

infection, and the isolation rate was 69.17%. Among the 83 strains of pathogenic bacteria, there were 68 strains of gram-negative bacteria (81.93%), including 35 strains of *Pseudomonas aeruginosa* (42.17%), 13 strains of *Klebsiella pneumoniae* (15.66%), 8 strains of *Escherichia coli* (9.64%), 3 strains of *Acinetobacter baumannii* (3.61%), and 2 strains of *Pseudomonas maltophilia* (2.41%), *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia rubrum* and *Morganella* were all isolated in 1 strain (each accounted for 1.20%). Among the 83 strains of pathogenic bacteria, there were 15 strains of gram-positive bacteria (18.07%), including 10 strains of *Staphylococcus aureus* (12.05%). There were 5 strains of other pathogens (6.02%). The serum levels of CRP and HBP in the infection group were higher than those in the non-infection group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve of CRP and HBP alone in the diagnosis of bronchiectasis with infection was 0.799 and 0.812 respectively, which were lower than 0.892 of the combined detection of CRP and HBP ($Z = 4.502, 4.004, P < 0.001$). **Conclusion** The distribution of pathogens in patients with bronchiectasis complicated with infection is mainly gram-negative bacteria. CRP and HBP are highly expressed in the serum of patients with bronchiectasis complicated with infection, and the combination detection of the two indicators can assist in the diagnosis of bronchiectasis complicated with infection.

Key words: bronchiectasis; infection; pathogenic bacteria; C-reactive protein; heparin binding protein

支气管扩张症是一种慢性肺部疾病,可导致呼吸困难、气短、咳嗽和慢性感染综合征等,甚至引发咳血,给患者及其家庭带来沉重的治疗负担^[1-2]。支气管扩张伴感染患者的免疫力低下,反复感染使用抗菌药物,可促使耐药菌形成^[3]。因此,了解支气管扩张伴感染患者病原菌分布以及寻找与支气管扩张伴感染相关的生物标志物对疾病治疗有重要意义。C 反应蛋白(CRP)在类风湿关节炎、感染等炎症性疾病中表达升高^[4]。作为一种急性期蛋白,CRP 的血浆浓度在炎症性疾病期间至少偏高 25%,在一些细菌感染中其水平可增加 1 000 倍^[5]。肝素结合蛋白(HBP)是一种中性粒细胞衍生的促炎蛋白,在脓毒症相关内皮功能障碍中起潜在核心作用,HBP 响应感染刺激后,自分泌囊泡迅速释放^[6]。HBP 可诱导中性粒细胞黏附至内皮表面、细胞骨架重排、细胞收缩和内皮线粒体功能障碍,中性粒细胞外渗到感染组织,导致不良血管渗漏和内皮功能障碍^[7]。目前关于支气管扩张伴感染患者病原菌分布及血清 CRP、HBP 水平变化的研究较少见,因此,本研究通过对支气管扩张伴感染患者原菌分布以及血清 CRP、HBP 水平进行分析,以期对支气管扩张伴感染的治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 12 月至 2023 年 9 月本院收治的支气管扩张患者 286 例作为研究对象,根据支气管扩张病情严重程度指数^[8]分为轻度组(96 例)、中度组(100 例)和重度组(90 例)。按照是否合并感染分为感染组(120 例)和非感染组(166 例),其中感染组男 68 例,女 52 例;年龄 65~83 岁,平均(73.63±7.40)岁;平均体质指数(BMI)为(22.15±2.36)kg/m²。非感染组男 85 例,女 81 例;年龄 65~82 岁,平均(73.60±7.48)岁;平均 BMI 为

