

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.09.001

文章编号: 1005-8982 (2022) 09-0001-07

产科疾病专题·论著

胎儿生长受限孕妇血清 microRNA-424、sFlt-1 mRNA 相对表达量对叶酸、维生素 B₁₂ 水平的影响*

崔照领¹, 马丽静², 殷欣欣¹, 杨永红¹, 莫中福¹

(石家庄市妇幼保健院, 1. 妇产科, 2. 功能科, 河北 石家庄 050051)

摘要: **目的** 探讨胎儿生长受限孕妇血清 microRNA-424(miR-424)、可溶性血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1)mRNA 相对表达量对叶酸(FA)、维生素 B₁₂(VitB₁₂) 水平的影响。**方法** 回顾性分析 2017 年 1 月—2019 年 1 月在石家庄市妇幼保健院住院分娩的 116 例胎儿生长受限孕妇(FGR 组)和 116 例分娩正常胎儿孕妇(对照组)的临床资料。采用实时荧光定量 PCR 检测 miR-424 mRNA、sFlt-1 mRNA 相对表达量, 采用电化学发光法检测 FA、VitB₁₂ 水平。比较两组胎儿生长参数 [出生体重、身高、腹围、头围、体质量指数(BMI)]、miR-424 mRNA、sFlt-1 mRNA、FA 及 VitB₁₂; 采用 Pearson 法分析血清各指标与胎儿生长参数的相关性; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-424 mRNA、sFlt-1 mRNA 预测胎儿生长受限的效能。**结果** FGR 组胎儿出生体重、身高、腹围、头围及 BMI 低于对照组($P < 0.05$); FGR 组 miR-424 mRNA、sFlt-1 mRNA 相对表达量高于对照组, FA、VitB₁₂ 水平低于对照组($P < 0.05$); miR-424 mRNA 和 sFlt-1 mRNA 与胎儿出生体重、身高、腹围、头围及 BMI 呈负相关($P < 0.05$); FA 和 VitB₁₂ 与胎儿出生时体重、身高、腹围、头围及 BMI 呈正相关($P < 0.05$)。miR-424 mRNA 预测胎儿生长受限的 AUC 为 0.790, 截断值 > 0.18 时, 敏感性为 74.14%(95% CI: 0.476, 0.790), 特异性为 71.55%(95% CI: 0.378, 0.800); sFlt-1 mRNA 预测胎儿生长受限的 AUC 为 0.777, 截断值 > 6.39 时, 敏感性为 56.03%(95% CI: 0.448, 0.664), 特异性为 91.38%(95% CI: 0.207, 0.985); FA 预测胎儿生长受限的 AUC 为 0.826, 截断值 $\leq 11.24 \mu\text{g/L}$ 时, 敏感性为 85.34%(95% CI: 0.576, 0.892), 特异性为 66.38%(95% CI: 0.500, 0.716); VitB₁₂ 预测胎儿生长受限的 AUC 为 0.831, 截断值 $\leq 255.24 \text{ ng/L}$ 时, 敏感性为 85.34%(95% CI: 0.322, 0.948), 特异性为 67.24%(95% CI: 0.517, 0.802); 各指标联合预测胎儿生长受限的 AUC 为 0.909, 敏感性为 85.34%(95% CI: 0.672, 0.957), 特异性为 82.76%(95% CI: 0.767, 0.905) ($P < 0.05$); 血清 miR-424 mRNA 和 sFlt-1 mRNA 与 FA 和 VitB₁₂ 呈负相关($P < 0.05$)。**结论** 胎儿生长受限孕妇血清 miR-424 mRNA、sFlt-1 mRNA 呈高表达, 并能通过影响 FA、VitB₁₂ 水平, 负调控胎儿生长发育, 检测各指标有望成为预测胎儿生长受限的一个血清学方法。

关键词: 胎儿生长受限; 孕妇; 血清; miR-424 mRNA; sFlt-1 mRNA; 叶酸; 维生素 B₁₂

中图分类号: R714.5

文献标识码: A

Effects of serum microRNA-424 and sFlt-1 mRNA expression on FA and VitB₁₂ levels in pregnant women with fetal growth restriction*

Zhao-ling Cui¹, Li-jing Ma², Xin-xin Yin¹, Yong-hong Yang¹, Zhong-fu Mo¹

(1. Department of Obstetrics and Gynaecology, 2. Department of Function, Shijiazhuang City Maternal and Child Health Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of serum microRNA-424 (miR-424) and soluble vascular

