

• 妇科专栏 •

# 重度子痫前期患者血清 miR-134-5p 和 Let-7a 表达水平及临床意义

刘志明, 谷孝月, 姚玲, 蒋天从\*

(河北省唐山市妇幼保健院, 唐山市出生缺陷筛查与诊断重点实验室, 河北唐山 063000)

**[摘要]** 目的 分析重度子痫前期(Severe preeclampsia, SPE)患者血清微小 RNA(microRNA, miR)-134-5p 和 Let-7a 表达水平及临床意义。方法 选取已确诊妊娠高血压孕妇 100 例为研究对象, 其中子痫前期(preeclampsia, PE)孕妇 40 例、SPE 孕妇 60 例。同期在本院孕检的正常妊娠女性 100 例为对照组。实时荧光定量 PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)法检测血清中 miR-134-5p、Let-7a 相对表达水平; Pearson 法进行相关性分析; 多因素 Logistic 回归分析 SPE 的影响因素。结果 对照组、PE 组、SPE 组血清中 miR-134-5p、Let-7a 水平比较, 差异有统计学意义( $F=288.012, 251.780, P<0.001$ ); 其中, PE 组、SPE 组血清中 miR-134-5p、Let-7a 水平均高于对照组( $P<0.05$ ), SPE 组血清中 miR-134-5p、Let-7a 水平均高于 PE 组( $P<0.05$ )。PE 组和 SPE 组收缩压、舒张压、尿蛋白、肌酐、乳酸脱氢酶、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)、白蛋白(albumin, ALB)水平、新生儿身长、新生儿体重比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$ )。PE 患者血清中 miR-134-5p 表达水平与新生儿身长呈负相关( $r=-0.608, P<0.05$ ), 与收缩压、尿蛋白、乳酸脱氢酶呈正相关( $r=0.613, 0.548, 0.635, 均P<0.05$ ); Let-7a 表达水平与新生儿身长呈负相关( $r=-0.587, P<0.05$ ), 与收缩压、尿蛋白、乳酸脱氢酶呈正相关( $r=0.624, 0.571, 0.478, 均P<0.05$ ), PE 患者血清 miR-134-5p、Let-7a 表达水平呈显著正相关( $r=0.623, P<0.001$ )。收缩压( $OR=1.527, 95\%CI: 1.042\sim 2.238$ )、尿蛋白( $OR=1.825, 95\%CI: 1.010\sim 3.299$ )、miR-134-5p( $OR=1.467, 95\%CI: 1.023\sim 2.104$ )、Let-7a( $OR=1.523, 95\%CI: 1.010\sim 2.299$ )均是 SPE 发生的危险因素( $P<0.05$ )。结论 SPE 孕妇血清 miR-134-5p、Let-7a 水平显著升高, miR-134-5p、Let-7a 与新生儿身长、收缩压、尿蛋白、乳酸脱氢酶具有相关性, 是 SPE 发生的影响因素。

**[关键词]** 子痫; miR-134-5p; Let-7a; 临床意义 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.06.014

**[中图分类号]** R714.245 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)06-0706-05

## The expression levels and clinical significance of serum miR-134-5p and Let-7a in patients with severe preeclampsia

LIU Zhi-ming, GU Xiao-yue, YAO Ling, JIANG Tian-cong\*

(Center of Prenatal Diagnosis of Genetic Disease, Tangshan Maternal and Child Health Care Hospital, Hebei Province, Tangshan 063000, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the expression levels and clinical significance of serum microRNA (miR)-134-5p and Let-7a in patients with severe preeclampsia (SPE). **Methods** In total, 100 pregnant women with gestational hypertension diagnosed were selected as the research subjects, including 40 pregnant women with preeclampsia (PE) and 60 pregnant women with SPE. Another 100 normal pregnant women who underwent pregnancy examination in our hospital during the same period served as the control group. The real-time quantitative PCR (qRT-PCR)

[收稿日期] 2023-05-30

[基金项目] 河北省医学科学研究课题计划(20231749); 河北省医学科学研究课题计划(20221770)