(22.13±2.29)kg/m²。感染组与非感染组性别、年龄、平均 BMI 等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:符合《成人支气管扩张症诊治专家共识(2012 版)》^[9]诊断标准;支气管扩张伴感染患者肺部存在哮鸣音、干湿啰音,经胸部 CT 检查为肺部感染^[10]。排除标准:合并其他部位感染;合并恶性肿瘤;合并其他呼吸系统疾病;无法正常进行交流;合并免疫性疾病;合并严重传染性疾病。所有研究对象及其亲属均知情同意本研究并签署知情同意书。本研究通过本院医学伦理委员会审核批准(2022-112 号)。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 收集所有研究对象的痰液标本并分离菌株(剔除同一患者分离的重复菌株),采用德国西门子全自动微生物鉴定及药敏分析仪进行病原菌检测和鉴定;血平皿、巧克力平皿、麦康凯平皿等培养皿均购自上海科玛嘉微生物技术有限公司。

1.2.2 标本处理及病原菌检测和鉴定 对所有支气管扩张伴感染患者住院次日清晨留痰送检,连续 3 d,用生理盐水漱口 3 遍后,深部咳出取第二口痰立即送检进行细菌培养,痰标本低倍镜下观察,均经合格验证。痰标本经生理盐水清洗 2 次,再将脓痰接种血平皿、巧克力平皿、麦康凯平皿、分别放置于适宜的环境中培养,选取培养皿上呈优势生长的菌落或可疑致病菌落,采用德国西门子全自动微生物鉴定及药敏分析仪进行病原菌检测和鉴定。

1.2.3 血清 CRP、HBP 水平检测 采集所有患者清晨空腹静脉血 4 mL,其中 2 mL 注入含 EDTA-K2 的抗凝管中,2 mL 注入含 3.2%柠檬酸钠抗凝管中,2 h 内送检。含 EDTA-K2 抗凝管的静脉血采用韩国 i-CHROMATM Reader 免疫荧光分析仪检测 CRP 水

平;含 3.2%柠檬酸钠抗凝管的静脉血以 4 000 r/min 速度离心 15 min 后,采用中翰盛泰 JS3000 全自动快速免疫分析仪检测 HBP 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK- q 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CRP、HBP 水平单独及联合检测对支气管扩张伴感染的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 轻度组、中度组、重度组血清 CRP、HBP 水平比较 中度组和重度组血清 CRP、HBP 水平均高于轻度组,重度组血清 CRP、HBP 水平均高于中度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 轻度组、中度组、重度组血清 CRP、HBP 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)	HBP(μ g/L)
轻度组	96	13.95 $\pm$ 1.48	29.58 $\pm$ 3.10
中度组	100	14.56 $\pm$ 1.49 ^a	31.30 $\pm$ 3.23 ^a
重度组	90	15.30 $\pm$ 1.50 ^{ab}	32.40 $\pm$ 3.36 ^{ab}
<i>F</i>		19.099	18.109
<i>P</i>		<0.001	<0.001

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

2.2 支气管扩张伴感染患者病原菌分布 120 例支

气管扩张伴感染患者中共检出病原菌 83 株,分离率为 69.17%。83 株病原菌中,革兰阴性菌 68 株(81.93%),其中铜绿假单胞菌 35 株(42.17%),肺炎克雷伯菌 13 株(15.66%)、大肠埃希菌 8 株(9.64%)、鲍氏不动杆菌 3 株(3.61%)、嗜麦芽假单胞菌 2 株(2.41%),阴沟肠杆菌、奇异变形杆菌、产气肠杆菌、流感嗜血杆菌、产酸克雷伯菌、深红沙雷菌、摩根菌属均为 1 株(各占 1.20%)。83 株病原菌中,革兰阳性菌 15 株(18.10%),其中金黄色葡萄球菌 10 株(12.05%)。其他病原菌 5 株(6.02%)。

