

重度子痫前期孕妇胎盘中 miR - 296 - 3p 和 MMP9 的表达及临床意义

辛怀丽 李绪清 芮月菊 杨 鹤 王伟丽

[摘 要] 目的 探讨 miR - 296 - 3p 和基质金属蛋白酶 9 (MMP9) 在重度子痫前期 (sPE) 孕妇胎盘组织中的表达及临床意义。方法 选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月在亳州市人民医院住院并剖宫产分娩的 sPE 孕妇 52 例为 sPE 组,另选取正常妊娠剖宫产分娩的孕妇 52 例作为对照组。应用逆转录聚合酶链反应 (RT - qPCR) 检测两组孕妇胎盘组织中 miR - 296 - 3p 和 MMP9 mRNA 的表达情况,蛋白质免疫印迹 (Western - blot) 检测 MMP9 蛋白的表达水平。采用 Pearson 法分析 miR - 296 - 3p 与 MMP9 的相关性,以及两者与 sPE 孕妇的临床特征和妊娠结局的关系,双荧光素酶报告系统检测 miR - 296 - 3p 和 MMP9 的靶向关系。结果 sPE 组 miR - 296 - 3p 相对表达量高于对照组 [(0.72 ± 0.10) 比 (0.35 ± 0.07)], sPE 组 MMP9 mRNA 和蛋白表达均低于对照组 [(0.21 ± 0.06) 比 (0.57 ± 0.10) , (0.16 ± 0.06) 比 (0.65 ± 0.08)], 差异有统计学意义 ($t = 22.336, 22.360, -35.602, P$ 均 < 0.001); miR - 296 - 3p 和 MMP9 mRNA 的表达呈负相关 ($P < 0.05$); sPE 胎盘组织中 miR - 296 - 3p 表达与收缩压和舒张压呈正相关 (P 均 < 0.05), 与新生儿出生体质量和分娩孕周呈负相关 (P 均 < 0.05), sPE 胎盘组织中 MMP9 mRNA 的表达与收缩压和舒张压呈负相关 (P 均 < 0.05), 与新生儿出生体质量和分娩孕周呈正相关 (P 均 < 0.05)。荧光素酶报告基因实验证实 MMP9 是 miR - 296 - 3p 靶基因。结论 miR - 296 - 3p 高表达、MMP9 低表达与 sPE 的严重程度和预后相关,推测 miR - 296 - 3p 可能通过负调控 MMP9 的表达参与 sPE 的发生发展。

[关键词] 重度子痫前期;胎盘;miR - 296 - 3p;基质金属蛋白酶 9
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.02.018

重度子痫前期 (severe preeclampsia, sPE) 是子痫前期严重程度的一种表现,是导致孕产妇和围产儿死亡率增加的主要原因^[1-2]。目前,这种疾病的发病机制仍不清楚。然而,先前的研究^[3]表明,sPE 的发生可能与子宫螺旋动脉重塑障碍、胎盘浅着床和血管内皮细胞损伤等有关。研究^[4]显示,胎盘中 miRNA 的表达失调可能导致 sPE 的发生。Choi 等^[5]通过高通量 RNA - seq 测序发现 miRNA 在 sPE 孕妇胎盘组织中存在差异表达,miR - 296 - 3p 是其中之一。基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinases, MMP9) 可通过影响胎盘功能导致子痫前期的发生^[6]。根据 miRNA 靶向基因预测软件发现,MMP9 可能是 miR - 296 - 3p 所调控的靶基因之一,两者对 sPE 的影响尚未明确。本研究通过检测 sPE 与正常孕妇胎盘组织中 miR - 296 - 3p 和 MMP9 表达,进一步分析对 sPE 孕妇相关临床特征

的影响及两者的关系,探讨 miR - 296 - 3p 和 MMP9 在 sPE 发病中的作用,为 sPE 的发病机制和治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月在亳州市人民医院住院并剖宫产分娩的 sPE 孕妇 52 例为 sPE 组,另选取正常妊娠剖宫产分娩的孕妇 52 例作为对照组,sPE 具体诊断标准见妊娠期高血压疾病诊治指南 (2020)^[8]。与对照组相比,sPE 组孕妇血压升高,新生儿出生体质量降低,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05);两组孕妇的年龄、产次、孕次、孕前身体质量指数 (body mass index, BMI) 和分娩孕周差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 sPE 组与对照组一般资料比较

