

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.04.003
文章编号: 1005-8982 (2024) 04-0017-06

妊娠并发症专题·论著

MicroRNA-148a在妊娠期肝内胆汁淤积症中的表达及临床预测价值*

李敏霞, 陈红梅, 郭晶晶, 何文娟

(天水市中西医结合医院 病理产科, 甘肃 天水 741020)

摘要: **目的** 探讨microRNA-148a在妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)中的表达及临床预测价值。**方法** 选取2020年2月—2022年1月天水市中西医结合医院收治的113例ICP患者作为ICP组,另选取同期在该院产检的80例健康孕妇作为对照组。对比两组肝功能及microRNA-148a相对表达量。随访统计ICP患者妊娠结局,并依据妊娠结局分为不良组和良好组。对比不同妊娠结局ICP患者临床资料及microRNA-148a相对表达量。多因素逐步Logistic回归模型分析影响ICP患者妊娠结局的相关因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,以曲线下面积(AUC)分析microRNA-148a对ICP患者妊娠结局的预测效能。**结果** ICP组总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、门冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)及microRNA-148a相对表达量高于对照组($P < 0.05$)。不良组与良好组年龄、体质量指数、孕周、产次构成、DBIL、AST、ALT、白细胞计数、血小板计数、平均血小板体积、血红蛋白、尿蛋白、血肌酐比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。不良组重度ICP病情占比高于良好组,TBA、TBIL、microRNA-148a相对表达量高于良好组($P < 0.05$)。多因素逐步Logistic回归分析结果显示:重度ICP病情[OR=2.875(95% CI:1.093,7.559)]、microRNA-148a高表达[OR=3.343(95% CI:1.272,8.791)]均为影响ICP孕妇预后的危险因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,血清microRNA-148a预测ICP孕妇妊娠结局的最佳截断值为1.12,敏感性、特异性及曲线下面积分别为72.73%(95% CI:0.496,0.884)、81.32%(95% CI:0.715,0.884)、0.798(95% CI:0.712,0.868)。**结论** microRNA-148a在ICP患者中高表达,且血清microRNA-148a对ICP患者妊娠结局的预测效能较高。

关键词: 妊娠期肝内胆汁淤积症; microRNA-148a; 肝功能异常; 妊娠结局; 预测
中图分类号: R714.2 **文献标识码:** A

Expression and clinical predictive value of microRNA-148a in intrahepatic cholestasis of pregnancy*

Li Min-xia, Chen Hong-mei, Guo Jing-jing, He Wen-juan

(Department of Pathological Obstetrics, Tianshui Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Tianshui, Gansu 741020, China)

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical predictive value of microRNA-148a (microRNA-148a) in intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). **Methods** A total of 113 ICP patients admitted to our hospital from February 2020 to January 2022 were selected as the ICP group, and 80 healthy pregnant women who received antenatal care in the hospital during the same period were selected as the control group. The liver function and the expression level of microRNA-148a were compared between the ICP group and the control group. The pregnancy outcomes of ICP patients were followed up and analyzed, and these patients were divided into the poor group and the good group according to their pregnancy outcomes. The clinical data and the

收稿日期: 2023-02-14

* 基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(No:21JR11RA144)

expression level of microRNA-148a of ICP patients with different pregnancy outcomes were compared. Multivariable stepwise Logistic regression analysis was performed to determine factors affecting the pregnancy outcomes in patients with ICP. The receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted, and the areas under the ROC curves (AUCs) were employed to analyze the predictive efficacy of microRNA-148a for pregnancy outcomes in ICP patients. **Results** The levels of total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and microRNA-148a in the ICP group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no difference in the age, body mass index, gestational week, parity, levels of DBIL, AST and ALT, white blood cell count, platelet count, mean platelet volume, or levels of hemoglobin, urine protein and blood creatine ($P > 0.05$). The proportion of severe ICP in the poor group was higher than that in the good group ($P < 0.05$), and levels of TBA, TBIL and microRNA-148a in the poor group were higher than those in the good group ($P < 0.05$). The multivariable stepwise Logistic regression analysis showed that severe ICP [$\hat{OR} = 2.875$, (95% CI: 1.093, 7.559)] and high expression level of microRNA-148a [$\hat{OR} = 3.343$, (95% CI: 1.272, 8.791)] were risk factors for the poor prognosis of ICP patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis exhibited that the optimal cut-off value of microRNA-148a for predicting pregnancy outcomes in ICP patients was 1.12, with the sensitivity, specificity and AUC being 72.73% (95% CI: 0.496, 0.884), 81.32% (95% CI: 0.715, 0.884) and 0.798 (95% CI: 0.712, 0.868), respectively. **Conclusions** MicroRNA-148a is highly expressed in ICP patients, and the serum level of microRNA-148a has high predictive efficacy for pregnancy outcomes in ICP patients.

