

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.17.013

血清 miR-520h 和 miR-376c 对妊娠期高血压患者发生妊娠结局不良的多因素分析及临床价值

吴丽华, 陈 辰, 高玲玲

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-520h 和 miR-376c 水平对妊娠期高血压(HDCP)患者发生妊娠结局不良的预测价值。方法 选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月该院收治的 HDCP 患者 128 例作为 HDCP 组,根据疾病严重程度,将其分为妊娠高血压组(54 例)、轻度子痫前期(PE)组(41 例)和重度 PE 组(33 例);根据妊娠结局,将其分为妊娠结局不良组(55 例)和妊娠结局良好组(73 例)。选取同期在该院体检的健康孕妇 75 例作为对照组。比较两组的血清 miR-520h 和 miR-376c 水平。采用二元 Logistic 回归分析 HDCP 患者发生妊娠结局不良的危险因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-520h 和 miR-376c 对 HDCP 患者发生妊娠结局不良的预测效能。结果 HDCP 组血清 miR-520h 水平高于对照组($P < 0.05$),而血清 miR-376c 水平低于对照组($P < 0.05$)。重度 PE 组患者的血清 miR-520h 水平高于轻度 PE 组和妊娠高血压组,轻度 PE 组患者的血清 miR-520h 水平高于妊娠高血压组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);重度 PE 组血清 miR-376c 水平低于轻度 PE 组和妊娠高血压组,轻度 PE 组低于妊娠高血压组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组发病孕周、不同 HDCP 严重程度及收缩压、24 h 尿蛋白和血清 miR-520h 和血清 miR-376c 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。二元 Logistic 回归分析发现,发病孕周 ≥ 38 周、HDCP 越严重、血清 miR-520h 水平上升是 HDCP 患者发生妊娠结局不良的危险因素($P < 0.05$),miR-376c 水平上升是 HDCP 患者发生妊娠结局不良的保护因素($P < 0.05$)。miR-520h 和 miR-376c 联合检测的曲线下面积(AUC)为 0.929 高于 miR-520h(AUC=0.805)和 miR-376c(AUC=0.880)单独检测。结论 miR-520h 和 miR-376c 参与了 HDCP 的发生发展,联合检测 miR-520h 和 miR-376c 水平有助于评估 HDCP 患者的妊娠结局。

关键词: miR-520h; miR-376c; 妊娠期高血压疾病; 妊娠结局; 诊断价值

中图分类号:R714.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)17-2515-05

Multivariate analysis and clinical value of serum miR-520h and miR-376c in poor pregnancy outcome of patients with hypertensive disorder complicating pregnancy

WU Lihua, CHEN Chen, GAO Lingling

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

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum miR-520h and miR-376c levels in poor pregnancy outcomes of patients with hypertensive disorder complicating pregnancy (HDCP). **Methods** A total of 128 patients with HDCP admitted to this hospital from January 2021 to December 2022 were selected as HDCP group. According to the severity of the disease, they were divided into pregnancy hypertension group (54 cases), mild pre-eclampsia (PE) group (41 cases) and severe PE group (33 cases). According to the pregnancy outcome, they were divided into poor pregnancy outcome group (55 cases) and good pregnancy outcome group (73 cases). Seventy-five healthy pregnant women underwent physical examination in this hospital during the same period were selected as control group. The levels of serum miR-520h and miR-376c were compared between the two groups. Binary Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of poor pregnancy outcomes in HDCP patients, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive efficacy of serum miR-520h and miR-376c for poor pregnancy outcomes in HDCP patients. **Results** The serum miR-520h level in HDCP group was higher than that in control group ($P < 0.05$). The serum miR-376c level was lower than that in control group ($P < 0.05$). The serum miR-520h level in severe PE group was higher than that in mild PE group and gestational hypertension group, and the serum miR-520h level in mild PE group was higher than that in gestational hypertension group, and the differences were

