

[3] 金殷植,赵阳,宋彬. 绞窄性肠梗阻大 (下转第 1045 页)

· 论 著 ·

# 子痫前期患者血清 miR-21、miR-125b 的相对表达水平变化及其临床意义\*

袁 媛<sup>1</sup>, 韩大鹏<sup>2</sup>, 胡 丽<sup>3△</sup>

1. 上海城建职业学院健康与社会关怀学院, 上海 201415; 2. 上海光华中西医结合医院关节外科, 上海 200000; 3. 上海中医药大学附属曙光医院妇产科, 上海 200021

**摘 要:**目的 探讨血清 miR-21、miR-125b 在子痫前期患者中的相对表达水平变化及其临床意义。方法 以 2018 年 7 月至 2019 年 10 月在上海中医药大学附属曙光医院诊治的子痫前期孕妇 60 例为研究对象, 其中轻度子痫前期患者 28 例为轻度组, 重度子痫前期患者 32 例为重度组。另选取同期健康妊娠孕妇 58 例为对照组。检测孕妇血清 miR-21、miR-125b 的相对表达水平及其他临床指标, 采用 Pearson 相关进行相关性分析, 并采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 miR-21、miR-125b 对子痫前期的诊断价值。**结果** 轻度组、重度组子痫前期患者收缩压、舒张压均较对照组明显升高, 新生儿体质量明显下降( $P<0.05$ ); 重度组子痫前期患者收缩压、舒张压明显高于轻度组( $P<0.05$ ), 新生儿体质量明显低于轻度组( $P<0.05$ )。轻度组子痫前期患者血清 miR-21、miR-125b 的相对表达水平明显高于对照组( $P<0.05$ ); 而重度组子痫前期患者血清 miR-21、miR-125b 的相对表达水平明显高于轻度组( $P<0.05$ )。孕妇血清 miR-21、miR-125b 与收缩压、舒张压、24 h 蛋白尿、血清肌酐、尿素氮呈正相关( $r_{\text{miR-21}}=0.208、0.503、0.649、0.539、0.457$ , 均  $P<0.05$ ;  $r_{\text{miR-125b}}=0.273、0.444、0.522、0.380、0.364$ , 均  $P<0.05$ ), 与新生儿体质量呈负相关( $r_{\text{miR-21}}=-0.249, P<0.05$ ;  $r_{\text{miR-125b}}=-0.207, P<0.05$ )。ROC 曲线结果显示, 血清 miR-21、miR-125b 对子痫前期联合检测的诊断效能高于单独检测, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 血清 miR-21 与 miR-125b 在子痫前期患者中相对表达水平升高, 对子痫前期具有一定的诊断价值。

**关键词:**miR-21; miR-125b; 子痫前期; 诊断价值

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2021.09.005

**中图法分类号:**R714.25; R446.1

**文章编号:**1673-4130(2021)09-1041-05

**文献标志码:**A

## Detection levels and clinical significance of serum miR-21 and miR-125b in patients with preeclampsia\*

YUAN Yuan<sup>1</sup>, HAN Dapeng<sup>2</sup>, HU Li<sup>3△</sup>

1. School of Health and Social Care, Shanghai Urban Construction Vocational College, Shanghai 201415, China; 2. Department of Joint Surgery, Shanghai Guanghua Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200000, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China

**Abstract: Objective** To investigate the relative expression levels and clinical significance of serum miR-21 and miR-125b in patients with preeclampsia. **Methods** From July 2018 to October 2019, 60 pregnant women with preeclampsia who were treated in Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine were selected as the research objects, including 28 cases of mild preeclampsia(mild group) and 32 cases of severe preeclampsia(severe group). Another 58 healthy pregnant women in the same period were selected as the control group. The relative expression levels of serum miR-21, miR-125b and other clinical indicators were detected. Pearson correlation was used to analyze the correlation. The diagnostic value of serum miR-21 and miR-125b in preeclampsia was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** Compared with the control group, the systolic blood pressure and diastolic blood pressure of the mild group and the severe group were significantly increased, and the weight of the newborn was significantly de-

