

本文引用:王倩,桂丹丽.血清基质金属蛋白酶-3 和胱抑素 C 水平对早发型子痫前期患者妊娠结局的预测价值

[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(12): 1121-1125. DOI: 10.7683/xyxyxb.2023.12.004.

### 【临床研究】

# 血清基质金属蛋白酶-3 和胱抑素 C 水平对早发型子痫前期患者妊娠结局的预测价值

王 倩，牡丹丽

(蚌埠医学院第一附属医院妇产科,安徽 蚌埠 233000)

**摘要：** **目的** 探讨早发型子痫前期患者血清基质金属蛋白酶-3(MMP-3)和胱抑素 C(Cys C)水平及二者联合对早发型子痫前期不良妊娠结局的预测价值。**方法** 选择2021年11月至2022年8月蚌埠医学院第一附属医院产科收治的早发型子痫前期患者31例为早发型子痫前期组,并选择同时期来本院产科门诊产检的44例正常妊娠孕妇为正常妊娠组。根据妊娠结局是否伴有新生儿 Apgar 评分 $\leq 7$ 分、胎儿宫内窘迫、胎儿生长受限、子痫发作、胎盘早剥等情况将早发型子痫前期患者分为妊娠结局良好组( $n=13$ )和妊娠结局不良组( $n=18$ )。采用酶联免疫吸附法检测早发型子痫前期组和正常妊娠组孕妇血清 MMP-3 和 Cys C 水平,分析血清 MMP-3 和 Cys C 水平与早发型子痫前期及其妊娠结局的关系。采用受试者操作特征(ROC)曲线评估血清 MMP-3、Cys C 水平及二者联合对早发型子痫前期患者不良妊娠结局的预测价值。**结果** 早发型子痫前期组患者血清 MMP-3 和 Cys C 水平均高于正常妊娠组( $P<0.05$ )。妊娠结局不良组患者血清 MMP-3 和 Cys C 水平均高于妊娠结局良好组( $P<0.05$ )。ROC 曲线显示,血清 MMP-3 预测早发型子痫前期患者发生不良妊娠结局的曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度和约登指数分别为 0.885、83.3%、84.6%、0.679,血清 Cys C 预测早发型子痫前期患者发生不良妊娠结局的 AUC、灵敏度、特异度和约登指数分别为 0.859、83.3%、76.9%、0.603,二者联合检测预测早发型子痫前期患者发生不良妊娠结局的 AUC、灵敏度、特异度、约登指数分别为 0.923、72.2%、100%、0.722。**结论** 早发型子痫前期患者血清中 MMP-3、Cys C 水平呈高表达,血清 MMP-3、Cys C 水平与早发型子痫前期患者的妊娠结局有关,二者联合检测对早发型子痫前期患者不良妊娠结局有一定的预测效能。

**关键词:** 早发型子痫前期; 基质金属蛋白酶 3; 胱抑素 C; 妊娠结局; 预测价值

中图分类号: R714.25 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2023)12-1121-05

# Relationship between serum matrix metalloproteinase-3 and cystatin C levels and pregnancy outcome in pregnant women with early-onset preeclampsia

WANG Qian, DU Danli

(Department of Obstetrics, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui Province, China)

**Abstract: Objective** To investigate the predictive value of serum matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) and cystatin C (Cys C) levels and their combination for adverse pregnancy outcomes in patients with early-onset preeclampsia. **Methods** Thirty-one patients with early-onset preeclampsia admitted to the Department of Obstetrics in the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from November 2021 to August 2022 were selected as the early-onset preeclampsia group, and 44 pregnant women with normal pregnancies who came to our hospital for labor and delivery during the same period were selected as the normal pregnancy group. Patients in the early-onset preeclampsia group were categorized into good pregnancy outcome group ( $n = 13$ ) and poor pregnancy outcome group ( $n = 18$ ) based on whether the pregnancy outcome was accompanied by a neonatal Apgar score of  $\leq 7$ , intrauterine distress, fetal growth restriction, eclampsia seizures, and placental abruption. The levels of serum MMP-3 and cystatin C were detected by enzyme linked immunosorbent assay. The relationship between serum MMP-3, Cys C level and early-onset preeclampsia and pregnancy outcome were analyzed. The value of serum MMP-3, cystatin C level and their combination in predicting adverse pregnancy outcomes in patients with early-onset preeclampsia were evaluated by using receiver operating characteristic. **Results** The levels of serum MMP3 and Cys C in the early-onset preeclampsia group were higher than those in the normal pregnancy group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum MMP-3 and Cys C in the poor pregnancy outcome group were higher than those in the good pregnancy outcome group ( $P < 0.05$ ). The area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, Youden index of serum MMP-3 in predicting adverse pregnancy outcome in patients with early-onset