作者简介:吴丽华,女,护师,主要从事妊娠期各种并发症的诊断和干预研究。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230808.1914.003.html\(2023-08-09\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230808.1914.003.html(2023-08-09))

statistically significant ($P < 0.05$). The serum miR-376c level in severe PE group was lower than that in mild PE group and gestational hypertension group, and the serum miR-376c level in mild PE group was lower than that in gestational hypertension group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in gestational week, severity of HDCP, systolic blood pressure, 24h urinary protein and serum miR-520h and miR-376c levels in the two groups ($P < 0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that gestational week ≥ 38 weeks, more severe HDCP, and increased serum miR-520h level were risk factors for poor pregnancy outcomes in HDCP patients ($P < 0.05$), and increased miR-376c level was a protective factor for poor pregnancy outcomes in HDCP patients ($P < 0.05$). The curve area (AUC) of the combined detection of miR-520h and miR-376c was 0.929, which was higher than that of single detection of miR-520h (AUC=0.805) and miR-376c (AUC=0.880). **Conclusion** miR-520h and miR-376c are involved in the occurrence and development of HDCP, Combined detection of miR-520h and miR-376c levels is helpful to evaluate the pregnancy outcome of HDCP patients.

Key words: miR-520h; miR-376c; hypertensive disorder complicating pregnancy; pregnancy outcome; diagnostic value

妊娠期高血压(HDCP)是妊娠期特发疾病,其发病率为5%~10%,且呈逐年升高趋势^[1]。HDCP一般发生在妊娠20周至分娩后2周,表现为血压升高,出现蛋白尿和水肿等症状,易导致多种妊娠结局不良的发生^[2]。因此,发现早期预测HDCP患者发生妊娠结局不良的标志物,对改善母婴预后具有重要意义。微小核糖核酸(miRNAs)是由22个核苷酸组成的单链非编码RNA,在基因的调控中发挥重要作用^[3]。现有研究证实,子痫前期(PE)患者足月胎盘和血浆中的miR-376c水平降低,其被认为是PE诊断的标志物。并发现miR-376c可促进滋养细胞活力、迁移和侵袭,其水平下降会导致孕妇妊娠并发症的发生^[4]。另一项研究显示,miR-520h在孕妇细胞、胎盘和血液中呈高水平,故被认为是PE诊断的重要标志物^[5]。miR-520h和miR-376c对HDCP患者发生妊娠结局不良的诊断价值尚未明确。本研究通过观察HDCP患者血清miR-520h和miR-376c水平,分析其对HDCP患者发生妊娠结局不良的预测效能,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年1月至2022年12月于本院就诊的HDCP患者128例作为HDCP组,HDCP组年龄24~43岁,平均(31.66±4.50)岁;孕周36~40周,平均(38.16±0.87)周。根据HDCP患者的疾病严重程度分为妊娠高血压组54例,轻度PE组41例和重度PE组33例。另选取同期在本院体检的健康孕妇75例作为对照组,年龄24~43岁,平均(31.04±4.96)岁;孕周36~40周,平均(37.92±0.80)周。纳入标准:患者符合HDCP的诊断标准^[6];单胎妊娠。排除标准:病历资料不完整;存在心、肝、肾等重要功能障碍;伴高血压、冠心病和肺病等慢性疾病;合并肿瘤或其他免疫性疾病;智力低下和有精神疾病;未定期进行产检。HDCP组与对照组研究对象年龄、孕周比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患者均知情同意,并签署知情同意

书,本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 血液标本留取 留取所有研究对象的清晨空腹静脉血10 mL,取5 mL放置于无抗凝剂的试管中,分离血清并将其放置在1.5 mL的离心管中,再将其置于在4℃的环境下按照3 000 r/min的速度离心10 min,然后以12 000 r/min的速度离心15 min,清除细胞沉积物后,将其置于-80℃的冰箱保存。另5 mL静脉血用于测定血脂和miRNAs水平。采用全自动生化仪(OTA-400型,沈阳万泰医疗设备有限责任公司)测定血清血红蛋白、总胆固醇和甘油三酯。留取HDCP患者24 h尿液,通过生化分析仪测定24 h尿蛋白。所有的试剂盒均为配套试剂盒,严格按照说明书操作。

