

· 综 述 ·

miRNA 在妊娠相关疾病中的研究进展*

王霞利^{1,2}综述,何西彦²,曲涛²,杨青^{1,2},孙晓彤^{2△}审校

(1. 甘肃中医药大学,甘肃兰州 730000;2. 甘肃省人民医院,甘肃兰州 730000)

[摘要] 最近有研究表明,微小 RNA(miRNA)在妊娠相关疾病中发挥一定的诊治作用。miRNA 是一种小的非编码 RNA,可通过结合靶 mRNA 的 3' 非翻译区诱导翻译抑制或降解,可能是监测各种疾病的理想生物标志物。因此,探索 miRNA 对于明确妊娠相关疾病的发病机制及靶向治疗具有重要意义。该文综述了 miRNA 在妊娠相关疾病中的研究进展,及早发现妊娠相关疾病及其隐匿病情,达到早诊断、早干预的目的,最终改善母儿结局。

[关键词] 微小 RNA; 妊娠相关疾病; 诊断; 治疗; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.23.026 **中图法分类号:**R714.2

文章编号:1009-5519(2024)23-4092-05

文献标识码:A

Research progress of miRNA in pregnancy-related diseases*

WANG Xiali^{1,2}, HE Xiyan², QU Tao², YANG Qing^{1,2}, SUN Xiaotong^{2△}

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China;

2. Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China)

[Abstract] Recent studies have shown that microRNA (miRNA) play a role in the diagnosis and treatment of pregnancy-related diseases. MiRNA is small non-coding RNA that can induce translation inhibition or degradation by binding to the 3' untranslated region of target mRNA and may be ideal biomarkers for monitoring various diseases. Therefore, the exploration of these miRNA is of great significance for clarifying the pathogenesis and targeted therapy of pregnancy-related diseases. This article reviews the research progress of miRNA in pregnancy-related diseases, so as to detect pregnancy-related diseases and their hidden diseases early, achieve the purpose of early diagnosis and intervention, and ultimately improve maternal and infant outcomes.

[Key words] MicroRNA; Pregnancy-related diseases; Diagnosis; Therapy; Review

微小 RNA(miRNA)及其作为从 DNA 到蛋白质合成的遗传信息载体的中心法则功能于 1961 年被发现。自 1990 年以来, RNA 已被研究为治疗多种疾病的新药物类别^[1]。miRNA 是具有 19~25 个核苷酸的短 RNA 分子,可通过靶向 mRNA 的 3 个主要非翻译区(3' UTR)调节靶基因的转录后沉默,从而调节基因表达^[2],其是转录后调控的核心参与者。由于 miRNA 具有广泛的基因调控能力和组织特异性,故认为其可能在各个系统、组织和器官中发挥着重要的调控功能。有研究发现,一些妊娠相关疾病常伴胎盘组织,甚至外周循环中 miRNA 的异常表达^[3]。现将 miRNA 在妊娠相关疾病中的研究进展综述如下。

1 子痫前期(PE)

PE 是一种复杂的疾病过程,起源于母胎界面,影响多个器官系统。高血压是其基础,通常但不总是伴

蛋白尿。重度 PE 可并发肾、心、肺、肝和神经功能障碍,血液学紊乱,胎儿生长受限(FGR),死产和孕产妇死亡。其重叠的机制激活一个共同的途径,导致其临床识别。

1.1 胎盘老化,合体滋养层应激 螺旋动脉生理重塑为高度扩张的薄壁血管,对人类妊娠发育至关重要^[4]。螺旋动脉重构缺陷是胎盘介导的妊娠疾病的基础,特别是早发性 PE 和 FGR^[5]。母体螺旋动脉重构与滋养层细胞的行为有关^[6]。蜕膜组织对促进母胎免疫耐受至关重要,是确保胎盘形成和螺旋动脉重塑的核心机制^[4]。绒毛外滋养层细胞的迁移和侵袭不足、过度的滋养细胞凋亡导致胎盘功能障碍和螺旋动脉重构缺陷,是 PE 的重要病理特征。一项 PE 组和对照组(产妇年龄、胎龄和血浆样本保存时间相匹配的无并发症妊娠)miRNA 差异表达谱分析结果显

