

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.22.014

血清 miR-650、miR-19b1 和 ACR 在预测妊娠高血压综合征肾功能损害中的价值

汪 倩

复旦大学附属妇产科医院产科,上海 200090

摘要:目的 观察血清 miR-650、miR-19b1 和尿微量蛋白/肌酐(ACR)在预测妊娠高血压综合征(以下简称妊高征)肾功能损害中的价值。方法 选择 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在该院诊治的妊高征患者 130 例为妊高征组。选择同期在该院产检的健康孕妇 65 例和健康体检女性 45 例,分别为健康妊娠组和健康对照组。根据患者肌酐清除率水平将妊高征组进一步分为肾功能异常组(96 例)和肾功能正常组(34 例)。采用实时荧光定量 PCR 检测血清 miR-650 和 miR-19b1 水平。观察各组血清 miR-650、miR-19b1 水平和 ACR 的变化,分析血清 miR-650、miR-19b1 水平,ACR 与妊高征严重程度和肾功能损害的关系,以及以上指标预测妊高征患者发生肾功能损害的效能。结果 妊高征组血清 miR-650 水平和 ACR 高于健康妊娠组和健康对照组($P < 0.05$),而健康妊娠组高于健康对照组($P < 0.05$),并且 miR-650 和 ACR 随着妊高征严重程度的升高而升高($P < 0.05$)。肾功能异常组的血清 miR-650 水平和 ACR 明显高于肾功能正常组($P < 0.05$)。妊高征组血清 miR-19b1 水平低于健康妊娠组和健康对照组($P < 0.05$),而健康妊娠组低于健康对照组($P < 0.05$),并且 miR-19b1 水平随着疾病严重程度升高而降低($P < 0.05$)。肾功能异常组的血清 miR-19b1 水平明显低于肾功能正常组($P < 0.05$)。妊高征患者血清 miR-650($r = -0.684, P < 0.05$)和 ACR($r = -0.752, P < 0.05$)与 miR-19b1 呈负相关,而血清 miR-650 水平与 ACR 呈正相关($r = 0.717, P < 0.05$)。血清 miR-650、miR-19b1 和 ACR 在预测妊高征患者发生肾功能损害中具有较高的效能,3 项指标联合检测的灵敏度为 91.2%,特异度为 81.2%,曲线下面积(AUC)为 0.926,明显高于 miR-650($Z = 2.867, P < 0.05$)、miR-19b1($Z = 2.369, P < 0.05$)和 ACR($Z = 2.419, P < 0.05$)。结论 血清 miR-650、miR-19b1 和 ACR 在预测妊高征肾功能损害中具有较高的效能,联合检测有助于提高灵敏度和特异度。

关键词:微小核糖核酸; 妊娠高血压综合征; 肾功能损害; 尿微量蛋白/肌酐; 实时荧光定量聚合酶链反应

中图法分类号:R714.25

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)22-3264-05

Value of serum miR-650, miR-19b1 and ACR in predicting renal function damage in pregnancy-induced hypertension

WANG Qian

Department of Obstetrics, Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital,
Fudan University, Shanghai 200090, China

Abstract: Objective To observe the value of serum miR-650, miR-19b1 and urinary microprotein/creatinine ratio (ACR) for predicting renal function damage in pregnancy-induced hypertension. **Methods** A total of 130 patients with pregnancy-induced hypertension diagnosed and treated in this hospital from January 2019 to December 2020 were selected as the pregnancy-induced hypertension group. Contemporaneous 65 normal pregnant women with prenatal examination and 45 healthy females undergoing physical examination in this hospital were selected as the healthy pregnancy group and healthy control group, respectively. According to the level of creatinine clearance, the pregnancy-induced hypertension group was further divided into abnormal renal function group (96 cases) and normal renal function group (34 cases). The real-time quantitative PCR was used to detect the levels of serum miR-650 and miR-19b1. The changes of serum miR-650, miR-19b1 levels and ACR were observed in each group. The relationship between serum miR-650, miR-19b1 levels and ACR with the severity of pregnancy-induced hypertension and renal function damage was analyzed, and their diagnostic efficiency for predicting the renal impairment in the patients with pregnancy-induced hypertension

