

## 基于外周血游离RNA分析预测孕妇产前子痫前期的研究进展

税丽萍<sup>1</sup>, 许文明<sup>1,2Δ</sup>, 何国琳<sup>1,2</sup>

1. 四川大学华西第二医院 产科(成都 610041); 2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室(四川大学)(成都 610041)

**【摘要】** 子痫前期严重影响母婴健康,目前缺乏基于相关发病机制基础上的治疗方法,亦无独立可靠的早期预测子痫前期的临床指标。近期有研究表明通过对孕妇外周血游离RNA的分析发现,游离RNA检测可以在临床症状出现前提前预测子痫前期的发生。本文对于母体中游离RNA分析用于预测子痫前期的研究现状与进展进行阐述,同时指出外周血游离RNA分析可能会成为一种具有潜力、实时、无创的监测手段,可用于探索子痫前期发病机制、病理生理变化以及识别子痫前期的不同亚型。

**【关键词】** 游离RNA 子痫前期预测 母体游离RNA 游离胎儿RNA

**Latest Research Findings on Prediction of Preeclampsia in Pregnant Women Based on Analysis of Cell-Free RNA in Peripheral Blood** SHUI Li-ping<sup>1</sup>, XU Wen-ming<sup>1,2Δ</sup>, HE Guo-lin<sup>1,2</sup>. 1. Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children of the Ministry of Education, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Δ Corresponding author, E-mail: xuwenming@scu.edu.cn

**【Abstract】** Preeclampsia gravely threatens the health of mothers and infants. At present, treatment based on the relevant mechanisms of pathogenesis is still not available, and there is no independent reliable clinical index for early prediction of preeclampsia. According to recent studies, analysis of the cell-free RNA in the peripheral blood of pregnant women has shown that testing certain cell-free RNA levels can help predict in advance the occurrence of preeclampsia before clinical symptoms appear. In this paper, we described the status of research and progress in using maternal cell-free RNA analysis in predicting preeclampsia. In addition, we stated that cell-free RNA in peripheral blood may become a promising, real-time and non-invasive monitoring method that can be used to explore the mechanisms of pathogenesis and pathophysiology of preeclampsia and to identify different subtypes of preeclampsia.

**【Key words】** Cell-free RNA Prediction of preeclampsia Maternal cell-free RNA Cell-free fetal RNA

子痫前期(preeclampsia, PE)是妊娠期特有的一种全身性疾病,是指在妊娠20周之后出现血压升高,大于140/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),或之后伴有≥1种以下新发疾病:异常蛋白尿,母体器官功能障碍,或子宫胎盘功能障碍<sup>[1-3]</sup>。早发型PE是导致孕产妇死亡的重要原因之一,全球发病率为2%~8%<sup>[4]</sup>。目前比较公认的PE发病机制为“两阶段”模型,根据PE的分型,早发型PE(在妊娠34周前发生)与胎盘功能障碍相关的并发症高度相关,而晚发型PE(在妊娠34周或之后发生)被认为是一种没有胎盘不良的母体综合征<sup>[5]</sup>。目前PE的病因及发病机制尚未完全阐明,可能是遗传、免疫系统失衡、全身炎症反应激活、孕妇各种高危因素等综合原因导致的一种母体-胎盘-胎儿的综合征<sup>[6]</sup>。

PE对母儿危害大,预防、预测PE的发生非常重要。2017年ASPRE研究表明妊娠11~13周被确定为有PE高风险的孕妇,从妊娠11~14周(最晚16周前)到妊娠36周服用小剂量阿司匹林可使早产PE发病率降低62%<sup>[7]</sup>。目前

以应用孕产妇和妊娠特征为依据的危险因素风险评分,对PE的检出率仅30%~40%<sup>[8]</sup>。而由母体因素和平均动脉压、子宫动脉搏动指数和血清胎盘生长因子(placental growth factor, PlGF)的测量值组合的早期妊娠预测模型,对早期和早产PE的检出率分别为90%和75%<sup>[9]</sup>。其它预测方法,如子宫动脉多普勒PI(UAPI)<sup>[10]</sup>、PlGF浓度<sup>[11]</sup>以及可溶性血管内皮生长因子受体-1(soluble fms-like tyrosine kinase 1, sFlt1):PlGF(sFlt1:PlGF)比率>38阳性作为截止值<sup>[12]</sup>,均可在一定程度上预防PE的发生。虽然目前这些方法取得了令人兴奋的进展,但普遍存在阳性预测值、敏感性低以及应用范围局限的问题,仍然没有可以普遍应用、具有足够强的区分效能的测试以及在临床症状发生前可靠地预测PE的方法。最近斯坦福大学Stephen R Quake小组<sup>[13]</sup>通过对孕妇外周血游离RNA(cell-free RNA, cf-RNA)的分析发现,cf-RNA转录表达变化可以在整个妊娠过程中区分血压正常和PE患者,而与PE的亚型无关,这些cf-RNA的变化远在临床症状出现之前就表现出明显差异,可以较早地预测PE的发生。一个大样本队列