收稿日期: 2021-11-12

* 基金项目: 石家庄市科技局项目(No: 191201023)

endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) mRNA expression on the levels of folate (FA) and vitamin B₁₂ (VitB₁₂) in pregnant women with fetal growth restriction (FGR). **Methods** The clinical data of 116 pregnant women with FGR (FGR group) and 116 pregnant women with normal fetus (control group) delivered in our hospital from January 2017 to January 2019 were retrospectively analyzed. Comparing the fetal growth parameters [body weight at birth, length, abdominal circumference, head circumference, body mass index(BMI)], serum miR-424, sFlt-1 mRNA, FA, VitB₁₂ between the two groups. Pearson was used to analyze the correlation between serum indexes and fetal growth parameters and the correlation between serum miR-424 and sFlt-1 mRNA expression and FA and VitB₁₂. Receiver operating characteristic curve(ROC) and area under ROC(AUC) were used to analyze serum indexes to predict the efficacy of FGR. **Results** The body weight, length, abdominal circumference, head circumference, and BMI of the fetus at birth in the FGR group were lower than those in the control group($P < 0.05$); miR-424 and sFlt-1 mRNA in FGR group were higher than those in control group, FA and VitB₁₂ were lower than control group($P < 0.05$); miR-424 was negatively correlated with the body weight, body length, abdominal circumference, head circumference, and BMI of the fetus at birth($P < 0.05$); sFlt-1 mRNA was negatively correlated with body weight, body length, abdominal circumference, head circumference, and BMI of the fetus at birth($P < 0.05$); FA and VitB₁₂ was positively correlated with fetal body weight, body length, abdominal circumference, head circumference, and BMI at birth ($P < 0.05$). The AUC of FGR predicted by miR-424 was 0.790; when the cutoff value was > 0.18 , the sensitivity was 74.14%(95% CI: 0.476, 0.790), and the specificity was 71.55%(95% CI: 0.378, 0.800). The AUC predicted by sFlt-1 mRNA for FGR was 0.777; when the cutoff value was > 6.39 , the sensitivity was 56.03%(95% CI: 0.448, 0.664), and the specificity was 91.38%(95% CI: 0.207, 0.985). The AUC of FGR predicted by FA was 0.826; when the cut-off value was $\leq 11.24 \mu\text{g/L}$, the sensitivity was 85.34% (95% CI: 0.576, 0.892), and the specificity was 66.38%(95% CI: 0.500, 0.716). The AUC of FGR predicted by VitB₁₂ was 0.831; when the cutoff value was $\leq 255.24 \text{ ng/L}$, the sensitivity was 85.34% (95% CI: 0.322, 0.948), and the specificity was 67.24% (95% CI: 0.517, 0.802). The AUC of combined indexes to predict FGR was 0.909, the sensitivity was 85.34% (95% CI: 0.672, 0.957), and the specificity was 82.76% (95% CI: 0.767, 0.906) ($P < 0.05$). Serum miR-424 and sFlt-1 mRNA were negatively correlated with FA and VitB₁₂ ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum miR-424 and sFlt-1 mRNA of FGR pregnant women are highly expressed, and can negatively regulate fetal growth and development by affecting the levels of FA and VitB₁₂. Detecting the expression of various indicators is expected to become a serological method for predicting FGR.

Keywords: fetal growth retardation; maternal serum; miR-424 microrna, human; sFlt-1 microrna; folic acid; vitamin B₁₂

胎儿生长受限是指胎儿出生体重低于同孕周胎儿平均体重的2个标准差,或低于同孕周胎儿正常体重的第10百分位数,或足月分娩胎儿出生体重 $< 2.5 \text{ kg}$,与死胎、新生儿死亡、新生儿窒息等有关,严重影响人口质量。因此明确胎儿生长受限发生机制,早期预测胎儿生长受限的发生至关重要^[1-2]。叶酸(folic acid, FA)、维生素B₁₂(Vitamin B₁₂, VitB₁₂)是组织细胞合成DNA的重要辅酶,与胎儿的生长发育密切相关^[3]。研究表明,缺乏FA、VitB₁₂可增加发育迟缓和缺陷的发生风险^[4-5]。微小RNA(microRNA, miRNA)是约21~24核苷酸的非编码RNA,可调控基因的表达,目前认为人类基因组中约30%的编码基因受到miRNA的调控^[6]。近年来报道发现,miRNA与胎儿生长、肌纤维发育有关^[7]。microRNA-424(miR-424)在胎儿生长受限中报道鲜见,是否与胎儿生长受限有关有待探讨。

