

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 24. 006

不明原因复发性流产、非复发性流产患者 miR-29c-3p、miR-374c-5p、染色体端粒长度的差异性研究*

张雨薇¹,高 晶¹,董娜珍²,李 娜^{1△}

1. 北京市顺义区妇幼保健院/北京儿童医院顺义妇儿医院检验科,北京 101300;
2. 天津市北辰医院检验科,天津 300499

摘 要:**目的** 探讨早期不明原因复发性流产(URSA)、非复发性流产患者微小 RNA(miR)-29c-3p、miR-374c-5p 和染色体端粒长度差异及其临床意义。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2024 年 10 月在北京市顺义区妇幼保健院因 URSA 接受清宫术的 202 例患者纳入 URSA 组,选取同期 150 例因避孕失败要求终止妊娠者纳入对照组。检测 2 组外周血/绒毛组织 miR-29c-3p、miR-374c-5p 和染色体端粒长度,收集并比较 2 组基线资料,采用多因素 Logistic 回归分析 URSA 发生的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血 miR-29c-3p、miR-374c-5p 和染色体端粒长度对 URSA 的诊断价值。**结果** 2 组年龄、孕周、孕次、文化程度、噪声暴露情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),与对照组比较,URSA 组有吸烟史、饮酒史、生殖道感染比例明显上升($P<0.05$)。与对照组比较,URSA 组外周血/绒毛组织 miR-374c-5p 表达水平降低($P<0.05$),miR-29c-3p 表达水平升高($P<0.05$),染色体端粒长度缩短($P<0.05$)。有吸烟史、饮酒史、生殖道感染,以及外周血/绒毛组织 miR-29c-3p 高表达是 URSA 发生的危险因素($P<0.05$),外周血/绒毛组织 miR-374c-5p 高表达,染色体端粒长度增加是保护因素($P<0.05$)。外周血 miR-29c-3p、miR-374c-5p、染色体端粒长度及三者联合诊断 URSA 的曲线下面积(AUC)分别为 0.748(95%CI:0.674~0.822)、0.783(95%CI:0.721~0.845)、0.797(95%CI:0.720~0.924)、0.893(95%CI:0.841~0.939)。**结论** 外周血/绒毛组织 miR-29c-3p 高表达、miR-374c-5p 低表达及染色体端粒长度缩短与 URSA 的发生有关。

关键词:不明原因复发性流产; 外周血; 绒毛组织; 微小 RNA-29c-3p; 微小 RNA-374c-5p; 染色体; 端粒长度

中图法分类号:R446. 1;R714. 21;R394. 3 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2025)24-3346-05

Comparative study on miR-29c-3p,miR-374c-5p and chromosomal telomere length in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion versus non-recurrent abortion*

ZHANG Yuwei¹,GAO Jing¹,DONG Nazhen²,LI Na^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory,Shunyi District Maternal and Child Health Care Hospital/Shunyi Maternal and Children's Hospital of Beijing Children's Hospital,Beijing 101300, China;2. Department of Clinical Laboratory,Beichen Hospital,Tianjin 300499,China

Abstract: Objective To investigate the differences in microRNA (miR)-29c-3p,miR-374c-5p and chromosomal telomere length between patients with early-stage unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA) and patients with non-recurrent abortion, and to explore their clinical implications. **Methods** A total of 202 patients who underwent dilatation and curettage for URSA at Shunyi District Maternal and Child Health Care Hospital from January 2022 to October 2024 were enrolled in the URSA group. During the same period,150 women requesting termination of pregnancy due to contraceptive failure were selected as the control group. Levels of miR-29c-3p and miR-374c-5p,as well as chromosomal telomere length were measured in peripheral blood /chorionic villus tissues from both groups. General clinical data were collected and compared between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis was employed to identify influencing factors for URSA occurrence. The diagnostic value of peripheral blood miR-29c-3p,miR-374c-5p and chromosomal telomere length for URSA was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** No significant

