

子痫前期风险预测指标的研究进展

包丹, 蔡雁

哈尔滨医科大附属第四医院妇产科, 黑龙江 哈尔滨 150000

摘要: 子痫前期(PE)是妊娠相关疾病,以妊娠 20 周后明显的高血压和蛋白尿为特征。它是影响全世界孕产妇和胎儿死亡率的主要原因。到目前为止,对其治疗唯一的方法为终止妊娠。所以,有必要通过具备高特异性和敏感的生化标记物,早期识别患者的风险,从而帮助提供适当的产前护理。现已有研究提出一些生物标志物单独或联合应用可能有助于预测 PE。在妊娠期间,母体血清中这些生物标志物的浓度不是增加就是减少。本文综述了各种生物标志物及其在预测 PE 中应用的研究进展。

关键词: 子痫前期; 生物学标志物; 妊娠相关蛋白 A; 可溶性内皮糖蛋白; 可溶性 fms 样酪氨酸激酶; 胎盘蛋白 13; 彩色多普勒超声

中图分类号: R 714.24⁺4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)10-1435-04

子痫前期(PE)发生于妊娠 20 周后,其主要临床症状是高血压以及蛋白尿,病情可呈持续性发展^[1]。PE 严重影响母亲和新生儿的健康,可能导致心脏、大脑、肝脏、肾脏衰竭、胎儿发育迟缓,甚至死亡。尽量做到早筛查,早诊断,早预防对临床工作具有极其重要的意义。目前 PE 的发病机制尚不明确,普遍被接受的为“两阶段”观点^[2]。第 1 阶段:临床前期,此时子宫螺旋动脉重塑障碍,使得胎盘血氧不足,促使诸多胎盘生长因子(PLGF)生成;第 2 阶段:PLGF 汇入母体血液循环,加速系统性炎症活动的活化与血管内皮损伤,导致 PE、子痫多样化的临床症状的出现。因为 PE 的临床表现具有多样性,目前尚无明确的发病机制,根据现有研究发现,无法利用单一因子对 PE 进行准确的预测,因此利用多因子建立 PE 预测模型成为了研究热点。

1 血清学检测指标

利用血清学因子预测具有易获取、易检测高等优点。研究表明,妊娠相关蛋白 A(PAPP-A)、可溶性内皮糖蛋白(sEng)、PLGF、可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1(sFlt-1)、胎盘蛋白 13(PP13)等与 PE 的发病有着密切的联系,在 PE 患者血液中可以检测到上述因子和胎盘产物,这些因子可以引起炎症反应,导致血管内皮损伤,进一步引发 PE 的临床症状^[3]。现就 PE 风险预测指标的研究进展进行综述。

1.1 单一因素预测指标

1.1.1 PLGF PLGF 的主要作用是提升滋养细胞的侵袭与增殖力,对胎盘血管系统的生长发育施以促进作用,使妊娠期间胎盘可持续获得正常的血液循环供给^[4]。在胎盘发育过程中,可以使胎儿-胎盘血管网络得到有效的建立及维持,并且具有诱导绒毛外滋养层细胞侵入母体螺旋小动脉,并转变为高流低阻的子宫胎盘动脉等作用。PE 妊娠女性的滋养细胞侵袭力下降,母体血管网生成活性减弱,使得胎盘血管产生异

常,导致滋养细胞内 PLGF 表达下调,进而使得滋养细胞以及血管内皮细胞两者正常的生理机能无法释放。经研究,Chau 等^[5]证实,可将 PLGF 视作 PE 预测以及诊治的关键标记物。Ukah 等^[6]的观点是,对于 PE 产妇的管理,PLGF 可能具备积极作用。Kumar 等^[7]也证明妊娠早期 PLGF 浓度可作为 PE 的良好筛查条件。

