

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.24.005

不明原因复发性流产患者血清 miR-371a-5p、STAT3 水平及临床意义*

亓云芳¹, 鹿玲², 刘坤^{1△}

山东省济南市第二妇幼保健院:1. 产科;2. 妇科, 山东济南 271100

摘要:目的 探讨不明原因复发性流产(URSA)患者血清微小 RNA-371a-5p(miR-371a-5p)、信号转导及转录激活蛋白 3(STAT3)水平及临床意义。**方法** 前瞻性选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月该院收治的再次妊娠的 URSA 患者 154 例(URSA 组)和同期在该院产检的健康孕妇 80 例(对照组)作为研究对象,根据是否发生流产将 URSA 患者分为流产组和未流产组。采用实时荧光定量聚合酶链反应与酶联免疫吸附试验分别检测血清 miR-371a-5p、STAT3 水平。通过 Pearson 相关分析 URSA 患者血清 miR-371a-5p 水平与 STAT3 水平的相关性;采用多因素非条件 Logistic 回归分析 URSA 患者再次发生流产的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-371a-5p、STAT3 对 URSA 患者再次发生流产的预测效能。**结果** 与对照组比较,URSA 组血清 miR-371a-5p 水平升高($P<0.05$),STAT3 水平降低($P<0.05$)。URSA 患者血清 miR-371a-5p 水平与 STAT3 水平呈负相关($r=-0.781, P<0.001$)。154 例 URSA 患者再次流产率为 42.21%(65/154)。URSA 患者再次发生流产的独立危险因素为年龄 ≥ 30 岁、流产次数 ≥ 4 次和 miR-371a-5p ≥ 1.57 ($P<0.05$),独立保护因素为 STAT3 ≥ 8.58 ng/mL($P<0.05$)。血清 miR-371a-5p、STAT3 联合预测 URSA 患者再次发生流产的曲线下面积为 0.883,大于血清 miR-371a-5p、STAT3 单独预测的 0.789、0.796(均 $P<0.05$)。**结论** URSA 患者血清 miR-371a-5p 水平升高和 STAT3 水平降低,二者均与 URSA 患者再次发生流产密切相关,血清 miR-371a-5p、STAT3 联合预测 URSA 患者再次发生流产的效能较高。

关键词:不明原因复发性流产; 微小 RNA-371a-5p; 信号转导及转录激活蛋白 3; 再次妊娠; 流产
中图法分类号:R714.2;R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)24-3340-06

Serum miR-371a-5p and STAT3 levels and their clinical significance in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion*

QI Yunfang¹, LU Ling², LIU Kun^{1△}

1. Department of Obstetrics; 2. Department of Gynecology, Jinan Second Maternal and Child Health Care Hospital, Jinan, Shandong 271100, China

Abstract: Objective To investigate the serum levels of microRNA-371a-5p (miR-371a-5p) and signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA) and to explore their clinical significance. **Methods** A total of 154 pregnant patients with URSA who conceived again and were treated at the hospital from January 2021 to January 2023 were prospectively enrolled as the URSA group, and 80 healthy pregnant women who underwent prenatal examination at the hospital during the same period were served as the control group. The URSA patients were further divided into the abortion group and the non-abortion group according to the occurrence of subsequent abortion. Serum levels of miR-371a-5p level and STAT3 were detected using quantitative real-time polymerase chain reaction and enzyme-linked immunosorbent assay respectively. The correlation between serum miR-371a-5p and STAT3 level was analyzed using Pearson correlation analysis. Multivariate unconditional Logistic regression analysis was performed to identify risk factors associated with subsequent abortion in URSA patients. The predictive performance of serum miR-371a-5p and STAT3 for subsequent abortion was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Compared with the control group, serum miR-371a-5p level was significantly increased in the URSA group ($P<0.05$), whereas STAT3 level was significantly decreased ($P<$

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2020WS063)。
作者简介:亓云芳,女,主治医师,主要从事妇产科学方向的研究。△ 通信作者,E-mail:172752789@qq.com。
引用格式:亓云芳,鹿玲,刘坤.不明原因复发性流产患者血清 miR-371a-5p、STAT3 水平及临床意义[J].检验医学与临床,2025,22(24): 3340-3345.