Keywords: intrahepatic cholestasis of pregnancy; microRNA-148a; abnormal liver function; pregnancy outcome; prediction

妊娠期肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 是一种妊娠期特发性疾病, 多发于妊娠中晚期, 以转氨酶和血清总胆汁酸 (total bile acid, TBA) 水平升高、局限性皮肤瘙痒为特征^[1]。ICP 早期无明显症状, 随着疾病的进展, 可对胎儿产生不利影响, 故早期对 ICP 孕妇不良妊娠结局进行预测, 并给予积极有效的治疗, 有利于改善妊娠结局^[2-3]。目前临床中多通过 TBA、炎症因子等生化指标来预测 ICP 孕妇的妊娠结局, 但以上指标受年龄、贫血等因素的影响较大, 临床应用有一定局限性, 故亟须寻求更为有效的指标对 ICP 孕妇妊娠结局进行预测^[4-5]。

目前有研究表明, microRNA 参与 ICP 疾病的发生、发展^[6]。MicroRNA-148a 是参与免疫应答的重要 microRNA 之一, 在机体免疫应答及炎症疾病中发挥着重要作用^[7], 但目前国内外有关 microRNA-148a 在 ICP 发病中的表达情况尚鲜见报道。鉴于此, 本研究拟探讨 microRNA-148a 在 ICP 中的表达及临床预测价值, 为该类孕妇的临床治疗和妊娠结局改善提供一定的参考价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 2 月—2022 年 1 月天水市中西医结

合医院收治的 113 例 ICP 孕妇作为 ICP 组, 另选取同期在本院产检的 80 例健康孕妇作为对照组。纳入标准: ① ICP 组符合《妇产科学》^[8]中 ICP 的诊断标准, 即 TBA $\geq 10 \mu\text{mol/L}$, 皮肤瘙痒; ② 年龄 23 ~ 36 岁; ③ 孕周 21 ~ 36 周; ④ 单胎妊娠。排除标准: ① 有肝炎、肝硬化病史; ② 合并恶性肿瘤; ③ 合并代谢性疾病或血液系统疾病; ④ 智力障碍或有精神疾病; ⑤ 合并妊娠期其他并发症。两组年龄、体质指数、孕周、产次比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性 (见表 1)。本研究经医院医学伦理委员会批准同意, 研究对象签署知情同意书。

1.2 聚合酶链反应检测 microRNA-148a

研究对象入院时采集外周静脉血 5 mL, 以 3 800 r/min 离心 5 min, 分离血清, 于 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 保存待测。利用 miRNA 提取试剂盒 (杭州诺扬生物技术有限公司) 提取血清 miRNA, 并检测 miRNA 的质量和浓度, 将 miRNAs 逆转录为 cDNA。microRNA-148a 正向引物: 5'-TACTGTCTGCGTAAGCATGATCA-3', 反向引物: 5'-TAGTAGTGATTGATGACCATACT-3', 长度均 23 bp; U6 正向引物: 5'-ACGACTAGTCAGAGTAGTGTA-3', 反向引物: 5'-CAGTAGTCGATGTGAGTATCG-3', 长度均 23 bp, 反应体系: 10 μL 2 \times SYBR Mix, 10 \times cDNA 模板 1 μL ,