* 基金项目:北京市科技计划项目(Z221100000322139)。
作者简介:张雨薇,女,主管技师,主要从事临床检验方向的研究。 △ 通信作者,E-mail:sy_lina@126. com。
引用格式:张雨薇,高晶,董娜珍,等. 不明原因复发性流产、非复发性流产患者 miR-29c-3p、miR-374c-5p、染色体端粒长度的差异性研究[J]. 检验医学与临床,2025,22(24):3346-3350.

differences were observed between the two groups in terms of age, gestational age, gravidity, educational level or noise exposure ($P > 0.05$). Compared with the control group, the URSA group showed significantly higher proportions of smoking history, alcohol consumption history and reproductive tract infections ($P < 0.05$). The expression levels of miR-374c-5p in peripheral blood/chorionic villus tissues were significantly decreased in the URSA group ($P < 0.05$), while the expression level of miR-29c-3p was significantly increased ($P < 0.05$), and chromosomal telomere length was significantly shortened ($P < 0.05$). A history of smoking and alcohol consumption, reproductive tract infections, and elevated expression of miR-29c-3p in peripheral blood/villus tissues were identified as risk factors for URSA ($P < 0.05$). In contrast, elevated expression of miR-374c-5p and increased chromosomal telomere length in these tissues were found to be protective factors ($P < 0.05$). The areas under the curve (AUC) for diagnosing URSA using peripheral blood miR-29c-3p, miR-374c-5p, telomere length alone and their combination were 0.748 (95% CI: 0.674–0.822), 0.783 (95% CI: 0.721–0.845), 0.797 (95% CI: 0.720–0.924), and 0.893 (95% CI: 0.841–0.939) respectively. **Conclusion** High expression of miR-29c-3p, low expression of miR-374c-5p, and shortened chromosomal telomere length in peripheral blood and chorionic tissue are associated with the occurrence of URSA.

Key words: unexplained recurrent spontaneous abortion; peripheral blood; chorionic villus; microRNA-29c-3p; microRNA-374c-5p; chromosome; telomere length

复发性流产(RSA)又称习惯性流产,是指女性连续出现 ≥ 2 次的自然流产(怀孕不足 28 周,胎儿体重不足 1 000 g 的妊娠丢失)或生化妊娠(精子卵子结合发育成受精卵但未在子宫着床)^[1-2]。RSA 的发病原因非常复杂,既可以是单因素导致流产,也可能是混杂的多因素导致流产,尽管相关研究对以上流产原因进行了详尽的评估,仍然有 35%~50% 的 RSA 流产病因不明,临床上将其称为不明原因复发性流产(URSA)^[3-4]。截至目前,RSA 缺乏有效的预测手段,尤其是在病因不明的情况下。研究发现微小 RNA(miRNA)与 URSA 有关,miRNA 在 URSA 中存在差异表达并影响患者的妊娠过程,而差异表达的循环 miRNA 有可能成为预测 URSA 的生物标志物^[5-6]。俞田田等^[7]报道,早期妊娠丢失女性蜕膜组织中 miR-29c-3p 表达上调,它可通过调控靶基因血管内皮生长因子 A(VEGFA)影响子宫内膜蜕膜化及血管重塑,进而参与流产的发生。有研究显示,在 URSA 小鼠模型中,miR-374c-5p 过表达显著降低了胚胎再吸收率,同时蜕膜中白细胞介素(IL)-6 表达降低,并认为 miR-374c-5p 表达下调可通过增强 IL-6 表达而参与 URSA 的发病^[8]。此外,端粒在妊娠过程中的作用也备受关注^[9]。染色体端粒指的是染色体上的末端部分,它不仅在维持个体健康中发挥作用,还在胚胎发育、生殖细胞生成和减数分裂中发挥重要作用,相关研究表明,端粒与自然流产有一些关联^[10],但它们的具体作用和相关机制仍在研究之中。本研究分析了早期 URSA 与非 RSA 患者 miR-29c-3p、miR-374c-5p 和染色体端粒长度的差异及其临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2024 年 10 月在北京顺义区妇幼保健院因 URSA 接受清宫术的

