

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.07.022

miR-224、ATG5 在早发型子痫前期中的预测价值*

吴亚男,郝媛媛,安泓润
河北中石油中心医院产科,河北廊坊 065000

摘要:目的 探讨 miR-224 和自噬相关基因-5(ATG5)与早发型子痫前期的相关性。方法 选取该院产科 2021 年 12 月至 2022 年 10 月诊治的单纯妊娠期高血压孕妇 35 例作为 A 组,早发型子痫前期孕妇 35 例作为 B 组,同时选取正常妊娠孕妇 35 例作为对照组。采集 3 组孕妇孕 24~28 周血清标本,采用反转录荧光定量聚合酶链反应检测 miR-224、ATG5 水平,比较不同组别血清 miR-224、ATG5 水平;采用多因素 Logistic 回归分析发生早发型子痫前期的影响因素;采用 Pearson 相关分析早发型子痫前期患者 miR-224 水平与 ATG5 水平的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-224、ATG5 预测早发型子痫前期的价值。结果 与对照组比较,A 组、B 组血清 miR-224、ATG5 水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);与 A 组比较,B 组血清 miR-224、ATG5 水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。miR-224、ATG5 水平升高是发生早发型子痫前期的危险因素($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,早发型子痫前期患者 miR-224 水平与 ATG5 水平呈正相关($r=0.457, P<0.05$)。血清 miR-224、ATG5 单独预测早发型子痫前期的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.823、0.754,二者联合预测早发型子痫前期的 AUC 为 0.922,明显大于二者单独预测的 AUC($Z=2.122, P<0.05; Z=2.716, P<0.05$)。结论 血清 miR-224 和 ATG5 对早发型子痫前期有一定的预测价值。
关键词:miR-224; 自噬相关基因-5; 早发型子痫前期; 聚合酶链反应; 妊娠期高血压
中图分类号:R446.9;R714.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)07-0974-04

Study on the predictive value of miR-224,ATG5 for early-onset preeclampsia*

WU Ya'nan,HAO Yuanyuan,AN Hongrun

Department of Obstetrics, Hebei Petro China Central Hospital, Langfang, Hebei 065000, China

Abstract: Objective To explore the predictive value of miR-224 and autophagy related gene-5 (ATG5) for early-onset preeclampsia. **Methods** A total of 35 cases of simple pregnancy induced hypertension treated in the Department of Obstetrics in Hebei Petro China Central Hospital from December 2021 to October 2022 were selected as group A, 35 cases of early-onset preeclampsia were selected as group B, and 35 normal pregnancy volunteers were selected as the control group. Collect prenatal serum samples from three groups of parturients, and use reverse transcription fluorescence quantitative polymerase chain reaction to detect the expression of miR-224 and ATG5. The differences in serum miR-224 and ATG5 expression among different groups were compared, multivariate Logistic regression analysis was used to investigate the influencing factors of early-onset preeclampsia. Pearson correlation analysis was used to investigate the correlation between miR-224 level and ATG5 level in patients with early-onset preeclampsia. The value of receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze miR-224 and ATG5 in predicting the onset of early-onset preeclampsia. **Results** Compared with the control group, the levels of serum miR-224 and ATG5 increased in group A and group B, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with group A, the levels of serum miR-224 and ATG5 in group B increased significantly, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Elevated levels of miR-224 and ATG5 were risk factors for early-onset preeclampsia ($P<0.05$). Pearson correlation analysis found a positive correlation between miR-224 level and ATG5 level in patients with early-onset preeclampsia ($r=0.457, P<0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of serum miR-224 and ATG5 for predicting the early-onset preeclampsia were 0.823 and 0.754 respectively. The AUC of the combined prediction of miR-224 and ATG5 for early-onset preeclampsia was 0.922, which was significantly greater than the AUC predicted by each individual ($Z=2.122, P<0.05; Z=2.716, P<0.05$). **Conclusion** Serum

* 基金项目:河北省廊坊市科技支撑计划项目(2022013125)。
作者简介:吴亚男,女,副主任医师,主要从事高危妊娠产前筛查研究。
网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20250313.1911.002.html>(2025-03-14)

miR-224 and ATG5 levels have certain predictive value for the early-onset preeclampsia.

