

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.01.006

引用格式:范媛媛,朱楠,潘心辰,等.子痫前期患者血清和胎盘组织中 TNF- α 、MMP-1 及 MMP-7 的表达情况[J].巴楚医学,2024,7(1):37-43.

子痫前期患者血清和胎盘组织中 TNF- α 、MMP-1 及 MMP-7 的表达情况

范媛媛¹ 朱楠² 潘心辰² 孔祥²

(1. 扬州大学医学院海安临床学院妇产科, 江苏海安 226600; 2. 扬州大学临床医学院妇产科, 江苏扬州 225001)

摘要: **目的:** 探讨子痫前期(PE)患者血清和胎盘中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、基质金属蛋白酶-7(MMP-7)的表达水平。 **方法:** 选取 2021 年 11 月—2023 年 8 月扬州大学临床医学院妇产科收治的 86 例 PE 患者,分为早发型 PE($n=33$)和晚发型 PE($n=53$),另外选取健康孕妇($n=45$)作为对照。检测所有纳入患者血清及胎盘组织中的 TNF- α 、MMP-1 和 MMP-7 水平。 **结果:** 早发型 PE 患者(34.71 \pm 1.35 周 vs 40.43 \pm 0.70 周)及晚发型 PE 患者(38.43 \pm 0.60 周 vs 40.43 \pm 0.70 周)的孕周明显小于对照组(均 $P<0.05$);早发型 PE 患者血清中 TNF- α (507.92 \pm 28.99 ng/L vs 478.50 \pm 41.15 ng/L)、MMP-1(1156.67 \pm 158.07 μ g/L vs 1037.59 \pm 163.10 μ g/L)和 MMP-7(211.00 \pm 18.64 μ g/L vs 196.32 \pm 19.87 μ g/L)的表达较晚发型 PE 患者显著增加(均 $P<0.05$),晚发型 PE 患者血清中 TNF- α (478.50 \pm 41.15 ng/L vs 446.90 \pm 41.52 ng/L)、MMP-1(1037.59 \pm 163.10 μ g/L vs 840.78 \pm 174.43 μ g/L)和 MMP-7(196.32 \pm 19.87 μ g/L vs 166.01 \pm 15.09 μ g/L)的表达较对照组显著增加(均 $P<0.05$);免疫组化结果显示,早发型 PE 患者胎盘组织中 TNF- α 、MMP-1 和 MMP-7 表达水平较晚发型 PE 及对照组明显升高(均 $P<0.05$)。 **结论:** 早发型 PE 患者及晚发型 PE 患者的 TNF- α 、MMP-1 和 MMP-7 表达明显增加,这可能在 PE 的发生发展中起到重要作用。

关键词: 子痫前期; 肿瘤坏死因子- α ; 基质金属蛋白酶-1; 基质金属蛋白酶-7; 胎盘

中图分类号: R714.25

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2024)01-0037-07

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Expression of TNF- α 、MMP-1 and MMP-7 in the Serum and Placental Tissues of Patients with Preeclampsia

Fan Yuanyuan¹ Zhu Nan² Pan Xincheng² Kong Xiang²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Hai'an Clinical College, Medical School of Yangzhou University, Hai'an 226600, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical School of Medicine of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China)

Abstract Objective: To investigate the expression levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) and matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) in serum and placenta of patients with preeclampsia (PE). **Methods:** A total of 86 PE patients admitted to the Obstetrics and Gynecology Department of the Clinical School of Medicine of Yangzhou University from November 2021 to August 2023

基金项目:扬州市科委重点研发(社会发展)项目(No: YZ2019069)

作者简介:范媛媛,女,主治医师,主要从事围产医学方面的研究。E-mail: yuanyuan_03221109@163.com:

通信作者:孔祥,男,博士,主任医师,主要从事围产医学方面的临床研究。E-mail: yzcx@sina.com

were divided into early-onset PE ($n=33$) and late-onset PE ($n=53$) groups, and healthy pregnant women ($n=45$) were selected as controls. Levels of TNF- α , MMP-1 and MMP-7 in serum and placental tissues of all patients were measured. **Results:** The gestational age of early-onset PE patients (34.71 ± 1.35 weeks vs 40.43 ± 0.70 weeks) and late-onset PE patients (38.43 ± 0.60 weeks vs 40.43 ± 0.70 weeks) was significantly lower than that of control group (all $P < 0.05$). Serum TNF- α (507.92 ± 28.99 ng/L vs 478.50 ± 41.15 ng/L), MMP-1 (1156.67 ± 158.07 μ g/L vs 1037.59 ± 163.10 μ g/L) and MMP-7 (211.00 ± 18.64 μ g/L vs 196.32 ± 19.87 μ g/L) in early-onset PE patients were significantly increased compared with those of late-onset PE patients (all $P < 0.05$). Serum TNF- α (478.50 ± 41.15 ng/L vs 446.90 ± 41.52 ng/L), MMP-1 (1037.59 ± 163.10 μ g/L vs 840.78 ± 174.43 μ g/L) and MMP-7 (196.32 ± 19.87 μ g/L vs 166.01 ± 15.09 μ g/L) in patients with late-onset PE were significantly increased compared with the control group (all $P < 0.05$). Immunohistochemical results showed that the expression levels of TNF- α , MMP-1 and MMP-7 in placental tissue of early-onset PE patients were significantly higher than those of late-onset PE and control group (all $P < 0.05$). **Conclusion:** The expressions of TNF- α , MMP-1 and MMP-7 in early-onset and late-onset PE patients were significantly increased, which may play an important role in the occurrence and development of PE.

Keywords preeclampsia; tumor necrosis factor- α (TNF- α); matrix metalloproteinase-1 (MMP-1); matrix metalloproteinase-7 (MMP-7); placenta

子痫前期(preeclampsia, PE)是一种常见的妊娠期疾病,目前仍是发展中国家孕产妇和胎儿发病率和死亡率较高的主要原因^[1]。PE患者常合并高血压、水肿及蛋白尿,甚至导致心、脑、肝及肾等多器官功能衰竭^[2]。早发型PE患者以发病早、进展迅速、靶器官损害早且症状重为特点,而晚发型PE患者母体及胎儿的并发症通常较少,预后相对较好,这种差异可能与两者的发病机制不同有关。

PE的发病机制主要涉及血管内皮功能紊乱、免疫反应异常及血小板活化等因素^[3]。另外,胎盘因素、遗传因素及全身炎症反应也与该疾病密切相关^[4]。研究认为,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)^[5],基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)^[6]及基质金属蛋白酶-7(matrix metalloproteinase-7, MMP-7)^[7]是导致炎症反应和母体血管内皮细胞功能异常的关键因素,其可能通过诱导炎症反应,导致血管异常、内皮细胞功能障碍等。但其在PE中的具体作用机制尚不明确。本研究通过检测TNF- α 、MMP-1和MMP-7在PE及正常妊娠女性血清及胎盘中的表达情况,并在早发型PE和晚发型PE患者之间进行比较,旨在为PE的早期诊断、疾病干预等提供临床参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2021年11月—2023年08月在扬州大学临

床医学院妇产科就诊的86例PE患者,根据发病时间分为33例早发型PE(妊娠20~34周)和53例晚发型PE(妊娠34周后发病直至分娩后)。另外随机选择同时期内健康孕妇45例作为对照组。本研究获得我院医学伦理委员会批准(No:2022ky307)。

纳入标准:①所有入组患者均未临产,且均无产科其他合并症;②无吸烟、饮酒等不良嗜好;③无输血史;④无手术及外伤史。

排除标准:①合并感染;②患有结缔组织疾病或自身免疫性疾病、肾脏疾病;③合并严重慢性疾病;④合并原发性高血压。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集

血清:研究对象入院后在清晨空腹情况下抽取肘静脉血5 mL(PE组患者在治疗前抽血),取离心后样品的上清液置于-70℃超低温冰箱中进行保存。

胎盘:胎盘娩出10分钟内,避开胎盘钙化灶、梗死区,取胎盘母体面组织2块,大小约1 cm \times 1 cm \times 1 cm,用磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)漂洗后放入10%甲醛中固定,予以酒精梯度脱水,二甲苯透明后常规石蜡包埋备用。

1.2.2 血清中TNF- α 、MMP-1及MMP-7水平检测

通过ELISA检测各组患者血清中的TNF- α 、MMP-1以及MMP-7的水平。利用酶标仪测量450 nm波长下各孔的光密度值,并根据标准曲线进行定量分析。试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司。