0.05) in the URSA group. Serum miR-371a-5p level was negatively correlated with STAT3 level in patients with URSA ($r = -0.781, P < 0.001$). Among the 154 URSA patients, the recurrent abortion rate was 42.21% (65/154). Independent risk factors for recurrent abortion in URSA patients were age ≥ 30 years, number of previous abortions ≥ 4 and miR-371a-5p ≥ 1.57 ($P < 0.05$), while STAT3 ≥ 8.58 ng/mL served as an independent protective factor ($P < 0.05$). The combined detection of serum miR-371a-5p and STAT3 for predicting subsequent abortion in URSA patients yielded an area under the ROC curve of 0.883, which was greater than that of miR-371a-5p (0.789) or STAT3 (0.796) alone (both $P < 0.05$). **Conclusion** Elevated serum miR-371a-5p level and decreased STAT3 level in patients with URSA are closely associated with the occurrence of subsequent abortion. The combined detection of serum miR-371a-5p and STAT3 demonstrates a high predictive value for subsequent abortion in URSA patients.

Key words: unexplained recurrent spontaneous abortion; microRNA-371a-5p; signal transducer and activator of transcription 3; subsequent pregnancy; abortion

复发性流产(RSA)是一种妇产科常见疾病,主要指与同一性伴侣连续出现 ≥ 2 次的妊娠 28 周前、体质量 $<1\ 000$ g 的胎儿丢失。其中不明原因复发性流产(URSA)约占所有 RSA 的 50%^[1-2]。近年来 URSA 发病率呈现逐年上升的趋势,尽管现代医学技术的发展降低了部分 URSA 患者再次流产的风险,但总体再次流产风险仍然较高^[3-4]。有证据表明,微小 RNA(miRNA)等通过调控炎症反应和细胞凋亡等过程,在 URSA 发病过程中发挥着重要作用^[5-6]。CUI 等^[7]通过血清外泌体 miRNA 测序发现,miR-371a-5p 是 RSA 患者差异表达的 miRNA,并有助于 RSA 诊断。信号转导及转录激活蛋白 3(STAT3)是一种转录因子,参与调节炎症反应、免疫反应、细胞增殖及凋亡等诸多过程^[8]。ZHANG 等^[9] 研究报道,STAT3 在 RSA 患者绒毛组织中低表达,并影响绒毛滋养细胞功能。然而,关于血清 miR-371a-5p、STAT3 对 URSA 患者的临床意义较少报道,本研究分析了二者与 URSA 患者再次流产的关系,以期降低 URSA 患者再次流产风险提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性收集 2021 年 1 月至 2023 年 1 月本院收治的既往符合 URSA 诊断标准且本次为再次妊娠的患者 154 例作为 URSA 组。URSA 组患者年龄 24~36 岁,平均(29.45 $\pm$ 2.65)岁;体质量指数 19.34~28.81 kg/m²,平均(24.13 $\pm$ 2.27)kg/m²;孕周 5~11 周,平均(8.10 $\pm$ 1.14)周;流产次数 2~5 次,平均(3.54 $\pm$ 0.81)次。URSA 组纳入标准:(1)年龄 ≥ 21 岁;(2)临床资料完整;(3)符合《自然流产诊治中国专家共识(2020 年版)》^[10]中 RSA 诊断标准,并经系统病因学评估未发现明确病因,诊断为 URSA;(4)再次妊娠并有生育意愿;(5)单胎妊娠。排除标准:(1)男方生殖功能异常;(2)存在急慢性感染;(3)因夫妻染色体、核型异常,内分泌异常,子宫功能不全,宫腔粘连等已知原因所致的流产;(4)存在自身免疫性疾病;(5)异位妊娠;(6)发生妊娠期糖尿病等妊娠期并发症;(7)存在恶性肿瘤;(8)存在精神障碍;

