

• 论 著 •

孕晚期 HDP 患者血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达与病情严重程度、围生结局的关系*

张海英, 王生兰, 海妤婷

青海红十字会医院产科, 青海西宁 810000

摘要:目的 探讨孕晚期妊娠期高血压疾病(HDP)患者血清长链非编码 RNA(LncRNA)核富集转录本 1(NEAT1)、LncRNA 肺腺癌转移相关转录本 1(MALAT1)表达与病情严重程度、围生结局的关系。方法 选取 2021 年 3 月至 2024 年 3 月于该院建档并分娩的 143 例孕晚期 HDP 患者(孕晚期 HDP 组)作为研究对象,孕晚期 HDP 组依据患者病情严重程度分为轻度组($n=51$)、中度组($n=63$)和重度组($n=29$)。另选取 80 例同期来该院建档分娩的健康孕妇作为对照组。孕晚期 HDP 组依据围生结局分为围生结局不良组($n=41$),围生结局良好组($n=102$)。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测各组孕妇血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达。采用 Spearman 相关性分析孕晚期 HDP 患者血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达与病情严重程度的相关性。多因素 Logistic 回归分析孕晚期 HDP 患者发生围生结局不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达对孕晚期 HDP 患者围生结局的预测价值。结果 与对照组比较,孕晚期 HDP 组血清 LncRNA NEAT1 及 LncRNA MALAT1 表达均升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着孕晚期 HDP 患者病情严重程度的增加,患者血清 LncRNA NEAT1 及 LncRNA MALAT1 表达均进一步升高($P<0.05$)。Spearman 相关性分析结果显示,孕晚期 HDP 患者血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达均与患者的病情严重程度呈正相关($r=0.598、0.605$,均 $P<0.05$)。围生结局不良组血清 LncRNA NEAT1 及 LncRNA MALAT1 表达均明显高于围生结局良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。围生结局不良组年龄、流产史占比与围生结局良好组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄 >35 岁、有流产史及血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达升高均是影响孕晚期 HDP 患者发生围生结局不良的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 LncRNA NEAT1 及 LncRNA MALAT1 二者联合检测预测孕晚期 HDP 患者围生结局不良的曲线下面积为 0.942,明显优于血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 各自单独检测($Z_{二者联合-LncRNA NEAT1}=2.030, P=0.042$; $Z_{二者联合-LncRNA MALAT1}=2.116, P=0.034$)。结论 孕晚期 HDP 患者血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达升高,其表达与病情严重程度和围生结局有关,二者联合检测对孕晚期 HDP 患者围生结局不良具有较高的预测价值。

关键词:妊娠期高血压疾病; 长链非编码 RNA 核富集转录本 1; 长链非编码 RNA 肺腺癌转移相关转录本 1; 围生结局

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.24.010

中图法分类号:R714.246

文章编号:1673-4130(2025)24-2998-05

文献标志码:A

Relationship between serum LncRNA NEAT1 and LncRNA MALAT1 levels and disease severity and perinatal outcomes in patients with hypertensive disorders of pregnancy in late pregnancy*

ZHANG Haiying, WANG Shenglan, HAI Yuting

Department of Obstetrics, Qinghai Red Cross Hospital, Xining, Qinghai 810000, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between the expression of long non-coding RNA (LncRNA) nuclear-enriched abundant transcript 1 (NEAT1) and LncRNA metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1) in patients with hypertensive disorders of pregnancy (HDP) in late pregnancy and disease severity and perinatal outcomes. **Methods** A total of 143 patients with HDP in late pregnancy who were registered and delivered in this hospital from March 2021 to March 2024 (the HDP group in late pregnancy) were selected as the research subjects. The HDP group in late pregnancy was divided into the mild

