲突** 作者均声明无利益冲突。

## 【参考文献】

- [1] 仇树栋. 早发型重度子痫前期终止妊娠时机及分娩方式与围生儿结局的关系分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 23 (29): 155-156.
- [2] 郭晗, 张云聪, 杨硕, 等. 子痫前期发病机制的研究进展 [J]. 临床检验杂志, 2018, 36 (6): 439-443.
- [3] Crovetto F, Crispi F, Casas R, et al. Effects of mediterranean diet or mindfulness-based stress reduction on prevention of small-for-gestational age birth weights in newborns born to at-risk pregnant individuals; the IMPACT BCN randomized clinical trial [J]. JAMA, 2021, 326 (21): 2150-2160.
- [4] 程苾恒, 陈建华, 王高华. 子痫前期-子痫患者糖脂代谢异常与妊娠结局的相关性研究 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31 (12): 1201-1204.
- [5] Bone JN, Bellad M, Goudars, et al. Anemia and adverse outcomes in pregnancy; subgroup analysis of the CLIP cluster-randomized trial in India [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2022, 22 (1): 407.
- [6] Bone JN, Magee LA, Singer J, et al. Blood pressure thresholds in pregnancy for identifying maternal and infant risk: a secondary analysis of Community-Level Interventions for Pre-eclampsia (CLIP) trial data [J]. Lancet Glob Health, 2021, 9 (8): e1119-e1128.
- [7] Beardmore-Gray A, Vousden N, Silverios A, et al. Planned early delivery for late preterm pre-eclampsia in a low- and middle-income setting: a feasibility study [J]. Reprod Health, 2021, 18 (1): 110.
- [8] 赵琦, 赵新. 低分子肝素联合叶酸治疗子痫前期合并胎儿生长受限对妊娠结局的影响 [J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28 (4): 643-644.
- [9] 李晓娟, 周芝熠, 王珏, 等. 重度子痫前期胎盘 microRNA 谱差异表达研究 [J]. 中国产前诊断杂志 (电子版), 2019, 11 (2): 16-22.
- [10] Liu JP, Pan ZB, Zhu M, et al. Determination of the 90% effective dose of phenylephrine boluses to treat spinal anesthesia-induced hypotension in patients with severe preeclampsia during cesarean delivery: a pilot study [J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15 (10): 3765-3772.
- [11] Gottlieb A, Flor I, Nimzyk R, et al. The expression of miRNA encoded by C19MC and miR-371-3 strongly varies among individual placentas but does not differ between spontaneous and induced abortions [J]. Protoplasma, 2021, 258 (1): 1234-1239.
- [12] 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.
- [13] 欧妍, 李嘉慧. 孕晚期血浆 miRNA 表达水平与子痫前期的相关性分析 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11 (12): 54-57.
- [14] Macfarlane CL, Quek S, Pionnier N, et al. The insufficiency of circulating miRNA and DNA as diagnostic tools or as biomarkers of treatment efficacy for *Onchocerca volvulus* [J]. Sci Rep, 2020, 10 (1): 6672.
- [15] Chen L, He FJ, Dong Y, et al. Sodium reduction, mirna profiling and cvd risk in untreated hypertensives: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Sci Rep, 2018, 8 (1): 12729.
- [16] Pei L, Chen H, Guo J, et al. Effect of acupuncture and its influence on visceral hypersensitivity in IBS-D patients: study protocol for a randomized controlled trial [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97 (21): e10877.
- [17] Sorrow ML, Gooley TA, Maclean KH, et al. Pre-transplant expressions of microRNAs, comorbidities, and post-transplant mortality [J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54 (7): 973-979.
- [18] Amin NB, Darekar A, Anstee QM, et al. Efficacy and safety of an orally administered DGAT2 inhibitor alone or coadministered with a liver-targeted ACC inhibitor in adults with non-alcoholic steatohepatitis (NASH): rationale and design of the phase II, dose-ranging, dose-finding, randomised, placebo-controlled MIRNA (Metabolic Interventions to resolve NASH with fibrosis) study [J]. BMJ Open, 2022, 12 (3): e056159.
- [19] Diener C, Keller A, Meese E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic [J]. Trends Genet, 2022, 38 (6): 613-626.
- [20] Bao S, Zhou T, Yan C, et al. A blood-based miRNA signature for early non-invasive diagnosis of preeclampsia [J]. BMC Med, 2022, 20 (1): 303.
- [21] Lv Y, Lu C, Ji X, et al. Roles of microRNAs in preeclampsia [J]. J Cell Physiol, 2019, 234 (2): 1052-1061.
- [22] Wang Y, Li B, Zhao Y. Inflammation in preeclampsia: genetic biomarkers, mechanisms, and therapeutic strategies [J]. Front Immunol, 2022, 13 (8): 883404.
- [23] Liu S, Xie X, Lei H, et al. Identification of key circRNAs/lncRNAs/miRNAs/mRNAs and pathways in preeclampsia using bioinformatics analysis [J]. Med Sci Monit, 2019, 25 (5): 1679-1693.