Δ 通信作者, E-mail: xuwenming@scu.edu.cn

研究(1 840份新鲜血, 2 539份冻存血)评估了孕中期(16~27周)血浆中cf-RNA的变化, 发现其在设定敏感性为75%时, 阳性预测值可达到32%, 说明约1/3的在本研究中判断为高风险的孕妇在后期出现了PE, 同时表明cf-RNA是一个独立的疾病预测因子, 体质指数、年龄、种族等因素均不影响该研究的结论。该研究还指出, 其中一些cf-RNA表达的转录产物可以独立于临床因素准确跟踪妊娠进展, 并能在疾病出现前几个月可靠地识别有发生PE风险的女性<sup>[14]</sup>。孕期母体外周血cf-RNA水平的检测对于预测PE具有重要的价值, 它有可能成为PE的早期检测分子标记物。

在怀孕过程中, 母亲循环内会产生cf-RNA, 这些cf-RNA分别从子代、胎盘与母体释放而来。母体外周血cf-RNA是不同类型组织细胞凋亡后释放的RNA的总和, 包括母体cf-RNA和游离胎儿RNA(cell-free fetal RNA, cff-RNA)。而cff-RNA又分为mRNA和非编码RNA(ncRNA), 而ncRNA又可分为长链非编码RNA(lncRNAs)、环状RNA(circRNAs)以及微小RNA(miRNAs)等<sup>[15]</sup>。下面分别对各类RNA的特性及用途做一简要介绍。

## 1 母体cf-RNA

WEINER等<sup>[16]</sup>最近一项在使用母体血浆RNA预测自然早产的模型中扩展出对PE的预测研究表明, 其中与早产相关的血浆cf-RNA(NAMPT、APOA1)对早发型PE和PE均有预测作用。而另一项研究也证实了使用来自怀孕16~20周母体外周血中的cf-RNA以及母体特征和病史的模型对早发型PE也具有极好的预测能力<sup>[17]</sup>。有研究表明异常的cf-RNA通过上调和下调基因的表达来参与PE发病机制, 上调基因主要为调节以结构细胞功能为主的通路, 而大多数下调基因主要调节途径与免疫途径有关<sup>[14]</sup>。斯坦福大学Stephen R Quake小组通过对母体外周血cf-RNA的分析发现, 这些母体cf-RNA的变化远在临床症状出现之前就表现为明显差异<sup>[13]</sup>。他们认为神经肌肉、内皮、免疫细胞类型和组织的病理生理反应引起了这些cf-RNA的变化, 这也与既往PE发病机制的母胎界面研究一致。且研究中母体血浆中cf-RNA的变化可以至少反映母体5个器官系统(脑、肝、肾、肌肉和骨髓)的功能障碍, 并可能进一步区分是否伴有严重症状<sup>[13]</sup>。这在预测PE及判断病情发展程度方面有了质的改变。

## 2 母体外周血cff-RNA

2000年POON等<sup>[18]</sup>首次报道了母体外周血存在cff-

RNA。2003年NG等<sup>[19]</sup>证明了胎盘是将cff-RNA释放到母体血浆中的重要器官, 同时证实cff-RNA在母体血浆中有一定的稳定性。而另一项研究表明, cff-RNA占母体外周血总RNA的比例从孕早期的0.4%增加到孕中期的3.4%, 孕晚期可达15.4%, 呈现随孕周增加逐渐增多, 孕晚期达最高峰, 产后快速被清除的趋势<sup>[20]</sup>。