2.3 感染组与非感染组血清 CRP、HBP 水平比较 感染组患者血清中 CRP、HBP 水平均高于非感染组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 感染组与非感染组血清 CRP、HBP 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)	HBP(μ g/L)
感染组	120	15.65 $\pm$ 1.62	33.36 $\pm$ 3.42
非感染组	166	13.83 $\pm$ 1.40	29.41 $\pm$ 3.10
<i>t</i>		10.152	10.181
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 血清 CRP、HBP 水平单独及联合检测对支气管扩张伴感染的诊断价值 以感染组作为阳性样本,以非感染组作为阴性样本进行 ROC 曲线分析,结果显示,血清 CRP、HBP 单独检测诊断支气管扩张伴感染的曲线下面积(AUC)分别为 0.799、0.812,均低于二者联合检测的 0.892($Z = 4.502, 4.004, P < 0.001$)。见表 3。

表 3 血清 CRP、HBP 水平单独及联合检测对支气管扩张伴感染的诊断价值							
指标	AUC	AUC 的 95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	<i>P</i>
CRP	0.799	0.748~0.844	14.340 mg/L	82.50	65.06	0.476	<0.001
HBP	0.812	0.761~0.855	31.746 μ g/L	67.50	81.33	0.488	<0.001
二者联合	0.892	0.850~0.926	—	83.30	51.90	0.352	<0.001

注:—表示无数据。

3 讨 论

支气管扩张是指气道发生慢性气道炎症,而感染是支气管扩张加重的表现,是破坏支气管-肺组织的恶性结果,可导致病情的进一步加重^[11]。了解患者的病原菌分布状况能更好地选择抗菌药物进行治疗,减缓病情的进展^[12]。因此,寻找支气管扩张伴感染相关的生化指标,分析其水平变化与支气管扩张伴感染的关系有重要的临床价值。

CRP 是一种急性期蛋白,在感染、损伤或创伤后在肝细胞中迅速合成^[13]。CRP 水平升高已被证明有助于检测脓毒症或器官功能障碍,有研究表明,CRP 水平快速下降是该类疾病最早改善的标志之一^[14]。CRP 通常被临床医生用于急性细菌性疾病检测,可评

估炎症过程和量化其强度,急性细菌感染与 CRP 水平升高有关^[15-16]。CRP 在炎症中的主要作用集中在补体途径中 C1q 分子的活化^[17]。CRP 是炎症的急性标志物,并且在炎症发生时其水平显著增加^[18]。本研究发现,与非感染组相比,感染组血清 CRP 水平显著升高,表明 CRP 参与支气管扩张患者感染的发生,推测其在感染状况下表达水平升高,起促炎作用。

HBP 是丝氨酸蛋白酶家族的成员,其储存在嗜中性粒细胞的嗜氮颗粒中,并在炎症反应期间受到刺激后迅速释放,HBP 被认为是脓毒症的潜在生物标志物,能够诱导血管渗漏并调节多种细胞对炎症的反应^[19]。脓毒性休克患者肺组织中 HBP 水平升高,加重炎症反应并促进肺组织中的巨噬细胞 M1 极

化^[20]。新型冠状病毒感染(COVID-19)患者的肺渗出明显增加,这与 HBP 激活肺血管渗漏的机制密切相关^[21]。HBP 在重症 COVID-19 患者全身炎症反应中起关键作用^[21-22]。此外,HBP 在社区获得性肺炎病因学中的诊断和鉴别作用已有报道,在成年社区获得性肺炎患者中,HBP 在区分细菌和病毒感染方面的预测价值高于白细胞和中性粒细胞计数^[23]。本次研究表明,与非感染组相比,感染组患者血清中 HBP 水平显著升高,提示 HBP 表达水平与支气管扩张患者感染的发生密切相关。