可溶性血管内皮生长因子受体-1(soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1, sFlt-1)被证实与子痫发生有关,而子痫可导致胎儿生长受限,故推测sFlt-1可能参与了胎儿生长受限的发生,但尚需直接论证的报道^[8]。鉴于此,本研究选取116例胎儿生长受限孕妇,探讨其血清miR-424 mRNA、sFlt-1 mRNA相对表达量对FA、VitB₁₂水平的影响及其与胎儿生长受限的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2017年1月—2019年1月在石家庄市妇幼保健院住院分娩的116例胎儿生长受限孕妇(FGR组)和116例分娩正常胎儿孕妇(对照组)的临床资料。研究对象年龄20~43岁。两组孕妇入组时新生儿性别构成、年龄、体质量指数

(BMI)、孕周、产史、妊娠次数等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组孕妇临床资料的比较 ($n=116$)

组别	新生儿(男/女/例)	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	孕周/(周, $\bar{x} \pm s$)
FGR组	60/56	34.16 $\pm$ 4.35	22.36 $\pm$ 2.01	30.15 $\pm$ 0.89
对照组	55/61	34.07 $\pm$ 4.41	22.41 $\pm$ 1.92	30.08 $\pm$ 0.91
χ^2/t 值	0.431	0.157	0.194	0.592
P 值	0.512	0.876	0.847	0.554

组别	产史 例(%)		妊娠 例(%)		
	初产妇	经产妇	1次	2次	≥ 3 次
FGR组	65(56.03)	51(43.97)	47(40.5)	44(37.93)	25(21.55)
对照组	63(54.31)	53(45.69)	51(43.97)	45(38.79)	20(17.24)
χ^2/t 值	0.070		0.730		
P 值	0.792		0.694		

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:FGR组孕妇分娩胎儿符合胎儿生长受限诊断标准^[9];对照组孕妇分娩胎儿正常;入组前4周正常饮食,无FA、VitB₁₂干预史;单胎活产;无酗酒、吸烟史。排除标准:合并妊娠期糖尿病、高血压者;肝内胆汁淤积症者;有输血史者;合并白血病者;伴有恶性肿瘤者;心、肾等存在严重功能障碍者;有药物滥用史者;合并甲状腺功能异常者。

1.3 主要试剂、仪器

FA、VitB₁₂电化学发光法试剂盒(瑞士罗氏公司);PCR试剂盒[生物工程(大连)有限公司];引物合成(北京擎科公司);全自动电化学发光仪(Cobas8000型,瑞士罗氏公司);全自动荧光定量PCR仪(DA7600型,广州中山大学达安基因股份有限公司);紫外可见分光光度计(UV-2550,日本岛津公司)。

1.4 方法

1.4.1 血标本采集与检测 两组孕妇于28~32孕周采集清晨空腹肘部静脉血5 mL,采用电化学发光法与全自动电化学发光仪检测FA、VitB₁₂;采用qRT-PCR检测miR-424 mRNA、sFlt-1 mRNA相对表达量,1.0 mL Trizol加入0.2 mL氯仿,震荡混匀,4℃ 12 000 r/min离心15 min,分离上清液,入等体积的异丙醇,颠倒混匀,室温静置10 min,4℃ 12 000 r/min离心10 min,可见试管底部出现沉淀。弃去上清液,缓慢沿离心管壁加入75%的乙醇

1 mL,颠倒洗涤离心管管壁,4℃ 12 000 r/min离心5 min,弃去乙醇,室温干燥RNA沉淀,加入100 μ L无酶水,充分溶解RNA,紫外可见分光光度计测定RNA浓度。取上述RNA 3.199 μ g,加入PCR缓冲液4 μ L、寡聚核苷酸引物2 μ L、逆转录酶1 μ L、浓度均为2.5 mmol/L的脱氧核糖核苷三磷酸混合物4 μ L、RNA抑制剂0.5 μ L,加入无RNA酶水至20 μ L进行逆转录反应,反应条件:25℃预变性5 min,50℃变性15 min,85℃退火5 min,4℃延伸10 min,共40个循环。取逆转录产物4 μ L,加入正反向引物各0.4 μ L、SYBR Green(荧光插入染料)/荧光素qPCR预混液10 μ L、水5.2 μ L进行qRT-PCR。miR-424正向引物:5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGG-3',反向引物:5'-CGAACGAGCAGCAATTCAATTCATG-3'; miR-424内参U6正向引物:5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',反向引物:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'; sFlt-1正向引物:5'-GGCACAAAGACCCAAAAGAA-3',反向引物:5'-TGCTGTCACTCCTGCTGAAG-3'; sFlt-1内参GAPDH正向引物:5'-CAAATTCACGGCAGCTCA-3',反向引物:5'-TGCTGAAGACACCACTAGACTC-3'。反应条件:50℃预变性2 min,95℃变性10 min;95℃退火30 s,60℃延伸30 s,共40个循环。绘制熔解曲线,最终数据以2^{- $\Delta\Delta C_t$} 计算目的基因的相对表达量。

