

# 妊高症患者胎盘 MiR-26b 和 Nkx2-5 的表达水平及临床意义

魏 娜 李江丽 宋亚南

**摘 要** **目的** 探究妊娠高血压疾病患者胎盘 microRNA-26b (MiR-26b) 和 Nkx2-5 的表达水平及临床意义。**方法** 选择 2016 年 3 月~2017 年 10 月于笔者医院接受治疗的 60 例妊高症患者(包括 20 例妊娠期高血压、20 例轻度子痫前期和 20 例重度子痫前期)为实验组,另选择同期住院的 20 例健康孕妇作为对照组。实时定量 PCR (qRT-PCR) 技术检测胎盘组织 MiR-26b 水平;蛋白质印迹 (Western blot) 技术检测胎盘组织 Nkx2-5 水平。**结果** 轻度子痫前期组和重度子痫前期组的新生儿体重及胎盘重量较健康对照组均显著降低 ( $P < 0.05$ )。qRT-PCR 结果显示,妊娠期高血压组、轻度子痫前期组和重度子痫前期组胎盘组织 MiR-26b 水平较健康对照组均显著升高 ( $P < 0.05$ ),且随着病情的加重,MiR-26b 水平逐渐上升 ( $P < 0.05$ )。Western blot 法检测结果显示,妊娠期高血压组、轻度子痫前期组和重度子痫前期组胎盘组织 Nkx2-5 水平较健康对照组均显著降低 ( $P < 0.05$ ),且随着病情的加重,MiR-26b 水平逐渐降低 ( $P < 0.05$ )。妊高症患者胎盘组织 MiR-26b 水平与 Nkx2-5 水平显著呈负相关 ( $P < 0.05$ )。妊高症患者胎盘组织 MiR-26b 水平与新生儿体重、胎盘重量呈负相关 ( $P < 0.05$ ),Nkx2-5 水平与新生儿体重、胎盘重量显著呈正相关 ( $P < 0.05$ )。**结论** 妊高症患者胎盘组织中 MiR-26b 表达上调、Nkx2-5 表达下调,且与病情严重程度相关,暗示 MiR-26b、Nkx2-5 可作为妊高症的独立诊断因子。

**关键词** 妊高症 MiR-26b Nkx2-5 胎盘

**中图分类号** R714.246

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.01.023

**Expression Level and Clinical Significance of Placenta MiR-26b and Nkx2-5 in Patients with Pregnancy-Induced Hypertension.** Wei Na, Li Jiangli, Song Yanan. Department of Obstetrics, Pingdingshan First People's Hospital, Pingdingshan, Henan 467000, China

**Abstract** **Objective** To explore the expression level and clinical significance of placenta microRNA-26b (MiR-26b) and Nkx2-5 in patients with pregnancy-induced hypertension. **Methods** Sixty cases of pregnancy-induced hypertension patients from March 2016 to October 2017 treated in author's hospital (including twenty cases of gestational hypertension, twenty cases of mild preeclampsia and twenty cases of severe preeclampsia) were selected as the experimental group, and twenty healthy pregnant women were selected as control group at the same time. Real time quantitative PCR (qRT-PCR) technique was used to detect the placental tissue MiR-26b level; Western blot technique was used to detect the placental tissue Nkx2-5 level. **Results** The neonatal weight and placental weigh in mild preeclampsia group and severe preeclampsia group were significantly lower than those in healthy control group ( $P < 0.05$ ). The qRT-PCR results showed that placental tissue MiR-26b levels in gestational hypertension group, mild preeclampsia group and severe preeclampsia group were significantly higher than the healthy control group ( $P < 0.05$ ), and with the aggravation of the disease, the level gradually increased ( $P < 0.05$ ). The Western blot results showed that gestational hypertension group, mild preeclampsia and severe preeclampsia group placental tissue Nkx2-5 levels were significantly lower than the healthy control group ( $P < 0.05$ ), and with the aggravation of the disease, the level of MiR-26b decreased gradually ( $P < 0.05$ ). There was a negative correlation between the MiR-26b level and the Nkx2-5 level in placental tissue of PIH ( $P < 0.05$ ). The placenta tissue MiR-26b level was negatively correlated with neonatal weight and placental weight ( $P < 0.05$ ), and the Nkx2-5 level was positively correlated with neonatal weight and placental weight ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression of MiR-26b is up-regulated and the expression of Nkx2-5 is down-regulated in placenta of PIH patients, which are related to the severity of the disease. It suggests that MiR-26b and Nkx2-5 can be used as independent diagnostic factors for pregnancy-induced hypertension.