202 例患者纳入 URSA 组。纳入标准:(1)符合 URSA 诊断标准^[11]并完成清宫术;(2)孕周 6~12 周,年龄 22~39 岁,均为自然妊娠;(3)单胎妊娠,经彩超提示胚胎停止发育;(4)既往不明原因流产 ≥ 2 次;(5)夫妻双方无遗传性疾病;(6)绒毛形态正常。排除标准:(1)有特殊服药史、生殖系统感染;(2)夫妻双方染色体异常;(3)伴有精神疾病或存在有害物质接触史;(4)处于生命终末期,如肝衰竭、肾衰竭、癌症晚期等。另选取同期 150 例因避孕失败要求终止妊娠者纳入对照组。本研究经北京市顺义区妇幼保健院医学伦理委员会审批通过(审批号:20211012),所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 采用实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)检测外周血/绒毛组织染色体端粒长度 入院 24 h 内抽取 5 mL 前臂静脉血,于清宫手术后留存绒毛组织(大小为 1 cm $\times$ 1 cm $\times$ 1 cm)。提取外周血/绒毛组织 DNA,测量其纯度和浓度。采用 qPCR 对端粒长度进行检测,仪器为 Applied Biosystems QuantStudio 5 PCR 仪。以熔解曲线评估 PCR 产物特异性。以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算目的基因表达量。以 T/S 表示相对端粒长度。平行测定 3 次后求平均值作为最终的染色体端粒长度。

1.2.2 采用反向聚合酶链反应(RT-PCR)检测外周血/绒毛组织 miR-29c-3p、miR-374c-5p 表达水平 取外周血/绒毛组织,在 PCR 仪上进行检测。反应体系(20.0 μ L):1.0 μ L cDNA、2 $\times$ SYBR Green Mix 10.0 μ L、7.4 μ L 去离子水、上下游引物(10 μ mol/L)各 0.8 μ L。反应条件:95 $^{\circ}$ C 下 30 s 预变性,95 $^{\circ}$ C 下 10 s 变性,60 $^{\circ}$ C 下 30 s 退火延伸,循环 40 次。以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算 miR-29c-3p、miR-374c-5p 相对表达量。

1.2.3 资料收集 收集所有受试者年龄、孕周、孕次、文化程度,以及有无噪声暴露、吸烟史、饮酒史、生殖道感染等基线资料。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行统计处理和分析。计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 URSA 发生的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血 miR-29c-3p、miR-374c-5p 和染色体端粒长度诊断 URSA 的效能,曲线下面积(AUC)的比较采用 DeLong 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组基线资料比较 2 组在年龄、孕周、孕次、文化程度、有无噪声暴露方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);相比于对照组,URSA 组有吸烟史、饮酒史、生殖道感染比例更高($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组外周血/绒毛组织 miR-29c-3p、miR-374c-5p 表达水平及染色体端粒长度比较 相比于对照组,URSA 组外周血/绒毛组织 miR-374c-5p 表达水平降低($P < 0.05$),miR-29c-3p 表达水平升高($P < 0.05$),

染色体端粒长度缩短($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 2 组基线资料比较($\bar{x} \pm s$ 或 n)

项目	对照组 ($n=150$)	URSA 组 ($n=202$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	28.31±5.47	29.32±4.86	1.827	0.068
孕周(周)	7.92±1.82	8.16±1.74	1.254	0.210
孕次(次)	2.27±0.53	2.33±0.49	1.097	0.273
文化程度			0.896	0.343
高中及以上学历	90	111		
高中以下	60	91		
吸烟史			6.873	0.009
无	128	149		
有	22	53		
饮酒史			7.978	0.005
无	131	152		
有	19	50		
生殖道感染			7.612	0.006
无	113	124		
有	37	78		
噪声暴露			3.352	0.067
无	135	168		
有	15	34		

