

本文引用格式:杨鹤,牛三强,陈东颖.子痫前期孕妇血清 miR-204 及 HIF-1 α 水平对病情的预测价值[J].安徽医学,2023,44(5):582-585.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.05.020

子痫前期孕妇血清 miR-204 及 HIF-1 α 水平对病情的预测价值

杨 鹤 牛三强 陈东颖

[摘要] 目的 探讨子痫前期(PE)孕妇血清 miR-204 及低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)水平对其病情的判定价值。方法 回顾性分析 2018 年 7 月至 2021 年 6 月亳州市人民医院收治的 60 例 PE 孕妇的临床资料为观察组,根据患者病情严重程度分为轻度 PE 组 44 例和重度 PE 组 16 例,另选取同期在医院行常规孕检的 52 例健康孕妇为对照组。比较 3 组孕妇孕 10~13 周血清 miR-204、HIF-1 α 水平。通过单因素、多因素 logistic 回归分析分析 PE 孕妇病情为重度的影响因素。制作受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-204、HIF-1 α 水平对重度 PE 的预测价值。结果 重度 PE 组血清 miR-204、HIF-1 α 水平高于轻度 PE 组及对照组,且轻度 PE 组血清 miR-204、HIF-1 α 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);logistic 多因素回归分析显示,血清 miR-204、HIF-1 α 水平为 PE 孕妇病情为重度的危险因素($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,血清 miR-204、HIF-1 α 水平预测 PE 孕妇病情为重度的 AUC 值(95%CI)分别为 0.818(0.697~0.906)、0.805(0.682~0.896)($P<0.05$)。结论 PE 孕妇血清 miR-204 及 HIF-1 α 水平与其病情严重程度密切相关,且对判定 PE 孕妇病情为重度有较高的临床价值。

[关键词] miR-204;低氧诱导因子 1 α ;子痫前期;妊娠;病情严重程度

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.05.020

子痫前期(pre-eclampsia, PE)是妊娠期常见的并发症,其发病率较高,预后较差^[1-2]。目前临床上尚缺乏有效的生物学标志物来评估 PE 孕妇病情^[3-4]。研究^[5-7]表明,miRNA 表达与肺癌、胃癌、肝癌等多种疾病的发生及发展紧密联系。miR-204 为 miRNAs 中重要的一员,是一种临床上常见的抗癌基因,其在视网膜瘤、神经胶质瘤等多种恶性肿瘤中表达下调,其参与细胞分化、生长发育等多个生物学过程^[8]。研究指出,miR-204 在 PE 孕妇胎盘组织中表达异常升高^[9]。低氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)是一种转录因子,其可能参与 PE 的发生与发展^[10]。但 miR-204、HIF-1 α 是否可用于评估 PE 孕妇病情尚缺乏报道,为此,本文回顾性分析 60 例 PE 孕妇临床资料,通过对照研究,分析 PE 孕妇血清 miR-204 及 HIF-1 α 水平对 PE 病情的判定价值,旨在临床寻求有效的生物标志物评估 PE 孕妇病情提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 7 月至 2021 年 6 月亳州市人民医院收治的 60 例 PE 孕妇的临床资料为观察组,根据患者病情严重程度分为轻度 PE 组 44 例和重度 PE 组 16 例,另选择同期在医院行常规孕检的 52 例健康孕妇为对照组。3 组的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。纳入