DOI:10.7683/xyxyxb.2023.12.004

收稿日期:2023-04-06

**基金项目:**安徽省重点研究与开发计划项目(编号:S202204295107020115)。

作者简介:王倩(1994-),女,安徽宿州人,硕士,住院医师,研究方向:妇产科疾病诊断与治疗。

通信作者: 杜丹丽(1964 - ),女,安徽淮南人,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:妇产科疾病诊断与治疗,E-mail:dudanli0224@sina.com。

preeclampsia were 0.885, 83.3%, 84.6%, 0.679, respectively. The AUC, sensitivity, specificity, Youden index of serum Cys C in predicting adverse pregnancy outcome in patients with early-onset preeclampsia were 0.859, 83.3%, 76.9%, 0.603, respectively. The AUC, sensitivity, specificity, Youden index of combined detection of serum MMP-3 and Cys C in predicting adverse pregnancy outcome in patients with early-onset preeclampsia were 0.923, 72.2%, 100%, 0.722, respectively. **Conclusion** The serum MMP-3 and Cys C levels are overloaded in patients with early-onset preeclampsia, and the serum MMP-3 and serum Cys C levels are related to the pregnancy outcome of patients with early-onset preeclampsia. The combined detection of the two indexes can predict the adverse pregnancy outcome of early-onset preeclampsia to some extent.

**Key words:** early-onset preeclampsia; matrix metalloproteinase 3; cystatin C; pregnancy outcome; predictive value

子痫前期是一种危及母胎健康的妊娠期特有的疾病,它可使孕产妇和新生儿病死率显著增加<sup>[1]</sup>。据统计,这种疾病对全球占比 2%~8% 的孕妇<sup>[2]</sup>构成了严重威胁,特别是孕 34 周之前发病的早发型子痫前期对孕产妇和围产儿的威胁极大,病死率高,但早发型子痫前期具体的发病原因和发病机制目前尚未明确<sup>[3]</sup>,这影响着对早发型子痫前期的及时预防、诊断和治疗<sup>[4]</sup>。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是一类水解酶,可以影响细胞外基质的结构和功能,使子宫螺旋小动脉的重铸过程受到影响,而子宫螺旋小动脉重铸受阻又与子痫前期的发生发展密切相关。近年来,有研究将 MMP-3 用于子痫前期的产前诊断中,但不同研究的结果有所不同,因此,关于血清 MMP-3 水平与早发型子痫前期及其妊娠结局间的关系有待进一步研究。胱抑素 C(cystatin C, Cys C)是人体内胱氨酸的代谢产物,可由机体内所有有核细胞产生,循环中的 Cys C 仅经肾小球滤过而被清除,在近曲小管被再次吸收并完全代谢,不返回血液;因此, Cys C 是一种反映肾小球滤过率的理想标志物。子痫前期可能会引起肾小球功能障碍,故可将 Cys C 用于评判早发型子痫前期患者肾功能变化情况。基于此,本研究旨在探讨血清 MMP-3 和 Cys C 水平与早发型子痫前期及其妊娠结局的关系,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2021 年 11 月至 2022 年 8 月蚌埠医学院第一附属医院产科收治的早发型子痫前期患者 31 例为早发型子痫前期组,其中妊娠结局良好组 13 例,妊娠结局不良组 18 例(不良妊娠结局包括新生儿 Apgar 评分 $\leq 7$ 分、胎儿宫内窘迫、胎儿生长受限、子痫发作、胎盘早剥等<sup>[5-7]</sup>)。病例纳入标准:(1)符合早发型子痫前期诊断标准<sup>[8]</sup>;(2)单胎妊娠;(3)孕晚期( $\geq 28$ 周);(4)患者家属签署知情同意书。排除标准:(1)宫内感染、胎膜早破等;(2)胎儿畸形或多胎妊娠;(3)心血管疾病、自身免疫性