(9)无法完成随访。另选择同期到本院产检的健康孕妇 80 例作为对照组。对照组中年龄 21~35 岁,平均(28.86 $\pm$ 2.57)岁;体质量指数 19.12~28.72 kg/m²,平均(24.07 $\pm$ 2.31)kg/m²;孕周 5~11 周,平均(8.24 $\pm$ 1.07)周。对照组纳入标准:(1)年龄 ≥ 21 岁;(2)临床资料完整。排除标准:(1)既往有流产史;(2)夫妻染色体、核型异常或内分泌异常;(3)异位妊娠。2 组年龄、体质量指数、孕周比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准(审批号:2020021),所有研究对象或其家属均知情并签署同意书。

1.2 仪器与试剂 聚合酶链反应(PCR)扩增仪购自美国应用生物系统公司(型号:7500);PCR 试剂购自北京天根生化科技有限公司(货号:FP217);TRIquick 总 RNA 提取试剂购自北京索莱宝科技有限公司(货号:R1100);miRNA cDNA 第 1 链合成试剂购自上海泽叶生物科技有限公司(货号:ZY130911-25);STAT3 试剂盒购自南京赛泓瑞生物科技有限公司(货号:SEB743Mi03)。

1.3 方法

1.3.1 血清 miR-371a-5p、STAT3 水平检测 收集所有受检者再次妊娠 7~8 周时 4 mL 肘静脉血,3 000 r/min 离心 15 min(离心半径 10 cm)留存血清。取部分血清加入 TRIquick 总 RNA 提取试剂提取总 RNA,采用 miRNA cDNA 第 1 链合成试剂转录合成 cDNA。使用 PCR 扩增仪检测 miR-371a-5p 水平,采用 2^{- $\Delta\Delta C_t$} 法计算相对表达量。miR-371a-5p 正向引物为 5'-ACTCAAAGTGTGGGGGCACT-3';反向引物为 5'-CTCAACTGGTGTCTGTTGGAGTC-3';内参 U6 正向引物为 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3';反向引物为 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'。反应体系:2 $\times$ One Step SYBR RT-qPCR Buffer 10.0 μ L、One Step SYBR Enzyme mix 2.0 μ L、正反向引物各 0.4 μ L、50 $\times$ High Rox 或 Low Rox 4.0 μ L、cDNA 0.5 μ L、ddH₂O 增加至 20.0 μ L。反应程序:95 $^{\circ}$ C 10 min 1 次,95 $^{\circ}$ C 3 min 1 次,95 $^{\circ}$ C 10 s、60 $^{\circ}$ C 40 s 40 次。剩余

血清采用酶联免疫吸附试验检测 STAT 3 水平。

1.3.2 结合位点预测 通过 TargetScan 数据库预测 miR-371a-5p 与 STAT3 的结合位点。

1.3.3 基线资料收集 收集再次妊娠 URSA 患者基线资料,包括停经时间、孕囊直径、流产次数,以及是否有先兆流产症状等。

1.3.4 分组 URSA 患者再次妊娠后每周复查至妊娠终点,统计流产发生情况。根据是否再次发生流产分为流产组和未流产组。再次流产率=流产人数/该组总人数×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计软件进行统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,2 组间比较采用 χ^2 检验;非正态计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;相关性分析采用 Pearson 相关;采用多因素非条件 Logistic 回归分析 URSA 患者再次发生流产的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-371a-5p、STAT3 对 URSA 患者再次发生流产的预测效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 miR-371a-5p、STAT3 水平比较 与对照组比较,URSA 组血清 miR-371a-5p 水平升高($P < 0.05$),STAT3 水平降低($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 数据库预测结果 TargetScan 数据库预测显示,miR-371a-5p 与 STAT3 在 3'-非翻译区 34~40 处存在结合位点。见图 1。

2.3 URSA 患者血清 miR-371a-5p 水平与 STAT3 水平的相关性 Pearson 相关分析结果显示,URSA 患者血清 miR-371a-5p 水平与 STAT3 水平呈负相关($r = -0.781, P < 0.001$)。