Key words: miR-224; autophagy related gene-5; early-onset preeclampsia; polymerase chain reaction; pregnancy induced hypertension

子痫前期是一种产科常见疾病,是新生儿和孕产妇发病和死亡的主要原因^[1]。子痫前期以妊娠 34 周为界分为早发型和晚发型,约有 0.9% 的患者为早发型,具有发病隐匿、病情进展迅速的特点^[2]。因此,寻找有效指标用于预测早发型子痫前期对改善患者预后十分重要。有研究显示,子痫前期患者和无妊娠并发症孕妇血浆和胎盘中 miR-224 水平具有明显差异,其可能参与子痫前期的发生^[3]。另有研究显示,子痫前期患者自噬相关基因 5(ATG5)水平异常升高,可能与子痫前期患者自噬异常激活有关^[4]。另外,相关文献及生物信息学网站(starbase 网站)预测发现 miR-224 与 ATG5 存在靶向关系^[5],但二者与早发型子痫前期的关系尚不完全清楚,因此本研究就 miR-224 与 ATG5 在早发型子痫前期患者中的表达及其之间的相关性进行研究,以期对早发型子痫前期的诊断及预后判断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院产科 2021 年 12 月至 2022 年 10 月诊治的单纯妊娠期高血压孕妇 35 例作为 A 组,年龄 28~41 岁,平均(34.29±5.75)岁;孕周 24~28 周,平均(25.18±1.17)周。另选取同期早发型子痫前期孕妇 35 例作为 B 组,年龄 29~42 岁,平均(35.13±5.67)岁;孕周 24~28 周,平均(25.43±1.41)周。选取正常妊娠孕妇 35 例作为对照组,年龄 27~40 岁,平均(33.93±5.61)岁;孕周 24~28 周,平

均(25.73±1.02)周。纳入标准:A、B 组患者符合相关诊断标准^[6],孕周不超过 34 周;单胎妊娠,产次不大于 3 次;参与本研究前尚未接受治疗。排除标准:胎儿的染色体异常;孕妇肾脏、肝脏、心脏等主要器官存在严重损伤;合并原发性糖尿病、高血压、甲状腺亢进症、免疫缺陷性疾病。A 组、B 组和对照组年龄、孕周比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会批准(KYLL-2021-34)。

1.2 反转录荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)检测 miR-224、ATG5 水平 取 3 组孕妇孕 24~28 周清晨空腹静脉血 3 mL,置入新开封的 EP 管中,冷凝静置 30 min 后,以 2 500 r/min 的转速离心 15 min,分离取上清液保存至-80℃的冰箱中待测。根据 RNA 提取试剂盒(博日生物科技有限公司)提取血清中 RNA,并进一步反转录为 cDNA。根据 RT-PCR 试剂盒(赛默飞生物科技有限公司)对 cDNA 进行扩增并检测 miR-224、ATG5 表达情况,PCR 反应体系:PCR Master Mix 4.0 μL,正向引物 0.5 μL,反向引物 0.5 μL,cDNA 模板 2.0 μL,加双蒸水至 20.0 μL;扩增条件:98℃ 10 min;98℃ 30 s,60℃ 20 s,72℃ 10 s,共 40 个循环。GAPDH 作为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算目的基因相对表达水平。引物序列见表 1。

表 1 miR-224、ATG5 引物序列(5'-3')

项目	正向引物	反向引物
miR-224	ACATCTACGTAGAGATG	GTATACTTGCTATCCACG
ATG5	TGACCAGTTTTGGACCATCA	AGGGTATGCAGCTGTCCATC
GAPDH	GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG	ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK- q 检验;采用多因素 Logistic 回归分析发生早发型子痫前期的影响因素;采用 Pearson 相关分析早发型子痫前期患者血清 miR-224 水平与 ATG5 水平的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-224、ATG5 预测早发型子痫前期的价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 miR-224 和 ATG5 水平比较 与对照组比较,A 组、B 组血清 miR-224、ATG5 水平升高,差

