

SIRT6、MMPs与胎膜早破的相关性研究

刘美娅¹, 白玉芳^{2*}, 赵甲¹, 马君慧², 宋颖², 权祥菊², 李琴², 杨卓加²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院产科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年11月5日; 录用日期: 2023年11月28日; 发布日期: 2023年12月6日

摘要

胎膜早破(PROM)指的是孕妇在临产前胎膜出现的自发性破裂, 是产科常见的并发症之一。已知胎膜的抗张力作用/拉伸强度主要由羊膜细胞外基质(ECM)中的胶原含量决定的, 而基质金属蛋白酶(MMPs)是降解ECM成分的强效酶家族, 在炎症因子的作用下可使其在胎膜组织中的表达含量增加, 从而导致局部胎膜变薄弱甚至PROM的发生。SIRT6是一种NAD⁺依赖性蛋白脱乙酰酶, 可使NF- κ B的RelA亚单位去乙酰化, 抑制其目标启动子, 抑制细胞凋亡和细胞衰老, 其也可通过共价修饰参与炎症反应、氧化应激等在内的细胞内生理活动, 且可通过调控MMPs表达水平来影响胎膜的完整性, 进而致使PROM的发生。本文就SIRT6、MMPs与PROM的相关性进行综述, 期望对PROM的发生机制以及防治有更进一步的认识。

关键词

胎膜早破, 基质金属蛋白酶, 沉默信息调节因子, NF- κ B

Study on Correlation between SIRT6, MMPs and Premature Rupture of Fetal Membrane

Meiya Liu¹, Yufang Bai^{2*}, Jia Zhao¹, Junhui Ma², Jiong Song², Xiangju Quan², Qin Li², Zhuojia Yang²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Obstetrics, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 5th, 2023; accepted: Nov. 28th, 2023; published: Dec. 6th, 2023

Abstract

Premature rupture of fetal membrane (PROM) refers to spontaneous rupture of fetal membrane

*通讯作者。

文章引用: 刘美娅, 白玉芳, 赵甲, 马君慧, 宋颖, 权祥菊, 李琴, 杨卓加. SIRT6、MMPs 与胎膜早破的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 18768-18774. DOI: 10.12677/acm.2023.13122640

in pregnant women before labor, which is one of the common complications in obstetrics. It is known that the anti-tension effect/tensile strength of the fetal membrane is mainly determined by the collagen content in the amniotic extracellular matrix (ECM), and matrix metalloproteinases (MMPs) are powerful enzymes that degrade ECM components. Under the action of inflammatory factors, the expression of MMPs in the fetal membrane tissue can be increased, resulting in local weakening of the fetal membrane and even the occurrence of PROM. SIRT6 is an NAD⁺ dependent protein deacetylase, which can deacetylate the RelA subunit of NF- κ B, inhibit its target promoter, inhibit apoptosis and cell senescence, and participate in intracellular physiological activities including inflammation and oxidative stress through covalent modification, and affect the integrity of fetal membrane by regulating the expression level of MMPs. And that leads to PROM. In this paper, the correlation between SIRT6, MMPs and PROM was reviewed, hoping to have a further understanding of the mechanism and prevention of PROM.

Keywords

Premature Rupture of Membranes, Matrix Metalloproteinases, Silence Information Regulator, NF- κ B

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胎膜早破(premature rupture of membranes, PROM)是指孕妇在临产前胎膜出现的自发性破裂,是产科常见的并发症之一[1]; PROM 发生之后可引起宫内感染、胎盘早剥,以及脐带脱垂和受压等情况,对母婴健康构成严重威胁。胎膜的拉伸强度主要来自富含胶原蛋白的细胞外基质(extracellular matrix, ECM), ECM 在维持胎膜完整性中发挥重要作用。基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)是具有锌依赖性的基质降解酶,能够降解连接羊膜和绒毛膜的胎膜 ECM 中的胶原和非胶原成分,且可由炎症诱导[2],从而导致 PROM 的发生。沉默信息调节因子 6 (silence information regulator6, sirtuin6, SIRT6)能够稳定基因组和端粒,并且参与调节炎症反应等生理过程,故考虑该因子与病理妊娠的发生和发展密切相关[3]。结合 SIRT6、MMPs 各因子与 PROM 发生之间的关系,考虑通过 SIRT6、NF- κ B 信号通路调节 MMPs 可能与 PROM 发病机制有关,从而就 SIRT6、MMPs 在 PROM 中的作用展开探讨,期望可以为预防和治疗 PROM 提供一定的新的理论依据。