**Key words** Pregnancy-induced hypertension; MiR-26b; Nkx2-5; Placenta

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(201503145)

作者单位:467000 平顶山市第一人民医院产科

通讯作者:魏娜,电子信箱:weina19758@126.com

妊娠高血压疾病 (pregnancy-induced hypertension, PIH) 简称妊高症,为女性妊娠期特有的疾病,病因尚不明确,为全球性产科难题。中国妊高症的发生

率为 9.4%, 为导致孕产妇、围生儿发病甚至死亡的主要原因之一<sup>[1,2]</sup>。目前尚缺乏特异、敏感的生物标志物对妊高症进行尽快诊断。microRNAs (miRNAs) 是一类内源性的非编码小分子 RNA, 通过调控靶 mRNA 降解与翻译抑制从而使靶基因表达下调, 且 miRNAs 表达具有组织、器官特异性<sup>[3]</sup>。虽然妊高症的发病机制尚未研究清楚, 但研究者认识到胎盘可能是引发妊高症的主要诱因, 因为随着胎盘排出体外, 妊高症症状逐渐消失。近年来研究表明, 在妊高症孕妇的胎盘中大量 miRNAs 表达异常<sup>[4,5]</sup>。Nkx2-5 是最早发现的与先天性心脏病相关的基因, 但其在妊高症中的作用还未被研究<sup>[6]</sup>。故本研究通过探究 MiR-26b、Nkx2-5 在妊高症患者胎盘中的表达水平及临床意义, 以期对妊高症的临床诊断提供一定的参考价值。

### 资料与方法

1. 临床资料: 选择 2016 年 3 月~2017 年 10 月于笔者医院妇产科接受治疗的 60 例妊高症患者为实验组, 其中包括 20 例妊娠期高血压患者、20 例轻度子痫前期患者和 20 例重度子痫前期患者, 患者年龄 21~34 岁, 平均年龄  $28.08 \pm 4.52$  岁, 平均孕周  $37.84 \pm 3.48$  周, 诊断标准参照谢幸主编的《妇产科学》(第 8 版)<sup>[7]</sup>。另选择同期住院的 20 例健康孕妇作为对照组, 年龄 23~32 岁, 平均年龄  $27.96 \pm 2.74$  岁, 平均孕周  $38.78 \pm 3.66$  周。所选病例均为单胎初产妇, 无原发性心脏、肝脏、肾脏疾病史, 无其他妊娠并发症及合并症。各组产妇间年龄、孕周等比较, 差异无统

计学意义 ( $P < 0.05$ )。

2. 主要试剂: MirVana™ miRNA 提取试剂盒购自美国 Ambion 公司; Taqman microRNA 反转录试剂盒、Taqman Universal PCR Master Mix 及 MiR-26b、U6 引物购自美国 Applied Biosystems 公司; 组织蛋白提取试剂盒购自南京凯基生物科技发展有限公司; 小鼠抗人 Nkx2-5 单克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司; 异硫氰酸荧光素 (fluorescein isothiocyanate, FITC) 标记山羊抗小鼠 IgG 购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