[作者简介] 刘志明(1989-), 女, 满族, 河北唐山人, 河北省唐山市妇幼保健院主管检验师, 医学硕士, 从事临床检验研究。

\* 通信作者。E-mail: jiangtiancong123@163.com

method was applied to detect the relative expression levels of serum miR-134-5p and Let-7a. Pearson method was applied for correlation analysis, and multivariate Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of SPE. **Results** There was a significant difference in the serum levels of miR-134-5p and Let-7a among the control group, PE group, and SPE group ( $F=288.012, 251.780, P<0.001$ ). Among them, the serum levels of miR-134-5p and Let-7a in the PE group and SPE group were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ), while the serum levels of miR-134-5p and Let-7a in the SPE group were higher than those in the PE group ( $P<0.05$ ). There were significant differences between the PE group and the SPE group with respect to systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure, urinary protein, creatinine, lactic dehydrogenase, blood urea nitrogen (BUN), mean platelet volume (MPV), albumin (ALB) levels, neonatal length, and neonatal body mass (all  $P<0.05$ ). The serum expression level of miR-134-5p in PE patients was negatively correlated with neonatal length ( $r=-0.608, P<0.05$ ), but positively correlated with SBP, urinary protein, and lactic dehydrogenase ( $r=0.613, 0.548, 0.635, \text{all } P<0.05$ ). The expression level of Let-7a was negatively correlated with neonatal length ( $r=-0.587, P<0.05$ ), and positively correlated with SBP, urinary protein, and lactic dehydrogenase ( $r=0.624, 0.571, 0.478, \text{all } P<0.05$ ). The serum expression levels of miR-134-5p and Let-7a in PE patients were significantly and positively correlated ( $r=0.623, P<0.001$ ). SBP (OR=1.527, 95%CI: 1.042-2.238), urinary protein (OR=1.825, 95%CI: 1.010-3.299), miR-134-5p (OR=1.467, 95%CI: 1.023-2.104), and Let-7a (OR=1.523, 95%CI: 1.010-2.299) were all risk factors for SPE ( $P<0.05$ ). **Conclusion**

The serum levels of miR-134-5p and Let-7a in pregnant women with SPE are remarkably elevated. MiR-134-5p and Let-7a are correlated with neonatal length, SBP, urinary protein, and lactic dehydrogenase, and are influencing factors for the occurrence of SPE.

[Key words] eclampsia; miR-134-5p; Let-7a; clinical significance

子痫前期 (preeclampsia, PE) 是妊娠期间特有的疾病, 表现为血压升高、伴有蛋白尿和其他器官损伤, 其病死率和发病率高, 重度子痫前期 (severe preeclampsia, SPE) 是 PE 较为严重的类型, 可累及心、脑、胎盘等全身多个器官, 严重威胁着孕产妇和围生儿的身体健康与生命安全<sup>[1-2]</sup>。目前, SPE 的发病机制尚未完全阐明, 因此探寻与 SPE 有关的生物标志物, 可为 SPE 的临床诊疗提供新的研究方向。微小 RNA (microRNA, miRNA) 在 PE 进展中发挥重要作用。与正常胎盘相比, 一系列 miRNA 在 PE 胎盘中差异表达, 研究强调了某些 miRNA 作为 SPE 特异性生物标志物的价值<sup>[3]</sup>。miR-134-5p 的异常表达与许多疾病有关, 研究<sup>[4-5]</sup>显示, miR-134-5p 在急性心肌梗死、妊娠期糖尿病中显著上调, 并可作为预测急性心肌梗死、妊娠期糖尿病发生的生物标志物。Xu 等<sup>[6]</sup> 研究显示, miR-134-5p 调节 Yes 相关蛋白 1 (Yes associated protein 1, YAP1) 影响 PE 滋养层细胞的凋亡、迁移和侵袭。miR-Let-7 家族的失调与 PE 有关, Let-7a 在 PE 患者胎盘组织中高表达, 与 SPE 的不良结局相关<sup>[7]</sup>。