标准:①观察组患者均符合《妇产科学(第 8 版)》^[11]中 PE 的诊断标准,轻度 PE 组(怀孕 20 周之后发现血压开始升高超过 140/90 mmHg (1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa),但是不超过 160/110 mmHg,查尿常规出现尿蛋白有 1+,但是不超过 2+,查 24 小时尿蛋白定量大于 0.3 g,但是不超过 2 g),重度 PE 组(在怀孕 20 周以后,孕妇出现高血压,收缩压大于 160 mmHg,舒张压大于 100 mmHg;尿蛋白 $\geq$ 5.0 g/24 h 或随机蛋白尿 $\geq$ (+++);患者出现持续性头疼、头晕眼花、视物模糊;持续性上腹部疼痛;肝功能异常,出现转氨酶升高;患者出现肾功能异常、少尿)^[11],均为终止妊娠后诊断;②所有研究对象均为单胎妊娠且临床资料完整。排除标准:①合并自身免疫性疾病者;②既往有早产、前置胎盘等不良妊娠结局者;③合并原发性高血压疾病者;④合并妊娠期糖尿病等其他妊娠期并发症者;⑤肝肾等脏器功能严重不全者;⑥伴有血液病、结缔组织等慢性疾病者;⑦合并恶性肿瘤者;⑧有烟酒等不良嗜好者。

1.2 方法 比较 3 组患者血清 miR-204、HIF-1 α 水平;比较轻度 PE 组及重度 PE 组的临床资料,主要包括患者分娩孕周、孕前身体质量指数(body mass index, BMI)、初潮年龄、新生儿体质量、孕 10~13 周相关实验室指标[收缩压、舒张压、总胆固醇(total cholesterol, TC)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate nontransferable, AST)、白蛋白、血肌酐、D-二聚体(D-dimer, DD)、

表1 3组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	孕次(次)	产次(例)	
				初产	经产
对照组	52	31.45±3.27	3.26±0.20	35	17
轻度PE组	44	31.56±3.31	3.29±0.22	25	19
重度PE组	16	31.50±3.29	3.31±0.21	10	6
F值		0.013	0.450	1.119	
P值		0.987	0.639	0.572	

谷丙转氨酶(aniline nontransferable, ALT)、总胆红素、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、尿酸、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、血清 miR-204、HIF-1 α 水平。将差异有统计学意义的指标纳入 Logistic 多因素回归分析,分析重度 PE 的影响因素;制作受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析血清 miR-204、HIF-1 α 水平对 PE 轻重度的预测价值。

1.2.1 血清 miR-204、HIF-1 α 检测 于孕 10~13 周晨采集孕妇空腹静脉血 5 mL,通过实时荧光定量 PCR 法测定血清 miR-204 水平。取血浆样本解冻,提取总 RNA,通过紫色分光光度计测量 RNA 吸光度,通过逆转录试剂盒实施逆转录,产生 DNA,在聚合酶作用下扩增,扩增条件:95℃预变性 15 min,95℃变性 15 s,60℃退火 30 s,72℃延伸 30 s,共 42 个循环。通过荧光定量 PCR 仪(SLAN 型,上海宏石医疗)检测,每个反应 3 个复孔,以 U6 为内参,计算平均值(测量 3 次),使用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算血清 miR-204 相对表达量。U6 正向引物为 5'-CTGGCCTCGCCAGCCACGT-3',反向引物为 5'-ACCGGCTCAAGACGTTCGCGT-3',miR-204 反向引物为 5'-GGCGAATTCACAGTTGCCITACAGTATTCA-3',正向引物为 5'-GCCAGATCTGGAAGAAGATATGGTGGTTACT-3'。

1.2.2 实验室指标检测 采用 BK-200 型全自动生化分析仪(山东博科)检测 TC、AST、白蛋白、24 h 尿蛋白定量、ALT、D-D、总胆红素、尿酸,采用酶联免疫吸附法测定血肌酐、TNF- α 、IL-6。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示正态分布的计量资料,两组均数比较行 t 检验,多组均数比较,采用 F 检验;以例或百分比表示计数资料,行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组血清 miR-204、HIF-1 α 水平比较 3组血清 miR-204、HIF-1 α 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中重度 PE 组血清 miR-204、HIF-1 α 水平均高于轻度 PE 组、对照组,轻度 PE 组血清 miR-204、

HIF-1 α 水平高于对照,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表2 3组血清 miR-204、HIF-1 α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	miR-204	HIF-1 α (pg/L)
对照组	52	1.05±0.24	593.84±42.75
轻度PE组	44	2.12±0.35 ^①	736.29±53.17 ^①
重度PE组	16	2.69±0.47 ^{①②}	815.72±60.83 ^{①②}
F值		214.860	165.333
P值		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^① $P < 0.05$;与轻度 PE 组比较,^② $P < 0.05$;HIF-1 α 为低氧诱导因子 1 α 。