### 2.1 mRNA

既往有研究表明, 与健康孕妇相比, PE患者母体外周血内胎儿游离mRNA有明显的差异, 它有可能成为PE早期检测的生物标记物<sup>[13-14, 21-22]</sup>。NG等<sup>[23]</sup>报告PE孕妇血浆中胎儿促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)mRNA水平显著高于正常孕妇, 其表达水平与PE的严重程度呈正相关, 考虑CRH mRNA来源于胎盘, 可能参与PE的病理生理。胎盘基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)家族与滋养层细胞侵入有关, 而早发型PE的发生机制与滋养层细胞侵入不足密切相关, 有研究发现, 孕28周时健康孕妇的MMPs mRNA(MMP-2, MMP-9, MMP-14, MMP-15, MMP-26)表达水平显著高于孕14周, 而早发型PE患者孕14周和28周血浆中MMP-2、MMP-9、MMP-15 mRNA水平显著升高, MMP-14 mRNA表达降低<sup>[24]</sup>。肾上腺髓质素(ADM)是促血管生成素, WHIGHAM等<sup>[25]</sup>发现, 与健康孕妇相比, PE患者循环ADM mRNA在孕28周和孕36周均减少, 而早发型PE患者则进一步降低。在诊断足月PE前10~12周即可监测到母体外周血中ADM mRNA水平降低, 表明它可能来源于内皮或胎盘<sup>[25]</sup>。由此可见, 母体外周血中CRH mRNA、ADM mRNA、MMPs mRNA的异常表达均与PE有关, 且能在一定程度上区分PE的严重程度。RASMUSSEN等<sup>[14]</sup>构建了与PE相关的7个RNA转录基因(CLDN7、PAPP-A2、SNORD14A、PLEKHH1、MAGEA10、TLE6和FABP1)的模型, 结果显示在75%的灵敏度下, 该模型获得了32.3%(标准差3%)的阳性预测值, 优于目前临床最先进模型报告的筛查阳性率10%<sup>[26]</sup>。

母体外周血胎儿游离mRNA水平直接反映了胎儿基因表达模式, 理论上可以作为PE早期检测的生物标记物, 以及区分PE不同亚型的良好预测因子, 但mRNA的全长较长, 会产生较多的降解产物, 因此不同的引物产生的结果可能有较大的差异, 但仍需大量临床研究提供更多的数据支持。

### 2.2 ncRNA

ncRNA的异常表达或其异常相互作用会导致多种疾病的发展, 包括PE和心血管疾病。ncRNA可能通过调节多种信号通路、抑制滋养层细胞的迁移和侵袭、增殖, 诱导胎盘滋养层细胞凋亡, 引发内皮功能障碍等机制参与

PE的发生。一项Meta分析研究表明循环ncRNA检测阳性患者发生PE的概率是对照组的13倍,验证了血清ncRNA可作为非侵入性生物标记物,同时联合生物标记物,如sFlt1:PIGF和妊娠相关血浆蛋白A,分析表现会更好<sup>[24]</sup>。

**2.2.1 lncRNAs** lncRNA NORAD作为一种调节因子,在妊娠期高血压中的表达水平高于健康人,而在PE中NORAD的表达水平高于妊娠期高血压及健康人,表明lncRNA NORAD可能作为妊娠期高血压疾病诊断的生物标志物<sup>[27]</sup>。此外,SUN等<sup>[28]</sup>对PE患者全血中上调的lncRNA BC030099进行分析,确定lncRNA BC030099是PE的独立预测因子。LUO等认为血清AF085938、G36948和AK002210可以作为PE的潜在诊断生物标记物(AUC分别为0.7673、0.7956和0.7575)。而WANG等<sup>[29]</sup>表明lncRNA H19、MALAT1和MEG3参与早期胎盘形成和PE的发展。OGOYAMA等<sup>[30]</sup>提及在那些后来发展为PE的孕妇血浆中,lncRNA H19显著上调,这些孕早期的母体外周血lncRNAs有望成为早产PE的可能生物标志物。目前关于lncRNAs在早期胎盘中的表达和功能的信息有限,需要对早孕期孕妇的更多血液样本进行前瞻性队列研究。