1.1.2 sFlt-1 sFlt-1 是 1 型血管内皮生长因子(VEGF)受体的一种抗血管生成可溶性形式。它是由 sFlt-1 受体 mRNA 选择性剪接产生的,sFlt-1 受体是 VEGF 和 PLGF 的内皮受体。PE 机体内部的 sFlt-1 可显著拮抗 PLGF 及 VEGF,其对血管内皮增殖具有重要作用^[8]。PE 患者血清中,由于 VEGF 的表达增加,低氧及氧化应激等作用,引起胎盘 sFlt-1 的表达增加,产生过量 sFlt-1,增加的 sFlt-1 与血清中 VEGF 和 PLGF 结合,阻止其发挥正常效能,由此引发相关 PE 临床症状(包括蛋白尿、高血压等),同时 sFlt-1 的水平与疾病的严重程度相关^[9]。有研究表明 PE 患者血清中 sFlt-1 含量随着妊娠周数的增加逐渐增加^[10]。Khalil 等^[11]研究表明,PE 患者的 sFlt-1 水平从妊娠 3~4 个月开始显著升高,认为其对 PE 的预测具有很重要的作用。

1.1.3 sEng sEng 是肿瘤坏死因子(TGF)- α 以及 TGF- β 的受体,此抗原表达部位包括血管内皮细胞以及合体滋养细胞的表面,协同心血管的发育,通过一氧化氮合酶途径,促进血管重塑,调节血管舒张,最终会影响一氧化氮(NO)、血管舒张因子、毛细血管内皮因子形成^[12]。有研究证实血清中 sEng 水平的升高与 PE 的严重程度存在相关性。在正常妊娠期间,血清中 sEng 的水平是稳定的,而在 PE 患者中,sEng 的浓度增加(尤其是在妊娠中期)^[13]。PE 患者发病前 11~13 周 sEng 含量显著增加可达到有效预测^[14]。Nqene 等^[12]和 Kleinrouweler 等^[15]研究也表明 PE 患者血清中 sEng 水平是上升的。

1.1.4 PAPP-A PAPP-A 是由胎盘的蜕膜及合体滋养层细胞

共同产生,能够协助结合蛋白释放胰岛素样生长因子,并促进与其细胞受体间的自由结合。胰岛素样生长因子水平降低会直接导致胎盘的功能不足,从而影响妊娠结局。很多文献报道低水平的 PAPP-A 与胎儿宫内窘迫、及胎死宫内、早产等多种妊娠并发症有关^[16]。相关研究表明,PAPP-A 在妊娠早期和中期预测敏感度、特异度分别是 42.34%、97.79%^[16]。妊娠早中期 PE 发病同 PAPP-A 表达有着一定程度的相关性,早期妊娠 PAPP-A 血清含量大幅降低,这对疾病的发生及严重程度的预测有着很好的参考价值。罗蓉等^[17]研究表明,PE 患者 PAPP-A 的含量明显高于正常妊娠孕妇,且 PE 症状越重,PAPP-A 含量越高。相关研究证实,PE 患者体内 PAPP-A 作用机制似乎同 PAPP-A 可对胰岛素样生长因子系统施以影响,同时和机体内部的嗜伊红细胞基础蛋白结合产生复合物交叉性作用存在显著联系^[18]。

1.1.5 PP13 PP13 仅由胎盘组织产生,具有保守的碳水化合物结合域,其中有两种蛋白 Annexin-II 和 Actin- β 结合。这些蛋白被认为分别在胎盘和母体动脉重构中起关键作用^[19]。PP13 具备较强的免疫调节活性,对活性 T 细胞凋亡具备诱导作用,可转化、杀死母体蜕膜部位的巨噬细胞与 T 淋巴细胞,有助于母胎界面免疫耐受力的生成,促进妊娠的维持,若此蛋白免疫调节机能出现障碍,会引发 PE^[20]。有研究显示,孕早期胎盘 PP13 异常表达与 PE 发病相关,待妊娠进入 11~13 周,PE 患者 PP13 血浆含量下调,故可将 PP13 作为预测 PE 的合理指标^[21]。Svirsky 等^[22]研究表明妊娠早期血清中 PP13 含量下降会导致发生 PE 的风险性增加。

