

SIRT1、MMPs与胎膜早破的相关性研究

赵甲¹, 白玉芳^{2*}, 刘美娅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11日; 录用日期: 2023年12月4日; 发布日期: 2023年12月13日

摘要

胎膜早破(premature rupture of membranes, PROM)是一种常见的妊娠期疾病, 可诱发母体早产、胎盘早剥和新生儿呼吸窘迫综合征、绒毛膜羊膜炎等并发症。沉默信息调节因子1 (sirtuin1, SIRT1)是首个在哺乳动物体内发现的沉默信息调节因子家族成员, 可抑制子宫收缩或通过NF- κ B通路介导MMPs表达下降抑制PROM的发生。基质金属蛋白酶(atrrix metallo proteinases, MMPs)是一种内源性Ca²⁺、Zn²⁺依赖性蛋白酶家族, 其表达升高可通过降解细胞外基质导致PROM发生, 已知在PROM发生过程中起关键作用的MMPs为MMP-2、3、9等。现就SIRT1、MMPs与胎膜早破的相关性进行综述, 以期对胎膜早破的发生机制有进一步认识。

关键词

沉默信息调节因子1, 基质金属蛋白酶, 胎膜早破, 相关性

Correlation Study of SIRT1, MMPs and Premature Rupture of Fetal Membrane

Jia Zhao¹, Yufang Bai^{2*}, Meiya Liu¹, 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. 11th, 2023; accepted: Dec. 4th, 2023; published: Dec. 13th, 2023

Abstract

Premature rupture of fetal membrane is a common pregnancy disease, which can induce prema-

*通讯作者。

文章引用: 赵甲, 白玉芳, 刘美娅, 马君慧, 宋颖, 权祥菊, 李琴, 杨卓加. SIRT1、MMPs 与胎膜早破的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 18969-18975. DOI: 10.12677/acm.2023.13122668

ture birth, placental abruption, neonatal respiratory distress syndrome, chorioamnitis and other complications. Silencing message regulator 1 is the first member of a family of silencing message regulators identified in mammals that inhibits uterine contraction or PROM through the NF- κ B pathway that mediates a decline in MMPs expression. Matrix metalloproteinases are a family of endogenous Ca^{2+} and Zn^{2+} dependent proteinases whose increased expression can lead to PROM generation through degradation of extracellular matrix. MMP-2, 3, 9 and other MMPs are known to play a key role in PROM generation. This article reviews the correlation between SIRT1, MMPs and premature rupture of membranes in order to further understand the mechanism of premature rupture of membranes.

Keywords

Silent Information Regulator 1, Matrix Metalloproteinase, Premature Rupture of Membranes, Correlation

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)指临产前羊膜和绒毛膜的分离破裂, 根据其妊娠是否超过 37 周, 分为足月和未足月胎膜早破, 若 PROM 处理不当, 易引发母体感染、胎盘早剥或新生儿呼吸窘迫综合征、肺炎等并发症, 严重危害母婴健康。沉默信息调节因子 1 (sirtuin1, SIRT1)在体内可通过直接维持胎膜稳态或间接调控 MMPs 表达参与 PROM 的发生。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)表达升高可降解 ECM 引发 PROM。现探讨 SIRT1 及 MMPs 与 PROM 发生的相关性, 以期为 PROM 的预防和治疗提供新思路。

2. 胎膜早破的发生基础

2.1. 胎膜的结构基础

胎膜(Fetal membranes)主要由羊膜、绒毛膜及二者间的细胞外基质(ECM)组成[1], 大约在胚胎发生第 8 天开始发育, 在妊娠期间为胎儿提供机械支持、区室化和免疫保护[2]。羊膜厚约 0.08 mm, 在解剖上由单层立方上皮组成, 分为羊膜上皮、基底膜、致密层、成纤维细胞层和海绵层 5 层结构。Mauri [3]等通过扫描羊膜电子显微镜照片观察到致密层密度最大。羊膜致密层主要是呈网格状排列的 I 型胶原纤维, 发挥弹性限制的作用; IV 型胶原蛋白主要存在于羊膜基底膜, 有助于形成羊膜中胚层和上皮细胞之间的锚定区。绒毛膜厚约 0.4 mm, 由网状层、绒毛膜基底膜, 以及由蜕膜细胞和滋养层组成的第 3 层共同组成, 绒毛膜内含血管, 可运输营养物质和代谢产物, 同时对羊膜有营养作用。在亚层纤维类别上, 绒毛膜网状层含纤维状胶原蛋白; 滋养层中含有的 IV 型胶原蛋白, 可为其他非胶原结构蛋白(如层粘连蛋白、内粘蛋白和蛋白聚糖)的组装提供支架[1]。