基于以上研究背景, 本研究检测 miR-134-5p、Let-7a 在 PE 患者血清中的表达情况, 对二者与病理参数之间的关系进行探索。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 6 月—2022 年 6 月本院已确诊收治的妊娠高血压孕妇 100 例为研究对象, 其中 PE 孕妇 40 例、重度 PE 孕妇 60 例, 病情分类及诊断标准参考《妊娠期高血压疾病诊治指南 (2020)》中相关标准<sup>[8]</sup>。同期在本院孕检的正常妊娠女性 100 例为对照组。PE 组平均年龄 ( $28.35 \pm 4.26$ ) 岁, 孕前平均体重指数 (body mass index, BMI)  $23.15 \pm 2.46$ , 平均孕次 ( $1.56 \pm 0.37$ ) 次、平均产次 ( $1.18 \pm 0.35$ ) 次, 分娩孕周 ( $37.29 \pm 1.16$ ) 周, 对照组平均年龄 ( $28.41 \pm 4.19$ ) 岁, 孕前平均 BMI  $23.22 \pm 2.38$ , 平均孕次 ( $1.64 \pm 0.35$ ) 次、平均产次 ( $1.20 \pm 0.36$ ) 次, 分娩孕周 ( $37.59 \pm 1.07$ ) 周, 妊娠高血压组与对照组年龄 ( $t=0.100, P=0.920$ )、孕前 BMI ( $t=0.205, P=0.838$ )、孕次 ( $t=1.571, P=0.118$ )、产次 ( $t=0.398, P=0.691$ ) 等基本资料比

较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。纳入标准:①符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》中的诊断标准<sup>[8]</sup>;②无生殖系统疾病;③患者临床资料齐全;④单胎妊娠。排除标准:①患有精神类疾病;②合并高血糖等其他妊娠期并发症;③胎儿畸形。

本研究经医院伦理委员会批准(20220621)。所有患者及家属签署知情同意书。

**1.2 方法** 采集3组清晨空腹静脉血,离心后分离出上清,放置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱待测。Trizol(上海信帆生物科技有限公司,货号:SWFZ027)提取总RNA,使用Nanodrop2000分光光度计(上海在途生物科技有限公司,货号:1011U)检测所得RNA的浓度。所得RNA使用逆转录试剂盒(Invitrogen公司,货号:4368813)逆转录为cDNA。以U6为内参,每个模板设置3个重复。qRT-PCR反应体系:SYBR Green PCR Master Mix  $10\text{ }\mu\text{L}$ 、上游引物  $1\text{ }\mu\text{L}$ 、下游引物  $1\text{ }\mu\text{L}$ 、cDNA模板  $2\text{ }\mu\text{L}$ 、ddH<sub>2</sub>O  $6\text{ }\mu\text{L}$ ;qRT-PCR反应程序:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性5 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 变性5 s、56 $^{\circ}\text{C}$ 退火10 s、72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸30 s、35个循环。以 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法计算miR-134-5p、Let-7a相对表达量。miR-134-5p、Let-7a引物购自广州RiboBio。miR-134-5p上游引物5'-GTGAACATTCATGTTGCCGTC-3'和下游引物5'-GGTGCAACGGTCCGACGTTATTG-3'; Let-7a上游引物5'-TGAGGTAGTAGGTGTTGTATATAGTT-3'和下游引物5'-GATCCAGTCTCAGGGTCCGAG-3'; U6上游引物5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'和下游引物5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。

**1.3 观察指标** 一般资料如年龄、孕前BMI、分娩孕周、舒张压、收缩压等;临床指标如血小板计数(platelet count, PLT)、平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)、24 h蛋白尿、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、白蛋白(albumin, ALB)、肌酐、乳酸脱氢酶、血尿素氮(blood urea nitrogen,

BUN)等;新生儿指标如新生儿性别、出生时身长、体重等。

**1.4 统计学方法** 应用SPSS 25.0统计软件分析数据。计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验;计量资料比较采用 $t$ 检验、单因素方差分析、SNK- $q$ 检验。用Pearson相关性分析PE患者血清中miR-134-5p与Let-7a表达的相关性以及两者与PE患者临床指标的相关性;多因素Logistic回归分析SPE的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 3组血清中miR-134-5p、Let-7a水平比较** 对照组、PE组、SPE组血清中miR-134-5p、Let-7a水平比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。其中,PE组、SPE组血清中miR-134-5p、Let-7a水平均高于对照组,SPE组血清中miR-134-5p、Let-7a水平均高于PE组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 3组血清中miR-134-5p、Let-7a水平比较

Table 1 Comparison of serum miR-134-5p and Let-7a levels in the three groups

组别	例数	miR-134-5p	Let-7a
对照组	100	1.02±0.10	1.05±0.12
PE组	40	1.23±0.21*	1.32±0.25*
SPE组	60	1.79±0.29*#	1.95±0.37*#
F值		288.012	251.780
P值		<0.001	<0.001

\*  $P$ 值<0.05与对照组比较 #  $P$ 值<0.05与PE组比较(SNK- $q$ 检验)

