

• 论 著 •

妊娠期高血压患者血清 MMP-9、SDC-1 水平对子痫前期发生的预测价值*

张 霞¹,刘滢渝¹,张希奇¹,丁亚兰¹,房 艺²

1. 上海交通大学医学院苏州九龙医院产科,江苏苏州 215021;2. 苏州工业园区
星浦医院妇产科,江苏苏州 215021

摘 要:**目的** 分析妊娠期高血压(PIH)患者血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、多配体蛋白聚糖-1(SDC-1)水平对子痫前期发生的预测价值。**方法** 选择 2021 年 1 月至 2022 年 5 月上海交通大学医学院苏州九龙医院产科收治的 PIH 患者 120 例作为 PIH 组,根据是否发展为子痫前期分为子痫前期组(80 例)和非子痫前期组(40 例)。另以同期正常妊娠的孕妇 110 例作为对照组。收集就诊时 PIH 患者临床信息、血脂和肾功能指标;检测所有孕妇血清 MMP-9、SDC-1 水平;分析 PIH 患者血清 MMP-9、SDC-1 水平与血脂、肾功能指标的相关性,影响 PIH 患者子痫前期发生的相关因素,血清 MMP-9、SDC-1 水平对 PIH 患者子痫前期发生的预测价值。**结果** PIH 组血清 MMP-9、SDC-1 水平均低于对照组($P<0.05$);子痫前期组总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿酸、24 h 尿蛋白定量均高于非子痫前期组($P<0.05$),血清 MMP-9、SDC-1 水平均低于非子痫前期组($P<0.05$);PIH 患者血清 MMP-9 与 SDC-1 水平呈正相关($P<0.05$),血清 MMP-9、SDC-1 水平与 TC、TG、LDL-C、尿酸、24 h 尿蛋白定量均呈负相关($P<0.05$);LDL-C、尿酸、24 h 尿蛋白定量是影响 PIH 患者子痫前期发生的危险因素($P<0.05$),血清 MMP-9、SDC-1 是影响 PIH 患者子痫前期发生的保护因素($P<0.05$);PIH 患者血清 MMP-9、SDC-1 单独预测子痫前期发生的曲线下面积(AUC)分别为 0.805、0.723,血清 MMP-9、SDC-1 二者联合预测子痫前期发生的 AUC 为 0.922,二者联合的 AUC 高于血清 MMP-9、SDC-1 单独预测($P<0.05$)。**结论** PIH 患者血清 MMP-9、SDC-1 呈低表达,二者是影响子痫前期发生的保护因素,对子痫前期的发生具有预测价值。

关键词:妊娠期高血压; 基质金属蛋白酶-9; 多配体蛋白聚糖-1; 子痫前期

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.08.010 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2023)08-0946-05 **文献标志码:**A

Predictive value of serum MMP-9 and SDC-1 levels in patients with pregnancy induced hypertension for the occurrence of preeclampsia*

ZHANG Xia¹,LIU Yingyu¹,ZHANG Xiqi¹,DING Yalan¹,FANG Yi²

1. Department of Obstetrics, Suzhou Jiulong Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Suzhou, Jiangsu 215021, China; 2. Department of Gynaecology and Obstetrics, Xingpu Hospital of Suzhou Industrial Park, Suzhou, Jiangsu 215021, China

Abstract:**Objective** To analyze the predictive value of serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and syndecan-1 (SDC-1) levels in patients with pregnancy induced hypertension (PIH) on the occurrence of preeclampsia. **Methods** A total of 120 patients with PIH admitted to the Department of Obstetrics, Suzhou Jiulong Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2021 to May 2022 were enrolled in the PIH group. According to whether they developed preeclampsia, they were divided into the preeclampsia group (80 cases) and the non-preeclampsia group (40 cases). A total of 110 normal pregnant women were selected as the control group. The clinical information, blood lipid and renal function indexes of PIH patients were collected, and the serum levels of MMP-9 and SDC-1 in all pregnant women were detected. The correlation of serum MMP-9 and SDC-1 levels with blood lipid and renal function indexes in PIH patients, the related factors affecting the occurrence of preeclampsia in PIH patients were analyzed, as well as the predictive value of serum MMP-9 and SDC-1 levels on the occurrence of preeclampsia in PIH patients. **Results** The ser-