* 基金项目:甘肃省自然科学基金项目(22JR5RA700);甘肃省人民医院内科研基金项目(23GSSYF-2)。

△ 通信作者, E-mail:13919101217@163.com。

示,在妊娠早期孕妇血浆中共鉴定出 1 682 个 miRNA。在这些基因中 387 个上调,95 个下调,1 200 个 miRNA 在 2 组表现出相似的表达水平,统计分析表明有 2 个 miRNA,即 miR-99b-5p 和 miR-23b-5p,实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测验证了具有晚发型 PE 风险的妇女妊娠早期血浆 miR-23b-5p、miR-99b-5p 下调,可能指导新的治疗干预措施的发展^[7]。

有研究发现,通过 qRT-PCR 检测来自孕妇的胎盘组织 miR-299 的相对表达水平,发现 PE 组孕妇 miR-299 表达水平明显高于健康对照组,PE 组孕妇组蛋白去乙酰化酶 2(HDAC2)mRNA 表达水平明显低于健康对照组,揭示了 miR-299 在 PE 患者的胎盘组织中过表达,提示 miR-299 可能在 PE 发病中具有功能作用^[8]。但需要进一步研究阐明 miR-299 在 PE 发病中的功能作用。临床研究证实,PE 患者胎盘组织 miR-222-3p 表达较健康孕妇上调,PE 患者胎盘组织 HDAC6 mRNA 表达下调,并且 HDAC6 mRNA 表达与 PE 患者胎盘组织 miR-222-3p 表达呈负相关^[9]。

体外实验发现,与小干扰 RNA 对照组比较,HDAC2 的敲低明显抑制了滋养层细胞的侵袭和迁移能力;进一步实验结果显示,HDAC2 过表达减弱了 miR-299 过表达对滋养层细胞的侵袭和迁移的抑制作用^[8],表明 miR-299 通过靶向 HDAC2 调控滋养细胞的行为。HDAC2 调控滋养层细胞侵袭和迁移的确切分子机制尚有待于进一步研究^[8]。体外研究发现,miR-222-3p 抑制 HTR8/SVneo 细胞的增殖和迁移,HDAC6 促进 HTR8/SVneo 细胞的增殖和迁移,验证了 HDAC6 是 miR-222-3p 的靶标,miR-222-3p 抑制 HDAC6 的表达,HDAC6 过表达逆转了 miR-222-3p 对滋养细胞增殖和迁移的抑制作用^[9]。这为 PE 提供一种新的治疗策略。

据文献报道,人间充质干细胞来源的外泌体可保护 PE 大鼠胎盘的形态和血管生成^[10]。大鼠实验表明,测量大鼠胎儿和胎盘重量显示,PE 组大鼠胎儿和胎盘重量下降,而人脐带间充质干细胞处理后胎儿和胎盘重量增加,PE 大鼠胎盘组织 miR-342-5p 下调,PDCD4 上调,miR-342-5p 靶向 PDCD4。表明 miR-342-5p 升高会减缓 PE 发展,有助于进一步了解 PE 的分子机制^[11]。外泌体中封装的 miR-3198 上调促进了滋养细胞增殖、细胞周期进展和迁移。外泌体 miR-3198 过表达在体外抑制细胞凋亡^[6]。提示外泌体 miR-3198 缺失可能在 PE 发病机制中发挥着重要作用,值得深入探讨。

1.2 自身免疫 病理性炎症变化可引起局部免疫失衡,影响血管内滋养层细胞浸润和螺旋动脉重塑,而导致胎盘功能障碍,是发生 PE 的危险因素^[12]。可

能是免疫细胞对妊娠记忆的影响随着时间的推移而下降,可以解释为什么与同一伴侣一起妊娠的先前妊娠的保护性益处长时间的妊娠间隔后丧失^[4]。

1.3 炎症 当炎症反应过度激活和病理性炎症发展时可导致免疫失衡和血管内皮损伤,进而促进与 PE 相关的妊娠并发症的发展。由于内源性免疫反应的失调,患有 PE 的女性可能表现出过度的炎症反应,促炎细胞因子显著增加。此外,在妊娠早期处于炎症过度反应状态的女性可能会患上 PE^[13]。有研究采用 qRT-PCR 检测 miR-223-3p 在 PE 胎盘中的表达发现,miR-223-3p 在 PE 胎盘中富集,在 PE 胎盘中低表达;之后其利用生物信息学软件和经典双荧光素酶报告基因实验初步验证了淋巴结样受体含 pyrin 结构域 3(NLRP3)是 HEK293T 细胞 miR-223-3p 的直接靶基因^[14]。实验组(子痫)PE 胎盘组织 METTL3、HOXD-AS1、 β -TRCP 水平均升高,miR-135a 水平降低,miR-135a 被 HOXD-AS1 靶向,并且通过 METTL3 介导的 m6A 甲基化维持 HOXD-AS1 的高水平表达。这为 PE 治疗提供了方向^[15]。