1.4.2 胎儿生长参数的测定 新生儿断脐后即擦干胎脂、羊水,分别测量新生儿出生体重、身高、

腹围、头围及 BMI。

1.5 观察指标

- ①胎儿出生体重、身高、腹围、头围、BMI；
- ②孕妇血清 miR-424 mRNA、sFlt-1 mRNA、FA、VitB₁₂；
- ③血清各指标与胎儿生长参数的相关性；
- ④血清各指标预测胎儿生长受限的敏感性、特异性；
- ⑤血清 miR-424 mRNA、sFlt-1 mRNA 与 FA、VitB₁₂ 的相关性。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，比较用 *t* 检验；计数资料以例 (%) 表示，比较用 χ^2 检验；相关性分析用 Pearson 法；绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线。 *P* <

0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组胎儿生长参数比较

两组胎儿出生体重、身高、腹围、头围、BMI 比较，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)，FGR 组低于对照组。见表 2。

2.2 两组孕妇血清各指标比较

两组血清 miR-424 mRNA 和 sFlt-1 mRNA 相对表达量以及 FA 和 VitB₁₂ 水平比较，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)，FGR 组 miR-424 mRNA 和 sFlt-1 mRNA 相对表达量高于对照组，FA 和 VitB₁₂ 水平低于对照组。见表 3。

表 2 两组胎儿生长参数比较 (*n* = 116, $\bar{x} \pm s$)

组别	出生体重/kg	身高/cm	腹围/cm	头围/cm	BMI/(kg/m ²)
FGR 组	2.42 ± 0.35	48.17 ± 2.04	33.26 ± 1.32	31.79 ± 1.05	10.43 ± 1.08
对照组	3.18 ± 0.32	50.02 ± 1.85	34.75 ± 1.59	33.18 ± 1.27	12.71 ± 1.12
<i>t</i> 值	17.260	7.235	7.766	9.085	15.783
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 两组孕妇血清各指标比较 (*n* = 116, $\bar{x} \pm s$)

组别	miR-424 mRNA	sFlt-1 mRNA	FA/(μg/L)	VitB ₁₂ /(ng/L)
FGR 组	0.27 ± 0.11	6.97 ± 2.19	4.25 ± 1.42	38.87 ± 12.92
对照组	0.14 ± 0.08	4.58 ± 1.22	16.88 ± 5.01	416.24 ± 183.65
<i>t</i> 值	10.294	10.268	26.123	22.077
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 血清各指标与胎儿生长参数的相关性

miR-424 mRNA、sFlt-1 mRNA 与胎儿出生体

重、身高、腹围、头围及 BMI 呈负相关 (*P* < 0.05)；FA、VitB₁₂ 与胎儿出生体重、身高、腹围、头围及 BMI 呈正相关 (*P* < 0.05)。见表 4。

表 4 血清各指标与胎儿生长参数的相关性

指标	出生体重		身高		腹围		头围		BMI	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
miR-424 mRNA	-0.547	0.000	-0.408	0.006	-0.394	0.010	-0.319	0.037	-0.353	0.020
sFlt-1 mRNA	-0.538	0.000	-0.356	0.010	-0.517	0.000	-0.309	0.044	-0.341	0.025
FA	0.569	0.000	0.349	0.022	0.351	0.016	0.327	0.030	0.312	0.041
VitB ₁₂	0.601	0.000	0.323	0.035	0.402	0.008	0.350	0.019	0.338	0.027

2.4 血清各指标预测胎儿生长受限的效能

ROC 曲线结果显示，miR-424 mRNA 预测胎儿生长受限的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.790 (95% CI: 0.732, 0.841)，截断值 > 0.18 时，敏感性