* 基金项目:江苏省卫健委科研项目(H2020062);苏州市“科教兴卫”青年科技项目(kjxw2018078)。

作者简介:张霞,女,副主任医师,主要从事高危产科方向的研究。

um levels of MMP-9 and SDC-1 in PIH group were lower than those in control group ($P < 0.05$). The total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), uric acid and 24 h urine protein quantification in the preeclampsia group were higher than those in the non-preeclampsia group ($P < 0.05$), and the serum MMP-9 and SDC-1 levels were lower than those in the non-preeclampsia group ($P < 0.05$). In PIH patients, serum MMP-9 was positively correlated with SDC-1 level ($P < 0.05$), and serum MMP-9, SDC-1 levels were negatively correlated with TC, TG, LDL-C, uric acid, 24 h urine protein quantification ($P < 0.05$). LDL-C, uric acid and 24 h urine protein quantification were risk factors for preeclampsia in patients with PIH ($P < 0.05$), and serum MMP-9 and SDC-1 were protective factors for preeclampsia in patients with PIH ($P < 0.05$). The area under curve (AUC) of serum MMP-9 and SDC-1 alone predicting the occurrence of preeclampsia in PIH patients was 0.805 and 0.723, respectively, the AUC of serum MMP-9 and SDC-1 combined predicting the occurrence of preeclampsia was 0.922, and the AUC of combined detection of the two was higher than that predicted by serum MMP-9 and SDC-1 alone ($P < 0.05$). **Conclusion** MMP-9 and SDC-1 in serum of PIH patients are lowly expressed, which are protective factors affecting the occurrence of preeclampsia and have predictive value for the occurrence of preeclampsia.

Key words: pregnancy induced hypertension; matrix metalloproteinase-9; syndecan-1; preeclampsia

妊娠期高血压(PIH)疾病临床一般表现为水肿、蛋白尿、高血压、上腹部不适等症状,其发病率高,是临床上造成产妇死亡的主要原因之一^[1]。子痫前期是 PIH 最常见、最严重的类型,可能导致孕妇多器官功能受累,引起胎儿宫内窘迫、早产,甚至使得胎儿生长发育受限,发病率高达 2%~8%,占孕产妇死亡的 15%^[2-3]。研究发现,糖尿病、肾脏疾病、子痫前期史、高血压史等都是子痫前期发生的危险因素,但是仅通过上述高危因素无法准确预测子痫前期的发生^[4]。有研究报道,PIH 的发生与细胞外基质的降解和滋养细胞侵入子宫相关,基质金属蛋白酶-9(MMP-9)可有效降解细胞外基质^[5]。子宫内皮细胞由糖蛋白、糖脂和糖胺聚糖组成,并维持和保护内皮细胞的完整性,多配体蛋白聚糖-1(SDC-1)是糖胺聚糖的重要成分之一,与子痫前期的发生发展相关^[6]。有研究发现,SDC-1 易受多种因素的影响,如 MMP-9,其是 SDC-1 降解的关键因素,MMP-9 信号传导的 SDC-1 可调节脂多糖诱导的急性肺损伤^[7]。但目前较少有关于 MMP-9、SDC-1 与子痫前期相关性的报道,本研究通过检测 PIH 患者血清 MMP-9、SDC-1 水平,分析二者与子痫前期发生的关系,以期子痫前期的防治提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 1 月至 2022 年 5 月上海交通大学医学院苏州九龙医院产科收治的 PIH 患者 120 例(设为 PIH 组),其中年龄 22~40 岁,平均(31.62±4.94)岁;孕周 24~40 周,平均(32.43±4.05)周;孕次 0~4 次,平均(2.73±0.61)次;产次 0~3 次,平均(1.68±0.40)次。纳入标准:(1)满足《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[8]中的诊断标

准,确诊为 PIH;(2)为单胎受孕;(3)临床资料完整;(4)不存在原发性高血压。排除标准:(1)合并严重心脑血管疾病、肝、肾功能障碍疾病;(2)合并内分泌、血液、自身免疫系统疾病;(3)精神障碍。根据是否发展为子痫前期^[8],将 PIH 患者分为子痫前期组(80 例)和非子痫前期组(40 例)。另选择同期 110 例正常妊娠的孕妇作为对照组,其中年龄 20~38 岁,平均(30.99±4.43)岁;孕周 26~40 周,平均(32.96±4.01)周;孕次 0~4 次,平均(2.47±0.70)次;产次 0~3 次,平均(1.71±0.43)次。上述 PIH 组与对照组孕妇年龄、孕周、孕次、产次比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。参与研究前,受试者对研究相关事宜知情,并签署同意书;本研究已征得上海交通大学医学院苏州九龙医院医学伦理委员会的批准。