异均有统计学意义($P<0.05$);与 A 组比较,B 组血清 miR-224、ATG5 水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组血清 miR-224 和 ATG5 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-224	ATG5
对照组	35	0.96±0.11	0.91±0.09
A 组	35	1.71±0.14 ^a	1.22±0.08 ^a
B 组	35	1.95±0.10 ^{ab}	1.73±0.25 ^{ab}
<i>F</i>		671.547	233.773
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 A 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 多因素 Logistic 回归分析发生早发型子痫前期的影响因素 以是否发生早发型子痫前期为因变量(发生=1,未发生=0),miR-224、ATG5 为自变量(原值输入)进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 miR-224、ATG5 水平升高是发生早发型子痫前期的危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析发生早发型子痫前期的影响因素						
因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
miR-224	0.516	0.133	15.041	0.000	1.675	1.291~2.174
ATG5	0.606	0.183	10.964	0.001	1.833	1.281~2.624

2.3 早发型子痫前期患者血清 miR-224 水平与 ATG5 水平的相关性 早发型子痫前期患者血清 miR-224 水平与 ATG5 水平呈正相关($r=0.457$, $P<0.05$)。

2.4 血清 miR-224 和 ATG5 对早发型子痫前期的预测价值 以早发型子痫前期孕妇为阳性样本,以单纯妊娠期高血压孕妇及正常妊娠孕妇为阴性样本,绘制血清 miR-224 和 ATG5 预测早发型子痫前期的 ROC 曲线,结果显示血清 miR-224、ATG5 联合预测早发型子痫前期的曲线下面积(AUC)为 0.922,明显大于两项指标单独预测的 AUC($Z=2.122$, $P<0.05$; $Z=2.716$, $P<0.05$)。见表 4 和图 1。

表 4 血清 miR-224 和 ATG5 对早发型子痫前期的预测价值						
变量	AUC	最佳截断值	AUC 的 95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
miR-224	0.823	1.82	0.745~0.902	94.3	71.4	0.657
ATG5	0.754	1.34	0.641~0.866	62.9	97.1	0.600
二者联合	0.922	—	0.874~0.970	91.4	78.6	0.700

注:—为无数据。

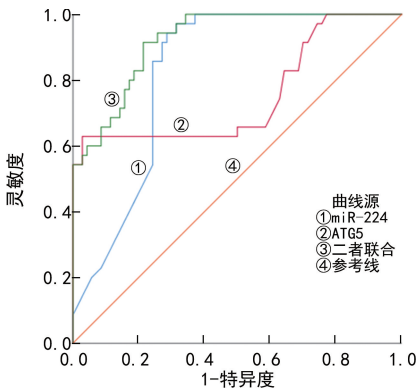


图 1 血清 miR-224 和 ATG5 水平预测早发型子痫前期的 ROC 曲线

3 讨论

作为系统性多基因疾病中的一员,早发型子痫前期以蛋白尿、血压升高为主要特征,因其可造成心血管系统及其他系统的损伤,极大可能导致孕妇及胎儿

死亡^[7]。该病主要分为两个阶段,第一阶段可导致胎盘的灌注血流灌注缩减;第二阶段患者机体内出现炎症反应、内皮功能性紊乱,随着病情进展,可造成胎盘早剥、胎儿生长受限、早产等多种威胁胎儿健康的危险情况,对母婴健康危害极大^[8]。早发型子痫前期的蛋白尿水平、血压会出现持续性异常升高,需要持续监控,否则会影响胎儿健康^[9-10]。