1.2.3 胎盘组织中TNF- α 、MMP-1及MMP-7表达

情况的检测

采用免疫组化法检测各组胎盘组织中 TNF- α 、MMP-1 及 MMP-7 的表达情况, 实验中一抗的工作浓度均为 1:150。每次染色均设空白对照(采用 PBS 代替一抗)。通过显微镜镜检, 采集图像进行分析。一抗购自 Origene 公司, 二抗及 DAB 显色试剂盒购自上海茹创生物科技有限公司。

1.2.4 免疫组化结果判定

细胞质中出现棕黄色或黄褐色颗粒者判为阳性, 根据阳性细胞的百分率分级: 无细胞显色或阳性率 < 5% 者为 0 级, 5%~35% 细胞显色者为 1 级, 36%~65% 细胞显色者为 2 级, >65% 细胞显色者为 3 级。根据显色深浅分级: 不显色或显色不清楚者为 0 级; 浅黄色者为 1 级; 棕黄色者为 2 级; 深褐色者为 3 级。两项评分相乘则得到最终评分, 0 分为阴性(-), 1~2 分为弱阳性(+), 3~4 分为阳性(++), 6~9 分为强阳性(+++)。每张切片在显微镜高倍镜($\times 200$)下随机选取 5 个视野。

1.3 统计学方法

采用 R 3.5.3 软件进行数据统计分析, 计量资料

以平均值士标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 三组样本比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD 法。计数资料采用 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

三组研究对象的年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)及初产妇人数均无明显差异(均 $P > 0.05$), 早发型 PE 患者(34.71 \pm 1.35 周 vs 40.43 \pm 0.70 周)及晚发型 PE 患者(38.43 \pm 0.60 周 vs 40.43 \pm 0.70 周)的孕周明显小于对照组(均 $P < 0.05$)。早发型 PE 患者及晚发型 PE 患者的收缩压和舒张压明显高于对照组(均 $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 血清中 TNF- α 、MMP-1 及 MMP-7 的表达水平

早发型 PE 患者血清中 TNF- α 、MMP-1 和 MMP-7 的表达较晚发型 PE 患者显著增加, 晚发型 PE 患者血清中 TNF- α 、MMP-1 和 MMP-7 的表达较对照组显著增加(均 $P < 0.05$), 见表 2。

表 1 一般临床资料比较[$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

项目	对照组($n=45$)	晚发型 PE 组($n=53$)	早发型 PE 组($n=33$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	29.22 \pm 2.88	30.13 \pm 2.68	30.45 \pm 3.58	1.877	0.157
BMI(kg/m ²)	27.32 \pm 2.35	28.29 \pm 2.78	28.77 \pm 3.08	2.972	0.055
孕周(周)	40.43 \pm 0.70	38.43 \pm 0.60 ^a	34.71 \pm 1.35 ^{ab}	96.133	<0.001
初产妇	26(57.78)	39(73.58)	25(75.76)	3.849	0.146
收缩压(mmHg)	114.10 \pm 7.20	149.20 \pm 4.50 ^a	164.20 \pm 6.50 ^{ab}	96.115	<0.001
舒张压(mmHg)	73.00 \pm 2.50	94.30 \pm 1.60 ^a	111.10 \pm 4.30 ^{ab}	101.923	<0.001

注: BMI: 身体质量指数; 与对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与晚发型 PE 组相比, ^b $P < 0.05$

表 2 血清中 TNF- α 、MMP-1 和 MMP-7 的表达水平($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (ng/L)	MMP-1(μ g/L)	MMP-7(μ g/L)
对照组($n=45$)	446.90 \pm 41.52	840.78 \pm 174.43	166.01 \pm 15.09
晚发型 PE 组($n=53$)	478.50 \pm 41.15 ^a	1 037.59 \pm 163.10 ^a	196.32 \pm 19.87 ^a
早发型 PE 组($n=33$)	507.92 \pm 28.99 ^{ab}	1 156.67 \pm 158.07 ^{ab}	211.00 \pm 18.64 ^{ab}

注: 与对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与晚发型 PE 组相比, ^b $P < 0.05$