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81670232)。

作者简介: 袁媛, 女, 高级讲师, 主要从事产科疾病临床与基础研究。 △ 通信作者, E-mail: 21553736@qq.com。

本文引用格式: 袁媛, 韩大鹏, 胡丽. 子痫前期患者血清 miR-21、miR-125b 的相对表达水平变化及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(9): 1041-1045.

creased ( $P<0.05$ ); the systolic blood pressure and diastolic blood pressure of the severe group were significantly higher than those of the mild group ( $P<0.05$ ), and the weight of the newborn was significantly lower ( $P<0.05$ ). The relative expression levels of miR-21 and miR-125b in mild group were significantly higher than those in control group ( $P<0.05$ ), while those in severe group were significantly higher than those in mild group ( $P<0.05$ ). The serum miR-21, miR-125b levels were positively correlated with systolic blood pressure, diastolic pressure, 24-hour proteinuria, creatinine and blood urea levels ( $r_{\text{miR-21}}=0.208, 0.503, 0.649, 0.539, 0.457$ , all  $P<0.05$ ;  $r_{\text{miR-125b}}=0.273, 0.444, 0.522, 0.380, 0.364$ , all  $P<0.05$ ), and were negatively correlated with the body mass of the newborn ( $r_{\text{miR-21}}=-0.249, P<0.05$ ;  $r_{\text{miR-125b}}=-0.207, P<0.05$ ). ROC curve results showed that the combined diagnosis efficacy of serum miR-21 and miR-125b in preeclampsia was higher than that of single diagnosis, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The serum relative expression levels of miR-21 and miR-125b were increased in patients with preeclampsia, and have certain diagnostic value for preeclampsia.

**Key words:** miR-21; miR-125b; preeclampsia; diagnostic value

子痫前期是一种常见妊娠并发症,在全球围产期孕妇中其发病率为 5%~8%,且呈逐步升高趋势,每年有超过 76 000 例孕妇和 500 000 例胎儿因子痫前期死亡<sup>[1]</sup>。子痫前期发病机制复杂,遗传、环境及心理被认为是其发病过程中的关键因素,随着分子诊断及理论不断发展,微小 RNA(miRNA)的表达变化或其调控通路的改变也被认为与子痫前期的发生、进展相关<sup>[2]</sup>。miRNA 是一组内源性非编码单链 RNA 分子,其长度通常为 22 个核苷酸,miRNA 自身并不编码蛋白质,而是通过与其他基因结合对靶基因进行调控<sup>[3]</sup>。miRNA 可调控细胞分化、增殖、凋亡等过程,在机体代谢稳态、肿瘤发生及免疫等过程中发挥重要作用,恶性肿瘤、心血管疾病、代谢性疾病等中均发现 miRNA 异常分布,miRNA 在这些疾病发生过程中具有调控作用<sup>[3-5]</sup>。已有研究报道,miRNA 在子痫前期患者胎盘组织中呈异常表达<sup>[6]</sup>,但胎盘组织 miRNA 检测只能在产后进行,并不能预先对该病进行诊断与预判。由于 miRNA 可以经血液循环进入母体外周血,且在外周循环中高度稳定,使得血清 miRNA 可能作为无创诊断、监测子痫前期的潜在生物标志物。曾辛等<sup>[6]</sup>研究发现,miR-21 在孕妇胎盘组织高表达可能与重度子痫前期发病相关。本研究主要探讨血清 miR-21、miR-125b 的相对表达水平变化及联合检测的临床意义,以期对子痫前期无创检测、诊断提供新思路。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2018 年 7 月至 2019 年 10 月在上海中医药大学附属曙光医院就诊的子痫前期患者 60 例,根据《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》<sup>[7]</sup>中关于子痫前期的诊断标准,分为轻度子痫前期患者(轻度组,28 例)及重度子痫前期患者(重度组,32 例)。另选择同期体检健康妊娠孕妇 58 例作为对照组。所有研究对象既往无高血压、其他心血管疾病、糖尿病及肾脏疾病等慢性病史,无乙醇或药物滥用史,无吸毒史,无前置胎盘、胎盘早剥、流产、早产等不