细胞实验发现,miR-223-3p 转染 HTR8/SVneo 后明显高表达,并能明显降低脂多糖诱导的 NLRP3 炎性小体活性,抑制了炎症因子的分泌和裂解。为 miR-223-3p 成为 PE 胎盘中 NLRP3 的特异性保护剂提供了理论支持,从而为 PE 的治疗提供了新的思路^[14]。采用 hsa-miR-27a-3p 模拟物转染 CD14 衍生的巨噬细胞明显改变了 TGFBR2 的产生,表明其在调节转化生长因子 β 信号通路中的潜在作用。在低氧条件下 hsa-miR-27a-5p-miR-27a-3p 在滋养层细胞 BeWob30 中表达上调,TGFBR2 3'UTR 可能是这些 miRNA 作用的靶点。这一结果揭示了一种新的潜在治疗靶点,有助于更深入地理解这种病理学发展所涉及的潜在机制^[16]。细胞计数实验、细胞侵袭实验和伤口愈合实验的结果分别显示细胞活性、侵入性和迁移均被 METTL3 过表达抑制,并被 METTL3 敲低促进,流式细胞术检测显示,细胞凋亡具有相反的趋势,白细胞介素-18、白细胞介素-1 β 、 β -TRCP、核因子- κ B p65 水平因 HOXD-AS1 过表达而上调,miR-135a 水平降低,miR-135a 模拟物促进细胞增殖、侵袭和迁移,抑制细胞凋亡,可能在 PE 的发病机制中具有重要作用,并可作为 PE 治疗的潜在靶点^[15]。

低剂量阿司匹林被推荐用于 PE 高危人群的预防。其他治疗选择有限,需进一步研究阐明其机制,从而确定潜在的治疗靶点,为治疗提供新思路,并最终改善这种疾病的结局。

2 妊娠肝内胆汁淤积症(ICP)

ICP 主要出现在妊娠晚期,对母亲和胎儿均有相当大的风险,包括早产、胎儿窘迫和死产发生率增加,以及母亲并发症,如剧烈瘙痒和肝功能障碍。其特征

在于胆汁流动受损,导致母体血流中胆汁酸水平升高^[17]。胎盘相关基因表达的改变可能导致其功能异常和妊娠并发症^[18]。因此,明确 ICP 的发病机制具有重要意义。

在人类和大鼠肝细胞的其他研究中,在胆汁淤积和多药耐药蛋白 3(MRP2)缺乏的条件下 MRP3 强烈上调。在临床研究中,血清 miR-148a 表达上调,且与 ICP 的发生呈正相关;雌二醇通过上调 miR-148a 表达诱导 LO2 细胞分泌总胆汁酸(TBA);孕激素 X 受体(PXR)/MRP3 信号通路介导 miR-148a 对 TBA 分泌的影响,体内研究也证实,雌二醇上调 miR-148a 表达,miR-148a 沉默抑制雌二醇诱导的 TBA 分泌,首次证实了 miR-148a 对 ICP 的调控作用^[19]。

miR-6891-5p 过表达导致细胞增殖增加和细胞凋亡水平降低,当 miR-6891-5p 过表达时 HTR-8/SVeno 细胞显示低 YHWA E 表达和降低的凋亡水平,揭示了一个外体 miR-6891-5p/YHWA E 基因信号通路调控 HTR-8/SVneo 细胞凋亡,为研究 ICP 的病理生理机制和诊断提供了新的见解^[20]。

有研究以 14 例 ICP 患者作为研究组,14 例健康孕妇作为对照组,通过透射电镜和 Nanosight 测量提取外泌体的形态和分布,进行血浆源性外泌体差异 miRNA 的筛选和靶基因预测,结果显示,ICP 血浆源性、胎盘水平、细胞水平上外泌体 hsa-miR-940、hsa-miR-636、hsa-miR-767-3p 表达水平均明显高于对照组。共筛选到 49 个差异表达的 miRNA,其中 34 个 miRNA 上调,15 个 miRNA 下调,但其在 ICP 背景下的潜在分子机制尚需进一步研究^[3]。