为 74.14% (95% CI: 0.476, 0.790)，特异性为 71.55% (95% CI: 0.378, 0.800)；sFlt-1 mRNA 预测胎儿生长受限的 AUC 为 0.777 (95% CI: 0.718, 0.829)，截断值 > 6.39 时，敏感性为 56.03% (95% CI:

0.448, 0.664), 特异性为 91.38% (95% CI: 0.207, 0.985); FA 预测胎儿生长受限的 AUC 为 0.826 (95% CI: 0.771, 0.873), 截断值 $\leq 11.24 \mu\text{g/L}$ 时, 敏感性为 85.34% (95% CI: 0.576, 0.892), 特异性为 66.38% (95% CI: 0.500, 0.716); VitB₁₂ 预测胎儿生长受限的 AUC 为 0.831 (95% CI: 0.777, 0.877), 截

断值 $\leq 255.24 \text{ ng/L}$ 时, 敏感性为 85.34% (95% CI: 0.322, 0.948), 特异性为 67.24% (95% CI: 0.517, 0.802); 各指标联合预测胎儿生长受限的 AUC 为 0.909 (95% CI: 0.864, 0.942), 截断值为 213.30 时, 敏感性为 85.34% (95% CI: 0.672, 0.957), 特异性为 82.76% (95% CI: 0.767, 0.905)。见图 1、2。

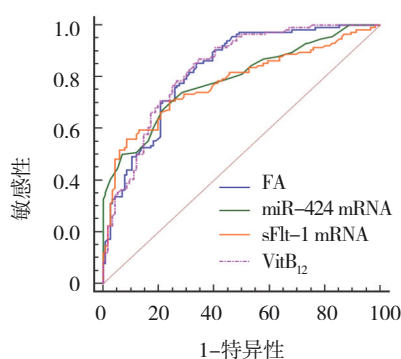


图1 血清各指标单一预测的ROC曲线

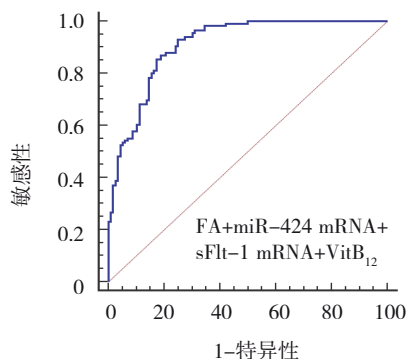


图2 血清各指标联合预测的ROC曲线

2.5 血清 miR-424 mRNA、sFlt-1 mRNA 与 FA、VitB₁₂ 的相关性

血清 miR-424 mRNA 与 FA 和 VitB₁₂ 呈负相关

($r = -0.583$ 和 -0.668 , 均 $P < 0.05$); 血清 sFlt-1 mRNA 与 FA 和 VitB₁₂ 呈负相关($r = -0.596$ 和 -0.681 , 均 $P < 0.05$)。见图 3、4。

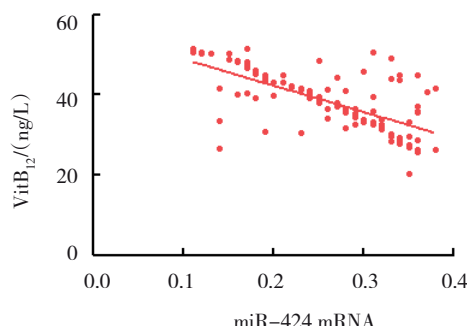
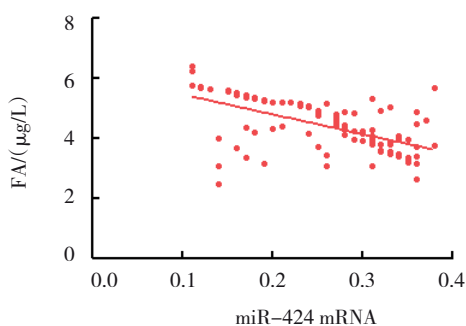