* 基金项目:青海省卫生健康委科研项目(2023-wjzdx-90)。

作者简介:张海英,女,主治医师,主要从事产科相关研究。

group ($n=51$), the moderate group ($n=63$), and the severe group ($n=29$) based on disease severity. Another 80 healthy pregnant women who came to the hospital for filing and giving birth during the same period were selected as the control group. The HDP group in late pregnancy was divided into the poor perinatal outcome group ($n=41$) and the good perinatal outcome group ($n=102$) based on the perinatal outcome. The expressions of LncRNA NEAT1 and LncRNA MALAT1 in the serum of pregnant women in each group were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. Spearman correlation analysis was conducted to investigate the correlation between the expressions of serum LncRNA NEAT1 and LncRNA MALAT1 and disease severity in patients with HDP in late pregnancy. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor perinatal outcomes in patients with HDP in late pregnancy. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum LncRNA NEAT1 and LncRNA MALAT1 expressions for perinatal outcomes in patients with HDP in late pregnancy. **Results** Compared with the control group, the expressions of serum LncRNA NEAT1 and LncRNA MALAT1 in the HDP group in late pregnancy were both increased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). With the increase of the severity of HDP in patients in late pregnancy, the expressions of serum LncRNA NEAT1 and LncRNA MALAT1 in patients further increased ($P<0.05$). The results of Spearman correlation analysis showed that the expressions of serum LncRNA NEAT1 and LncRNA MALAT1 in patients with HDP in late pregnancy were positively correlated with disease severity ($r=0.598, 0.605$, both $P<0.05$). The expressions of serum LncRNA NEAT1 and LncRNA MALAT1 in the poor perinatal outcome group were significantly higher than those in the good perinatal outcome group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There were statistically significant differences in age and the proportion of miscarriage history between the poor perinatal outcome group and the good perinatal outcome group ($P<0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that age >35 years old, history of miscarriage, and elevated expression of serum LncRNA NEAT1 and LncRNA MALAT1 were all risk factors affecting poor perinatal outcomes in patients with HDP in late pregnancy ($P<0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve for the combined detection of serum LncRNA NEAT1 and LncRNA MALAT1 in predicting poor perinatal outcomes in patients with HDP in late pregnancy was 0.942. It was significantly superior to the individual detection of serum LncRNA NEAT1 and LncRNA MALAT1 ($Z_{\text{combination of the two -LncRNA NEAT1}}=2.030, P=0.042$; $Z_{\text{combination of the two -LncRNA MALAT1}}=2.116, P=0.034$). **Conclusion** The expressions of serum LncRNA NEAT1 and LncRNA MALAT1 in patients with HDP in late pregnancy are increased. Their expressions are related to the severity of the disease and perinatal outcomes. The combined detection of the two has a high predictive value for poor perinatal outcomes in patients with HDP in late pregnancy.

Key words: hypertensive disorders of pregnancy; long non-coding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1; long non-coding RNA metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1; perinatal outcome

妊娠期高血压疾病(HDP)是一种常见的妊娠并发症,在我国发病率约为9.4%,有研究发现HDP可能会导致胎盘血液循环失衡,严重威胁围生儿的生长发育及孕产妇的生命健康^[1-2]。长链非编码RNA(LncRNA)是一类非编码RNA分子,长度通常超过200个核苷酸,能够广泛参与转录调控、染色质修饰、核内转运等生物过程,在真核细胞中极为常见^[3]。LncRNA核富集转录本1(LncRNA NEAT1)定位于人染色体11q13.1,能够参与免疫反应、炎症反应、肿瘤发生等多种生理和病理过程^[4]。LncRNA肺腺癌转移相关转录本1(LncRNA MALAT1)位于人11q13染色体上,在正常组织中处于高度保守的状态,其异常表达与多种疾病的发生发展密切相关^[5]。目前,孕晚期HDP患者血清LncRNA NEAT1与LncRNA MALAT1表达与病情严重程度和围生结局的

关系尚未进行系统的论述,基于此,本研究通过检测孕晚期HDP患者血清LncRNA NEAT1与LncRNA MALAT1表达,探讨其与病情严重程度和围生结局的关系,以期对孕晚期HDP的诊断、病情严重程度评估和改善围生结局不良提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年3月至2024年3月于本院建档并分娩的143例孕晚期HDP患者(孕晚期HDP组)作为研究对象,其中初产妇96例,经产妇47例;年龄24~39岁,平均 (29.81 ± 4.35) 岁。孕晚期HDP组依据患者病情严重程度分为轻度组($n=51$)、中度组($n=63$)和重度组($n=29$)。另选取80例同期来本院建档分娩的健康孕妇作为对照组,其中初产妇49例,经产妇31例;年龄23~39岁,平均 (28.79 ± 4.14) 岁。两组产次、年龄比较差异无统计学意义

