

本文引文格式:练梦南,李浩,陈敏,等.长链非编码RNA *HOXA11-AS* 在早期妊娠稽留流产绒毛组织中的表达和临床意义[J].右江民族医学院学报,2025,47(2):281-285,290.

【论著与临床报道】

长链非编码 RNA *HOXA11-AS* 在早期妊娠 稽留流产绒毛组织中的表达和临床意义

练梦南¹,李浩¹,陈敏²,许誉耀²,宾仕凤¹,梁雁¹,农艳玫¹,陈秋霞¹,龚丽森¹

(1. 广西南宁市第八人民医院妇科,广西南宁 530003;

2. 广西南宁市第八人民医院检验科,广西南宁 530003)

摘要:目的 探究长链非编码 RNA(lncRNA) *HOXA11-AS* 在稽留流产绒毛组织中表达水平和临床意义。方法 选取 2022 年 9 月至 2023 年 8 月在某院就诊的 118 例稽留流产妇女作为研究组,125 例正常妊娠行人工流产终止妊娠妇女作为对照组,检测并比较两组绒毛组织中 *HOXA11-AS* 的表达水平。分析 *HOXA11-AS* 表达与孕妇人口学和临床特征、血清 VEGF 水平及稽留流产发生的相关性。并探究 *HOXA11-AS* 表达在稽留流产发生中的预测效能。结果 研究组中 *HOXA11-AS* 的表达水平较对照组的低($P < 0.001$)。有流产史的孕妇 *HOXA11-AS* 表达水平较无流产史的($P = 0.019$)。*HOXA11-AS* 表达水平与孕妇血清 VEGF 水平呈正相关($r_s = 0.290, P < 0.001$)。多因素分析模型中,*HOXA11-AS* 表达水平越低则孕妇发生稽留流产的风险越高($P < 0.05$)。*HOXA11-AS* 表达水平预测稽留流产发生的曲线下面积为 0.702(95% CI :0.640~0.759)。结论 *HOXA11-AS* 在稽留流产中低表达,并与血清 VEGF 有关,可作为预测稽留流产发生的潜在生物标志物,为临床早期评估稽留流产发生,针对性采取干预措施提供依据。

关键词:RNA,长链非编码;流产,稽留;*HOXA11-AS*;血管内皮生长因子

中图分类号:R714.21

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2025)02-0281-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.02.014

Expression and clinical significance of long non-coding RNA *HOXA11-AS* in villous tissues of early pregnancy with missed abortion

LIAN Mengnan¹, LI Hao¹, CHEN Min², XU Yuyao², BIN Shifeng¹,

LIANG Yan¹, NONG Yanmei¹, CHEN Qiuxia¹, GONG Lisen¹

(1 Department of Gynecology, Nanning Eighth People's Hospital, Nanning 530003,

Guangxi, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Nanning Eighth

People's Hospital, Nanning 530003, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression level and clinical significance of long non-coding RNA (lncRNA) *HOXA11-AS* in villous tissues of missed abortion. **Methods** A total of 118 women with missed abortion who visited a certain hospital from September 2022 to August 2023 were selected as the study group, and 125 women with normal pregnancy who underwent induced abortion for pregnancy termination were selected as the control group. The expression levels of *HOXA11-AS* in villous tissues were detected and compared between the two groups. The correlation between *HOXA11-AS* expression and maternal demographic and clinical characteristics, serum VEGF levels, and the occurrence of missed abortion was analyzed. Additionally, the predictive efficacy of *HOXA11-AS* expression in the occurrence of missed abortion was explored. **Results**

基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z-A20221239)

第一作者:练梦南,副主任医师,研究方向:妇产科常见疾病的诊疗、病因机制研究,E-mail:18777180916@163.com

The expression level of *HOXA11-AS* in the study group was lower than that in the control group ($P < 0.001$). Pregnant women with a history of abortion had lower *HOXA11-AS* expression levels than those without ($P = 0.019$). The expression level of *HOXA11-AS* was positively correlated with the level of serum VEGF in pregnant women ($r_s = 0.290, P < 0.001$). In the multivariate analysis model, lower *HOXA11-AS* expression levels were associated with a higher risk of missed abortion in pregnant women ($P < 0.05$). The area under the curve for *HOXA11-AS* expression level in predicting the occurrence of missed abortion was $0.702(95\% CI: 0.640 \sim 0.759)$. **Conclusion** *HOXA11-AS* is underexpressed in missed abortion and is associated with serum VEGF, making it a potential biomarker for predicting the occurrence of missed abortion and providing a basis for clinical early assessment and targeted interventions.

