

· 论 著 · DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.05.017

血清 miR-210、miR-218-5p 和 KIM-1 水平对 妊娠期高血压疾病患者肾损伤的诊断价值

居 蕾¹, 曹雨辰¹, 樊莉萍^{2△}

1. 复旦大学附属妇产科医院产科, 上海 200090; 2. 上海市第一妇婴保健院产科, 上海 200120

摘要:目的 评估血清微小 RNA(miR)-210、miR-218-5p 和肾损伤分子(KIM)-1 水平对妊娠期高血压疾病患者肾损伤的诊断价值。**方法** 选择 2019 年 1 月至 2020 年 12 月复旦大学附属妇产科医院诊断为妊娠期高血压疾病的患者 106 例为研究组, 选择同期健康产检孕妇 75 例为对照组。比较研究组与对照组血清 miR-210、miR-218-5p、KIM-1 和 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)水平; 分析血清 miR-210、miR-218-5p、KIM-1 和 β_2 -MG 水平与妊娠期高血压疾病严重程度及肾功能的关系; 评估血清 miR-210、miR-218-5p、KIM-1 和 β_2 -MG 水平对妊娠期高血压疾病患者肾损伤的诊断效能; 分析妊娠期高血压疾病患者血清 miR-210、miR-218-5p 和 KIM-1 水平间的相关性。**结果** 研究组血清 miR-210、KIM-1 和 β_2 -MG 水平明显高于对照组, 血清 miR-218-5p 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。重度子痫前期组血清 miR-210、KIM-1 和 β_2 -MG 水平明显高于轻度子痫前期组和妊娠期高血压组, 血清 miR-218-5p 水平明显低于轻度子痫前期组和妊娠期高血压组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 轻度子痫前期组血清 miR-210、KIM-1 和 β_2 -MG 水平明显高于妊娠期高血压组, 血清 miR-218-5p 水平明显低于妊娠期高血压组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。肾功能异常组血清 miR-210、KIM-1 和 β_2 -MG 水平明显高于肾功能正常组, 血清 miR-218-5p 水平明显低于肾功能正常组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 miR-210、KIM-1、miR-218-5p 联合检测诊断妊娠期高血压疾病患者肾损伤的灵敏度为 84.6%, 特异度为 95.5%, 曲线下面积为 0.957, 明显优于各指标单独检测($P < 0.05$)。妊娠期高血压疾病患者血清 miR-210 和 KIM-1 水平与 miR-218-5p 水平均呈负相关($r = -0.555, -0.542, P < 0.05$), 而血清 miR-210 与 KIM-1 水平呈正相关($r = 0.575, P < 0.05$)。**结论** 血清 miR-210、miR-218-5p 和 KIM-1 水平与妊娠期高血压疾病的发生、发展有关, 且对患者肾损伤具有较高的诊断价值, 联合检测的诊断价值优于各指标单独检测。

关键词:妊娠期高血压疾病; 肾损伤; 微小 RNA-210; 微小 RNA-218-5p; 肾损伤分子-1

中图分类号: R714.24

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)05-0650-06

Diagnostic value of serum miR-210, miR-218-5p and KIM-1 levels on kidney injury in patients with hypertensive diseases during pregnancy

JU Lei¹, CAO Yuchen¹, FAN Liping²

1. Department of Gynecology, Fudan Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital, Shanghai 200090, China; 2. Department of Gynecology, Shanghai First Maternity and Infant Health Hospital, Shanghai 200120, China

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of serum microRNA (miR)-210, miR-218-5p and kidney injury molecule (KIM)-1 levels on kidney injury in patients with hypertensive diseases during pregnancy. **Methods** A total of 106 patients with hypertensive diseases during pregnancy diagnosed by the Fudan Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital from January 2019 to December 2020 were selected as the study group, and 75 healthy pregnant women underwent prenatal examination in the same period were selected as the control group. Serum levels of miR-210, miR-218-5p, KIM-1, β_2 -microglobulin (β_2 -MG) were compared between the study group and the control group. The relationship between serum levels of miR-210, miR-218-5p, KIM-1 and β_2 -MG and the severity and kidney function of hypertensive diseases during pregnancy was analyzed. The diagnostic efficacy of serum miR-210, miR-218-5p, KIM-1 and β_2 -MG levels on kidney injury in hypertensive diseases during pregnancy were evaluated. The correlation between serum miR-210, miR-218-5p and KIM-1 levels in patients with hypertensive diseases during pregnancy was analyzed. **Results** The serum levels of miR-210, KIM-1 and β_2 -MG in the study group were significantly higher than those in the control group, while the serum level of miR-218-5p was significantly lower than that in the control group, the differences