在免疫学上,ICP 与促炎性辅助性 T 淋巴细胞 1 免疫应答和嗜中性粒细胞与淋巴细胞比率升高相关^[21]。有研究证明,胆汁酸会改变了巨噬细胞的水平和功能^[21],但还需进一步研究其机制。

3 妊娠糖尿病(GDM)

相对胰岛素缺乏,包括相关的胰腺功能障碍和外周组织胰岛素抵抗是糖尿病的主要病理生理学特征。有研究表明,GDM 患者胎盘组织存在发育不良、结构异常、血管重塑失败和血管内皮细胞功能障碍。但滋养层细胞如何影响胎盘发育的机制仍不清楚^[22]。有研究发现,母体滋养层细胞在妊娠晚期表现出高凋亡率,GDM 与细胞凋亡和炎症基因表达水平的变化相关。

高糖(HG)诱导的滋养层细胞被广泛用于研究 GDM 病理过程中滋养层细胞生物学功能的分子^[23]。有研究发现,在高通量转录组测序、RNA-seq 泛素化酶、富含亮氨酸序列的 G 蛋白偶联受体 4(LGR4) mRNA 表达差异显著,测序结果显示,GDM 组 LGR4、VCPIP1 mRNA 表达降低。LGR4 的转录终止位点(TTS)基因座提前缩短,即 3' UTR,而

VCPIP1 的 TTS 基因座延迟,即 3' UTR 延长^[24]。通过基因预测和文献检索发现,has-miR-499a-5p 与 GDM 具有高度相关性^[24]。为 GDM 的治疗提供了方向。有研究检测了 HTR-8 细胞的存活、迁移和侵袭能力,证实高表达水平的 miR-137 下调 FNDC5(也被称为 FRCP2 或 irisin,主要由肌肉细胞产生,是一种膜蛋白,可以裂解成细胞因子并在血液中循环),从而抑制 HG/GDM 条件下滋养层的活力和迁移,以及胎盘中内皮细胞的功能障碍^[25],为临床治疗 GDM 提供了依据。

有研究表明,与对照组(正常妊娠胎盘绒毛标本)比较,胰岛素治疗或重度 GDM 女性胎盘组织 miR-137 表达水平明显增加^[26]。据文献报道,31 例 GDM 患者和 20 例健康对照者胎盘绒毛标本 miR-9、miR-22 表达均降低,并与葡萄糖转运蛋白 1、己糖激酶-2 表达呈负相关,其采用 qRT-PCR、western blot 检测了 miR-195-5p、zeste 同源物 2 的增强子(EZH2) mRNA 表达水平,以及过表达质粒转染后 EZH2 蛋白表达水平,结果显示,miR-195-5p 高表达和 EZH2 mRNA 及蛋白低表达水平均降低了 GDM-HUVEC 细胞增殖水平和高凋亡率。此外,miR-195-5p 被预测和鉴定为靶向 EZH2,并且 miR-195-5p 过表达被鉴定为抑制细胞增殖并促进细胞凋亡^[27]。

HG 处理后 HTR-8/Svneo、BeWo 细胞系中 miR-1323 表达较正常细胞上调,HG 处理的细胞在 48、72 h 时滋养细胞活力明显下调,过表达 miR-1323 抑制 TP53INP1 蛋白表达,敲低 miR-1323 促进 TP53INP1 蛋白表达;miR-1323 过表达对滋养细胞活力的抑制被 TP53INP1 过表达逆转,表明 miR-1323 可能是 GDM 的潜在治疗靶点^[28]。GDM 患者分娩后糖代谢可恢复正常,但未来发生 2 型糖尿病的风险会增加。有研究表明,miRNA 谱发生变化早于葡萄糖水平的变化,应继续研究 GDM 的更敏感和更特异的生物标志物,研究 GDM 的发病机制^[29]。

4 FGR

子宫胎盘疾病,如胎盘缺氧或缺氧导致滋养层功能异常,反过来又引发许多并发症,如 FGR。FGR 是指估计胎儿体重或腹围小于胎龄第 10 百分位数的胎儿。FGR 还与某些胎盘疾病(如胎盘脱垂、梗死、轮廓状、血管瘤和绒毛膜血管瘤)和脐带异常(如脐带被膜或脐带边缘插入)也有相关性^[30]。