轻度组、中度组和重度组支气管扩张患者血清中 CRP、HBP 水平依次显著升高,提示 CRP、HBP 二者可反映支气管扩张的严重程度。对支气管扩张伴感染患者病原菌的分析显示,革兰阴性菌 68 株,其中铜绿假单胞菌 35 株,肺炎克雷伯菌 13 株;革兰阳性菌 15 株,其中金黄色葡萄球菌 10 株,表明革兰阴性菌是造成支气管扩张患者感染的主要病原菌。血清 CRP、HBP 水平联合诊断支气管扩张伴感染的 AUC 高于 CRP、HBP 单独诊断的 AUC 值,进一步提示 CRP、HBP 水平与支气管扩张伴感染密切相关,有望成为诊断支气管扩张患者感染发生的生物学标志物。

综上所述,支气管扩张伴感染患者病原菌分布以革兰阴性菌为主,CRP、HBP 在患者血清中呈高表达状态,二者联合检测能够辅助诊断支气管扩张伴感染的发生。但本次研究的样本数量有限,后续将加大样本数量更深层次探究。

参考文献

- [1] 高军霞.慢性阻塞性肺疾病患者采用支气管扩张剂联合吸入性糖皮质激素治疗的疗效及对生活质量的影响[J].临床研究,2021,29(12):41-44.
- [2] 富冯峰.小剂量阿奇霉素应用调节支气管扩张症免疫功能的疗效观察[J].中国药物与临床,2019,19(21):3752-3754.
- [3] 崔跃.不同剂量头孢哌酮舒巴坦钠联合替加环素对肺部多重耐药菌感染患者凝血功能的影响[J].中国现代医药杂志,2021,23(2):57-59.
- [4] 刘莹爽,李静.血清 HCY、ADP 在类风湿关节炎患者中的表达及与心血管病变的相关性研究[J].临床医学进展,2020,10(5):761-767.
- [5] 叶婷.血清 PCT、CRP、WBC 水平在重症细菌感染的患者中的表达及其临床意义[J].中国医学工程,2021,29(12):132-134.
- [6] 王文朱,李艾英,黄辉.血清肝素结合蛋白水平联合中性粒细胞与淋巴细胞比值对脓毒症患者预后的评估价值研究[J].中外医学研究,2020,18(36):56-58.
- [7] 戚欣欣,刘璐,杨云稀,等.严重烧伤患者休克期肝素结合蛋白的变化及其对人脐静脉血管内皮细胞和中性粒细胞的影响[J].中华烧伤与创面修复杂志,2022,38(2):147-155.
- [8] 陈刚,王虎,王娇娇.AECOPD 合并支气管扩张患者炎症

性指标水平变化及其对病情的诊断价值[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2023,18(4):497-500.