疾病等;(4)各种良恶性肿瘤;(5)精神疾病者。早发型子痫前期组患者年龄 19~43( $30.55 \pm 5.37$ )岁,采血孕周 30~34( $32.48 \pm 1.10$ )周,孕次 1~7( $2.58 \pm 1.54$ )次,产次 1~4( $1.84 \pm 0.78$ )次;早发型子痫前期妊娠结局良好组患者年龄 19~38( $28.62 \pm 5.59$ )岁,采血孕周 30~34( $32.78 \pm 1.04$ )周,孕次 1~4( $2.08 \pm 1.12$ )次,产次 1~4( $1.77 \pm 0.93$ )次;早发型子痫前期妊娠结局不良组患者年龄 24~43( $31.94 \pm 4.88$ )岁,采血孕周 30~34( $32.27 \pm 1.11$ )周,孕次 1~7( $2.94 \pm 1.73$ )次,产次 1~3( $1.89 \pm 0.68$ )次。妊娠结局良好组与妊娠结局不良组早发型子痫前期患者的年龄、采血孕周、孕次、产次等一般资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。选择同时期于本院产科门诊产检的正常妊娠孕妇 44 例为正常妊娠组。正常妊娠组孕妇年龄 18~39( $30.11 \pm 4.62$ )岁,采血孕周 30~34( $32.34 \pm 1.24$ )周,孕次 1~6( $2.07 \pm 1.35$ )次,产次 1~3( $1.57 \pm 0.73$ )次。早发型子痫前期组与正常妊娠组受试者的年龄、孕周、孕次和产次等一般资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究由蚌埠医学院第一附属医院伦理委员会审核并批准(伦理编号:2023YJS066)。

### 1.2 血清 MMP-3 和 Cys C 水平测定

早发型子痫前期组和正常妊娠组孕妇均抽取肘静脉血 3~5 mL, 4℃、1 000 × g 离心 20 min 后分离上层血清;采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 MMP-3 和 Cys C 水平,试剂盒均购自武汉 Elabscience 公司,严格依据试剂盒说明书进行操作。

### 1.3 统计学处理

应用 SPSS 25.0 软件进行数据统计与分析。计量资料采用  $W$  检验法行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,2 组间比较采用  $t$  检验,不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表达。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)评估血清

MMP-3、Cys C 及二者联合对早发型子痫前期不良妊娠结局的预测价值,AUC <0.5 无价值,0.5≤AUC <0.7 价值较低,0.7≤AUC <0.9 价值中等,AUC ≥0.9 价值高;P <0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 早发型子痫前期组与正常妊娠组受试者血清 MMP-3 和 Cys C 水平比较

早发型子痫前期组患者血清 MMP-3 和 Cys C 水平均高于正常妊娠组,差异有统计学意义(P <0.05)。结果见表 1。

表 1 早发型子痫前期组与正常妊娠组受试者血清 MMP-3 和 Cys C 水平比较

Tab.1 Comparison of serum MMP-3 and Cys C levels of subjects between the early-onset preeclampsia group and normal pregnancy group (μg · L<sup>-1</sup>,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	MMP-3	Cys C
正常妊娠组	44	59.650 ± 23.204	492.070 ± 71.581
早发型子痫前期组	31	104.395 ± 32.382	673.947 ± 132.560
t		6.593	6.958
P		<0.05	<0.05