作者简介:汪倩,女,护师,主要从事妊娠期合并症的相关研究。

本文引用格式:汪倩. 血清 miR-650、miR-19b1 和 ACR 在预测妊娠高血压综合征肾功能损害中的价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(22): 3264-3268.

was also analyzed. **Results** The serum level of miR-650 and ACR in the pregnancy-induced hypertension group were higher than those in the healthy pregnancy group and healthy control group ($P < 0.05$), while the healthy pregnancy group was higher than the healthy control group ($P < 0.05$), and the level of miR-650 and ACR were increased as the severity of the disease increase ($P < 0.05$). The serum miR-650 level and ACR in the abnormal renal function group were significantly higher than those in the normal renal function group ($P < 0.05$). The serum miR-19b1 level in the pregnancy-induced hypertension group was lower than that in the healthy pregnancy group and healthy control group ($P < 0.05$), while the healthy pregnancy group was lower than the healthy control group ($P < 0.05$), and the miR-19b1 level was decreased as the severity of the disease increase ($P < 0.05$), the serum miR-19b1 level in the abnormal renal function group was significantly lower than that in the normal renal function group ($P < 0.05$). The levels of serum miR-650 ($r = -0.684$, $P < 0.05$) and ACR ($r = -0.752$, $P < 0.05$) in the patients with pregnancy-induced hypertension negatively correlated with miR-19b1, while the serum miR-650 level positively correlated with ACR ($r = 0.717$, $P < 0.05$). The serum miR-650, miR-19b1 and ACR had high diagnostic efficiency in predicting the renal injury occurrence in the patients with pregnancy-induced hypertension. The sensitivity of the 3-indicator combined detection was 91.2%, the specificity was 81.2%, and AUC was 0.926, which were significantly higher than those of miR-650 ($Z = 2.867$, $P < 0.05$), miR-19b1 ($Z = 2.369$, $P < 0.05$) and ACR ($Z = 2.419$, $P < 0.05$). **Conclusion** The serum miR-650, miR-19b1 and ACR have a high diagnostic efficiency for predicting renal dysfunction in pregnancy-induced hypertension. Their combined detection can help to improve the sensitivity and specificity.

Key words: microRNA; pregnancy-induced hypertension; renal function damage; urinary microprotein/creatinine ratio; real-time quantitative PCR

妊娠高血压综合征(以下简称妊高征)是女性妊娠过程中特有的疾病,多发生在妊娠 20~24 周,临床表现为高血压、蛋白尿和水肿等,常常累及多个脏器的损害,以肾脏损害最为常见^[1]。妊高征在我国发病率为 9%~12%,严重威胁孕产妇及胎儿的生命安全^[2]。因此,早期对妊高征患者进行诊断,并在其肾功能损害可逆期进行干预,对于改善患者预后具有重要的临床意义。尿微量蛋白/肌酐(ACR)是反映肾功能的重要指标,它不受尿量、尿液浓缩程度和时间的影 响,因此可以比较客观地反映尿蛋白含量,其水平越高,肾功能损害越严重^[3]。微小核糖核酸是一类非编码 RNA,参与多种疾病的病理生理过程,包括先兆子痫和妊娠期肾功能的损害过程^[4]。本研究联合检测 miR-650、miR-19b1 和 ACR,观察其对妊高征患者肾功能损害的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在本 院诊治的妊高征患者 130 例为妊高征组,根据妊高征的严重程度将患者分为轻度组(48 例)、中度组(45 例)和重度组(37 例)。标准如下,轻度:妊娠前 20 周基础血压正常,妊娠 20 周后血压 $\geq 140/90$ mm Hg,在产后的 12 周内能够恢复正常,并且蛋白尿为阴性;中度:妊娠 20 周后血压为 140/90~160/110 mm Hg,尿蛋白 ≥ 0.5 g/24 h;重度:血压 $> 160/110$ mm Hg,且尿蛋白 ≥ 5.0 g/24 h,可伴有水肿。根据患者肌酐清除率(Ccr)水平将妊高征组进一步分为肾功能异常