were statistically significant ($P < 0.05$). The serum levels of miR-210, KIM-1 and β_2 -MG in the severe preeclampsia group were significantly higher than those in the mild preeclampsia group and gestational hypertension group, while the serum level of miR-218-5p was significantly lower than that in the mild preeclampsia group and gestational hypertension group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum levels of miR-210, KIM-1 and β_2 -MG in the mild preeclampsia group were significantly higher than those in the gestational hypertension group, while the serum level of miR-218-5p was significantly lower than that in the gestational hypertension group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum levels of miR-210, KIM-1 and β_2 -MG in the abnormal kidney function group were significantly higher than those in the normal kidney function group, while the serum level of miR-218-5p was significantly lower than that in the normal kidney function group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The sensitivity, specificity and AUC of the combined detection of serum miR-210, KIM-1 and miR-218-5p were 84.6%, 95.5% and 0.957 respectively, the AUC was significantly better than that of each index alone ($P < 0.05$). The serum levels of miR-210 and KIM-1 were negatively correlated with miR-218-5p ($r = -0.555, -0.542, P < 0.05$), while the serum level of miR-210 was positively correlated with KIM-1 ($r = 0.575, P < 0.05$). **Conclusion** Serum miR-210, miR-218-5p and KIM-1 levels are associated with the occurrence and development of hypertensive diseases during pregnancy, and have high diagnostic value in patients with kidney injury. The diagnostic value of combined detection is better than that of each indicator alone.

Key words: hypertensive diseases during pregnancy; kidney injury; microRNA-210; microRNA-218-5p; kidney injury molecule-1

妊娠期高血压疾病常常发生在妊娠 20 周左右,以全身小血管痉挛为主要病理生理改变,常引起其他并发症,其发生率为 9.4%~10.4%,病死率达 27.5%,对母婴健康造成严重威胁^[1-2]。妊娠期高血压疾病最早累及的器官为肾脏,因此寻找早期敏感的肾损伤评估指标,对于早期干预和改善妊娠结局具有重要的临床意义。肾损伤分子(KIM)-1 是评价肾损伤的指标,但其诊断肾损伤的效能有限^[3]。微小 RNA(miRNA)是一类由 19~25 个核苷酸组成的 RNA,在妊娠期高血压疾病和肾损伤的发生、发展过程中具有重要作用^[4]。有研究显示,miR-210 在妊娠期高血压疾病患者中呈高表达,其水平随着妊娠期高血压疾病严重程度的增加而明显升高^[5],但其是否能够用于评估妊娠期高血压疾病患者肾损伤情况仍不清楚。还有研究显示,先兆子痫患者的胎盘中 miR-218-5p 表达水平明显降低,miR-218-5p 可通过调节血管内绒毛外滋养细胞分化和螺旋动脉重塑,从而阻碍先兆子痫的发生、发展^[6],但 miR-218-5p 是否对妊娠期高血压疾病患者肾损伤具有诊断作用仍不清楚。本研究探讨了联合检测血清 miR-210、miR-218-5p、KIM-1 水平对妊娠期高血压疾病患者肾损伤的诊断效能,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 月复旦大学附属妇产科医院诊断为妊娠期高血压疾病的患者 106 例为研究组,患者年龄 21~40 岁,平均(28.97±3.84)岁;体质量指数(BMI)为(22.18±1.23)kg/m²;平均孕周(34.62±1.29)周。选择同期