- [9] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组.成人支气管扩张症诊治专家共识(2012 版)[J/CD].中华危重症医学杂志(电子版),2012,5(5):20-30.
- [10] 支气管扩张症专家共识撰写协作组,中华医学会呼吸病学分会感染学组.中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(4):311-321.
- [11] 许惠莲,郭寿贵,吴欣宇.肺力咳合剂联合盐酸溴己新对支气管扩张伴感染患者临床症状及气道炎症反应的缓解作用研究[J].世界中西医结合杂志,2021,16(4):705-709.
- [12] 杜丽君,董琼.支气管扩张合并肺部感染患者病原菌分布及药敏试验结果对抗菌药物应用的影响[J].解放军医药杂志,2022,34(2):66-69.
- [13] 林浩辉.PCT 与 hs-CRP 浓度检测在诊断 COPD 急性加重细菌感染期的临床价值对比研究[J].中国民族民间医药,2022,2(5):64-66.
- [14] 崔巍,赵丰莹,虎琼华.连续性肾替代疗法对严重脓毒症患者血清 IL-6、PCT、hs-CRP 和 SAA 水平的影响[J].解放军预防医学杂志,2018,36(9):1148-1150.
- [15] 王云,范乔巧.前白蛋白联合 hs-CRP 检测在小儿急性细菌性上呼吸道感染中的鉴别诊断价值及影响因素分析[J].临床研究,2022,30(7):1-3.
- [16] 王杰民,庄剑波,凌成军,等.CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 表达水平对 ERCP 术后胰腺炎的诊断及与病情程度的相关性[J].热带医学杂志,2021,21(6):757-761.
- [17] 范榕,白亚丽,赵雅宁,等.血清补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白-3 在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征加重 2 型糖尿病患者下肢血管病变中的作用[J].中国老年学杂志,2019,39(6):1312-1315.
- [18] 世淑兰,邱丽娟,奎莉越,等.IL-6、IL-10、hs-CRP 及 PCT 在儿童急性淋巴细胞白血病合并感染中的诊断价值[J].昆明医科大学学报,2023,44(1):104-108.
- [19] 刘芳,焦蓉,叶明阳,等.血清 HBP 含量与脓毒血症患儿全身感染程度、免疫及凝血功能的相关性分析[J].医学动物防制,2020,36(11):1048-1051.
- [20] TVERRING J, NIELSEN N, DANKIEWICZ J, et al. Repeated measures of heparin-binding protein (HBP) and procalcitonin during septic shock: biomarker kinetics and association with cardiovascular organ dysfunction[J]. Intensive Care Med Exp, 2020, 8(1): 51.
- [21] XUE M, ZENG Y, QU H, et al. Heparin-binding protein levels correlate with aggravation and multiorgan damage in severe COVID-19 [J]. ERJ Open Res, 2021, 7(1): 00741-2020.
- [22] 郭磊,张铮,沈华,等.肝素结合蛋白对呼吸道病毒感染的诊断及预后评估价值[J].中华急诊医学杂志,2021,30(12):1465-1469.
- [23] 邓龙,王冉,赵文俊,等.肝素结合蛋白对社区获得性肺炎诊断价值及预后评估[J].蚌埠医学院学报,2022,47(5):600-602.

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.20.021

子痫前期孕妇血清 miR-424、miR-31-5p 水平与胎儿生长受限的相关性分析*

高海侠, 张晓月[△], 高京京, 刘晓铮, 刘双双
河北省承德市中心医院产科, 河北承德 067000

摘要:目的 探究子痫前期孕妇血清微小 RNA-424(miR-424)、微小 RNA-31-5p(miR-31-5p)水平与胎儿生长受限(FGR)的相关性。方法 选取 2019 年 9 月至 2022 年 9 月该院收治的 122 例子痫前期孕妇作为研究对象,根据是否发生 FGR 分为 FGR 组(62 例)与非 FGR 组(60 例)。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测血清 miR-424、miR-31-5p 的相对表达水平。采用 Pearson 相关分析子痫前期患者血清 miR-424、miR-31-5p 表达水平与尿酸、胎儿双顶径、胎儿股骨长度的关系。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-424、miR-31-5p 单独及联合检测对子痫前期孕妇发生 FGR 的诊断价值。采用多因素 Logistic 回归分析子痫前期孕妇发生 FGR 的影响因素。结果 FGR 组尿酸水平明显高于非 FGR 组,胎儿双顶径、胎儿股骨长度均明显低于非 FGR 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。FGR 组血清 miR-424、miR-31-5p 表达水平均明显高于非 FGR 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,子痫前期患者血清 miR-424、miR-31-5p 表达水平与尿酸水平均呈正相关($P<0.05$),与胎儿双顶径、胎儿股骨长度均呈负相关($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-424、miR-31-5p 联合诊断 FGR 的曲线下面积(AUC)高于各指标单独诊断的 AUC ($Z_{\text{miR-424 vs. miR-424+miR-31-5p}}=2.500, P=0.012; Z_{\text{miR-31-5p vs. miR-424+miR-31-5p}}=3.521, P<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 miR-424 高表达、miR-31-5p 高表达是子痫前期孕妇发生 FGR 的危险因素($P<0.05$)。结论 子痫前期发生 FGR 孕妇血清 miR-424、miR-31-5p 表达水平明显升高,二者联合诊断 FGR 发生的效能较单一指标高。