组($Ccr < 80$ mL/min, 96 例)和肾功能正常组($Ccr \geq 80$ mL/min, 34 例)。妊高征组患者年龄 25~45 岁、平均(34.29 ± 4.68)岁,体质指数(BMI)为(26.35 ± 3.17) kg/m^2 ,孕周 21~36 周、平均(34.94 ± 4.95)周。选择同期在本院产检的健康孕妇 65 例为健康妊娠组,年龄 25~45 岁、平均(35.08 ± 5.18)岁, BMI 为(26.09 ± 4.15) kg/m^2 ,孕周 20~35 周、平均(35.18 ± 5.07)周。另选择同期本院健康体检女性 45 例为健康对照组,年龄 21~46 岁、平均(34.86 ± 5.17)岁, BMI 为(26.18 ± 4.18) kg/m^2 。妊高征组纳入标准:(1)妊高征组患者符合妊高征的诊断标准;(2)妊娠者孕期超过 20 周,且均为单胎妊娠的初产妇;(3)入院前均未经有效治疗。妊高征组排除标准:(1)原发性肾功能损害;(2)原发性高血压;(3)合并急慢性感染,包括肝炎、结核和肺炎等;(4)合并冠心病和糖尿病等慢性疾病。妊高征组、健康妊娠组、健康对照组的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法 研究对象入院后抽取肘静脉血 5 mL,在室温下静置 20 min, 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径为 15 cm,去上清液 3 mL,放置于 -80 °C 的冰箱中待测。采用 TaqMan miRNA 试剂盒提取细胞总 RNA,采用实时荧光定量 PCR 检测血清 miR-650 和 miR-19b1 水平。根据目标基因的 mRNA 序列,设计引物,以软件 Primer express 3.0 设计反转录产物。

miR-650 扩 增 引 物 正 向: 5'-AGGAG-GCAGCGCTCTC-3'; 扩 增 引 物 反 向: 5'-CTGC-CCCAGGTGCTGCT-3'; miR-19b1 扩 增 引 物 正 向: 5'-GGGCGACCTACGTTTGGACG-3'; 扩 增 引 物 反 向: 5'-CAGTGCGTGTCTGTTGAGT-3'; U6 扩 增 引 物 正 向: 5'-GGGCTCGCTTCGGCAGCACA-3'; 扩 增 引 物 反 向: 5'-TGGTGTCTGTTGAGTCG-3'。反 转 录 后 以 反 转 录 产 物 为 模 板, 于 实 时 定 量 PCR 仪 上 进 行 扩 增, 反 应 条 件 为 85 ℃ 反 应 3 min, 85 ℃ 反 应 20 s, 42 ℃ 反 应 40 s, 总 共 循 环 35 次, 采 用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表 示 miR-650 和 miR-19b1 的 相 对 表 达 量。

1.3 观察指标 (1)观察各组血清 miR-650、miR-19b1 水平和 ACR 的变化。(2)分析血清 miR-650、miR-19b1 水平和 ACR 与妊高征严重程度和肾功能损害的关系。(3)分析血清 miR-650、miR-19b1 和 ACR 预测妊高征患者发生肾功能损害的效能。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用 *F* 检验, 组间两两比较采用 SNK-*q* 法; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用二元 Logistic 回归进行危险因素分析; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线进行诊断效能评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 miR-650、miR-19b1 水平和 ACR 比较 妊高征组血清 miR-650 水平和 ACR 高于健康妊娠组和健康对照组 ($P < 0.05$), 而健康妊娠组明显高于健康对照组 ($P < 0.05$); 妊高征组血清 miR-19b1 水平明显低于健康妊娠组和健康对照组 ($P < 0.05$), 而健康妊娠组明显低于健康对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 miR-650、miR-19b1 水平和 ACR 比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	miR-650	miR-19b1	ACR(mg/mmoll)
健康对照组	45	0.98±0.23	3.27±1.13	5.28±1.43
健康妊娠组	65	1.48±0.78 ^a	2.63±0.92 ^a	10.82±2.83 ^a
妊高征组	130	2.52±1.15 ^{ab}	1.53±0.79 ^{ab}	109.73±14.27 ^{ab}
<i>F</i>		66.625	87.582	3157.513
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与健康妊娠组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 血清 miR-650、miR-19b1 水平和 ACR 与妊高征严重程度的关系 妊高征患者重度组和中度组的血清 miR-650 水平和 ACR 明显高于轻度组 ($P < 0.01$), 而重度组明显高于中度组 ($P < 0.05$); 重度组和中度组血清 miR-19b1 水平明显低于轻度组 ($P < 0.05$), 而重度组明显低于中度组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 miR-650、miR-19b1 水平和 ACR 与妊高