2. 胎膜的结构组成及 PROM 发病机制

2.1. 胎膜的结构组成

胎膜由内层的羊膜和外层的平滑绒毛膜组成,羊膜由 5 层组织组成,即羊膜上皮细胞层、基底膜层、致密层、成纤维细胞层和与绒毛膜相连的中间海绵层。羊膜不包括血管和神经,羊膜上皮细胞具有分泌 III 型、IV 型胶原、层粘连蛋白以及纤维连接蛋白的功能,这些糖蛋白与下一层羊膜-基底膜-相衔接。致密层是由靠近羊膜最厚的一层,即第四层成纤维细胞层分泌的 I 型和 III 型胶原形成的,该层是由间充质细胞和巨噬细胞组成的。最外层即中间层,也被称之为海绵层,连接了羊膜和绒毛膜,它是由 III 型胶原蛋白、蛋白多糖以及糖蛋白组成的。绒毛膜比羊膜厚,但抗张力强度较小,它由含有 I、III、IV、V 和 VI 型胶原的网状层、基底膜(IV 型胶原纤维连接蛋白和层粘连蛋白)和指向母体蜕膜的滋养细胞层组成[4],

为了适应胎儿的生长,胎膜不断扩张,它从羊膜内致密的、富含胶原的 ECM 中获得拉伸强度。在正常足月妊娠时,胎膜自发性破裂,这是一个与分娩开始相关的过程。当胎膜过早破裂时,可能导致不良新生儿和母体结局的发生[1]。

胎膜是由含有羊膜间充质细胞的富含胶原的 ECM 连接羊膜及绒毛膜组成的多层组织,ECM 由嵌入多糖凝胶中的纤维蛋白与各种类型的胶原蛋白一起构成结构框架,各种胶原类型提供胎膜的结构框架[5]。ECM 在决定细胞和器官功能方面起着重要作用:(1)它是提供组织抗张强度的组织基质;(2)它锚定细胞并通过与细胞表面受体的相互作用影响细胞形态和功能;(3)它是生长因子的储存库。ECM 的含量和组成成分发生变化决定了其物理和生物学特性的改变,包括强度和降解敏感性,ECM 成分本身还含有隐匿的基质因子,当它们通过构象改变或蛋白水解而暴露时,会对细胞功能产生强大的影响,包括刺激细胞因子和 MMPs 的产生[6],从而加速胎膜胶原的降解,使胎膜的抗张能力下降,最终导致 PROM 的发生。

2.2. PROM 的发病机制

胎膜的完整性、韧性和强度对于整个妊娠期间至关重要,PROM 发生之后会导致羊膜腔和外界相通,存在于生殖道内的病原体上行性进入宫腔,这将会增加母体产时发热、宫腔感染,新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿肺炎、新生儿败血症等并发症的发生风险,这对母婴健康构成严重威胁[7]。PROM 的发生机制较为复杂,胎膜胶原含量的降低、MMPs 表达的增加、胎膜细胞老化以及细胞凋亡、炎症标志物和氧化应激的增加等,均可导致 PROM 的发生;同样 PROM 的发生涉及多种因素:首先,孕妇体内的潜在感染、炎症反应和氧化应激等因素可导致 PROM 的发生[8];其次,宫颈功能不全或环扎、产前出血、多胎、既往 PROM 或早产病史、吸烟等也可能增加 PROM 发生的风险;此外胎儿发育异常、胎盘异常、孕期过度劳累等也可能是导致 PROM 发生的原因之一,而生殖道感染为其首要因素[1]。

有研究发现[9],在炎症和感染发生过程中,大量细胞因子的产生会诱导并激活 MMPs,降低金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)的合成,致使 TIMPs 和 MMPs 出现动态失衡,这将导致胎膜 ECM 和各种胶原蛋白被降解,释放出弹性蛋白酶以及胶原酶。这些酶的释放会导致宫颈软化和扩张,使局部胎膜张力下降,最终导致 PROM 的发生。SIRT6 是 NAD^+ 依赖的组蛋白脱乙酰酶家族中的一种酶,其广泛参与炎症反应、氧化应激和细胞凋亡等多种生理过程,且 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 信号通路在细胞内的炎症反应中发挥着重要作用,同时此通路受到多种 SIRTs 因子的负性调节[10],故考虑当 SIRTs 表达水平下降时,其可能从多途径调控以及启动 PROM 的发生。

