

儿童社区获得性肺炎诊断中的应用[J]. 中国中西医结合儿科学, 2018, 10(4): 323-326.

[25] MATHUR S, FUCHS A, BIELICKI J, et al. Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review [J]. Paediatr Int Child Health, 2018, 38(1): 66-75.

[26] COHEN J, LEIS A, LECARPENTIER T, et al. Procalcitonin predicts response to beta lactam treatment in hospitalized children with community acquired pneumonia[J]. PLoS One, 2012, 7(5): e36927.

[27] ESPOSITO S, TAGLIABUE C, PICCIOLLI I, et al. Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in paediatric pneumonia [J]. Respir Med, 2011, 105 (12): 1939-1945.

[28] 刘阳, 喻云梅, 刘军, 等. 降钙素原在儿童社区获得性肺炎

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 16. 051

使用抗生素中的应用价值[J]. 西部医学, 2017, 29(5): 632-635.

[29] PRINCIPI N, ESPOSITO S. Biomarkers in pediatric community-acquired Pneumonia[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2): 447.

[30] 吕伟青, 刘伟伟. 探讨 PCT、hsCRP 及血常规联合检测在儿童急性呼吸道感染中的临床意义[J]. 系统医学, 2019, 4(2): 85-87.

[31] 赵爽, 吴松. 探讨血清降钙素原(PCT)检测在儿童下呼吸道感染病因学诊断中的价值[J]. 中国医药指南, 2019, 17(4): 32-33.

[32] 邓耀明. PCT、hsCRP 和 WBC 检测在儿童呼吸道感染中的应用[J]. 热带病与寄生虫学, 2016, 14(4): 225-227.

(收稿日期: 2019-11-04 修回日期: 2020-07-02)

miRNA 在妊娠相关并发症中表达情况的研究

黄 楠, 王林若 综述, 翟 学[△] 审校
重庆市第五人民医院妇产科, 重庆 400062

关键词: microRNA; 妊娠并发症; 综述
中图分类号: R714. 256 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2020)16-2418-04

微小核糖核酸(miRNA)是非编码单链 RNA, 它参与调控细胞凋亡、增殖、分化、个体发育等多个生命活动^[1], 是通过与 mRNA 的 3'非编码区(3'UTR)互补配对结合, 引导沉默复合体(RISC)降解靶 mRNA, 而与靶 mRNA 不完全互补的 miRNA 则在蛋白质翻译水平上抑制其表达。miRNA 作为近年热点, 多数研究主要集中于 miRNA 在肿瘤方面的研究。有文献报道孕妇血浆中的 miRNA 种类多, 且在不同孕周呈现表达种类和水平的动态变化; 此外一些胎盘产生的 miRNA 随着妊娠结束而下调或者消失^[2-3]。目前已有研究表明多个 miRNA 与妊娠并发症相关^[4]。因此 miRNA 可能成为妊娠、妊娠并发症的诊断治疗的标志物。本文就 miRNA 在妊娠相关并发症中的表达情况作一综述。

1 miRNA 与妊娠期高血压疾病(HDCP)

HDCP 是孕妇特有的疾病, 特征主要为高血压、蛋白尿、水肿。类型分为妊娠期高血压、子痫前期、子痫、慢性高血压并发子痫前期及慢性高血压。HDCP 严重影响孕妇、产妇及新生儿的生命和健康。目前, 该疾病的发病机制尚未阐明。研究表明, 相关的临床症状会在胎盘排出逐渐消失后。此外, 通过研究发现滋养层细胞对于发病机制具有重要作用。

在我国子痫前期的发病率较高, 约为 9. 4%, 且重

度子痫前期会引起严重的并发症, 对母婴健康造成威胁, 增加孕产妇及围生儿病死率。它的基本病理改变是全身小血管痉挛, 使得脑、心、肝、肾等重要器官的血供受限, 引起全身脏器功能受到损害, 同时胎盘部位血管痉挛, 减少血流灌注, 造成胎盘缺血缺氧, 最终可能引起胎儿生长受限(FGR), 胎盘早剥, 甚至造成胎儿死亡。由于其较高的发病率、严重的并发症, 使得国内外众多学者对发病机制进行了大量研究, 发现已形成的发病机制较多, 其中包括有内皮细胞损伤、免疫调节功能异常、滋养细胞异常、遗传因素、营养因素等, 但现在仍未完全明确。研究发现, 较正常妊娠相比, miR-195、miR-206^[1]、miR-126^[2]、miR-223、miR-218、miR-17、miR-18a、miR-19b1、miR-92a1、miR-379、miR-411 和 miR-517-5p、miR-520a-5p 和 miR-525-5p 在重度子痫前期胎盘组织中下调, 其中 miR-517-5p、miR-520a-5p 和 miR-525-5p 对诊断子痫前期的预测准确度较高^[3]; miR-210、miR-30a、miR-524、miR-517a/b、miR-517c、miR-519a、miR-17、miR-19a、miR-151、miR-193b、miR-203、miR-204 的表达上调。其中 miR-18a 可以通过靶向抑制 Smad2 的表达促进滋养细胞浸润^[4-6], miR-517a/b、miR-517c 可诱导缺氧, 两者的过表达增加了抗血管生成蛋白 sFLT1 的表达, 促进子痫前期的发生^[7], miR-203 在子痫前