良妊娠结局。本研究经上海中医药大学附属曙光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

**1.2.1 血压检测** 收集 3 组研究对象的年龄、孕周、孕次、产次等,采用水银血压计(鱼跃医疗)测量所有研究对象的血压,测量前静坐,期间禁饮浓茶、咖啡等,以 3 次测量结果的平均值作为最终结果。

**1.2.2 标本收集** 每位研究对象在首次入院时采集空腹静脉血 2 管,每管 5 mL,其中一管不添加抗凝剂,静置 20 min 后,4 ℃、3 000 r/min 离心 10 min,取血清-80 ℃冻存备用(miRNA 检测);另一管采用肝素抗凝,静置 10 min 后,4 ℃、3 000 r/min 离心 10 min,取血清-20 ℃保存备用(生化指标检测)。收集研究对象 24 h 蛋白尿,以二甲苯防腐,取标本 5 mL 于 4 ℃、3 000 r/min 离心 10 min,取上清液标本-20 ℃保存备用(尿蛋白检测)。

**1.2.3 生化指标及尿蛋白检测** 采用罗氏(上海)Cobas 8000 全自动生化分析仪检测 24 h 尿蛋白水平,日立 7600 型全自动生化分析仪检测血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)水平。购买仪器配套成品试剂盒,检测室的室内温度、湿度、操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

**1.2.4 血清 miR-21、miR-125b 相对表达水平检测** 先进行外周血中总 RNA 的提取,按照 miRNA 提取分离试剂盒操作说明书进行;采用紫外分光光度计检测 RNA 样品的浓度和纯度,比值在 1.8~2.0 者可用于后续实验;再将 RNA 反转录合成 cDNA,参照反转录试剂盒(美国 Thermo 公司)操作说明书进行;最后进行实时荧光定量 PCR(qPCR)扩增,严格按照 Go-TaqR qPCR Master Mix 试剂盒操作说明书进行,每个样品设置 3 个平行重复,内参管家基因 U6。实验结束后记录 Ct 值,使用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  公式对 miRNA 进行定量,计算血清 miR-21、miR-125b 的相对表达水平。qPCR 检测引物序列如下,miR-21 上游引物:5'-TCG GCG GTA GCT TAT CAG ACT GA-3';miR-21 下

游引物:5'-ATC CAG TGC AGG GTC CGA GG-3'。miR-125b 上游引物:5'-TCC CTG AGA CCC TAA CTT GT-3';miR-125b 下游引物:5'-ACA AGT TAG GGT CTC AGG GA-3'。U6 上游引物:5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3';U6 下游引物:5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3'。

1.3 统计学处理 使用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析,血清 miR-21、miR-125b 相对表达水平等计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以率(%)表示。使用 Pearson 相关分析血清 miR-21、

miR-125b 与子痫前期相关指标的相关性,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 miR-21、miR-125b 对子痫前期的诊断价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

