

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.03.08

❖ 临床研究 ❖

孕早期血清 miR-125b、miR-124 检测在唐氏综合征产前筛查中的价值分析

曾芳¹, 何凤萍², 杨祥康²

(1. 惠州市第六人民医院检验科, 广东 惠州 516211; 2. 舟山市妇女儿童医院产前诊断实验室, 浙江 舟山 316000)

【摘要】目的: 目的: 分析孕早期血清 miR-125b、miR-124 检测在唐氏综合征(DS)产前筛查中的价值。**方法:** 选取70例孕早期(10~14周)接受二联血清学唐筛检查及胎儿颈项透明层(NT)检查至少一项结果提示DS胎儿高风险的孕妇。经羊水穿刺取羊水细胞培养和染色体核型分析,35例确诊为DS胎儿孕妇作为病例组;35名为正常妊娠孕妇作为对照组。对比两组孕妇的基线资料及孕早期血清 miR-125b、miR-124 相对表达量,并分析血清 miR-125b、miR-124 水平检测在DS辅助诊断中的价值。**结果:** 病例组中孕妇有害物质接触史、吸烟史及服用叶酸时间短于3个月比例高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。病例组孕妇的血清学筛查阳性率及血清 miR-124 相对表达量高于对照组孕妇,血清 miR-125b 表达量低于对照组孕妇($P < 0.05$)。两组孕妇胎儿NT筛查阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线分析结果显示,孕早期血清学筛查及血清 miR-125b、miR-124 水平诊断DS的ROC曲线下面积(AUC)均有统计学意义($P < 0.05$),其中以血清 miR-124a 水平的AUC最高,为0.906,在Cut-off值下灵敏度和特异度分别为0.657、0.971,而孕早期胎儿NT筛查诊断DS的AUC无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** DS胎儿母体在孕早期可出现血清 miR-125b 表达下调和血清 miR-124 表达上调,两种血清指标在筛查诊断DS中具有较高的特异度。

【关键词】 唐氏综合征; 产前筛查; 孕早期; 血清; miR-125b; miR-124

【中图分类号】 R175.5 **【文献标志码】** A

Analysis on values of serum miR-125b and miR-124 levels in early pregnancy in prenatal screening for Down syndrome

ZENG Fang¹, HE Feng-ping², YANG Xiang-kang²

(1. Department of Laboratory Medicine, Huizhou Sixth People's Hospital, Huizhou 516211, Guangdong; 2. Prenatal Diagnosis Laboratory, Zhoushan Women's and Children's Hospital, Zhoushan 316000, Zhejiang, China)

【Abstract】Objective: To analyze the values of serum microRNA (miR)-125b and miR-124 levels in early pregnancy in prenatal screening of Down syndrome (DS). **Methods:** 70 pregnant women were selected who underwent dual serological down screening and fetal nuchal translucency (NT) examination in the first trimester of pregnancy (10-14 weeks) and at least one result suggested high risk for DS fetuses. Amniotic fluid cell culture and chromosome karyotype analysis were performed, 35 pregnant women were diagnosed with DS as the case group and 35 cases were normal pregnant women as the control group. The baseline data and the relative expression of miR-125b and miR-124 in early pregnancy were observed and compared between the subjects in the two groups, and the values of serum miR-125b and miR-124 in the auxiliary diagnosis of DS was analyzed. **Results:** The proportions of pregnant women with a history of exposure to harmful substances, smoking history and taking folic acid for less than 3 months in the case group was higher than that in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The positive rate of serological screening and the relative expression of serum miR-124 in the case group were higher than those in the control group, and the serum miR-125b expression level was lower in the case group than that of the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the positive rate of fetal NT screening between the two groups ($P > 0.05$). The results of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the areas under the ROC curve (AUCROC) of serum miR-125b and miR-124 levels in early pregnancy were statistically significant ($P < 0.05$), among them, AUCROC of serum miR-124a level was the highest (0.906), and the sensitivity and specificity under cutoff value were 0.657 and 0.971, respectively. AUCROC of fetal NT screening of was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion:** The down-regulation of serum miR-125b expression and the up-regulation of serum miR-124 expres-

sion can be observed during the early pregnancy in the mothers of DS fetuses. These two markers have high specificity in the screening and diagnosis of DS.