2.2 轻度 PE 组与重度 PE 组临床资料比较 重度 PE 组尿酸、IL-6、血清 miR-204、HIF-1 α 水平均高于轻度 PE 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 重度 PE 的多因素 logistic 回归分析 以 PE 严重程度为因变量(赋值:重度=1,轻度=0),以尿酸、IL-6、血清 miR-204、HIF-1 α 为自变量进行 logistic 多因素回归分析(赋值:尿酸、IL-6、血清 miR-204、HIF-1 α 均为连续变量),结果显示,血清 miR-204、HIF-1 α 水平为影响 PE 严重程度的危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 血清 miR-204、HIF-1 α 水平对 PE 严重程度的预测价值 以(1-特异度)为横坐标代表假阳性率,以敏感性为纵坐标代表真阳性率,绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 miR-204、HIF-1 α 水平预测 PE 孕妇病情为重度的 AUC 值(95%CI)分别为 0.818(0.697~0.906)、0.805(0.682~0.896)($P < 0.05$)。见表 5,图 1。

3 讨论

近年来,PE 的发生率呈逐年上升的趋势^[12]。若 PE 疾病进一步恶化,严重时能够造成心脏衰竭、肝肾障碍等多种并发症,并且会造成胎儿脑瘫、生长受限等多种不良妊娠结局^[13-14]。本文探讨 PE 孕妇血清 miR-204 及低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)水平对其病情的判定价值,旨在临床寻求灵敏度高,方便快捷早期评估 PE 病情的生物学标志物提供依据。

本研究结果显示,重度 PE 组血清 miR-204、HIF-1 α 水平显著高于轻度 PE 组、对照组($P < 0.05$),轻度 PE 组血清 miR-204、HIF-1 α 水平显著高于对照组($P < 0.05$),表明相比于健康孕妇,PE 孕妇血清 miR-204、HIF-1 α 水平异常升高。logistic 多因素回归分析显示,血清 miR-204、HIF-1 α 水平为 PE 孕妇病情为重度的危险因素。研究^[15-16]指出,miR-204 能够调节乳腺癌细胞的代谢、生长以及转移;miR-204 能够抑制肝癌细胞增殖。有研究^[17]指出,在 PE 孕妇胎盘组织中 miR-204 水平异常升高,其可通过下调基质金属蛋白酶-9

表 3 轻度 PE 组与重度 PE 组临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

临床资料	重度 PE 组($n=16$)	轻度 PE 组($n=44$)	t 值	P 值
分娩孕周(周)	37.53±2.58	37.94±2.67	0.408	0.685
孕前 BMI(kg/m ²)	24.24±2.66	24.40±2.86	0.273	0.786
初潮年龄(岁)	13.31±1.62	13.00±1.26	0.509	0.613
新生儿体重(kg)	3.04±0.73	2.99±0.64	1.225	0.226
收缩压(mmHg)	143.26±12.38	142.79±12.21	0.131	0.896
舒张压(mmHg)	93.82±8.15	93.51±8.29	0.129	0.898
TC(mol/L)	4.93±0.62	4.71±0.53	1.359	0.180
AST(U/L)	30.69±5.72	30.42±5.81	0.160	0.874
白蛋白(g/L)	28.72±4.39	28.43±4.52	0.221	0.826
血肌酐(mol/L)	2.52±0.36	2.61±0.39	0.806	0.424
DD(mg/L)	0.13±0.02	0.14±0.03	1.234	0.222
ALT(U/L)	23.79±4.65	23.52±4.73	0.196	0.845
总胆红素(mol/L)	9.89±1.82	9.63±1.75	0.504	0.616
TNF-α(ng/L)	53.97±4.65	53.61±4.43	0.275	0.784
尿酸(mol/L)	388.54±65.73	332.17±52.35	3.441	0.001
IL-6(ng/L)	674.82±38.59	621.35±34.26	5.169	<0.001
血清 miR-204	2.62±0.43	2.25±0.36	3.341	0.001
血清 HIF-1α(pg/L)	796.83±46.57	757.60±40.39	3.194	0.002