表1 两组一般资料比较

组别	n	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	孕周/(周, $\bar{x} \pm s$)	产次 例(%)	
					初产妇	经产妇
ICP组	113	29.33 ± 5.21	22.97 ± 2.19	35.18 ± 1.46	69(61.06)	44(38.94)
对照组	80	29.74 ± 6.47	23.56 ± 2.73	35.56 ± 1.59	45(56.25)	35(43.75)
t/ χ^2 值		0.491	1.663	1.716	0.449	
P值		0.624	0.097	0.087	0.503	

正反向引物各 1 μ L, H₂O 8 μ L, 每个样品重复 3 次。反应条件: 93 $^{\circ}$ C 预变性 2 min, 93 $^{\circ}$ C 变性 12 s、67 $^{\circ}$ C 退火 32 s, 76 $^{\circ}$ C 延伸 3 min, 共 39 个循环, 72 $^{\circ}$ C 再延伸 10 min。在 PCR 仪(型号: M200 PRO, 厦门安普利生物工程有限公司)上反应, 以 U6 作为内参, 按照 2^{- $\Delta\Delta$ C_t}法计算 microRNA-148a mRNA 相对表达量。

1.3 随访

随访 ICP 孕妇妊娠结局, 将终止妊娠、早产、新生儿窒息、胎儿窘迫、羊水污染、围产期胎儿死亡均计为妊娠结局不良, 并依据妊娠结局分为不良组和良好组。

1.4 临床资料收集

收集影响 ICP 孕妇妊娠结局的临床资料, 包括年龄、体质量指数、孕周、TBA、产次、ICP 病情严重程度^[6]、肝功能指标[总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、门冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、丙氨酸转氨

酶(alanine aminotransferase, ALT)]、白细胞计数、血小板计数、平均血小板体积、血红蛋白、尿蛋白、血肌酐、microRNA-148a 相对表达量。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用 *t* 检验; 计数资料以构成比或率(%)表示, 比较用 χ^2 检验; 影响因素的分析采用多因素逐步 Logistic 回归模型; 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肝功能及 microRNA-148a mRNA 相对表达量比较

两组 TBIL、DBIL、AST、ALT 及 microRNA-148a mRNA 相对表达量比较, 差异均有统计学意义(P < 0.05), ICP 组高于对照组。见表 2。

表2 两组肝功能及 microRNA-148a mRNA 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TBIL/(μ mol/L)	DBIL/(μ mol/L)	AST/(u/L)	ALT/(u/L)	microRNA-148a mRNA
ICP组	113	22.98 ± 4.25	7.21 ± 1.29	162.37 ± 18.46	243.18 ± 22.85	1.05 ± 0.16
对照组	80	8.36 ± 1.67	2.68 ± 0.96	36.12 ± 3.54	29.84 ± 3.72	0.34 ± 0.08
t值		29.595	26.614	60.347	82.676	36.567
P值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 不同妊娠结局 ICP 孕妇临床资料和 microRNA-148a 相对表达量比较

截至随访结束, 113 例 ICP 孕妇妊娠结局不良共 22 例(早产 8 例、新生儿窒息 4 例、羊水污染 6 例、胎儿窘迫 4 例), 妊娠结局不良发生率为 19.47%。

不良组与良好组年龄、体质量指数、孕周、产次

构成、DBIL、AST、ALT、白细胞计数、血小板计数、平均血小板体积、血红蛋白、尿蛋白、血肌酐比较, 差异均无统计学意义(P > 0.05)。不良组与良好组 TBA、ICP 病情程度、TBIL、microRNA-148a 比较, 差异均有统计学意义(P < 0.05), 不良组重度 ICP 病情占比、TBA、TBIL、microRNA-148a 水平高于良好组。见表 3。

表 3 不同妊娠结局 ICP 孕妇临床资料和 microRNA-148a 表达水平比较

组别	n	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数/ (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	孕周 ($\bar{x} \pm s$)	TBA/($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	产次 例(%)	
						初产妇	经产妇
不良组	22	30.12 ± 4.83	22.71 ± 2.24	34.83 ± 3.51	32.18 ± 8.72	16(72.73)	6(27.27)
良好组	91	29.14 ± 4.16	23.04 ± 2.87	35.27 ± 3.18	27.65 ± 8.03	53(58.24)	38(41.76)
t/χ ² 值		0.960	0.503	0.571	2.335	1.564	
P 值		0.339	0.616	0.569	0.021	0.211	