Key words: RNA, long non-coding; missed abortion; *HOXA11-AS*; vascular endothelial growth factor

早期妊娠稽留流产是指妊娠 ≤ 12 周,胎儿或胚胎已死亡但长时间滞留母体宫腔内未能及时自然排出的疾病^[1]。我国早期妊娠稽留流产的发生率约为 13.4%,并呈逐年上升趋势^[2]。临床上若不能及时发现和良好处理稽留流产,可诱发多种不良妊娠结局的发生。因此,早期评估、识别稽留流产发生的高风险孕妇,及时预防、干预措施,积极减少早期妊娠稽留流产发生及不良结局给孕妇健康的威胁,具有重要的现实意义。

HOXA11-AS 是属于长链非编码 RNA (lncRNA) 的一种,既往研究报道其与多种恶性肿瘤的发生有关^[3],可能通过影响血管内皮生长因子(VEGF)的表达抑制肿瘤细胞侵袭,从而抑制血管形成^[4]。*HOXA11-AS* 目前在妊娠和胎盘相关疾病中研究证据有限。考虑到胎盘滋养层细胞与肿瘤细胞有着类似的生物学特性^[5],且公开数据库高通量 RNA 测序芯片(GSE139087)在 3 例早期妊娠稽留流产和 3 例正常早孕期行清宫术妇女绒毛组织中发现 *HOXA11-AS* 低表达,因此推测 *HOXA11-AS* 的异常表达可能与早期妊娠稽留流产的发生有关。本研究拟通过比较早期妊娠稽留流产和正常妊娠妇女绒毛组织中 *HOXA11-AS* 的表达水平,分析其与人口学和临床特征、血清 VEGF 水平、稽留流产发生的相关性,并探讨其在早期妊娠稽留流产发生中的预测效能,为临床早期识别早期妊娠稽留流产发生的高危人群,针对性采取预防、干预措施,减少不良妊娠结局发生提供依据。具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2022 年 9 月至 2023 年 8 月在本院就诊的早期妊娠稽留流产妇女 118 例为研究组,年龄 18~41 岁,平均年龄(30.11 \pm 5.88)岁。另选取同期孕早期正常妊娠行人工流产术终止妊娠妇女 125 例为对照组,年龄 18~45 岁,平均年龄(32.61 \pm 6.57)岁。本研究经过医院医学伦理委员会审核批准(审批方式:会议审查),所有研究对象知晓研究目的并签署

知情同意书。研究组纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 周岁,单胎妊娠,孕周 ≤ 12 周;(2)符合 2020 年中华医学会计划生育学分会《早期妊娠稽留流产治疗专家共识》早期妊娠稽留流产的诊断标准,且超声诊断符合以下标准:①超声检查头臀长 ≥ 7 mm,未见胎心搏动;②宫腔内妊娠囊平均直径 ≥ 25 mm,未见胚胎;③宫腔内妊娠未见卵黄囊,2 周后仍然未见胚胎和胎心搏动;④宫腔内妊娠可见卵黄囊,11 d 后仍然未见胎心搏动。(3)择期行清宫术,清宫术前宫口未开。对照组纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 周岁,单胎妊娠,孕周 ≤ 12 周;(2)单胎正常妊娠,妊娠期间无阴道流血、腹痛等先兆流产症状和体征;B 超检查宫内胚胎发育正常,有胎心管搏动;(3)择期行清宫术,清宫术前宫口未开。排除标准:孕妇合并严重器质性疾病、生殖器急性或其他内分泌疾病;孕期服用药物、接触射线等;家族遗传学疾病或血液系统疾病;信息资料不全。