1.1.6 RNA RNA 分为长链非编码 RNA (lncRNAs)、微小 RNA (miRNAs) 以及环状 RNA (circRNAs) 等,其中,lncRNAs 于细胞核和细胞质内大量表达,其长度在 200 个核苷酸以上,在诸多关键生理活动中,其均存在广泛作用,包括 DNA 甲基化、激活、转录以及调控等^[23]。circRNAs 在转录和调控等关键生理活动中发挥着广泛性的参与作用,是一种内源性非编码 RNA。miRNAs 属于非编码小 RNA,在基因转录、血管产生、细胞侵袭与增殖中,此因子起到了广泛参与作用^[24]。Long 等^[25]研究发现,在 lncRNAs 表达方面,正常妊娠女性与 PE 妊娠女性有所不同,其中将 MMP-9 作为靶基因的 lncRNA RP11-465L10.10 大幅降低,判断由此可对 PE 的发生加以预测。Luo 等^[26]研究证实,在预测 PE 方面,lncRNA NR-027457、AK002210、G36948 与 AF085938 相应的 AUC 值依次是 0.5633、0.7575、0.7956 与 0.7673,判断上述 4 项指标都可用有效预测 PE。Zhang 等^[27]研究结果显示,PE 患者显著升高、显著降低的 circRNA 分别为 8 个、4 个,显著上调的指标中包括 circRNA-101222,其结合内皮糖蛋白 (ENG) 对 PE 进行预测,可实现 0.876 的 AUC 值 (95% CI: 0.816~0.922),特异度与敏感度分别是 0.805、0.707,判断其对 PE 预测有所帮助。诸如 c19MC miRNA 等部分胎盘 miRNAs 能够由妊娠女性外周血内检出,同时其于正常妊娠女性与 PE 患者中的表达表现出显著差异,判断其具备预测早期 PE 的潜能^[28]。Devor 等^[29]研究发现,在 miRNAs (miR-134、miR-590-5p、miR-486-3p 与 miR-376c) 妊娠早期血浆含量方面,相较于正常妊娠女性,PE

患者存在明显不同表现,判断上述 miRNAs 可用来预测早期 PE。Wang 等^[30]研究结果表明,在表达水平有显著差异表现的 8 个 miRNAs 中,选取 4 个进行 PE 预测模型的构建,分别是 miRNA-122-5p、miRNA-15a-3p、miRNA-31-3p 与 miRNA-451a,可获得 0.99 的 AUC 值,此外,交叉验证结果显示,可能实现 94% 的准确度,认为其对 PE 具备预测价值。

1.2 多种生化指标联合预测

1.2.1 sFlt-1/PLGF Tardif 等^[31]表明,sFlt-1/PLGF 比值 ≥ 85 时,预测特异度为 93%,对预测 PE 具有重要意义,但对未来 4 周内预测的能力有限。通过研究,Perales 等^[32]发现,在妊娠 20、24 及 28 周时,sFLT-1/PLGF + 平均动脉压 (MAP) 可实现的 AUC 值依次是 0.86、0.91 与 0.93,三者的 95% CI 依次是 0.77~0.95、0.85~0.97、0.86~0.99,可见此模型在预测 PE 方面具备有效性。Zeisler 等^[33]研究证实,sFlt-1/PLGF 以 38 为截点对 PE 进行预测有很大的价值,认为针对 PE 高危妊娠女性而言,如果 sFLT-1/PLGF 值未高于 38,可判断 PE 短期内不会发病。Herraiz 等^[34]研究发现,sFLT-1/PLGF 对 PE 进行预测,相应的错误率、准确率分别是 4.0% (53.9%~69.5%)、61.7% (0.85%~7.15%),可见在预测与诊断 PE 上,该指标具备有效性。