组别	ICP 病情 例(%)		TBIL/($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	DBIL/($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	AST/(u/L, $\bar{x} \pm s$)	ALT/(u/L, $\bar{x} \pm s$)	白细胞计数/($\times 10^9\text{/L}$, $\bar{x} \pm s$)
	轻度	重度					
不良组	10(45.45)	12(54.55)	25.18 ± 4.96	7.34 ± 1.53	164.65 ± 21.73	249.41 ± 20.35	9.64 ± 3.18
良好组	69(75.82)	22(24.18)	22.45 ± 4.71	7.18 ± 1.62	161.82 ± 20.19	241.68 ± 19.47	9.06 ± 2.53
t/χ ² 值	7.768		2.415	0.42	0.581	1.657	0.916
P 值	0.005		0.017	0.675	0.562	0.100	0.362

组别	血小板计数/($\times 10^9\text{/L}$, $\bar{x} \pm s$)	平均血小板体积/ (fL, $\bar{x} \pm s$)	血红蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	尿蛋白/(g/24 h, $\bar{x} \pm s$)	血肌酐/($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	microRNA-148a ($\bar{x} \pm s$)
良好组	214.18 ± 40.75	9.43 ± 2.07	116.72 ± 13.81	0.25 ± 0.07	68.75 ± 13.24	0.98 ± 0.15
t/χ ² 值	0.393	1.764	0.58	1.702	0.944	10.101
P 值	0.695	0.081	0.563	0.092	0.347	0.000

2.3 影响 ICP 孕妇妊娠结局的多因素逐步 Logistic 回归分析

以 ICP 孕妇妊娠结局 (妊娠结局良好=0, 妊娠结局不良=1) 为因变量, 以 ICP 病情 (轻度=0, 重度=1)、TBA (实测值)、TBIL (实测值)、microRNA-148a 相对表达量 (实测值) 为自变量, 进行多因素逐步

Logistic 回归分析 ($\alpha_{入}=0.05, \alpha_{出}=0.10$), 结果显示: 重度 ICP 病情 [$\hat{O}R=2.875$ (95% CI: 1.093, 7.559)]、microRNA-148a 高表达 [$\hat{O}R=3.343$ (95% CI: 1.272, 8.791)] 均为影响 ICP 孕妇预后的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 影响 ICP 孕妇妊娠结局的多因素 Logistic 逐步回归分析参数

自变量	b	S _b	Wald χ ² 值	P 值	OR	95% CI	
						下限	上限
重度 ICP 病情	1.056	0.385	7.523	0.008	2.875	1.093	7.559
microRNA-148a 高表达	1.207	0.342	12.456	0.000	3.343	1.272	8.791

2.4 microRNA-148a 对 ICP 孕妇妊娠结局的预测效能

ROC 曲线分析结果显示, 血清 microRNA-148a 预测 ICP 孕妇妊娠结局的最佳截断值为 1.12, 敏感性、特异性及曲线下面积分别为 72.73% (95% CI: 0.496, 0.884)、81.32% (95% CI: 0.715, 0.884)、0.798 (95% CI: 0.712, 0.868)。见图 1。