关键词:子痫前期; 微小 RNA-424; 微小 RNA-31-5p; 胎儿生长受限; 孕妇

中图法分类号:R741.5;R714.25 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)20-3048-05

Correlation analysis of serum miR-424 and miR-31-5p levels in preeclampsia pregnant women with fetal growth restriction*

GAO Haixia, ZHANG Xiaoyue[△], GAO Jingjing, LIU Xiaozheng, LIU Shuangshuang

Department of Obstetrics, Central Hospital of Chengde City, Chengde, Hebei 067000, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between serum microRNA-424 (miR-424), microrna-31-5p (miR-31-5p) levels and fetal growth restriction (FGR) in preeclampsia pregnant women. **Methods** A total of 122 cases of preeclampsia pregnant women admitted to the hospital from September 2019 to September 2022 were selected as the research objects. According to whether FGR occurred, they were divided into FGR group (62 cases) and non-FGR group (60 cases). The relative expression levels of serum miR-424 and miR-31-5p were detected by real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction. Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between the expression levels of serum miR-424 and miR-31-5p and uric acid, fetal biparietal diameter and fetal femur length in preeclampsia patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of serum miR-424, miR-31-5p alone and combined detection for FGR in preeclampsia pregnant women. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of FGR in preeclampsia pregnant women. **Results** The uric acid level in the FGR group were significantly higher than those in the non-FGR group, and the fetal biparietal diameter and fetal femur length were significantly lower than those in the non-FGR group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expression levels of serum miR-424 and miR-31-5p in the FGR group were significantly higher than those in the non-FGR group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the expression levels of serum miR-424 and miR-31-5p in preeclampsia patients were positively correlated with uric

* 基金项目:河北省承德市科技计划项目(202301A018)。

作者简介:高海侠,女,副主任医师,主要从事子痫前期预测方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:434485215@qq.com。

acid levels ($P < 0.05$), and negatively correlated with fetal biparietal diameter and fetal femur length ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of the combination of serum miR-424 and miR-31-5p in the diagnosis of FGR was higher than that of each index alone ($Z_{\text{miR-424 vs. miR-424+miR-31-5p}} = 2.500, P = 0.012, Z_{\text{miR-31-5p vs. miR-424+miR-31-5p}} = 3.521, P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that high expression of serum miR-424 and miR-31-5p were risk factors for FGR in pre-eclampsia women ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of serum miR-424 and miR-31-5p in pregnant women with FGR in preeclampsia are significantly increased, and the combined diagnosis efficiency of the two indicators is higher than that of single indicator.

Key words: preeclampsia; microRNA-424; microrNA-31-5p; fetal growth restriction; pregnant woman