1.2 临床信息、血脂和肾功能指标收集 收集就诊时 PIH 患者体质量指数、舒张压、收缩压、糖尿病史、高血压家族史、子痫前期家族史、肾病史、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、尿酸、24 h 尿蛋白定量。

1.3 血清 MMP-9、SDC-1 水平检测 分别于就诊时采集所有孕妇空腹外周静脉血 6 mL,室温静置 0.5 h 后,在速率为 4 100 r/min 的离心机中离心 18 min,分离并保留上层血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 MMP-9、SDC-1 水平。采用人 MMP-9、SDC-1 ELISA 试剂盒(武汉赛培生物科技有限公司,批号 EK1M09-96、EK2M13-91)配制标准样品溶液,酶标仪(东乐自然基因生命科学公司,型号 HBS-1096D)测定标准品溶液波长为 550 nm 处的吸光度,绘制标准曲线,读取血清的吸光度,计算血清 MMP-

9、SDC-1 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计学软件进行数据处理及统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;Pearson 相关分析 PIH 患者血清 MMP-9、SDC-1 水平与血脂、肾功能指标的相关性;Logistic 回归分析影响 PIH 患者子痫前期发生的相关因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 MMP-9、SDC-1 水平对 PIH 患者子痫前期发生的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 子痫前期组和非子痫前期组临床信息、血脂和肾功能指标比较 两组年龄、体质量指数、孕周、孕次、产次、舒张压、收缩压、糖尿病史、高血压家族史、子痫前期家族史、肾病史及 HDL-C 比较差异无统计学意义($P>0.05$);子痫前期组 TC、TG、LDL-C、尿酸、24 h 尿蛋白定量均高于非子痫前期组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 PIH 组与对照组血清 MMP-9、SDC-1 水平比较 与对照组比较,PIH 组血清 MMP-9、SDC-1 水平均降低($P<0.05$),见表 2。

表 1 子痫前期组和非子痫前期组临床信息、血脂和肾功能指标比较 [$(\bar{x}\pm s)$ 或 $n(\%)$]				
项目	子痫前期组 ($n=80$)	非子痫前期组 ($n=40$)	χ^2/t	P
年龄(岁)	31.82±5.01	31.23±4.81	0.616	0.539
体质量指数(kg/m ²)	28.98±3.76	29.42±3.88	0.598	0.551
孕周(周)	32.64±4.11	32.02±3.92	0.791	0.431
孕次(次)	2.67±0.58	2.84±0.67	1.436	0.154
产次(次)	1.72±0.43	1.60±0.35	1.529	0.129
舒张压(mm Hg)	99.02±8.01	98.11±7.54	0.598	0.551
收缩压(mm Hg)	153.75±11.21	152.67±10.02	0.515	0.608
糖尿病史			0.135	0.713
是	7(8.75)	2(5.00)		
否	73(91.25)	38(95.00)		
高血压家族史			0.270	0.604
是	10(12.50)	3(7.50)		
否	70(87.50)	37(92.50)		
子痫前期家族史			0.474	0.491
是	6(7.50)	1(2.50)		
否	74(92.50)	39(97.50)		
肾病史			0.064	0.801
是	2(2.50)	0(0.00)		
否	78(97.50)	40(100.00)		

续表 1 子痫前期组和非子痫前期组临床信息、血脂和肾功能指标比较 [$(\bar{x}\pm s)$ 或 $n(\%)$]				
项目	子痫前期组 ($n=80$)	非子痫前期组 ($n=40$)	χ^2/t	P
TC(mmol/L)	7.41±1.05	6.24±1.35	5.218	<0.001
TG(mmol/L)	5.17±1.52	3.77±0.91	5.358	<0.001
LDL-C(mmol/L)	4.39±0.89	3.61±0.79	4.693	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.69±0.48	1.78±0.41	1.015	0.312
尿酸(mol/L)	459.23±51.09	372.51±49.01	8.883	<0.001
24 h 尿蛋白定量(g)	1.26±0.25	0.19±0.04	26.843	<0.001

