



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.11.017

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.11.017

· 论著 ·

妊娠期糖尿病患者血清微小 RNA-146a-5p 及微小 RNA-155 相对表达水平与妊娠不良结局的相关性分析

朱玲茹 孙冬梅 蒋海燕 徐晓英 张译心

[摘要] **目的** 探讨妊娠期糖尿病(GDM)患者中血清微小 RNA(miR)-146a-5p、miR-155 相对表达水平与不良妊娠结局的相关性。**方法** 选取 2021 年 1 月~2022 年 12 月我院收治的 52 例 GDM 患者为观察组,另选取同期 50 例健康妊娠女性作为对照组。收集所有受试者一般临床资料及实验室检查指标并进行分组比较。采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)法检测血清 miR-146a-5p 与 miR-155 的表达水平。采用 *pearson* 相关分析评估血清 miR-146a-5p、miR-155 相对表达水平与 GDM 患者各指标及妊娠不良结局的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 miR-146a-5p 及 miR-155 相对表达水平对妊娠不良结局的预测价值。**结果** 观察组 BMI、FPG、FINS、HOMA-IR 水平及不良妊娠结局受试者比例均高于对照组($P<0.05$)。观察组受试者 miR-146a-5p 相对表达水平低于对照组,而 miR-155 相对表达水平高于对照组($P<0.05$)。102 例受试者中,发生不良妊娠结局 25 例、正常妊娠结局 77 例;所有受试者中,发生不良妊娠结局者 miR-146a-5p 相对表达水平低于正常妊娠结局,miR-155 相对表达水平高于正常妊娠结局, ($P<0.05$)。*Pearson* 相关分析结果表明,miR-146a-5p 与糖代谢指标(FPG、FINS、HOMA-IR)及妊娠不良反应均呈负相关,miR-155 与糖代谢指标(FPG、FINS、HOMA-IR)及妊娠不良反应均呈正相关($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-146a-5p、miR-155 联合预测 GDM 患者妊娠不良结局的曲线下面积为 0.851,敏感度为 70.0%、特异度为 96.8%、约登指数为 0.606。**结论** 血清 miR-146a-5p、miR-155 表达水平与 GDM 患者不良妊娠结局相关,两者联合检测可辅助医务工作者对 GDM 患者的临床干预。

[关键词] 妊娠期糖尿病; 微小 RNA-146a-5p; 微小 RNA-155; 不良妊娠结局

[中图分类号] R714.256 **[文献标识码]** A

妊娠期糖尿病(GDM)是妊娠期常见的一种并发症,且 GDM 的发病率逐渐升高^[1]。如何早期识别 GDM 并预防不良妊娠结局仍是产科医务工作者面临的重要问题。微小 RNA(miRNA)是一类内源性的非编码 RNA,通过与靶向 mRNA 的互补位点结合,抑制翻译进程,在转录后水平负性调控靶基因的表达^[2]。对于 miRNA 与糖尿病的关系已经进行了大量的研究,miRNA 作为调节因子对于葡萄糖稳态、胰岛细胞功能具有重要影响^[3]。有学者研究发现在糖尿病患者中血清的 miR-146a-5p 表达下调而 miR-155 表达上调,且表达水平与糖尿病并发症的发生发展有关^[4-5]。但这两种 miRNA 在 GDM 患者中是否有着相似的表达与

作用仍需进一步验证。因此,本研究主要探讨 GDM 患者中血清 miR-146a-5p、miR-155 表达水平以及与不良妊娠结局的相关性,以期对 GDM 患者的有效干预提供新思路。

对象与方法

1. 对象:选取 2021 年 1 月~2022 年 12 月我院收治并完成分娩的 52 例 GDM 妊娠女性作为观察组。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)既往无糖尿病史,妊娠 24~28 周行糖耐量试验结果异常,符合 GDM 诊断标准^[6];(3)未接受过相关治疗;(4)单胎妊娠;(5)经规范治疗后在妊娠晚期血糖水平均控制在正常值范围内。排除标准:(1)有糖尿病病史;(2)其他妊娠合并症及并发症;(3)多胎妊娠;(4)使用过影响糖代谢的药物。另选取我院同期非 GDM 妊娠女性 50 例为对照组。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有受试者

基金项目:南通市卫生健康委科研课题(MSZ2022071)