1.2 方法

1.2.1 *HOXA11-AS* 表达检测 在静脉麻醉下行负压吸宫术(53.3~66.7kPa),采集绒毛组织后迅速在生理盐水中漂洗,分别剪取 1 cm \times 1 cm \times 1 cm 的新鲜绒毛组织置入冻存管中,加入 RNA 保护液并置于 -20 °C 冰箱中,用于 *HOXA11-AS* 表达水平检测。①绒毛组织总 RNA 提取:取 80~100 mg 的绒毛组织剪碎后置于研磨管中,加入 500 μ L 的 Trizol 试剂,置于研磨仪上进行低温研磨,结束取出后再加入 500 μ L 的 Trizol,混匀后置于室温下裂解 10 min,2 000 r/min,4 °C,离心 5 min。取上层液体至新的 EP 管中,加入 200 μ L 氯仿,混匀后室温下静置 10 min。12 000 r/min,4 °C,离心 15 min;取上层水置于新的 1.5 mL EP 管中,加入 500 μ L 异丙醇,混匀后室温下静置 10 min。12 000 r/min,4 °C,离心 10 min,去掉上清液,加入 1 mL 的 75%乙醇,置于振荡器上振荡 10~15 s,混匀后 7 500 r/min,4 °C,离心 5 min,重复 2 次;去掉上清液,将管内液体晾干,然后加入无酶水 30 μ L,反复轻柔吹吸溶解 RNA。②逆转录和 RT-

qPCR: 试剂盒购买于日本 Takara 公司(货号: RR036A;RR820A), 具体步骤根据试剂盒说明书实施。逆转录采用两步法, 去除基因组 DNA 后配置逆转录反应的混合液 20 μ L, 置于扩增仪上, 反应条件如下: 37 $^{\circ}$ C, 15 min; 85 $^{\circ}$ C, 5 s; 4 $^{\circ}$ C。RT-qPCR 实验中, 引物设计和合成由上海生工有限公司完成, 内参 GAPDH 和 HOXA11-AS 引物序列见表 1。反应条件为: 95 $^{\circ}$ C, 30 s; 95 $^{\circ}$ C, 5 s, 60 $^{\circ}$ C, 30 s, 40 个循环, 绘制溶解曲线, 记录内参基因 Ct 值和目的基因 Ct 值, 重复 2 个复孔, 以平均值代表检测结果。HOXA11-AS 表达水平: 采用 $\Delta\Delta Ct$ 法计算 mRNA 的相对表达量。计算公式: $\Delta\Delta Ct = [病例组 Ct(目的基因) - Ct(内参基因)] - [对照组 Ct(目的基因) - Ct(内参基因)]$ 。

表 1 引物序列

引物名称		序列(5' to 3')
GAPDH	F	CTTAGCACCCCTGGCCAAG
GAPDH	R	TGGTCAGAGTCCTTCCACG
HOXA11-AS	F	CGGCTACAAGGAGATTTGG
HOXA11-AS	R	AGGCTCAGGGATGGTAGTCC

1.2.2 VEGF 水平检测 入院采集清晨空腹静脉血 3~5 mL, 1 500 r/min, 15 min 离心后获得上层血清。采用酶联免疫法(ELISA)检测血清中 VEGF 含量, 试剂盒购自武汉华美生物有限公司, 所有样本设置 2 个复孔, 并设置空白对照孔。根据试剂盒说明书进行操作, 最后记录酶标仪 450 nm 波长时各孔吸光值(OD)。根据标准品的孔和空白对照孔的 OD 值建立标准曲线, 然后根据各个样本孔的 OD 值计算出相应的 VEGF 含量。

1.3 信息采集 所有研究对象的人口学和临床信息采用病历信息系统进行采集, 包括年龄、身高、体重、文化程度、吸烟或二手烟暴露、饮酒史、产次、流产史等。体重指数(BMI) = 体重(kg)/身高的平方(m^2)。

