

基质金属蛋白酶在子痫前期中作用的研究进展

许晓红, 关红琼

海南医学院第二附属医院产科, 海南 海口 570226

【摘要】 子痫前期属于妊娠期高血压疾病的一种,是妊娠期特有的疾病,严重影响母婴结局,其发病机制尚未研究明确。研究表明,基质金属蛋白酶与子痫前期的发病机制有关,主要参与子痫前期的滋养细胞侵袭异常、内皮细胞功能障碍、血管生成失衡等过程。本文综述了基质金属蛋白酶在子痫前期中作用的研究现状,为进一步研究子痫前期的病因提供理论依据。

【关键词】 子痫前期;妊娠期高血压疾病;基质金属蛋白酶-2;基质金属蛋白酶-9;细胞外基质

【中图分类号】 R714.24⁺5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)22-2981-04

Advances in the role of matrix metalloproteinases in preeclampsia. XU Xiao-hong, GUAN Hong-qiong. Department of Obstetrics, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570226, Hainan, CHINA

【Abstract】 Preeclampsia is a kind of hypertensive disorders complicating pregnancy, which is a special disease in pregnancy and seriously affects maternal and infant outcomes. Its pathogenesis has not been clearly clarified. Studies have shown that matrix metalloproteinases are related to the pathogenesis of preeclampsia, and are mainly involved in the processes of abnormal trophoblast cell invasion, endothelial cell dysfunction, and imbalance of angiogenesis in preeclampsia. In this paper, the role of matrix metalloproteinase in preeclampsia was reviewed, which provided theoretical basis for further study on the etiology of preeclampsia.

【Key words】 Preeclampsia; Hypertensive disorders complicating pregnancy; Matrix metalloproteinase-2; Matrix metalloproteinase-9; Extracellular matrix

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders complicating pregnancy, HDP)是妊娠期特有的一组疾病,以高血压、蛋白尿和水肿为特征的妊娠特异性综合征^[1],并伴有全身脏器的损害,严重者可出现抽搐、昏迷、胎盘早剥,甚至死亡。研究表明,妊娠期高血压疾病在造成孕产妇死亡的疾病中仅次于产后出血,占孕产妇相关疾病的死亡总数为10%~16%^[2]。子痫前期(preeclampsia, PE)属于妊娠期高血压疾病中的一种类型,是孕产妇和围产儿发病和死亡的主要原因,该疾病严重影响母婴健康,发病率为6%~8%^[3]。因此,探寻其发病机制和如何有效的预测子痫前期是目前的研究热点及难点问题。子痫前期具体的发病机制尚未明确,研究表明,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)与PE的发生发展密切相关,然而MMPs在PE中的作用机制却少有文献报道。本文结合了国内外新近文献对MMPs与PE的滋养细胞侵袭异常、内皮细胞功能障碍、血管生成失衡的关系以及MMPs基因多态性与PE的关系进行综述。

1 MMPs的简介

MMPs是一类活性依赖于锌、钙的内源性蛋白水解酶,可降解细胞外基质的各种蛋白质组分,如胶原、明胶等。MMPs主要由内皮细胞、血管平滑肌、巨噬细胞和细胞滋养细胞等产生^[4]。目前已经发现的MMPs

有26种,根据其结构域和底物的不同可分为6种:第一种为胶原酶,主要包括基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、基质金属蛋白酶-8(MMP-8)等,其作用底物主要为I、II、III型纤维类胶原;第二类为明胶酶,包括基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9),其主要作用为降解基膜的IV型胶原;第三种为间质溶解素,主要包括MMP-3、MMP-10等,其作用底物主要为III、IV型胶原及明胶;第四种为膜型基质金属蛋白酶,主要包括MMP-14、MMP-15、MMP-16等,可降解I、II、III型胶原及纤维黏连蛋白;第五种为基质溶解素,包括基质溶解因子-1(MMP-7)和基质溶解因子-2(MMP-26),其主要降解IV型胶原;第六种为其他类型的MMPs,如MMP-19、MMP-20、MMP-22等^[5]。MMPs在正常生理情况下,在机体内表达量极低,而在胚胎形成、炎症、新生血管生成、肿瘤细胞的生长和转移等条件下表达水平显著升高,MMPs表达异常还参与子痫前期的发生过程^[6]。

2 MMPs与正常妊娠

正常妊娠时,胎盘的细胞滋养层细胞分化为绒毛滋养细胞和绒毛外滋养细胞。绒毛外滋养细胞浸润子宫内膜基质直至子宫肌层的内1/3处,并可进入子宫螺旋动脉逐渐替代血管壁平滑肌细胞、内皮细胞,建立有效的胎儿和母体血液循环。绒毛外滋养细胞