2.2 妊娠结局良好组与妊娠结局不良组患者血清 MMP-3 和 Cys C 水平比较

结局不良组患者血清 MMP-3 和 Cys C 水平均高于妊娠结局良好组,差异有统计学意义(P <0.05)。结果见表 2。

表 2 妊娠结局良好组与妊娠结局不良组患者血清 MMP-3 和 Cys C 水平比较

Tab.2 Comparison of serum MMP-3 and Cys C levels of patients between the good pregnancy outcome group and the poor pregnancy outcome group (μg · L<sup>-1</sup>,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	MMP-3	Cys C
妊娠结局良好组	13	82.115 ± 31.392	581.008 ± 98.267
妊娠结局不良组	18	120.486 ± 22.385	741.069 ± 113.214
t		3.769	4.196
P		<0.05	<0.05

2.3 血清 MMP-3、Cys C 及二者联合对早发型子痫前期不良妊娠结局患者的预测价值

ROC 曲线分析显示,血清 MMP-3 预测早发型子痫前期患者发生不良妊娠结局的 AUC、灵敏度、特异度和约登指数分别为 0.885、83.3%、84.6%、0.679,血清 Cys C 预测早发型子痫前期患者发生不良妊娠结局的 AUC、灵敏度、特异度和约登指数分别为 0.859、83.3%、76.9%、0.603,二者联合检测预测早发型子痫前期患者发生不良妊娠结局的 AUC、灵敏度、特异度、约登指数分别为 0.923、72.2%、100.0%、0.722。

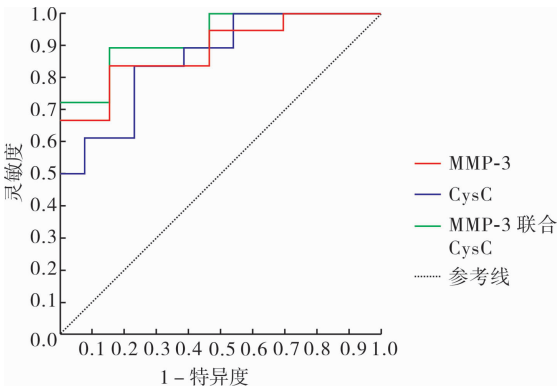


图 1 血清 MMP-3、Cys C 水平单独及二者联合预测早发型子痫前期患者发生不良结局的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of serum MMP-3,Cys C levels alone and combination index in predicting adverse pregnancy outcome in patients with early-onset preeclampsia

3 讨论

以妊娠 34 周为界,子痫前期可分为早发型子痫前期(发病时间 <34 周)和晚发型子痫前期(发病时间 ≥34 周)<sup>[9]</sup>,与晚发型子痫前期孕妇相比,早发型子痫前期孕妇在妊娠早中期更易发生高血压、蛋白尿,并且随妊娠进展,血压大幅增高,胎儿出现生长受限较多且围生期结局较差,且再次妊娠时较易复发。多年来,国内外众多学者从不同方面对早发型子痫前期的发病机制进行研究和探讨,但其确切病因和发病机制目前尚未完全了解<sup>[10-11]</sup>。研究表明,子痫前期是一种复杂的疾病,由多种因素、多种机制以及多个通路相互作用引起,包括:子宫螺旋小动脉重铸功能缺陷、炎症免疫性反应过分活跃、血管内皮细胞损伤、家族遗传因素、多种营养因素缺乏以及其他尚未被完全阐明的因素<sup>[12-14]</sup>。子痫前期发病机制“两阶段”理论<sup>[15]</sup>则是目前最为广泛认可的疾病发生机制。在子痫前期发病机制的第一阶段,由于子宫螺旋小动脉滋养细胞重铸功能受损<sup>[16]</sup>,胎盘血流呈低灌注,引起胎盘缺血缺氧,使患者血液中释放出多种胎盘因子;第二阶段,即出现临床症状之后,多种胎盘因子入侵患者的血液循环系统,激发系统性炎症反应,引起血管内皮损伤,进一步引发子痫前期多种不同的临床表现<sup>[17]</sup>。

细胞外基质作为细胞间的关键组成部分,组合在一起形成一个复杂的网络,具有多种功能,能够有效地抑制细胞的浸润性增殖,从而保护细胞免受损伤,并且具有重要的生物学功能,是细胞生长和发育的关键屏障<sup>[18]</sup>。研究表明,细胞外基质降解在子宫螺旋小动脉重铸过程中发挥着至关重要的作用,特别是在子宫螺旋小动脉重铸的后期,细胞外基质的