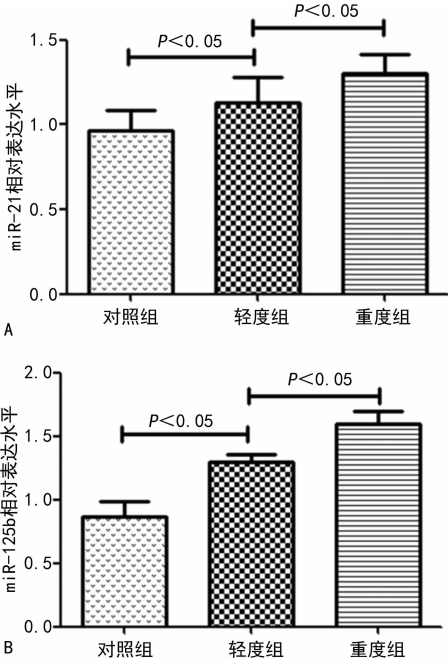
2.1 一般资料比较 3 组年龄和孕周比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );轻度组、重度组子痫前期患者收缩压、舒张压均较对照组明显升高,新生儿体质量明显下降( $P < 0.05$ )。重度组子痫前期患者收缩压、舒张压明显高于轻度组( $P < 0.05$ ),新生儿体质量明显低于轻度组( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 3 组孕妇的一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | 年龄(岁)      | 孕周(周)      | 收缩压(mm Hg)                 | 舒张压(mm Hg)                 | 新生儿体质量(kg)              |
|----------|----------|------------|------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|
| 对照组      | 58       | 30.14±3.99 | 30.89±2.54 | 108.79±9.77                | 71.54±12.58                | 3.34±0.27               |
| 子痫前期     |          |            |            |                            |                            |                         |
| 轻度组      | 28       | 29.37±4.23 | 30.55±2.93 | 145.23±13.79 <sup>a</sup>  | 93.30±7.64 <sup>a</sup>    | 3.10±0.44 <sup>a</sup>  |
| 重度组      | 32       | 30.56±3.79 | 31.43±2.39 | 158.11±14.14 <sup>ab</sup> | 106.59±10.87 <sup>ab</sup> | 2.81±0.41 <sup>ab</sup> |
| <i>F</i> |          | 1.372      | 2.075      | 234.764                    | 101.622                    | 8.102                   |
| <i>P</i> |          | 0.255      | 0.130      | <0.001                     | <0.001                     | 0.001                   |

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与轻度组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

2.2 血清 miR-21、miR-125b 的相对表达水平比较 3 组血清 miR-21、miR-125b 的相对表达水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。组间比较显示,轻度组子痫前期患者血清 miR-21、miR-125b 的相对表达水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而重度组子痫前期患者血清 miR-21、miR-125b 的相对表达水平明显高于轻度组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图 1。



注:A表示miR-21的相对表达水平在3组间的比较;B表示miR-125b相对表达水平在3组间的比较。

图 1 3 组血清 miR-21、miR-125b 的相对表达水平比较

2.3 血清 miR-21、miR-125b 与子痫前期相关指标的相关性分析 孕妇血清 miR-21、miR-125b 与收缩压、舒张压、24 h 蛋白尿、Scr、BUN 呈正相关( $P < 0.05$ ),与新生儿体质量呈负相关( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 血清 miR-21、miR-125b 与子痫前期相关指标的相关性分析

| 项目         | miR-21   |          | miR-125b |          |
|------------|----------|----------|----------|----------|
|            | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> |
| 年龄         | -0.106   | 0.253    | -0.017   | 0.859    |
| 孕周         | 0.081    | 0.382    | 0.165    | 0.074    |
| 收缩压        | 0.208    | <0.001   | 0.273    | <0.001   |
| 舒张压        | 0.503    | <0.001   | 0.444    | <0.001   |
| 24 h 尿蛋白定量 | 0.649    | <0.001   | 0.522    | <0.001   |
| Scr        | 0.539    | <0.001   | 0.380    | <0.001   |
| BUN        | 0.457    | <0.001   | 0.364    | <0.001   |
| 新生儿体质量     | -0.249   | 0.013    | -0.207   | 0.025    |

2.4 血清 miR-21、miR-125b 对子痫前期的诊断价值 ROC 曲线结果显示,血清 miR-21 单独检测诊断子痫前期的曲线下面积(AUC)为 0.836(95%CI:0.762~0.910),最佳临界值为 1.137 时,灵敏度为 74.1%,特异度为 72.6%;miR-125b 单独检测诊断子痫前期的 AUC 为 0.801(95%CI:0.722~0.880),最佳临界值为 1.408 时,灵敏度为 70.0%,特异度为 73.5%。依据血清 miR-21、miR-125b 单独诊断的最佳临界值对子痫前期进行联合检测,联合检测诊断子痫前期的 AUC 为 0.914(95%CI:0.865~0.964),灵