表 2 2 组外周血/绒毛组织 miR-29c-3p、miR-374c-5p 表达水平及染色体端粒长度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-29c-3p		miR-374c-5p		染色体端粒长度	
		绒毛组织	外周血	绒毛组织	外周血	绒毛组织	外周血
对照组	150	0.99±0.17	0.98±0.16	1.01±0.15	0.96±0.13	1.00±0.23	0.97±0.13
URSA 组	202	1.43±0.35	1.36±0.29	0.57±0.12	0.42±0.10	0.81±0.16	0.74±0.16
t		15.565	15.684	29.578	42.404	8.677	14.865
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 影响 URSA 发生的多因素 Logistic 回归分析 以是否发生 URSA 为因变量(是=1;否=0),吸烟史(有=1;无=0)、饮酒史(有=1;无=0)、生殖道感染(有=1;无=0)及外周血/绒毛组织 miR-29c-3p、miR-374c-5p、染色体端粒长度(均原值录入)为自变量,建立多因素 Logistic 回归模型。结果显示,有吸烟史、饮酒史、生殖道感染,以及外周血/绒毛组织 miR-29c-3p 高表达是 URSA 发生的危险因素($P < 0.05$),外周血/绒毛组织 miR-374c-5p 高表达,染色体端粒长度增加是保护因素($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 外周血 miR-29c-3p、miR-374c-5p 及染色体端粒

长度诊断 URSA 的效能分析 以是否发生 URSA 为状态变量,外周血 miR-29c-3p、miR-374c-5p 和染色体端粒长度为检验变量绘制 ROC 曲线。结果显示,外周血 miR-29c-3p 诊断 URSA 的曲线下面积(AUC)为 0.748(95%CI:0.674~0.822),外周血 miR-374c-5p 诊断 URSA 的 AUC 为 0.783(95%CI:0.721~0.845),外周血染色体端粒长度诊断 URSA 的 AUC 为 0.797(95%CI:0.720~0.924),3 项指标联合诊断的 AUC 为 0.893(95%CI:0.841~0.939),优于 3 项指标单独诊断($P < 0.05$)。见表 4、图 1。

表 3 影响 URSA 发生的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	$Wald\chi^2$	$OR(95\%CI)$	P
吸烟史	0.545	0.155	12.324	1.725(1.249~2.296)	<0.001
饮酒史	0.664	0.177	14.027	1.942(1.307~2.618)	<0.001
生殖道感染	0.543	0.158	11.811	1.721(1.263~2.346)	<0.001

续表 3 影响 URSA 发生的多因素 Logistic 回归分析					
项目	β	SE	Wald χ^2	OR (95%CI)	P
外周血 miR-29c-3p	0.566	0.165	11.786	1.761(1.274~2.431)	<0.001
外周血 miR-374c-5p	-0.340	0.079	18.418	0.712(0.602~0.821)	<0.001
外周血染色体端粒长度	-0.428	0.044	94.611	0.652(0.590~0.702)	<0.001
绒毛组织 miR-29c-3p	0.763	0.173	19.472	2.144(1.644~3.237)	<0.001
绒毛组织 miR-374c-5p	-0.478	0.064	55.157	0.620(0.554~0.713)	<0.001
绒毛组织染色体端粒长度	-0.440	0.058	58.133	0.644(0.579~0.726)	<0.001