【Key words】 Down syndrome; Prenatal screening; Early pregnancy; Serum; miR-125b; miR-124

唐氏综合征 (down syndrome, DS) 又称为 21 三体综合征, 主要表现为智力低下、特殊面容、生长发育障碍, 可伴发多系统疾病。据调查, 新生儿 DS 发病率为 $1/600 \sim 1/800$ ^[1]。我国每年约有 3 万例 DS 患儿出生, 其发病率位列各种出生缺陷的第三位^[2]。孕期针对胎儿 DS 进行筛查和诊断是降低 DS 患儿出生率, 提高优生优育水平的关键手段, 目前学术界公认的 DS 筛查方法为传统的血清学 DS 筛查及无创产前基因检测^[3], 其中血清学产前筛查由于具有安全、简便、高效的优势而被作为临床常规筛查手段。但在产前筛查中, 血清学 DS 筛查存在的孕早期检出率低等问题越来越受到关注, 据统计, 传统血清学 DS 筛查的检出率仍只能达到约 60%^[4]。因此, 近年来, 超声检测胎儿颈项透明层 (nuchal translucency, NT) 厚度、高通量测序技术检测母体外周血胎儿游离 DNA (cell-free fetal DNA, cffDNA) 等辅助手段被用于提高 DS 筛查的检出率, 但这些检测方法仍然无法代替传统的羊水细胞染色体核型分析^[5]。微小 RNA (microRNAs, miRNAs/miR) 是近年来学术界广泛关注的表观遗传学血清标志物。有研究^[6]结果显示 DS 的发生和发展与多种 miRNAs 的异常表达有关, 但 miRNAs 能否作为孕早期血清标志物用于辅助筛查诊断 DS 仍存在争议。基于此, 本研究选取了 70 例经传统血清学筛查或胎儿 NT 检测提示 DS 高风险的孕妇作为研究对象, 分析孕早期血清 miR-125b、miR-124 水平在 DS 产前筛查中的价值。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月至 2019 年 1 月在舟山市妇女儿童医院接受孕早期 (10 ~ 14 周) 二联血清学唐筛检查及胎儿颈项透明层 (NT) 检查, 至少一项结果提示 DS 胎儿高风险的 70 例孕妇, 经羊水穿刺取羊水细胞培养和染色体核型分析, 35 例确诊为 DS 胎儿孕妇作为病例组, 35 名为正常妊娠孕妇作为对照组。两组孕妇均签署知情同意书自愿参与本研究, 研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。病例组孕妇经本人和家属同意后终止妊娠。排除标准: 双胎或多胎妊娠孕妇; 通过辅助生殖手段受孕者; 具有 DS 家族遗传史或既往 DS 患儿分娩史的孕妇; 合并恶性肿瘤、重度高血压、糖尿病及慢性心脑血管病的孕妇。

1.2 观察指标和检测方法

1.2.1 基线资料 通过查阅病历及生育手册收集两组孕妇的年龄、孕周、孕次、产次、体质指数 (body mass index, BMI)、有害物质接受史、吸烟史、服用叶酸时间短于 3 个月比例等基线资料。

1.2.2 血清学筛查 孕早期留取受检孕妇空腹外周血 3 mL, 离心后取血清置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存, 72 h 内送实验室检测。采用 ACCESS2 型化学发光免疫分析仪 (美国 Beckman Coulter 公司) 对血清妊娠相关血浆蛋白 A、人绒毛膜促性腺激素水平进行检测。采用 Muldeale 软件根据血清学指标检测结果及孕妇的年龄、体重、孕周、孕产史等变量计算 DS 风险值, 当风险值 $\geq 1:270$ 时判定为高风险, 记为血清学筛查阳性。

1.2.3 胎儿 NT 筛查 采用 iU22B 多普勒超声仪 (美国 Philips 公司) 对胎儿 NT 厚度进行检测, 超声探头频率设定为 2.0 ~ 5.0 MHz, 检查时将胎儿的头部和上胸部的超声图像放大, 于胎儿颈部皮肤高回声带深部寻找 NT, 其在超声图像显示为低回声和无回声, 于 NT 最宽处对其与皮肤的垂直光带距离进行测量。每例胎儿均重复检测 3 次, 取其中最大值作为测量值, 当 $\text{NT} > 2.5\text{ mm}$ 时判定为 DS 高风险, 记为 NT 筛查阳性。