降解持续存在,而 MMPs 是这一过程的主要驱动力<sup>[19-20]</sup>。有研究表明,MMPs 与子痫前期的发生发展密切相关。MMP-3 是 MMPs 家族中的重要成员,可以降解细胞外基质中的多种蛋白成分,并可重塑细胞外基质,同时可完全激活多种 MMPs 前体,使 MMP-3 成为临床许多疾病病理过程研究的重要环节。近年来,有研究将 MMP-3 用于子痫前期患者的产前诊断中,但结果仍存在争议。有研究显示,MMP-3 基因多态性在子痫前期孕妇和健康孕妇血液中相似<sup>[21]</sup>,但也有研究认为早发型子痫前期患者血清中 MMP-3 水平显著升高<sup>[22]</sup>。本研究结果显示,早发型子痫前期组孕妇血清 MMP-3 水平高于正常妊娠组,并且妊娠结局不良组孕妇血清 MMP-3 水平明显高于妊娠结局良好组;表明,MMP-3 可能参与了早发型子痫前期的发生发展,并且对早发型子痫前期患者不良妊娠结局可能有一定的预测价值。

Cys C 也称半胱氨酸蛋白酶抑制剂,广泛存在于各种组织的有核细胞和体液中,是一种相对分子质量较小的碱性非糖化蛋白质,可经肾脏自由滤过,在近曲小管被重吸收并完全降解,被肾小管排出,且肾脏是清除血清 Cys C 的唯一器官,一般不受肝功能、肿瘤、炎症等因素的影响,饮食、情绪、性别、年龄等因素对其的影响也微乎其微,故其在血液中的水平相对稳定<sup>[23]</sup>。因此,近年来临床将 Cys C 作为肾功能早期评价指标<sup>[24]</sup>,具有较高的特异度和灵敏度。子痫前期的病理生理变化是全身小血管痉挛和血管内皮损伤,内皮功能障碍可能影响所有器官系统,但更常见的是引起全身性动脉高血压和肾小球功能障碍<sup>[25]</sup>。而妊娠期 Cys C 不能通过胎盘,胎儿体内的 Cys C 水平也不会影响母体外周血 Cys C 水平<sup>[26-27]</sup>。国内外均有相关研究报道显示,子痫前期的发生发展与血清 Cys C 水平升高密切相关<sup>[28-29]</sup>。本研究结果表明,早发型子痫前期组孕妇血清 Cys C 水平高于正常妊娠组,并且妊娠结局不良组患者血清 Cys C 水平高于妊娠结局良好组,提示血清 Cys C 参与早发型子痫前期的发生发展,并且对早发型子痫前期患者不良妊娠结局可能有一定的预测价值。

本研究 ROC 曲线显示,血清 MMP-3 单独预测早发型子痫前期不良妊娠结局的 AUC 为 0.885,约登指数为 0.679;血清 Cys C 单独预测早发型子痫前期不良妊娠结局的 AUC 为 0.859,约登指数为 0.603;二者联合预测的 AUC 为 0.923,约登指标为 0.722;这表明血清 MMP-3 和 Cys C 水平对早发型子痫前期不良妊娠结局均有预测价值,二者联合对早发型子痫前期患者不良妊娠结局具有较高的预测价值。

## 4 结论

早发型子痫前期患者的血清 MMP-3、Cys C 水平高于正常妊娠孕妇,且血清 MMP-3、Cys C 水平与早发型子痫前期患者的妊娠结局有关,二者联合对早发型子痫前期患者不良妊娠结局具有较好的预测价值。