作者单位:226600 江苏省海安市人民医院

通讯作者:孙冬梅,E-mail:happymeix@163.com

表 1 两组受试者一般临床资料及实验室检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	妊娠次数[例,(%)]			分娩次数[例,(%)]		
				1 次	2 次	≥3 次	1 次	2 次	≥2 次
观察组	52	30.08 ± 5.35	25.91 ± 4.68	34(65.38)	14(26.92)	4(7.69)	37(71.15)	12(23.08)	3(5.77)
对照组	50	29.52 ± 5.24	23.86 ± 3.92	27(54.00)	17(34.00)	6(12.00)	32(64.00)	14(28.00)	4(8.00)
χ ² /t 值		0.534	2.393		1.455			0.685	
P 值		0.595	0.019		0.483			0.756	

组别	例数	妊娠结局[例,(%)]		HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	FPG (mmol/L)	FINS (uU/ml)	HOMA-IR
		不良	良好							
观察组	52	20(38.46)	32(61.54)	2.36 ± 0.57	2.68 ± 0.79	5.29 ± 1.12	1.72 ± 0.56	6.78 ± 0.86	10.44 ± 1.99	3.16 ± 0.79
对照组	50	5(10.00) ^a	45(90.00)	2.55 ± 0.49	2.44 ± 0.65	4.94 ± 1.07	1.53 ± 0.49	4.82 ± 0.49	6.59 ± 1.06	1.41 ± 0.27
χ ² /t 值		11.160		1.802	1.672	1.613	1.821	14.067	12.123	14.850
P 值		<0.001		0.075	0.098	0.110	0.072	<0.001	<0.001	<0.001

注:与观察组比较,^a*P* < 0.05

均知情同意。

2. 方法

(1)资料收集:收集所有受试者的一般临床资料,包括年龄、妊娠前 BMI、妊娠次数、分娩次数及妊娠结局情况。实验室检查指标包括高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。不良妊娠结局定义为包括巨大儿、胎儿生长受限、早产、胎儿窘迫、胎儿畸形等^[7]。根据稳态模型评估法^[8]计算 HOMA-IR = FPG(mmol/L) × FINS(μU/L)/22.5。

(2)标本采集:所有受试者在妊娠 24 ~ 28 周,清晨空腹采集静脉血 4 ~ 5 ml,5 000 r/min 离心 10 min 后分离血清,−80 ℃ 冰箱中保存。采用 miRNA 提取试剂盒提取总 RNA;采用逆转率试剂盒进行逆转录;采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)扩增目标序列;采用 2^{−ΔΔCt} 法计算 miR-146a-5p 及 miR-155 相对表达水平。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ² 检验或 Fisher 精确检验。采用 pearson 相关分析评估血清 miR-146a-5p、miR-155 相对表达水平与 GMD 患者各指标及妊娠不良结局的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 miR-146a-5p 及 miR-155 相对表达水平对妊娠不良结局的预测价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组受试者一般临床资料及实验室检查结果比较:观察组 BMI、FPG、FINS、HMOA-IR 水平及不良妊娠结局受试者比例均高于对照组(*P* < 0.05)。两组其余指标比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

2. 两组受试者血清 miR-146a-5p、miR-155 相对表

达水平比较:观察组受试者 miR-146a-5p 相对表达水平低于对照组[(0.29 ± 0.24)比(1.08 ± 0.54),*P* < 0.05],miR-155 相对表达水平高于对照组[(2.04 ± 0.73)比(1.19 ± 0.91),*P* < 0.05]。102 例受试者中,发生不良妊娠结局 25 例、正常妊娠结局 77 例;所有受试者中,发生不良妊娠结局者 miR-146a-5p 相对表达水平低于正常妊娠结局[(0.51 ± 0.29)比(0.68 ± 0.27),*P* < 0.05],而 miR-155 相对表达水平高于正常妊娠结局[(1.84 ± 0.47)比(1.62 ± 0.91),*P* < 0.05]。

3. miR-146a-5p、miR-155 相对表达水平与 GMD 患者各指标及不良妊娠结局的相关性:Pearson 相关分析结果显示,miR-146a-5p 与 FPG(*r* = −0.611)、FINS(*r* = −0.530)、HOMA-IR(*r* = −0.840)及不良妊娠结局(*r* = −0.557)均呈负相关(*P* < 0.001),miR-155 与 GDM 患者 FPG(*r* = 0.607)、FINS(*r* = 0.628)、HOMA-IR(*r* = 0.843)及不良妊娠结局(*r* = 0.679)均呈正相关(*P* < 0.001)。