灵敏度为 88.7%，特异度为 68.3%。见图 2。

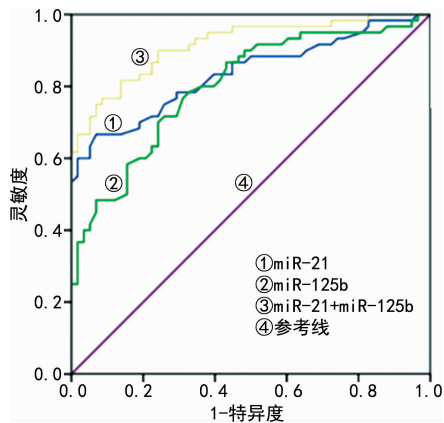


图 2 血清 miR-21、miR-125b 单独及联合检测对子痫前期诊断的 ROC 曲线分析

### 3 讨 论

子痫前期是临床常见疾病，主要表现为妊娠 20 周后出现高血压并伴有反复蛋白尿，可致孕妇肾脏、肝脏或神经等系统受损，亦可抑制胎儿生长，严重影响孕妇、胎儿的健康<sup>[6-7]</sup>。子痫前期发病机制尚不十分明晰，除环境、心理等因素外，母体抵抗力、胎盘及胎儿生长不佳也可影响其发病<sup>[8]</sup>。研究认为，多种原因造成胎盘滋养细胞功能缺陷而出现细胞缺血、缺氧，激活细胞发生应激反应、炎症应答等，应激因子、炎症因子进入血液循环导致血管内皮细胞受损，进而造成子痫前期的发生、进展<sup>[9-10]</sup>。因此，早期对子痫前期进行及时、准确的诊断，干预其病理、生理进展，对预防严重妊娠并发症、延长孕周、保护母婴健康均有积极意义。疾病诊断的生物标志物应具备较好的预测价值，较高的特异度和灵敏度，并在体内稳定存在，有较长检测窗口期。本研究结果显示，血清 miR-21、miR-125b 在子痫前期患者中表达存在差异，并且与子痫前期严重程度有一定关系，说明血清 miR-21、miR-125b 可能作为子痫前期无创诊断标志物。

miRNA 在人体内广泛存在，其自身并不编码蛋白质，而是通过与特定靶基因结合来调控基因表达，在细胞分化、增殖、凋亡等病理、生理过程中发挥重要作用。此外，越来越多的研究发现，miRNA 不仅通过自身表达变化在疾病发生、进展过程中发挥抑制或促进作用，而且在血液循环中也存在差异性表达<sup>[3,11]</sup>。血清核酸物质检测被认为是无创诊断未来的发展方向，在疾病发生早期 DNA、RNA 等核酸物质释放入血，并可长期、稳定存在于血液循环中，通过对它们的检测能够较早地对疾病进行诊断、预判而让患者获益<sup>[12]</sup>。本研究发现，子痫前期患者血清 miR-21、miR-125b 的相对表达水平均高于健康妊娠孕妇，且组间比较显示，重度子痫前期患者血清 miR-21、miR-125b 相对表达水平要明显高于轻度组。有研究发现，在子痫前期患者胎盘组织中血清 miR-21、miR-125b 表达明显增加<sup>[6,13]</sup>，提示二者可能参与子痫前期的发生。

当滋养细胞缺血、缺氧而致血管内皮细胞出现炎症应答时，血清 miR-21 可加快 B 细胞活化而促进细胞因子、趋化因子分泌，进一步促进炎症应答，加重胎盘血管内皮细胞损伤<sup>[14]</sup>。血清 miR-125b 参与子痫前期发生的可能机制为血清 miR-125b 靶向作用于鞘氨醇-1-磷酸受体基因，再通过复杂信号通路诱导白细胞介素 8 的表达，导致局部炎症反应的增强<sup>[15]</sup>。此外，血清 miR-125b 还可能通过钾离子通道调控蛋白 KCNA1 来抑制人类滋养细胞的侵袭，造成滋养细胞功能缺陷，导致子痫前期的发生<sup>[16]</sup>。