3. 标本收集: 所有孕妇在胎盘娩出后, 留取胎盘中部的新鲜组织, 注意避开钙化、坏死区, 分成 2 份, 于液氮中冻存待用。

4. qRT-PCR 检测胎盘组织 MiR-26b 水平: 取出液氮冻存的胎盘组织, 采用 MirVana™ miRNA 提取试剂盒提取 miRNA, 操作步骤详见说明书。用微量紫外分光光度计检测其纯度及浓度后, 取 2 μg RNA, 采用 Taqman microRNA 反转录试剂盒合成 cDNA。采用 Taqman Universal PCR Master Mix 检测 MiR-26b 表达, 20 μl 体系配制如下: Taqman Master Mix 10 μl、Taqman miRNA assay Mix 1 μl、cDNA 1.5 μl、ddH<sub>2</sub>O 7.5 μl。混匀后置于实时荧光定量 PCR 仪 (美国 Beckman Couhe 公司) 上进行扩增, 反应条件: 50℃ 2min; 95℃ 10min; 95℃ 15s, 60℃ 1min, 进行 40 个循环。选取 U6 为内参, 进行 3 次生物学重复。采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法分析 qRT-PCR 结果,  $\Delta CT = (CT_{\text{MiR-26b}} - CT_{\text{U6}}) \pm SD$ ;  $\Delta\Delta CT = (\Delta CT_{\text{MiR-26b}} - \Delta CT_{\text{U6}}) \pm SD$ 。MiR-26b 与 U6 引物序列详见表 1。

表 1 MiR-26b 与 U6 引物序列

| 基因      | 上游引物 (5'→3')            | 下游引物 (5'→3')           |
|---------|-------------------------|------------------------|
| MiR-26b | CGCCGCTTCAAGTAATTCAGGAT | GTGCAGGCTCCGAGGTGTCTCA |
| U6      | CTGCTTCGGCAGCAC         | AACGCTTCACGAATTTCCT    |

5. Western blot 法检测胎盘组织 Nkx2-5 水平: 取出液氮冻存的胎盘组织, 充分研磨, 用组织蛋白提取试剂常规提取蛋白。取适量蛋白样品, BCA 法定量后调节浓度; 将蛋白样品与 2 × SDS 缓冲液等体积混合, 加热变性; SDS-PAGE 电泳分离蛋白; 将蛋白质转印至硝酸纤维素膜; 将膜清洗后浸没于 5% 牛血清蛋白溶液中, 室温封闭 1h; 将膜清洗后浸没于一抗稀释液 (小鼠抗人 Nkx2-5 一抗溶液按 1:100 比例稀释) 中, 4℃ 孵育过夜; 次晨将膜清洗后浸没于二抗稀释液 (FITC 标记山羊抗小鼠 IgG 按

1:1000 比例稀释) 中, 室温孵育 2 h; 将膜清洗后浸没于新配制的显色液中显色, 待出现清晰的条带时停止。选取 β-actin 为内参蛋白。采用 GIS-2020 数码图像分析系统扫描并分析蛋白杂交条带。

6. 统计学方法: 本研究利用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较行 *t* 检验; 计数资料用百分比 (%) 描述, 采用  $\chi^2$  检验; 用 *Pearson* 进行相关性分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组病例间的一般临床资料比较:轻度子痫前期组和重度子痫前期组的新生儿体重及胎盘重量较

健康对照组均显著降低( $P < 0.05$ ),妊娠期高血压组的新生儿体重及胎盘重量与健康对照组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),结果见表 2。

表 2 各组病例间的一般临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | <i>n</i> | 年龄(岁)        | 孕龄(周)        | 新生儿体重(g)           | 胎盘重量(g)          |
|---------|----------|--------------|--------------|--------------------|------------------|
| 健康对照组   | 20       | 27.96 ± 2.74 | 38.78 ± 3.66 | 3371.38 ± 258.24   | 728.53 ± 68.02   |
| 妊娠期高血压组 | 20       | 28.26 ± 5.16 | 38.41 ± 3.48 | 3398.41 ± 273.27   | 709.52 ± 78.51   |
| 轻度子痫前期组 | 20       | 27.85 ± 4.27 | 37.98 ± 3.76 | 3021.02 ± 296.28 * | 665.98 ± 50.23 * |
| 重度子痫前期组 | 20       | 27.64 ± 6.48 | 37.65 ± 4.08 | 2790.78 ± 384.37 * | 615.31 ± 79.61 * |