表 2 不同人口学和临床特征孕妇绒毛组织中 HOXA11-AS 表达水平的比较 ($n = 243$)

变量	n	HOXA11-AS 的相对表达量	Z / H	P
年龄/岁				
<35	164	0.006(0.002~0.018)	1.768	0.077
≥ 35	79	0.003(0.002~0.013)		
BMI/($kg \cdot m^{-2}$)				
<18.5	38	0.004(0.002~0.014)	1.093	0.579
18.5~24	149	0.005(0.002~0.018)		
≥ 24	56	0.004(0.002~0.013)		
吸烟或二手烟暴露				
否	121	0.005(0.002~0.014)	0.042	0.967
是	122	0.005(0.002~0.019)		

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件和 MedCalc 软件进行数据统计分析。计量资料符合正态分布采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验或 ANOVA 检验; 不符合正态分布采用 [$M(P_{25} \sim P_{75})$] 表示, 组间比较采用秩和检验。相关性分析采用 Pearson 或 Spearman 秩相关进行分析。多因素分析采用二元 Logistic 回归模型。预测效能采用受试工作总特征曲线(ROC)进行分析。

2 结果

2.1 研究组和对照组绒毛组织中 HOXA11-AS 表达比较 研究组绒毛组织中 HOXA11-AS 的表达水平较对照组的低, 且差异有统计学意义 ($Z = -5.440$, $P < 0.001$), 见图 1。

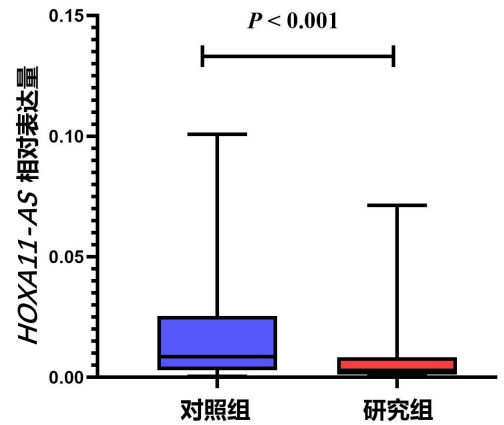


图 1 研究组和对照组绒毛组织中 lncRNA HOXA11-AS 的相对表达量的比较

2.2 不同人口学和临床特征孕妇 HOXA11-AS 的表达比较 有流产史孕妇绒毛组织中 HOXA11-AS 的表达水平低于无流产史孕妇, 且差异有统计学意义 ($Z = 2.353$, $P = 0.019$), 见表 2。

表 2(续) 不同人口学和临床特征孕妇绒毛组织中 *HOXA11-AS* 表达水平的比较 ($n=243$)

变量	n	<i>HOXA11-AS</i> 的相对表达量	Z/H	P
饮酒史				
否	176	0.005(0.002~0.016)	0.375	0.708
是	67	0.004(0.002~0.018)		
产次				
初产妇	77	0.006(0.002~0.019)	0.603	0.546
经产妇	166	0.004(0.002~0.016)		
文化程度				
初中及以下	109	0.004(0.002~0.015)	0.672	0.715
高中及大专	28	0.005(0.001~0.018)		
本科及以上	106	0.006(0.002~0.015)		
流产史				
否	58	0.008(0.003~0.019)	2.353	0.019
是	185	0.004(0.002~0.016)		

注:表内计量资料数据以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。

2.3 *HOXA11-AS* 表达与孕妇血清 VEGF 水平的相 关性 *HOXA11-AS* 表达与总体孕妇血清 VEGF 呈 正相关 ($r_s = 0.290, P < 0.001$)。研究组中

HOXA11-AS 表达与血清 VEGF 水平呈正相关 ($r_s = 0.268, P = 0.003$),见表 3。

表 3 绒毛组织中 *HOXA11-AS* 的表达与血清 VEGF 水平的相关性

变量	总体 ($n=243$)		对照组 ($n=125$)		研究组 ($n=118$)	
	r_s	P	r_s	P	r_s	P
<i>HOXA11-AS</i> 的相对表达量	0.290	<0.001	0.103	0.255	0.268	0.003