表 4 外周血 miR-29c-3p、miR-374c-5p 及染色体端粒长度诊断 URSA 的效能分析						
项目	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC(95%CI)	最佳截断值	约登指数	P
外周血 miR-29c-3p	73.30	87.23	0.748(0.674~0.822)	1.29	0.605	0.021
外周血 miR-374c-5p	62.42	84.64	0.783(0.721~0.845)	0.51	0.471	0.013
外周血染色体端粒长度	56.39	93.03	0.797(0.720~0.924)	0.78	0.494	0.024
3 项联合	89.26	82.69	0.893(0.841~0.939)	—	0.719	0.005

注：—表示无数据。

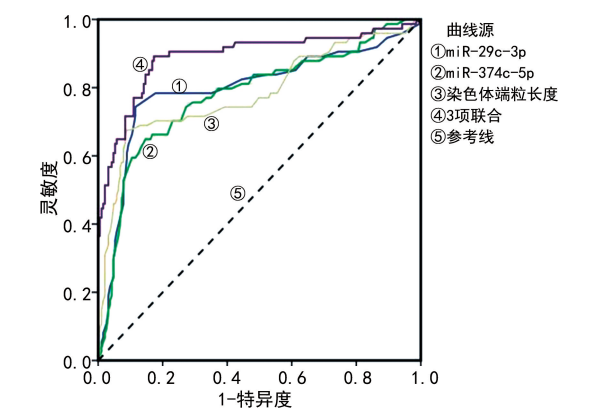


图 1 外周血 miR-29c-3p、miR-374c-5p 和染色体端粒长度诊断 URSA 的 ROC 曲线

3 讨 论

URSA 病因不明,其病理生理学机制尚未阐明,临床干预缺乏针对性,患者往往难以获得良好的妊娠结局,该病仍是生殖健康领域的一大挑战^[12]。临床医师需要充分了解 URSA 的发病机制及相关因素,早期识别和诊断 URSA,以制订相对应的预防措施来降低疾病的发生风险,减轻严重程度及降低不良妊娠结局发生风险。miRNA 是一类长度为 20~24 个核苷酸内源性非编码 RNA,主要通过和靶 mRNA 的 3'非翻译区结合,抑制其翻译或降解,从而调控基因表达^[13]。一个 miRNA 可以调控多个基因的表达,这在细胞周期中起重要作用。miRNA 在妊娠中发挥重要作用,如参与调控母体和胎儿血管生成^[14]。此外,多囊卵巢综合征、受精卵反复植入失败、子宫内膜异位症、RSA 等多种生殖疾病均被发现与 miRNA 表达调节异常有关,提示 miRNA 失调可能导致生殖障碍^[15-17]。相关研究发现,母体和脐带血来源的 miRNA 能影响人脐静脉内皮细胞的增殖、迁移能力,其中,miR-29c-3p、miR-374c-5p 等已被证实具有此类作用^[18]。本研究

检测并比较 2 组外周血/绒毛组织 miR-29c-3p、miR-374c-5p 表达水平,结果显示,与对照组相比,URSA 组外周血/绒毛组织 miR-29c-3p 表达水平升高,miR-374c-5p 表达水平降低,且 miR-29c-3p 高表达和 miR-374c-5p 低表达是 URSA 发生的危险因素,提示二者共同参与了 URSA 发病过程。基质金属蛋白酶(MMP)-2 在胚胎着床和早期妊娠等女性生殖事件中起着至关重要的作用,它在滋养细胞中的表达和活性直接影响细胞的侵袭能力^[19]。VEGFA 通过增加血管通透性、刺激内皮细胞趋化和有丝分裂从而调节血管生成,在胚胎发育过程和母体血管发育以适应妊娠中起到重要作用^[20]。一项针对早期妊娠丢失的研究发现,患者蜕膜组织内 miR-29c-3p 表达水平明显升高,miR-29c-3p 表达升高可通过下调 MMP-2、VEGFA 表达,导致滋养细胞侵袭能力不足以及血管生成受阻,进而引发流产^[21]。在正常的妊娠过程中,滋养细胞适度的自噬有助于维持母胎界面的稳定,确保胚胎的正常发育和生长,而在 RSA 患者中,自噬异常(自噬过度或不足)将导致滋养细胞的侵袭能力下降,影响其对母体蜕膜的侵袭,进而引发流产^[22-23]。有报道显示,URSA 患者绒毛组织 miR-374c-5p 表达水平明显低于健康妊娠女性,miR-374c-5p 表达水平降低可促进 ATG12 基因介导的滋养细胞自噬,导致出现过度自噬从而使滋养细胞侵袭力下降并影响胎盘正常功能,最终引发流产^[24]。