4. 血清 miR-146a-5p、miR-155 对 GDM 患者发生不良妊娠结局的预测价值:ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-146a-5p、miR-155 两项联合预测 GDM 患者发生不良妊娠结局的 ROC 曲线下面积(AUC),均优于以上指标单独检测(*P* < 0.01)。见表 2、图 1。

表 2 血清 miR-146a-5p、miR-155 单独检测及两项联合检测对 GDM 患者不良妊娠结局的预测价值

指标	AUC	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	最佳 截断值
miR-146a-5p	0.732	0.588 ~ 0.876	80.00	65.60	0.221
miR-155	0.791	0.657 ~ 0.925	75.00	78.20	2.03
二者联合	0.851	0.746 ~ 0.957	70.00	96.80	−

讨 论

有学者认为,GDM 与 2 型糖尿病(T2DM)可能存在类似的发病机制,即在遗传及外部环境共同作用下,

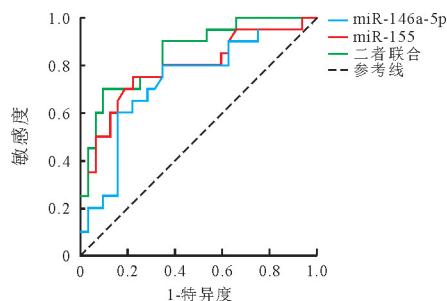


图1 miR-146a-5p、miR-155 预测 GDM 患者发生不良妊娠结局的 ROC 曲线

导致胰岛素抵抗 (IR), 并伴胰岛 β 细胞功能减退^[9]。妊娠期女性孕激素、雌激素等水平升高, 其内分泌系统也发生系列适应性改变, 导致外周组织对胰岛素的敏感性下降而导致 IR 生理性加重, 胰岛 β 细胞需代偿性分泌更多胰岛素以维持糖代谢。长期 IR 则加重胰岛细胞损伤, 当胰岛素分泌不足时, 血糖水平将升高, 进而发展为 GDM^[10]。

miR-146a-5p 是 miR-146a 的一种亚型, 同时参与了炎症反应中的固有免疫和适应性免疫, 是抑制炎症反应的重要调节因子, 在炎症修复、抑制过程中起着重要作用^[11]。炎症在糖尿病并发症的发展和进展中起着关键作用。一项动物实验表明, miR-146a-5p 能通过抑制氧化应激和炎症反应来降低大鼠心肌缺血再灌注过程中的心肌损伤^[12]。本研究结果表明, 两组患者中发生不良妊娠结局患者的 miR-146a-5p 相对表达水平低于正常妊娠结局患者, 而 miR-155 相对表达水平高于正常妊娠结局患者; miR-146a-5p 水平与不良妊娠结局呈负相关, miR-155 水平与不良妊娠结局呈正相关。分析其原因可能为妊娠期女性脂肪组织和胎盘会分泌一定的炎性细胞因子, 而炎性细胞因子也可导致 IR 和 GDM^[13]。长期 IR 和伴有胰岛 β 细胞功能减退, 可致 GDM 患者慢性炎症反应加重。炎症因子可通过核因子 (NF)- κ B 通路诱导 miR-146a-5p 表达上调, 上调的 miR-146a-5p 通过下调 IL-1 受体相关激酶 1 (IRAK-1) 抑制炎症因子的表达来抑制炎症反应^[14]。miR-146a-5p 表达下调减弱了其对炎症反应的抑制, 导致胰岛细胞的损伤, 这可能是糖尿病患者胰岛素分泌不足的主要原因。

miR-155 是 21 号染色体上 B 细胞整合簇转录的 miRNA, 前体 (Pre)-miR-155 产生 miR-155-3p 和 miR-155-5p 两种成熟形式, 而在人体的主要形式是 miR-155-5p^[15]。在糖尿病的发生发展中, miR-155 起到了重要作用, 高血糖可促进 miR-155 表达。miR-155 可通过诱导多种炎症因子产生炎症反应, 还可以促进肝脏 IR、诱导胰岛 β 细胞的凋亡来促进糖尿病的发