子痫前期具有高发病率和病死率,以蛋白尿和终末器官功能障碍为特征的新发高血压是子痫前期最典型的临床表现,通常发生在妊娠 20 周后^[1-2]。胎儿生长受限(FGR)是子痫前期一种严重的妊娠并发症,胎儿由于营养供应不足而无法达到其生长潜力^[3]。最常见的原因是子宫胎盘功能不全,胎盘功能障碍和慢性缺氧会损害胎儿的生长发育^[4]。因此,进一步研究子痫前期 FGR 的发病机制并确定敏感的生物标志物,有助于早期干预和治疗。微小 RNA-424(miR-424)是一种哺乳动物特异性 miRNA,在胎盘滋养层中表达丰富^[5]。miR-424 在调节重要的细胞功能中有重要作用,包括参与调节细胞分化、增殖、细胞周期和血管生成等过程,有研究表明,机体缺氧会上调内皮细胞中 miR-424 的表达水平^[6]。微小 RNA-31-5p(miR-31-5p)可以作为评估子痫前期进展的潜在生物标志物^[7]。miR-31-5p 可调节转化生长因子 β (TGF- β)信号通路并影响上皮-间充质转化,滋养层中 TGF- β 信号通路的异常表达可促进子痫前期发展^[8]。目前关于子痫前期孕妇血清 miR-424、miR-31-5p 表达水平与 FGR 关系的研究较少见,因此,本研究探究了子痫前期孕妇血清 miR-424、miR-31-5p 表达水平与 FGR 的关系,旨在为子痫前期孕妇 FGR 的发生寻找可靠生物学指标,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 9 月至 2022 年 9 月本院收治的 122 例子痫前期孕妇作为研究对象,根据是否发生 FGR 分为 FGR 组(62 例)与非 FGR 组(60 例)。FGR 组年龄 27~40 岁,平均(36.12 $\pm$ 3.84)岁;孕前身体质量指数(BMI)为(21.10 $\pm$ 2.30)kg/m²;孕周 29~37 周,平均(33.00 $\pm$ 3.40)周;非 FGR 组年龄 27~41 岁,平均(36.09 $\pm$ 3.82)岁;孕前 BMI 为(21.13 $\pm$ 2.32)kg/m²;孕周 28~37 周,平均(33.10 $\pm$ 3.39)周。两组年龄、孕前 BMI、孕周等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》^[9]中有关子痫前期的诊断标准;FGR 符合《实用妇产科学》第 4 版^[10]的诊断要求;均为单活胎;处于孕中后

期。排除标准:合并其他妊娠期并发症患者;合并免疫系统疾病的患者;患有恶性肿瘤的患者;患有心脏、肝脏、肾脏功能异常的患者;精神异常的患者。所有研究对象及其亲属均知情同意本研究并签署知情同意书。本研究通过本院医学伦理委员会审核批准(CDCHLL2019-403)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集所有研究对象的临床资料,包括是否吸烟、分娩方式、产妇类型、收缩压、舒张压、天冬氨酸转氨酶(AST)水平、血肌酐水平、丙氨酸转氨酶(ALT)水平、总胆红素水平、淋巴细胞计数、红细胞计数、白细胞计数、清蛋白水平、中性粒细胞计数、尿酸水平、血糖水平、纤维蛋白原水平、血小板计数以及超声检查指标胎儿双顶径和胎儿股骨长度。

1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 血清 miR-424、miR-31-5p 的相对表达水平 采集所有研究对象入组当日空腹血清样本,加入 1 mL Trizol 试剂(美国 Invitrogen 公司)提取总 RNA,测定 RNA 纯度和浓度,使用反转录试剂盒(北京康瑞纳生物科技有限公司)将其反转录为 cDNA,采用 qRT-PCR 进行扩增,20 μ L 反应体系:cDNA 1 μ L,上下引物(10 pmol/ μ L)各 0.8 μ L,NovoStart[®] SYBR qPCR SuperMix Plus 10 μ L,ddH₂O 7.4 μ L。反应条件为:95 $^{\circ}$ C 10 s;94 $^{\circ}$ C 5 s,58 $^{\circ}$ C 20 s,72 $^{\circ}$ C 20 s,45 个循环。引物序列详见表 1。采用 U6 进行标准化,使用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算 miR-424、miR-31-5p 表达水平。引物序列由上海赛默飞生物科技有限公司合成;qRT-PCR 仪(型号:Applied Biosystems 9700)购自美国 Life Technologies 公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。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 Perason 相关分析子痫前期患者血清 miR-424、miR-31-5p 表达水平与尿酸、胎儿双顶径、胎儿股骨长度的关系。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-424、miR-31-5p 单独及联合检测对子痫前期

孕妇发生 FGR 的诊断价值。采用多因素 Logistic 回归分析子痫前期孕妇发生 FGR 的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料比较 两组是否吸烟、分娩方式、产妇类型、收缩压、舒张压、AST 水平、血肌酐水平、