**2.2 PE、SPE患者临床指标比较** 相较于PE组,SPE组收缩压、舒张压、尿蛋白、肌酐、乳酸脱氢酶、BUN均显著升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),SPE组MPV、ALB水平降低、新生儿出生身长减短、体质量减轻,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。PE组、SPE组的分娩孕周、PLT、TBIL、AST、ALT、新生儿性别等比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2。

表2 PE、SPE患者临床指标比较

Table 2 Comparison of clinical indicators between PE and SPE patients

组别	例数	分娩孕周(W)	舒张压(mmHg)	收缩压(mmHg)	平均血小板体积(fL)	尿蛋白(g/24 h)
PE组	40	37.21±1.24	87.16±7.43	132.57±11.46	8.21±2.35	1.53±0.46
SPE组	60	37.34±1.18	102.78±9.54	158.97±12.73	7.25±2.24	2.74±0.73
$t/\chi^2$ 值		0.529	8.734	10.566	2.059	9.314
P值		0.598	<0.001	<0.001	0.042	<0.001

表2 (续)

组别	例数	总胆红素( $\mu\text{mol/L}$ )	AST(U/L)	ALT(U/L)	ALB(g/L)	肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )
PE组	40	7.36 $\pm$ 2.18	24.00 $\pm$ 7.42	14.00 $\pm$ 4.42	35.23 $\pm$ 4.68	56.39 $\pm$ 7.26
SPE组	60	6.97 $\pm$ 2.15	26.00 $\pm$ 7.36	15.00 $\pm$ 5.26	32.09 $\pm$ 4.81	60.95 $\pm$ 8.76
$t/\chi^2$ 值		0.884	1.327	0.991	3.233	2.726
$P$ 值		0.379	0.188	0.324	0.002	0.008

  

组别	例数	乳酸脱氢酶(U/L)	BUN(mmol/L)	新生儿性别(男性,例数,%)	新生儿出生身长(cm)	新生儿体重(g)
PE组	40	187.38 $\pm$ 25.02	4.58 $\pm$ 0.75	21(52.50)	47.28 $\pm$ 9.48	2 718.00 $\pm$ 435.00
SPE组	60	239.04 $\pm$ 27.89	5.17 $\pm$ 1.04	30(50.00)	43.05 $\pm$ 9.67	2 468.00 $\pm$ 378.00
$t/\chi^2$ 值		9.449	3.090	0.060	2.160	3.049
$P$ 值		<0.001	0.003	0.806	0.033	0.003

1 mmHg=0.133 kPa

2.3 PE患者血清中 miR-134-5p、Let-7a 表达水平与临床指标相关性分析 PE患者血清中 miR-134-5p 表达水平与新生儿出生身长呈负相关( $r = -0.608, P < 0.05$ ),与收缩压、尿蛋白、乳酸脱氢酶呈正相关( $r = 0.613, 0.548, 0.635$ , 均  $P < 0.05$ ); Let-7a 表达水平与新生儿出生身长呈负相关( $r = -0.587, P < 0.05$ ),与收缩压、尿蛋白、乳酸脱氢酶呈正相关( $r = 0.624, 0.571, 0.478$ , 均  $P < 0.05$ ), PE患者血清 miR-134-5p、Let-7a 表达水平呈显著正相关( $r = 0.623, P < 0.001$ ),见表3。

2.4 Logistic 回归分析 SPE 发生的影响因素 以是否发生 SPE(PE=0, SPE=1)为因变量,上述舒张压、收缩压、尿蛋白、乳酸脱氢酶、miR-134-5p、Let-7a 表达水平为自变量(均为实测值),进行 Logistic 回归分析,结果显示,收缩压(OR=1.527, 95%CI:1.042~2.238)、尿蛋白(OR=1.825, 95%CI:1.010~3.299)、miR-134-5p(OR=1.467,

95%CI:1.023~2.104)、Let-7a(OR=1.523, 95%CI:1.010~2.299)均是 SPE 发生的危险因素( $P < 0.05$ ),见表4。

表3 PE患者血清中 miR-134-5p、Let-7a 表达水平与临床指标相关性分析

Table 3 Correlation analysis of serum miR-134-5p, Let-7a expression levels and clinical indicators in PE patients