生^[16]。对于 GDM 患者而言, 炎性细胞因子可能通过 miR-146a-5p、miR-155 调控细胞增殖、分化、凋亡等途径参与 IR、糖代谢过程, 使其发生胎盘异常、胎儿血管内皮损伤等病理学改变而影响胎儿生长发育, 进而对妊娠结局产生影响。

本研究主要缺限在于样本量稍小, 对于 miR-146a-5p、miR-155 联合预测 GDM 不良妊娠结局的精准性仍需要大样本来验证。此外, GDM 患者 miR-146a-5p 与 miR-155 的表达情况与 T2DM 比较接近, 但其导致 GDM 及不良妊娠结局的机制可能与 T2DM 并不完全相同, 二者对 GDM 作用机制仍需深入研究。

综上, 血清 miR-146a-5p、miR-155 表达与 GDM 患者不良妊娠结局有关, 且两者联合检测对 GDM 患者不良妊娠结局有较好的预测能力。但未来 miR-146a-5p、miR-155 对 GDM 患者的作用机制仍待大样本、多中心深入研究。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会, 中国妇幼保健协会妊娠合并糖尿病专业委员会. 妊娠期高血糖诊治指南 (2022) [第一部分] [J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(1): 3-12.
- [2] Kilikevicius A, Meister G, Corey D R. Reexamining assumptions about miRNA-guided gene silencing [J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(2): 617-634.
- [3] Zhu W, Shen Y, Liu J, et al. Epigenetic alternations of microRNAs and DNA methylation contribute to gestational diabetes mellitus [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(23): 13899-13912.
- [4] 任渊, 崔戈丹, 高永翔, 等. miR-155 在糖尿病发生发展中机制的研究进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(6): 470-475.
- [5] 李莉, 李松, 曹萌, 等. MiR-146a-5p 对高脂饮食/链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠肾组织的保护作用 [J]. 解剖学杂志, 2021, 44(2): 108-113.
- [6] 张溪竹, 湛浩然, 孙若宁, 等. 妊娠期糖尿病诊断标准的研究进展及发展趋势 [J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(7): 555-560.
- [7] 王雪影, 周莉. 不同程度肥胖孕妇 1044 例不良妊娠结局的回顾性分析 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2023, 24(2): 162-166.
- [8] 陈涛, 王中心, 黄丽华, 等. 初诊 2 型糖尿病合并高血压患者血清脂联素和改良稳态模型评估法计算的胰岛素抵抗指数的变化及相关性 [J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(5): 452-456.
- [9] 郑雁红, 李冬梅, 贾海英, 等. 不同糖代谢状态妊娠期糖尿病患者产后 6~8 周转归及胰岛功能、胰岛素抵抗差异的研究 [J]. 临床内科杂志, 2021, 38(9): 613-616.
- [10] Plows JF, Stanley JL, Baker PN, et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11): 3342.
- [11] Iacona JR, Lutz CS. miR-146a-5p: Expression, regulation, and functions in cancer [J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2019, 10(4): e1533.
- [12] 牛丹丹, 刘振, 李方. miR-146a-5p 通过调控 Notch2 表达对心肌缺血再灌注模型大鼠心肌损伤的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(5): 530-537, 554.
- [13] 魏敬军, 冯淑娟, 张全华, 等. 妊娠糖尿病孕妇血清维生素 D 和炎性细胞因子水平变化及相关性分析 [J]. 中国性科学, 2019, 28(8): 53-55.
- [14] Chen X, Li W, Chen T, et al. miR-146a-5p promotes epithelium regeneration against LPS-induced inflammatory injury via targeting TAB1/TAK1/NF- κ B signaling pathway [J]. Int J Biol Macromol, 2022, 30(221): 1031-1040.
- [15] Hu J, Huang S, Liu X, et al. miR-155: An important role in inflammation response [J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 7437281.
- [16] Cruz Hernandez JH, Rosado LW, Gómez-Crisóstomo NP, et al. High sugar but not high fat diet consumption induces hepatic metabolic disruption and up-regulation of mitochondrial fission-associated protein Drp1 in a model of moderate obesity [J]. Arch Physiol Biochem, 2023, 129(1): 233-240.

(收稿日期: 2024-07-04)

(本文编辑: 李丹青)