胎膜 ECM 包括 I-V 型胶原、氨基葡聚糖、纤维结合素等, 其中 IV 型胶原是主要成分。胎膜的强度和完整性依赖于 ECM 胶原成分和含量, 任何影响胶原完整性的因素均可破坏胎膜完整性[4]。目前认为, ECM 中胶原含量受基质金属蛋白酶(MMPs)和基质金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)共同调配, MMP 是已知降解 ECM 中所有蛋白组分的内源性酶, 其中 MMP9 降解作用最强。Mercer [5]等认为, 羊膜上皮细胞

凋亡和 ECM 降解增多均可引起胎膜韧性减弱导致其破裂。由于膜的机械特性与结缔组织中胶原蛋白的类型和分布有关,通常认为绒毛膜的刚度和强度不如羊膜,但羊膜不含血管和神经,一旦受损较难自行愈合。

2.2. 胎膜早破的发生机制

胎膜早破(PROM)指临产前胎膜的自然破裂,未足月妊娠中发生率约 2%~3.5%,足月妊娠中发生率约 10% [6]。已知 PROM 是炎症、氧化应激、细胞凋亡等多因素共同作用的结果,但其病因尚无确切定论。

现较推崇机制的是 MMPs 通过降解 ECM 中相应成分导致胶原纤维合成与降解失衡,从而导致 ECM 重建紊乱、弱化胎膜结构。刘宗花[7]等研究表明, MMPs/TIMPs 与 PROM 发生相关,母体血清 TIMP-1、TIMP-2 水平下降致 MMPs/TIMPs 比值偏高,使羊膜中 IV 型胶原被降解导致羊膜抗张力作用下降,引发 PROM。若羊膜腔压力增加使胎膜被过度牵拉,羊膜细胞可自行产生前列腺素和 MMP1,导致细胞外基质微裂纹的出现,该裂纹处可能为胎膜破裂位点和羊水的流出通道[8]。若妊娠过程中发生胎盘早剥,则绒毛膜蜕膜界面局部出血,引发凝血级联反应,使凝血酶、纤溶酶增加,最终激活 MMPs 使 ECM 降解增加,引发 PROM。在胎膜生物学特征方面, Negara [9]等发现覆盖于宫颈周围胎膜的细胞凋亡较其它区域常见,该区域抗破裂能力仅为其它区域的 60%,若受到羊膜腔重力压迫时更易破裂,该区域约占整个羊膜面积的 2%~10% [9],被称为“宫颈旁薄弱区” [10],其具体作用机制目前尚未知晓。

3. SIRT1 与胎膜早破相关

3.1. SIRT1 的生物学结构

沉默信息调节因子 1 (sirtuin 1, SIRT1)作为 III 类烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)依赖性蛋白质脱乙酰酶[11],是第一个在哺乳动物中发现的 sirtuin 家族成员,与酵母 Sir2 基因具有最高的同源性。人 SIRT1 基因位于 10q22.1,包含 9 个外显子和 8 个内含子,编码由 747 个氨基酸残基组成的蛋白质[12],该基因广泛表达于肾脏、大脑和肝脏的脂肪和肌肉组织[13],亚细胞定位主要于细胞核和细胞质,三维结构由一个高度保守的 Rossmann 折叠和一个包含锌结合模块和螺旋模块的次要结构域组成[12]。