图3 血清 miR-424 mRNA 与 FA、VitB₁₂ 的相关性

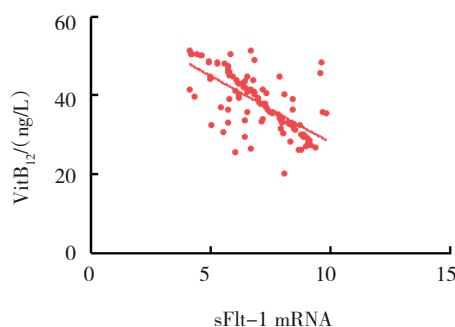
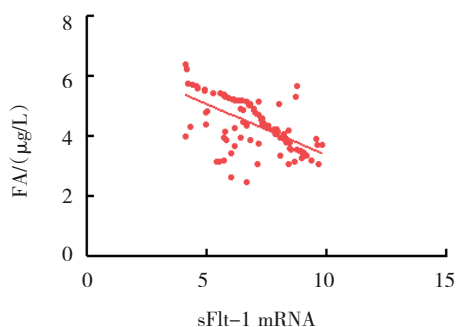


图4 血清 sFlt-1 mRNA 与 FA、VitB₁₂ 的相关性

3 讨论

FA 是一种水溶性维生素, 参与体内氨基酸及核酸合成, 并与 VitB₁₂ 共同促进红细胞的生成^[10]。

VitB₁₂ 是唯一含必需矿物质的维生素, 参与蛋氨酸、胸腺嘧啶等的合成, 是甲基转移酶的辅因子, 并能保护 FA 在细胞内的转移和贮存, 同时具有促进

蛋白质的生物合成功能, 缺乏时会影响婴幼儿的生长发育^[11]。目前关于 FA、VitB₁₂ 在胎儿生长受限领域的报道较多, 已经明确胎儿生长受限孕妇及胎儿脐血中 FA、VitB₁₂ 表达较正常孕妇与胎儿降低^[12]。在动物实验中, 补充 FA 可以改善胎儿畸形和生长受限^[13-14]。临床研究中亦发现, 补充 FA 可预防抽烟孕妇胎儿生长受限^[15]。FA、VitB₁₂ 缺乏, 胸腺嘧啶核苷酸减少, DNA 合成速度减慢, 并能通过上调同型半胱氨酸途径, 影响子宫胎盘血流, 降低胎儿对氧、营养物质的摄取, 从而导致胎儿生长受限。目前临床上缺乏早期评估胎儿生长受限的方法, 妊娠 24~32 周进行超声检查亦不易发现, 临床应用具有一定滞后性。本研究采用 ROC 曲线分析发现, FA 预测胎儿生长受限的 AUC 为 0.826, VitB₁₂ 预测胎儿生长受限的 AUC 为 0.831, 具有较高的预测价值, 说明当 FA 截断值 $\leq 11.24 \mu\text{g/L}$ 时, VitB₁₂ 截断值 $\leq 255.24 \text{ ng/L}$ 时, 有足够的证据预测胎儿生长受限, 从而为临床早期针对性干预提供重要的参考信息。

胎盘为胎儿生长发育提供营养, 其发育需足够、协调的血管生长因子。血管内皮生长因子可介导血管重铸, 参与以上过程, 在胎盘和胎儿生长发育中扮演重要角色^[16]。在妊娠中晚期, 胎盘血管生成主要为分支结构向非分支结构变化, 形成终末绒毛, 即胎盘的功能单位, 若血管生成异常, 可导致妊娠期高血压、胎儿生长受限等异常妊娠^[17]。sFlt-1 是血管内皮生长因子高亲和力受体, 能竞争性结合血管内皮生长因子, 是血管内皮生长因子的抑制因子^[18]。本研究 FGR 组 sFlt-1 mRNA 高于对照组, 提示 sFlt-1 与胎儿生长受限有关。妊娠期女性血清中 sFlt-1 主要来源于胎盘组织, 是一种主要的内源性抗血管生成因子, 过表达的 sFlt-1 竞争性结合游离的血管内皮生长因子后, 导致血管内皮生长因子水平的降低, 使新生血管生成减少, 滋养细胞合成减少, 引起螺旋小动脉管腔狭窄, 降低子宫胎盘血流量, 影响母胎营养交换, 从而参与胎儿生长受限的发生^[19-20]。sFlt-1 mRNA 与胎儿生长各参数呈负相关, 负调控胎儿的生长发育。ROC 曲线分析结果显示, sFlt-1 mRNA 预测胎儿生长受限的 AUC 为 0.777, 可为临床早期预测胎儿生长受限的发生提供参考, 以便于及时干预