征患者肾功能损害的关系 肾功能异常组血清 miR-650 水平和 ACR 明显高于肾功能正常组 ($P < 0.05$), 而血清 miR-19b1 水平明显低于肾功能正常组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 血清 miR-650、miR-19b1 水平和 ACR 与妊高征严重程度的关系($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	miR-650	miR-19b1	ACR(mg/mmoll)
轻度组	48	1.41±0.48	2.41±0.40	70.70±19.19
中度组	45	2.83±0.46 ^a	1.17±0.44 ^a	119.78±14.42 ^a
重度组	37	3.58±1.13 ^{ab}	0.83±0.26 ^{ab}	148.15±41.15 ^{ab}
<i>F</i>		100.673	208.405	96.102
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P < 0.05$;与中度组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 血清 miR-650、miR-19b1 水平和 ACR 与妊高征患者肾功能损害的关系($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	miR-650	miR-19b1	ACR(mg/mmoll)
肾功能正常组	34	2.16±0.91	1.76±0.80	96.78±32.30
肾功能异常组	96	3.53±1.17	0.89±0.18	146.29±42.28
<i>t</i>		6.193	10.014	7.058
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 妊高征患者血清 miR-650、miR-19b1、ACR 间的相关性分析 妊高征患者血清 miR-650 水平 ($r = -0.684, P < 0.05$) 和 ACR ($r = -0.752, P < 0.05$) 与 miR-19b1 呈负相关, 而血清 miR-650 水平与 ACR 呈正相关 ($r = 0.717, P < 0.05$)。

2.5 血清 miR-650、miR-19b1 和 ACR 预测妊高征患者肾功能损害的效能 根据是否发生肾功能损害将血清 miR-650、miR-19b1 和 ACR 进行二元 Logistic 回归, 得到方程 $Y = 1.086 \times X_{\text{miR-650}} - 1.554 \times X_{\text{miR-19b1}} + 0.031 \times X_{\text{ACR}} - 5.776$ 。联合检测 3 项指标预测妊高征患者发生肾功能损害的灵敏度为 91.2%, 特异度为 81.2%, 其曲线下面积 (AUC) 为 0.926, 高于 miR-650 ($Z = 2.867, P < 0.05$), miR-19b1 ($Z = 2.369, P < 0.05$) 和 ACR ($Z = 2.419, P < 0.05$), 而 miR-650、miR-19b1 和 ACR 的 AUC 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4、图 1。

表 4 血清 miR-650、miR-19b1 和 ACR 预测妊高征患者肾功能损害的效能					
指标	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
miR-650	>2.86	73.5	78.1	0.820	0.743~0.882
miR-19b1	≤1.11	94.1	76.0	0.842	0.767~0.900
ACR	>132.58 mg/mmoll	67.6	89.6	0.839	0.764~0.897
3 项联合	—	91.2	81.2	0.926	0.867~0.965