变量	sPE 组 ($n = 52$)	对照组 ($n = 52$)	t 值	P 值
年龄 (岁)	26.88 ± 3.57	26.31 ± 3.40	0.084	0.402
孕次 (次)	2.13 ± 0.74	2.08 ± 0.84	0.372	0.711
产次 (次)	1.46 ± 0.54	1.44 ± 0.61	0.170	0.865
Pre - BMI (kg/m ²)	22.96 ± 2.22	22.68 ± 2.68	0.582	0.562
收缩压 (mmHg)	162.35 ± 10.33	115.21 ± 13.27	20.212	<0.001
舒张压 (mmHg)	116.98 ± 6.88	78.60 ± 6.45	29.352	<0.001
分娩孕周 (周)	37.53 ± 1.22	37.89 ± 0.89	-1.729	0.089
新生儿出生体质量 (kg)	2.57 ± 0.33	3.09 ± 0.41	-7.099	<0.001

注:sPE 为重度子痫前期;Pre - BMI 为孕前身体质量指数。

1.2 sPE 纳入与排除标准 纳入标准:①均为单胎妊娠;②无胎儿发育异常;③孕期无吸烟及饮酒史;④孕期无特殊合并症。排除标准:①孕前存在糖尿病、高血压和心脏病;②孕前存在系统性红斑狼疮等风湿免疫性疾病;③孕前存在肾脏、肝脏等相关疾病。本研究经亳州市人民医院伦理委员会批准(伦理编号:2022056),且均知情并签署知情同意书。

1.3 方法

1.3.1 标本收集 选择胎盘母体面无钙化区,用无菌生理盐水快速清洗血凝块和血液,用一次性手术刀片在距脐带根部约 2 cm 处的胎盘母体面取一块胎盘组织,大小约 1 cm³,放入冻存试管中,后将试管放入 -80℃ 冰箱冷藏备用。

1.3.2 总 RNA 提取和逆转录聚合酶链反应(real time quantitative PCR, RT-qPCR) 采用常规的 TRIzol 法提取胎盘组织中的总 RNA,然后用紫外分光光度计检测 RNA 的纯度和浓度。1st-Strand cDNA Synthesis Kit(cDNA 链合成试剂盒,上海泽叶生物)合成 cDNA。采用热循环荧光定量 PCR 仪(赛默飞 ABI7500),根据日本 Takara 公司的 SYBR Premix Ex Taq TM 手册对 PCR 反应混合液进行检测。PCR 的扩增条件为 95℃ 预变性 5 min,开始循环 95℃ 10 s,退火 20 s,72℃ 延伸 20 s,共 45 个循环,72℃ 再次延伸 3 min。采用 2^{-ΔΔCt} 法计算其相对表达量并进行统计分析。miR-296-3p 和 MMP9 以及内参引物均有广州锐博生物设计合成,miR-296-3p 上下游引物序列(退火温度 57℃):5'-GAGGGTTGGGTGGAGGCTC TCC-3' 和 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3';U6 上下游引物序列:5'-TGCGGGTGCTCGCTTCGCAGC-3'和 5'-CCAGTGCAGGTCCGAGGT-3';MMP9 上下游引物序列(退火温度 59℃):5'-TCTATGCTCCTCGCCCTGAA-3'和 5'-CATCGTCCACCGACTCAAA-3';GAPDH 上下游引物序列:5'-AACGGATTTGGTCTGATTGGG-3'和 5'-CCTGGAAGATGCTGATGGGAT-3'。

1.3.3 蛋白质免疫印迹(Western blot)检测 提取部分胎盘组织的总蛋白,测定其浓度,并调整总蛋白量。变性后上样凝胶电泳,100 V 恒压转膜 50 min,5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h,兔抗人-MMP9 单克隆抗体(1:500,英国 Abcam 公司),β-action 一抗(1:2 000,英国 Abcam 公司)4℃ 过夜,加入二抗(英国 Abcam 公司),室温孵育 1 h,使用超敏 ECL 化学发光试剂盒显影液(上海碧云天公司)在伯乐凝胶成像系统显影(上海艾研生物科技有限公司),使用 Image J 分析蛋白灰度值,计算其蛋白质含量。