健康产检孕妇 75 例为对照组,年龄 22~39 岁,平均(28.02±2.94)岁;BMI 为(22.32±1.18)kg/m²;平均孕周(34.72±1.22)周。纳入标准:妊娠前无高血压;年龄 21~40 岁;单胎妊娠;妊娠前无肾损伤。排除标准:合并原发性高血压、糖尿病和肾病;合并胎盘早剥、先兆流产和前置胎盘;合并免疫性疾病和肿瘤;合并代谢性疾病等。所有研究对象均签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 诊断标准及分组 根据《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[7]中妊娠期高血压疾病严重程度分类标准,将妊娠期高血压疾病患者分为妊娠期高血压组(38 例)、轻度子痫前期组(36 例)和重度子痫前期组(32 例)。妊娠期高血压诊断标准:妊娠 20 周后首次出现高血压,收缩压(SBP)≥140 mm Hg 和(或)舒张压(DBP)≥90 mm Hg,尿蛋白检测阴性,在产后 12 周内血压恢复正常,即可诊断为妊娠期高血压。轻度子痫前期诊断标准:妊娠 20 周达妊娠期高血压的诊断标准,同时符合下列任何 1 项,(1)随机尿蛋白≥0.3 g/24 h 或者随机尿蛋白≥+,或者尿蛋白/肌酐比值≥0.3;(2)虽然无尿蛋白但伴有任何一种器官或者系统(包括心、肝、肾、肺等重要器官或者神经系统、消化系统和血液系统等)受累,即可诊断为轻度子痫前期。重度子痫前期诊断标准:子痫前期患者出现下述任何 1 项表现,(1)肾功能受损,血肌酐>106 μmol/L;(2)随机尿蛋白≥2.0 g/24 h 或随机尿蛋白≥++;(3)血液系统异常,血小板<100×10⁹/L,微血管溶血;(4)血清转氨酶水平升高;(5)持续性头疼或视觉障碍;(6)血压持续升高不可控制;(7)SBP≥

160 mm Hg 和(或)DBP≥110 mm Hg;(8)低蛋白血症伴胸腔积液、腹水和心包积液;(9)心功能衰竭;(10)肺水肿;(11)胎儿生长受限、胎盘早剥和胎死宫内等,即可诊断为重度子痫前期。根据妊娠期高血压疾病患者内生肌酐清除率(Ccr)将其分为肾功能正常组(Ccr≥80 mL/min,67 例)和肾功能异常组(Ccr<80 mL/min,39 例)。

1.3 方法

1.3.1 血液标本收集 研究组于患者入院后,对照组于产检时抽取肘静脉血约 5 mL,在室温下静置约 20 min,然后以 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径为 15 cm,取上清液约 3 mL,放置在-80 °C 冰箱中保存待测。

1.3.2 血清 β₂ 微球蛋白(β₂-MG)、KIM-1 水平检测 采用全自动生化分析仪(美国 Beckman 公司)检测血清 β₂-MG 水平,采用酶联免疫吸附试验检测血清 KIM-1 水平。

1.3.3 miR-210、miR-218-5p 水平检测 采用 TaqMan miRNA 试剂盒提取细胞总 RNA,采用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测血清 miR-210 和 miR-218-5p 水平。根据目标基因的 mRNA 序列设计引物,用 Primer Express 3.0 软件设计反转录产物为模板,miR-210 上游引物:5'-GCTGTGCGTGTGACAGC-3',下游引物:5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3';miR-218-5p 上游引物:5'-CGCAGTTGTGCTTGATCT-3',下游引物:5'-TCCAGTTTTTTTTTTTTTTTACATGGT-3';GAPDH 上游引物:5'-GGATTTGGTCGTATTGGG-3',下游引物:5'-GGATTTGGTCGTATTGGG-3'。反转录后以反转录产物为模板,用 ABI 7900 型 RT-qPCR 仪(美国 ABI 公司)进行检测,反应体系:引物 1 μL, cDNA 1 μL, TaqMan GEx MASTER Mix 10 μL,加入双蒸水将反应体系补充至 20 μL。反应条件:85 °C 3 min,85 °C 20 s,42 °C 40 s,循环 35 次。采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 miR-210 和