($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合 HDP 相关诊断及分级标准^[6]; (2)孕周 28~40 周; (3)无其他妊娠期合并症或严重疾病。排除标准:(1)胎儿畸形; (2)多胎妊娠; (3)非自然受孕; (4)精神障碍无法配合。本研究已获得本院伦理委员会审批(2020-10015),所有参与者及家属对本研究知情同意,并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料及围生结局收集 患者入院后记录其年龄、体重指数、产次、流产史、是否规律产检及孕期增重情况。患者分娩后记录分娩孕周、分娩方式并统计患者的围生结局,以出现胎儿宫内窘迫、早产、新生儿窒息、产妇产后出血等视为围生结局不良^[7]。143 例孕晚期 HDP 患者中,41 例(28.67%)患者围生结局不良作为围生结局不良组,102 例(71.33%)患者围生结局良好作为围生结局良好组。

表 1 引物序列(5'-3')

项目	上游引物	下游引物
LncRNA NEAT1	TGGCTAGCTCAGGGCTTCAG	TCTCCTTGCCAAGCTTCCTTC
LncRNA MALAT1	AAAGCAAGGTCTCCCCACAAG	GGTCTGTGCTAGATCAAAAGGCA
GAPDH	GATGGCTAGTCGTAGCATCG	AGCTGGCATGCCGATCGATC

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据处理,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验及单因素方差分析。计数资料以例数和百分率表示,行 χ^2 检验;Spearman 相关性分析孕晚期 HDP 患者血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达与病情严重程度的相关性。多因素 Logistic 回归分析孕晚期 HDP 患者发生围生结局不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达对孕晚期 HDP 患者围生结局的预测价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与孕晚期 HDP 组血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达比较 与对照组比较,孕晚期 HDP 组血清 LncRNA NEAT1 及 LncRNA MALAT1 表达均升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 对照组与孕晚期 HDP 组血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	LncRNA NEAT1	LncRNA MALAT1
对照组	80	1.03±0.12	1.01±0.11
孕晚期 HDP 组	143	1.62±0.30	1.76±0.38
<i>t</i>		16.839	17.238
<i>P</i>		<0.001	<0.001

1.2.2 血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达检测 采集孕晚期 HDP 患者及对照组孕妇入院次日空腹静脉血 5 mL,常规制备血清,离心 15 min 后收集上清液,于-80℃样本箱中保存。检测当日取出并溶解适量冻存血清,采用 Trizol 试剂盒(上海圣尔生物科技有限公司,货号:SB-MR009)提取总 RNA,通过分光光度计检测 RNA 浓度,其中吸光度(A)_{260 nm}/A_{280 nm} 为 1.8~2.0 视为合格。另使用 RNA 逆转录试剂盒(上海抚生实业有限公司,货号:A-Tq3026)将提取的总 RNA 逆转录为 cDNA。采用实时荧光定量聚合酶链反应对 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 进行定量,以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 相对表达水平,所用引物序列见表 1。

2.2 3 组血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达比较 随着孕晚期 HDP 患者病情严重程度的增加,患者血清 LncRNA NEAT1 及 LncRNA MALAT1 表达均进一步升高($P<0.05$)。见表 3。

表 3 各组血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	LncRNA NEAT1	LncRNA MALAT1
轻度组	51	1.41±0.25	1.49±0.28
中度组	63	1.64±0.33 ^a	1.80±0.36 ^a
重度组	29	1.93±0.38 ^{ab}	2.16±0.43 ^{ab}
<i>F</i>		25.444	34.557
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P<0.05$;与中度组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 孕晚期 HDP 患者血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达与病情严重程度相关性 Spearman 相关性分析结果显示,孕晚期 HDP 患者血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达均与患者的病情严重程度呈正相关($r=0.598、0.605$,均 $P<0.05$)。