1.2.4 血清 miR-125b、miR-124 相对表达量 孕早期留取受检孕妇空腹外周血 2 mL, 离心后取血清置于 $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ 待测。采用 Trizol reagent RNA 提取试剂盒 (美国 Invitrogen 公司) 对血清样本总 RNA 进行提取, 采用 7500 型荧光定量聚合酶链式反应 (PCR) 仪 (美国 ABI 公司) 应用实时聚合酶链式反应 (RT-PCR) 法对血清 miR-125b、miR-124 相对表达量进行检测, 以 U6 为内参, RNA 催化合成采用 cDNA: PrimerScriptTM RT 试剂盒, RNA 扩增采用 SYBR Premix Ex TaqTM qRT-PCR 试剂盒, 待测 RNA 和内参的 PCR 扩增引物序列见表 1, 反应体系为 SYBR Premix Ex TaqTM II ($2 \times$) $5\text{ }\mu\text{L}$ 、PCR Forward Primer $0.4\text{ }\mu\text{L}$ 、Uni-miR qPCR Primer $0.4\text{ }\mu\text{L}$ 、ROX Reference Dye II $0.2\text{ }\mu\text{L}$ 、cDNA 模板 $1\text{ }\mu\text{L}$ 、 dH_2O $3\text{ }\mu\text{L}$, 共 $10\text{ }\mu\text{L}$ 。反应条件为: $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 5 min, $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 s, $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 5 s, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 40 s, 溶解曲线绘制: $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 15 s, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 60 s, $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ 15 s, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 15 s, 共反应 40 个循环。采用溶解曲线和琼脂糖凝胶电泳对扩增产物进行分析, 采用 Opticon Monitor 软件计算循环阈值 (Ct), 采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算待测 RNA 的相对表达量, 计算公式

为: $\Delta Ct = Ct_{\text{目标基因}} - Ct_{\text{内参基因}}$, $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{\text{检测样品}} - \Delta Ct_{\text{基准样品}}$ 。

表1 miR-125b、miR-124 及内参的 PCR 扩增引物

| 基因 | 引物序列(5'-3') |
|----------|-------------------------|
| miR-125b | UCCCGAGAGACCCUAACUUGUGA |
| miR-124 | TAAGGCACGGGTGAATGCC |
| U6 | TTCGTGAAGCGTTCATATTTT |

1.3 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。连续、正态的计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 形式,两组之间比较采用独立样本 t 检验,计数资料采用 $[n(\%)]$ 的形式表示,率或构成比的比较采用 χ^2 检,血清学筛查、胎儿 NT 检查及血清 miR-125b、miR-124a 相对表达量诊断 DS 的价值比较采用受试者工作特征(ROC)曲线,以 ROC 曲线下面积(AUCROC)作为评价依据,取 Youden 指数最大时为最佳筛选界值(Cut-off 值),并计算 Cut-off 值下的灵敏度和特异度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇基线资料的比较

两组孕妇年龄、孕周、孕次、产次、BMI 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),病例组孕妇有害物质接触史、吸烟史及服用叶酸时间短于 3 个月比例高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组孕妇血清学和胎儿 NT 筛查结果及血清 miR-125b、miR-124 相对表达量的比较

病例组孕妇的血清学筛查阳性率及血清 miR-124 相对表达量高于对照组孕妇,血清 miR-125b 表达量低于对照组孕妇,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组孕妇胎儿 NT 筛查阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表2 两组孕妇基线资料的比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

| 指标 | 病例组(n=35) | 对照组(n=35) | t/χ^2 值 | P 值 |
|-------------------------|--------------|--------------|--------------|-------|
| 年龄(岁) | 29.05 ± 4.26 | 28.76 ± 4.53 | 0.276 | 0.725 |
| 孕周(周) | 11.95 ± 1.06 | 12.04 ± 1.12 | -0.345 | 0.653 |
| 孕次(次) | 2.15 ± 0.77 | 2.13 ± 0.75 | 0.110 | 0.875 |
| 产次(次) | 1.12 ± 0.23 | 1.10 ± 0.23 | 0.364 | 0.638 |
| BMI(kg/m ²) | 22.92 ± 2.58 | 22.76 ± 2.77 | 0.250 | 0.752 |
| 有害物质接触史 | 11(31.43) | 2(5.71) | 7.652 | 0.006 |
| 吸烟史 | 15(42.86) | 4(11.43) | 8.741 | 0.003 |
| 服用叶酸时间短于3个月 | 22(62.86) | 10(28.57) | 8.289 | 0.004 |