3. SIRTs 与胎膜早破

3.1. SIRTs 的简介

沉默信息调节因子(silence information regulator, sirtuin, SIRT)家族是一类高度保守的依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)的脱酰基酶,可以调控多种蛋白使其去除多种酰基而得到修饰[11]。由于 SIRTs 可使多种蛋白质脱酰化,因此与许多细胞内生理过程的调节有关,包括参与细胞周期和能量代谢的调节,以及炎症反应、细胞分化、生长和凋亡的过程[12] [13] [14] [15]。SIRTs 的作用也已在细胞对不同类型的应激反应中得到证实,例如氧化应激、能量应激、紫外线诱导应激或通过作用于各种靶底物等等[16]。

经研究发现,SIRTs 在从细菌到人类的各种物种中高度保守[11],根据酶的活性、功能的不同以及细胞内亚细胞定位的不同,酶可分为 SIRT1-SIRT7 七种类型。其中 SIRT1、SIRT6 和 SIRT7 主要定位于细胞核内,而 SIRT2 位于细胞质内,但已被报道在某些特定情况下可以迁移到细胞核内,主要位于线粒体的 SIRTs 有 SIRT3、SIRT4 和 SIRT5 [11]。SIRT1-7 拥有高度保守的核心催化结构域,其具有 NAD^+ 依赖

性,可以介导组蛋白或者非组蛋白位点上赖氨酸残基的可逆性共价修饰,包括经典的去乙酰化修饰以及新型的翻译后修饰,如去琥珀酰化、去巴豆酰化和去丙二酰化等[10],因此在细胞水平上对机体的功能起重要作用,并参与许多生化过程。

3.2. SIRT6 与胎膜早破

Sirtuins 家族是 NAD^+ 依赖的组蛋白脱乙酰酶家族中的一种酶,在细胞水平上对机体的功能起重要作用,并参与许多生化过程[16]。SIRT6 是 sirtuin 家族的成员, SIRT6 包含具有 NAD^+ 依赖性脱乙酰酶活性的结构域,其参与基因组稳定性、炎症以及新陈代谢的调节。当途径激活后, SIRT6 被招募到 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 靶基因的启动子区域,与转录因子 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 的核心亚基 RelA 相接触,通过使组蛋白 H3 的乙酰化赖氨酸 9 (H3K9) 去乙酰化,来阻止 P65 亚基与靶基因的启动子结合,从而促进 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 靶基因沉默,进而发挥抗炎作用[17] [18],此外, SIRT6 可以保护细胞使其免受氧化应激引起的 DNA 损伤,且 SIRT6 还可以使受损 DNA 区域的 H3K56 脱乙酰化,进而参与 DNA 的损伤修复,因此考虑 SIRT6 在细胞内氧化还原反应的稳态调节中发挥重要作用。

核因子- κB ($\text{NF-}\kappa\text{B}$)是一种由多种蛋白质组成的转录因子,存在于几乎所有细胞中。它具有多向调节的作用,通过对不同细胞因子的调控来参与机体的细胞凋亡以及炎症反应等生物学过程[19]。促炎介质的作用会激活 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 通路,致使羊水、胎膜、子宫肌层等妊娠组织中 IL-6、IL-8、TNF 等促炎症细胞因子的水平升高[20],此外, $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 通路的激活还能诱导 MMPs 的生成[21],导致维持胎膜张力的 ECM 被降解,从而引起胎膜张力的减弱和最终 PROM 的发生。

4. MMPs 与 PROM 相关性探讨

4.1. MMPs 简介

MMPs 是一类具有锌依赖性的内肽酶家族,其参与 ECM 中各种蛋白质的降解。通常, MMPs 具有一个前肽序列、一个催化锌的催化金属蛋白酶结构域、一个铰链区或者连接肽,以及一个血凝素结构域。MMPs 通常根据其底物及其结构域的组织分为胶原酶、明胶酶、金属酶、弹性酶和其他 MMPs。MMPs 由许多细胞分泌,包括成纤维细胞、血管平滑肌(VSM)和白细胞。MMPs 在 mRNA 表达水平上受其潜在酶原形式的激活调节。MMPs 通常作为非活性前体(pro-MMPs)分泌,被各种蛋白酶(包括其他 MMPs)切割/裂解为活性形式[22]。MMPs 受内源性组织金属蛋白酶抑制物(TIMPs)的调控,而 MMPs/TIMP 的比值通常决定着 ECM 蛋白的降解和组织重塑的程度[22] [23]。