1.2.2 炎症相关组合 Uckan 等^[35]通过研究发现,在降钙素原 (PCT)、TNF- α 、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 等炎症介质血清含量方面,相比正常妊娠女性,PE 妊娠女性较高,认为对 PE 预测有所帮助。经研究,Karampas 等^[36]证实,在预测中孕期 PE 方面,中性粒细胞明胶蛋白酶 NGAL + s-Flt-1/PLGF 能够实现 100% 的特异度。Kong 等^[37]进行研究结果显示,TNF- α 、hs-CRP 以及白细胞介素 (IL)-6 等炎症介质 PE 患者不良妊娠结局、血压值正相关,同时,此类炎症介质水平愈高,疾病愈严重。近期研究结果证实,在 PE 预测方面,CRP 联合细胞因子,尤其是 TNF- α 、IL-8 与 IL-6,对孕早、中期 PE 发生的预测具备有效性^[38]。

1.2.3 中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR) 通过 ROC 曲线分析,Kurtoglu 等^[39]发现,在诊断 PE 方面,NLR 的最佳界点是 4.48,特异度、灵敏度分别达 63.0%、57.7%。Gezer 等^[40]测定孕 7~14 周外周血中 NLR 得出,在预测 PE 方面,当 PLR 达 126.8 及以上时,其特异度、敏感度分别是 0.724、0.718,孕早期 NLR 是 PE 独立预测因子。Cakmak 等^[41]证实,相较于正常孕妇,PE 患者 NLR 水平显著上升,且病情愈严重,升高愈显著,可见,可通过 NLR 来独立预测 PE。

2 子宫多普勒超声检查

正常妊娠的孕子宫动脉与子宫表面螺旋动脉相连,产生高排出量、低阻力型的血流系统。并且,随着妊娠周数的增加,阻力指数 (RI)、搏动指数 (PI)、和子宫动脉的收缩和舒张速度比 (S/D) 逐渐减小。多普勒频谱所示的早期妊娠的“V”状特征缺口会慢慢缩小最终不见。妊娠女性发生 PE,受到胎盘滋养细胞浸润异常的影响,相比正常妊娠女性,其子宫螺旋动脉直径下降了 60%,子宫动脉多普勒频谱所示 PI 与 RI 由此上升。全球均有实验结果显示,PI 与 RI 这两项子宫螺旋动

脉血流动力学指标和 S/D 值可体现出胎盘重铸状况,对胎盘病理变化具备预测价值,在诊断 PE 方面可体现出较高的预测作用^[42]。经研究,孟静^[43]发现,对于低风险初产妇,其子宫动脉多普勒超声参数 RI、PI 值单独测定对预测 PE 无法实现较高敏感度与特异度。但若同时将上述指标与生物学标记物联合用于 PE 的预测,可有效提升敏感度与特异度。

综上所述,现有多种因子对 PE 的预测具有重要意义,其中 sFlt-1、PP13、及 PLGF 等已被引入教科书,但是 PAPP-A、RNA 及 NLR,子宫动脉超声等对 PE 预测也有一定价值。截至目前为止仍无理想的预测模型,灵敏度、特异度较高的预测模型尚有待进一步研究。