## 参考文献:

- [1] PHIPPS E A, THADHANI R, BENZING T, et al. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(5): 275-289.
- [2] JENA M K, SHARMA N R, PETITT M, et al. Pathogenesis of preeclampsia and therapeutic approaches targeting the placenta[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(6): 953.
- [3] DIMITRIADIS E, ROLNIK D L, ZHOU W, et al. Pre-eclampsia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1): 8.
- [4] 王一男, 李笑天. 子痫前期临床表现异质性与发病机制的关联性[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(2): 138-141.  
WANG Y N, LI X T. The relationship between clinical heterogeneity and pathogenesis of preeclampsia[J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2022, 38(2): 138-141.
- [5] 卢锦芳, 朱惠娟, 何绮桃, 等. 围产期系统护理管理对早发型重度子痫前期患者子痫并发症及母婴结局的影响[J]. *黑龙江医药*, 2022, 35(5): 1225-1227.  
LU J F, ZHU H J, HE Q T, et al. Effects of perinatal system nursing management on eclampsia complications and maternal and infant outcomes in patients with early-onset severe preeclampsia[J]. *Heilongjiang Med J*, 2022, 35(5): 1225-1227.
- [6] DROGE L A, EIDMANN J, AIGNER A, et al. Relevance of maternal sodium level for preeclampsia-associated adverse pregnancy outcomes[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2021, 25: 110-115.
- [7] 张璋, 孙翠翠, 黎晓曦. 子痫前期患者血清妊娠相关血浆蛋白-A 和血管内皮生长因子水平与妊娠结局的关系[J]. *新乡医学院学报*, 2023, 40(2): 140-145.  
ZHANG Z, SUN C C, LI X X. Relationship between serum pregnancy associated plasma protein-A, vascular endothelial growth factor levels and pregnancy outcome in patients with preeclampsia[J]. *J Xinxiang Med Univ*, 2023, 40(2): 140-145.
- [8] 王红艳, 白桂芹. 子痫前期的分类[J]. *中华产科急救电子杂志*, 2021, 10(4): 197-200. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3259.2021.04.002  
WANG H Y, BAI G Q. Classification of preeclampsia[J]. *Chin J Obstet Emerg*, 2021, 10(4): 197-200. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3259.2021.04.002
- [9] ANEMAN I, PIENAAR D, SUVAKOV S, et al. Mechanisms of key innate immune cells in early- and late-onset preeclampsia[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1864.
- [10] 刘冬榕, 庄泽槟, 郭少燕, 等. 子痫前期的发病机制及中医药防治研究进展[J]. *广东药科大学学报*, 2022, 38(2): 131-137.  
LIU D R, ZHUANG Z P, GUO S Y, et al. Research progress on pathogenesis and prevention of preeclampsia with traditional Chinese medicine[J]. *J Guangdong Pharm Univ*, 2022, 38(2): 131-137.
- [11] 杨洁琼, 张丛, 狄文. 蜕膜化缺陷在子痫前期发病机制中的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2021, 48(5): 490-493.  
YANG J Q, ZHANG C, DI W. Research progress of decidualization defect in the pathogenesis of preeclampsia[J]. *J Int Obstet Gynecol*, 2021, 48(5): 490-493.
- [12] 陆明佳, 王成凤, 景燕, 等. miR-181a 调控 sirt1 对缺氧条件下大鼠脑微血管内皮细胞增殖和凋亡的影响[J]. *河北医药*, 2022, 44(9): 1285-1290.  
LU M J, WANG C F, JING Y, et al. Effects of miR-181a regulation of sirt1 on proliferation and apoptosis of cerebral microvascular endothelial cells in rats under hypoxia[J]. *Hebei Med J*, 2022, 44(9): 1285-1290.
- [13] 王丽, 赵朵朵. 硝苯地平 and 低分子肝素钙联合治疗对早发型重度子痫前期患者氧化应激、血压及母婴结局的影响[J]. *新乡医学院学报*, 2023, 40(3): 249-252.  
WANG L, ZHAO D D. Effect of nifedipine combined with low mo-

lecular weight heparin calcium on oxidative stress,blood pressure and maternal and infant outcome in patients with early-onset severe preeclampsia[J]. *J Xinxiang Med Univ*, 2023, 40 ( 3 ) : 249-252.

[ 14 ] PRIOR S,KIM A,YOSHIHARA T,*et al.* Mitochondrial respiratory function induces endogenous hypoxia[J]. *PLoS One*, 2014, 9 ( 2 ) : e88911.

[ 15 ] 雷玲,李力. 子痫前期发病机制研究进展[J]. 国外医学( 妇产科学分册), 2006, 33( 5 ) : 342-345.