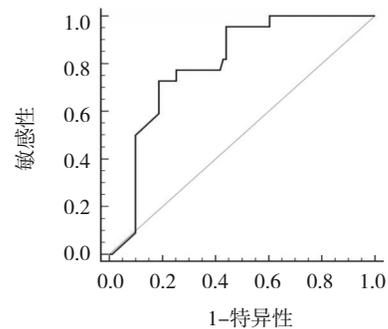


图 1 血清 microRNA-148a 预测 ICP 孕妇妊娠结局的 ROC 曲线

3 讨论

ICP是一种多发于妊娠中晚期的可逆性疾病,常引起肝功能受损、黄疸、皮肤瘙痒等症状,更甚者诱发不良妊娠结局,严重影响母子健康^[9-11]。ICP发病机制目前尚不明确,可能与遗传、激素及环境等因素有关,可导致围产儿患病率、死亡率升高,并可能导致早产、胎儿宫内窘迫等不良妊娠结局,故准确评估ICP孕妇病情,并进行早期防治对改善ICP妊娠结局意义重大^[12-13]。MicroRNA是一类重要的表观遗传学调控分子,长度为19~25个核苷酸。有研究表明,microRNA-425、microRNA-221等表达水平与ICP的发生、发展有关^[14-15]。MicroRNA-148a的潜在靶基因主要参与蛋白的去磷酸化、细胞氮化合物反应等生物过程,主要分子功能为转移酶、酶结合等,在ICP中的表达目前尚不清楚。探讨microRNA-148a在ICP中的表达及临床预测价值,有利于改善ICP孕妇的妊娠结局。

本研究结果显示,ICP组TBIL、DBIL、AST、ALT及microRNA-148a mRNA相对表达量均高于对照组,提示与健康孕妇相比,ICP孕妇肝功能和microRNA-148a表达水平异常升高。分析其原因可能为,ICP孕妇胆汁淤积,无法顺利完成肝肠循环,进而可影响肝功能。ICP的发病可能与免疫功能失调有关,机体免疫平衡失调在ICP的发生、发展中具有重要作用;人类基因组中约30%有编码蛋白功能的基因受microRNA的调控,此外microRNA-148a表达与肝功能异常有关^[16],ICP孕妇肝功能异常可能在一定程度上导致microRNA-148a表达升高。本研究结果中,ICP孕妇妊娠结局不良发生率为19.47%,与钟萍娇等^[17]研究结果19.44%相接近,进一步证实ICP孕妇妊娠结局不良发生率较高。不良组孕妇重度病情占比、TBA、TBIL、microRNA-148a相对表达量均高于良好组,并经多因素逐步Logistic回归分析结果显示,ICP病情为重度、microRNA-148a高表达均为影响ICP孕妇预后的独立因素;分析其原因可能为ICP病情为重度孕妇由于病情相对较为严重,可直接影响妊娠结局,且病情越严重,妊娠结局不良的发生风险越高。MicroRNA参与细胞分化、增殖及发育等活动,其表达水平变化与多种疾病的发生有关。MicroRNA在妊娠不同时期具有不同的影响,与妊娠并发症的发生、发展存在一定联系;microRNA-

148a可通过促进肝特异性表型在肝脏中发挥重要作用,其表达水平与不同类型的肝脏疾病密切相关^[18],而ICP孕妇往往存在肝功能异常,故推测microRNA-148a可能与ICP的发生、发展有关。ROC曲线分析结果显示,血清microRNA-148a对ICP孕妇妊娠结局预测的敏感性、特异性及曲线下面积分别为72.73%、81.32%、0.798,提示血清microRNA-148a对ICP孕妇妊娠结局预测的效能较高。血清microRNA-148a可对ICP孕妇妊娠结局进行预测的机制可能为,microRNA-148a可通过与microRNA的3'-UTR配对结合,抑制microRNA的翻译或促使其降解,进而在基因转录水平上对靶基因进行负调控^[19-21];RAO等^[22]研究表明,microRNA-148a可能通过孕烷X受体/多耐药蛋白3信号通路参与ICP对雌激素的诱导;故血清microRNA-148a可对ICP孕妇妊娠结局进行预测。

综上所述,microRNA-148a在ICP孕妇中高表达,且血清microRNA-148a对ICP孕妇妊娠结局预测效能较高,建议在临床中可通过检测microRNA-148a表达水平对ICP孕妇妊娠结局进行预测,并尽早采取有效防治措施,以降低妊娠结局不良发生率。本研究的不足之处在于纳入的研究样本量较少,在后续的研究中还需扩充样本量,以对microRNA-148a在ICP孕妇发展中的具体作用机制进行深入研究。

参 考 文 献 :