1.2.2 实时荧光定量PCR 提取总RNA:采用Trizol法对血浆进行总RNA提取,按照总RNA分离试剂盒说明书操作。合成cDNA:采用Taqman探针法合成,首先配置反应体系。RNA 4.5 μ L, RNA引物1.5 μ L,无水核糖核酸酶(RNase)0.4 μ L,脱氧核糖核苷三磷酸(dNTP)0.2 μ L,10×buffer 0.8 μ L和抑制剂0.1 μ L。反应条件:在95℃的环境下先以起始模板预变性10 min,在中模板中95℃环境下变性15 s,在60℃环境下退火1 min,共循环40次。其中引物序列为miR-520h正向引物:5'-ACA AAGUGCU-UCCUUUAGA-3',反向引物:5'-UCUAAAGG-GAAGCACUUGUUU-3'。miR-376c正向引物:5'-GGGGACACTTTGGAC-3',反向引物:5'-GGTC-CGTGAGGGATGATGTC-3'。甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)正向引物:5'-GGGAGCCAAAAGGGT-CAT-3,反向引物:5'-GAGTCCTTCCACGATAC-CAA-3'。PCR反应体系:dNTP 1.6 μ L,10 μ mol/L的正反向引物1.0 μ L、Taq DNA聚合酶1.0 μ L、SYBR® Premix Ex Taq™ II (2×)12.5 μ L,加反应缓冲液至25.0 μ L。PCR反应条件:在95℃环境下变

性 10 s, 在 65 °C 环境下退火 20 s, 在 75 °C 环境下延伸在 15 s, 共 40 个循环。以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算出 miR-520h 和 miR-376c 的水平。

1.2.3 妊娠结局 选择发生早产、胎膜早破、产后出血、胎儿生长受限、新生儿窒息和胎儿窘迫等的 HDCP 患者为妊娠结局不良组(55 例), 其余患者为妊娠结局良好组(73 例)。

1.2.4 观察指标 观察 HDCP 组和对照组血清 miR-520h 和 miR-376c 水平变化; 比较 HDCP 患者妊娠结局良好组与不良组的一般资料及实验室指标; 分析 HDCP 患者发生妊娠结局不良的多因素; 比较不同严重程度 HDCP 患者的血清 miR-520h 和 miR-376c 水平; 评估血清 miR-520h 和 miR-376c 水平对 HDCP 患者发生妊娠结局不良的预测效能。

1.3 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, 多组间比较采用方差分析, 多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料用例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用二元 Logistic 回归分析 HDCP 患者发生妊娠结局不良的危险因素, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-520h 和 miR-376c 水平对 HDCP 患者发生妊娠结局不良的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HDCP 组和对照组患者血清 miR-520h 和 miR-376c 水平比较 HDCP 组血清 miR-520h 水平高于对照组, 而血清 miR-376c 水平低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 HDCP 组和对照组患者血清 miR-520h 和 miR-376c 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-520h	miR-376c
HDCP 组	128	2.70 ± 0.88	1.66 ± 0.59
对照组	75	1.31 ± 0.32	3.17 ± 0.67
<i>t</i>		16.142	21.163
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同严重程度 HDCP 患者的血清 miR-520h 和 miR-376c 水平比较 重度 PE 组患者的血清 miR-520h 水平高于轻度 PE 组和妊娠高血压组, 轻度 PE 组患者的血清 miR-520h 水平高于妊娠高血压组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 重度 PE 组血清 miR-376c 水平低于轻度 PE 组和妊娠高血压组, 轻度 PE 组低于妊娠高血压组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 HDCP 患者妊娠结局良好组与妊娠结局不良组的一般资料及实验室指标比较 两组发病孕周、不同 HDCP 严重程度及收缩压、24 h 尿蛋白和血清 miR-520h 和血清 miR-376c 水平比较, 差异均有统计学意

义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 不同严重程度 HDCP 患者的血清 miR-520h 和 miR-376c 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-520h	miR-376c
妊娠高血压组	54	1.95 ± 0.39	2.23 ± 0.37
轻度 PE 组	41	2.72 ± 0.31 ^a	1.44 ± 0.18 ^a
重度 PE 组	33	3.90 ± 0.48 ^{ab}	0.99 ± 0.18 ^{ab}
<i>F</i>		254.536	217.998
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注: 与妊娠高血压组比较, ^a $P < 0.05$; 与轻度 PE 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

表 3 HDCP 患者妊娠结局良好组与不良组的一般资料及实验室指标比较($\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$)