ALT 水平、总胆红素水平、淋巴细胞计数、红细胞计数、白细胞计数、清蛋白水平、中性粒细胞计数、血糖水平、纤维蛋白原水平、血小板计数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。FGR 组尿酸水平明显高于非 FGR 组,胎儿双顶径、胎儿股骨长度均明显低于非 FGR 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	正向引物 5'—3'	反向引物 5'—3'
miR-424	ATAAGATCTGGCTCCACCTGCAGCTCCTGGAAATC	ATAAGATCTGGCTCCACCTGCAGCTCCTGGAAATC
miR-31-5p	GCGCAGGCAAGATGCTGG	GTGCAGGGTCCGAGGT
U6	CTCGCTTCGGCAGCAC	AACGCTTCACGAATTTGCGT

表 2 两组临床资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	吸烟		分娩方式		产妇类型	
		是	否	阴道分娩	剖宫产	经产妇	初产妇
FGR 组	62	12(19.35)	50(80.65)	30(48.39)	32(51.61)	16(25.81)	46(74.19)
非 FGR 组	60	8(13.33)	52(86.67)	28(46.67)	32(53.33)	15(25.00)	45(75.00)
χ^2/t		0.807		0.036		0.010	
<i>P</i>		0.369		0.849		0.919	

组别	<i>n</i>	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	AST(U/L)	血肌酐(mol/L)	ALT(U/L)
FGR 组	62	143.26±15.65	93.78±10.74	30.65±3.48	2.55±0.30	23.68±2.84
非 FGR 组	60	140.36±15.20	93.50±10.68	30.42±3.61	2.62±0.33	23.52±2.94
χ^2/t		1.038	0.144	0.358	−1.227	0.306
<i>P</i>		0.301	0.885	0.721	0.222	0.760

组别	<i>n</i>	总胆红素 (mol/L)	淋巴细胞计数 (×10 ⁹ /L)	红细胞计数 (×10 ⁹ /L)	白细胞计数 (×10 ⁹ /L)	清蛋白 (g/L)	中性粒细胞计数 (×10 ⁹ /L)
FGR 组	62	9.88±1.36	1.65±0.20	3.74±0.41	10.05±1.12	34.25±3.54	7.18±0.75
非 FGR 组	60	9.67±1.28	1.70±0.23	3.76±0.40	9.95±1.08	35.01±3.60	6.93±0.70
χ^2/t		0.878	−1.283	−0.273	0.502	−1.176	1.902
<i>P</i>		0.382	0.202	0.786	0.617	0.242	0.060

组别	<i>n</i>	尿酸 (μmol/L)	血糖 (mmol/L)	纤维蛋白原 (g/L)	血小板计数 (×10 ⁹ /L)	胎儿双顶径 (mm)	胎儿股骨长度 (mm)
FGR 组	62	286.56±29.41	4.78±0.50	5.12±0.52	209.63±21.35	68.65±8.32	47.61±6.10
非 FGR 组	60	249.63±25.30	4.85±0.50	4.95±0.51	212.60±22.48	82.63±8.37	63.87±6.48
χ^2/t		7.425	−0.773	1.822	−0.748	−39.923	−14.275
<i>P</i>		<0.001	0.441	0.071	0.456	<0.001	<0.001

2.2 两组血清 miR-424、miR-31-5p 表达水平比较 FGR 组血清 miR-424、miR-31-5p 表达水平均明显高于非 FGR 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 血清 miR-424、miR-31-5p 表达水平与羊水过少、尿酸、胎儿双顶径、胎儿股骨长度的相关性 Pearson 相关性分析显示,子痫前期患者血清 miR-424、miR-31-5p 表达水平与尿酸水平均呈正相关($P <$

0.05),与胎儿双顶径、胎儿股骨长度均呈负相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组血清 miR-424、miR-31-5p 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-424	miR-31-5p
FGR 组	62	1.23±0.13	1.20±0.13
非 FGR 组	60	1.02±0.11	1.01±0.12
<i>t</i>		9.617	8.381
<i>P</i>		<0.001	<0.001