注: BMI 为身体质量指数, TC 表示总胆固醇, AST 表示天门冬氨酸氨基转移酶, D-D 表示 D-二聚体, ALT 表示谷丙转氨酶, TNF-α 表示肿瘤坏死因子 α, IL-6 表示白细胞介素-6, HIF-1α 表示低氧诱导因子 1α。

表 4 PE 孕妇病情为重度的多因素 logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
常数项	-7.563	3.851	3.857	<0.001	0.001	-
血清 miR-204	1.381	0.496	7.752	<0.001	3.979	1.637~9.670
血清 HIF-1α	1.127	0.519	4.715	<0.001	3.086	1.270~7.500
尿酸	-0.983	0.542	3.289	<0.001	0.374	0.164~0.851
IL-6	-0.452	0.389	1.350	0.127	0.636	0.280~1.448

注: IL-6 表示白细胞介素-6。

表 5 血清 miR-204、HIF-1α 水平对 PE 孕妇病情为重度的预测价值

指标	最佳截断点	灵敏度(%)	特异度(%)	P 值	AUC	95%CI	约登指数
血清 miR-204	2.19	81.25	81.82	<0.001	0.818	0.697~0.906	0.631
血清 HIF-1α	796.17pg/L	81.25	84.09	<0.001	0.805	0.682~0.896	0.653

的表达来使滋养细胞的侵袭与增殖功能降低,且其与 PE 的发生密切相关。相关研究^[18]表明,PE 孕妇胎盘局部的含氧量与滋养细胞的浸润密切相关,含氧量下降能够诱导新生儿窒息等多种不良妊娠结局,从而加重患者病情。缺氧能够诱导细胞生成 HIF-1α 与多种生成素及受体,并可形成靶基因引起的蛋白产物,该蛋白产物于血管发生与调节功能密切相关,可调节 PE 孕妇对缺氧的适应性与耐受性,因含氧量下降,滋养细胞对子宫内膜的浸润受到抑制,从而诱导 PE 的发生^[19]。国内有研究^[20]表明,血清 HIF-1α 水平能够反应 PE 孕

妇的病情进展程度,与患者的预后密切相关。此外,既往虽有研究表明,miR-204、HIF-1α 参与 PE 的发生与发展,但尚缺乏 ROC 分析 miR-204、HIF-1α 对 PE 孕妇病情的预测价值,本研究基于前人研究,结果显示,血清 miR-204、HIF-1α 水平预测 PE 孕妇病情为重度的 AUC 值(95%CI)分别为 0.818(0.697~0.906)、0.805(0.682~0.896),提示血清 miR-204、HIF-1α 水平在预测 PE 孕妇病情为重度中具有重要价值。