有研究采用 qRT-PCR 检测正常分娩和 FGR 胎盘组织 miR-212-3p、胎盘生长因子(PGF)的表达,结果显示,FGR 胎盘组织 miR-212-3p 表达明显上调,PGF 表达明显下调^[31]。有研究发现,与正常妊娠组比较,FGR 胎盘组织 miR-424 表达水平明显升高^[32]。但还需进一步研究其对 FGR 的作用。此外,细胞实验发现,干扰 miR-212-3p 表达可增加 HTR-8/SVneo

细胞增殖、侵袭和迁移,并减少细胞凋亡,miR-212-3p 表达下调可明显增加 HTR-8/SVneo 细胞磷酸肌醇-3 激酶和蛋白激酶 B 蛋白磷酸化表达,进而激活磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路,PGF 表达与 miR-212-3p 呈负相关,进一步证实 miR-212-3p 在 FGR 中表达上调,并靶向 PGF,抑制滋养母细胞增殖、迁移和侵袭,但通过调节细胞凋亡而促进细胞凋亡,为 FGR 的诊治提供了新的分子标记^[31]。用 miR-181d-5p 抑制剂转染 fsk 诱导的 BeWo 细胞融合模型,qRT-PCR、western blot 检测一致表明,转染 miR-181d-5p 抑制剂后 BeWo 细胞胶质细胞缺失 1、FGR 胎盘中滋养细胞融合标志物表达水平平均上调,滋养细胞融合标志物表达水平下调,免疫荧光染色进一步证实了 miR-181d-5p 抑制剂促进 BeWo 细胞融合,而滋养细胞融合受损被认为有助于研究 FGR 的发病机制,miR-181d-5p 作为潜在靶点的发现,为 FGR 管理中的治疗干预提供了新的机会^[32]。

5 展 望

目前,miRNA 在妊娠相关疾病中的作用已取得较大进展,病理生理学中存在潜在作用也有研究,但具体靶基因机制及各种 miRNA 相互作用机制仍不明确。总之,预测妊娠相关疾病的发病机制和分子机制、为治疗提供新的思路、为受影响的妇女及其婴儿提供更好的健康结果是迫切需要的^[17]。

参考文献

- [1] BRENNER S, JACOB F, MESELSON M. An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis [J]. *Nature*, 1961, 190: 576-581.
- [2] CHEN C, GAO J, CHEN D, et al. MiR-4443/MMP2 suppresses the migration and invasion of trophoblasts through the HB-EGF/EGFR pathway in preeclampsia [J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(23): 2517-2532.
- [3] LI H, OUYANG Y S, SADOVSKY E, et al. Unique microRNA signals in plasma exosomes from pregnancies complicated by preeclampsia [J]. *Hypertension*, 2020, 75(3): 762-771.
- [4] STAFF A C, FJELDSTAD H E, FOSHEIM I K, et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: Their roles in preeclampsia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2 Suppl): S895-S906.
- [5] MELCHIORRE K, GIORGIONE V, THILAGANATHAN B. The placenta and preeclampsia: Villain or victim? [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2 Suppl): S954-S962.
- [6] LI Y C, YU Y L, LI D J, et al. Exosomal encapsulation of miR-3198 promotes proliferation and migration of trophoblasts in preeclampsia [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2024, 41(5): 1403-1416.
- [7] MAVRELI D, LYKOUDI A, LAMBROU G, et al. Deep sequencing identified dysregulated circulating MicroRNAs in late onset preeclampsia [J]. *In Vivo*, 2020, 34(5): 2317-2324.
- [8] GAO Y, SHE R L, WANG Q, et al. Up-regulation of miR-299 suppressed the invasion and migration of HTR-8/SVneo trophoblast cells partly via targeting HDAC2 in pre-eclampsia [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 1222-1228.
- [9] LIU T, LI W, ZHANG J, et al. MiR-222-3p inhibits trophoblast cell migration and alleviates preeclampsia in rats through inhibiting HDAC6 and notch1 signaling [J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(5): 1486-1497.
- [10] XIONG Z H, WEI J, LU M Q, et al. Protective effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes on preserving the morphology and angiogenesis of placenta in rats with preeclampsia [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 1240-1247.
- [11] CHEN Y, JIN J X, CHEN X P, et al. Exosomal microRNA-342-5p from human umbilical cord mesenchymal stem cells inhibits preeclampsia in rats [J]. *Funct Integr Genomics*, 2023, 23(1): 27.
- [12] WANG Y, LI B X, ZHAO Y. Inflammation in preeclampsia: Genetic biomarkers, mechanisms, and therapeutic strategies [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 883404.
- [13] RAGUEMA N, GANNOUN M B A, ZITOUNI H, et al. Interleukin-10 rs1800871 (-819C/T) and ATA haplotype are associated with preeclampsia in a Tunisian population [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2018, 11: 105-110.
- [14] LIU X Q, LI Z Y, LU D. MicroRNA-223-3p downregulates the inflammatory response in preeclampsia placenta via targeting NLRP3 [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2024, 24(1): 175.
- [15] WANG L, SHI L, ZHOU B, et al. METTL3-mediated lncRNA HOXD-AS1 stability regulates inflammation, and the migration and inva-