表3 两组孕妇血清学和胎儿 NT 筛查结果及血清 miR-125b、miR-124 相对表达量的比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

| 指标 | 病例组(n=35) | 对照组(n=35) | t/χ^2 值 | P 值 |
|------------|-------------|-------------|--------------|--------|
| 血清学筛查阳性 | 26(74.29) | 14(40.00) | 8.400 | 0.004 |
| 胎儿 NT 筛查阳性 | 25(71.43) | 21(60.00) | 1.104 | 0.314 |
| miR-125b | 0.77 ± 0.11 | 0.99 ± 0.14 | -7.197 | <0.001 |
| miR-124 | 3.53 ± 0.80 | 2.14 ± 0.64 | 8.095 | <0.001 |

2.3 血清学筛查、胎儿 NT 检测及血清 miR-125b、miR-124 水平在 DS 诊断中的价值分析

ROC 曲线分析结果显示,孕早期血清学筛查及血清 miR-125b、miR-124 水平诊断 DS 的 AUC 均有统计学意义($P < 0.05$),其中以血清 miR-124a 水平的 AUC 最高,为 0.906,在 Cut-off 值下灵敏度和特异度分别为 0.657、0.971,而孕早期胎儿 NT 检测诊断 DS 的 AUC 无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4、图 1。

表4 孕早期血清学筛查、胎儿 NT 检测及血清 miR-125b、miR-124 水平检测诊断 DS 的 ROC 曲线分析

| 检测指标 | AUC | 标准误 | P 值 | 95% CI | Cut-off 值 | 灵敏度 | 特异度 |
|----------|-------|-------|--------|---------------|-----------|-------|-------|
| 血清学筛查 | 0.671 | 0.065 | 0.014 | 0.543 ~ 0.799 | - | 0.743 | 0.600 |
| 胎儿 NT 检测 | 0.557 | 0.069 | 0.411 | 0.422 ~ 0.692 | - | - | - |
| miR-125b | 0.877 | 0.039 | <0.001 | 0.801 ~ 0.954 | 0.937 | 0.629 | 0.943 |
| miR-124 | 0.906 | 0.033 | <0.001 | 0.841 ~ 0.971 | 3.136 | 0.657 | 0.971 |

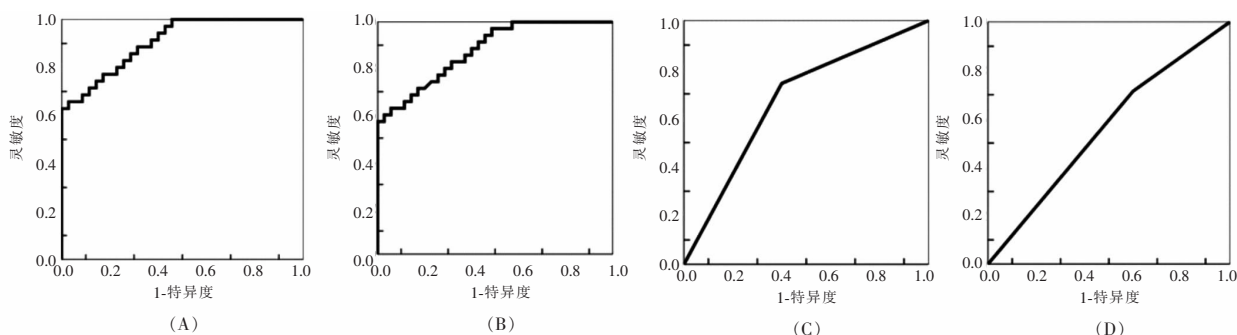


图1 孕早期血清学筛查、胎儿 NT 检测及血清 miR-125b、miR-124 水平诊断 DS 的 ROC 曲线

A.孕早期血清 miR-124 水平诊断 DS 的 ROC 曲线;B.孕早期血清 miR-125b 水平诊断 DS 的 ROC 曲线;C.孕早期血清学筛查诊断 DS 的 ROC 曲线;D.孕早期胎儿 NT 检测诊断 DS 的 ROC 曲线。