SIRT1 蛋白包含 N 端、催化中心和 C 端结构域, NAD⁺/NADH 结合蛋白构成 SIRT1 的活性中心,催化反应主要由靶分子的乙酰化残基和 NAD⁺通过这两个结构域之间的裂口结合而引发。SIRT1 在体内通过介导多种组蛋白与非组蛋白去乙酰化参与糖脂代谢、细胞凋亡、衰老与自噬等生物学作用[14]。SIRT1 与生殖细胞及胚胎、胎盘发育密切相关, Tao [15]等发现,与正常大鼠相比,多囊卵巢综合征(PCOS)大鼠卵巢中 SIRT1 水平下降,通过上调 PCOS 患者颗粒细胞中 SIRT1 表达可减轻颗粒细胞中线粒体的损伤程度[14],表明 SIRT1 表达下降可能参与 PCOS 发生。Long [16]等通过观察小鼠卵母细胞 SIRT1 表达情况,发现卵母细胞高表达 SIRT1 可通过去乙酰化 FOXO3,抑制雷帕霉素靶蛋白(mTOR)产生,进而保护卵巢功能[17]。

3.2. SIRT1 与 PROM 相关

SIRT1 在妊娠组织中表达且具有促妊娠发展的正向作用[18],其表达下降可致多种妊娠期疾病的发生[19]。Arul [17]等通过敲除小鼠 SIRT1 基因观察到,基因缺失组较正常组小鼠出现胎盘变小和胚胎发育受限等妊娠结局[20]。葛瀛洲[21]等发现 sirtuin 家族在胎膜中表达水平下降,不仅可以通过诱导 NF- κ B 通路介导 MMPs 表达增加,还可直接促进子宫收缩参与胎膜破裂过程,其作用机制尚不清楚。Feng [18]等实验发现,羊膜上皮细胞拉伸后,在前 B 细胞集落生长因子的作用下, SIRT1 表达增加调控 p53 表达下降,

使细胞凋亡减少而抑制胎膜破裂,表明 SIRT1 在维持胎膜完整性方面可能发挥重要作用。

在 PROM 患者中,感染和炎症使前列腺素内过氧化物合酶(PTGS2)、基质金属蛋白酶 MMP3 等激活,进而参与子宫收缩、胎膜结构弱化及胎膜破裂,在上述炎症因子激活过程中,NF- κ B 通路已被证实与之相关[19]。NF- κ B 通路激活可使胎膜 MMPs 表达增加,进而诱导胎膜 ECM 降解,弱化胎膜张力诱发 PROM [20]。SIRT1 被证实可负向调控 NF- κ B,通过直接去乙酰化 NF- κ B 的 RelA/p65 亚单位,使 NF- κ B 与 I κ B α 结合,降低 NF- κ B 转录活性,抑制靶基因表达而发挥抗炎作用,猜测 SIRT1 可能通过负向调控 NF- κ B 通路发挥抗炎作用,从而间接参与 PROM 的发生[21]。SIRT1 作为一种有效的抗炎蛋白,可通过有效抑制促炎因子 NF- κ B 和 COX-2/MMP 通路,减少 MMPs 的产生进而抑制 ECM 降解[22],另 SIRT1 也参与多种 MMPs 表达[20]。综上,若能确切发现 SIRT1 直接或间接参与 PROM 发生的作用机制,则有望使其成为 PROM 预防及治疗新靶点。

4. MMPs 与 PROM 相关

4.1. MMPs 简介

基质金属蛋白酶(matrix metallo proteinases, MMPs)是一类内源性 Ca²⁺、Zn²⁺依赖性蛋白酶家族,由内皮细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等分泌。可降解 ECM 中多数蛋白成分,进而调控 ECM 成分和含量,改变胎膜结构,引发 PROM。按照酶功能的不同分为:明胶酶(MMP-2、9)主要降解 IV 型胶原、胶原酶(MMP-1、8、13、18)可降解 I~IV 型胶原、间质降解素(MMP-3、7、10、11、12、16)、膜型金属蛋白酶(MT-MMP1、2)主要参与 MMP2 的激活和其他类型 MMP。MMPs 在正常胎膜组织中表达呈低水平,在正常分娩或胎膜早破时表达增多。通常认为 MMPs 在分娩前 5~6 d 被分泌,在分娩发生时无活性的 MMPs 前体形式转化为有降解作用的 MMPs。体内 MMPs 表达受多种因素调节,TNF- α 已被证明可通过激活 MMPs 来增强 ECM 的降解[22],且已证实 MMPs 的表达受 AP-1 和 NF- κ B 转录因子调节的 MAP 激酶信号通路(如 ERK、JNK 和 p38)的调节[23]。已知存在于胎盘和胎膜中的 MMP 类型主要是 MMP-1、2、3、7、8、9 等,在 PROM 发生过程中起关键作用的酶为明胶酶 A (MMP2)和明胶酶 B (MMP9)及基质溶解酶 1 (MMP3) [24]等。