现阶段研究结果显示,子痫前期发病的基础病理原因是内皮细胞损伤引起凝血系统异常,进而引起患者子宫微循环障碍,最终影响胎儿生长甚至死亡^[11-12]。随着早发型子痫前期相关疾病研究的进一步深入,孕妇机体中独有的 miRNA 为早期预测早发型子痫前期提供了更为崭新的思路^[13]。miRNA 因其在血清中广泛而稳定存在得到了推广使用^[14]。研究显示,抑制 miR-224 表达会影响人滋养层细胞的增殖,并通过促进细胞铁死亡诱发孕妇早产^[15]。自噬的发生与机体细胞正常功能密切相关,其为细胞和循环提供材料的同时,也对细胞内的有害物质进行了清除,是机体损伤时的正常反应。但是自噬水平因某些原因也会出现过度降解的现象,细胞因胞内物质的过度降解而导致死亡^[16]。相关研究发现,子痫前期的发生与细胞在胎盘滋养层的过度自噬现象相关。其原理是怀孕早期会出现缺氧状态,此时滋养层细胞自噬被表达增加的低氧诱导因子 α 诱导^[17]。定位在 6q21 染色体位置的 ATG5 可参与自噬反应,当去除 ATG5 时,自噬就可以得到抑制^[18]。本研究发现,miR-224、ATG5 在早发型子痫前期患者中水平明显高于单纯妊娠期高血压孕妇和正常妊娠孕妇($P<0.05$),表明血清 miR-224、ATG5 水平与早发型子痫前期发病密切相关。本研究还发现,miR-224、ATG5 水平升高是发生早发型子痫前期的危险因素($P<0.05$),推测血清 miR-224、ATG5 水平升高可能加剧早发型子痫前期病情严重程度。相关分析结果显示,血清 miR-224 水平与 ATG5 水平呈正相关,且 ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-224、ATG5 联合预测早发型子痫前期的 AUC 为 0.922,能够较好地预测患者早发型子痫前期发病情况。miR-224 >1.82 ,ATG5 >1.34 时,在临床上应及时制订诊疗方案,防止患者病情恶化。另外,有研究显示 miR-224 在早发型子痫前期患者胎盘组织中下调^[19],这一结果与本研究结果不一致,推测可能的原因是 WEEDON-FEKJAER 等^[19]检测患者怀孕后胎盘组织中 miR-224 水平,而本研究检测的是患者孕 24~28 周血清水平,可能随着怀孕时间的增加,miR-224 水平会发生变化,后续本研究将继续扩大样本量,并进一步分析患者血清指标动态变化,对本研究结果进一步进行验证。

综上所述,血清 miR-224 和 ATG5 水平对早发型子痫前期有一定的预测价值。本研究样本量较少,且为单中心研究样本,后续本研究将继续扩大样本量对

本研究结果进行验证,并进一步更为全面和深入地探讨其机制。

参考文献

[1] IVES C W, SINKEY R, RAJAPREYAR I, et al. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC State-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2020,76(14):1690-1702.

[2] 叶云贞,周琼洁,肖喜荣,等.子痫前期预测和预防的研究进展[J].四川大学学报(医学版),2022,53(6):1012-1015.

[3] YANG S,LI H L,GE Q Y,et al. Deregulated microRNA species in the plasma and placenta of patients with preeclampsia[J]. Mol Med Rep,2015,12(1):527-534.

[4] ALZUBAIDI K R K, MAHDAVI M, DOLATI S, et al. Observation of increased levels of autophagy-related genes and proteins in women with preeclampsia;a clinical study [J]. Mol Biol Rep,2023,50(6):4831-4840.

[5] HUANG S H, QI P, ZHANG T, et al. The HIF-1 α /miR-224-3p/ATG5 axis affects cell mobility and chemosensitivity by regulating hypoxia-induced protective autophagy in glioblastoma and astrocytoma[J]. Oncol Rep,2019,41(3):1759-1768.

[6] 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.

[7] 陈梦凡,陈歆宁,张旃韡,等. 早发型子痫前期合并HELLP 综合征的临床分析[J]. 四川大学学报(医学版), 2022,53(6):1033-1038.