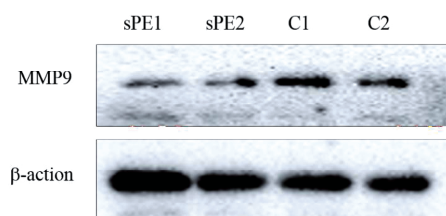
1.3.4 双荧光素酶报告基因实验 通过 TargetScan 8.0(https://www.targetscan.org/vert_80/)预测 MMP9 是 miR-296-3p 的靶基因之一,在 MMP9 3'-UTR 序列中含有一个预测的 miR-296-3p 结合位点(47-53)。构建 MMP9 3'-UTR 的野生型(WT)和突变型(MUT)荧光素酶报告基因质粒(北京信诺金达生物科技有限公司)。将 HTR-8/SVneo 细胞以每孔 3.75 × 10⁴ 个细胞接种在 96 孔板中。使用 Lipofectamine TM 2000 (Invitrogen, 美国) 分别将 MMP9-3'-UTR (WT; 100 ng) 和 MMP9-3'-UTR (MUT; 100 ng) 质粒与 miR-296-3p mimic (模拟物) 或阴性对照物共同转染到 HTR-8/SVneo 细胞中,进行双荧光素酶报告试验。孵育 48 小时后,使用全波长多功能酶标仪(JS-THERMO Varioskan Flash, 美国)检测荧光素酶活性。

1.4 统计学方法 SPSS 26.0 和 GraphPad Prism 9.0 用于所有数据的统计分析和作图,计量数据的结果表示为 $\bar{x} \pm s$,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用例或百分比表示,采用 χ^2 检验。Pearson 检验 miR-296-3p 与 MMP9 mRNA 表达的相关性以及两者与孕妇临床特征和妊娠结局的关系。以 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 sPE 组和对照组胎盘组织中 miR-296-3p 与 MMP9 mRNA 的表达 RT-qPCR 检测发现,sPE 组和对照组胎盘组织中 miR-296-3p 的表达分别为 (0.72 ± 0.10) 和 (0.35 ± 0.07),差异有统计学意义 (*t* = 22.336, *P* < 0.001)。对照组 MMP9 mRNA 表达 (0.57 ± 0.10),高于 sPE 组的 (0.21 ± 0.06),差异有统计学意义 (*t* = 22.360, *P* < 0.001)。

2.2 sPE 组和对照组胎盘组织中 MMP9 蛋白的表达 Western blot 结果显示,sPE 组 MMP9 蛋白表达水平低于对照组[(0.16 ± 0.06)比(0.65 ± 0.08)],差异有统计学意义 (*t* = -35.602, *P* < 0.001)。见图 1。



注:sPE1 和 sPE2 组为重度子痫前期组;C1 和 C2 为对照组。

图1 两组孕妇胎盘组织中 MMP9 的部分蛋白条带

2.3 miR-296-3p 和 MMP9 mRNA 与 sPE 孕妇临床特征和妊娠结局的关系 在 sPE 组通过 Pearson 检验分析发现,miR-296-3p 和 MMP9 mRNA 与孕妇收缩

压、舒张压以及分娩孕周、新生儿出生体质量均有相关性($P<0.05$)。见表2。

表2 miR-296-3p 和 MMP9 mRNA 与 sPE 组孕妇临床特征和妊娠结局相关性

指标	收缩压		舒张压		分娩孕周		新生儿出生体质量	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
miR-296-3p	0.302	0.030	0.322	0.020	-0.479	<0.001	-0.382	0.005
MMP9 mRNA	-0.298	0.032	-0.324	0.012	0.277	0.047	0.457	<0.001

2.4 miR-296-3p 与 MMP9 mRNA 的相关性 sPE 组孕妇胎盘组织中 miR-296-3p 的表达与 MMP9 mRNA 的表达量呈负相关($r=-0.369, P<0.007$)。见图2。

2.5 miR-296-3p 与 MMP9 靶向关系的验证 双荧光素酶报告基因实验进一步验证,与共转染 mimic-NC 和 MMP9-3'-UTR WT 质粒组细胞比较,共转染 miR-296-3p mimic 和 MMP9-3'-UTR WT 质粒组细胞相对荧光素酶活性降低;与共转染 mimic-NC 和 MMP9-3'-UTR MUT 质粒组细胞比较,共转染 miR-296-3p mimic 和 MMP9-3'-UTR MUT 质粒组细胞相对荧光素酶活性差异无统计学意义。见图3。