**2.2.2 circRNAs** circRNAs已被证明可调节滋养层细胞的生物学功能并介导PE的进展。近期有研究表明,circRNAs可以作为miRNAs的中介并调节基因表达。circ\_0055724在PE组织中低表达,circ\_0055724可能通过降低miR-136诱导N-cadherin表达,调节滋养层细胞的增殖、迁移和侵袭,可作为PE患者早期诊断和预后的有希望的生物标志物<sup>[31]</sup>。而既往研究也表明circ\_0055724可作为早期PE的潜在新型血液生物标志物<sup>[32]</sup>。circ\_0085296可以通过调节miR-942-5p/血小板反应蛋白2(THBS2)的表达,抑制滋养层细胞的增殖、迁移、侵袭和血管生成,证实circ\_0085296可能是PE的潜在治疗靶点<sup>[33]</sup>。SUN等<sup>[22]</sup>通过ROC曲线分析比较,发现循环中circRNAs的AUC波动于0.611~0.995,而JIANG等<sup>[34]</sup>发现circ-0004904和circ-0001855与血清妊娠相关血浆蛋白-A结合可能是检测PE的有希望的生物标志物。circRNAs检测的好处是环状RNA不存在明显的降解。目前对circRNAs预测PE发生的研究相对较少,相信在未来会有越来越多的circRNAs被发现,而这些类型的circRNAs可能作为预测PE可行和有用的生物标志物。

**2.2.3 miRNAs** 在孕11~13周对35名后来发生早发型PE孕妇和40名正常孕妇的血浆样本进行了RNA测序分析,并确定了25个表达水平显著改变的ncRNA,包括12个miRNAs可作为预测早发型PE的候选生物标志物<sup>[35]</sup>。一项Meta分析研究表明miRNAs在PE预测中显示出相对较

高的预测准确性,是更强的预测因子<sup>[21]</sup>。近期一篇综述中总结了PE患者中胎盘来源miRNAs表达显著异常,参与了PE孕妇胎盘生理功能和病理发育的调节,可以将miRNAs作为妊娠相关生物标记物,如PE、胎儿生长受限等<sup>[36]</sup>。例如,miR-125b通过抑制其靶标STAT3的表达来抑制绒毛外滋养细胞的迁移和侵袭,而STAT3在细胞浸润和血管增殖中起关键作用<sup>[37]</sup>。此外,miR-17~92和miR-106a~363簇的上调表达被证明可抑制滋养层细胞分化<sup>[38]</sup>,这些均与PE的发病机制有关。miR-17已被证明对人类早期胎盘发育至关重要,它通过靶向肝细胞受体B4和促红细胞生成素生成肝癌相互作用体B2阻碍滋养层细胞功能,可能引起PE的发生<sup>[39]</sup>。而ABDELAZIM等<sup>[40]</sup>对160名孕妇进行研究表明,PE患者循环中miR-363和肺腺癌转移相关转录物1(MALAT-1)下调,miR-17则呈上调趋势,而miR-363在早发型PE中明显下降,MALAT-1在严重PE中明显下降,证实MALAT-1、miR-17和miR-363有诊断及区分严重PE的潜力。既往研究表明,19号染色体miRNAs衍生的miRNAs(例如,miR-517-5p、miR-518b和miR-520h)、缺氧诱导型miRNAs(miR-210)在后来发展为PE的孕妇中有明显变化<sup>[30]</sup>。而另一项研究表明miR-210主要来自胎盘,也可能来源于受损的内皮,它在出现临床症状前8~12周的PE患者血清中的浓度较健康孕妇增加<sup>[41]</sup>。miR-210在绒毛滋养细胞分化为绒毛外滋养细胞的过程中其表达降低,似乎与绒毛外滋养细胞的侵袭能力和早期胎盘形成有关<sup>[30]</sup>。故miR-210具有作为妊娠早期PE循环预测生物标志物的潜力<sup>[29-30,41]</sup>。最近,也有人提出母体外周血中外泌体miRNAs种类在PE女性和正常妊娠女性体内存在差异表达<sup>[42]</sup>。2018年MOTAWI等<sup>[43]</sup>研究表明与正常妊娠相比,PE患者母体外周血中胎盘外泌体miRNA-136、494和495的表达水平显著升高,令人兴奋的是miRNA-136对PE的预测敏感性为95%,特异性为100%,表明母体外周血中的胎盘外泌体可作为PE发病机制的介质和PE诊断的早期生物标志物。HROMADNIKOVA等<sup>[44]</sup>表明miR-517-5p、miR-518b和miR-520h的过表达与晚发型PE有关,血浆miR-517-5p对PE的预测性能最好,敏感性为42.9%,特异性为86.2%,阳性预测值为52.9%,阴性预测值为80.6%,它可能成为PE早期筛查的指标。胎盘来源的外泌体在早发型PE中的血浆含量较晚发型PE含量高<sup>[45]</sup>。有趣的是,从妊娠的前三个月就可以观察到后来患有PE的女性血液循环中总外泌体和胎盘外泌体数量的增加,这支持了使用胎盘外泌体作为PE候选非侵入性生物标志物的观点<sup>[46-47]</sup>。其他研究发现在孕11~13周时母体循环中胎盘来源的miR-202-3p在未来发生严重先兆子痫的妊娠早期过表