收缩压、舒张压升高是子痫前期的诊断标准之一，并且与疾病预后密切相关。本研究中，一般资料比较结果显示，子痫前期患者收缩压、舒张压较健康妊娠孕妇明显升高，新生儿体质量明显下降，并且重度子痫前期患者更为明显，这与多数子痫前期研究结果相符<sup>[6-9]</sup>，提示本研究纳入病例无明显偏差。由于小血管痉挛而致血压升高、灌注不足，子痫前期患者多存在不同程度的肾脏受损。本研究进一步分析患者血清 miR-21、miR-125b 与肾功能指标的相关性，结果显示，血清 miR-21、miR-125b 与 24 h 蛋白尿、Scr、BUN 呈正相关 ( $P < 0.05$ )，提示 miR-21、miR-125b 可能与子痫前期疾病进展存在相关性，尤其是对子痫前期合并肾损伤具有一定预测价值。子痫前期可抑制胎儿宫内生长，并且随着病程、疾病严重程度增加胎儿受抑制更为明显。本研究发现，血清 miR-21、miR-125b 与胎儿体质量呈负相关，提示血清 miR-21、miR-125b 对子痫前期患者围产儿结局可进行预判。

本研究 ROC 曲线结果显示，血清 miR-21、miR-125b 对子痫前期具有单独诊断价值，而将二者联合检测可增加诊断效能。可溶性血管内皮生长因子受体-1 与胎盘生长因子比值 (sFlt-1/PlGF) 是目前临床常用子痫前期诊断指标，但是 PlGF 随着孕周增加而增加，在 30 周左右才能达到峰值；此外，子宫循环发生在妊娠 10 周左右，而 PlGF 失衡多在孕晚期，因此，sFlt-1/PlGF 对子痫前期早期诊断价值有限<sup>[17]</sup>。miRNA 作为终端蛋白表达的调控物质，在疾病存在蛋白组学改变之前即可出现变化，并且进入血液循环后可稳定存在，是较好的子痫前期诊断标志物。

### 参考文献

- [1] AL-KURAI SHY H, AL-GAREEB A, AL-MAIAHY T, et al. Concept and connotation of oxidative stress in pre-eclampsia[J]. Lab Phys, 2018, 10(3): 276-282.
- [2] ALANWAR A, ELNOUR A, MANDOOH M, et al. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal outcomes in pregnancies complicated with severe pre-eclampsia; a prospective cohort study[J]. Preg Hypert, 2018, 14(4): 86-89.
- [3] DONG J W, XU M J. A 19-miRNA support vector machine classifier and a 6-miRNA risk score system de-