在哺乳动物中,染色体的天然末端被称为端粒,端粒对于维持染色体的结构和功能稳定具有重要的作用。端粒中的 DNA 序列并不具有编码功能,细胞分裂时端粒会缩短,当端粒缩短到一定程度,细胞就无法继续分裂,因此,端粒对于细胞的分裂起重要作用。在每次细胞分裂中,端粒长度逐渐缩短,在细胞

经过一定次数的分裂后,端粒长度缩短至临界水平,过短的端粒可激活 DNA 损伤信号通路,诱导非同源 DNA 末端连接、细胞衰老、细胞凋亡或生长停滞,进而导致细胞死亡^[25]。目前已发现端粒长度缩短与多种疾病存在密切的关联,例如心脑血管疾病、肿瘤、血液系统疾病、不孕不育、胚胎发育异常等^[26]。有研究表明,端粒长度若低于平均水平也会增加 RSA 的发生风险,轻度端粒酶缺乏或涉及生物学紊乱的患者,常表现为端粒明显缩短,RSA 风险升高^[27]。在这些端粒较短的患者中,反复流产可能由端粒缩短导致的胚胎或染色体异常所致。本研究结果显示,URSA 组外周血/绒毛组织染色体端粒长度明显短于对照组,且染色体端粒长度缩短是 URSA 发生的危险因素。分析认为端粒是保护染色体末端免受损伤的关键结构,在端粒长度缩短的情况下,染色体稳定性下降,导致胚胎发育障碍,但这些推论仍需今后进一步证实。本研究绘制 ROC 曲线发现,外周血 miR-29c-3p、miR-374c-5p、染色体端粒长度及三者联合诊断 URSA 的 AUC 分别为 0.748(95%CI:0.674~0.822)、0.783(95%CI:0.721~0.845)、0.797(95%CI:0.720~0.924)、0.893(95%CI:0.841~0.939),提示这 3 项指标联合检测对于 URSA 有较好的诊断效能,有助于早期诊断 URSA,优化诊疗方案。

综上所述,URSA 患者外周血与绒毛组织中均存在 miR-29c-3p 高表达、miR-374c-5p 低表达及染色体端粒长度缩短的现象,三者均与 URSA 的发生有关。此外,本研究初步发现外周血 3 项指标的联合检测对 URSA 具有较好的诊断效能。

参考文献

[1] 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.

[2] 陈葆国,干军,郑瑞,等. PD-1/PDL-1 在原因不明复发性流产患者 T 细胞、Tregs 和 Bregs 细胞中的表达及意义[J]. 中华检验医学杂志,2024,47(6):678-685.

[3] 李玲玲. IFN- γ 和 IL-7 在不明原因复发性流产患者蜕膜中的表达及意义[D]. 石家庄:河北医科大学,2023.

[4] 程虹,符爱贞,周娃娃. 原因不明复发性流产患者再次妊娠早孕期 HMGB1、单核细胞上 Tim-3、PD-1 表达与免疫失衡的关系[J]. 中国性科学,2023,32(5):68-72.

[5] 包福玲,莎如拉,萨日娜,等. miRNA-23b-3p 在不明原因复发性流产蜕膜组织中的表达及作用机制研究[J]. 内蒙古医学杂志,2023,55(5):513-518.