[△] 通信作者, E-mail: 387724947@qq. com.

期母体血管内皮细胞中表达导致 SOCS-3 的表达下调,降低了子痫前期的抗炎活性并增加内皮炎性反应^[8],miR-204 在低氧微环境下影响人绒毛膜细胞的增殖和凋亡,低水平的 miR-204-5p 可提高人绒毛膜细胞在缺氧环境的存活率^[9]。另外发现上调 miR-1233 能靶向抑制 HOXB3 的表达,从而抑制滋养细胞的侵袭^[10],这可能与疾病的发病机制负向相关。miR-100-5p、miR-125b-5p、miR-133a-3p 和 miR-145-5p 在 PE 中上调,它们的联合筛查能更准确的预测患者的心血管风险^[11]。先兆子痫患者胎盘中的 miR-441、miR-376c 水平也有所下降,这种下降发生在早产和足月,miR-441 和 miR-376c 的过度表达促进了人类永生细胞滋养层细胞系 htr8/svneo 的细胞活力、迁移和侵袭。二者可作为孕妇子痫前期风险的诊断标志^[12]。

作为 HDCP 的严重并发症,HELLP 综合征在临床上以溶血、转氨酶升高及血小板减少为特征,在妊娠妇女中发病率约为 0.2%~0.8%,在重度子痫前期中其发病率高达 70%~80%。由于 HELLP 综合征病情发展快,临床表现常呈现出多样化、缺乏临床典型性,因此在早起易漏诊或误诊,严重影响母婴的预后,孕产妇的病死率为 0%~24%。关于 HELLP 综合征的病因和发病机制研究认为重要的有脂肪酸氧化代谢缺陷、自身免疫、胎盘源性、凝血因子 V 基因突变等,但仍未阐明清楚。有研究报道 miR-122、miR-758 和 miR-133a 在 HELLP 综合征孕妇血清中表达上升^[11],推测可能与其发病机制相关,具体机制需进一步研究。

2 miRNA 与妊娠期糖尿病

在妊娠期首次发生或者发现的不同程度的糖代谢异常定义为妊娠期糖尿病(GDM),是一种常见的妊娠期合并症,发生率约 1%~14%。由于近年来生活水平提高,GDM 发病趋势逐渐升高。对于血糖控制欠佳或者病情较重的患者,严重影响母婴健康,增高了母婴并发症的发生率。其特点是胰岛素抵抗,伴有低或者无细胞代偿性适应增加的胰岛素需求。GDM 的发病机制多而复杂,可能与多方面因素有关,但目前仍未阐释清楚。胎盘的生长和分化是哺乳动物繁殖的基础,而这种器官的功能障碍有时会导致严重的异常妊娠^[13]。胎盘的异常发育和功能已被建议作为 GDM 相关并发症的重要因素,可见胎盘在 GMD 发病中起重要作用。

相关研究表明,miR-16、miR-17、miR-19a、miR-19b、miR-20a^[14]在 GDM 胎盘组织中表达上调,这些 miRs 的主要靶点与异常妊娠和胰岛素抵抗有关。miR-518d 表达水平上调,其与 PPAR α 蛋白水平呈负相关,PPAR α 失调可能与 GDM 的发生有关。另有研