表 1 2 组血清 miR-371a-5p、STAT3 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-371a-5p	STAT3(ng/mL)
URSA 组	154	1.57±0.32	8.58±2.19
对照组	80	1.19±0.15	14.88±4.09
<i>t</i>		12.436	-12.852
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 流产组与未流产组基线资料及 miR-371a-5p、STAT3 水平比较 154 例 URSA 患者根据是否再次发生流产分为流产组 65 例、未流产组 89 例,再次流产率为 42.21%(65/154)。2 组年龄、流产次数、有先兆流产症状占比,miR-371a-5p、STAT3 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),2 组体质量指数、孕周、停经时间、孕囊直径比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

	Predicted consequential pairing of target region (top) and miRNA (bottom)		
Position 34-40 of STAT3 3' UTR	5'	...CUCAGCAGGAGGGCAGUUUGAGU...	3'
hsa-miR-371a-5p	3'	...UCACGGGGUGU--CAAAACUCA...	5'

图 1 miR-371a-5p 与 STAT3 的结合位点

表 2 流产组与未流产组基线资料及 miR-371a-5p、STAT3 水平比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 或 $n(\%)$]

项目	流产组(<i>n</i> =65)	未流产组(<i>n</i> =89)	<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	30.31±2.51	28.82±2.60	3.563	<0.001
体质量指数(kg/m ²)	24.33±2.18	23.98±2.33	0.946	0.346
孕周(周)	8.17±1.15	8.06±1.14	0.604	0.547
停经时间(d)	60.0(53.0,67.5)	56.0(52.0,63.5)	1.754	0.079
孕囊直径(mm)	28.49±6.64	29.37±6.78	-0.798	0.426
流产次数(次)	3.80±0.75	3.35±0.80	3.547	0.001
先兆流产症状				
有	40(61.54)	36(40.45)	6.684	0.010
无	25(38.46)	53(59.55)		
miR-371a-5p	1.75±0.26	1.44±0.29	6.896	<0.001
STAT3(ng/mL)	7.25±1.76	9.56±1.96	-7.517	<0.001

2.5 多因素非条件 Logistic 回归分析 URSA 患者再次发生流产的影响因素 以 URSA 患者是否再次发生流产(是=1;否=0)为因变量,将表 2 中差异有统计学意义的指标[年龄(根据均值进行赋值,取整

后:≥30 岁=1;<30 岁=0)、流产次数(根据均值赋值,取整后:≥4 次=1;<4 次=0)、有先兆流产症状(有=1;无=0)、miR-371a-5p(根据均值赋值:≥1.57=1;<1.57=0)、STAT3(根据均值赋值:≥8.58

ng/mL=1; <8.58 ng/mL=0)]为自变量,进行多因素非条件 Logistic 回归分析。结果显示,URSA 患者再次发生流产的独立危险因素为年龄≥30 岁、流产次数≥4 次和 miR-371a-5p≥1.57($P<0.05$),独立保护因素为 STAT3≥8.58 ng/mL($P<0.05$)。见表 3。

2.6 血清 miR-371a-5p、STAT3 对 URSA 患者再次发生流产的预测效能 以血清 miR-371a-5p、STAT3

为检验变量,是否再次发生流产(发生=1,未发生=0)为状态变量绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 miR-371a-5p、STAT3 联合预测 URSA 患者再次发生流产的曲线下面积(AUC)为 0.883,大于血清 miR-371a-5p、STAT3 单独预测的 0.789、0.796($Z=3.322$ 、 3.223 , $P=0.001$ 、 0.001)。见表 4 和图 2。

表 3 多因素非条件 Logistic 回归分析 URSA 患者再次发生流产的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
年龄	1.505	0.436	11.906	0.001	4.506	1.916~10.597
流产次数	0.958	0.393	5.935	0.015	2.608	1.206~5.638
有先兆流产症状	0.806	0.422	3.651	0.056	2.238	0.979~5.114
miR-371a-5p	1.983	0.450	19.430	<0.001	7.266	3.008~17.549
STAT3	-1.686	0.427	15.551	<0.001	0.185	0.080~0.428