通讯作者:关红琼,主任医师,硕士,研究生导师,E-mail:guanhq@163.com

侵入母体主要过程为:滋养细胞黏附在细胞基质中,然后降解所要浸润的细胞外基质,最后滋养细胞在基质中移动。滋养层细胞的侵袭机制是复杂的,涉及细胞生长、黏附、分化和细胞外基质的降解,而 MMPs 能够降解细胞外基质是滋养细胞侵袭的限速步骤,在滋养细胞侵袭中起着关键作用^[7]。研究表明,MMP-2 和 MMP-9 是降解细胞外基质的主要水解酶,在整个孕期胎盘中均有表达,但主要在孕早期表达增加,孕中晚期逐渐下降,而孕早期主要是胎盘血管形成的时间,这可能说明 MMP-2 和 MMP-9 共同参与了胎盘的形成功能^[8]。在妊娠早期,基质金属蛋白酶为随后侵入胎盘着床的环境做准备,SRZYPCZAK 等^[9]研究发现,MMP-2 和 MMP-9mRNA 转录水平在 7~9 d 的胚胎蜕膜组织中显著升高,而且 MMP-2 和 MMP-9 在体外培养的胚胎中表达显著高于非妊娠组,这表明 MMP-2 和 MMP-9 可能和胚胎种植及妊娠相关。

3 MMPs 与 PE

3.1 MMPs 与 PE 滋养细胞侵袭异常的关系 MMP-2 和 MMP-9 是具有蛋白水解活性的内肽酶,对 IV 型胶原有特异性水解作用,它们在滋养细胞侵袭中起重要作用。近年研究表明,MMP-2 和 MMP-9 在早孕期间分泌较多,此时合体滋养细胞及细胞滋养细胞也具有较弱的侵蚀能力,而 MMP-2 和 MMP-9 在胎盘中活性降低主要引起滋养细胞迁移减少,从而导致 PE 的发生。RECK 蛋白是一种细胞表面糖基磷脂酰肌醇锚定糖蛋白,在合体滋养细胞的质膜上过度表达,此种蛋白被认为是 MMP-2 的抑制剂。GUTIÉRREZ 等^[10]研究发现 MMP-2 活性降低和 RECK 蛋白含量高有关,这可能引起细胞滋养细胞迁移和侵袭减少导致 PE 的发生。FU 等^[11]运用免疫组化、免疫印迹法和荧光定量聚合酶链反应检测 PE 胎盘,发现滋养细胞侵袭能力减弱与 MMP-2 和 MMP-9 的表达降低有关。WEI 等^[7]也做出了类似研究,研究显示 PE 胎盘组织中 MMP-2 和 MMP-9 的表达下降,这和胎盘滋养层浸润障碍有关。ZHONG 等^[12]研究显示,MMP-9 在 PE 胎盘组织中表达降低可抑制滋养细胞的侵袭。除了 MMP-2 和 MMP-9 在胎盘中表达活性降低影响滋养细胞侵袭异常外,MMP-1 主要在胎盘和蜕膜的细胞滋养细胞中和合体滋养细胞中表达,其表达降低也可引起滋养细胞浅层浸润,这和 PE 的发生也有关^[13]。

3.2 MMPs 与 PE 内皮细胞功能障碍的关系 血管内皮功能紊乱是 PE 发病的一种机制,早期阶段由于免疫、遗传等因素造成胎盘浅着床和血管功能不良,孕中晚期缺血缺氧的胎盘局部氧化应激反应,诱发内皮细胞损伤,从而释放大炎症因子,形成炎症级联效应和过度炎症的发生,引起子痫前期、子痫各种临床症状。子痫前期的临床特征可解释为机体对全身内皮功能障碍的临床反应。很多学者研究发现,MMP-2 在胎盘中的表达水平降低和 PE 的发生有关,