[6] 张瑶楠,刘丹,张广志,等. 不明原因复发性流产患者绒毛组织中 hsa-miR-125a-5p 及其靶基因表达的研究[J]. 生殖医学杂志,2023,32(1):106-111.

[7] 俞田田,洪丽华. 早期妊娠丢失蜕膜组织中与血管重塑相关的 miRNAs 表达谱分析[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2019,38(1):43-47.

[8] ZHAO L, HAN L, HEI G, et al. Diminished miR-374c-5p

negatively regulates IL(interleukin)-6 in unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. J Mol Med (Berl), 2022,100(7):1043-1056.

[9] 张恩婕,刘瑞霞,岳文涛,等. 端粒-端粒酶系统与不良妊娠结局相关性的研究现状[J]. 中国医刊,2023,58(1):1-4.

[10] 白乐乐,赵晓曦. 端粒长度与自然流产病因相关性研究现状[J]. 国际妇产科学杂志,2021,48(5):512-516.

[11] 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):9-11.

[12] 梁静静,许倩,高磊,等. 血清 LA、CRP、AT-III 预测不明原因复发性流产的价值[J]. 保健医学研究与实践,2024, 21(1):55-59.

[13] 张船华,王凯怡,陈鑫. 血清 miR-199、miR-21 对复发性自然流产患者流产再发生的预测价值分析[J]. 浙江医学, 2024,46(10):1022-1026.

[14] 张雪梅. MiRNA 在复发性流产机制中的研究进展[J]. 现代医药卫生,2022,38(14):2415-2419.

[15] 苏丹杰,董杰,王晓红. 微小核糖核酸与胚胎植入相关研究进展[J]. 解放军医学院学报,2023,44(11):1272-1275.

[16] 马志,郝翠芳. 环状 RNA 与女性生殖和妊娠相关疾病[J]. 生殖医学杂志,2018,27(2):192-197.

[17] 丛晶,王顺,张多加,等. 微小 RNA 在女性生殖中的研究进展[J]. 中国妇幼健康研究,2018,29(8):1063-1066.

[18] 俞田田,洪丽华,张颖,等. 早期妊娠丢失患者蜕膜组织血管重塑相关 miRNA 及其靶基因表达的研究[J]. 浙江医学,2023,45(22):2374-2379.

[19] 马婧,萨日娜,俞兰. 胎盘滋养层细胞侵袭行为与 MMP-2 和 MMP-9 的研究进展[J]. 医学研究杂志,2021,50(12):152-155.

[20] 赵鑫鑫. 环状 RNA 在 WJ-MSCs 促进早期自然流产母胎界面 VEGFA 表达中的作用研究[D]. 南通:南通大学, 2020.

[21] 洪丽华. MiRNAs 在早期自发流产患者蜕膜组织中的功能研究[D]. 杭州:浙江大学,2016.

[22] 孙佳宁,冯晓玲,赵小萱,等. 自噬与复发性流产关系的研究进展[J]. 医学综述,2022,28(4):660-665.

[23] 宋鹏书,张燕华,张奕梅,等. 自噬相关蛋白 LC3-II 和 p62 在不明原因复发性流产患者绒毛组织中的表达和临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(13):1602-1605.

[24] 付笑笑,褚楚,黑国真,等. 寿胎丸靶向 miR-374c-5p/ATG12 信号轴减轻滋养细胞自噬治疗原因不明复发性自然流产[J]. 中国免疫学杂志,2022,38(3):358-364.

[25] 张安妮,魏林飞,李宁,等. 端粒和端粒酶在女性生殖健康中的作用[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2023,42(2):145-149.

[26] 曹素娟,钟廉,吴培炜,等. 端粒长度与疾病风险的孟德尔随机化研究进展[J]. 河南大学学报(医学版),2024,43(1):6-11.

[27] 白乐乐,赵晓曦. 自然流产与绒毛染色体端粒长度的相关性研究[J]. 中国妇产科临床杂志,2022,23(6):636-637.