达,在严重PE发病组中较健康孕妇高出7倍,也可能为潜在的预测严重子痫前期的标志物<sup>[48]</sup>。

现有miRNAs的研究显示出对PE相对较高的预测准确性,可能为更强的预测因子。但PE的分子机制尚不完全了解,以及组织特异性miRNAs表达差异,仍需大量的临床研究证实。

### 3 小结与展望

相较目前临床中所用的其他预测方法,孕妇外周血中cf-RNA有许多优点:cf-RNA与胎儿性别和染色体多态性无关,即某些妊娠特异性RNA能排除母体背景的干扰,反映了胎儿基因的表达水平,可用于较多RNA分子的标记。母体外周血cf-RNA转录产物在妊娠早期的可检测性,在母体循环中稳定存在,且能在临床症状出现前发生变化,一定程度上反映了PE疾病的发病机制、病理生理发展过程,以及作为一种非侵入性的监测母体特定器官损伤风险的方法,既可以作为科研和临床工具在人体中研究发病机制,通过实时标记和分层分析,也可以作为孕产妇的疾病预测指标。

目前对于母体外周血中cf-RNA的主要来源,主要认为血液中的血小板与内皮细胞可以释放母体cf-RNA,进一步的RNA分析也发现其与免疫细胞有密切的关系<sup>[13]</sup>。通过对母体外周血中cf-RNA的来源分析,发现其可以反映五个脏器的病理生理改变——大脑、肝脏、肾脏、肌肉和骨髓<sup>[13]</sup>,因此对于外周血中cf-RNA的分析可望更有效地区分PE是否具有严重合并症。但目前对母体外周血cf-RNA的研究仍处于实验阶段,并未实践于临床,也无公认的良好预测因子,且很多研究仅区分了正常妊娠与PE患者之间的联系,对PE的亚型(早发型PE与晚发型PE),cf-RNA在其中表达的差异仍不明确。另外,如何区分母体外周血中cf-RNA的来源、确定检测的最佳时间、如何确定其与妊娠期相关疾病,尤其是区分PE的不同亚型等,这些问题未得到完全解决,使cf-RNA从科研转为临床应用充满挑战。基于现有的研究,母体外周血中cf-RNA有望成为预测PE的新指标,一方面,需要独立的回顾性样本的交叉验证,另一方面,目前筛选出的外周血cf-RNA需大规模前瞻性的临床研究验证后方可应用于临床实践。总之,在未来母体外周血cf-RNA可能会成为一种具有潜力的、实时、无创的监测手段,同时应用于探索PE发病机制、识别不同亚型之间的病理生理变化,为临床应用搭建桥梁。