LEI L, LI L. Research progress on pathogenesis of preeclampsia [ J ]. *Foreign Med Sci( Gynecol Obstetrics )*, 2006, 33( 5 ) : 342-345.

[ 16 ] 唐君,何斌,韩代文,等. 超声软指标联合血清  $\beta$ -hCG、uE3、AFP 检测在孕中期唐氏综合征产前筛查中的应用价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28( 7 ) : 826-829, 885.

TANG J, HE B, HAN D W, *et al.* Application value of ultrasound soft index combined with serum  $\beta$ -hCG, uE3 and AFP detection in prenatal screening of Down syndrome during the second trimester[J]. *Chin J Birth Health Heredity*, 2020, 28 ( 7 ) : 826-829, 885.

[ 17 ] 王海娇,王毅,何红美,等. Th1/Th2 促进早发性重度子痫前期胎盘滋养细胞焦亡[J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44 ( 3 ) : 246-252.

WANG H J, WANG Y, HE H M, *et al.* Th1/Th2 promotes pyroptosis of placental trophoblast in early onset severe preeclampsia [ J ]. *J Army Med Univ*, 2022, 44( 3 ) : 246-252.

[ 18 ] ACHILLEAS D, SKANDALIS S S, CHRYSOSYOMI K N K. Extracellular matrix structure [ J ]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 1 ( 97 ) : 4-27.

[ 19 ] WHITLEY G S J, CARTWRIGHT J E. Cellular and molecular regulation of spiral artery remodelling: lessons from the cardiovascular field[ J ]. *Placenta*, 2010, 31( 6 ) : 465-474.

[ 20 ] SMALL H Y, MORGAN H, BEATTIE E, *et al.* Abnormal uterine artery remodelling in the stroke prone spontaneously hypertensive rat[ J ]. *Placenta*, 2016, 37: 34-44.

[ 21 ] COOLMAN M, DE MAAT M, VAN HEERDE W L, *et al.* Matrix metalloproteinase-9 gene-1562C/T polymorphism mitigates preeclampsia[ J ]. *Placenta*, 2007, 28( 7 ) : 709-713.

[ 22 ] LASKOWSKA M. Altered maternal serum matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-3, MMP-9, and MMP-13 in severe early- and late-onset preeclampsia[ J ]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 6432426.

[ 23 ] 蒋玲祥,吴朝勇,夏桂玉. 重度子痫前期孕妇血清胱抑素 C 及补体 C1q 变化及临床意义[ J ]. *浙江临床医学*, 2018, 20( 3 ) : 478-480.

JIANG L X, WU C Y, XIA G Y. Changes of serum cystatin C and complement C1q in pregnant women with severe preeclampsia and its clinical significance[ J ]. *Zhejiang Clin Med J*, 2018, 20( 3 ) : 478-480.

[ 24 ] YALCIN S, ULAS T, EREN M A, *et al.* Relationship between oxidative stress parameters and cystatin C levels in patients with severe preeclampsia[ J ]. *Medicina*, 2013, 49( 3 ) : 19.

[ 25 ] RISCH M, PURDE M T, BAUMANN M, *et al.* High first-trimester maternal blood cystatin C levels despite normal serum creatinine predict pre-eclampsia in singleton pregnancies[ J ]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2017, 77( 8 ) : 634-643.

[ 26 ] 夏宏林,郝维敏,钟平,等. 血清胱抑素 C 对子痫前期早期肾损伤的诊断价值[ J ]. *现代妇产科进展*, 2016, 25( 8 ) : 614-616.

XIA H L, HAO W M, ZHONG P, *et al.* Diagnostic value of serum cystatin C in early renal injury of preeclampsia[ J ]. *Current Adv Obstetr Gynecol*, 2016, 25( 8 ) : 614-616.

[ 27 ] 黄菁,郑美玲,王玉珏,等. 尿肾损伤分子 1、血清胱抑素 C 和尿中性粒细胞明胶酶相关性脂质运载蛋白预测子痫前期发病和早期肾损伤的价值[ J ]. *中国医科大学学报*, 2016, 45 ( 5 ) : 460-463.