表 4 血清 miR-371a-5p、STAT3 对 URSA 患者再次发生流产的预测效能

项目	AUC	AUC 的 95%CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
miR-371a-5p	0.789	0.716~0.850	<0.001	1.65	64.62	77.53	0.421
STAT3	0.796	0.723~0.856	<0.001	9.97 ng/mL	99.99	44.94	0.449
2 项联合	0.883	0.821~0.929	<0.001	—	81.54	83.15	0.647

注:—表示无数据。

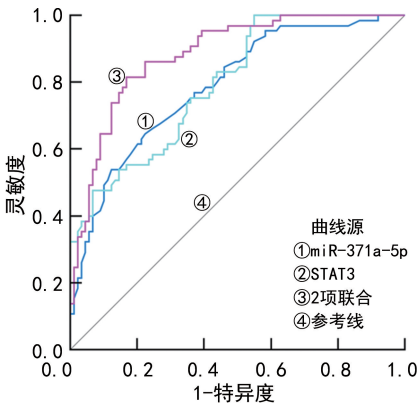


图 2 血清 miR-371a-5p、STAT3 预测 URSA 患者再次发生流产的 ROC 曲线

3 讨 论

RSA 是常见的妊娠相关疾病,目前临床主要通过调整生活方式、药物、手术干预和免疫调节等手段进行治疗,但 URSA 的病因尚不明确,可能受遗传、免疫、子宫结构、代谢、环境、激素、生活方式等多重因素的相互作用影响,缺乏特定治疗手段,因此再次妊娠后流产率仍然较高^[11]。本研究中,42.21%的 URSA 患者再次发生妊娠后流产,这与吴亚男等^[12]报道的 44.83%相近,说明 URSA 患者再次流产率较高。寻找可靠的生物标志物预测 URSA 患者再次妊娠结局,对降低流产风险和维护患者心理健康至关重要。

miRNA 是一类长度约为 22 个核苷酸但不编码蛋白质的 RNA 分子,它们通过与靶基因的 3'非翻译

区结合来调节靶基因的翻译或降解,从而参与 URSA 的发生、发展^[13]。miR-371a-5p 定位于人染色体 19q13.42,是一个在妊娠过程中发挥重要作用的 miRNA。ZOU 等^[14]报道,miR-371a-5p 水平在妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇血清中升高,有助于妊娠期肝内胆汁淤积症的诊断,且进一步分析发现 miR-371a-5p 主要影响细胞凋亡等过程。妊娠滋养细胞疾病包含一系列滋养层衍生疾病,与流产密切相关^[15]。ZHAO 等^[16]报道,miR-371a-5p 是妊娠滋养细胞疾病中差异表达的 miRNA,在妊娠滋养细胞疾病患者中水平升高。这些研究提示 miR-371a-5p 可能在妊娠相关疾病中发挥重要作用。DU 等^[17]的研究显示,miR-371a-5p 在 RSA 患者绒毛膜滋养细胞中高表达,其高表达促进了绒毛膜滋养细胞的凋亡。且 CUI 等^[7]的 miRNA 测序结果也显示,miR-371a-5p 水平在 RSA 患者血清外泌体中升高。但关于血清 miR-371a-5p 对 URSA 患者的临床意义鲜见报道。本研究中,URSA 患者血清 miR-371a-5p 水平升高,miR-371a-5p≥1.57 是 URSA 患者再次发生流产的独立危险因素,这说明血清 miR-371a-5p 水平升高与 URSA 患者再次流产密切相关,其机制可能与 miR-371a-5p 能靶向 X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)促进滋养细胞凋亡有关。XIAP 作为重要的凋亡抑制蛋白,可以抑制多种半胱氨酸蛋白酶的活性来阻止细胞凋亡,而滋养细胞在胚胎植入和妊娠维持过程中起关键作用,

若滋养细胞凋亡则会损伤胎盘功能,削弱胎盘稳固性,最终导致流产的发生^[18-19]。miR-371a-5p 与 XIAP 具有靶向关系,能靶向下调 XIAP,激活滋养细胞中半胱天冬酶-3 表达,从而促进流产的发生^[20]。