4.2. MMP-2、3、9 与 PROM 相关

MMP2 (明胶酶 A)作为一种潜在活性酶原[25],可被体内炎症反应或信号通路激活[26],主要降解 IV 型胶原[25],另可降解 VII、IX 型等胶原[27]。Kwon [28]等发现孕期均存在胎盘滋养细胞分泌 MMP2,孕早期最多[26],随着孕周的增加其含量逐渐减少[27],孕足月时仅呈少量表达,但在分娩时被激活至表达高峰[28]。Makieva [29]等通过观察 MMP2 在羊水水中的浓度情况发现 PROM 组羊水 MMP2 浓度较正常组升高。Yan [30]等发现,PROM 患者体内高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)可通过刺激 HMGB1 受体激发炎症反应进而刺激 MMP2 在 PROM 孕妇胎盘和血清中表达增加。因此表明 MMP2 表达升高可介导 PROM 的发生。

MMP3 在宫颈、胎盘和胎膜中均有表达,通常认为在生理妊娠时羊水中就存在 MMP3 成分[26],在分娩或感染等情况刺激下 MMP3 表达升高,MMP3 表达增加不仅可以直接介导 ECM 降解,另可参与 MMP (1、7、9)的激活,进而间接作用使胎膜张力减弱,促进 PROM 发生[27]。宋春红[31]等实验发现 PROM 组孕妇羊水中 MMP3 表达较正常组显著增加。谭旭东[32]等通过观察血清及羊水中 MMP3 表达情况,发现 PROM 组孕妇血清及羊水中 MMP3 表达均显著高于正常组,且随着破膜时间的延长,MMP3 的表达可逐渐升高,进一步推测 MMP3 表达增加在 PROM 的发生中发挥重要作用。

MMP9 (明胶酶 B)作为一种锌金属蛋白酶,在体内可被有活性的 MMP2 激活且与 MMP2 具有同工性(即均主要降解 IV 型胶原),是目前发现降解 ECM 作用最强的内源性酶同时也是分娩过程中主要表达的

MMPs。MMP9 可裂解胶原、弹性蛋白和纤维黏连蛋白等，进而使胎膜张力下降诱发 PROM，其活性可被 TIMP1 抑制。Ferdinando [33]等研究发现炎症因子、生长因子等可诱导胎膜分泌 MMP9 增加。在 PROM 患者体内 MMP9 表达升高，ECM 降解较正常妊娠有所增加。Ge [34]等发现提高孕妇体内锌含量会使 MMP9 表达增加从而加强胎膜破裂，导致 PROM 发生。刘振红[35]等研究发现 PROM 组患者血清 MMP9 浓度显著高于正常组。因此表明 MMP9 表达的增加参与胎膜破裂和 PROM 的发生。

5. SIRT1 与 MMP-2、3、9 相关

5.1. SIRT1 与 MMP2 相关

SIRT1 去乙酰化活性与 MMP2 表达相关，即 MMP2 的表达可以通过 SIRT1 的脱乙酰作用在翻译后水平上进行调节，表明 SIRT1 可调节 MMP2 表达水平[24]。定位于细胞核的组蛋白去乙酰化酶 SIRT1 参与机体能量状态，可通过多种调节因子参与衰老与代谢，动物实验表明老龄化可增加腹主动脉瘤的发生风险，与衰老相关的能量限制增加 SIRT1 在下游靶基因的募集，抑制 MMP2 的表达，对血管具有显著保护作用，从而抑制 AngII 诱导的腹主动脉瘤的发生。

5.2. SIRT1 与 MMP3 相关

MMP3 启动子具有 AP-1 和多瘤增强子 A 结合蛋白 3 位点的共同点，这两个位点都可能是 SIRT1 靶点[25]，SIRT 天然激活剂白藜芦醇(RSV)通过 AMPK/SIRT1 信号通路激活自噬，从而减弱 TNF- α 诱导的人 NP 细胞中的 MMP3 表达[26]；另宋春红[31]等研究发现 PROM 患者胎膜组织中 SIRT1 表达较正常对照组降低，且与羊水 IL-1 β 及 MMP-3 表达呈负相关，可能机制为 PROM 胎膜组织中 SIRT1 表达减少，对 NF- κ B 的转录调控作用抑制减弱，导致炎症因子、MMP3 等表达升高所致。