与健康对照组比较, \*  $P < 0.05$

2. 各组胎盘组织中 MiR - 26b 表达水平:qRT - PCR 结果显示,妊娠期高血压组、轻度子痫前期组和重度子痫前期组胎盘组织中 MiR - 26b 的表达水平较健康对照组均显著升高( $P < 0.05$ ),且随着病情的加重,MiR - 26b 的表达水平逐渐上升( $P < 0.05$ ),结果见表 3。

表 3 各组胎盘组织中 MiR - 26b 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | <i>n</i> | MiR - 26b     |
|---------|----------|---------------|
| 健康对照组   | 20       | 1.02 ± 0.12   |
| 妊娠期高血压组 | 20       | 1.24 ± 0.18 * |
| 轻度子痫前期组 | 20       | 1.58 ± 0.28 * |
| 重度子痫前期组 | 20       | 1.86 ± 0.35 * |

与健康对照组比较, \*  $P < 0.05$

3. 各组胎盘组织中 Nkx2 - 5 表达水平:Western blot 法检测结果显示,妊娠期高血压组、轻度子痫前期组和重度子痫前期组胎盘组织中 Nkx2 - 5 的蛋白表达水平较健康对照组均显著降低( $P < 0.05$ ),且随着病情的加重,MiR - 26b 的蛋白表达水平逐渐降低( $P < 0.05$ ),结果见图 1、表 4。

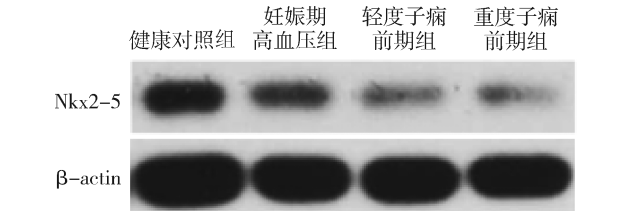


图 1 各组胎盘组织中 Nkx2 - 5 的 Western blot 检测结果

表 4 各组胎盘组织中 Nkx2 - 5 蛋白相对表达灰度值 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | <i>n</i> | Nkx2 - 5        |
|---------|----------|-----------------|
| 健康对照组   | 20       | 0.461 ± 0.072   |
| 妊娠期高血压组 | 20       | 0.314 ± 0.056 * |
| 轻度子痫前期组 | 20       | 0.248 ± 0.042 * |
| 重度子痫前期组 | 20       | 0.216 ± 0.035 * |

与健康对照组比较, \*  $P < 0.05$

4. 妊高症患者胎盘组织 MiR - 26b、Nkx2 - 5 表达水平的相关性:胎盘组织中 MiR - 26b 表达水平与 Nkx2 - 5 蛋白表达水平显著呈负相关( $P < 0.05$ ),结果见图 2。

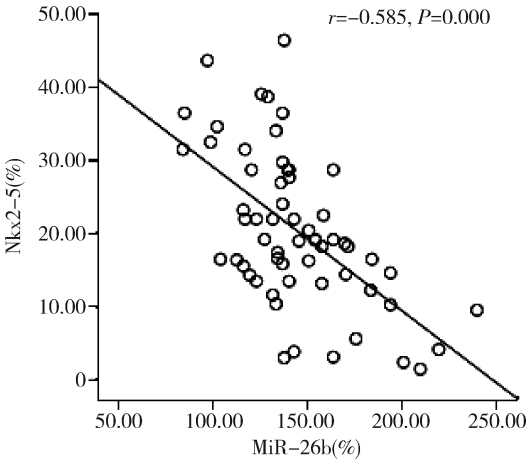


图 2 妊高症患者胎盘组织中 MiR - 26b、Nkx2 - 5 表达水平的相关性

5. 妊高症患者胎盘组织 MiR - 26b、Nkx2 - 5 水平与新生儿体重、胎盘重量的相关性:妊高症患者胎盘组织 MiR - 26b 水平与新生儿体重、胎盘重量显著呈负相关( $P < 0.05$ ),Nkx2 - 5 水平与新生儿体重、胎盘重量显著呈正相关( $P < 0.05$ ),结果见表 5。