究报道 GDM 中 miR-508 上调,miR-27a、miR-9、miR-137、miR-92a、miR-30d、miR-362 及 miR-502 表达下调,推测其靶基因可能为 EGFR-PI3K^[15-16]。miR-29 下调与 miR-375 上调也可能与 GDM 的发病机制有关。此外,miR-330 在 GDM 患者血浆中升高,胰岛素水平与其表达成负相关,且原发剖宫产率明显较高,通过实验证明其主控基因 E2F1、CDC42 及 AGT2R2 参与了细胞增殖和胰岛素分泌,因此 miR-330 有助于识别 GDM 患者潜在妊娠结局^[17]。另有研究表明 miR-122-5p、miR-132-3p、miR-1323、miR-136-5p、miR-182-3p、miR-210-3p、miR-29a-3p、miR-29b-3p、miR-342-3p 和 miR-520h 显示 GDM 患者血清中上调,生物信息学分析表明,这些 miRNA 参与滋养细胞增殖/分化,以及孕妇胰岛素分泌/调节和葡萄糖转运^[18]。而在另一项实验中,通过分析 GDM 胎盘组织中的 miRNA 的表达,miR-96 表达最低。此外,miRNA 靶基因预测显示 p21 激活激酶 1(pak1)是一个潜在的 miRNA-96 靶基因。miR-96 增强了 β 细胞功能,而 pak1 抑制了 β 细胞功能和细胞活力。通过调节 pak1 表达、胰岛素分泌和 β -细胞功能,miR-96 在 GDM 发生中起着关键作用^[19]。miR-98 在 GDM 患者胎盘中表达上调,从而增加 DNA 甲基化水平,抑制了 mec2 表达,影响葡萄糖的吸收,尤其是 35 岁以上的 GDM 患者,me2 的表达水平相对于 miR-98 的升高有所降低,这也许是一种新的调控机制。

3 miRNA 与妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)

ICP 是妊娠期特有的并发症,其具有显著的地区和种族差别,在我国长江流域、智利、瑞典等地发病率较高。临床上以中晚期孕妇皮肤瘙痒和胆汁酸升高为特点,对母体的影响仅限于妊娠期,但其发生胎儿窘迫、早产,甚至不能预测的胎儿突然死亡,围生儿发病率和病死率显著增加^[20]。对于 ICP 诊治已比较成熟,但由于其发病机制尚未明确,尚有空白领域可研究。通过大量临床研究发现,ICP 发生在高雌激素的水平状态。雌激素导致 Na⁺、K⁺-ATP 酶活性降低,减少能力提供,引起胆汁酸代谢障碍;导致肝细胞膜中胆固醇/磷脂比值上升,使胆汁流出受阻;位于肝细胞表面的雌激素受体受到雌激素的作用,引起肝细胞蛋白质合成改变,造成胆汁回流增加。高雌激素并不是唯一导致 ICP 发生的因素,但关系密切,其可能与遗传及环境因素有关。

miR-148a 在 ICP 胎盘中上调,负调控 HLA-G;而 ICP 的发生可能是由于 miR-148 上调抑制了 HLA-G 表达而引起。miR-155 与 ICP 的发病机制有关。最近研究表明 ICP 患者的 miR-371a-5p、miR-6865-5p 和 miR-1182 的表达水平显著增加,而多重 logistic 回归分析显示,3 种 miRNA 能可靠诊断 ICP。

3 种 miRNA 水平均与总胆汁酸水平呈正相关。此外,生物信息学分析表明,这 3 种 miRNA 主要影响脂质磷酸化、凋亡和 MAPK 信号通路^[21]。目前,对于 ICP 的临床诊断及治疗趋于成熟,而随着科学技术的发展,对于 ICP 的发病机制,疾病的预测、新的药物靶点方面的研究会日渐完善。

4 miRNA 与复发性流产(RSA)

流产的定义是妊娠<28 周、胎儿体质量<1 000 g 而终止妊娠者。与同一配偶发生连续 2 次或 2 次以上的自然流产称作 RSA。再次妊娠的流产率在连续发生 2 次自然流产后可高达 50% 以上,要引起足够的重视并加以干预以免再次发生流产^[28]。目前已知的流产病因有血栓前状态、内分泌失调、染色体异常、感染性疾病因素、自身免疫因素、生殖道解剖异常等。除此之外,临床上仍有至少 40% 以上的患者病因不明,也称原因不明 RSA(URSA)或同种免疫型 RSA。

研究表明,血液标本中 miR-320b、miR-146b、miR-221、miR-559 的表达较正常组降低,而 miR-101 表达增加^[22],推测其可能与 RSA 有关;miR-27^[23]和 miR-10a 的上调可增加 RSA 的风险性。RSA 的发病机制可能是通过 miR-133 抑制 HLA-G 的表达所引起。局部氧信号通过刺激 miR-155 及 HIF-1CL 的表达,诱导下调基因 VEGF 的转录和翻译,三者共同参与胎盘新生血管的生成和胎盘滋养细胞的浸润,URSA 发生及预后可能与 miR-155 表达降低使绒毛血管发育不良相关,另有研究报道 miR-27a 和 miR-449 与其发生风险相关,通过微阵列分析,miR-520 在 RSA 绒毛中高度表达^[23-24]。实验表明 miR-520 水平与 parp1 呈负相关,过表达 parp1 可抑制由 miR-520 诱导的体外滋养层细胞凋亡,miR-520 诱导细胞凋亡导致 RSA 的发生^[24]。