然而 MMP-2 在 PE 孕妇血清中的表达水平却不一致。庞谷怀^[14]研究发现,MMP-2 在 PE 孕妇的血清中较正常妊娠者含量升高,且随着疾病严重程度而不断增加,并且血管内皮的损伤程度也会随之加重。LASKOWSKA^[15]运用酶联免疫吸附法检测 PE 孕妇血清,发现 MMP-2 水平的升高可能是重度子痫前期缺血障碍和血管内皮功能障碍的反映,同时研究显示 PE 血清中 MMP-9 表达水平比正常妊娠者降低也和 PE 有关。患者血浆中 MMP-9 表达水平较正常妊娠者降低和 FENG 等^[16]研究结果一致。蒋韬等^[17]在 PE 胎盘研究中也得出同样的结论,研究得出 MMP-9 在 PE 胎盘组织中的表达量和子痫前期病情程度呈负相关,MMP-9 表达量降低会引起胎盘缺血缺氧功能障碍,致使血管内皮损伤出现 PE 一系列临床症状。脂联素(ADP)是一种脂肪细胞特异性分泌的激素样物质,具有保护血管内皮细胞、抗炎等作用。ADP 水平降低可引起血管内皮功能损伤,NO 合成减少,致使内皮细胞收缩,血管痉挛,从而引起妊娠期高血压疾病。据报道,血清 ADP 水平下降及胎盘 MMP-9 阳性表达率降低与妊娠期高血压疾病病情严重程度呈负相关^[18-19]。这些研究表明 MMP-9 无论在 PE 患者胎盘还是血清中的表达水平都降低。

3.3 MMPs 与 PE 血管生成失衡的关系 胎盘形成需要广泛的血管生成以建立一个合适的血管网,为胎儿提供氧气和营养。发育中的胎盘可产生各种促血管生成因子(如血管内皮生长因子和胎盘生长因子)和抗血管生成因子(如可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1 和可溶性内皮因子),这些因子之间的平衡对胎盘的正常发育很重要。血管内皮生长因子和胎盘生长因子可能以自分泌或旁分泌的方式发挥作用,促进血管生成,而血管内皮生长因子和胎盘生长因子降低可使一氧化氮产生减少,导致血管收缩增强,外周阻力增大,减少胎盘灌注从而引起 PE^[20]。胎盘中产生的抗血管生成因子过量表达可能导致血管内皮生成障碍而引起 PE^[21]。MMPs 参与血管生成所必需的基底膜重塑和细胞外基质组分的降解,MMP 介导的血管重构在子痫前期发病机制中起到一定的作用^[4]。MMP-2 和 MMP-9 在胎盘中表达增加可促进胎盘血管重构,维持血管生成,而根据研究表明 PE 血管生成失衡和胎盘 MMP-2 和 MMP-9 减少有关。WANG 等^[22]研究先兆子痫孕妇胎盘发现滋养层细胞 MMP-9 表达和活性降低,这和血管内皮生长因子减少有关。DIAS-JUNIOR 等^[23]报道胎盘生长因子水平降低和可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1 水平增加可降低妊娠大鼠胎盘和子宫的 MMP-2 和 MMP-9 活性,血管生成失衡以及 MMP-2、MMP-9 活性降低可导致胎盘和子宫内膜血管形成进一步减少,这和 PE 的发生有关。在另一研究中也发现,可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1 水平增加可诱导血管和胎盘的 MMP-2 和 MMP-9 表达减少,而胎盘生长因子

水平增加可逆转 PE 胎盘缺血和促进胎盘血管重构^[24]。蒋韬等^[17]研究也发现,胎盘组织中 MMP-9 和胎盘生长因子的表达降低可影响血管生成平衡,共同参与重度 PE 的发生和发展。子痫前期另一种重要介导因子是胎盘来源的可溶性内皮因子,在血管内皮细胞和合体滋养细胞的细胞膜上高表达。可溶性内皮因子是一种抗血管生成蛋白,可与抗血管因子协同作用,MMP14 表达升高可增加可溶性内皮因子的释放,使血管形成障碍,从而参与 PE 的发生发展^[25-26]。

3.4 MMPs 基因多态性与 PE 的关系 PE 的家族多发性提示该病可能存在遗传因素,MMPs 基因多态性与 PE 的关系仍然存在争议,显示出不一致的观点^[27]。遗传学研究已经将基质金属蛋白酶基因中的单核苷酸多态性与 PE 联系起来,但结果在不同人群中显示不尽相同。研究表明,MMP-9-1562 C/T 基因多态性可能在中国孕妇 PE 的发生发展中起重要作用,然而在巴西孕妇 PE 中却有不同结果,MMP-9-1562 C/T 多态性与 PE 无关^[28-29]。此外,WANG 等^[30]对 MMPs 基因多态性与 PE 的关系进行 Meta 分析,结果表明 MMP-9-1562C/T 多态性与 PE 发生风险无关。另有研究者也针对 PE 与 MMP-9-1562 C/T 多态性进行 Meta 分析,结果也发现两者之间并无关联^[31]。据报道,MMP-2 基因位于 16 号染色体上,MMP-2 C-735 T 多态性可能与 PE 发生风险有关^[32]。虽然目前的研究结果尚有争议,因子痫前期的遗传易感性,一些基因和环境因素的相互作用可能引起 PE 的发生。