miR-218-5p 相对表达水平。

1.3.4 观察指标 比较研究组与对照组血清 miR-210、miR-218-5p、KIM-1 和 β₂-MG 水平;比较不同妊娠期高血压疾病严重程度患者血清 miR-210、miR-218-5p、KIM-1 和 β₂-MG 水平;比较不同肾功能患者血清 miR-210、miR-218-5p、KIM-1 和 β₂-MG 水平;评估血清 miR-210、miR-218-5p、KIM-1 和 β₂-MG 对妊娠期高血压疾病患者肾损伤的诊断效能;分析妊娠期高血压疾病患者血清 miR-210、miR-218-5p 和 KIM-1 水平间的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 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,两组比较采用 *t* 检验,多组比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关进行相关性分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线进行诊断效能评价;采用二元 Logistic 回归构建联合检测方程。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组与对照组血清 miR-210、miR-218-5p、KIM-1 和 β₂-MG 水平比较 研究组血清 miR-210、KIM-1 和 β₂-MG 水平明显高于对照组,血清 miR-218-5p 水平明显低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 不同妊娠期高血压疾病严重程度患者血清 miR-210、miR-218-5p、KIM-1 和 β₂-MG 水平比较 重度子痫前期组血清 miR-210、KIM-1 和 β₂-MG 水平明显高于轻度子痫前期组和妊娠期高血压组,血清 miR-218-5p 水平明显低于轻度子痫前期组和妊娠期高血压组,差异有统计学意义(*P*<0.05);轻度子痫前期组血清 miR-210、KIM-1 和 β₂-MG 水平明显高于妊娠期高血压组,血清 miR-218-5p 水平明显低于妊娠期高血压组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 1 研究组与对照组血清 miR-210、miR-218-5p、KIM-1 和 β₂-MG 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-210	miR-218-5p	KIM-1(ng/mL)	β ₂ -MG(mg/L)
研究组	106	5.19±1.79	1.21±0.36	8.51±2.22	0.65±0.18
对照组	75	3.69±1.00	2.71±0.90	4.31±1.17	0.23±0.09
<i>t</i>		7.187	13.680	16.506	20.650
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 不同肾功能患者血清 miR-210、miR-218-5p、KIM-1 和 β₂-MG 水平比较 肾功能异常组血清 miR-210、KIM-1 和 β₂-MG 水平明显高于肾功能正常组,血清 miR-218-5p 水平明显低于肾功能正常组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

2.4 血清 miR-210、miR-218-5p、KIM-1 和 β₂-MG 对

妊娠期高血压疾病患者肾损伤的诊断效能 血清 miR-210、miR-218-5p 和 KIM-1 单独检测诊断妊娠期高血压疾病患者肾损伤的曲线下面积(AUC)均高于 β₂-MG(*P*<0.05),因此将 miR-210、miR-218-5p、KIM-1 用于联合诊断,根据是否发生肾损伤进行二元 Logistic 回归得方程 $Y = 1.32X_{miR-210} - 4.88X_{miR-218-5p} +$

0.55 X_{KIM-1} —6.87, 将其作为联合检测指标, 联合检测的 AUC 明显优于 miR-210、miR-218-5p 和 KIM-1 单独检测($P < 0.05$)。见表 4 和图 1。

表 2 不同妊娠期高血压疾病严重程度患者血清 miR-210、miR-218-5p、KIM-1 和 β_2 -MG 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-210	miR-218-5p	KIM-1(ng/mL)	β_2 -MG(mg/L)
妊娠期高血压组	38	3.42 ± 1.00	1.43 ± 0.33	7.14 ± 1.60	0.53 ± 0.08
轻度子痫前期组	36	5.80 ± 1.03 ^a	1.19 ± 0.34 ^a	8.61 ± 2.07 ^a	0.67 ± 0.14 ^a
重度子痫前期组	32	6.61 ± 1.46 ^{ab}	0.97 ± 0.24 ^{ab}	10.03 ± 2.02 ^{ab}	0.77 ± 0.22 ^{ab}
F		72.262	19.555	20.209	20.897
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与妊娠期高血压组比较,^a $P < 0.05$;与轻度子痫前期组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 不同肾功能患者血清 miR-210、miR-218-5p、KIM-1 和 β_2 -MG 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-210	miR-218-5p	KIM-1(ng/mL)	β_2 -MG(mg/L)
肾功能正常组	67	4.34 ± 1.39	1.34 ± 0.34	7.63 ± 1.69	0.61 ± 0.12
肾功能异常组	39	6.66 ± 1.42	0.98 ± 0.26	10.03 ± 2.22	0.71 ± 0.25
t		8.230	5.840	6.281	2.673
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 4 血清 miR-210、miR-218-5p、KIM-1 和 β_2 -MG 对妊娠期高血压疾病患者肾损伤的诊断效能