- sion of trophoblast cells via the miR-135a/ β -TRCP axis[J]. *Noncoding RNA Res*, 2024, 9(1):12-23.
- [16] VISHNYAKOVA P, GANTSOVA E, KISEL-EVA V, et al. MicroRNA miR-27a as a possible regulator of anti-inflammatory macrophage phenotype in preeclamptic placenta[J]. *Placenta*, 2024, 145:151-161.
- [17] ABDUL WAHEED M I, JAISWAL A, YELNE S, et al. Navigating perinatal challenges: A comprehensive review of cholestasis of pregnancy and its impact on maternal and fetal health[J]. *Cureus*, 2024, 16(4):e58699.
- [18] KIKAS T, LAAN M, KASAK L. Current knowledge on genetic variants shaping placental transcriptome and their link to gestational and postnatal health[J]. *Placenta*, 2021, 116:2-11.
- [19] RAO Z Z, ZHANG X W, DING Y L, et al. miR-148a-mediated estrogen-induced cholestasis in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Role of PXR/MRP3 [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e0178702.
- [20] YE N, SHI X, GAO J, et al. Exosomes from intrahepatic cholestasis of pregnancy induce cell apoptosis through the miRNA-6891-5p/YWHAE pathway[J]. *Dig Dis Sci*, 2024, 69(4):1253-1262.
- [21] BRENØE J E, VAN HOORN E G M, BECK L, et al. Altered placental macrophage numbers and subsets in pregnancies complicated with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) compared to healthy pregnancies [J]. *Placenta*, 2024, 153:22-30.
- [22] ROSIK J, SZOSTAK B, MACHAJ F, et al. The role of genetics and epigenetics in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus[J]. *Ann Hum Genet*, 2020, 84(2):114-124.
- [23] MAGEE T R, ROSS M G, WEDEKIND L, et al. Gestational diabetes mellitus alters apoptotic and inflammatory gene expression of trophoblasts from human term placenta[J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(4):448-459.
- [24] HE Y J, WU N. Alternative polyadenylation results in mRNA transcript instability in gestational diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16:619-628.
- [25] PENG H Y, LI M Q, LI H P. MiR-137 restricts the viability and migration of HTR-8/SVneo cells by downregulating FNDC5 in gestational diabetes mellitus[J]. *Curr Mol Med*, 2019, 19(7):494-505.
- [26] SONG T R, SU G D, CHI Y L, et al. Dysregulated miRNAs contribute to altered placental glucose metabolism in patients with gestational diabetes via targeting GLUT1 and HK2 [J]. *Placenta*, 2021, 105:14-22.
- [27] LIAO X, ZHOU Z, ZHANG X. Effects of miR1955p on cell proliferation and apoptosis in gestational diabetes mellitus via targeting EZH2 [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(2):803-809.
- [28] LIU L J, ZHANG J, LIU Y J. MicroRNA-1323 serves as a biomarker in gestational diabetes mellitus and aggravates high glucose-induced inhibition of trophoblast cell viability by suppressing TP53INP1 [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(3):230.
- [29] JUCHNICKA I, KUZMICKI M, NIEMIRA M, et al. miRNAs as predictive factors in early diagnosis of gestational diabetes mellitus[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:839344.
- [30] MAULIK D. Fetal growth restriction: The etiology[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2006, 49(2):228-235.
- [31] YU L M, SUN Y, CHU Z J. MiR-212-3p promotes proliferation and migration of trophoblast in fetal growth restriction by targeting placental growth factor [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):5655-5663.
- [32] WU Z H, LI F F, RUAN L L, et al. miR-181d-5p, which is upregulated in fetal growth restriction placentas, inhibits trophoblast fusion via CREBRF [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2023, 40(11):2725-2737.

(收稿日期:2024-06-18 修回日期:2024-09-16)