- signed for ovarian cancer patients[J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(6):2855.
  - [4] NOSALSKI R, SIEDLINSKI M, DENBY L, et al. T-cell-derived miRNA-214 mediates perivascular fibrosis in hypertension[J]. *Circ Res*, 2020, 126(8):988-1003.
  - [5] JOSHI A, AZUMA R, AKUMUO R, et al. Gestational diabetes and maternal obesity are associated with sex-specific changes in miRNA and target gene expression in the fetus[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2020, 44(7):1497-1507.
  - [6] 曾辛, 王枫, 黄齐香, 等. 重度子痫前期患者胎盘组织中 miR-21 的表达及其临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2012, 27(14):2184-2186.
  - [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] SONG J, LI Y, AN R. Identification of early-onset preeclampsia-related genes and microRNAs by bioinformatics approaches[J]. *Reprod Sci*, 2015, 22(8):954-963.
  - [9] KHASHAN A S, EVANS M, KUBLICKAS M, et al. Correction: preeclampsia and risk of end stage kidney disease; a Swedish nationwide cohort study[J]. *PLoS Med*, 2019, 16(10):e1002977.
  - [10] MEAZAW M W, CHOJENTA C, MULUNEH M D, et al. Systematic and meta-analysis of factors associated with preeclampsia and eclampsia in sub-Saharan Africa[J]. *PLoS One*, 2020, 15(8):e0237600.
  - [11] LUO S, ISHIBASHI O, ISHIKAWA G, et al. Human villous trophoblasts express and secrete placenta-specific microRNAs into maternal circulation via exosomes[J]. *Biol Reprod*, 2009, 81(4):717-729.
  - [12] CHEN Q, JIANG S J. Association of lncRNA SH3PXD2A-AS1 with preeclampsia and its function in invasion and migration of placental trophoblast cells[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7):583.
  - [13] LI Q, HAN Y, XU P, et al. Elevated microRNA-125b inhibits cytotrophoblast invasion and impairs endothelial cell function in preeclampsia[J]. *Cell Death Discov*, 2020, 6(1):35-41.
  - [14] XU X N, ZHAO Z Q, LI G P. The protective effect of bosentan against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice is mediated by miRNA-21[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:8348430.
  - [15] LI Q, PAN Z, WANG X, et al. miR-125b-1-3p inhibits trophoblast cell invasion by targeting sphingosine-1 phosphate receptor 1 in preeclampsia[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 453(1):57-63.
  - [16] LI Q, HAN Y, XU P, et al. Elevated microRNA-125b inhibits cytotrophoblast invasion and impairs endothelial cell function in preeclampsia[J]. *Cell Death Discovery*, 2020, 6(1):1-11.
  - [17] SCHNEUER F J, NASSAR N, GUILBERT C, et al. First trimester screening of serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor predicting hypertensive disorders of pregnancy[J]. *Pregn Hypert*, 2013, 3(4):215-222.
- (收稿日期:2020-09-23 修回日期:2020-12-29)
- 
- (上接第 1040 页)
- 鼠肝、小肠组织组氨酸脱羧酶的表达及意义[J]. *国际外科学杂志*, 2015, 42(7):442-445.
- [4] SORENG K, LEVY H R. Procalcitonin: an emerging biomarker of bacterial sepsis[J]. *Clin Microbiol Newslett* 2011, 33(22):171-178.
  - [5] 李祥, 蒲羽, 邱远, 等. 腺苷酸 A2A 受体对小鼠小肠急性缺血再灌注损伤中肠屏障功能的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(10):960-965.
  - [6] 王霄腾, 陈超英, 张梦, 等. 应激相关肠屏障功能损伤的研究进展[J]. *胃肠病学*, 2016, 21(1):55-58.
  - [7] 张遂峰, 杨振. 全身炎性反应综合征作为黏连性小肠梗阻手术治疗独立预测因子的可行性分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2017, 45(8):79-81.
  - [8] 程康文, 王贵和, 束宽山, 等. 腹腔镜辅助与开腹胃癌根治术临床效果及对肠道屏障功能影响的比较[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(4):450-456.
  - [9] 朱旭, 李炯, 曾冬竹, 等. 腹腔镜与开腹手术治疗结肠癌术后肠梗阻的对比研究[J]. *重庆医学*, 2014, 43(8):941-942.
  - [10] 李婷冶, 陈洁. 肠屏障受损与 2 型糖尿病关系的研究进展[J]. *医学综述*, 2013, 8(1):65-89.
  - [11] 张纪兰. 胰岛素早期强化治疗对脓毒症患者血清内毒素、二胺氧化酶和 D-乳酸指标的影响及疗效观察[J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(3):294-296.
  - [12] 王长远, 曹涛, 孙长怡, 等. 降钙素原评估老年脓毒性休克患者预后的价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(1):46-48.
  - [13] ANGELETTI S, CICCOZZI M, FOGOLARI M, et al. Procalcitonin and MR-proAdrenomedullin combined score in the diagnosis and prognosis of systemic and localized bacterial infections[J]. *J Infect*, 2015, 72(3):395-398.
  - [14] 罗大林. 急性胰腺炎患者 PCT、D-乳酸及 CRP 与病情严重程度的相关性研究[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(1):272-273.
  - [15] 杨建军, 秦环龙. 组氨酸脱羧酶、肠脂肪酸结合蛋白和二胺氧化酶在肠梗阻患者肠黏膜损伤诊断中的价值[J]. *中华临床营养杂志*, 2011, 19(2):67-73.
- (收稿日期:2020-09-19 修回日期:2020-12-22)