2.3 胎盘组织中 TNF- α 、MMP-1 及 MMP-7 的表达情况

2.3.1 胎盘组织中 TNF- α 的表达情况

TNF- α 在胎盘组织中主要表达于滋养层细胞的细胞质中, 早发型 PE 组患者胎盘中 TNF- α 阳性率明显高于晚发型 PE 组(80.00% vs 63.33%, $P < 0.05$), 晚发型 PE 组胎盘中 TNF- α 阳性率明显高于对照组(63.33% vs 53.33%, $P < 0.05$); 三组患者中 TNF- α 表达强度(-/+、++ 及 +++) 均有统计学

差异, 见表 3 及图 1。

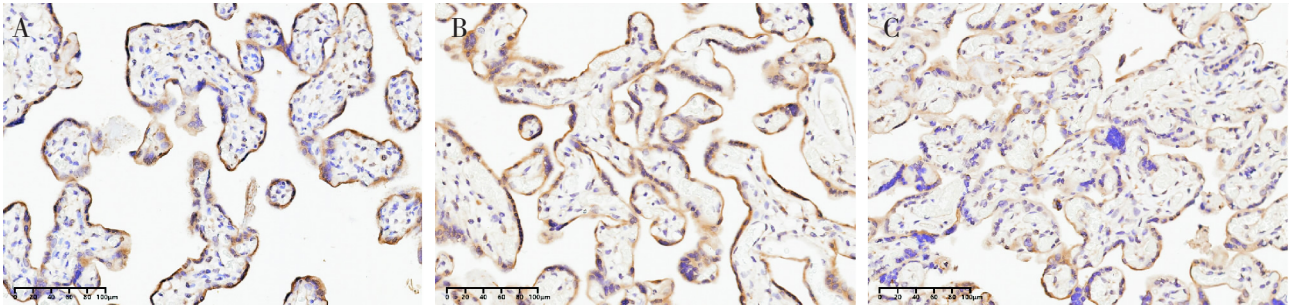
2.3.2 胎盘组织中 MMP-1 的表达情况

MMP-1 在胎盘组织中主要表达于细胞质中, 早发型 PE 组患者胎盘中 MMP-1 阳性率明显高于晚发型 PE 组(95.00% vs 80.00%, $P < 0.05$), 晚发型 PE 组胎盘中 MMP-1 阳性率明显高于对照组(80.00% vs 75.00%, $P < 0.05$); 三组患者中 MMP-1 表达强度(-/+、++ 及 +++) 均有统计学差异, 见表 4 及图 2。

表 3 胎盘组织中 TNF-α 的表达情况

组别	视野数	TNF-α 表达强度			阳性率 (%)	χ ²	P
		-/+	++	+++			
对照组 (n=12)	60	28	29	3	53.33		
晚发型 PE 组 (n=12)	60	22	26	12	63.33 ^a	22.490	<0.001
早发型 PE 组 (n=12)	60	12	25	23	80.00 ^b		

注:与对照组相比,^aP<0.05;与晚发型相比,^bP<0.05



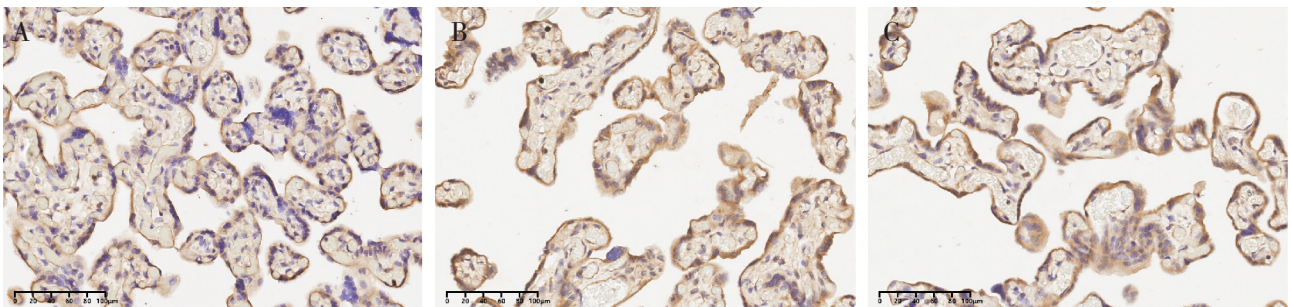
注:A:对照组胎盘中 TNF-α 的阳性表达; B:早发型 PE 组胎盘中 TNF-α 的阳性表达; C:晚发型 PE 组胎盘中 TNF-α 的阳性表达

