

- 1.推荐奖种：江苏省瑞华慈善基金会临床研究创新奖二等奖
- 2.项目名称：临床多模式管理联合分子机制研究在胎儿生长受限诊疗中的应用
- 3.推荐院士或自由申报：自由申报
- 4.推荐意见：同意申报
- 5.项目简介：

胎儿生长受限（FGR）是妊娠期的严重并发症之一，其死亡率为正常发育儿的6-10倍。目前FGR的发病机制尚未阐明，也缺少早期有效的预测和防治手段，此外早发型与晚发型FGR对围产儿出生结局和婴幼儿体格发育和智力发育的影响都有待进一步研究探索。因此，揭示FGR发病机制、寻找预测和防治FGR发病的方法对于深入了解该病发生发展、早期预防和治疗、减少围产儿及新生儿死亡率具有重要意义。在5项国家级及市厅级等课题支持下，本项目组10年来致力于FGR的基础和临床诊疗研究，积极推进临床诊疗应用，取得了系列创新性研究成果，产生了重大社会效益和经济效益。

（一）揭示了FGR相关危险因素与妊娠结局

- 1.系统评估了晚发型FGR婴幼儿的生长发育及智力发育状况，发现FGR儿和正常出生体重儿之间体格发育和智力发育均有差异，FGR儿生长发育有追赶生长现象，提示应加强对FGR婴幼儿的早期干预及健康监护。
- 2.晚发型FGR的胎儿在孕34~36+6周生长发育较快，其足月儿的新生儿主要疾病患病率相对较低，研究结果提示孕期可在积极治疗、密切监护的前提下，尽可能延长孕周至37周，其围产儿的结局相对较好，可以在严密监护下阴道试产。
- 3.发现早发型FGR增加早产、极低体重儿、围生儿死亡的发生率，临床工作者应及早诊断、合理监护以及适时分娩来改善FGR预后。
- 4.发现子痫前期合并FGR的孕妇心脏收缩功能和心输出量减少最明显，外周阻力增加

最多。FGR 组妊娠高血压疾病、贫血、妊娠期甲状腺功能减退症的发生率明显增高。

（二）揭示了 FGR 致病分子机制

1.课题组联合多中心建立了 FGR 孕妇外周血血清和胎盘组织样本库，应用芯片分析血清差异表达 miRNAs，探索 FGR 诊断血清分子标志物，开发 FGR 诊断 miRNAs 试剂盒，已获授权国家发明专利 1 项。2.通过对 FGR 发病机制研究，率先揭示了高表达的 miR-141 通过下调胚胎发育基因 E2F3 和 PLAG1 的表达而参与 FGR 的发病的作用机制，miR-141 作为潜在生物标志物预测 FGR 具有较高敏感度和特异度。3.采用串联质谱标签技术鉴定出 FGR 胎盘组织差异蛋白，发现 HMGB3 可通过抑制滋养层细胞的增殖和迁移能力，与其他蛋白相互作用而在 FGR 发生中起重要作用。

（三）明确了 FGR 临床诊疗方法并开展临床应用

1.发现低分子肝素治疗重度子痫前期合并 FGR 患者的临床有效性与安全性均较高，发现 FGR 孕妇的血小板指标在孕晚期变化明显，对 FGR 均有一定的辅助诊断价值。2.引进无创血流动力学技术用于 FGR 预测和评估。该技术的应用可从整体上检测孕妇的血流动力学变化，预测 FGR 的发生，科学地指导临床治疗、评估治疗效果、估计患者预后情况。3.2010 年以来，累计诊疗 FGR 相关病例 1 万余例，多学科、多模式管理体系的应用可以有效降低 FGR 发病率、孕产妇和围产儿的死亡率，为该技术在国内的进一步推广提供了循证医学依据。

本项目发表论文多篇，获国家发明专利 1 件，在国内和国际相关领域产生了重要影响。总之，该项研究通过基础与临床的结合，为 FGR 病因诊断和治疗方法的选择提供了科学依据，有效降低了 FGR 发病率、孕产妇和围产儿的死亡率。

6.主要知识产权证明目录:

知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人
国家发明专利	一种与人类胎儿生长受限发生相关的血清微小核糖核酸标志物及其应用	中国	ZL201410028086.9	2016年6月29日	2125061	南京医科大学	吴炜,汤秋勤,丁虹娟,陈敏,夏彦恺,陆春城,王心如

7.代表性论文论著目录:

序号	论文名称	刊名	年, 卷(期)及页码	影响因子	通讯作者(含共同)	第一作者(含共同)
1	Comparative proteomic profile of the human placenta in normal and fetal growth restriction subjects	Cell Physiol Biochem	2014, 34(5):1701-1710	5.5	石中华, 丁虹娟	苗治晶
2	Down-regulated expressed protein HMGB3 inhibits proliferation and migration, promotes apoptosis in the placentas of fetal growth restriction	Int J Biochem Cell Biol	2018, 107:69-76	3.673	苗治晶, 丁虹娟	吕燕、吕明明
3	Association Between Thyroid-Stimulating Hormone and Maternal Hemodynamics in Hypertensive Disorders of Pregnancy: An Observational Study	BMC Pregnancy Childbirth	2019, 19 (1): 396	3.105	贾瑞喆、许争锋	柳宇、高博
4	双胎妊娠孕妇血流动力学变化临床分析	实用妇产科杂志	2013, 29(7): 513-515	-	贾瑞喆	邵克美
5	晚发型胎儿生长受限的相关因素对围产儿结局的影响	南京医科大学学报(自	2014, 34(8): 1097-1101	-	丁虹娟	苗治晶

	响	然科学版)				
6	妊娠合并症对晚发型胎儿生长受限的影响	南京医科大学学报(自然科学版)	2014, 34(7): 968-972	-	丁虹娟	邵雯
7	晚发型胎儿生长受限婴幼儿生长发育及智力发育评估	中国实用妇科与产科杂志	2017, 33(6): 599-604	-	丁虹娟	邵雯
8	胎儿生长受限预测方法的研究进展	现代妇产科进展	2015, 24(4): 315-317	-	丁虹娟	苗治晶
9	血小板功能在胎儿生长受限患者的变化及诊断效能研究	实用妇科内分泌电子杂志	2019, 6(34):6-8	-	苗治晶	苗治晶

8. 完成人：丁虹娟、贾瑞喆、汤秋勤、石中华、苗治晶、薛路、陈敏

9. 完成单位情况：南京医科大学附属妇产医院