STAT3 是 STAT 家族中被研究最多的成员,参与细胞增殖、分化、凋亡和免疫调节等多种生物过程,在妊娠中 STAT3 可通过 Janus 激酶、酪氨酸激酶等信号通路调节胚胎着床、胎盘发育、母体免疫耐受、细胞凋亡等过程^[8]。ZHANG 等^[9]的研究发现,RSA 患者绒毛膜滋养细胞中 STAT3 蛋白水平降低,激活 STAT3 信号通路可以促进滋养细胞增殖、迁移、侵袭,并抑制细胞凋亡。RSA 小鼠模型中,激活 Janus 激酶 1/STAT3 信号通路能促进小鼠滋养细胞的增殖、迁移和侵袭,从而降低胚胎丢失率^[21]。郑象昭等^[22]的研究显示,STAT3 在 URSA 患者外周血中的浆细胞样树突状细胞中表达降低,下调 STAT3 表达能抑制浆细胞样树突状细胞亚群分化,打破母-胎免疫耐受以促进 URSA 发生、发展。ZHU 等^[23]也指出,抑制 STAT3 信号通路能抑制浆细胞样树突状细胞分化,破坏胎儿-母体免疫耐受性,促进 RSA 发生、发展。因此,推测血清 STAT3 可能影响 URSA 患者再次妊娠的结局。本研究中,URSA 患者血清 STAT3 水平降低,且 $STAT3 \geq 8.58 \text{ ng/mL}$ 是 URSA 患者再次发生流产的独立保护因素,这说明血清 STAT3 水平升高与 URSA 患者再次流产风险降低有关。其可能机制:STAT3 能够调节免疫系统,促进母体对胎儿产生免疫耐受,减少母体免疫系统对胚胎的攻击,从而降低 URSA 患者再次流产风险^[22-24];并通过促进绒毛膜滋养细胞增殖、迁移、侵袭和抑制细胞凋亡,维持胎盘正常结构和功能,确保胎儿获得足够的营养和氧气供应,从而维持妊娠^[21]。

本研究通过在线数据库预测发现,miR-371a-5p 与 STAT3 在 3'-非翻译区 34~40 处存在结合位点,且 URSA 患者血清 miR-371a-5p 水平与 STAT3 水平呈负相关,这提示 miR-371a-5p 和 STAT3 可能同时参与 URSA 过程。有研究报道,miR-371a-5p 能调控 STAT3,进而参与前列腺癌的进展^[25]。但关于二者是否同时影响 URSA 患者再次妊娠结局还需进一步实验证实。本研究结果还发现,年龄 ≥ 30 岁、流产次数 ≥ 4 次也是 URSA 患者再次发生流产的危险因素。这可能与高龄孕妇生育功能更差和多次流产会损伤胎盘功能、子宫功能等有关^[26]。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-371a-5p、STAT3 联合预测 URSA 患者再次发生流产的 AUC 为 0.883,大于血清 miR-371a-5p、STAT3 单独预测的 AUC。这提示联合检测血清 miR-371a-5p、STAT3 能较准确地预测 URSA 患者再次发生流产的风险。

综上所述,血清 miR-371a-5p 水平升高和 STAT3 水平降低均与 URSA 患者再次流产密切相关,

miR-371a-5p 和 STAT3 可能同时参与 URSA 过程,二者联合检测对 URSA 患者再次发生流产有较高的预测效能。但本研究为单中心、小样本研究,可能影响结果的可靠性,还需多中心、大样本研究进行验证。

参考文献

[1] 中华医学会妇产科学分会产科学组,复发性流产诊治专家共识编写组.复发性流产诊治专家共识(2022)[J].中华妇产科杂志,2022,57(9):653-667.

[2] MONTICCILO I, GUARANO A, INVERSETTI A, et al. Unexplained recurrent pregnancy loss: clinical application of immunophenotyping[J]. Am J Reprod Immunol, 2024, 92(4): e13939.

[3] 中国人体健康科技促进会生殖免疫专业委员会复发性流产病因检查专家共识编写组.复发性流产病因检查专家共识[J].中国计划生育和妇产科,2022,14(2):3-9.