图 1 胎盘组织中 TNF-α 免疫组化结果

表 4 MMP-1 在正常妊娠及 PE 胎盘中的表达

组别	视野数	MMP-1 表达强度			阳性率 (%)	χ ²	P
		-/+	++	+++			
对照组 (n=12)	60	15	31	14	75.00		
晚发型 PE 组 (n=12)	60	12	19	29	80.00 ^a	24.003	<0.001
早发型 PE 组 (n=12)	60	3	18	39	95.00 ^b		

注:与对照组相比,^aP<0.05;与晚发型相比,^bP<0.05



注:A:对照组胎盘中 MMP-1 的阳性表达; B:早发型 PE 组胎盘中 MMP-1 的阳性表达; C:晚发型 PE 组胎盘中 MMP-1 的阳性表达

图 2 胎盘组织中 MMP-1 免疫组化结果

2.3.3 胎盘组织中 MMP-7 的表达情况

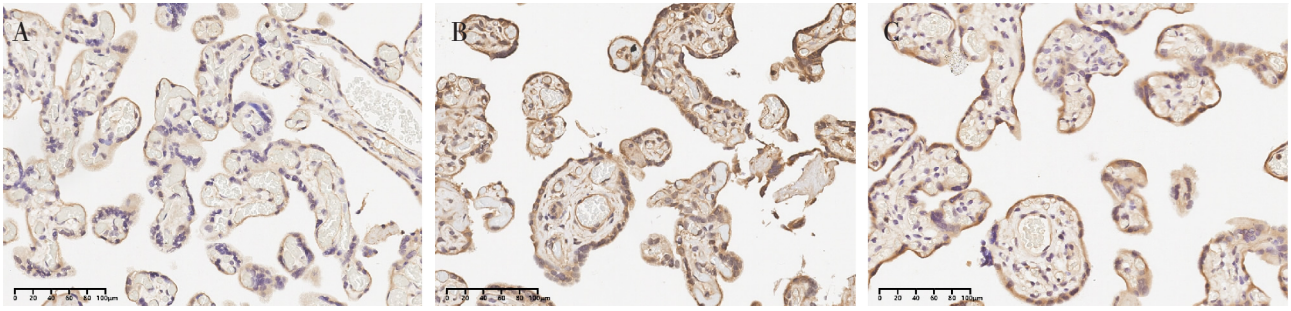
MMP-7 在胎盘组织中主要表达于细胞质中,早发型 PE 组患者胎盘中 MMP-7 阳性率明显高于晚发型 PE 组(88.33% vs 78.33%, P<0.05),晚发型 PE

组胎盘中 MMP-7 阳性率明显高于对照组(78.33% vs 61.67%, P<0.05);三组患者中 MMP-7 表达强度(-/+、++及+++)均有统计学差异,见表 5 及图 3。

表 5 MMP-7 在正常妊娠及 PE 胎盘中的表达

组别	视野数	MMP-7 表达强度			阳性率 (%)	χ ²	P
		-/+	++	+++			
对照组 (n=12)	60	23	32	5	61.67		
晚发型 PE 组 (n=12)	60	13	33	14	78.33 ^a	26.018	<0.001
早发型 PE 组 (n=12)	60	7	26	27	88.33 ^b		

注:与对照组相比,^aP<0.05;与晚发型相比,^bP<0.05



注: A:对照组胎盘中 MMP-7 的阳性表达; B:早发型 PE 组胎盘中 MMP-7 的阳性表达; C:晚发型 PE 组胎盘中 MMP-7 的阳性表达

图 3 胎盘组织中 MMP-7 免疫组化结果

3 讨论

PE 是一种严重的妊娠期疾病,胎盘因素、遗传因素、免疫因素和全身炎症被认为与 PE 发病机制相关,但具体机制尚不明确。TNF- α 是一种重要的细胞因子,它参与多种免疫和炎症反应,并可对血管内皮功能产生不良影响^[8-10]。研究表明^[11],PE 患者中 TNF- α 的水平明显升高,其过度表达可能导致血管内皮功能异常,进而引起血管收缩和血压升高^[12]。此外,MMPs 也在 PE 的发病中扮演着重要角色^[13],MMP-1 和 MMP-7 是两种常见的 MMPs,它们能够降解细胞外基质,参与组织重塑和炎症过程^[14]。目前认为,TNF- α 、MMP-1 和 MMP-7 的过度表达可能破坏血管内皮屏障,导致血管功能异常和炎症反应的增加,在 PE 发病中可能发挥着重要作用^[8]。