项目	妊娠结局良好组 (<i>n</i> = 73)	妊娠结局不良组 (<i>n</i> = 55)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	31.57 ± 4.35	31.78 ± 4.73	0.256	0.798
发病孕周(周)	37.85 ± 0.76	38.58 ± 0.83	5.190	<0.001
初产妇			0.851	0.356
是	35(47.95)	21(38.18)		
否	38(52.05)	34(61.82)		
分娩方式			0.094	0.759
剖宫产	34(46.58)	28(50.91)		
阴道分娩	39(53.42)	27(49.09)		
HDCP 严重程度			46.372	<0.001
妊娠期高血压	49(67.12)	5(9.10)		
轻度 PE	17(23.29)	24(43.63)		
重度 PE	7(9.59)	26(47.27)		
孕前 BMI(kg/m ²)	22.45 ± 2.19	22.45 ± 3.07	0.015	0.988
舒张压(mmHg)	106.23 ± 11.74	105.89 ± 11.63	0.160	0.874
收缩压(mmHg)	139.83 ± 13.88	161.00 ± 15.30	8.176	<0.001
血红蛋白(g/L)	131.81 ± 2.27	130.61 ± 17.56	0.359	0.720
总胆固醇(mmol/L)	4.14 ± 0.96	4.15 ± 0.94	0.054	0.957
甘油三酯(mmol/L)	1.64 ± 0.49	1.63 ± 0.41	0.131	0.896
24 h 尿蛋白(g/24 h)	5.76 ± 0.90	6.25 ± 1.28	2.379	0.019
miR-520h	2.23 ± 0.54	3.33 ± 0.85	8.373	<0.001
miR-376c	2.01 ± 0.50	1.19 ± 0.32	11.253	<0.001

2.4 影响 HDCP 患者妊娠结局的二元 Logistic 回归分析 将表 3 中差异有统计学意义的指标[发病孕周(≥ 38 周 = 1, < 38 周 = 0)、HDCP 严重程度(妊娠期高血压 = 1, 轻度 PE = 2, 重度 PE = 3)、收缩压(≥ 131.12 mmHg = 1, < 131.12 mmHg = 0)、24 h 尿蛋白(≥ 5.97 g/24 h = 1, < 5.97 g/24 h = 0)、miR-520h(≥ 2.70 = 1, < 2.70 = 0)和 miR-376c(≥ 1.67 = 1, < 1.67 = 0)]进行赋值, 根据是否发生妊娠结局不良进行二元 Logistic 回归分析, 结果显示发病孕周 ≥ 38 周、HDCP 严重程度越高、血清 miR-520h ≥ 2.70 是 HDCP 患者发生妊娠结局不良的危险因素($P < 0.05$), miR-376c ≥ 1.67 是 HDCP 患者发生妊娠结局不良的保护因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 血清 miR-520h 和 miR-376c 水平对 HDCP 患者发生妊娠结局不良的预测效能 根据 HDCP 患者是否发生妊娠结局不良进行 Logistic 分析,联合应用时建立回归预测模型: $Y = 1.39 \times X_{\text{miR-520h}} - 3.73 \times$

$X_{\text{miR-376c}} + 1.65$ 。结果显示血清 miR-520h 和 miR-376c 联合检测的灵敏度为 76.4%,特异度为 94.5%,曲线下面积(AUC)为 0.929 高于 miR-520h(AUC=0.805)和 miR-376c(AUC=0.880)单独检测。见表 5。

表 4 HDCP 患者妊娠结局影响因素的二元 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
发病孕周 ≥ 38 周	3.857	1.839	4.400	0.036	47.334	1.288~1.74 $\times 10^3$
HDCP 严重程度	3.122	1.494	4.369	0.037	22.692	1.215~423.875
收缩压 ≥ 131.12 mmHg	0.079	0.052	2.262	0.133	1.082	0.976~1.199
24 h 尿蛋白 ≥ 5.97 g/24 h	0.532	0.912	0.340	0.560	1.702	0.285~10.175
miR-520h ≥ 2.70	4.258	1.669	6.509	0.011	70.700	2.683~1.86 $\times 10^3$
miR-376c ≥ 1.67	-10.596	5.072	4.365	0.037	0.250 $\times 10^{-5}$	0.000~0.519

表 5 血清 miR-520h 和 miR-376c 水平对 HDCP 患者发生妊娠结局不良的预测效能

指标	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI	P
miR-520h	3.02	67.3	93.2	0.805	0.726~0.870	<0.001
miR-376c	1.63	89.1	72.6	0.880	0.811~0.931	<0.001
miR-520h+ miR-376c	—	76.4	94.5	0.921	0.870~0.967	<0.001