5.3. SIRT1 与 MMP9 相关

SIRT1 抑制作用还可以增加 MMP9 启动子的 NF- κ B 结合位点(-594 至-604)的组蛋白 4 乙酰化，从而增加 NF- κ B 与 MMP9 启动子的结合而减少 MMP9 表达[27]，RSV 通过增强 SIRT1 活性抑制 ROS 和 NF- κ B 以及 AP-1 激活，从而抑制人纤维肉瘤细胞中 MMP9 的表达[23]。另研究表明在细胞核中，SIRT1 可与 P53 相互作用，抑制 P53 的活性，从而减少应激条件下细胞凋亡或衰老，且目前发现 SIRT1 还可与 c-JUN 相互作用，进而抑制转录激活蛋白因子 1 的活性，抑制 MMP9 的产生。

6. 结语与展望

综上，PROM 的致病机制目前仍未明确，致使临床上对于 PROM 的预防措施有限。已知 SIRT1 作为一种抗炎因子，不仅可以直接参与胎膜完整性的维持，也可负向调控 NF- κ B 通路介导多种 MMPs 表达降低抑制胎膜破裂。MMPs 表达升高可以降解 ECM 诱发胎膜破裂，通过查阅文献发现在 PROM 发生过程中起关键作用的 MMPs 成员为 MMP-2、3、9 等。基于 SIRT1 与 MMPs 及胎膜早破的相关性，SIRT1 表达水平或可作为 PROM 的预测指标进而在临床上为 PROM 早期预诊提供理论依据，为将来预测及治疗 PROM 提供一条新途径。但 SIRT1 调控 PROM 发生的具体机制暂未明确，仍需进一步的深入探究。

基金项目

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

参考文献

[1] Buerzle, W., Haller, C.M., Jabareen, M., Egger, J., Mallik, A.S., Ochsenbein-Koelble, N., Ehrbar, M. and Mazza, E.