临床指标	miR-134-5p		Let-7a	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
舒张压	0.315	0.165	0.214	0.389
收缩压	0.613	0.027	0.624	<0.001
平均血小板体积	-0.212	0.286	-0.068	0.735
尿蛋白	0.548	0.007	0.571	0.010
白蛋白	-0.131	0.139	-0.095	0.458
肌酐	0.079	0.814	0.192	0.637
乳酸脱氢酶	0.635	0.012	0.478	<0.001
血尿素氮	0.109	0.563	0.098	0.405
新生儿出生身长	-0.608	<0.001	-0.587	<0.001
新生儿体质量	-0.157	0.291	-0.095	0.418
Let-7a	0.623	<0.001	-	-

表4 影响 SPE 发生的多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of the occurrence of SPE

因素	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	$P$ 值	OR 值	95%CI
舒张压	0.193	0.208	0.862	0.353	1.213	0.807~1.823
收缩压	0.423	0.195	4.712	0.030	1.527	1.042~2.238
尿蛋白	0.601	0.302	3.968	0.046	1.825	1.010~3.299
乳酸脱氢酶	0.242	0.303	0.639	0.424	1.274	0.703~2.307
miR-134-5p	0.383	0.184	4.338	0.037	1.467	1.023~2.104
Let-7a	0.421	0.210	4.013	0.045	1.523	1.010~2.299

### 3 讨论

PE 是一种多系统疾病,在所有妊娠孕妇中占 3%~5%,可并发母体和胎儿疾病<sup>[9]</sup>。PE 仍然是全球孕产妇和新生儿死亡的主要原因,但缺乏有效的疾病预防和治疗策略<sup>[10]</sup>。PE 发病机制复杂,涉及到胎盘滋养层细胞侵袭不足,内皮功能障碍,过度氧化应激,炎症反应,免疫适应不良等因素<sup>[11]</sup>。SPE 是一种严重的 PE,是孕产妇和胎儿发病、早产和宫内生长受限的主要原因。因此,探寻能准确反映

SPE 发生的生物标志物对 SPE 疾病的临床治疗有着重要意义。miRNA 是长度为 19~25 个核苷酸的非编码 RNA,可调节生长、分化、发育、凋亡等一系列细胞进程<sup>[12]</sup>。研究<sup>[13]</sup>表明,miRNA 在 PE 的病理生理学中具有重要作用,差异表达的 miRNA 是 PE 和 SPE 的特征。miR-134-5p 在怀孕早期孕妇血清中高表达,可作为治疗早产的潜在生物标志物或靶标<sup>[14]</sup>。miR-134-5p 在 PE 组织中上调表达,并通过调节 YAP1 影响 PE 滋养层细胞行为<sup>[6]</sup>。Let-7a 抑制 B 淋巴细胞瘤-x1 蛋白和 YAP1 表达,

诱导早发性 SPE 滋养层细胞凋亡,表明 Let-7a 可能是 PE 进展的关键调节因子<sup>[15]</sup>。本研究显示,SPE 组血清 miR-134-5p、Let-7a 水平显著高于 PE 组及对照组,且 PE 组血清 miR-134-5p、Let-7a 水平高于对照组。提示,miR-134-5p、Let-7a 在不同程度 PE 患者血清的差异表达可反映 SPE 的严重程度。

Morikawa 等<sup>[16]</sup>研究表明,重度蛋白尿是 PE 女性围产期/新生儿结局较差的一个参数。PE 的特征是母体螺旋动脉滋养细胞迁移受干扰,导致子宫胎盘血管阻力增加和功能障碍,引起胎儿绒毛间血流、氧气和营养物质减少。PE 的中心机制围绕胎盘灌注、缺氧和细胞死亡等,乳酸脱氢酶是葡萄糖代谢细胞内细胞质酶,是厌氧菌和细胞死亡的关键指标,在 PE 病理生理学中具有关键作用<sup>[17]</sup>。乳酸脱氢酶还可反映 PE 的严重程度,有助于预测和预防母体和胎儿不良结局<sup>[18]</sup>。本研究中,PE 患者血清中 miR-134-5p、Let-7a 水平与尿蛋白、乳酸脱氢酶呈正相关。临床中血压和新生儿出生情况是与 PE 疾病严重程度相关的指标,miR-134-5p、Let-7a 水平与收缩压呈正相关,与新生儿出生身长呈负相关。另有研究显示,SPE 患者胎盘组织中 Let-7a 高表达,与平均动脉压、乳酸脱氢酶和 24 h 尿蛋白呈正相关,并与 SPE 的不良结局相关<sup>[7]</sup>。以上结果显示 miR-134-5p、Let-7a 水平与 PE 疾病的发生及严重程度相关。此外本研究还显示,miR-134-5p 与 Let-7a 水平表达呈正相关( $r = 0.623, P < 0.001$ ),均是 SPE 发生的影响因素,提示 miR-134-5p、Let-7a 共同对 SPE 疾病有促进作用。但,miR-134-5p、Let-7a 水平在 SPE 中的发病机制尚不明确,本研究初步分析了 PE、SPE 患者血清中 miR-134-5p、Let-7a 水平与 PE 患者一般资料及实验室指标的相关性,其具体机制还需进一步研究。