注:—表示无数据。

3 讨 论

HDCP 是最常见的妊娠特有的并发症,随着病情加重,患者常发生妊娠结局不良。HDCP 病理基础是全身小血管痉挛导致胎盘供血减少,出现滋养细胞侵袭不足,引起母婴并发症发生^[7-8]。目前尚未找有效预测 HDCP 患者发生妊娠结局不良的灵敏指标。miRNA 对细胞增殖、分化和凋亡有明显的调控作用,在维持胎盘功能稳态中起到重要作用,有望成为预测 HDCP 患者发生妊娠结局不良的灵敏指标^[9-10]。因此本研究采用血液作为标本,检测 HDCP 患者血清 miR-520h、miR-376c 水平,观察其在 HDCP 患者发生妊娠结局不良的预测价值,因为 miRNA 在血液中较为稳定,可以在反复冻融,且不同酸碱度和裂解酶的条件下保持 miRNA 的稳定性,同时血液标本易得,可重复检测。

本研究表明,HDCP 组血清 miR-520h 水平高于对照组,并且随着 HDCP 严重程度升高而升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明 miR-520h 与 HDCP 的发生发展有关。有研究证实 miR-520h 水平在晚期乳腺癌患者中明显升高,认为 miR-520h 是一种对癌细胞具有保护作用的 RNA,是肿瘤细胞复发和转移的潜在标志物^[11-12]。有研究表明,miR-520h 在复发性流产患者的绒毛组织中呈高水平,可导致 DNA 损伤,促进滋养细胞凋亡,并提示 miR-520h 作为一种新的抑制因子可能与复发性流产有关^[13]。有研究显示,miR-520 可通过抑制核因子-kB 信号激活,减少炎症因子释放,调控炎症的发生发展^[14]。本研究通过二元 Logistic 回归分析发现 miR-520h 水平升高

是 HDCP 患者发生妊娠结局不良的危险因素($P < 0.05$),提示血清 miR-520h 水平越高,孕妇发生妊娠结局不良的可能性越高。因此对这类患者是否要采取干预措施,需进一步研究。

本研究结果显示,HDCP 组血清 miR-376c 水平低于对照组,并且血清 miR-376c 水平随着 HDCP 严重程度升高而降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明 miR-376c 参与了 HDCP 的发生发展。miR-376c 在多种肿瘤细胞中的水平不一,在子宫颈癌^[15]和胆管癌^[16]等肿瘤中呈高水平,而在卵巢癌^[17]中呈低水平,作为抑癌基因参与肿瘤细胞增殖、迁移和转移等生物学行为,从而影响肿瘤细胞增殖和凋亡。在关于 HDCP 的研究中发现,miR-376c 水平在 PE 胎盘中明显降低,并与胎盘细胞的增殖和胎盘的发育有关,因此认为胎盘 miR-376c 水平降低,可以导致胎盘异常发育甚至发生孕妇早产^[18]。本研究显示,miR-376c 水平上升是 HDCP 患者发生妊娠结局不良的保护因素($P < 0.05$);血清 miR-520h 和 miR-376c 联合预测 HDCP 患者发生妊娠结局不良的 AUC 为 0.929,明显高于各项指标单独预测,说明 miR-520h 和 miR-376c 在诊断 HDCP 患者发生妊娠结局不良方面具有某种互补性,2 个基因水平具有某种平衡,这种平衡被打破可能导致患者发生妊娠结局不良,对于 2 个基因水平均异常的患者,是否需要采取进一步的干预措施,需要在未来的研究中进行证实。

总之,血清 miR-520h 和 miR-376c 参与 HDCP 的发生发展,联合检测 miR-520h 和 miR-376c 水平有助于预测 HDCP 患者妊娠结局。

参考文献

[1] MAGEE L A, BROWN M A, HALL D R, et al. The 2021 international society for the study of hypertension in pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2022, 27: 148-169.

[2] MAGEE L A, SINGER J, LEE T, et al. Are blood pressure level and variability related to pregnancy outcome analysis of control of hypertension in pregnancy study data [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2020, 19: 87-93.

[3] JIN Y, JIA T, WU X, et al. The predictive value of microRNA in early hypertensive disorder complicating pregnancy (HDCP)[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6): 7288-7293.

[4] 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.