组别	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
miR-210	5.77	74.4	89.6	0.887	0.811~0.940
miR-218-5p	1.22	82.1	71.6	0.803	0.714~0.874
KIM-1	8.74 ng/mL	82.1	76.1	0.825	0.740~0.892
β_2 -MG	0.77 mg/L	41.0	95.5	0.624	0.525~0.716
miR-210+miR-218-5p+KIM-1	—	84.6	95.5	0.957	0.899~0.987

注:—表示无数据。

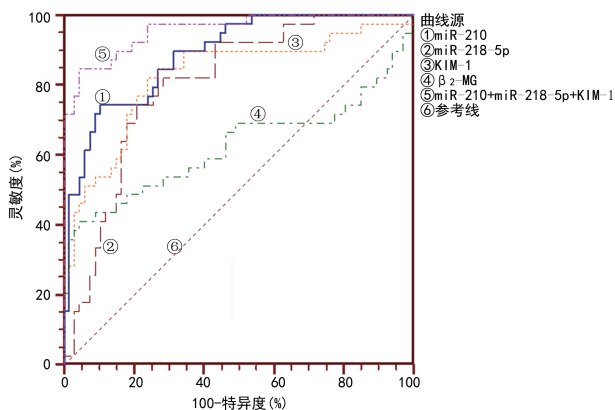


图 1 血清 miR-210、miR-218-5p、KIM-1 和 β_2 -MG 诊断妊娠期高血压疾病患者肾损伤的 ROC 曲线

2.5 妊娠期高血压疾病患者血清 miR-210、miR-218-5p 和 KIM-1 水平间的相关性分析 妊娠期高血压疾病患者血清 miR-210 和 KIM-1 水平与 miR-218-5p 水平均呈负相关($r = -0.555$ 、 -0.542 , $P < 0.05$), 而血清 miR-210 与 KIM-1 水平呈正相关($r = 0.575$, $P < 0.05$)。

3 讨论

妊娠期高血压疾病患者主要表现为血压升高、头

痛头晕、抽搐、水肿和蛋白尿, 部分患者甚至出现昏迷, 其导致的肾脏部位小动脉硬化可以直接引起肾损伤, 危及母婴健康^[8]。肾损伤常规评估指标是血清尿素氮和肌酐, 但只有当肾小球滤过率下降到 50% 以下时这些指标才会出现明显升高。 β_2 -MG 是由免疫细胞产生的糖蛋白, 在肾功能正常的情况下其经肾小球滤过后几乎被肾小管全部重吸收, 血液和尿液中含量很少, 其也常常被用于肾损伤的评估^[9]。本研究显示, 血清 miR-210、miR-218-5p 和 KIM-1 单独检测诊断妊娠期高血压疾病患者肾损伤的效能明显优于 β_2 -MG, 说明 miR-210、miR-218-5p 和 KIM-1 具有更高的诊断价值, 故本研究进一步将 miR-210、miR-218-5p 和 KIM-1 联合用于妊娠期高血压疾病患者肾损伤的诊断, 结果显示, 联合检测的 AUC 为 0.957, 明显高于各项指标单独检测, 具有较高的临床推广应用价值。

本研究中, 研究组血清 KIM-1 水平明显高于对照组, 并且随着妊娠期高血压疾病严重程度的增加, 血清 KIM-1 水平逐渐升高, 提示血清 KIM-1 与妊娠期高血压疾病的发生、发展有关, 与文献报道的结论一致^[10]。KIM-1 是一种 I 型跨膜蛋白, 属于免疫球蛋白