表 2 PIH 组与对照组血清 MMP-9、SDC-1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)			
组别	n	MMP-9	SDC-1
对照组	110	0.74±0.19	10.96±2.75
PIH 组	120	0.42±0.13	6.34±2.01
t		15.012	14.629
P		<0.001	<0.001

2.3 子痫前期组和非子痫前期组血清 MMP-9、SDC-1 水平比较 与非子痫前期组比较,子痫前期组患者血清 MMP-9、SDC-1 水平降低($P<0.05$),见表 3。

表 3 子痫前期组和非子痫前期组血清 MMP-9、SDC-1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)			
组别	n	MMP-9	SDC-1
非子痫前期组	40	0.51±0.14	7.03±2.20
子痫前期组	80	0.37±0.12	5.99±1.91
t		5.694	2.671
P		<0.001	0.009

2.4 PIH 患者血清 MMP-9、SDC-1 水平与血脂、肾功能指标的相关性分析 PIH 患者血清 MMP-9 与 SDC-1 水平呈正相关($P<0.05$),血清 MMP-9、SDC-1 水平与 TC、TG、LDL-C、尿酸、24 h 尿蛋白定量均呈负相关($P<0.05$),见表 4。

表 4 PIH 患者血清 MMP-9、SDC-1 水平与血脂、肾功能指标的相关性分析				
指标	MMP-9		SDC-1	
	r	P	r	P
TC	-0.401	<0.001	-0.395	<0.001
TG	-0.639	<0.001	-0.586	<0.001
LDL-C	-0.387	<0.001	-0.620	<0.001
尿酸	-0.569	<0.001	-0.674	<0.001
24 h 尿蛋白定量	-0.514	<0.001	-0.502	<0.001
SDC-1	0.648	<0.001	—	—

注:—表示无数据。

2.5 影响 PIH 患者子痫前期发生的相关因素 Logistic 回归分析 以 PIH 患者子痫前期是否发生为因变量(0=否,1=是),TC、TG、LDL-C、尿酸、24 h 尿蛋白定量及血清 MMP-9、SDC-1 为自变量行 Logistic 回归分析,结果显示,LDL-C、尿酸、24 h 尿蛋白定量是影响 PIH 患者子痫前期发生的危险因素($P<0.05$),血清 MMP-9、SDC-1 是影响 PIH 患者子痫前期发生的保护因素($P<0.05$)。见表 5。

表 5 影响 PIH 患者子痫前期发生的多因素分析						
自变量	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
TC	0.233	0.130	3.204	0.073	1.262	0.978~1.628
TG	0.337	0.186	3.286	0.070	1.401	0.973~2.017
LDL-C	0.527	0.175	9.052	0.003	1.693	1.201~2.386
尿酸	0.396	0.154	6.615	0.010	1.486	1.099~2.010
24 h 尿蛋白定量	0.591	0.197	8.987	0.003	1.805	1.227~2.656
MMP-9	-0.658	0.182	13.062	0.000	0.518	0.363~0.740
SDC-1	-0.491	0.163	9.075	0.003	0.612	0.445~0.842

2.6 PIH 患者血清 MMP-9、SDC-1 水平对子痫前期

表 6 PIH 患者血清 MMP-9、SDC-1 水平对子痫前期发生的预测价值						
指标	AUC	95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
MMP-9	0.805	0.724~0.886	0.46 ng/mL	70.00	82.50	0.525
SDC-1	0.723	0.627~0.818	6.68 ng/mL	60.00	76.20	0.362
二者联合	0.922	0.872~0.972	—	92.50	75.00	0.675

注:—表示无数据。

3 讨 论

目前,子痫前期的发病机制尚未有统一的定论,发病原因可能涉及母体、胎儿等多个因素,影响其发生的高危因素很多^[9-11]。子痫前期生理及病理主要包括胎盘滋养层入侵,导致子宫内皮细胞缺氧,进而引起炎症因子释放,各器官血流灌注减少,功能受损,血压升高,最终导致胎盘早剥、子痫,严重时甚至导致产妇死亡^[12-13]。故临床上探究与子痫前期发生的相关指标,以早期预测子痫前期的发生十分重要。