\* \* \*

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] RANA S, LEMOINE E, GRANGER J P, *et al.* Preeclampsia: Pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*, 2019, 124(7): 1094–1112.
- [2] PANKIEWICZ K, SZCZERBA E, MACIEJEWSKI T, *et al.* Non-obstetric complications in preeclampsia. *Prz Menopauzalny*, 2019, 18(2): 99–109.
- [3] BURGER R J, DELAGRANGE H, VAN VALKENGOED I G M, *et al.* Hypertensive disorders of pregnancy and cardiovascular disease risk across races and ethnicities: A review. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 933822[2022-06-20]. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.933822>.
- [4] ABALOS E, CUESTA C, GROSSO A L, *et al.* Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 170(1): 1–7.
- [5] STAFF A C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *J Reprod Immunol*, 2019, 134–135: 1–10.
- [6] OPICHKA M A, RAPPELT M W, GUTTERMAN D D, *et al.* Vascular dysfunction in preeclampsia. *Cells*, 2021, 10(11): 3055.
- [7] ROLNIK D L, WRIGHT D, POON L C Y, *et al.* ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 50(4): 492–495.
- [8] MACDONALD TM, WALKER SP, HANNAN NJ, *et al.* Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. *EBioMedicine*, 2022, 75: 103780[2022-06-20]. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103780>.
- [9] CHAEMSAITHONG P, SAHOTA D S, POON L C. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2S): S1071–S1097. e2[2022-06-20]. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.020>.
- [10] ADEFISAN A S, AKINTAYO A A, AWOLEKE J O, *et al.* Role of second-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of adverse pregnancy outcomes in a low-risk population. *Int J Gynaecol Obstet*, 2020, 151(2): 209–213.
- [11] LEVINE R J, MAYNARD S E, QIAN C, *et al.* Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*, 2004, 350(7): 672–683.
- [12] ZEISLER H, LLURBA E, CHANTRAINE F, *et al.* Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*, 2016, 374(1): 13–22.
- [13] MOUFARREJ M N, VORPERIAN S K, WONG R J, *et al.* Early prediction of preeclampsia in pregnancy with cell-free RNA. *Nature*, 2022, 602(7898): 689–694.
- [14] RASMUSSEN M, REDDY M, NOLAN R, *et al.* RNA profiles reveal signatures of future health and disease in pregnancy. *Nature*, 2022, 601(7893): 422–427.
- [15] 李珊珊, 李雯, 申永梅, 等. 母体外周血胎儿游离RNA在子痫前期预测中的研究进展. *中华围产医学杂志*, 2021, 24(4): 310–313.
- [16] WEINER C P, DONG Y, ZHOU H, *et al.* Early pregnancy prediction of spontaneous preterm birth before 32 completed weeks of pregnancy using plasma RNA: Transcriptome discovery and initial validation of an RNA panel of markers. *BJOG*, 2021, 128(11): 1870–1880.
- [17] WEINER C P, CUCKLE H, WEISS M L, *et al.* Evaluation of a maternal plasma rna panel predicting spontaneous preterm birth and its expansion to the prediction of preeclampsia. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(6): 1327.