本研究发现 TNF- α 、MMP-1 及 MMP-7 在早发型 PE 及晚发型 PE 孕妇血清及胎盘组织中的表达均较对照组明显增加,这提示炎症及免疫反应在 PE 的发病机制中起到关键的作用。血清中上述指标的增加可能反映了全身性的炎症和免疫反应,而胎盘组织中上述指标的增加可能与胎盘局部炎症和免疫反应有关。且本研究进一步发现早发型 PE 患者 TNF- α 、MMP-1 及 MMP-7 的表达较晚发型 PE 患者显著升高,这提示早发型 PE 具有更明显的炎症和免疫反应,可能与更严重的病理过程相关联。

胎盘缺血和缺氧诱导促炎因子的释放,介导母体血管内皮的广泛损伤,引起典型的 PE 症状^[15]。TNF- α 升高可诱导血管内皮生长因子等继发性降低,最终导致胎盘发育不良^[5]。此外,TNF- α 可增加胎盘中自然杀伤(natural killer, NK)细胞的细胞毒性^[16],促进滋养细胞死亡和内皮细胞活化,加重内皮细胞功能障碍,增加心血管系统中粘附分子的释放和内皮细胞的通透性^[17]。另外,TNF- α 可刺激 B 细胞产生针对血管紧张素 II 1 型受体的自身抗体,通过结

合和激活血管紧张素 II 1 型受体,导致变态反应,进而导致血压升高^[18-19]。本研究发现 TNF- α 在 PE 患者血清及胎盘组织中表达增加更为明显,且 TNF- α 在早发型 PE 患者血清中及胎盘组织中的表达较晚发型 PE 患者中增加更为明显。同样,Trisnawati 等^[20]也发现,在 PE 女性中 TNF- α 水平明显增加,且早发型 PE 患者中的表达明显高于晚发型,提示了 TNF- α 在早发型 PE 相关的病理改变中的重要作用。也有研究发现,早发型及晚发型 PE 患者外周血 TNF- α 的 mRNA 表达明显高于对照组^[21-22]。

MMP-1 主要参与胶原纤维的降解^[23],研究表明^[24-25],PE 的关键特征之一是滋养细胞侵入子宫螺旋动脉的能力受损,导致胎儿胎盘单位的灌注不良^[26]。MMPs 和其内源性抑制剂组织金属蛋白酶抑制因子的循环浓度和活性的改变主要参与胶原代谢^[27],胶原蛋白的转换受损是 PE 的关键病理特征^[28-29]。本研究发现,PE 患者血清及胎盘组织中的 MMP-1 含量较对照组明显增加。Sosa 等^[30]研究发现,MMP-1 在 PE 患者血管系统中含量很高,表明其在血管胶原蛋白的分解中起到一定的作用,这导致 PE 患者发生水肿及蛋白尿。近期研究结果表明,MMP-1 可增强血管对血管收缩激素(如血管紧张素 II)的反应性^[31],血管紧张素 II 可能由内皮细胞蛋白酶活化受体-1,ras 同源家族成员 A(RhoA)激酶和内皮素-1 途径介导释放^[32]。

MMP-7 在蜕膜和滋养细胞以及子宫 NK 细胞、巨噬细胞中表达^[33],主要参与降解细胞外基质组分和细胞因子,从而促进炎症反应的发生和发展。Vettraino 等^[34]研究发现,在重度 PE 患者的胎盘中,绒毛滋养细胞的所有层中都有广泛的 MMP-7 免疫染色,说明蛋白水解酶的失调可能在 PE 的发病机制中起作用。本研究发现 PE 患者血清及胎盘组织中的 MMP-7 含量较对照组明显增加,且早发型 PE 患者中的表达明显高于晚发型。Bahabayi 等^[35]基于一

项前瞻性的研究也同样发现 PE 患者血清中 MMP-7 的水平显著升高, MMP-7 可能参与 PE 的发病机制。此外, 一项基于蛋白质组学的研究发现, MMP-7 被认为是妊娠中期晚发型 PE 的单一最佳预测指标^[36], 这一结果有待在不同的妊娠队列中验证。