注:VEGF:血管内皮生长因子; r_s :等级相关系数。

2.4 Logistic 回归分析 *HOXA11-AS* 表达与稽留流 产发生相关性 以“ $Y=0$ ”为未发生稽留流产,“ $Y=1$ ” 为发生稽留流产,将单因素分析和相关性分析中 $P < 0.05$ 的流产史、血清 VEGF 和 *HOXA11-AS* 表达纳 入构建二元 Logistic 回归模型,共线性诊断 VIF 均 < 10,提示自变量之间不存在严重共线性,可纳入 Logis-

tic 回归模型进行分析。分析结果显示,是否有流产 史、VEGF 和 *HOXA11-AS* 表达水平是稽留流产发生 独立影响因素 ($P < 0.05$)。其中,*HOXA11-AS* 表达 水平越低则稽留流产发生风险越大 ($OR = 0.376, 95\% CI : 0.218 \sim 0.647, P < 0.001$)。见表 4。

表 4 二元 Logistic 回归模型分析 *HOXA11-AS* 与稽留流产发生的相关性

变量	β	SE	Wald χ^2	OR	95% CI	P
流产史						
否	—	—	—	1.000	—	—
是	1.186	0.376	9.959	3.274	1.567~6.838	0.002
血清 VEGF 水平	-0.002	0.001	24.069	0.998	0.997~0.999	<0.001
<i>HOXA11-AS</i> 表达	-0.979	0.278	12.442	0.376	0.218~0.647	<0.001

注:*HOXA11-AS* 水平为 \log_{10} 转换。

2.5 绒毛组织中 *HOXA11-AS* 表达预测稽留流产发 生的预测效能 ROC 曲线分析显示,绒毛组织中 *HOXA11-AS* 表达可预测稽留流产的发生 ($P < 0.001$),预测的曲线下面积(AUC)为 0.702(95% CI :

0.640 ~ 0.759),灵敏度为 64.41%,特异度为 70.40%。见图 2。

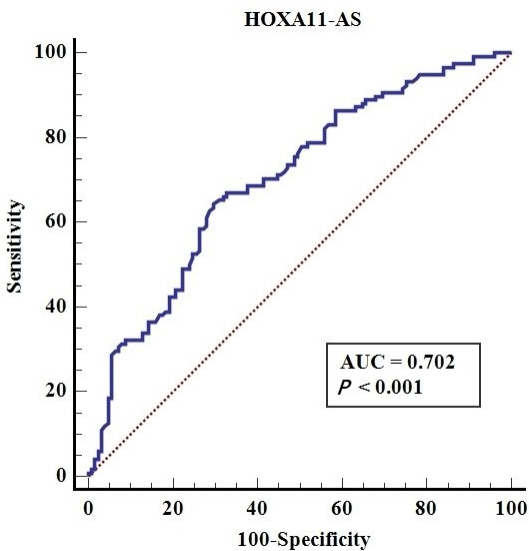


图 2 ROC 曲线分析 lncRNA *HOXA11-AS* 表达预测稽留流产发生的 AUC

3 讨论

本研究中发现,早期妊娠稽留流产妇女绒毛组织中 lncRNA *HOXA11-AS* 低表达,并与血清 VEGF 水平呈正相关,*HOXA11-AS* 表达水平越低则发生早期妊娠稽留流产的风险越大;*HOXA11-AS* 表达能够预测孕妇早期妊娠稽留流产的发生且预测效能较好。