表 5 妊高症患者胎盘组织 MiR - 26b、Nkx2 - 5 水平与新生儿体重、胎盘重量的相关系数

| 项目        | 新生儿体重    | 胎盘重量     |
|-----------|----------|----------|
| MiR - 26b | -0.326 * | -0.479 * |
| Nkx2 - 5  | 0.433 *  | 0.508 *  |

\*  $P < 0.05$

讨 论

妊高症是妊娠时出现的常见疾病,以大量血管收

缩、子宫胎盘灌注不足为主要特征<sup>[8]</sup>。WHO 数据显示,妊高症的发生率为 6% ~ 10%<sup>[9]</sup>。妊娠高血压疾病的临床特征很多,包括蛋白尿性高血压(子痫前期)、非蛋白尿性高血压、叠加子痫前期的慢性高血压和不叠加子痫前期的慢性高血压。蛋白尿性高血压若治疗不及时,将会发展成极为严重的子痫,最后可造成患者流产,甚至导致产妇、围生儿死亡,或者遗传给胎儿,导致胎儿患有先天性高血压<sup>[10-12]</sup>。目前妊高症尚未有特异、高效的治疗方法,若能对妊高症的迹象及早检出,可避免绝大部分母体、胎儿并发症的发生。

miRNAs 是广泛存在于机体内长度为 21 ~ 23nt 的小 RNA,参与调控细胞生长、增殖、分化、凋亡、应激等各种生命活动,显示 miRNAs 可能具有多样化的生理功能。在不一样的组织、器官及发育阶段,miRNAs 表达存在大量差异,而且体内存在特定的小分子颗粒能保护 miRNAs 避免与 RNA 酶接触而被分解掉,故而在血浆和组织中的 miRNAs 可很稳定地存在<sup>[13-15]</sup>。研究发现,miRNAs 可能与肿瘤的发生、发展过程密切相关,miRNAs 表达异常可造成其靶基因表达也异常,从而对肿瘤的发生、发展产生重大影响<sup>[16]</sup>。有研究发现,胎盘组织中有一些 miRNAs 大量表达,而在孕妇体内胎盘组织以“伪肿瘤”的状态存在,暗示胎盘 miRNAs 很有可能参与调控胎儿的生长发育,如缺氧时胎盘中 MiR - 210 含量急剧上升,结果造成胎盘线粒体功能异常<sup>[17,18]</sup>。胎盘中 MiR - 20a 高表达可对 FOXA1 表达产生抑制,进而对细胞的增殖、侵袭能力造成影响。近期有研究发现,子痫前期胎盘中 MiR - 26a 显著升高,其可能通过靶向 Smad1 调节滋养层细胞系的增殖<sup>[19]</sup>。本研究发现,妊高症患者胎盘组织中 MiR - 26b 的表达水平较健康对照组均显著升高,且随着病情的加重,MiR - 26b 的表达水平逐渐上升,且与新生儿体重、胎盘重量呈负相关,这些结果表明妊高症患者胎盘组织 MiR - 26b 表达显著上调,且与病情有关,MiR - 26b 有望成为妊高症的临床诊断因子。

妊娠中晚期出现的妊高症若未得到有效诊断与治疗可造成胎儿致死或不良妊娠后果,导致这种结局的主要原因是胎儿心功能不良<sup>[20,21]</sup>。Nkx2 - 5 是影响心脏发育过程最重要的转录因子之一,Nkx2 - 5 基因发生突变,可造成其蛋白产物转录活性降低,进而影响下游基因的表达,导致心脏发育畸形,结果造成先天性心脏病的发生<sup>[22]</sup>。心脏发育成熟后,Nkx2 - 5