本研究纳入子痫前期和非子痫前期孕妇进行探究,临床资料比较发现,子痫前期组 TC、TG、LDL-C、尿酸、24 h 尿蛋白定量均高于非子痫前期组,说明上述指标可能与子痫前期的发生发展相关。MMP-9 是基质降解的关键酶,可作用于其他蛋白质成分或细胞外成分,减少细胞间黏着^[14]。MMP-9 在调节滋养细胞浸润过程中发挥重要作用^[15]。陈益民等^[16]研究发现,子痫前期组胎盘组织中 MMP-9 阳性表达明显降低,提示其低表达可能是诱发子痫前期的病因,可能成为监测子痫前期的生物指标。另 TIMOKHINA

发生的预测价值 ROC 曲线结果显示,PIH 患者血清 MMP-9、SDC-1 单独预测子痫前期发生的 AUC 分别为 0.805、0.723,血清 MMP-9、SDC-1 二者联合预测子痫前期发生的 AUC 为 0.922,二者联合的 AUC 高于血清 MMP-9、SDC-1 单独预测($Z=2.436$ 、 3.618 , $P<0.05$)。见图 1、表 6。

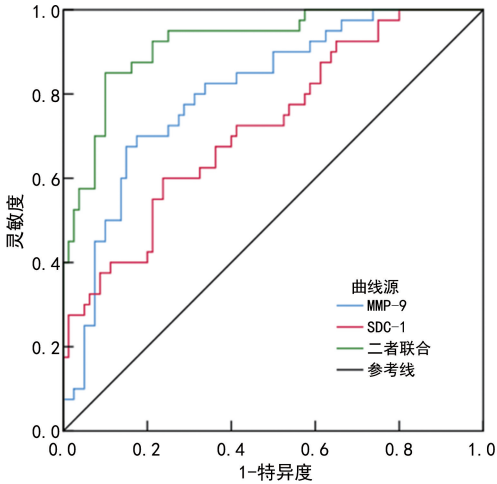


图 1 PIH 患者血清 MMP-9、SDC-1 水平预测子痫前期发生的 ROC 曲线

等^[17]研究报道,子痫前期孕妇血清 MMP-9 水平较正常妊娠孕妇低,可用于预测妊娠早期子痫前期的发展。本研究发现,PIH 患者血清 MMP-9 水平较正常妊娠孕妇低,且子痫前期组血清 MMP-9 水平较非子痫前期组低,与 TIMOKHINA 等^[17]研究基本一致,提示血清 MMP-9 水平降低可能与 PIH 发病及进展为子痫前期有关。

子痫前期孕妇子宫内皮细胞损伤和功能障碍,而 SDC-1 是内皮细胞的重要组成部分,有研究发现,子痫前期孕妇血清 SDC-1 低表达^[18]。后续有研究发现,SDC-1 低表达可诱导子痫前期发生^[19]。本研究同样发现,子痫前期组血清 SDC-1 水平较非子痫前期组低,且均低于正常妊娠孕妇,提示 SDC-1 与子痫前期相关,可能因其低表达导致内皮细胞受损,进而导致子痫前期发生。相关性分析发现,PIH 患者血清 MMP-9 与 SDC-1 水平呈正相关,血清 MMP-9、SDC-1 水平与 TC、TG、LDL-C、尿酸、24 h 尿蛋白定量均呈负相关,提示 MMP-9、SDC-1 可能通过影响其他指标(如 LDL-C、尿酸等)共同参与子痫前期的发生。引起

子痫前期发生的危险因素很多,有研究发现,高血压家族史、肾病病史、子痫前期病史、孕期体质量增加、年龄 ≥ 35 岁均是引起子痫前期发生的独立危险因素^[20-21]。本研究显示,LDL-C、尿酸、24 h 尿蛋白定量均是影响 PIH 患者子痫前期发生的危险因素,血清 MMP-9、SDC-1 水平是其保护因素,提示合并上述因素的患者应注重检查,以防子痫前期的发生。另外,本研究 ROC 曲线分析发现,PIH 患者血清 MMP-9、SDC-1 二者联合预测子痫前期发生的 AUC 为 0.922,预测价值高于二者单独预测,且灵敏度高达 92.50%,提示联合检测血清 MMP-9、SDC-1 水平对预测 PIH 患者子痫前期的发生更有帮助。

综上所述,PIH 患者血清 MMP-9、SDC-1 水平明显降低,二者是影响子痫前期发生的保护因素,检测血清 MMP-9、SDC-1 水平对子痫前期发生具有重要预测价值,可成为监测子痫前期的潜在生物指标。

参考文献

[1] LI L, TAN J, DAI W, et al. The association between maternal tea consumption and the risk of pregnancy induced hypertension: a retrospective cohort study in Lanzhou, China[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2022, 30(1): 44-50.