注:—表示无数据。

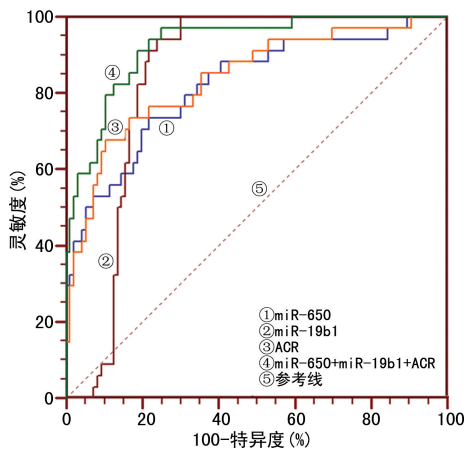


图 1 血清 miR-650、miR-19b1 和 ACR 预测妊高征患者肾功能损害的 ROC 曲线

3 讨 论

妊高征多发生于妊娠中晚期,病理生理表现为全身小动脉的痉挛,导致动脉管腔变窄,外周血管阻力增高,引起血管内皮细胞受损,血管的通透性增加,蛋白渗漏。内皮细胞功能受损常常会导致多个器官的损害,其中以肾功能损害最为常见^[5-6]。肾脏出现损害往往表现为肾小球和肾小管基底膜明显增厚,引起间质纤维化,导致肾小球滤过功能受到损害,出现蛋白尿。24 h 尿蛋白是反映尿蛋白水平的金标准,但尿液收集时间较长,影响因素较多,对尿蛋白含量的测定有一定的影响。ACR 既可以避免标本收集时间太长的影响,又能有效反映 24 h 尿蛋白的水平,已经逐渐成为肾功能损害的监测指标^[7]。本研究结果显示,妊高征组患者 ACR 明显高于健康妊娠组和健康对照组,并且随着妊高征严重程度的升高,ACR 出现明显升高,与既往研究报道结果一致^[8]。本研究结果显示,妊高征肾功能异常的患者 ACR 高于肾功能正常患者,并且发现当 $ACR > 132.58 \text{ mg/mmol}$ 时,其灵敏度为 67.6%,特异度为 89.6%,AUC 为 0.839,说明 ACR 对妊高征患者发生肾功能损害具有较高的预测价值,与文献^[9]报道的结果一致。ACR 作为一种反映尿蛋白水平的指标,具有操作简单、方便和依从性好等特点,但 ACR 主要反映肾小球的受损情况,易受患者饮食、年龄、体内蛋白代谢的影响,同时还受血流动力学的影响,故 ACR 作为早期诊断妊高征患者发生肾功能损害的指标有一定的不足。

微小核糖核酸在妊娠过程中的表达谱出现明显变化,其很可能参与了妊娠的生理过程,在妊高征的患者中,微小核糖核酸同样出现了相应的变化。本研究结果表明,妊高征患者血清 miR-650 水平明显高于健康妊娠组和健康对照组,并且健康妊娠组患者血清 miR-650 水平高于健康对照组,说明 miR-650 参与了妊高征的发生、发展过程。本研究结果还显示,妊高征患者血清 miR-650 水平随着疾病严重程度的升高

而升高,说明血清 miR-650 水平能够反映妊高征的严重程度。miR-650 在多种肿瘤中呈高表达,主要表现为促癌,如 miR-650 在非小细胞肺癌和前列腺癌中呈高表达,而下调 miR-650 表达对前列腺癌发生具有明显的抑制作用^[10-12]。现有研究证实,miR-650 在结直肠癌中呈高表达,抑制 miR-650 表达后能够明显降低癌细胞的增殖速度^[13]。目前,miR-650 水平的变化是否与妊高征有关的相关报道较少。本研究结果显示,当 $miR-650 > 2.86$ 时,其预测妊高征患者发生肾功能损害具有较高的诊断效能,灵敏度为 73.5%,特异度为 78.1%,AUC 为 0.820,说明 miR-650 参与妊高征的病理生理过程,对妊高征患者发生肾功能损害具有较高的预测价值。