- (2013) Multiaxial Mechanical Behavior of Human Fetal Membranes and Its Relationship to Microstructure. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, **12**, 747-762. <https://doi.org/10.1007/s10237-012-0438-z>
- [2] Richardson, L., Vargas, G., Brown, T., Ochoa, L., Trivedi, J., Kacerovský, M., Lappas, M. and Menon, R. (2017) Redefining 3-Dimensional Placental Membrane Microarchitecture Using Multiphoton Microscopy and Optical Clearing. *Placenta*, **53**, 66-75. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.03.017>
- [3] Mauri, A., Perrini, M., Ehret, A.E., De Focatiis, D.S. and Mazza, E. (2015) Time-Dependent Mechanical Behavior of Human Amnion: Macroscopic and Microscopic Characterization. *Acta Biomaterialia*, **11**, 314-323. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.09.012>
- [4] Canzoneri, B.J., Feng, L., Grotegut, C.A., Bentley, R.C., Heine, R.P. and Murtha, A.P. (2013) The Chorion Layer of Fetal Membranes Is Prematurely Destroyed in Women with Preterm Premature Rupture of the Membranes. *Reproductive Sciences*, **20**, 1246-1254. <https://doi.org/10.1177/1933719113483009>
- [5] Mercer, B.M., Abdelrahim, A., Moore, R.M., Novak, J., Kumar, D., Mansour, J.M., Perez-Fournier, M., Milluzzi, C.J. and Moore, J.J. (2010) The Impact of Vitamin C Supplementation in Pregnancy and *in Vitro* upon Fetal Membrane Strength and Remodeling. *Reproductive Sciences*, **17**, 685-695. <https://doi.org/10.1177/1933719110368870>
- [6] Sukhikh, G.T., Kan, N.E., Tyutyunnik, V.L., Sannikova, M.V., Dubova, E.A., Pavlov, K.A., Amiraslanov, E.Y. and Dolgushina, N.V. (2016) The Role of Extracellular Inducer of Matrix Metalloproteinases in Premature Rupture of Membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **29**, 656-659. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1015416>
- [7] 刘宗花. P38-MAPK-MMPs/TIMPs 级联信号通路在未足月胎膜早破的机制研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2016.
- [8] Méhats, C., Schmitz, T., Marcellin, L. and Breuiller-Fouché, M. (2011) Biochimie de la rupture des membranes fœtales [Biochemistry of Fetal Membranes Rupture]. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité*, **39**, 365-369. (In French) <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2011.04.006>
- [9] Negara, K.S., Prajawati, N.L.L.C., Surya, G.P., Suhendro, S., Arijana, K. and Tunas, K. (2018) Protein 53 (P53) Expressions and Apoptotic Index of Amniotic Membrane Cells in the Premature Rupture of Membranes. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, **6**, 1986-1992. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.465>
- [10] Reti, N.G., Lappas, M., Riley, C., Wlodek, M.E., Permezel, M., Walker, S. and Rice, G.E. (2007) Why Do Membranes Rupture at Term? Evidence of Increased Cellular Apoptosis in the Supracervical Fetal Membranes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **196**, 484.e1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.01.021>
- [11] Ağaoğlu, N.B., Varol, N., Yıldız, S.H., Karaosmanoğlu, C., Duman, R., Özdemir Erdoğan, M. and Solak, M. (2019) Relationship between SIRT1 Gene Expression Level and Disease in Age-Related Cataract Cases. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **49**, 1068-1072. <https://doi.org/10.3906/sag-1810-182>
- [12] Yang, Y., Liu, Y., Wang, Y., Chao, Y., Zhang, J., Jia, Y., Tie, J. and Hu, D. (2022) Regulation of SIRT1 and Its Roles in Inflammation. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 831168. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.831168>
- [13] Ozkan Kurtgoz, P., Karakose, S., Cetinkaya, C.D., Erkus, E. and Guney, I. (2022) Evaluation of Sirtuin 1 (SIRT1) Levels in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *International Urology and Nephrology*, **54**, 131-135. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02862-2>
- [14] Yi, S., Zheng, B., Zhu, Y., Cai, Y., Sun, H. and Zhou, J. (2020) Melatonin Ameliorates Excessive PINK1/Parkin-Mediated Mitophagy by Enhancing SIRT1 Expression in Granulosa Cells of PCOS. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **319**, E91-E101. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00006.2020>
- [15] Tao, X., Zhang, X., Ge, S.Q., Zhang, E.H. and Zhang, B. (2015) Expression of SIRT1 in the Ovaries of Rats with Polycystic Ovary Syndrome before and after Therapeutic Intervention with Exenatide. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 8276-8283.
- [16] Long, G.Y., Yang, J.Y., Xu, J.J., Ni, Y.H., Zhou, X.L., Ma, J.Y., Fu, Y.C. and Luo, L.L. (2019) SIRT1 Knock-In Mice Preserve Ovarian Reserve Resembling Caloric Restriction. *Gene*, **686**, 194-202. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.10.040>