4 展望

综上所述,MMPs 在正常妊娠中发挥重要的作用,其在孕妇血清或胎盘中表达异常以及基因多态性可能导致 PE 的发生。但 MMPs 与 PE 的发病关系尚未完全阐明。如今,MMPs 与 PE 的关系研究仍然很少,需要进一步深入了解。这有助于完善 PE 的病因、发病机制及预测,并可能成为寻找 PE 治疗的新方案。

参考文献

- [1] LIU YY, WANG LQ, SHI HJ. The biological function of ELABELA and APJ signaling in the cardiovascular system and pre-eclampsia [J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(7): 928-934.
- [2] 马姣荣, 刘成云. 妊娠相关血浆蛋白-A、超敏 C 反应蛋白与妊娠期高血压疾病的关系[J]. *海南医学*, 2019, 30(15): 1959-1961.
- [3] XU XH, JIA YH, ZHOU XY, et al. Downregulation of lysyl oxidase and lysyl oxidase-like protein 2 suppressed the migration and invasion of trophoblasts by activating the TGF- β /collagen pathway in pre-eclampsia [J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2019, 51(2): 20.
- [4] WANG X, KHALIL RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease [J]. *Adv Pharmacol*, 2018, 81: 241-330.
- [5] FANJUL-FERNANDEZ M, FOLGUERAS AR, CABRERA S, et al. Matrix metalloproteinases: evolution, gene regulation and functional analysis in mouse models [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1803(1): 3-19.
- [6] 刘明明, 李爱玲, 修瑞娟. 基质金属蛋白酶的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(10): 1914-1920.
- [7] WEI J, FU Y, MAO X, et al. Decreased Filamin b expression regulates trophoblastic cells invasion through ERK/MMP-9 pathway in pre-eclampsia [J]. *Ginekol Pol*, 2019, 90(1): 39-45.
- [8] NIU R, OKAMOTO T, IWASE K, et al. Quantitative analysis of MMP-2 and -9, and their tissue inhibitor-1, -2 in human placenta throughout gestation [J]. *Life Sci*, 2000, 66(12): 1127-1137.
- [9] SKRZYPCZAK J, WIRSTLEIN P, MIKOLAJCZYK M. Could the defects in the endometrial extracellular matrix during the implantation be a cause for impaired fertility? [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2007, 57(1): 40-48.
- [10] GUTIÉRREZ J, AEDO A, MORA J, et al. Preeclampsia associates with RECK-dependent decrease in human trophoblasts migration and invasion [J]. *Placenta*, 2017, 59: 19-29.
- [11] FU Y, WEI J, DAI X, et al. Increased NDRG1 expression attenuates trophoblast invasion through ERK/MMP-9 pathway in preeclampsia [J]. *Placenta*, 2017, 51: 76-81.
- [12] ZHONG T, CHEN J, LING Y, et al. Down-regulation of neuropathy target esterase in preeclampsia placenta inhibits human trophoblast cell invasion via modulating MMP-9 Levels [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(3): 1013-1022.
- [13] DENG CL, LING ST, LIU XQ, et al. Decreased expression of matrix metalloproteinase-1 in the maternal umbilical serum, trophoblasts and decidua leads to preeclampsia [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(3): 992-998.
- [14] 庞谷怀. 基质金属蛋白酶-2 在妊娠期高血压疾病中表达及意义[J]. *现代医院*, 2013, 13(7): 44-45.
- [15] 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.
- [16] FENG H, WANG L, ZHANG M, et al. Ratio of matrix metalloproteinase-2 to -9 is a more accurate predictive biomarker in women with suspected pre-eclampsia [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2): pii: BSR20160508.
- [17] 蒋韬, 潘建海. APN、MMP-9、PLGF 的表达水平与重度子痫前期发病的关系研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(5): 546-549.
- [18] 段红艳, 马立荣, 贾楠, 等. 妊娠高血压患者血清中脂联素水平与血压、尿蛋白的相关性[J]. *海南医学*, 2019, 30(13): 1738-1740.
- [19] 张永梅, 王睿. 不同病情程度妊娠期高血压疾病患者血清 APN、胎盘 MMP-9 水平变化及临床意义探讨[J]. *实验与检验医学*, 2019, 37(2): 304-306.
- [20] OSOL G, KO NL, MANDALA M, et al. Altered endothelial nitric oxide signaling as a paradigm for maternal vascular maladaptation in preeclampsia [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19(10): 82.
- [21] MCGINNIS R, STEINTHORSDOTTIR V, WILLIAMS NO, et al. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia [J]. *Nat Genet*, 2017, 49(8): 1255-1260.
- [22] WANG CY, TSAI PY, CHEN TY, et al. Elevated miR-200a and miR-141 inhibit endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in preeclampsia [J]. *J Physiol*, 2019, 597(12): 3069-3083.
- [23] DIAS-JUNIOR CA, CHEN J, CUI N, et al. Angiogenic imbalance and diminished matrix metalloproteinase-2 and -9 underlie regional decreases in uteroplacental vascularization and fetoplacental growth in hypertensive pregnancy [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 146: 101-116.
- [24] REN Z, CUI N, ZHU M, et al. Placental growth factor reverses decreased vascular and uteroplacental MMP-2 and MMP-9 and increased MMP-1 and MMP-7 and collagen types I and IV in hypertensive pregnancy [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(1): H33-H47.