5 miRNA 与 FGR

根据美国妇产科学会(ACOG)及英国皇家妇产科学院(RCOG)的定义,FGR 是指腹围(AC)或者估计胎儿体质量(EFW)较正常同龄标准的第 10 百分位数低。胎儿受到多种病理因素的影响,无法达到遗传生长潜能进而生长受限,可造成多种围生不良结局:新生儿窒息、胎儿窘迫、死胎等,且关联到远期成年疾病的发生:心血管疾病、糖尿病、肥胖等。其发生率约为 6.39%,是我国围生儿死亡的第二大原因^[25]。它所引起的围生儿病死率为正常发育儿的 6~10 倍。FGR 的主要病因为胎盘因素、脐带因素、胎儿因素、母体因素。而胎盘因素所致的 FGR 是最主要原因。

有研究发现,胎盘中 miR-141 上调,抑制 E2F3 和 PLAG1 的表达;miR-424 上调,抑制 MEK1 的表达;上调表达 miR-29a 抑制了 ECM 和 TJ 的表达,都可能与 FGR 有关^[25-26]。此外,FGR 患者妊娠血液中 miR-

17、miR-146a、miR-221、miR-574、miR-16、miR-122、miR-125b、miR-126、miR-143、miR-195、miR-342 均下调^[26],均有可能成为 FGR 诊断治疗的新靶点。

6 miRNA 与未足月胎膜早破(PPROM)

PPROM 指在妊娠 20 周以后,未满 37 周的胎膜在临产前发生破裂,可能引起脐带脱垂,早产,羊水过少,胎盘早剥,胎儿窘迫和新生儿肺透明膜病等并发症,使得孕产妇和胎儿感染率及围生儿病死率明显提高^[27]。在所有引起早产的因素中,胎膜早破约占 1/3,且绝大多数孕妇在胎膜破裂后 24 h 分娩,且破膜时间越早,早产儿的并发症越多,因此,积极寻找未足月胎膜早破原因有重要意义。有相关研究报道羊膜与绒毛膜中的 miR-199a、miR-202、miR-214 下调,miR-210 上调可能与疾病发生有关^[28],miRNA 在 PPROM 中的文献报道目前较少,但仍有研究价值。

7 总结与展望

此外研究发现,有一些 miRNA 在多个妊娠并发症中同时出现,比如在妊娠高血压、先兆子痫与胎儿宫内生长受限中,miR-100、miR-125b、miR-199a 均下调;miR-517、miR-519d、miR-520a 和 miR-525 在子痫前期和 FGR 中表达下调^[9-12]。

miRNA 广泛存在于人体内,在不同的部位有其特定的表达方式。miRNA 并非单一调控单一基因,其作用于多个基因,这些基因在表达上常有协同作用;而疾病的发生可能是多个基因作用的结果,单个基因同样受到多对一的调控。对孕妇而言,血浆、胎盘中的 miRNA 具有重要价值;通过对其中目标 miRNA 的研究,有助于深入全面的探索妊娠相关并发症的诊治。目前相关研究数量较多,已有 miRNA 应用于疾病的诊断及预后效果的判断,但实际投入到临床应用发挥作用还需要更规范、更系统化的研究。

参考文献

- [1] AKEHURST C, SMALL H Y, SHARAFETDINOVA L, et al. Differential expression of microRNA-206 and its target genes in preeclampsia [J]. *Hypertens*, 2015, 33 (10): 2068-2074.
- [2] 唐婷, 赵一俏, 靳文, 等. 妊娠期高血压疾病患者血浆 miRNA-126 的表达及意义 [J]. *广东医学*, 2017, 38 (19): 2972-2974.
- [3] HROMADNIKOVA I, DVORAKOVA L, KOTLABOVA M, et al. The prediction of gestational hypertension, preeclampsia and fetal growth restriction via the first trimester screening of plasma exosomal C19MC microRNAs [J]. *Mol Sci*, 2019, 20 (12): E2972.
- [4] HROMADNIKOVA, KATERINA K, LUCIE H, et al. Gestational hypertension, preeclampsia and intrauterine growth restriction induce dysregulation of cardiovascular