综上所述,SPE 患者血清中 miR-134-5p、Let-7a 表达水平显著高于 PE 组及对照组,miR-134-5p、Let-7a 与新生儿出生身长、收缩压、尿蛋白、乳酸脱氢酶具有相关性,参与 PE 疾病的发生,miR-134-5p、Let-7a 是 SPE 发生的影响因素。但由于本研究中样本量较小,实验结果可能存在一定局限性。后续可通过扩大样本量对 SPE 的具体机制进行研究,对临床中 SPE 的诊疗提供基础依据。

#### [参考文献]

[1] Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC, et al. Prevention of preeclampsia with aspirin[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2S):S1108—S1119.

[2] Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy;

long-term consequences for mother and child[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 318(6):F1315—F1326.

[3] Lykoudi A, Kolialexi A, Lambrou GI, et al. Dysregulated placental microRNAs in early and late onset preeclampsia[J]. *Placenta*, 2018, 61:24—32.

[4] Wang KJ, Zhao X, Liu YZ, et al. Circulating MiR-19b-3p, MiR-134-5p and MiR-186-5p are promising novel biomarkers for early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(3):1015—1029.

[5] Sørensen AE, van Poppel MNM, Desoye G, et al. The DALI Core Investigator Group. The predictive value of miR-16, -29a and -134 for early identification of gestational diabetes: a nested analysis of the DALI cohort[J]. *Cells*, 2021, 10(1): 170—185.

[6] Xu B, Geng X, Liu X, et al. Long non-coding RNA FAM99A modulated YAP1 to affect trophoblast cell behaviors in preeclampsia by sponging miR-134-5p[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 53(12):e9732—e9740.

[7] Wang L, Yuan X, Zhou X. Expression pattern and clinical significance of microRNA-let-7a and IFN-gamma in placental tissue of patients with preeclampsia with severe features[J]. *J Perinat Med*, 2022, 50(8):1142—1149.

[8] 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.

[9] MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, et al. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia[J]. *E Bio Med*, 2022, 75(1):1—12.

[10] 杨怡珂,漆洪波.美国妇产科医师学会(ACOG)“妊娠期高血压和子痫前期指南 2019 版”要点解读(第一部分)[J].*中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 1(8):895—899.

[11] Qu H, Khalil RA. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(3):H661—H681.

[12] Lv Y, Lu C, Ji X, et al. Roles of microRNAs in preeclampsia [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(2):1052—1061.

[13] Skalis G, Katsi V, Miliou A, et al. MicroRNAs in preeclampsia[J]. *Microna*, 2019, 8(1):28—35.

[14] Illarionov RA, Pachuliia OV, Vashukova ES, et al. Plasma miRNA profile in high risk of preterm birth during early and mid-pregnancy[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(11):2018—2028.

[15] Zha W, Guan S, Liu N, et al. Let-7a inhibits Bcl-xl and YAP1 expression to induce apoptosis of trophoblast cells in early-onset severe preeclampsia[J]. *Sci Total Environ*, 2020, 745(1):1—14.

[16] Morikawa M, Mayama M, Saito Y, et al. Severe proteinuria as a parameter of worse perinatal/neonatal outcomes in women with preeclampsia[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2020, 19:119—126.

[17] 汪菁峰,李福海,沈冬丽,等.芪蒺强心提取物对缺氧诱导的大鼠心肌细胞葡萄糖代谢异常的改善作用[J].*上海医学*, 2022, 1(6):387—193.

[18] Saleem FR, Chandru S, Biswas M. Evaluation of total LDH and its isoenzymes as markers in preeclampsia[J]. *J Med Biochem*, 2020, 39(3):392—398.