[8] 黎俊伶,庞小玩,丁燕玲,等. 血栓弹力图在子痫前期凝血功能变化监测中的意义分析[J]. 广西医科大学学报, 2022,39(11):1806-1810.

[9] GUNDERSON E P, GREENBERG M, SUN B Y, et al. Early pregnancy systolic blood pressure patterns predict early-and later-onset preeclampsia and gestational hypertension among ostensibly low-to-moderate risk groups [J]. J Am Heart Assoc,2023,12(15):e029617.

[10] XUE Y T, YANG N, GU X K, et al. Risk prediction model of early-onset preeclampsia based on risk factors and routine laboratory indicators[J]. Life-Basel,2023,13(8):1648.

[11] 高星,孙伟红. γ 干扰素基因多态性在子痫前期患者中的表达及对妊娠结局的影响[J]. 成都医学院学报,2020,15(1):88-91.

[12] 章薇. 复合维生素预防高危孕妇发生子痫前期的效果及对凝血功能与炎症因子的影响[J]. 川北医学院学报, 2021,36(11):1512-1515.

[13] XIU D H, WANG D W, WANG J, et al. microRNA-543 suppresses liver cancer growth and induces apoptosis via the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. Oncol Lett, 2019,17(2):2451-2456.

[14] MOREY R, POLING L, SRINIVASAN S, et al. Discovery and verification of extracellular microRNA biomarkers for diagnostic and prognostic assessment of preeclampsia at triage[J]. Sci Adv,2023,9(51):7545-7561.

[15] QIU L Y, LIN X Q, CHEN R Y, et al. LncRNA PSMA3-AS1 promotes preterm delivery by inducing ferroptosis via miR-224-3p/Nrf2 axis[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand),2023,69(13):270-278.

[16] 孙健,沈巨信. 炎症及细胞自噬与急性肺损伤关系的研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2019,35(17):2163-2168.

[17] GAO L, QI H B, KAMANA K C, et al. Excessive autophagy induces the failure of trophoblast invasion and vasculature: possible relevance to the pathogenesis of preeclampsia[J]. J Hypertens,2015,33(1):106-117.

[18] 王雪松,寿松涛,姚咏明. 自噬相关基因 ATG5 在感染和炎症性疾病中的作用[J]. 生理科学进展,2020,51(5):337-341.

[19] WEEDON-FEKJAER M S, SHENG Y, SUGULLE M, et al. Placental miR-1301 is dysregulated in early-onset preeclampsia and inversely correlated with maternal circulating leptin[J]. Placenta,2014,35(9):709-717.

(收稿日期:2024-08-22 修回日期:2024-11-28)

(上接第 973 页)

[17] ZHANG Y, CAO B Q, CAO W H, et al. Clinical characteristics and death risk factors of severe sepsis in children [J]. Comput Math Methods Med,2022,2022:4200605.

[18] 符征高,陈钰,梁勇,等. 重症肺炎并发脓毒症患者外周血 HMGB1 和 IL-6/STAT3 信号通路表达水平及意义[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(1):31-35.

[19] HANNA A, FRANGOIANNIS N G. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure[J]. Cardiovasc Drugs Ther,2020,34(6):849-863.

[20] VANDEWALLE J, TIMMERMAN S, PAAKINAH

V, et al. Combined glucocorticoid resistance and hyperlactatemia contributes to lethal shock in sepsis[J]. Cell Metab,2021,33(9):1763-1776. e5.

[21] YU G W, CHENG K, LIU Q, et al. Clinical outcomes of severe sepsis and septic shock patients with left ventricular dysfunction undergoing continuous renal replacement therapy[J]. Sci Rep,2022,12(1):9360.

[22] 李帅,鹿兴,徐磊. 血必净注射液治疗 ICU 脓毒症患者的临床观察[J]. 中草药,2021,52(12):3656-3660.

(收稿日期:2024-04-15 修回日期:2024-11-18)