表达区域有限,仅在心脏房室肌细胞表达,但对心脏活动的正常进行至关重要;心脏发育过程中 Nkx2 - 5 表达异常易引发先天性心脏病,也可能对成年后心脏的正常功能造成影响,暗示 Nkx2 - 5 在妊高症患者胎盘中的表达也可能出现了异常。本研究发现,妊高症患者胎盘组织中 Nkx2 - 5 的蛋白表达水平较健康对照组均显著降低,且随着病情的加重,MiR - 26b 水平不断降低,且胎盘组织中 MiR - 26b 水平与 Nkx2 - 5 水平呈负相关,与新生儿体重、胎盘重量呈正相关,这些结果显示妊高症患者胎盘中 Nkx2 - 5 表达显著下调,且与疾病严重程度有关,可能对胎儿的正常生长发育造成了影响,说明 Nkx2 - 5 可对妊高症的临床诊断提供参考。

综上所述,本研究发现妊高症患者胎盘中 MiR - 26b 表达显著上调、Nkx2 - 5 表达显著下调,它们的表达水平呈负相关,且与疾病严重程度有关,在重度子痫前期中表达变化最大,说明 MiR - 26b、Nkx2 - 5 参与了妊高症的发生、发展过程,这对妊高症的临床诊断提供有价值的参考。然而,妊高症发生、发展的相关因素很多,相关机制复杂,MiR - 26b、Nkx2 - 5 能否作为妊高症的诊断因子,还需扩大样本量、延长追踪时间进一步研究。

#### 参考文献

- 林开颜,林浩铨,蔡琰璇,等.新生儿出生结局与孕母妊娠高血压疾病的关系[J].广东医学,2015,36(5):761-762
- 翁海霞.妊娠高血压疾病的相关因素临床分析[J].中国医药导报,2016,13(30):107-110
- 徐霞,吴炜,李静,等.循环微小 RNA 与妊娠的研究进展[J].中国优生与遗传杂志,2014,22(8):9-11
- 杨龙江,牡丹,傅强,等.子痫前期相关循环 microRNAs 的研究进展[J].分子影像学杂志,2016,39(1):47-50
- Mei Z, Huang B, Mo Y, et al. An exploratory study into the role of miR - 204 - 5p in pregnancy - induced hypertension[J]. Exp Therapeut Med, 2017, 13(5):1711-1718
- 尹成果,刘学刚. NKX2.5 基因在先天性心脏病中的研究进展[J].蚌埠医学院学报,2015,40(11):1608-1611
- 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:64-70
- 任小平,翟艳,何宁.妊娠高血压疾病降压药物应用现状分析[J].海峡药学,2015,27(10):98-100
- World Health Organisation. WHO recommendations for prevention and treatment of pre - eclampsia and eclampsia[J]. Clin Endocrinol, 2011, 53(2):260-261
- 陈俊宏,姚勤,李光群.重度妊娠高血压疾病终止妊娠时机及方式对母婴预后及并发症的影响[J].实用临床医药杂志,2015,19(9):170-172

(下转第 173 页)