本研究仍存在一些局限性。首先, 本研究样本数量有限; 其次, 由于观察性研究无法确立因果关系, 那么究竟是 TNF- α 、MMP-1 和 MMP-7 的表达增加直接引起 PE 还是 PE 引起上述标志物的反应性增加尚不能明确。另外, 我们的研究未能涵盖所有可能与 PE 相关的细胞因子和金属蛋白酶, 因此不能排除其他相关分子在 PE 中的潜在作用。未来期待有高质量的前瞻性研究, 进一步研究 TNF- α 、MMP-1 和 MMP-7 是否能作为 PE 发展的早期预测因子。在分子层面, 需进一步明确 TNF- α 、MMP-1 和 MMP-7 的相互作用和调控 PE 的具体信号通路, 以及是否可以通过药物干预这些信号通路来预防或减轻 PE 的严重程度。

总之, 本研究发现, 在 PE 患者的血清和胎盘组织中, TNF- α 、MMP-1 和 MMP-7 的表达显著增加, 说明 TNF- α 、MMP-1 和 MMP-7 在 PE 的发生发展过程中可能发挥着重要作用, 进一步研究这些因子在 PE 发病中的调控机制, 可能成为预防和治疗 PE 的新策略。

参考文献:

- [1] Poon L C, Shennan A, Hyett J A, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 145(Suppl 1): 1-33.
- [2] Rana S, Lemoine E, Granger J P, et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives[J]. *Circ Res*, 2019, 124(7): 1094-1112.
- [3] Redman C W G, Staff A C, Roberts J M. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: the convergence point for multiple pathways[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2S): S907-S927.
- [4] Emeruwa U N, Gyamfi-Bannerman C, Laurent L C. Biomarkers and the risk of preeclampsia [J]. *JAMA*, 2023, 329(7): 539-541.
- [5] Gelber S E, Brent E, Redecha P, et al. Prevention of defective placentation and pregnancy loss by blocking innate immune pathways in a syngeneic model of placental insufficiency [J]. *J Immunol*, 2015, 195 (3): 1129-1138.
- [6] Estrada-Gutierrez G, Cappello R E, Mishra N, et al. Increased expression of matrix metalloproteinase-1 in systemic vessels of preeclamptic women: a critical mediator of vascular dysfunction[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(1): 451-460.
- [7] Li W, Cui N, Mazzuca M Q, et al. Increased vascular and uteroplacental matrix metalloproteinase-1 and-7 levels and collagen type I deposition in hypertension in pregnancy: role of TNF-A[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 313(3): H491-H507.
- [8] Dimitriadis E, Rolnik D L, Zhou W, et al. Pre-eclampsia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1): 8.
- [9] Van Doren S R. Matrix metalloproteinase interactions with collagen and elastin[J]. *Matrix Biol*, 2015, 44-46: 224-231.
- [10] Jang D I, Lee A H, Shin H Y, et al. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune disease and current TNF- α inhibitors in therapeutics[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2719.
- [11] Daskalakis G, Bellos I, Nikolakea M, et al. The role of serum adipokine levels in preeclampsia: a systematic review[J]. *Metabolism*, 2020, 106: 154172.
- [12] Romao-Veiga M, Ribeiro V R, Matias M L, et al. DAMPs are able to skew CD4⁺ T cell subsets and increase the inflammatory profile in pregnant women with preeclampsia [J]. *J Reprod Immunol*, 2022, 149: 103470.
- [13] Gualdoni G S, Barril C, Jacobo P V, et al. Involvement of metalloproteinase and nitric oxide synthase/nitric oxide mechanisms in early decidual angiogenesis-vascularization of normal and experimental pathological mouse placenta related to maternal alcohol exposure[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1207671.
- [14] Cabral-Pacheco G A, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9739.
- [15] Bakrania B A, Spradley F T, Drummond H A, et al. Preeclampsia: linking placental ischemia with maternal endothelial and vascular dysfunction[J]. *Compr Physiol*, 2020, 11(1): 1315-1349.
- [16] Jayaram A, Deer E, Amaral L M, et al. The role of tumor necrosis factor in triggering activation of natural killer cell, multi-organ mitochondrial dysfunction and hypertension during pregnancy[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2021, 24: 65-72.
- [17] Chen L M, Liu B, Zhao H B, et al. IL-6, TNF α and TGF β promote nonapoptotic trophoblast deportation and subsequently causes endothelial cell activation