- [1] 张小菜,裴巧丽,徐珊,等.熊去氧胆酸联合甘草甜素片治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床疗效[J].中国现代医学杂志,2021,31(7):17-21.
- [2] AHMED A, SAXENA S, PANDEY A, et al. Analysis of causes of hepatic dysfunction in obstetric patients in India: a systematic review[J]. Indian J Crit Care Med, 2022, 26(1): 114-122.
- [3] 卢新奇,邢艳艳,李建玲.母体血清ADAM12-S与总胆汁酸联合检测妊娠期肝内胆汁淤积患者的诊断价值[J].中国现代医学杂志,2021,31(7):12-16.
- [4] 张小雁,邱剑萍.ICP患者相关生化指标改变与母儿结局的关联研究[J].中国血液流变学杂志,2020,30(4):502-505.
- [5] 田丽莉,刘婕,万曼,等.传统炎症标志物对妊娠期肝内胆汁淤积症的诊断及预后预测价值[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2021,17(1):37-45.
- [6] 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.

- [7] MELNIK B C, STREMMEL W, WEISKIRCHEN R, et al. Exosome-derived MicroRNAs of human milk and their effects on infant health and development[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(6): 851.
- [8] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 92-93.
- [9] SAAD A F, PACHECO L D, CHAPPELL L, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: toward improving perinatal outcome[J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(11): 3100-3105.
- [10] 刘婷婷, 宋文婷. 妊娠肝内胆汁淤积症孕妇围生期母婴结局与 TBIL 和 DBIL 水平及其比值变化的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(13): 67-70.
- [11] BIRKNESS-GARTMAN J E, OSHIMA K. Liver pathology in pregnancy[J]. *Pathol Int*, 2022, 72(1): 1-13.
- [12] IBRAHIM S H, JONAS M M, TAYLOR S A, et al. Liver diseases in the perinatal period: interactions between mother and infant[J]. *Hepatology*, 2020, 71(4): 1474-1485.
- [13] SHAN D, DONG R H, HU Y Y. Current understanding of autophagy in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Placenta*, 2021, 115: 53-59.
- [14] 高丽萍, 吴玮. 微小RNA-425和N-Ras在妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清中的表达和临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(18): 4159-4162.
- [15] 王林若, 刘建. miR-221/222及其靶基因在妊娠期肝内胆汁淤积症发病机制中作用的研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2019, 44(5): 662-667.
- [16] FRAZIER S, MCBRIDE M W, MULVANA H, et al. From animal models to patients: the role of placental microRNAs, miR-210, miR-126, and miR-148a/152 in preeclampsia[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(8): 1001-1025.
- [17] 钟萍娇, 曹晓晓, 王丽, 等. IGFBP-3、PLTP和AFABP对妊娠期肝内胆汁淤积症患者不良妊娠结局的预测价值[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(8): 1084-1088.
- [18] KUMAR S, SHARAWAT S K, ALI A, et al. Identification of differentially expressed circulating serum microRNA for the diagnosis and prognosis of Indian non - small cell lung cancer patients[J]. *Curr Probl Cancer*, 2020, 44(4): 100540.
- [19] 毛庆, 庞毅恒, 卢永祥, 等. miR-148a促进人诱导性多能干细胞向心肌样细胞的分化[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(19): 2978-2984.
- [20] SMUTNY T, HYRSOVA L, BRAEUNING A, et al. Transcriptional and post-transcriptional regulation of the pregnane X receptor: a rationale for interindividual variability in drug metabolism[J]. *Arch Toxicol*, 2021, 95(1): 11-25.
- [21] 郭新华, 郑洋, 王佳慧, 等. 基于miRNA介导的NLRP3炎症小体活化探讨中医药在肝纤维化发生中作用的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(9): 2409-2418.
- [22] 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.

(李科 编辑)

本文引用格式: 李敏霞, 陈红梅, 郭晶晶, 等. MicroRNA-148a在妊娠期肝内胆汁淤积症中的表达及临床预测价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(4): 17-22.

Cite this article as: LI M X, CHEN H M, GUO J J, et al. Expression and clinical predictive value of microRNA-148a in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(4): 17-22.