HUANG J, ZHENG M L, WANG Y J, *et al.* Urinary kidney injury molecule 1, serum cystatin C and urinary neutrophil gelatinase-associated lipid carrier protein in predicting the onset of preeclampsia and early kidney injury[ J ]. *J Chin Med Univ*, 2016, 45( 5 ) : 460-463.

[ 28 ] 常青,赵昆. 孕妇血清胎盘生长因子胱抑素 C 水平检测在诊断子痫前期的应用分析[ J ]. *山西医药杂志*, 2021, 50 ( 6 ) : 1019-1021.

CHANG Q, ZHAO K. Application of serum placental growth factor cystatin C in the diagnosis of preeclampsia in pregnant women [ J ]. *Shanxi Med J*, 2021, 50( 6 ) : 1019-1021.

[ 29 ] BELLOS I, FITROU G, DASKALAKIS G, *et al.* Serum cystatin-C as predictive factor of preeclampsia: a meta-analysis of 27 observational studies[ J ]. *Pregnancy Hypertens*, 2019, 16: 97-104.

( 本文编辑: 申 蓝 )

( 上接第 1120 页 )

[ 20 ] 梁枫,王明艳,许冬青. 斑蝥酸钠诱导人胃癌 BGC823 细胞凋亡的实验研究[ J ]. *南京中医药大学学报*, 2006, 22( 3 ) : 171-172.

LIANG F, WANG M Y, XU D Q. Experimental study on apoptosis of human gastric cancer BGC823 cells induced by sodium cantharidate[ J ]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2006, 22 ( 3 ) : 171-172.

[ 21 ] 刘德仁,朱美玲,张子久,等. 斑蝥酸钠注射液结合化疗治疗晚期食管癌疗效观察[ J ]. *中外医学研究*, 2016, 14( 31 ) : 133-135.

LIU D R, ZHU M L, ZHANG Z J, *et al.* Efficacy of sodium cantharidate injection combined with chemotherapy in the treatment of advanced esophageal cancer[ J ]. *Chin Foreign Med Res*, 2016, 14( 31 ) : 133-135.

[ 22 ] 蒋淑年,杨帆,马兆明. 斑蝥酸钠配合三维适形放疗治疗食管癌近期疗效观察[ J ]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2010, 31 ( 20 ) : 3258-3259.

JIANG S N, YANG F, MA Z M. Short-term efficacy of sodium cantharidate combined with three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of esophageal cancer[ J ]. *J Qiqihar Med Coll*, 2010, 31 ( 20 ) : 3258-3259.

[ 23 ] 贾金明,李中华. 斑蝥酸钠维生素 B6 联合静脉化疗治疗晚期食管癌疗效观察[ J ]. *医学信息*, 2013, 26( 21 ) : 188-189.

JIA J M, LI Z H. Efficacy of sodium cantharidate and vitamin B6 combined with intravenous chemotherapy in the treatment of advanced esophageal cancer[ J ]. *Med Inf*, 2013, 26( 21 ) : 188-189.

[ 24 ] 彭慧,陈丹,李东林,等. MiR-7-5p 靶向 KLF4 基因调控食管癌细胞的增殖和迁移能力[ J ]. *肿瘤*, 2021, 41 ( 4 ) : 238-247.

PENG H, CHEN D, LI D L, *et al.* MiR-7-5p targets KLF4 gene to regulate the proliferation and migration of esophageal cancer cells [ J ]. *Tumor*, 2021, 41 ( 4 ) : 238-247.

[ 25 ] 王璋,吴泉峰. 白藜芦醇调节 VEGF/Wnt/ $\beta$ -catenin 通路对食管癌细胞的抑制作用[ J ]. *解剖学研究*, 2018, 40 ( 2 ) : 108-110, 117.

WANG Z, WU Q F. Resveratrol regulates the inhibition of VEGF/ Wnt/ $\beta$ -catenin pathway on esophageal cancer cells[ J ]. *Anat Res*, 2018, 40( 2 ) : 108-110, 117.

( 本文编辑: 周二强 )