MMPs 几乎在身体的各个器官和组织中均有表达,它在炎症细胞的迁移、细胞信号的传导、组织修复、免疫调节和转录控制中发挥着至关重要的作用,广泛参与多种生理及病理过程[24] [25]。MMPs 是参与机体炎症反应的主要调节因子,通过调节生长因子、趋化因子、蛋白酶以及蛋白酶抑制剂等的表达来促进炎症反应的改变[25]。

MMPs 是降解细胞外基质成分的强效酶家族。根据它们的底物特异性和调节模式的不同,已经鉴定出 25 种基质金属蛋白酶和基质金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)。而研究发现,在 PROM 的发生机制中关系最为密切的 MMPs 为 MMP-1、3 和 9。

4.2. MMP-1 与胎膜早破

MMP-1,也称为胶原酶-1,优先降解 I 型、II 型和 III 型胶原。这些纤维状胶原是 ECM 的基本成分,提供胎膜的拉伸强度。MMP-1 使得胎膜组织的弹性下降,其在 ECM 的降解中发挥重要作用,它存在于胎膜和羊水中[26]。Maymon [26]等发现 MMP-1 在孕妇整个妊娠期间都有重要参与,其浓度随着孕龄的

增加而增加；在某些病理情况下，如 PROM、早产、感染时，MMP-1 的含量会明显升高，证明 MMP-1 参与 PROM 的发生。MMP-2 是一种明胶酶，具有独特的激活模式，即通过与膜结合的 MMPs 细胞表面受体(MT1-MMP)结合(并由其加工)来激活，并被 TIMP2 抑制[27]，同时还被 TIMP2 加工以在与 MT1-MMP 的复合物中活化。

4.3. MMP-3 与胎膜早破

MMP-3 也称为基质降解酶-1 (stromelysin-1)，可降解广泛的 ECM 底物，包括蛋白聚糖、糖蛋白、纤维连接蛋白、层粘连蛋白和 II 型、IV 型和 V 型胶原蛋白[28]。研究发现，在临产后或者羊膜腔发生感染时羊水里的 MMP-3 的浓度会明显升高[29]，此外，由 MMP-1 降解纤维胶原蛋白产生的明胶可以被 MMP-3 进一步加工。

4.4. MMP-9 与胎膜早破

MMP-9，也称为明胶酶 B，属于 IV 型胶原蛋白酶，被认为是负责胎膜内胶原酶活性的主要 MMPs，并已在蜕膜、绒毛膜和羊膜中以附着于 TIMP1 的无活性前体形式发现，当被激活时，其主要作用于 IV 型胶原，即羊膜基膜的主要成分[2]，从而参与 ECM 的降解，导致 PROM 的发生。在孕妇怀孕初期，MMP-9 的水平很难在血清中检测出来。但随着孕期的推进，MMP-9 的表达量逐渐增加。如果 MMP-9 的水平异常升高，这意味着它对胎膜 ECM 的降解作用也增强了，这会导致胎膜韧性下降，最终导致胎膜早破的发生[30]。Zuo [31]等发现 MMP-9 水平的升高会导致维持胎膜张力的 IV、V 型胶原被降解，降低胎膜的抗张能力，从而增加胎膜破裂的风险。另有其他研究证明，MMPs 不仅在 PROM 时表达水平升高，而且在发生早产和绒毛膜羊膜炎等情况时也会出现高表达现象。

5. SIRT6、MMP-9 在 PROM 的相关性

相关研究表明，NF- κ B 通路可受到 sirtuin 家族的负性调控[32]，故过表达的 SIRT6 在胎膜细胞中能够减弱 NF- κ B 通路的活性，从而导致炎症因子的转录水平降低。相关研究表明[18]，当 SIRT6 的表达水平下降时，它对 NF- κ B 信号通路的抑制作用会减弱，致使 NF- κ B 通路的激活增强，导致炎症因子在胎膜、羊水、子宫肌层等妊娠组织中的水平升高；又因 NF- κ B 通路的激活可诱导 MMPs 的生成，导致胎膜 ECM 被降解，最终引起 PROM 的发生。宋春红等[18]研究发现，在 PROM 组中，SIRT6 的表达水平下降，而 MMP-9 的表达水平上升，二者呈现负相关关系，这种现象可能是由于 SIRT6 的表达下降导致对 NF- κ B 通路的转录抑制降低，从而诱导炎症因子以及 MMP-9 的表达增加。