既往研究关于 lncRNA 在稽留流产中异常表达的证据有限。LUO M 等^[6]研究发现,稽留流产妇女绒毛组织中 lncRNA *MALAT1*、*HOTAIR* 和 *MEG3* 的表达水平较正常妊娠妇女绒毛组织中高。ZHAO H 等^[7]研究发现,*HOXA11-AS* 是胚胎植入子宫内膜关键时期中表达下降最明显的 lncRNA,并与子宫内膜蜕膜化有关。本研究中,*HOXA11-AS* 在早期妊娠稽留流产妇女绒毛组织中表达下降,*HOXA11-AS* 表达越低则孕妇发生早期妊娠稽留流产的风险也越高,与既往研究结果类似,也与公开数据库高通量测序(GSE139087)结果中 *HOXA11-AS* 表达水平在早期妊娠稽留流产妇女绒毛组织中表达低于正常妊娠妇女一致,且差异有统计学意义。预测效能分析中还发现,*HOXA11-AS* 能够预测早期妊娠稽留流产的发生,且预测的 AUC>0.7,预测效能较好,说明 *HOXA11-AS* 的表达可用来早期预测稽留流产的发生,为临床上识别早期妊娠稽留流产发生的高风险人群,指导临床诊疗工作的开展,积极预防不良妊娠结局发生对孕妇健康影响提供新的依据。

子宫-胎盘循环异常是新提出的稽留流产发病原因^[8]。在妊娠过程中绒毛形成和胚胎发育需要广泛的血管形成去供给营养,胎盘绒毛和胚胎血管化对于早期妊娠的成功至关重要^[9]。而在这个过程中与血管形成有关的各种细胞因子表达异常则可导致血管生成障碍

从而引起稽留流产^[10]。YIM G W 等^[11]研究发现,*HOXA11-AS* 在卵巢癌患者中高表达,可能通过作用其下游靶点 VEGF 水平,从而实现卵巢癌细胞侵袭导致不良疾病预后发生。妊娠过程中血管的生成与滋养层细胞的侵袭有关。VEGF 被认为是最强大的血管生成启动子,对妊娠早期胎盘微血管生成和网络构建具有极其重要的作用。JING G Z 等^[12]研究发现,稽留流产妇女血清中 VEGF 下调,可调控 MEK/ERK 信号通路影响滋养层细胞的增殖、激活和血管生成,抑制妊娠期绒毛血管生成从而导致稽留流产发生。张树红^[13]研究发现,VEGF 在稽留流产组患者绒毛组织中表达量较正常早孕组低,可能通过影响胎盘的发育导致绒毛血管生成障碍,进而导致稽留流产的发生。VEGF 表达下降可导致胚胎发育过程中母胎界面的血管生成不足、胎盘缺血再灌注出现问题,从而引起稽留流产的发生^[14-15]。本研究中发现,稽留流产孕妇绒毛组织中 *HOXA11-AS* 的表达与血清 VEGF 水平呈正相关,*HOXA11-AS* 表达下降则可能导致孕妇血清 VEGF 水平的下降,抑制了滋养层细胞的侵袭能力,无法有效促进血管的生成,从而导致稽留流产的发生。但关于稽留流产中 *HOXA11-AS* 表达调控血清 VEGF 下降的机制研究还少有报道,还需要后续深入研究验证。

综上所述,lncRNA *HOXA11-AS* 在早期妊娠稽留流产中低表达,并与流产史、血清 VEGF 有关,可作为早期妊娠稽留流产发生预测的潜在生物标志物,为临床早期识别稽留流产高风险人群,针对性采取干预措施,减少不良妊娠发生风险提供科学理论依据,也为 lncRNA 参与早期妊娠稽留流产发生的机制研究提供前期基础。

参考文献:

- [1] 黄艳婷,梁月秀,归楠楠. 稽留流产相关危险因素研究进展[J]. 右江医学,2023,51(10):935-939.
- [2] ZHANG X Y,LI J,GU Y Q,et al. A pilot study on environmental and behavioral factors related to missed abortion[J]. Environ Health Prev Med,2011,16(4):273-278.
- [3] XUE J Y,HUANG C,WANG W,et al. *HOXA11-AS*: a novel regulator in human cancer proliferation and metastasis[J]. Onco Targets Ther,2018,11:4387-4393.
- [4] 王平,孟立平,刘龙斌,等. 循环外泌体介导的 lncRNA *HOXA11-AS* 通过上调 *SOX4* 促进血管内皮细胞增殖[J]. 温州医科大学学报,2021,51(8):639-645.
- [5] BUCKBERRY S,BIANCO-MIOTTO T,ROBERTS C T. Imprinted and X-linked non-coding RNAs as potential regulators of human placental function[J]. Epigenetics, 2014,9(1):81-89.