和妊娠结局的改善。Pearson 相关性分析结果显示, sFlt-1 mRNA 与 FA、VitB₁₂ 呈负相关, 说明 sFlt-1 可影响 FA、VitB₁₂ 表达, 这可能是其参与胎儿生长受限的另一机制。

miRNA 能通过与靶 mRNA 3' 非翻译区的碱基配对, 介导靶基因的降解或翻译抑制, 在基因调控、细胞增殖、分化及凋亡中起到重要作用, 近年来文献报道了 miRNA 在胚胎发育、胚胎干细胞发育、异常妊娠结局等方面的表达, 通过参与炎症反应、子宫内膜植入等途径参与人类的妊娠^[21-22]。在动物学研究中, miRNA 能通过调控血管生成、影响动物在子宫内发育与出生体重^[23-24]。本研究显示, FGR 组 miR-424 mRNA 相对表达量高于对照组, 提示 miR-424 与胎儿生长受限有关。胎盘血管形成异常是诱发胎儿生长受限的一个主要原因。在低氧环境下, 胎盘内皮细胞进行增殖与分化, 刺激血管形成, 以增加胎儿供氧。miR-424 受血管异常形成的调控, 具有抑制血管内皮细胞增殖的作用, 可阻碍新生血管形成, 造成功能缺氧, 从而参与胎儿生长受限的发生^[25]。Pearson 相关性分析结果显示, miR-424 mRNA 与胎儿生长各参数呈负相关, 进一步证实 miR-424 负调控胎儿的生长发育。miR-424 预测胎儿生长受限的 AUC 为 0.790, 截断值为 >0.18 时, 敏感性为 74.14%, 特异性为 71.55%, 可为临床预测胎儿生长受限的发生提供量化的数据参考, 从而指导临床干预, 改善妊娠结局。且 miR-424 mRNA 与 FA、VitB₁₂ 呈负相关, 表明 miR-424 还通过 FA、VitB₁₂ 途径参与胎儿生长受限的发生。但受限于研究的前沿性, 尚不清楚 miR-424 影响 FA、VitB₁₂ 的详细机制, 有待后续报道的进一步阐明。本研究不足之处在于, 两组孕妇标本采集时间均在孕晚期, 导致研究结果仅适用于孕晚期孕妇, 而在其他孕周的孕妇中应用效果尚不清楚, 有待后续的进一步探讨。

综上所述, 胎儿生长受限孕妇血清 miR-424 mRNA、sFlt-1 mRNA 呈高表达, 并能通过影响 FA、VitB₁₂ 水平负调控胎儿生长发育, 检测该指标有望成为预测胎儿生长受限的一个血清学方法。

参 考 文 献:

- [1] NIKBAKHT R, MOGHADAM E K, NASIRKHANI Z. Maternal serum levels of C-reactive protein at early pregnancy to predict