6. 结语与展望

综上，致使 PROM 发生的机制主要包括炎症因子浸润、细胞凋亡、ECM 的重塑与降解和各种生物、物理等作用引起的局部胎膜薄弱，脆性增加，致使胎膜破裂；SIRT6 具有调节细胞凋亡、氧化应激和炎症反应等参与多种生物学过程的作用，MMPs 对胎膜 ECM 的异常降解是 PROM 发生的中心环节。NF- κ B 是一种多基因显性转录因子，NF- κ B 调控的基因涵盖趋化因子、细胞因子、黏附因子、补体、生长因子等，参与多种生理或病理过程。SIRT6 为 MMPs 的上游沉默信息调节因子，其能够通过诱导 NF- κ B 目标基因的沉默以调控 MMPs 的表达水平来影响胎膜的完整性，考虑 SIRT6 通过诱导 NF- κ B 目标基因的沉默调控 MMPs 从而在 PROM 的发生中发挥着重要作用，有待进一步研究。

基金项目

SIRT1、6 在胎膜早破孕妇胎膜组织中的表达及意义；基金编号：2022-wjzdx-80。

参考文献

- [1] Gibson, K.S. and Brackney, K. (2020) Perivable Premature Rupture of Membranes. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, **47**, 633-651. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2020.08.007>
- [2] Nguyen, L.M., Aronoff, D.M. and Eastman, A.J. (2023) Matrix Metalloproteinases in Preterm Prelabor Rupture of Membranes in the Setting of Chorioamnionitis: A scoping Review. *American Journal of Reproductive Immunology*, **89**, e13642. <https://doi.org/10.1111/aji.13642>
- [3] 李凯霞, 薛秀平, 周晓燕. TLR4、SIRT6、HBD2 在胎膜早破患者胎膜组织中的表达变化及其相关性研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(1): 89-90.
- [4] Tchirikov, M., Schlabritz-Loutsevitch, N., Maher, J., et al. (2018) Mid-Trimester Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM): Etiology, Diagnosis, Classification, International Recommendations of Treatment Options and Outcome. *Journal of Perinatal Medicine*, **46**, 465-488. <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0027>
- [5] Menon, R., Richardson, L.S. and Lappas, M. (2019) Fetal Membrane Architecture, Aging and Inflammation in Pregnancy and Parturition. *Placenta*, **79**, 40-45. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.11.003>
- [6] Strauss, J.R. (2013) Extracellular Matrix Dynamics and Fetal Membrane Rupture. *Reproductive Sciences*, **20**, 140-153. <https://doi.org/10.1177/1933719111424454>
- [7] 姜海利, 周建新, 路畅, 等. 胎膜早破早产的诊治进展[J]. 医学综述, 2020, 26(15): 2992-2996.
- [8] Song, J., Lu, J., Wang, E., et al. (2019) Short-Term Effects of Ambient Temperature on the Risk of Premature Rupture of Membranes in Xinxiang, China: A Time-Series Analysis. *Science of the Total Environment*, **689**, 1329-1335. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.06.457>
- [9] 牛丽佳, 夏义欣, 宋琪, 等. 足月胎膜早破孕妇羊水中 β 人绒毛膜促性腺激素、基质金属蛋白酶 9 及核苷酸结合寡聚化结构域受体 2 水平变化及与羊膜感染的相关性[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2021, 15(5): 311-316.
- [10] 葛瀛洲, 刘欣梅, 黄荷凤. 沉默信息调节因子家族参与病理妊娠的研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2021, 50(3): 335-344.
- [11] Osborne, B., Bentley, N.L., Montgomery, M.K. and Turner, N. (2016) The Role of Mitochondrial Sirtuins in Health and Disease. *Free Radical Biology and Medicine*, **100**, 164-174. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.197>
- [12] Finley, L.W. and Haigis, M.C. (2012) Metabolic Regulation by SIRT3: Implications for Tumorigenesis. *Trends in Molecular Medicine*, **18**, 516-523. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.05.004>
- [13] Saunders, L.R. and Verdin, E. (2007) Sirtuins: Critical Regulators at the Crossroads between Cancer and Aging. *Oncogene*, **26**, 5489-5504. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210616>
- [14] Verdin, E., Hirschev, M.D., Finley, L.W.S. and Haigis, M.C. (2010) Sirtuin Regulation of Mitochondria: Energy Production, Apoptosis, and Signaling. *Trends in Biochemical Sciences*, **35**, 669-675. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2010.07.003>
- [15] Chang, H.C. and Guarente, L. (2014) SIRT1 and Other Sirtuins in Metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **25**, 138-145. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.12.001>
- [16] Kratz, E.M., Solkiewicz, K., Kubis-Kubiak, A. and Piwowar, A. (2021) Sirtuins as Important Factors in Pathological States and the Role of Their Molecular Activity Modulators. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 630. <https://doi.org/10.3390/ijms22020630>
- [17] Kawahara, T.L., Michishita, E., Adler, A.S., et al. (2009) SIRT6 Links Histone H3 Lysine 9 Deacetylation to NF- κ B-Dependent Gene Expression and Organismal Life Span. *Cell*, **136**, 62-74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.10.052>
- [18] 宋春红, 甄娟, 杨蓉娟, 等. TLR2、SIRT6、MMP-9 在胎膜早破患者胎膜组织中的表达变化及其相关性[J]. 山东医药, 2017, 57(13): 57-59.
- [19] Li, P., Gan, Y., Xu, Y., et al. (2017) 17β -Estradiol Attenuates TNF- α -Induced Premature Senescence of Nucleus Pulposus Cells through Regulating the ROS/NF- κ B Pathway. *International Journal of Biological Sciences*, **13**, 145-156. <https://doi.org/10.7150/ijbs.16770>
- [20] Goldenberg, R.L., Hauth, J.C. and Andrews, W.W. (2000) Intrauterine Infection and Preterm Delivery. *The New England Journal of Medicine*, **342**, 1500-1507. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005183422007>
- [21] Wang, W.S., Li, W.J., Wang, Y.W., et al. (2019) Involvement of Serum Amyloid A1 in the Rupture of Fetal Membranes through Induction of Collagen I Degradation. *Clinical Science*, **133**, 515-530. <https://doi.org/10.1042/CS20180950>
- [22] Cui, N., Hu, M. and Khalil, R.A. (2017) Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, **147**, 1-73. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>