参考文献

- Mayrink J, Costa ML, Cecatti JG. Preeclampsia in 2018: revisiting concepts, physiopathology, and prediction [J]. *The Scientific World Journal*, 2018, 2018: 6268276.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin No. 202 gestational hypertension and preeclampsia [J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 133(1): e1 - e25.
- 芦德, 苏放明. 生物标记物预测子痫前期的研究进展 [J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(10): 793 - 796.
- 陈莎, 程蔚蔚. sFlt-1/PlGF 比值对子痫前期预测价值的研究进展 [J]. *现代妇产科进展*, 2015, 24(12): 955 - 957, 959.
- Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia [J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31(12): 782 - 786.
- Ukah UV, Hutcheon JA, Payne B, et al. Placental growth factor as a prognostic tool in women with hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review [J]. *Hypertens Dallas Tex*, 2017, 70(6): 1228 - 1237.
- Kumar M, Sharma K, Singh S, et al. Use of first-trimester placenta growth factor concentration to predict hypertensive disorders of pregnancy in a low-risk Asian population [J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2017, 139(3): 301 - 306.
- Azimi A, Ziaee SM, Farhadi P, et al. Hypothesis: Pentoxifylline explores new horizons in treatment of preeclampsia [J]. *Med Hypotheses*, 2015, 85(4): 468 - 474.
- Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia [J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31(12): 782 - 786.
- Ouyang ZB, Quan S. Regarding "anti-Müllerian hormone levels before and after uterine artery embolization" [J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2018, 27(6): 373 - 374.
- Khalil A, Maiz N, Garcia-Mandujano R, et al. Longitudinal changes in maternal serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 in women at increased risk of pre-eclampsia [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 47(3): 324 - 331.
- Ngene NC, Moodley J. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia [J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2018, 141(1): 5 - 13.
- Chen Y. Novel angiogenic factors for predicting preeclampsia: sFlt-1, PlGF, and Soluble endoglin [J]. *Open Clin Chem J*, 2009, 2(1): 1 - 6.
- Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, et al. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks [J]. *Prenat Diagn*, 2011, 31(1): 66 - 74.
- Kleinrouweler CE, Wiegerinck MMJ, Ris-Stalpers C, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis [J]. *BJOG*, 2012, 119(7): 778 - 787.
- 李玉琴, 郭红. 联合检测 PAPP-A、AFP 和 uE3 对孕早中期子痫前期的预测价值 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28(12): 1585 - 1588.
- 罗蓉, 李蕊. 早孕期母血清 PAPP-A 和 PlGF 联合筛查子痫前期的临床研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(15): 3416 - 3419.
- Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors [J]. *Prenat Diagn*, 2015, 35(2): 183 - 191.
- Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM, et al. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005, 27(1): 13 - 17.
- Than NG, Balogh A, Romero R, et al. Placental protein 13 (PP13)-A placental immunoregulatory galectin protecting pregnancy [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 348.
- Muro P, Capobianco G, Lepedda AJ, et al. Plasma PP13 and urinary GAGs/PGs as early markers of pre-eclampsia [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 294(5): 959 - 965.
- Svirsky R, Feldman N, Levinsohn-Tavor O, et al. Preeclampsia: a new test for an old disease [J]. *Harefuah*, 2018, 157(5): 314 - 317.
- Liu K, Mao X, Chen Y, et al. Regulatory role of long non-coding RNAs during reproductive disease [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(1): 1 - 12.
- Bounds KR, Chiasson VL, Pan LJ, et al. MicroRNAs: new players in the pathobiology of preeclampsia [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2017, 4: 60.
- Long W, Rui C, Song XJ, et al. Distinct expression profiles of lncRNAs between early-onset preeclampsia and preterm controls [J]. *Clin Chimica Acta*, 2016, 463: 193 - 199.
- Luo X, Li X. Long non-coding RNAs serve as diagnostic biomarkers of preeclampsia and modulate migration and invasiveness of trophoblast cells [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 84 - 91.
- Zhang YG, Yang HL, Long Y, et al. Circular RNA in blood corpuscles combined with plasma protein factor for early prediction of pre-eclampsia [J]. *BJOG*, 2016, 123(13): 2113 - 2118.
- Hu XP, Ao JP, Li XY, et al. Competing endogenous RNA expression profiling in pre-eclampsia identifies hsa-circ-0036877 as a potential novel blood biomarker for early pre-eclampsia [J]. *Clin Epigenetics*, 2018, 10(1): 1 - 12.
- Devor E, Santillan D, Scroggins S, et al. Trimester-specific plasma exosome microRNA expression profiles in preeclampsia [J]. *J Matern-Fetal Neonatal Med*, 2020, 33(18): 3116 - 3124.
- Wang YH, Yang XK, Yang YY, et al. High-throughput deep screening and identification of four peripheral leucocyte microRNAs as no-