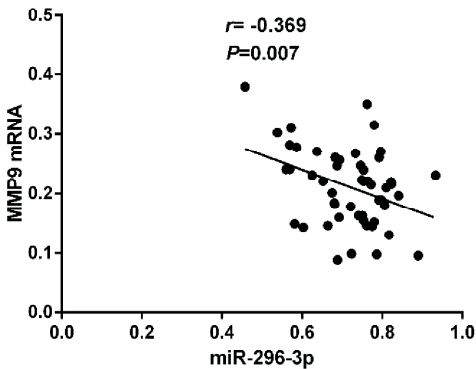
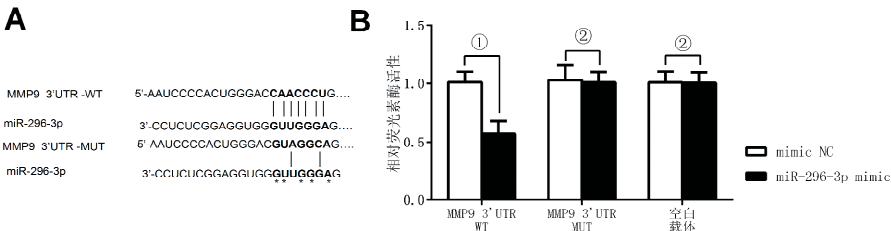


图2 miR-296-3p 与 MMP9 mRNA 的相关性



注:A为MMP9-3'-UTR WT和MUT的与miR-296-3p结合位点,加粗和带星号字体为突变位点,B为双荧光素酶报告基因实验;与mimic NC组比较,① $P<0.05$ 、② $P>0.05$ 。

图3 miR-296-3p 与 MMP9 靶向关系的验证

3 讨论

sPE是妊娠期严重并发症之一,是导致母婴死亡和母体多器官损害的重要原因^[8-9]。测量早期血压和检测蛋白尿是临床上对sPE孕妇的常规检测指标,但sPE的初始原因仍不清楚。随着分子生物学的不断发展,医学研究者开始从疾病的基因生物学方向分析人类sPE的发病机制。因此,探索sPE发生的相关调控基因具有重要意义。目前,已在sPE孕妇的胎盘中检测到异常表达的miRNA,这表明miRNA在调节sPE孕妇胎盘发育中起到重要作用^[10-11]。然而,miRNA如何调节sPE胎盘滋养层细胞功能和胎盘发育的机制仍然是模糊的。

miRNA是一类长约22个核苷酸的非蛋白质编码RNA,能够通过与靶基因信使RNA(mRNA)的3'非翻

译区结合来调节基因表达^[12]。且在不同疾病中具有抑制或促进疾病的作用。目前已在sPE和正常孕妇胎盘组织中发现miRNA的不同表达谱^[13]。miR-296-3p作为一种肿瘤抑制因子已被广泛接受,可抑制多种癌症的增殖、侵袭和迁移^[14-16]。事实上,miR-296-3p在肺癌细胞中表达下调,而过表达的miR-296-3p可以通过靶向RABL3抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭^[15]。miR-296-3p在黑色素瘤和乳腺癌中的表达同样也很低,从而促进了肿瘤的发生^[17]。胎盘中的滋养层细胞在增殖和侵袭能力方面与癌细胞高度相似。已有研究^[5]表明,miR-296-3p在sPE患者的胎盘中表达上调。本研究同样也显示,miR-296-3p在sPE患者的胎盘中高表达,且miR-296-3p表达水平与收缩压、舒张压呈负相关,与分娩孕周和新生儿出生体质量正相关,推测其可能通过抑制滋养层细胞在增殖和

侵袭导致 sPE 的发生和发展,并与 sPE 孕妇的疾病严重程度及预后有关。

MMP 是细胞外蛋白酶,在胚胎发生、植入、胎盘形成、新血管生成和肿瘤转化方面发挥重要作用。第一个 MMP 于 1962 年被确定为一种蛋白酶,主要在变态过程中降解纤维状胶原蛋白,因此被称为间质胶原酶^[18]。MMP 由多种细胞类型分泌,随着妊娠期的持续,MMP 可参与囊胚植入、子宫肌层螺旋动脉的重塑和胎盘形成的过程。MMP9 是 MMP 家族中一员,Palei 等^[19]研究表明,子痫前期胎盘中 MMP9 的低表达降低了滋养层细胞的侵袭能力。Espino 等^[20]研究表明,MMP 家族成员影响胎盘形成阶段的血管重塑导致妊娠期高血压的发生。本研究结果也显示,sPE 孕妇胎盘组织中 MMP9 表达下调。推测可能是由于滋养层细胞侵袭能力下降时,伴随着胎盘的氧化,继而滋养细胞坏死进入血液循环,使血管内皮细胞损伤加重,最终导致孕期血压升高。本研究同时还发现,sPE 组胎盘组织中 MMP9 mRNA 的表达水平与收缩压和舒张压呈负相关,与分娩孕周和新生儿出生体质量正相关,提示 MMP9 与 sPE 疾病严重程度及预后也相关。Yu 等^[21]研究表明,miR - 204 可能通过靶向基因 MMP9 抑制滋养细胞的侵袭促进子痫前期的发展。本研究进一步分析 sPE 孕妇胎盘组织中 miR - 296 - 3p 与 MMP9 mRNA 的表达呈负相关,双荧光素酶报告实验证实 MMP9 是 miR - 296 - 3p 靶基因,与 Yu 等^[21]研究结果相似,推测 miR - 296 - 3p 同样可能通过调控靶向基因 MMP9 的表达影响 sPE 的发生发展。