白超家族黏附分子成员, KIM-1 细胞外结构被金属蛋白酶切割后形成可溶性的 KIM-1, 并释放到血液和尿液中。肾功能正常的患者血清 KIM-1 水平极低甚至不表达, 而在肾小管受损的患者中 KIM-1 水平明显升高^[11]。本研究显示, 肾功能异常组血清 KIM-1 水平明显高于肾功能正常组, 且当血清 KIM-1 取截断值为 8.74 ng/mL 时, 其诊断妊娠期高血压疾病患者肾损伤的灵敏度为 82.1%, 特异度为 76.1%, AUC 为 0.825, 具有较高的诊断价值, 与文献报道的结果相近^[12]。KIM-1 能够引起肾血流量下降和肾小球滤过率降低, 是早期肾小管损伤的重要标志物之一, 因此其水平变化对于肾损伤的诊断具有重要的临床意义。

研究表明, miRNA 参与了妊娠期高血压疾病的发生、发展过程, 采用基因芯片技术检测发现, 妊娠期高血压疾病患者出现多种 miRNA 表达异常^[13]。本研究显示, 研究组血清 miR-210 水平明显高于对照组, 并且随着妊娠期高血压疾病严重程度的增加血清 miR-210 水平也逐渐升高, 说明 miR-210 参与了妊娠期高血压疾病的发生、发展过程, 与文献报道一致^[14]。miR-210 在机体缺氧环境中呈高表达, 组织缺氧越严重其表达水平越高, 在妊娠期高血压疾病患者胎盘组织中存在不同程度的缺氧, 因此 miR-210 可以作为胎盘组织缺氧严重程度的评估指标^[15-16]。当血清 miR-210 取截断值为 5.77 时, 其诊断妊娠期高血压疾病患者肾损伤的灵敏度为 74.4%, 特异度为 89.6%, AUC 为 0.887, 具有较高的诊断效能。本研究中, 研究组血清 miR-218-5p 水平明显低于对照组, 并且随着妊娠期高血压疾病严重程度的增加, 血清 miR-218-5p 水平逐渐降低。子痫前期的发病机制较为复杂, 一般认为是胎盘和母体之间的相互作用导致的, 侵袭性绒毛外滋养细胞的破坏作用是子痫前期的重要促成因素, 表现为胎盘组织中的绒毛外滋养细胞浸润, 血管绒毛外滋养细胞分化障碍, 母体螺旋动脉重塑不足, 最终发展为子痫前期^[17]。现有研究显示, miR-218-5p 能诱导滋养层侵袭, 促进绒毛外滋养细胞向血管内绒毛外滋养细胞分化, 加速螺旋动脉重塑^[18]。子痫前期患者由于 miR-218-5p 表达水平降低, 导致绒毛外滋养细胞分化受限, 抑制了螺旋动脉重塑。本研究还发现, 血清 miR-218-5p 取截断值为 1.22 时, 诊断妊娠期高血压疾病患者肾损伤的灵敏度为 82.1%, 特异度为 71.6%, AUC 为 0.803, 具有较高的诊断价值。

相关性分析发现, 妊娠期高血压疾病患者血清 miR-210 和 KIM-1 水平与 miR-218-5p 水平均呈负相关 ($P < 0.05$), 血清 miR-210 水平与 KIM-1 水平呈正相关 ($P < 0.05$), 各指标水平间具有相关性的具体机制仍需要进一步研究。