2.4 不同围生结局孕晚期 HDP 患者血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达比较 围生结局不良组血清 LncRNA NEAT1 及 LncRNA MALAT1 表达均明显高于围生结局良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 不同围生结局孕晚期 HDP 患者血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	LncRNA NEAT1	LncRNA MALAT1
围生结局良好组	102	1.51±0.27	1.63±0.29
围生结局不良组	41	1.89±0.35	2.07±0.40
<i>t</i>		6.968	7.321
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.5 不同围生结局孕晚期 HDP 患者临床资料比较 围生结局不良组年龄、流产史占比与围生结局良好组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组临床资料比较[<i>n</i> (%)]					
项目	<i>n</i>	围生结局良好组(<i>n</i> =102)	围生结局不良组(<i>n</i> =41)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)				13.179	<0.001
≤35	89	73(82.02)	16(17.98)		
>35	54	29(53.70)	25(46.30)		
体重指数(kg/m ²)				2.781	0.095
≤24	75	58(77.33)	17(22.67)		
>24	68	44(64.71)	24(35.29)		
产次				0.950	0.330
初产	96	66(68.75)	30(31.25)		
经产	47	36(76.60)	11(23.40)		
流产史				5.263	0.022
有	31	17(54.84)	14(45.16)		
无	112	85(75.89)	27(24.11)		
规律产检				1.342	0.247
是	84	63(75.00)	21(25.00)		
否	59	39(66.10)	20(33.90)		
孕期增重				5.177	0.075
增重不足	35	21(20.59)	14(34.14)		
增重适宜	62	50(49.02)	12(29.27)		
增重过多	46	31(30.39)	15(36.59)		
分娩孕周(周)				1.904	0.168
<37	22	13(59.09)	9(40.91)		
37~41	121	89(73.55)	32(26.45)		
分娩方式				0.698	0.404
阴道分娩	98	72(73.47)	26(26.53)		
剖宫产	45	30(66.67)	15(33.33)		

表 6 多因素 Logistic 回归分析影响孕晚期 HDP 患者发生围生结局不良的因素						
项目	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
年龄	0.835	0.277	9.079	0.003	2.304	1.339~3.965
流产史	0.679	0.258	6.927	0.008	1.972	1.189~3.270
LncRNA NEAT1	0.919	0.243	14.293	<0.001	2.506	1.556~4.035
LncRNA MALAT1	0.998	0.316	10.638	0.001	2.713	1.489~4.942

2.6 多因素 Logistic 回归分析孕晚期 HDP 患者发生围生结局不良的影响因素 以孕晚期 HDP 患者是否发生围生结局不良为因变量(否=0,是=1),以患者年龄(≤35 岁=0,>35 岁=1)、流产史(无=0,有=1)及血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达(实测值)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,年龄>35 岁、有流产史及血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达升高均是影响孕晚期 HDP 患者发生围生结局不良的危险因素($P<0.05$)。见表 6。

2.7 血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达对孕晚期 HDP 患者围生结局的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,血清 LncRNA NEAT1 及 LncRNA MALAT1 表达预测孕晚期 HDP 患者围生结局不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.866、0.854,二

者联合检测预测孕晚期 HDP 患者围生结局不良的 AUC 为 0.942,明显优于血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 各自单独检测($Z_{二者联合-LncRNA\ NEAT1}=2.030, P=0.042$; $Z_{二者联合-LncRNA\ MALAT1}=2.116, P=0.034$)。见表 7、图 1。

表 7 血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达对孕晚期 HDP 患者围生结局不良的预测价值

项目	AUC	截断值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
LncRNA NEAT1	0.866	1.83	0.799~0.917	73.17	90.20	0.634
LncRNA MALAT1	0.854	1.84	0.785~0.908	75.61	87.25	0.629
二者联合	0.942	—	0.890~0.974	92.68	86.27	0.790