综上所述,sPE 孕妇胎盘组织中 miR - 296 - 3p 呈高表达,MMP9 呈低表达,两者之间的表达呈负相关,且 miR - 296 - 3p 和 MMP9 的表达与 sPE 的严重程度和预后相关。推测 miR - 296 - 3p 可能通过调节靶基因 MMP9 的表达参与 sPE 的发生发展,但仍需要进行更多的细胞层面实验的论证。

参考文献

- [1] 王宇,周杜娟,黄艳,等. 重度子痫前期患者血清和胎盘中 ADMA 与 DDAH2 的表达水平及其相关性[J]. 河北医学,2021,27(12):1965 - 1969.
- [2] 赵润,宋学云,傅晓冬. 重度子痫前期孕妇胎盘绒毛膜板动脉血管中 miR - 217 表达水平及与脂代谢的关系[J]. 热带医学杂志,2022,22(8):1049 - 1053.
- [3] 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.
- [4] 骆琦. miRNA 在重度子痫前期胎盘组织中的表达水平[J]. 中国优生与遗传杂志,2017,25(7):68 - 70.
- [5] CHOI S Y, YUN J, LEE O J, et al. MicroRNA expression profiles in placenta with severe preeclampsia using a PNA - based microarray[J]. Placenta,2013,34(9):799 - 804.
- [6] TIMOKHINA E, STRIZHAKOV A, IBRAGIMOVA S, et al. Matrix metalloproteinases MMP - 2 and MMP - 9 occupy a new role in severe preeclampsia[J/OL]. J Pregnancy,2020,2020:8369645.
- [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(2020)[J]. 中华妇产科杂志,2020,55(4):227 - 238.
- [8] 李登影,杜易. 重度子痫前期胎盘组织 LncRNA DANCER 与 AP - 1 蛋白的相关性分析[J]. 中国妇幼保健,2022,37(13):2387 - 2389.
- [9] 叶青,翟桂荣,吴允,等. 子痫前期孕妇血浆外泌体中 LncRNA MALAT1 和 miR - 206 的表达水平及临床意义[J]. 安徽医学,2021,42(1):15 - 20.
- [10] 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.
- [11] 张文琦,姚春风,胡小娜,等. 母体外周血循环 miRNA 和子痫前期的研究进展[J]. 华北理工大学学报(医学版),2022,24(3):241 - 248.
- [12] SALIMINEJAD K, KHORRAM KHORSHID H R, SOLEYMANI FARD S, et al. An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods[J]. J Cell Physiol,2019,234(5):5451 - 5465.
- [13] 董方华,牡丹,何栩,等. 子痫前期患者血浆 miRNA 表达谱的研究与分析[J]. 现代医院,2016,16(6):798 - 801.
- [14] ZHOU J, DU G, FU H. miR - 296 - 3p promotes the proliferation of glioblastoma cells by targeting ICAT[J]. Mol Med Rep,2020,21(5):2151 - 2161.
- [15] GE T, WU H C, ZHOU Y Y, et al. MiR - 296 - 3p may affect the proliferation and migration of non - small cell lung cancer cells via regulating RAB13[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2019,23(13):5823 - 5830.
- [16] BAI Y, LIAO H, LIU T, et al. MiR - 296 - 3p regulates cell growth and multi - drug resistance of human glioblastoma by targeting ether - à - go - go (EAG1)[J]. Eur J Cancer,2013,49(3):710 - 724.
- [17] WANG X, HU Y, CUI J, et al. Coordinated targeting of MMP - 2/MMP - 9 by miR - 296 - 3p/FOXCUT exerts tumor - suppressing effects in choroidal malignant melanoma[J]. Mol Cell Biochem,2018,445(1/2):25 - 33.
- [18] HUANG H. Matrix Metalloproteinase - 9 (MMP - 9) as a cancer biomarker and MMP - 9 biosensors: recent advances[J]. Sensors (Basel),2018,18(10):3249.