[4] ALI A, ELFITURI A, DOUMOCHTSIS S K, et al. Managing couples with recurrent miscarriage: a narrative review and practice recommendations[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2024, 164(2): 499-503.

[5] REHISI S, AHMADI K. Bioinformatics analysis of a disease-specific lncRNA-miRNA-mRNA regulatory network in recurrent spontaneous abortion (RSA)[J]. Arch Gynecol Obstet, 2024, 309(4): 1609-1620.

[6] 肖润颖,肖建华,邹冬雪.不明原因复发性流产(URSA)免疫学机制研究进展[J].细胞与分子免疫学杂志,2021,37(3):278-286.

[7] CUI S C, ZHANG J Y, LI J W, et al. Circulating microRNAs from serum exosomes as potential biomarkers in patients with spontaneous abortion[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(5): 4197-4210.

[8] LI L H, ZHANG Z, LI H Y, et al. Research progress on the STAT signaling pathway in pregnancy and pregnancy-associated disorders [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1331964.

[9] ZHANG X H, CHEN Y H, WANG X P, et al. NINJ1 triggers extravillous trophoblast cell dysfunction through blocking the STAT3 signaling pathway[J]. Genes Genomics, 2022, 44(11): 1385-1397.

[10] 自然流产诊治中国专家共识编写组.自然流产诊治中国专家共识(2020年版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(11):1082-1090.

[11] GUAN D F, SUN W J, GAO M X, et al. Immunologic insights in recurrent spontaneous abortion: Molecular mechanisms and therapeutic interventions [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 177: 117082.

[12] 吴亚男,任俊娇,陈利春,等.子宫动脉血流参数联合血清 β -HCG、P、E2预测复发性流产再次妊娠孕妇流产的价值研究[J].现代生物医学进展,2024,24(6):1140-1144.

[13] PATRONIA M M, POTIRIS A, MAVROGIANNI D, et al. The expression of microRNAs and their involvement in recurrent pregnancy loss[J]. J Clin Med, 2024, 13(12): 3361.

[14] ZOU P, LUO L, ZHAO C, et al. The serum microRNA profile of intrahepatic cholestasis of pregnancy: identification of novel noninvasive biomarkers[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(3):1480-1488.

[15] LI Q, SHARKEY A, SHERIDAN M, et al. Human uterine natural killer cells regulate differentiation of extravillous trophoblast early in pregnancy[J]. Cell Stem Cell, 2024, 31(2):181-195.

[16] ZHAO J R, CHENG W W, WANG Y X, et al. Identification of microRNA signature in the progression of gestational trophoblastic disease[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2):94.

[17] DU ER Q, CAO Y M, FENG C, et al. The possible involvement of miR-371a-5p regulating XIAP in the pathogenesis of recurrent pregnancy loss[J]. Reprod Sci, 2019, 26(11):1468-1475.

[18] CHEN Y J, YE Z J, LIN M J, et al. Deciphering the epigenetic landscape: placental development and its role in pregnancy outcomes[J]. Stem Cell Rev Rep, 2024, 20(4):996-1014.

[19] WANG W Z, SHI J Y, ZHENG L. Identification of circular RNA circ_0017068 as a regulator of proliferation and apoptosis in trophoblast cells by miR-330-5p/XIAP axis[J]. Reprod Sci, 2022, 29(8):2414-2427.

[20] 胡燕, 李海峰, 杜二球. 微小核糖核酸-371a-5p 靶向调控 X 相关凋亡抑制蛋白在滋养层细胞凋亡和复发性流产中的作用分析[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(18):3560-3564.

[21] MU Z, SHEN S, TANG L, et al. Hyperin promotes proliferation, migration, and invasion of HTR-8/SVneo trophoblast cells via activation of JAK1/STAT3 pathway in recurrent spontaneous abortions[J]. Heliyon, 2023, 9(1):e12958.

[22] 郑象昭, 尹训强, 王东梅, 等. 原因不明复发性自然流产患者外周血 pDC、miR-6165 水平变化及其调控机制[J]. 山东医药, 2019, 59(2):18-22.