- fetal growth restriction and preterm delivery: a prospective cohort study[J]. *Int J Reprod Biomed*, 2020, 18(3): 157-164.
- [2] SHRIVASTAVA D, MASTER A. Fetal growth restriction[J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2020, 70(2): 103-110.
- [3] 段秀群, 尹良琼, 龚国富. 叶酸、维生素 B₁₂、铁蛋白检测的临床应用价值[J]. *临床输血与检验*, 2018, 20(1): 87-88.
- [4] 张巧璇, 庄小瑜, 郭玉蝉. 脐血中同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B₁₂ 水平变化与宫内胎儿生长发育的相关性分析[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(2): 332-335.
- [5] CHRISTENSEN K E, BAHOUS R H, HOU W Y, et al. Low dietary folate interacts with MTHFD1 synthetase deficiency in mice, a model for the R653Q variant, to increase incidence of developmental delays and defects[J]. *J Nutr*, 2018, 148(4): 501-509.
- [6] 崔进, 王劲松, 王深明, 等. microRNA-106a-5p 通过靶基因 STAT3 调控人脐静脉内皮细胞功能的实验观察[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(48): 3814-3818.
- [7] GREENE M A, BRITT J L, POWELL R R, et al. Ergot alkaloid exposure during gestation alters: 3. fetal growth, muscle fiber development, and miRNA transcriptome[J]. *J Anim Sci*, 2019, 97(7): 3153-3168.
- [8] BOULANGER H, DROUIN D, LARGILLIERE C, et al. Intrauterine growth restriction, soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio increase and preeclampsia[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2019, 48(8): 695-697.
- [9] Anon.. ACOG practice bulletin no. 134: fetal growth restriction[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 121(5): 1122-1133.
- [10] 汪靖园, 王海燕, 袁鹏丽, 等. 孕妇血清 HCY、FA、VitB₁₂ 水平变化及其临床意义研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(12): 1512-1514.
- [11] 唐禹馨, 吕芸, 丁海燕. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退血清同型半胱氨酸和维生素 B₁₂ 与叶酸水平变化及相关性分析[J]. *中国慢性病病预防与控制*, 2019, 27(1): 58-60.
- [12] 张伟, 彭兰, 谢招娣. 母血和脐血 PLGF、Hcy、FA 及 VitB₁₂ 水平与胎儿生长受限的关系[J]. *中国生育健康杂志*, 2017, 28(2): 147-149.
- [13] DING Y X, CUI H. Effects of folic acid on DNMT1, GAP43, and VEGFR1 in intrauterine growth restriction filial rats[J]. *Reprod Sci*, 2018, 25(3): 366-371.
- [14] ABDULRAZZAQ Y M, SHAFIULLAH M, KOCHYIL J, et al. Ameliorative effects of supplemental folinic acid on Lamotrigine-induced fetal malformations in the mouse[J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 446(1/2): 185-197.
- [15] YUSUF K K, SALIHU H M, WILSON R, et al. Comparing folic acid dosage strengths to prevent reduction in fetal size among pregnant women who smoked cigarettes: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Pediatr*, 2019, 173(5): 493-494.
- [16] 曾婵娟, 张卫社, 裴琛琳. 内分泌性血管内皮生长因子与胎盘源性妊娠并发症[J]. *中华围产医学杂志*, 2019, 22(10): 735-739.
- [17] da SILVA A D S, NUNES D V Q, CARVALHO L C D R M D, et al. Açai (*Euterpe oleracea* Mart) seed extract protects against maternal vascular dysfunction, hypertension, and fetal growth restriction in experimental preeclampsia[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2020, 39(2): 211-219.
- [18] STOJANOVSKA V, HOLWERDA K M, van der GRAAF A M, et al. In utero sFlt-1 exposure differentially affects gene expression patterns in fetal liver[J]. *J Dev Orig Health Dis*, 2019, 10(3): 353-361.
- [19] HENDRIX M L E, BONIS J A P, SNELLINGS R R G, et al. Can fetal growth velocity and first trimester maternal biomarkers improve the prediction of small-for-gestational age and adverse neonatal outcome[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2019, 46(4): 274-284.
- [20] MÜLLER A, HORVAT V, VULIN M, et al. The soluble fms-like tyrosin kinase-1 (sFLT-1) to placental growth factor (PlGF) ratio as a possible indicator for the severity of preeclampsia - single institution experience[J]. *Med Glas (Zenica)*, 2019, 16(1): 53-59.
- [21] LI N, HUANG L, LI Y Y, et al. Lin28B/miR-92b promote the proliferation, migration, and invasion in the pathogenesis of preeclampsia via the DKK1/Wnt/β-catenin pathway[J]. *Reprod Sci*, 2020, 27(3): 815-822.
- [22] LI Y, LIU J Q. MicroRNA-206 predicts raised fetal growth retardation risk through the interaction with vascular endothelial growth factor in pregnancies[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(7): e18897.
- [23] RAHMAN M L, LIANG L M, VALERI L, et al. Regulation of birthweight by placenta-derived miRNAs: evidence from an arsenic-exposed birth cohort in Bangladesh[J]. *Epigenetics*, 2018, 13(6): 573-590.
- [24] LUO J, FAN Y, SHEN L Y, et al. The pro-angiogenesis of exosomes derived from umbilical cord blood of intrauterine growth restriction pigs was repressed associated with miRNAs[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11): 1426-1436.
- [25] QIN X L, CHEN Y, CHEN S F, et al. Plasmacytoma variant translocation 1 (PVT1) regulates trophoblast viability, proliferation, and migration and is downregulated in spontaneous abortion[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 81(1): e13048.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 崔照领, 马丽静, 殷欣欣, 等. 胎儿生长受限孕妇血清 microRNA-424、sFlt-1 mRNA 相对表达量对叶酸、维生素 B₁₂ 水平的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(9): 1-7.

Cite this article as: CUI Z L, MA L J, YIN X X, et al. Effects of serum microRNA-424 and sFlt-1 mRNA expression on FA and VitB₁₂ levels in pregnant women with fetal growth restriction[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(9): 1-7.