3 讨论

根据相关研究^[7]报道,血清学筛查在孕早期对 DS 的检出率相对较低,而在孕中期可达到超过 75%。有一些学者提出了采用孕早中期阶段性序贯血清学 DS 筛查来提高诊断灵敏度,减少漏筛病例^[8]。也有研究^[9]显示,虽然 DS 早中孕期联合血清筛查方案优于单独早孕期血清筛查方案,但其诊断效率的差异并无有统计学意义,而且对于开放性神经管缺陷等其它先天畸形的筛查效果不佳。因此,在近年来的研究中,学者们一般主张将血清学筛查与超声胎儿 NT 检测联合作为孕早期的 DS 筛查手段^[10],学术界普遍认为,这两种方法不能互相取代,联合应用可在一定程度上提升诊断的准确性^[11],故临床上也将这两种筛查方法之一提示高风险作为有创性诊断羊水穿刺的指征。本研究结果显示,正常孕妇在孕早期胎儿 NT 检测的阳性率与 DS 胎儿孕妇的差异并不具有统计学意义,假阴性率较高是导致该方法诊断 DS 效率较低的主要因素。分析其原因,可能是孕早期 DS 胎儿超声软指标表现比较多样,胎儿的超声表现一般以 NT 增厚、鼻骨发育不良、鼻骨缺如、颈后皮肤(NF)增厚为主,少数胎儿可伴有第 5 指中节指骨发育不良、股骨肱骨短、肾盂分离、心室点状强回声、草鞋足等遗传学超声特征,这些复杂的超声特征易造成临床误诊^[12];同时,相关研究^[13]结果显示,在未经强化培训和学习的情况下,不同超声科医师对胎儿 NT 的检测数据偏倚较大,其原因可能与测量时的胎儿体位及测量游标位置不稳定有关。因此,虽然血清学筛查和胎儿 NT 检测能够对 DS 筛查中发挥积极的作用,但对于辅助诊断 DS 的作用明显不足,特别是可导致不必要的有创检测及一定程度的假阳性率。

虽然 DS 的发病机制尚未完全阐明,但已形成了染色体配对重组异常、纺锤体组装检查点异常、端粒长度减少、黏连蛋白异常、卵母细胞镶嵌选择模型、维持 DNA 稳定性相关基因单核苷酸多态性等多种病理机制观点^[14]。基于这些观点,母血中游离 miRNAs 作为一种新的非侵入性表观遗传学早期标志物被引入 DS 产前诊断领域,其中,针对 miR-125b、miR-99a、let-7c、miR-155、miR-802 等 5 种人类 21 号染色体 21q21.1-21.3 位点转录 miRNAs 的研究最多,这 5 种 miRNAs 参与了 DS 的可变表型,但 DS 胎儿全基因组 miRNA 表达的变化尚待确定^[15]。miR-125b 是一种广受关注的 DS 标志物,具有调节 B 细胞反应的作用,在 DS 患者人群中,miR-125b 在其扁桃体记忆 B 细胞和浆细胞中的表达均出现

上调^[16];在 DS 胎儿的胎盘组织中,miR-125b 表达量也会出现上调,能够对胎盘发育相关基因发挥调控作用,从而参与 DS 的胎盘受损及相关妊娠病理过程^[17]。进一步的研究^[18]结果显示,DS 患者外周血 miR-125b 的高表达可能与其神经病理病变及先天性心脏病、白血病、低实体瘤等合并症的发生率有关。然而,针对 DS 胎儿及其母体孕期血清 miR-125b 水平的研究结果则与上述结果存着明显的分歧:例如,有研究^[19]报道称,孕妇中的细胞外 miR-125b 水平高于非孕妇,但其相对表达量在整倍体胎儿和 DS 胎儿之间无显著的差异;同一研究团队发表的报道^[20-21]甚至得出了完全相悖的研究结论。研究结果可见,DS 胎儿母体在孕早期出现了外周血 miR-125b 表达的下调,这种现象在先天性心脏病胎儿母体^[22]和子痫前期孕妇^[23]中也可观察到。相关基础研究^[24-26]也证实,较高的 miR-125b 水平可对心肌细胞、视网膜神经节细胞、成骨细胞的结构和功能发挥保护作用。本研究结果显示,DS 胎儿母体孕早期血清 miR-125b 相对表达量下降,对于诊断 DS 具有一定的辅助作用。因此,孕早期母体血清 miR-125b 表达下调可能是 DS 胎儿母体孕期的重要病理机制之一,可能参与了孕期 DS 胎儿的器官损害过程,其确切机制尚需要相关研究予以进一步讨论。