- vel potential combination biomarkers for preeclampsia [J]. *J Perinatol*, 2016, 36(4): 263 - 267.
- [31] Tardif C, Dumontet E, Caillon H, et al. Angiogenic factors sFlt-1 and PlGF in preeclampsia: Prediction of risk and prognosis in a high-risk obstetric population [J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2018, 47(1): 17 - 21.
- [32] Perales A, Delgado JL, de la Calle M, et al. sFlt-1/PlGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain) [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 50(3): 373 - 382.
- [33] Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(1): 13 - 22.
- [34] Herraiz I, Llorba E, Verlohren S, et al. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/PlGF Ratio in Singleton Pregnancies [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2018, 43(2): 81 - 89.
- [35] Uckan K, Sahin HG. Serum amyloid A, procalcitonin, highly sensitive C reactive protein and tumor necrosis factor alpha levels and acute inflammatory response in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (HELLP) and eclampsia [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44(3): 440 - 447.
- [36] Karampas GA, Eleftheriades MI, Panoulis KC, et al. Prediction of preeclampsia combining NGAL and other biochemical markers with Doppler in the first and/or second trimester of pregnancy. A pilot study [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reproductive Biol*, 2016, 205: 153 - 157.
- [37] Kong DH, Wang H, Liu Y, et al. Correlation between the expression of inflammatory cytokines IL-6, TNF- α and hs-CRP and unfavorable fetal outcomes in patients with pregnancy-induced hypertension [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 1982 - 1986.
- [38] Black KD, Horowitz JA. Inflammatory markers and preeclampsia [J]. *Nurs Res*, 2018, 67(3): 242 - 251.
- [39] Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, et al. May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia? A pilot study [J]. *J Matern-Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(1): 97 - 99.
- [40] Gezer C, Ekin A, Ertas IE, et al. High first-trimester neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are indicators for early diagnosis of preeclampsia [J]. *Ginekologia Polska*, 2016, 87(6): 431 - 435.
- [41] Cakmak HA, Dincgez Cakmak B, Abide Yayla C, et al. Assessment of relationships between novel inflammatory markers and presence and severity of preeclampsia: Epicardial fat thickness, pentraxin-3, and neutrophil-to-lymphocyte ratio [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2017, 36(3): 233 - 239.
- [42] 韩清, 王英华, 薛亚丽, 等. 子宫螺旋动脉血流参数与孕妇血清胎盘生长因子对早发型子痫前期预测 [J]. *中国超声医学杂志*, 2016, 32(2): 153 - 156.
- [43] 孟静. 子宫动脉超声及血清学指标联合预测子痫前期的研究 [J]. *系统医学*, 2019, 4(11): 125 - 127.
- 收稿日期: 2020 - 02 - 12 编辑: 王娜娜
-
- (上接第 1434 页)
- [27] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355: 11 - 20.
- [28] Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9813): 315 - 321.
- [29] Li LN, Wu CL, Zhao Y. miRNA-34a enhances the sensitivity of gastric cancer cells to treatment with paclitaxel by targeting E2F5 [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(6): 4837 - 4842.
- [30] Zhang ZD, Kong Y, Yang W, et al. Upregulation of microRNA-34a enhances the DDP sensitivity of gastric cancer cells by modulating proliferation and apoptosis via targeting MET [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(4): 2391 - 2397.
- [31] Reshmi G, Pillai MR. Beyond HPV: oncomirs as new players in cervical cancer [J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(30): 4113 - 4116.
- [32] Narisawa-Saito M, Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis; roles of E6 and E7 proteins [J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(10): 1505 - 1511.
- [33] Wang JH, Zhang L, Ma YW, et al. microRNA-34a-upregulated retinoic acid-inducible gene-1 promotes apoptosis and delays cell cycle transition in cervical cancer cells [J]. *DNA Cell Biol*, 2016, 35(6): 267 - 279.
- [34] Shi C, Yang YJ, Yu JP, et al. The long noncoding RNA LINC00473, a target of microRNA 34a, promotes tumorigenesis by inhibiting ILF2 degradation in cervical cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(11): 2157 - 2168.
- [35] Wang WY, Hu SP, Chang JL, et al. Down-regulated microRNA-34a expression as a prognostic marker for poor osteosarcoma in mice: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Cancer*, 2018, 9(22): 4179 - 4186.
- [36] Liu XB, Liu X, Wu YQ, et al. MicroRNA-34a attenuates metastasis and chemoresistance of bladder cancer cells by targeting the TCF1/LEF1 axis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(1): 87 - 98.
- 收稿日期: 2020 - 02 - 05 编辑: 王娜娜