- [18] POON L L, LEUNG T N, LAU T K, *et al.* Presence of fetal RNA in maternal plasma. *Clin Chem*, 2000, 46(11): 1832–1834.
- [19] NG E K, TSUI N B, LAU T K, *et al.* mRNA of placental origin is readily detectable in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(8): 4748–4753.
- [20] KOH W, PAN W, GAWAD C, *et al.* Noninvasive *in vivo* monitoring of tissue-specific global gene expression in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(20): 7361–7366.
- [21] SU S, YANG F, ZHONG L, *et al.* Circulating noncoding RNAs as early predictive biomarkers in preeclampsia: A diagnostic meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1): 177.
- [22] SUN N, QIN S, ZHANG L, *et al.* Roles of noncoding RNAs in preeclampsia. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1): 100.
- [23] NG E K, LEUNG T N, TSUI N B, *et al.* The concentration of circulating corticotropin-releasing hormone mRNA in maternal plasma is increased in preeclampsia. *Clin Chem*, 2003, 49(5): 727–731.
- [24] ETESAMI E, NIKUKAR H, RAMEZANALI F, *et al.* Gene expression analysis of MMPs in women with preeclampsia using cell-free fetal RNA in maternal plasma. *Pregnancy Hypertens*, 2019, 17: 261–268.
- [25] WHIGHAM C A, MACDONALD T M, WALKER S P, *et al.* Circulating adrenomedullin mRNA is decreased in women destined to develop term preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*, 2019, 16: 16–25.
- [26] TAN M Y, SYNGELAKI A, POON L C, *et al.* Screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52(2): 186–195.
- [27] LIANG Z, WANG L. Expression and clinical significance of lncRNA NORAD in patients with gestational hypertension. *Ginekol Pol*, 2022[2022-07-20]. <https://doi.org/10.5603/GP.a2022.0016>.
- [28] SUN Y, HOU Y, LV N, *et al.* Circulating lncRNA BC030099 increases in preeclampsia patients. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 14: 562–566.
- [29] WANG R, ZOU L, YANG X. microRNA-210/Long non-coding RNA MEG3 axis inhibits trophoblast cell migration and invasion by suppressing EMT process. *Placenta*, 2021, 109: 64–71.
- [30] OGOYAMA M, TAKAHASHI H, SUZUKI H, *et al.* Non-coding RNAs and prediction of preeclampsia in the first trimester of pregnancy. *Cells*, 2022, 11(15): 2428.
- [31] XU X, TENG H. circRNA circ\_0055724 inhibits trophoblastic cell line HTR-8/SVneo's invasive and migratory abilities via the miR-136/N-Cadherin axis. *Dis Markers*, 2022, 2022: 9390731[2022-06-20]. <https://doi.org/10.1155/2022/9390731>.
- [32] HU X, AO J, LI X, *et al.* Competing endogenous RNA expression profiling in pre-eclampsia identifies hsa\_circ\_0036877 as a potential novel blood biomarker for early pre-eclampsia. *Clin Epigenetics*, 2018, 10: 48[2022-06-20]. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0482-3>.
- [33] LIU J, YANG Y, LIU W, *et al.* circ\_0085296 inhibits the biological functions of trophoblast cells to promote the progression of preeclampsia via the miR-942-5p/THBS2 network. *Open Med (Wars)*, 2022, 17(1): 577–588.
- [34] JIANG M, LASH G E, ZHAO X, *et al.* CircRNA-0004904, circRNA-0001855, and PAPP-A: Potential novel biomarkers for the prediction of preeclampsia. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(6): 2576–2586.
- [35] YOFFE L, GILAM A, YARON O, *et al.* Early detection of preeclampsia using circulating small non-coding RNA. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3401.
- [36] JIN M, XU Q, LI J, *et al.* Micro-RNAs in human placenta: Tiny molecules, immense power. *Molecules*, 2022, 27(18): 5943.
- [37] TANG J, WANG D, LU J, *et al.* MiR-125b participates in the occurrence of preeclampsia by regulating the migration and invasion of extravillous trophoblastic cells through STAT3 signaling pathway. *J Recept Signal Transduct Res*, 2021, 41(2): 202–208.
- [38] KUMAR P, LUO Y, TUDELA C, *et al.* The c-Myc-regulated microRNA-17 ~ 92 (miR-17 ~ 92) and miR-106a ~ 363 clusters target hCYP19A1 and hGCM1 to inhibit human trophoblast differentiation. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(9): 1782–1796.
- [39] WANG W, FENG L, ZHANG H, *et al.* Preeclampsia up-regulates angiogenesis-associated microRNA (i.e., miR-17, -20a, and -20b) that target ephrin-B2 and EPHB4 in human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6): E1051–E1059[2022-06-20]. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3131>.
- [40] ABDELAZIM S A, SHAKER O G, ALY Y A H, *et al.* Uncovering serum placental-related non-coding RNAs as possible biomarkers of preeclampsia risk, onset and severity revealed MALAT-1, miR-363 and miR-17. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 1249.
- [41] ANTON L, OLARERIN-GEORGE A, SCHWARTZ N, *et al.* miR-210 inhibits trophoblast invasion and is a serum biomarker for preeclampsia. *Am J Pathol*, 2013, 183(5): 1437–1445.
- [42] LI H, OUYANG Y, SADOVSKY E, *et al.* Unique microRNA signals in plasma exosomes from pregnancies complicated by preeclampsia. *Hypertension*, 2020, 75(3): 762–771.
- [43] MOTAWI T M K, SABRY D, MAURICE N W, *et al.* Role of mesenchymal stem cells exosomes derived microRNAs; miR-136, miR-494 and miR-495 in pre-eclampsia diagnosis and evaluation. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 659: 13–21.
- [44] HROMADNIKOVA I, KOTLABOVA K, IVANKOVA K, *et al.* First trimester screening of circulating C19MC microRNAs and the evaluation of their potential to predict the onset of preeclampsia and IUGR. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171756[2022-6-20]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171756>.
- [45] PILLAY P, VATISH M, DUARTE R, *et al.* Exosomal microRNA profiling in early and late onset preeclamptic pregnant women reflects pathophysiology. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 5637–5657.
- [46] SALOMON C, RICE G E. Role of exosomes in placental homeostasis and pregnancy disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 145: 163–179.
- [47] TANNETTA D, MASLIUKAITE I, VATISH M, *et al.* Update of syncytiotrophoblast derived extracellular vesicles in normal pregnancy and preeclampsia. *J Reprod Immunol*, 2017, 119: 98–106.
- [48] SINGH K, WILLIAMS J 3rd, BROWN J, *et al.* Up-regulation of microRNA-202-3p in first trimester placenta of pregnancies destined to develop severe preeclampsia, a pilot study. *Pregnancy Hypertens*, 2017, 10: 7–9.

(2022-07-20收稿, 2022-10-14修回)

编辑 余琳