[2] 贾艳菊, 崔洪艳, 丰华, 等. 子痫前期与母体的远期疾病[J]. *国际妇产科学杂志*, 2020, 47(4): 388-393.

[3] GAROVIC V D, WHITE W M, VAUGHAN L, et al. Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(18): 2323-2334.

[4] 邓兴宇, 杨楠, 薛宇廷, 等. 基于危险因素和常规实验室指标的子痫前期风险预测模型研究[J]. *临床检验杂志*, 2021, 39(8): 566-572.

[5] YANG X, CHEN D, HE B, et al. NRP1 and MMP9 are dual targets of RNA-binding protein QKI5 to alter VEGF-R/NRP1 signalling in trophoblasts in preeclampsia[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(12): 5655-5670.

[6] KUESSEL L, HUSSLEIN H, MONTANARI E, et al. Dynamics of soluble syndecan-1 in maternal serum during and after pregnancies complicated by preeclampsia: a nested case control study[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 58(1): 50-58.

[7] ZHANG D, ZHANG J T, PAN Y, et al. Syndecan-1 shedding by matrix metalloproteinase-9 signaling regulates alveolar epithelial tight junction in lipopolysaccharide-induced early acute lung injury[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14(1): 5801-5816.

[8] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠

期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(4): 227-238.

[9] RANA S, LEMOINE E, GRANGER J P, et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives[J]. *Circ Res*, 2019, 124(7): 1094-1112.

[10] 隋欣爽, 孙敬霞, 袁晶, 等. 内皮细胞特异性分子与子痫前期关系的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2021, 48(2): 169-173.

[11] IVES C W, SINKEY R, RAJAPREYAR I, et al. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(14): 1690-1702.

[12] WANG Y, ZHANG Y, WU Y, et al. SIRT1 regulates trophoblast senescence in premature placental aging in preeclampsia[J]. *Placenta*, 2022, 122(1): 56-65.

[13] OPICHKA M A, RAPPELT M W, GUTTERMAN D D, et al. Vascular dysfunction in preeclampsia[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3055.

[14] BEHFOROUZ A, DASTGHEIB S A, ABBASI H, et al. Association of MMP-2, MMP-3, and MMP-9 polymorphisms with susceptibility to recurrent pregnancy loss[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2021, 40(5): 378-386.

[15] LIU E, ZHOU Y, LI J, et al. MicroRNA-491-5p inhibits trophoblast cell migration and invasion through targeting matrix metalloproteinase-9 in preeclampsia[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6): 5033-5040.

[16] 陈益民, 李玲, 曾艳萍, 等. 妊娠期高血压疾病中晚期糖基化终末产物及其受体、基质金属蛋白酶-9 表达关系的研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(1): 90-93.

[17] TIMOKHINA E, ZININ V, IGNATKO I, et al. Matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 as markers for the prediction of preeclampsia in the first trimester[J]. *Ceska Gynekol*, 2021, 86(4): 228-235.

[18] WEISSGERBER T L, GARCIA-VALENCIA O, MILIC N M, et al. Early onset preeclampsia is associated with glycocalyx degradation and reduced microvascular perfusion[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(4): e010647.

[19] KORNACKI J, WIRSTLEIN P, WENDER-OZEGOWSKA E. Levels of syndecan-1 and hyaluronan in early- and late-onset preeclampsia[J]. *Preg Hype*, 2019, 18(1): 108-111.

[20] 何亚君. 子痫前期发病高危因素及其对妊娠结局的影响分析[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(8): 1844-1846.

[21] 吕鑫, 张为远, 张靖霄, 等. 早发与晚发子痫前期高危因素的对比分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(11): 760-766.