- [23] Cabral-Pacheco, G.A., Garza-Veloz, I., Castruita-De, L.R.C., *et al.* (2020) The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 9739. <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>
- [24] DeLeon-Pennell, K.Y., Meschiari, C.A., Jung, M., *et al.* (2017) Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, **147**, 75-100. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.001>
- [25] 刘莉, 马沁梅, 于嘉霖, 等. 基质金属蛋白酶对结核肉芽肿形成及免疫调控作用的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(6): 1113-1119.
- [26] Maymon, E., Romero, R., Pacora, P., *et al.* (2000) Evidence for the Participation of Interstitial Collagenase (Matrix Metalloproteinase 1) in Preterm Premature Rupture of Membranes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **183**, 914-920. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.108879>
- [27] Maymon, E., Romero, R., Pacora, P., *et al.* (2001) A Role for the 72 kDa Gelatinase (MMP-2) and Its Inhibitor (TIMP-2) in Human Parturition, Premature Rupture of Membranes and Intraamniotic Infection. *Journal of Perinatal Medicine*, **29**, 308-316. <https://doi.org/10.1515/JPM.2001.044>
- [28] Oner, C., Schatz, F., Kizilay, G., *et al.* (2008) Progesterone-Inflammatory Cytokine Interactions Affect Matrix Metalloproteinase-1 and -3 Expression in Term Decidual Cells: Implications for Treatment of Chorioamnionitis-Induced Preterm Delivery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **93**, 252-259. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1538>
- [29] 李赛男, 祁文瑾, 可绕阳, 等. MMPs 和 SAA 在未足月胎膜早破发病机制中的作用[J]. 昆明医科大学学报, 2022, 43(9): 29-33.
- [30] 周惠梅, 王暖, 贾喜利. 胎膜早破孕妇胎膜组织中 HLA-G、ox-AAT 表达及与 MMP-9 相关性分析[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(24): 4245-4247.
- [31] Zuo, G., Dong, J.X., Zhao, F.F. and Chen, Y. (2017) Expression of Matrix Metalloproteinase-9 and Its Substrate Level in Patients with Premature Rupture of Membranes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **37**, 441-445. <https://doi.org/10.1080/01443615.2016.1250734>
- [32] Franceschelli, S., Pesce, M., Ferrone, A., *et al.* (2016) A Novel Biological Role of alpha-Mangostin in Modulating Inflammatory Response through the Activation of SIRT-1 Signaling Pathway. *Journal of Cellular Physiology*, **231**, 2439-2451. <https://doi.org/10.1002/jcp.25348>