综上所述,PE 孕妇血清 miR-204、HIF-1α 水平与其病情严重程度密切相关,且二指标对预测 PE 孕妇病

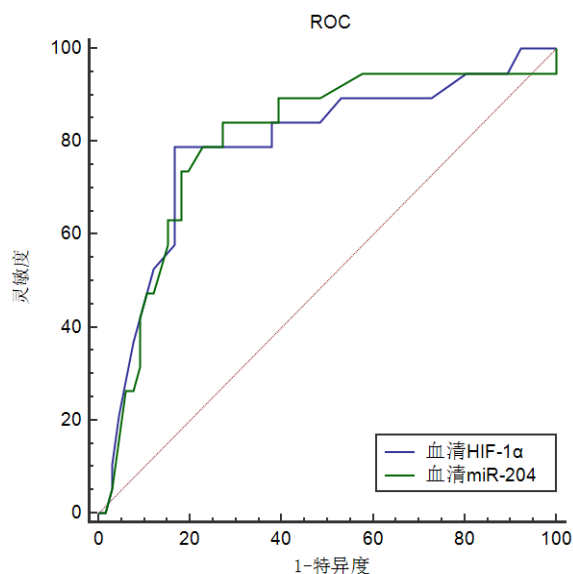


图1 miR-204、HIF-1 α 预测PE严重程度的ROC曲线

情为重度有重要价值。由于本研究纳入样本量有限,研究结果可能存在一定的偏倚,有待后续扩大样本量进一步验证。

参考文献

- [1] NIRUPAMA R, DIVYASHREE S, JANHAVI P, et al. preeclampsia: pathophysiology and management[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2021, 50(2): 101975.
- [2] TURBEVILLE H R, SASSER J M. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2020, 318(6): 1315-1326.
- [3] 李娟, 高敏, 马琳, 等. 血清 miR-195、miR-152 的水平与子痫前期患者病情程度的关系研究及对 PE 发生风险的预测价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(12): 1463-1466.
- [4] IVES C W, SINKEY R, RAJAPREYAR I, et al. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: jacc state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(14): 1690-1702.
- [5] LI H, OUYANG Y, SADOVSKY E, et al. Unique microRNA signals in plasma exosomes from pregnancies complicated by preeclampsia[J]. Hypertension, 2020, 75(3): 762-771.
- [6] SKALIS G, KATSI V, MILIOU A, et al. MicroRNAs in preeclampsia[J]. Microna, 2019, 8(1): 28-35.
- [7] MA H Y, CU W, SUN Y H, et al. MiRNA-203a-3p inhibits inflammatory response in preeclampsia through regulating IL24[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(10): 5223-5230.
- [8] MEI Z, HUANG B, MO Y, et al. An exploratory study into the

role of miR-204-5p in pregnancy-induced hypertension[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(5): 1711-1718.

- [9] ASADI-TARANI M, SARAVANI M, TEIMOORI B, et al. The relationships between maternal and placental polymorphisms of miR-196a2 and miRNA-499 genes and preeclampsia[J]. Br J Biomed Sci, 2020, 77(4): 191-195.
- [10] TIANHONG W, PHUPONG V. Serum hypoxia-inducible factor-1 α and uterine artery Doppler ultrasound during the first trimester for prediction of preeclampsia[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 6674.
- [11] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 78-82.
- [12] 郑凤英, 孟文颖, 马红梅. 2015—2019年北京通州地区妊娠甲减合并子痫前期流行病学分析[J]. 公共卫生与预防医学, 2020, 31(5): 92-95.
- [13] 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.
- [14] MATSUBARA K, MATSUBARA Y, UCHIKURA Y, et al. Pathophysiology of preeclampsia: the role of exosomes[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2572.
- [15] JIANG G, WEN L, ZHENG H, et al. miR-204-5p targeting SIRT1 regulates hepatocellular carcinoma progression[J]. Cell Biochem Funct, 2016, 34(7): 505-510.
- [16] MEI Z, HUANG B, MO Y, et al. An exploratory study into the role of miR-204-5p in pregnancy-induced hypertension [J]. Exp Ther Med, 2017, 13(5): 1711-1718.
- [17] 王哲, 陈媛媛, 李花繁, 等. 血清 TGF- β 1、HIF-1 α 、sFlt-1 联合检测在子痫前期患者中的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(16): 2283-2285.
- [18] 尹学敬, 杨占辉. 子痫前期患者血清中 miR-423-5p 和 miR-204-5p 的表达及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(21): 3312-3315, 3321.
- [19] PALMER K R, KAITU'U-LINO T J, HASTIE R, et al. Placental-specific sflt-1 e15a protein is increased in preeclampsia, antagonizes vascular endothelial growth factor signaling, and has antiangiogenic activity[J]. Hypertension, 2015, 66(6): 1251-1259.
- [20] 王丽婷. HIF-1 α 、VEGF、sFlt-1 在子痫前期患者胎盘组织中的表达及临床意义[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(3): 366-369.

(2022-06-08 收稿)

(本文编校: 胡欣, 蔡济襄)