(下转第 290 页)

- accuracy of pulp vitality tests and pulp sensibility tests for assessing pulpal health in permanent teeth; a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(15):9599.
- [8] 利青, 钟秋红, 罗雪清, 等. 子痫前期对胎儿的影响以及多普勒血流的临床意义[J]. *右江民族医学院学报*, 2019, 41(4):452-454.
- [9] GHOUTH N, DUGGAL M S, BANIHANI A, et al. The diagnostic accuracy of laser doppler flowmetry in assessing pulp blood flow in permanent teeth; a systematic review[J]. *Dent Traumatol*, 2018, 34(5):311-319.
- [10] 郭飞飞, 周志斐, 句新科, 等. 激光多普勒血流检测仪用于青年前牙牙髓活力检测临床参考值范围的初步研究[J]. *实用口腔医学杂志*, 2018, 34(2):248-252.
- [11] 吴亚芸, 牛忠英, 闫澍, 等. 汉族人上颌中切牙牙根直径及根管管径与年龄关系的研究[J]. *实用口腔医学杂志*, 2015, 31(6):784-788.
- [12] 马宁虎, 肖刚, 张媛媛, 等. 激光多普勒血流仪检测年轻上颌切牙牙髓血流的探索[J]. *华西口腔医学杂志*, 2017, 35(5):494-497.
- [13] GOPIKRISHNA V, TINAGUPTA K, KANDASWAMY D. Comparison of electrical, thermal, and pulse oximetry methods for assessing pulp vitality in recently traumatized teeth[J]. *J Endod*, 2007, 33(5):531-535.

收稿日期:2025-01-03;修回日期:2025-02-18

(本文编辑 覃黎黎)

(上接第 285 页)

- [6] LUO M, XIAO H, WANG L Q, et al. The expression and clinical significance of three lncRNAs in patients with a missed abortion[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(1):8.
- [7] ZHAO H T, HU S G, QI J, et al. Increased expression of HOXA11-AS attenuates endometrial decidualization in recurrent implantation failure patients[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(4):1706-1720.
- [8] ZYGULA A, KOSINSKI P, WROCZYNSKI P, et al. Oxidative stress markers differ in two placental dysfunction pathologies: pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth restriction[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:1323891.
- [9] 张冬雪, 袁宁潞, 贺倩, 等. 血管内皮生长因子与妊娠相关疾病关系的研究进展[J]. *中国医药*, 2021, 16(11):1754-1756.
- [10] 谢瑞萍, 杨彩霞, 范俊梅, 等. 稽留流产患者血清、绒毛与蜕膜组织中 SLIT2 的表达及临床意义[J]. *中国计划生育学杂志*, 2024, 32(4):856-860.
- [11] YIM G W, KIM H J, KIM L K, et al. Long Non-coding RNA HOXA11 antisense promotes cell proliferation and invasion and predicts patient prognosis in serous ovarian cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2017, 49(3):656-668.
- [12] JING G Z, YAO J L, DANG Y H, et al. The role of β -HCG and VEGF-MEK/ERK signaling pathway in villi angiogenesis in patients with missed abortion[J]. *Placenta*, 2021, 103:16-23.
- [13] 张树红. hsa-miR-199a-5p、ITGA3 和 VEGF 在稽留流产绒毛组织中表达的研究[D]. 南宁:广西医科大学, 2019.
- [14] LIU T, YAN M, LIU F, et al. The role of p53-MDM2 signaling in missed abortion and possible pathogenesis[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2022, 48(11):2686-2696.
- [15] 黄钟慧, 韩秋峪. 稽留流产患者绒毛组织中 Netrin-1、DCC、UNC5B 和 VEGF 表达[J]. *中国计划生育学杂志*, 2021, 29(7):1388-1391, 1540.

收稿日期:2024-12-21;修回日期:2025-02-17

(本文编辑 钟琳)