[23] ZHU X X, YIN X Q, HEI G Z, et al. Increased miR-6875-5p inhibits plasmacytoid dendritic cell differentiation via the STAT3/E2-2 pathway in recurrent spontaneous abortion[J]. Mol Hum Reprod, 2021, 27(8):gaab044.

[24] WANG J H, HAN T, ZHU X M. Role of maternal-fetal immune tolerance in the establishment and maintenance of pregnancy[J]. Chin Med J (Engl), 2024, 137(12):1399-1406.

[25] SADEGHI M, RANJBAR B, GANJALIKHANY M R, et al. MicroRNA and transcription factor gene regulatory network analysis reveals key regulatory elements associated with prostate cancer progression[J]. PLoS One, 2016, 11(12):e0168760.

[26] 中国中西医结合学会, 中华中医药学会, 中华医学会, 等. 复发性流产中西医结合诊疗指南[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(9):2544-2556.

(收稿日期:2025-02-25 修回日期:2025-07-26)

(上接第 3339 页)

皮性卵巢癌的诊断价值及与微血管密度的关系[J]. 影像科学与光化学, 2022, 40(4):832-836.

[18] AMADO C S, GALLEGRO OJEA J C, FÉLEZ CARBAL-LADA M. Usefulness of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in characterizing ovarian tumors classified as indeterminate at ultrasonography[J]. Radiologia (Engl Ed), 2022, 64(2):110-118.

[19] 葛延平, 张磊, 宋丹. 卵巢癌 DCE-MRI 定量参数与临床病理的相关性分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(11):98-100.

[20] 李永辉, 王理祎, 李振海. 动态增强磁共振成像诊断晚期上皮性卵巢癌的价值及其定量参数与临床分期的相关性[J]. 中国实用医刊, 2022, 49(8):76-79.

[21] 薛周, 蔡建国, 李君, 等. 卵巢上皮源性肿瘤动态对比增强磁共振成像半定量参数与肿瘤相关性巨噬细胞密度关系的研究[J]. 中国医学装备, 2022, 19(10):59-62.

[22] WEI M X, BO F, CAO H, et al. Diagnostic performance of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for malignant ovarian tumors: a systematic review and Meta-analysis[J]. Acta radiol, 2021, 62(7):966-978.

[23] 马丽颖, 孙美玉. MRI 对上皮性卵巢癌组织学分型的诊断应用[J]. 国际医学放射学杂志, 2022, 45(1):89-93.

[24] HAN L T, SONG T, WANG X Y, et al. miR-21 responsive nanocarrier targeting ovarian cancer cells[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2024, 24:196-204.

[25] PALIWAL N, VASHIST M, CHAUHAN M. Evaluation of miR-22 and miR-21 as diagnostic biomarkers in patients with epithelial ovarian cancer[J]. 3 Biotech, 2020, 10(3):142-144.

[26] DENG K P, ZOU F, XU J, et al. Cancer-associated fibroblasts promote stemness maintenance and gemCitabine resistance via HIF-1 α /miR-21 axis under hypoxic conditions in pancreatic cancer[J]. Mol Carcinog, 2024, 63(3):524-537.

[27] SUN M M, WANG X Q, SHOU Y W, et al. Cancer-associated fibroblast-derived exosome microRNA-21 promotes angiogenesis in multiple myeloma[J]. Sci Rep, 2023, 13(1):9671.

[28] GONG Z Y, HAN S G, ZHANG C L, et al. Value of serum miR-21, HE4 and CA125 in surveillance for postoperative recurrent or metastatic ovarian cancer[J]. Pak J Med Sci, 2022, 38(4 Part II):939-945.

[29] RALSER D J, CONDIC M, EGGER E, et al. Evaluation of the diagnostic potential of circulating MicroRNAs miR-1 and miR-21 in patients with ovarian cancer[J]. Anticancer Res, 2022, 42(12):5839-5845.

(收稿日期:2025-01-05 修回日期:2025-07-10)