注:—表示无数据。

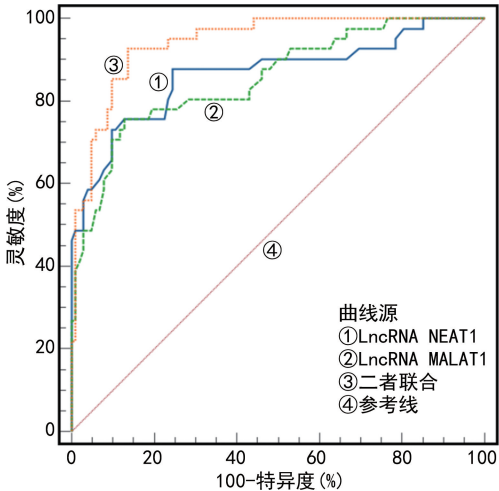


图 1 血清 LncRNA NEAT1、LncRNA MALAT1 表达预测孕晚期 HDP 患者围生结局不良的 ROC 曲线

3 讨 论

HDP 是妊娠期常见的并发症,随着病情的进展患者很容易出现肾、脑等脏器供血不足、胎盘早剥、产后出血、新生儿发育不良等情况^[8]。因此,及时、准确的判断孕晚期 HDP 患者病情严重程度和围生结局,有助于临床决策制定,对于改善母婴结局有积极的意义。

LncRNA 是一类长度超 200 个核苷酸的非编码 RNA,异常表达与多种生理病理过程有关^[3]。LncRNA NEAT1 是近期发现能在肺癌、结肠癌、肝癌等肿瘤中异常高表达,且与患者预后明显相关的 RNA 分子^[9]。研究显示,LncRNA NEAT1 能够参与高血压的发生,抑制 LncRNA NEAT1 的表达能够影响 miR-411-5p 和磷酸酶与张力蛋白同源物的表达,有效缓解子痫前期的发生^[10-11]。吴岩等^[12]发现,过表达 LncRNA NEAT1 的 HDP 模型大鼠死胎率明显升高,提示可作为改善 HDP 患者妊娠结局的潜在靶点。本研究结果显示,与对照组比较,孕晚期 HDP 组血清 LncRNA NEAT1 表达升高,差异有统计学意义($P<0.05$);Spearman 相关性分析结果显示,孕晚期 HDP 患者血清 LncRNA NEAT1 表达与患者的病情严重

程度呈正相关($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 LncRNA NEAT1 表达升高是影响孕晚期 HDP 患者发生围生结局不良的危险因素($P<0.05$),提示 LncRNA NEAT1 与孕晚期 HDP 的发生和围生结局不良有关。LncRNA NEAT1 预测孕晚期 HDP 患者围生结局的 AUC 为 0.866,当 LncRNA NEAT1 表达高于 1.83 时,提示孕晚期 HDP 患者围生结局不良的可能性较大,临床医师可据此及时调整治疗方案,控制病情进展,降低围生结局不良风险。

LncRNA MALAT1 能够参与肿瘤、炎症、血管生成等各种生理病理过程^[13]。目前关于 LncRNA MALAT1 参与妊娠期合并症的发生已被广泛证实。研究发现,LncRNA MALAT1 在 HDP 模型大鼠血清中表达明显上升,推测其能够通过激活平滑肌细胞中核因子- κ B 通路增强内皮素 B 型受体的表达,从而参与 HDP 的发生与进展^[14]。另有研究发现,LncRNA MALAT1 能够明显的影响产妇的妊娠结局和围产儿的生长发育,在早产、胎膜早破、流产等发生不良妊娠结局的妊娠糖尿病患者和肺部支气管发育不良、视网膜发生病变的早产儿血清中均能检测到 LncRNA MALAT1 的异常高表达^[15-17]。本研究结果显示,与对照组比较,孕晚期 HDP 组血清 LncRNA MALAT1 表达升高,差异有统计学意义($P<0.05$);Spearman 相关性分析结果显示,孕晚期 HDP 患者血清 LncRNA MALAT1 表达与患者的病情严重程度呈正相关($P<0.05$);围生结局不良组血清 LncRNA MALAT1 表达明显高于围生结局良好组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 LncRNA MALAT1 参与了孕晚期 HDP 的发生、发展,与围生结局密切相关。LncRNA MALAT1 预测孕晚期 HDP 患者围生结局的 AUC 为 0.854,当 LncRNA NEAT1 表达高于 1.84 时,其围生结局不良的可能性增大,临床上应特别关注此指标。LncRNA MALAT1 有望成为预测孕晚期 HDP 患者围生结局的潜在血清指标。

本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄 >35 岁、有流产史是影响孕晚期 HDP 患者发生围