近年来关于 miR-124 与 DS 的研究并不多见,但 Choi 等^[27]研究提示,miR-124 在海马神经发育中发挥着关键的作用,DS 患者脑部关键区域中的 miR-124 表达异常可能促进了其认知缺陷的发生;其他研究^[28-30]还报道了 miR-124 的过表达可提升胎盘滋养层细胞的增殖与侵袭能力、抑制干细胞成骨分化能力、影响神经干细胞增殖和分化。因此,孕早期母体血清 miR-124 的过表达可能提示着胎儿 DS 病变的神经病理过程,从而反映 DS 发病风险。本研究结果显示,DS 胎儿母体孕早期血清 miR-124 相对表达量上升,血清 miR-125b、miR-124 水平诊断 DS 的特异度较高,可用于弥补血清学筛查和胎儿 NT 检测在 DS 筛查诊断中的特异性不足问题,这为采用孕期母体血清 miRNAs 检测方法筛查诊断 DS 提供了有益的临床思路。

综上,DS 胎儿母体在孕早期可出现血清 miR-125b 表达下调和血清 miR-124 表达上调,这两种标志物在筛查诊断 DS 中具有较高的特异度,临床医师可考虑将其与传统筛查方案进行联合应用,以提高孕早期 DS 筛查的准确性。