综上所述, 血清 miR-210、miR-218-5p 和 KIM-1 水平与妊娠期高血压疾病的发生、发展有关, 且对患

者肾损伤具有较高的诊断价值, 联合检测的诊断价值优于各指标单独检测。

参考文献

- [1] SHRESTHA D B, BUDHATHOKI P, MALBUL K, et al. Prevalence, risk factors and outcome of pregnancy induced hypertension in Nepal: a Meta-analysis of prevalence studies[J]. J Nepal Health Res Counc, 2021, 19(2): 221-229.
- [2] BERHE A K, ILESANMI A O, AIMAKHU C O, et al. Effect of pregnancy induced hypertension on adverse perinatal outcomes in Tigray Regional State, Ethiopia: a prospective cohort study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2019, 20(1): 7.
- [3] 谢淑琴, 龚妹, 刘伟, 等. 妊娠期高血压疾病早期肾损伤患者检测血清胱抑素 C 及尿液肾损伤分子-1 的临床意义[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(3): 356-357.
- [4] OU M, ZHAO H, JI G, et al. Long noncoding RNA MAL-AT1 contributes to pregnancy-induced hypertension development by enhancing oxidative stress and inflammation through the regulation of the miR-150-5p/ET-1 axis[J]. FASEB J, 2020, 34(5): 6070-6085.
- [5] YOUSSEF H, MAREI E S. Association of MicroRNA-210 and MicroRNA-155 with severity of preeclampsia[J]. Pregnancy Hypertens, 2019, 17: 49-53.
- [6] BRKIC J, DUNK C, O'BRIEN J, et al. MicroRNA-218-5p promotes endovascular trophoblast differentiation and spiral artery remodeling[J]. Mol Ther, 2018, 26(9): 2189-2205.
- [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] YOUNES S T, RYAN M J. Pathophysiology of cerebral vascular dysfunction in pregnancy-induced hypertension[J]. Curr Hypertens Rep, 2019, 21(7): 52.
- [9] ZHANG Q L, WANG L, XU M J, et al. Protective effect of dexmedetomidine on kidney injury of parturients with preeclampsia undergoing cesarean section: a randomized controlled study[J]. Biosci Rep, 2019, 39(5): BSR20190352.
- [10] 丁一, 李君, 刘倩倩, 等. 尿神经突起导向因子 1、肾损伤分子-1、视黄醇结合蛋白水平与妊娠期高血压疾病早期肾损伤的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(14): 2643-2646.
- [11] 周宇涵, 樊伍峰, 董金菊. 肾损伤分子-1、 β_2 -微球蛋白、内皮素-1 和肌酐在妊娠期高血压疾病并发急性肾损伤的临床研究[J]. 生殖与避孕, 2016, 36(3): 189-194.
- [12] 陈素萍. 血清胱抑素 C 和尿液肾损伤分子-1 检测对妊娠期高血压疾病患者早期肾损伤的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(3): 555-557.
- [13] HUANG X, AN Y, LI X, et al. Genetic variants in DICER1, DROSHA, RAN, and XPO5 genes and risk of pregnancy-induced hypertension[J]. Pregnancy Hypertens, 2019, 16: 161-166.

辅助评估患者病情严重程度的重要生物学指标之一。究其原因,宫颈癌细胞可大量合成、分泌 Ang-2,而 Ang-2 过表达会促进宫颈癌细胞的生长、侵袭、转移,从而促进宫颈癌的进展^[18]。

本研究结果显示,血清 DCLK1、MUC-1 及 Ang-2 高表达患者 3 年总生存率均低于相应的低表达患者,表明上述 3 项指标的异常表达和宫颈癌患者预后有关,即随着其表达水平的升高,患者死亡风险升高,主要原因可能是随着上述 3 项指标表达水平的升高,患者病情加重、淋巴结转移风险增加,继而增加了临床治疗难度,对预后造成不良影响。Cox 回归分析发现,血清 DCLK1、MUC-1、Ang-2 表达水平及 FIGO 分期、淋巴结转移情况均是宫颈癌患者预后的影响因素($P < 0.05$),提示可通过联合检测血清 DCLK1、MUC-1、Ang-2 的表达水平,并综合 FIGO 分期、淋巴结转移情况等对患者的预后进行更全面的评估。ROC 曲线分析显示,血清 DCLK1、MUC-1、Ang-2 联合检测预测宫颈癌患者预后的效能优于各指标单独检测,表明联合检测价值更高。