[5] OGOYAMA M, TAKAHASHI H, SUZUKI H, et al. Non-Coding RNAs and prediction of preeclampsia in the first trimester of pregnancy [J]. *Cells*, 2022, 11 (15): 2428.

[6] 杨孜, 张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. *中华产科急救电子杂志*, 2015, 4(4): 206-213.

[7] GAROVIC V D, DECHEND R, EASTERLING T, et al. Hypertension in pregnancy: diagnosis, blood pressure goals, and pharmacotherapy: A scientific statement from the american heart association[J]. *Hypertension*, 2022, 79(2): e21-e41.

[8] ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic hypertension in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 133(1): e26-e50.

[9] HROMADNIKOVA I, KOTLABOVA K, KROFTA L. Cardiovascular disease-associated microRNA dysregulation during the first trimester of gestation in women with chronic hypertension and normotensive women subsequently developing gestational hypertension or preeclampsia with or without fetal growth restriction[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2): 256.

[10] HROMADNIKOVA I, KOTLABOVA K, HYMPANO-

VA L, 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: 126-140.

[11] INJINARI N, AMINI-FARSANI Z, YADOLLAHI-FARSANI M, et al. Apoptotic effects of valproic acid on miR-34a, miR-520h and HDAC1 gene in breast cancer[J]. *Life Sci*, 2021, 269: 119027.

[12] GENG W, SONG H, ZHAO Q, et al. miR-520h Stimulates drug resistance to paclitaxel by targeting the OTUD3-PTEN axis in breast cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 9512793.

[13] SHAHIDI M, NAZARI F, GHANBARIAN H, et al. miR-146b-5p and miR-520h expressions are upregulated in serum of women with recurrent spontaneous abortion [J]. *Biochem Genet*, 2022, 60(5): 1716-1732.

[14] CHANG Y W, CHEN M W, CHIU C F, et al. Arsenic trioxide inhibits CXCR4-mediated metastasis by interfering miR-520h/PP2A/NF-kappaB signaling in cervical cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21 (Suppl 4): S687-S695.

[15] DENG Y, XIONG Y, LIU Y. miR-376c inhibits cervical cancer cell proliferation and invasion by targeting BMI1 [J]. *Int J Exp Pathol*, 2016, 97(3): 257-265.

[16] NAKAOKA T, SAITO Y, SAITO H. Aberrant DNA methylation as a biomarker and a therapeutic target of cholangiocarcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 1111.

[17] ZHENG Y, LI Z, YANG S, et al. CircEXOC6B suppresses the proliferation and motility and sensitizes ovarian cancer cells to paclitaxel through miR-376c-3p/FOXO3 Axis[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2022, 37(9): 802-814.

[18] FU G, YE G, NADEEM L, et al. MicroRNA-376c impairs transforming growth factor-beta and nodal signaling to promote trophoblast cell proliferation and invasion [J]. *Hypertension*, 2013, 61(4): 864-872.

(收稿日期: 2023-01-28 修回日期: 2023-03-29)

(上接第 2514 页)

way in the kidneys of diabetic nephropathy model mice [J]. *Eur J Inflamm*, 2019, 17(2): 1-12.

[12] SOROKINA L N, MINEEV V N, LIM V V. Role of negative regulators of SOCS1, SOCS3, and SOCS5 gene transcription in the negative cell signaling regulation system in asthma[J]. *Ter Arkh*, 2017, 89(3): 43-47.

[13] SHARMA N D, NICJLC K, KANG H, et al. Epigenetic silencing of SOCS5 potentiates JAK-STAT signaling and progression of T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(6): 1931-1946.

[14] SEKI Y, INOUE H, NAGATA N, et al. SOCS-3 regu-

lates onset and maintenance of T(H)2-mediated allergic responses[J]. *Nat Med*, 2003, 9(8): 1047-1054.

[15] SALTYSKOVA I V, FREDIN M B, BRAGINE E I, et al. Association of polymorphism Rs6737848 in the Socs5 gene with bronchial asthma[J]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 2013, (7): 53-56.

[16] AVERYANOV A B, CHERCASHINA I I, NIKULINA S Y, et al. Analysis of association of socs5 gene polymorphism with allergic bronchial asthma and the level of its control[J]. *Ter Arkh*, 2019, 91(3): 27-30.

(收稿日期: 2022-12-26 修回日期: 2023-04-02)