- [J]. *Placenta*, 2010, 31(1): 75-80.
- [18] Deer E, Reeve K E, Amaral L, et al. CD4⁺ T cells cause renal and placental mitochondrial oxidative stress as mechanisms of hypertension in response to placental ischemia[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 320(1): F47-F54.
- [19] Dai F F, Hu M, Zhang Y W, et al. TNF- α /anti-TNF- α drugs and its effect on pregnancy outcomes[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2022, 24: e26.
- [20] Trisnawati E, Nontji W, Nurasni S. Tumour necrosis factor- α (TNF- α) serum levels in preeclampsia pregnant women and pregnant women at risk with preeclampsia [J]. *Enfermería Clínica*, 2020, 30: 27-30.
- [21] Ali Z M, Zafar U, Khaliq S, et al. Elevated tumor necrosis factor (TNF)- α mRNA expression correlates with nuclear factor kappa B expression in peripheral blood mononuclear cells in preeclampsia[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2020, 30(2): 158-162.
- [22] Zhou Y N, Gan G. The levels of peripheral blood TNF- α , Decorin and neutrophils MAPK1 mRNA levels of patients with preeclampsia and their clinical significance [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2023, 36(1): 2183745.
- [23] Fields G B. New strategies for targeting matrix metalloproteinases[J]. *Matrix Biol*, 2015, 44-46: 239-246.
- [24] Albrecht E D, Pepe G J. Regulation of uterine spiral artery remodeling; a review[J]. *Reprod Sci*, 2020, 27(10): 1932-1942.
- [25] Hayder H, Shan Y N, Chen Y, et al. Role of microRNAs in trophoblast invasion and spiral artery remodeling; implications for preeclampsia[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 995462.
- [26] Opichka M A, Rappelt M W, Gutterman D D, et al. Vascular dysfunction in preeclampsia[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3055.
- [27] de Almeida L G N, Thode H, Eslambolchi Y, et al. Matrix metalloproteinases: from molecular mechanisms to physiology, pathophysiology, and pharmacology[J]. *Pharmacol Rev*, 2022, 74(3): 712-768.
- [28] Shi J W, Lai Z Z, Yang H L, et al. Collagen at the maternal-fetal interface in human pregnancy[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(12): 2220-2234.
- [29] Nikolov A, Popovski N. Role of gelatinases MMP-2 and MMP-9 in healthy and complicated pregnancy and their future potential as preeclampsia biomarkers[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(3): 480.
- [30] Sosa S E Y, Flores-Pliego A, Espejel-Nuñez A, et al. New insights into the role of matrix metalloproteinases in preeclampsia[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1448.
- [31] Walsh S W, Strauss J F. Pregnancy-specific expression of protease-activated receptor 1: a therapeutic target for prevention and treatment of preeclampsia? [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2S): S945-S953.
- [32] Nugent W H, Mishra N, Strauss J F 3rd, et al. Matrix metalloproteinase 1 causes vasoconstriction and enhances vessel reactivity to angiotensin II via protease-activated receptor 1[J]. *Reprod Sci*, 2016, 23(4): 542-548.
- [33] Hamutoglu R, Bulut H E, Kaloglu C, et al. The regulation of trophoblast invasion and decidual reaction by matrix metalloproteinase-2, metalloproteinase-7, and metalloproteinase-9 expressions in the rat endometrium [J]. *Reprod Med Biol*, 2020, 19(4): 385-397.
- [34] Vetraino I M, Roby J, Tolley T, et al. Collagenase-I, stromelysin-I, and matrilysin are expressed within the placenta during multiple stages of human pregnancy[J]. *Placenta*, 1996, 17(8): 557-563.
- [35] Bahabayi A, Yang N, Xu T, et al. Expression of matrix metalloproteinase-2, -7, -9 in serum during pregnancy in patients with pre-eclampsia; a prospective study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(21): 14500.
- [36] Erez O, Romero R, Maymon E, et al. The prediction of late-onset preeclampsia; results from a longitudinal proteomics study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0181468.

[收稿日期 2023-09-30]