本研究发现妊高征患者血清 miR-19b1 水平明显低于健康妊娠组和健康对照组,并且发现 miR-19b1 水平随着妊高征严重程度的升高而降低,说明血清 miR-19b1 水平能够反映妊高征的严重程度。现已知 miR-19b1 在肝癌、肾癌、非小细胞肺癌和乳腺癌等癌症中均出现异常表达^[14],在乳腺癌和肾癌的研究中,miR-19b1 为促癌基因,具有促进癌细胞增殖和抑制凋亡作用^[15-16],而在非小细胞肺癌中,miR-19b1 表现为抑癌基因^[17]。在胰腺炎和胰腺癌的鉴别诊断中,血清 miR-19b1 的诊断价值与糖类抗原(CA)199 相当^[18]。而其在妊娠和病理妊娠方面的研究较少,本研究发现当血清 $miR-19b1 \leq 1.11$ 时,其预测妊高征患者发生肾功能损害的灵敏度为 94.1%,特异度为 76.0%,AUC 为 0.842,说明血清 miR-19b1 对妊高征患者发生肾功能损害具有较高的预测价值。本研究结果显示,妊高征患者血清 miR-650 和 ACR 与 miR-19b1 呈负相关,而血清 miR-650 水平与 ACR 呈正相关,3 项指标联合检测能够明显提高预测妊高征患者发生肾功能损害的效能,联合检测的灵敏度 91.2%,特异度为 81.2%,AUC 为 0.926,均高于单个指标检测,说明 3 项指标之间存在一定相关性,其具体机制需要进一步研究。

综上所述,血清 miR-650、miR-19b1 和 ACR 在预测妊高征肾功能损害中具有较高的效能,联合检测有助于提高预测的灵敏度和特异度。

参考文献

- [1] ZHANG L, SUN J, ZHANG M, et al. The significance of combined detection of CysC, urinary mAlb and β_2 -MG in diagnosis of the early renal injury in pregnancy-induced hypertension syndrome[J]. Saudi J Biol Sci, 2019, 26(8): 1982-1985.
- [2] ESWARAPPA M, RAKESH M, SONIKA P, et al. Spectrum of renal injury in pregnancy-induced hypertension: experience from a single center in India[J]. Saudi J Kid-