|     |                 |     |                     |
|-----|-----------------|-----|---------------------|
| 叶 路 | 武警后勤学院          | 张望德 | 首都医科大学附属北京朝阳医院      |
| 叶天民 | 香港大学深圳医院        | 张文元 | 浙江省医学科学院            |
| 叶卫江 | 浙江省中医院          | 张晓阳 | 北京协和医院              |
| 叶贤伟 | 贵州省人民医院         | 张亚飞 | 武汉大学中南医院            |
| 殷 峻 | 上海交通大学附属第六人民医院  | 张亚群 | 北京医院                |
| 应乐安 | 海军军医大学附属公立医院    | 张园海 | 温州医科大学育英儿童医院        |
| 游斌权 | 上海交通大学医学院苏州九龙医院 | 赵 军 | 中国人民解放军战略支援部队特色医学中心 |
| 于秀文 | 齐齐哈尔医学院         | 赵瑞芹 | 中国医学科学院医学信息研究所      |
| 于振国 | 南方科技大学医院        | 赵炜疆 | 汕头大学医学院             |
| 俞楠泽 | 北京协和医院          | 赵雅萍 | 温州医科大学附属第二医院        |
| 俞文华 | 杭州市第一人民医院       | 赵振华 | 绍兴市人民医院             |
| 郁 琦 | 北京协和医院          | 赵自刚 | 河北北方学院              |
| 袁力勇 | 宁波市第六医院         | 郑立红 | 齐齐哈尔医学院             |
| 詹其林 | 上海市第六人民医院金山分院   | 郑明华 | 温州医科大学附属第一医院        |
| 张 波 | 北京协和医院          | 郑晓群 | 温州医科大学附属第二医院        |
| 张 程 | 贵州省人民医院         | 郑亚民 | 首都医科大学宣武医院          |
| 张定国 | 南京医科大学第一附属医院    | 周 华 | 北京大学第三医院            |
| 张栋武 | 广东医科大学附属佛山高明医院  | 周惠琼 | 中国人民解放军总医院第四医学中心    |
| 张国华 | 中国医学科学院肿瘤医院     | 周新建 | 北京中医药大学东方医院         |
| 张 圃 | 空军军医大学          | 邹春鹏 | 温州医科大学附属第二医院        |
| 张 松 | 上海交通大学医学院附属新华医院 | 邹敏书 | 中国人民解放军中部战区总医院      |
| 张 涛 | 新疆医科大学第二附属医院    | 左志贵 | 温州医科大学附属第一医院        |

(上接第 102 页)

- 11 王克涛. 硫酸镁联合硝苯地平治疗妊娠高血压综合征的临床效果[J]. 中国医药导报, 2016, 13(33):95-98
- 12 刘晓艳. 妊娠高血压患者应用综合护理干预进行产后护理的效果评价[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(4):174-175
- 13 Wang L, Song G, Liu M, *et al.* MicroRNA-375 overexpression influences P19 cell proliferation, apoptosis and differentiation through the Notch signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(1):47-55
- 14 Jinhyuk B, Hoe-Su J, Soo KJ, *et al.* PGC-Enriched miRNAs control germ cell development[J]. *Mol Cells*, 2015, 38(10):895-903
- 15 Morgado AL, Xavier JM, Dionísio PA, *et al.* MicroRNA-34a modulates neural stem cell differentiation by regulating expression of synaptic and autophagic proteins[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(3):1168-1183
- 16 解修峰, 史志周. 肿瘤及其微环境源性外泌体 miRNAs 在致癌机制、肿瘤诊断和治疗中的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(9):1326-1330
- 17 Muralimanoharan S, Guo C, Myatt L, *et al.* Sexual dimorphism in

- miR-210 expression and mitochondrial dysfunction in the placenta with maternal obesity[J]. *Int J Obes*, 2015, 39(8):1274-1281
- 18 Wang Y, Zhang Y, Wang H, *et al.* Aberrantly up-regulated miR-20a in pre-eclamptic placenta compromised the proliferative and invasive behaviors of trophoblast cells by targeting forkhead box protein A1.[J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(9):973-982
- 19 郝葡萄, 宋瑜, 王晓娟. MiR-26b 在子痫前期胎盘中差异表达的临床意义[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(3):218-220
- 20 李静, 荆春丽, 陈春梅. 产前超声检测胎儿静脉导管与肺静脉血流频谱在评价高危胎儿心功能及不良预后中的应用[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(9):961-964
- 21 余献增, 袁华. 超声心动图监测孕中晚期胎儿心室 Tei 指数变化及其与子痫前期的关系[J]. 中华全科医学, 2017, 15(1):128-131
- 22 许耘红, 何穗镔, 李丽青. 心脏发育相关基因 NKX2.5 和 GATA4 突变与先天性心脏病的相关性[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(22):2111-2113

(收稿日期:2018-03-31)  
(修回日期:2018-04-11)