- and cerebrovascular disease associated microRNAs in maternal whole peripheral blood[J]. *Thromb Res*, 2016, 137(1):126-140.
- [5] LAUREN A, ANTHONY O, OLARERIN, et al. placental expression of miR-517a/b and miR-517c contributes to trophoblast dysfunction and preeclampsia[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0122707.
- [6] HROMADNIKOVA I, KOTLABOVA K, ONDRACKOVA M, et al. Expression profile of C19MC microRNAs in placental tissue in pregnancy-related complications [J]. *DNA Cell Biol*, 2015, 34(6):437-457.
- [7] HYUNGCHUL R, KI W C, KI H K, et al. miR-27a and miR-449b polymorphisms associated with a risk of idiopathic recurrent pregnancyloss [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5):e0177160.
- [8] YUPING W, QIN D, YANG G, et al. Up-regulation of miR-203 expression induces endothelial inflammatory response; potential role in preeclampsia[J]. *Am J Reprod Immunol*, 76(6):482-490.
- [9] ZHIXIONG M, BAOQIN H, YING M, 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.
- [10] WENYU Z, HUI P, AILING T, et al. Expression of miRNA-1233 in placenta from patients with hypertensive disorder complicating pregnancy and its role in disease pathogenesis[J]. *Clin Exp Med*, 2015, 8(6):9121-9127.
- [11] HROMADNIKOVA I, KOTLABOVA K, DVORAKOVA L, et al. Postpartum profiling of microRNAs involved in pathogenesis of cardiovascular/cerebrovascular diseases in women exposed to pregnancy-related complications [J]. *Internl J Cardiol*, 2019, 15(291):158-167.
- [12] YANG H L, ZHANG H Z, MENG F R, et al. Differential expression of microRNA-411 and 376c is associated with hypertension in pregnancy[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52(4):e7546.
- [13] 韦红霞. 妊娠期糖尿病发病机制及治疗进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(8):65-69.
- [14] YANNAN Z, FEI T, HAILING L, et al. Profiling maternal plasma microRNA expression in early pregnancy to predict gestational diabetes mellitus[J]. *Gynaecol Obstet*, 2015, 130(1):49-53.
- [15] JIANDONG L, LIPING S, LING Z, et al. A microRNA signature in gestational diabetes mellitus associated with risk of macrosomia[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(1):243-252.
- [16] GUIDO S, ELISA G, GIUSEPPINA E G, et al. Circulating microRNA (miR-NA) expression profiling in plasma of patients with gestational diabetes mellitus reveals up-regulation of miR-NA miR-330-3p[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8(1):345.
- [17] JING L C, LU Z, JIAN L, et al. Up-regulation of miR-98 and unraveling regulatory mechanisms in gestational diabetes mellitus[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(3):32268.
- [18] GILLET V, OUELLET A, STEPANOV Y, et al. MicroRNA Profiles in extracellular vesicles from serum early in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(11):5157-5169.
- [19] LI L, WANG S, LI H, et al. microRNA-96 protects pancreatic β -cell function by targeting PAK1 in gestational diabetes mellitus[J]. *Biofactors*, 2018, 44(6):539-547.
- [20] 蔡艾杞, 刘路瑶, 张应凤, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症的研究进展[J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(11):871-873.
- [21] ZOU P, LUO L, ZHAO C, et al. the serum microrna profile of intrahepatic cholestasis of pregnancy: identification of novel noninvasive biomarkers [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(3):1480-1488.
- [22] WEIBING Q, YUNGE T, NING Y, et al. Potential role of circulating microRNAs as a biomarker for unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(5):1247-1254.
- [23] CHUNYAN W, SHUGUANG W, JIALI W, et al. Effect of miRNA-27a and leptin polymorphisms on risk of recurrent spontaneous abortion[J]. *Med Sci Mon*, 2016, 22(4):3514-3522.
- [24] DONG X, YANG L, WANG H. miR-520 promotes DNA-damage-induced trophoblast cell apoptosis by targeting PARP1 in recurrent spontaneous abortion (RSA)[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(4):274-278.
- [25] 罗晓芳, 漆洪波. 胎儿生长受限的胎盘因素及其临床诊治[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32(4):298-306.
- [26] HROMADNIKOVA, KATERNINA K, LUCIE H, et al. Cardiovascular and cerebrovascular disease associated microRNAs are dysregulated in placental tissues affected with gestational hypertension, preeclampsia and intrauterine growth restriction[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0138383.
- [27] 孙雪梅, 田鹏, 杨敏, 等. 妊娠期末足月胎膜早破病因分析[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(13):2487-2489.
- [28] ENQUOBAHRIE D A, HENSLEY M, CHUNFANG Q, et al. Candidate gene and microRNA expression in fetal membranes and preterm delivery risk [J]. *Reprod Sci*, 2016, 23(6):731-737.

(收稿日期:2019-12-26 修回日期:2020-04-25)