- ney Dis Transpl, 2017, 28(2): 279-284.
- [3] DENHEZ B, WANG L, MOREAU J, et al. Interlaboratory bias of albuminuria and proteinuria in hypertensive pregnancy[J]. Clin Biochem, 2021, 87: 13-18.
 - [4] JAIRAJPURI D S, MALALLA Z H, MAHMOOD N, et al. Circulating microRNA expression as predictor of pre-eclampsia and its severity[J]. Gene, 2017, 627: 543-548.
 - [5] ISHIMITSU T. Starting the new review series: pregnancy-induced hypertension[J]. Hypertens Res, 2017, 40(1): 3-4.
 - [6] BAKOUEI F, DELAVAR M A, MASHAYEKH-AMIRI S, et al. Efficacy of n-3 fatty acids supplementation on the prevention of pregnancy induced-hypertension or pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis[J]. Taiwan (China) J Obstet Gynecol, 2020, 59(1): 8-15.
 - [7] MONE F, MULCAHY C, MCPARLAND P, et al. Evaluation of the effect of low-dose aspirin on biochemical and biophysical biomarkers for placental disease in low-risk pregnancy: secondary analysis of a multicenter RCT[J]. Am J Perinatol, 2019, 36(13): 1387-1393.
 - [8] 阚林, 林见敏, 梁爱凤, 等. 尿 L-FABP 与 ACR 联合检测在妊娠期高血压综合征早期肾损害中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(9): 1164-1166.
 - [9] 梁霞, 田甜, 赵爱巧, 等. 尿 ACR 联合尿 β_2 -MG 检测在妊娠合并糖尿病早期肾损害诊断中的临床应用[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(9): 1890-1896.
 - [10] ZUO Z H, YU Y P, DING Y, et al. Oncogenic activity of miR-650 in prostate cancer is mediated by suppression of csrl expression[J]. Am J Pathol, 2015, 185(7): 1991-1999.
 - [11] LOPEZ-HUERTA E, FUENTES-PANANA E M. A bioinformatic pipeline places STAT 5A as a miR-650 target in poorly differentiated aggressive breast cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7720.
 - [12] NINGNING S, LIBO S, CHUANBIN W, et al. MiR-650 regulates the proliferation, migration and invasion of human oral cancer by targeting growth factor independent 1 (Gfi1)[J]. Biochimie, 2019, 156: 69-78.
 - [13] YOU Q, LI H, LIU Y, et al. MicroRNA-650 targets inhibitor of growth 4 to promote colorectal cancer progression via mitogen activated protein kinase signaling[J]. Oncol Lett, 2018, 16(2): 2326-2334.
 - [14] SONG X, LI W, SHEN P, et al. miR-19 is a potential clinical biomarker for gastrointestinal malignancy: a systematic review and meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 2810150.
 - [15] ZHOU J, ZHANG X, SHI H, et al. MiR-19 regulates breast cancer cell aggressiveness by targeting profilin 1[J]. FEBS Lett, 2017, 591(11): 1623.
 - [16] 胡佳, 金露, 何韬, 等. miR-19b-1 在肾癌中的表达及临床意义的研究[J]. 现代泌尿外科杂志, 2016, 21(3): 222-225.
 - [17] ZHU J, WANG S, CHEN Y, et al. miR-19 targeting of GSK3 β mediates sulforaphane suppression of lung cancer stem cells[J]. J Nutr Biochem, 2017, 44: 80-91.
 - [18] ZHANG G F, ZHONG J M, LIN L, et al. MiR-19 enhances pancreatic cancer progression by targeting PTEN through PI3K/AKT signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(3): 1098-1107.
- (收稿日期: 2021-02-08 修回日期: 2021-06-20)
-
- (上接第 3263 页)
- [6] 杜梅芝. 双水平气道正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效分析[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(4): 560-562.
 - [7] 崔大卫, 李玲. 双水平正压通气联合肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床研究[J]. 中外医疗, 2019, 38(14): 29-31.
 - [8] 卢隽滢, 卢红艳, 常明, 等. 不同无创通气模式在早产儿呼吸窘迫综合征撤机后的应用比较[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(20): 2797-2801.
 - [9] 黄曼, 贾钦尧, 许冀, 等. 多沙普仑联合双水平气道正压通气治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并 II 型呼吸衰竭患者的临床疗效[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(1): 114-117.
 - [10] 李春玉, 聂磊, 刘洁薇, 等. 肺泡表面活性物质联合双水平气道正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效及其血清 TGF- β 1 和 BMP-7 表达水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(23): 5608-5611.
 - [11] 郭潇静, 罗东娟, 刘晖, 等. 双水平气道正压通气和持续气道正压对呼吸内科监护病房急性呼吸窘迫综合征患者影响的比较研究[J]. 中国临床实用医学, 2020, 11(3): 47-50.
 - [12] 杨璐颖, 阮晓宇. 肺表面活性物质联合双水平气道正压通气治疗早产儿呼吸窘迫综合征的效果[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(7): 1548-1550.
 - [13] 王婷. 无创双水平气道正压通气 (BiPAP) 治疗慢阻肺老年患者并发呼吸衰竭的临床效果及并发症分析[J]. 国际感染病学, 2019, 8(1): 60-61.
 - [14] 郭伟洪, 袁小玲, 夏秀琼, 等. 家庭双水平气道正压通气治疗重叠综合征的疗效观察[J]. 中国医药科学, 2018, 8(1): 13-16.
 - [15] 李剑锋, 钟景兴, 张卫芳, 等. 双水平气道正压通气与持续气道正压通气治疗急性呼吸窘迫综合征患者效果观察[J]. 包头医学院学报, 2020, 36(9): 44-46.
 - [16] 贾雅琼. 珂立苏联合经鼻双水平正压通气或持续气道正压通气对早产儿呼吸窘迫综合征的疗效比较[J]. 山西职工医学院学报, 2019, 29(1): 35-37.
- (收稿日期: 2021-01-29 修回日期: 2021-06-22)