综上所述,血清 DCLK1、MUC-1、Ang-2 表达水平与宫颈癌进展及预后有关,检测上述 3 项指标可为患者的病情评估及预后预测提供指导依据。

参考文献

- [1] 李道娟,师金,靳晶,等. 宫颈癌的流行病学趋势[J]. 中华肿瘤杂志,2021,43(9):912-916.
- [2] ARBYN M, WEIDERPASS E, BRUNI L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis[J]. Lancet Glob Health, 2020, 8(2): e191-e203.
- [3] 李伟枫,林铁成,谢咏,等. 血清 miR-15b、DCLK1 水平与宫颈癌患者临床病理特征及预后的关系[J]. 山东医药, 2021, 61(28): 19-22.
- [4] 李聪,王燕,吴淑娟. 血清黏蛋白-1、胸苷激酶 1 水平与早期宫颈癌患者预后的关系[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(11): 1361-1364.
- [5] 李凯丽,杨萍. 宫颈癌患者血清中 Ang-1、Ang-2 的表达及其比值与预后的关系[J]. 中国医师杂志, 2021, 23(9): 1342-1346.
- [6] 林仲秋,王丽娟,刘龙阳. 国际妇产科联盟 2012 宫颈癌诊治指南解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(5): 323-325.
- [7] TONG Y, ORANG' O E, NAKALEMBE M, et al. The East Africa Consortium for human papillomavirus and cervical cancer in women living with HIV/AIDS[J]. Ann Med, 2022, 54(1): 1202-1211.
- [8] 王楠,马蓉,吴建中,等. 宫颈癌的发病机制、诊断及治疗进展[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2013, 5(2): 121-124.
- [9] 陈一凡,戚欣,李静,等. 宫颈癌的发病机制、药物治疗及新治疗策略[J]. 食品与药品, 2019, 21(3): 242-246.
- [10] MIRIYALA R, MAHANTSHETTY U, MAHESHWARI A, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in cervical cancer: past, present and future[J]. Int J Gynecol Cancer, 2022, 32(3): 260-265.
- [11] 高静虹. 腹腔镜子宫广泛性切除术治疗 I a~ II b 期子宫颈癌近远期手术效果研究[J]. 成都医学院学报, 2018, 13(3): 342-345.
- [12] 旦慧文,张焕敏,王婷婷. LINC00649 通过 miR-424-5p/IGF1R 轴调控内质网应激介导的宫颈癌细胞凋亡[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(2): 101-109.
- [13] 王巧妹,陈建红. 宫颈癌组织中 PGRMC1 表达水平与临床病理特征、预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(22): 2791-2794.
- [14] 王雯智,郑蕾,李虹. 宫颈癌中 miR-15b、DCLK1 的表达变化及与放疗敏感性的关系[J]. 河北医药, 2020, 42(3): 330-334.
- [15] 安淑香,雷丽,孙珊珊,等. DCLK1 和 Snail 在三阴性乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(7): 1161-1164.
- [16] 张继红,李攀,任立群,等. 黏蛋白-1 在子宫颈癌中的表达及其临床意义[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(2): 144-146.
- [17] 卢浩,徐万林,吴一凡,等. MUC1 通过调控 EGFR/ERK 信号通路促进唾液腺腺样囊性癌细胞增殖和侵袭的研究[J]. 口腔医学研究, 2022, 38(1): 24-29.
- [18] 孙雪梅,杨敏,田鹏,等. 宫颈癌组织和外周血 HIF-1a、PDGF、VEGF 和 Ang-2 表达与 MVD 的关系[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(6): 554-558.

(收稿日期:2022-09-12 修回日期:2022-12-23)

(上接第 654 页)

- [14] 刘洋,樊天云,封森. 血清 miR-210 水平与妊娠期高血压疾病患者不良妊娠结局的相关性[J]. 四川生理科学杂志, 2021, 43(3): 458-460.
- [15] 胡际东,温丽,郭珍,等. 血清 miR-181b 及 miR-210 在妊娠期高血压疾病中表达及与炎症细胞因子的相关性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(3): 241-244.
- [16] 任娜,季景环. 血清 miR-181b、miR-210 表达与妊娠期高血压疾病患者炎症因子的关系[J]. 中国医药导报, 2019, 16(35): 82-85.
- [17] 刘运真,熊婴. 妊娠高血压进展至重度子痫前期危险因素分析[J]. 社区医学杂志, 2021, 19(2): 74-76.
- [18] AKGÖR U, AYAZ L, ÇAYAN F. Expression levels of maternal plasma microRNAs in preeclamptic pregnancies[J]. J Obstet Gynaecol, 2020, 41(6): 910-914.

(收稿日期:2022-08-16 修回日期:2022-11-26)