参考文献

[1] Gareau-Léonard A, Fillion A, Labine L, et al. Evolution of Down

- Syndrome Prenatal Screening Clinical Practices in Québec[J]. J Obstet Gynaecol Can,2020,42(4):439-445.
- [2] Luo W, He B, Han D, *et al.* A Retrospective Analysis Of Different Contingent Screening Models For Fetal Down Syndrome In South-western China[J]. Sci Rep,2020,10(1):9457.
- [3] 林蕾,杨秀芳,郑铠军. 微阵列比较基因组杂交技术在出生缺陷新生儿中的应用研究[J]. 川北医学院学报,2019,45(6):662-666.
- [4] Tu S, Rosenthal M, Wang D, *et al.* Performance of prenatal screening using maternal serum and ultrasound markers for Down syndrome in Chinese women: a systematic review and meta-analysis[J]. BJOG,2016,123(Suppl 3):12-22.
- [5] 潘敏,李东至,易翠兴,等. 5263例血清学唐氏综合征筛查高风险病例产前诊断核型结果分析[J]. 中华围产医学杂志,2016,19(7):540-542.
- [6] Brás A, Rodrigues AS, Gomes B, *et al.* Down syndrome and microRNAs[J]. Biomed Rep,2018,8(1):11-16.
- [7] 张彦春,刘凯波,张雯,等. 2017年—2018年北京市孕中期唐氏综合征血清学筛查现状分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2019,38(12):1430-1431,1440.
- [8] 唐斌,陈柯艺,钟志成,等. 孕早中期阶段性序贯唐氏综合征血清学筛查的效果分析[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版),2018,11(2):8-12.
- [9] 陈益明,褚雪莲,卢莎,等. 早孕期母血清 PAPP-A 联合孕中期二联产前筛查唐氏综合征和开放性神经管缺陷效率[J]. 中国公共卫生,2018,34(7):961-964.
- [10] 张素领,王晓峰,赵维丽,等. 3495例高龄孕妇唐氏综合征产前超声及血清学筛查的临床结果分析[J]. 中国妇幼保健,2015,30(36):6542-6544.
- [11] 朱继红,陈英红,文珂,等. 超声测量胎儿颈项透明层厚度与孕中期母体血清学检测筛查唐氏综合征[J]. 重庆医学,2015,44(17):2381-2383.
- [12] 杨苑香,曾敏,何倩云,等. 189例唐氏综合征产前超声表现的临床特征[J]. 现代妇产科进展,2018,27(3):182-185.
- [13] 田雨,王和. 唐氏综合征早期筛查中超声测量胎儿颈项透明层质量控制的探讨[J]. 实用妇产科杂志,2014,21(2):108-110.
- [14] 杜冰,杜宏,周斌,等. 6个线粒体 DNA SNP 的微测序技术检测及群体遗传学研究[J]. 川北医学院学报,2015,41(1):15-19.
- [15] Xu Y, Li W, Liu X, *et al.* Analysis of microRNA expression profile by small RNA sequencing in Down syndrome fetuses[J]. Int J Mol Med,2013,32(5):1115-1125.
- [16] Farroni C, Marasco E, Marcellini V, *et al.* Dysregulated miR-155 and miR-125b Are Related to Impaired B-cell Responses in Down Syndrome[J]. Front Immunol,2018,9:2683.
- [17] Svobodová I, Korabečnická M, Calda P, *et al.* Differentially expressed miRNAs in trisomy 21 placentas[J]. Prenat Diagn,2016,36(8):775-784.
- [18] Deng S, Zhang Y, Xu C, *et al.* MicroRNA-125b-2 overexpression represses ectodermal differentiation of mouse embryonic stem cells[J]. Int J Mol Med,2015,36(2):355-362.
- [19] Kotlabova K, Doucha J, Chudoba D, *et al.* Extracellular chromosome 21-derived microRNAs in euploid & aneuploid pregnancies[J]. Indian J Med Res,2013,138(6):935-943.
- [20] 李武县,陈红,罗婷婷,等. 唐氏综合征患儿外周血全基因组 miRNA 表达谱及染色体分布研究[J]. 重庆医科大学学报,2018,43(3):420-425.
- [21] 李武县,梁勤东,董晋豫,等. 唐氏综合征胎儿全基因组 miRNA 表达谱特征及其染色体分布[J]. 基础医学与临床,2013,33(8):935-940.
- [22] 顾卉,陈骊珠,薛佳,等. 先天性心脏病胎儿母体血清中的 microRNA 表达谱及其诊断意义[J]. 发育医学电子杂志,2019,7(1):32-37.
- [23] 甘露,刘西玲,王婷,等. 子痫前期患者血清及尿液中 miR-125a/b-5p 的表达及相关临床研究[J]. 现代检验医学杂志,2017,25(6):32-34,38.
- [24] 解小霞,孙晓静,苏文场,等. miR-125b 对人心肌细胞 HCM 的保护作用及机制[J]. 山东医药,2020,60(5):1-5.
- [25] 谭蓓蓓,郭婧澜,李友谊,等. miR-125b-5p 对过氧化氢诱导的视网膜神经节细胞损伤的影响及其机制研究[J]. 中国临床病理学杂志,2020,36(4):414-418.
- [26] 彭俊,刘英杰,宗阳,等. miR-125b 调控 Runx2/Osx 表达对骨髓间充质干细胞成骨机制的影响[J]. 东南国防医药,2019,25(2):124-129.
- [27] Choi C, Kim T, Chang KT, *et al.* DSCR1-mediated TET1 splicing regulates miR-124 expression to control adult hippocampal neurogenesis[J]. EMBO J,2019,38(14):e101293.
- [28] 周俏苗,汪洪林,黄海燕,等. miR-124-3p 靶向调控 MAPK 14 对子痫前期大鼠胎盘滋养层细胞增殖及侵袭的影响[J]. 中国比较医学杂志,2020,30(6):1-9.
- [29] 王献刚,冯保静. miR-124 靶向 OSX 对牙周膜干细胞成骨分化能力的调控作用[J]. 中华老年口腔医学杂志,2020,18(2):70-75.
- [30] 白威,张欣,苏鑫洪,等. 创伤性脑损伤激活 miR-124-3p/Notch 通路促进大鼠神经干细胞增殖和分化[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2020,36(1):49-55.

(收稿日期:2020-09-25

修回日期:2020-10-02)