- [17] Arul Nambi Rajan, K., Khater, M., Soncin, F., Pizzo, D., Moretto-Zita, M., Pham, J., Stus, O., Iyer, P., Tache, V., Laurent, L.C. and Parast, M.M. (2018) Sirtuin1 Is Required for Proper Trophoblast Differentiation and Placental Development in Mice. *Placenta*, **62**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.12.002>
- [18] Feng, L., Allen, T.K., Marinello, W.P. and Murtha, A.P. (2019) Roles of Progesterone Receptor Membrane Component 1 in Oxidative Stress-Induced Aging in Chorion Cells. *Reproductive Sciences*, **26**, 394-403. <https://doi.org/10.1177/193371911876790>
- [19] Franceschelli, S., Pesce, M., Ferrone, A., Patrino, A., Pasqualone, L., Carlucci, G., Ferrone, V., Carlucci, M., de Lutiis, M.A., Grilli, A., Felaco, M. and Speranza, L. (2016) A Novel Biological Role of α -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>
- [20] Wang, W.S., Li, W.J., Wang, Y.W., Wang, L.Y., Mi, Y.B., Lu, J.W., Lu, Y., Zhang, C.Y. and Sun, K. (2019) Involvement of Serum Amyloid A1 in the Rupture of Fetal Membranes through Induction of Collagen I Degradation. *Clinical Science (London)*, **133**, 515-530. <https://doi.org/10.1042/CS20180950>
- [21] 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.
- [22] Moon, M.H., Jeong, J.K., Lee, Y.J., Seol, J.W., Jackson, C.J. and Park, S.Y. (2013) SIRT1, a Class III Histone Deacetylase, Regulates TNF- α -Induced Inflammation in Human Chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, **21**, 470-480. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.11.017>
- [23] Lee, S.J. and Kim, M.M. (2011) Resveratrol with Antioxidant Activity Inhibits Matrix Metalloproteinase via Modulation of SIRT1 in Human Fibrosarcoma Cells. *Life Sciences*, **88**, 465-472. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.01.005>
- [24] Lovaas, J.D., Zhu, L., Chiao, C.Y., Byles, V., Faller, D.V. and Dai, Y. (2013) SIRT1 Enhances Matrix Metalloproteinase-2 Expression and Tumor Cell Invasion in Prostate Cancer Cells. *Prostate*, **73**, 522-530. <https://doi.org/10.1002/pros.22592>
- [25] Li, Y.R., Li, S. and Lin, C.C. (2018) Effect of Resveratrol and Pterostilbene on Aging and Longevity. *Biofactors*, **44**, 69-82. <https://doi.org/10.1002/biof.1400>
- [26] Wang, X.H., Zhu, L., Hong, X., Wang, Y.T., Wang, F., Bao, J.P., Xie, X.H., Liu, L. and Wu, X.T. (2016) Resveratrol Attenuated TNF- α -Induced MMP-3 Expression in Human Nucleus Pulposus Cells by Activating Autophagy via AMPK/SIRT1 Signaling Pathway. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*, **241**, 848-853. <https://doi.org/10.1177/1535370216637940>
- [27] Liu, P. and Wilson, M.J. (2012) miR-520c and miR-373 Upregulate MMP9 Expression by Targeting mTOR and SIRT1, and Activate the Ras/Raf/MEK/Erk Signaling Pathway and NF- κ B Factor in Human Fibrosarcoma Cells. *Journal of Cellular Physiology*, **227**, 867-876. <https://doi.org/10.1002/jcp.22993>
- [28] Kwon, J.S., Kim, Y.S., Cho, A.S., Cho, H.H., Kim, J.S., Hong, M.H., Jeong, H.Y., Kang, W.S., Hwang, K.K., Bae, J.W., Jeong, M.H., Cho, M.C. and Ahn, Y. (2014) Regulation of MMP/TIMP by HUVEC Transplantation Attenuates Ventricular Remodeling in Response to Myocardial Infarction. *Life Sciences*, **101**, 15-26. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.02.009>
- [29] Makieva, S., Dubicke, A., Rinaldi, S.F., Fransson, E., Ekman-Ordeberg, G. and Norman, J.E. (2017) The Preterm Cervix Reveals a Transcriptomic Signature in the Presence of Premature Prelabor Rupture of Membranes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **216**, 602.e1-602.e21. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.009>
- [30] Yan, H., Zhu, L., Zhang, Z., Li, H., Li, P., Wang, Y. and Leng, M. (2018) HMGB1-RAGE Signaling Pathway in pPROM. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, **57**, 211-216. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.02.008>
- [31] 宋春红, 杨蓉娟, 甄娟, 吴莎, 韩彦洁. NOD1、SIRT1、IL-1 β 及 MMP-3 与胎膜早破关系的研究[J]. 天津医药, 2020, 48(5): 411-414+465.
- [32] 谭旭东, 云径平, 唐红装, 许韶荣, 张旋, 陈淑苹, 车爱文, 李家梁. 胎膜早破孕妇不同时段血清和羊水中 MIF、MMP-3 及 IL-8 的对比研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(7): 75-77.
- [33] Di Ferdinando, A., Patacchiola, F., Perilli, M.G., Amicosante, G. and Carta, G. (2010) Expression of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) in Human Midpregnancy Amniotic Fluid and Risk of Preterm Labor. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, **37**, 193-196.
- [34] 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>
- [35] 刘振红, 许茜, 靳钰. IL-6、MMP-9、TNF- α 在胎膜早破早产孕妇血清、羊水中的表达及意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2011, 19(6): 58-60.