ACTH 对激素及 CNI_s 双重耐药原发性肾病综合征患者疗效的影响

牛文忠 吴 琼 陈 朴 李正一 张贵春 赵丽丽 丁显春

【摘要】目的 观察促肾上腺皮质激素 (ACTH) 对激素及钙调神经磷酸酶抑制剂 (CNI_s) 双重耐药的原发性肾病综合征 (PNS) 患者脂代谢、尿蛋白、血皮质醇水平的影响, 分析其应用价值。**方法** 选取南阳市中心医院 42 例对激素及 CNI_s 双重耐药的 PNS 患者为研究对象, 以随机数字表法分为两组, 对照组行常规治疗, ACTH 组在对照组基础上予以 ACTH 静脉滴注治疗, 比较两组患者治疗后脂代谢水平 [高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 及三酰甘油 (TG)]、血清皮质醇 (COR)、24 h 尿蛋白定量、肾小球滤过率 (GFR)、疗效及不良反应情况差异。**结果** ACTH 组总缓解率高于对照组 ($P < 0.05$); 经治疗, ACTH 组 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平优于对照组 ($P < 0.05$); ACTH 组治疗后 COR 水平高于对照组 ($P < 0.05$); ACTH 组治疗后 24 h 尿蛋白定量、GFR 低于对照组 ($P < 0.05$); 两组不良反应总发生率无明显差异 ($P > 0.05$)。**结论** ACTH 可有效改善 PNS 患者的激素及 CNI_s 耐药, 提高临床疗效。

【关键词】 原发性肾病综合征; 促肾上腺皮质激素; 钙调神经磷酸酶抑制剂; 双重耐药

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.02.019

原发性肾病综合征 (primary nephrotic syndrome, PNS) 好发于儿童群体^[1], 糖皮质激素是 PNS 患者临床一线治疗药物, 但依然有 10% ~ 20% 患者具有激素耐药性^[2], 被称为激素耐药型肾病综合征 (steroid resistant nephrotic syndrome, SRNS), 钙调神经磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitors, CNI_s) 是其首选治疗药物^[3]。以往研究^[4-5] 显示, 23% ~ 53% SRNS 患者表现为 CNI_s 抵抗, 50% 左右的 SRNS 患者 5 年内将发展成为终末期肾病。长期激素治疗容易影响下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA) 正常功能, 减少促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 表达, 造成肾上腺萎缩, 损害肾上腺皮质功能, 导致血皮质醇 (cortisol, COR) 表达水平下降^[6]。寻找更好治疗方法, 对延缓该类双重耐药 PNS 患者病情进展具有重要意义。以往研究^[7] 发现, ACTH 能够延缓 SRNS 进展目的。本研究主要分析 ACTH 对激素

及 CNI_s 双重耐药的 PNS 患者疗效的影响, 为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月至南阳市中心医院就诊的 42 例对激素及 CNI_s 双重耐药的 PNS 患者为研究对象, 利用随机数字表法分为 ACTH 组与对照组。样本量估算: $n = 2 \bar{p} \bar{q} (\mu\alpha + \mu\beta)^2 / (p_1 - p_0)^2$, 通过有关预实验结果确定相关数值, 其中 $\beta = 0.10$, $\alpha = 0.05$ (双侧), $\mu\alpha = 1.95$, $\mu\beta = 1.18$ 。算出每组 $n = 17$ 例, 考虑可能有脱落情况, 将 n 扩大 20%, 最终总样本量为 42 例, 即 $N_1 = N_2 = 21$ 例。两组患者性别、年龄、病程、病理类型及治疗前 6 个月糖皮质激素用量等一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

作者单位: 473000 河南南阳 南阳市中心医院儿童肾病/内分泌科

[19] PALEI A C, GRANGER J P, TANUS-SANTOS J E. Matrix metalloproteinases as drug targets in preeclampsia[J]. Curr Drug Targets, 2013, 14(3):325-334.
[20] ESPINO Y, SOSA S, FLORES-PLIEGO A, ESPEJEL-NUÑEZ A, et al. New insights into the role of matrix metalloproteinases in preeclampsia[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(7):1448.

[21] YU Y, WANG L, LIU T, et al. MicroRNA-204 suppresses trophoblast-like cell invasion by targeting matrix metalloproteinase-9[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 463(3):285-291.

(2022-09-11 收稿)
(本文编校:张迪,崔月婷)