3D 打印用于胸壁重建的最新研究进展

成欣^{1,2}, 金健²

1. 遵义医科大学, 贵州 遵义 653000;

2. 成都大学附属医院, 四川 成都 610036

【摘要】 3D 打印技术广泛应用于医学领域, 其重要作用表现在辅助诊断、手术设计、手术排练、假体植入、术前沟通及临床教学。随着技术的进步和实践的增多, 3D 打印在胸外科的应用正在快速发展, 发挥着日益重要的作用。胸壁重建是一项普遍开展的胸外科手术, 传统的胸壁重建手术使用钛合金等稳定成熟的修补材料。近年来, 随着 3D 打印技术的改进和新材料技术的发展, 胸壁重建出现了全新的发展趋势。本文就 3D 打印用于胸外科手术胸壁重建的最新进展进行综述。

【关键词】 3D 打印; 胸外科手术; 胸壁重建; 钛合金材料; 聚醚醚酮; 研究进展

【中图分类号】 R655 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)22-2984-04

Latest research progress in 3D printing for chest wall reconstruction. CHENG Xin^{1,2}, JIN Jian². 1. Zunyi Medical University, Zunyi 653000, Guizhou, CHINA; 2. Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu 610036, Sichuan, CHINA

【Abstract】 3D printing technology is widely used in the medical field, and its important functions are in auxiliary diagnosis, surgical design, surgical rehearsal, prosthesis implantation, preoperative communication and clinical teaching. With the advancement of technology and the increase of practice, the application of 3D printing in thoracic surgery is developing rapidly and playing an increasingly important role. Thoracic wall reconstruction is a common thoracic surgery. Traditional chest wall reconstruction surgery uses stable and mature repair materials such as titanium alloy. In recent years, with the improvement of 3D printing technology and the development of new material technology, the chest wall reconstruction has witnessed a new development trend. This article reviews the recent advances in 3D printing for chest wall reconstruction in thoracic surgery.

【Key words】 3D printing; Thoracic surgery; Chest wall reconstruction; Titanium alloy material; Polyetheretherketone; Research progress

3D 打印技术广泛应用于医学领域, 其重要作用表现在辅助诊断、手术设计、手术排练、假体植入、术前沟通及临床教学。随着技术的进步和实践的增多, 3D 打印在胸外科的应用正在快速发展, 发挥着日益重要

的作用^[1]。胸壁重建是一项普遍开展的胸外科手术, 是指对于因肿瘤侵犯或暴力损伤, 胸壁结构和功能的完整性受到破坏, 导致胸壁缺损, 为改变患者的病理生理学异常状态, 通过手术恢复正常胸壁的功能和外

通讯作者: 金健, 主任医师, 教授, 研究生导师, E-mail: 577266594@qq.com

- [25] GALLARDO-VARA E, BLANCO FJ, ROQUÉ M, et al. Transcription factor KLF6 upregulates expression of metalloprotease MMP14 and subsequent release of soluble endoglin during vascular injury [J]. *Angiogenesis*, 2016, 19(2): 155-171.
- [26] LI H, YAO J, CHANG X, et al. LIFR increases the release of soluble endoglin via the upregulation of MMP14 expression in preeclampsia [J]. *Reproduction*, 2018, 155(3): 297-306.
- [27] ESPINO Y, SOSA S, 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). pii: E1448.
- [28] LEONARDO DP, ALBUQUERQUE DMI, LANARO C, et al. Association of nitric oxide synthase and matrix metalloprotease single nucleotide polymorphisms with preeclampsia and its complications [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136693.
- [29] SUN C, ZHANG Q, HU B, et al. Investigation of the association between matrix metalloproteinase-9 genetic polymorphisms and development of pre-eclampsia in Chinese pregnant women [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(3). doi: 10.4238/gmr.15038355.
- [30] WANG CM, ZHANG SL. Non-association of MMP-9 -1562C/T polymorphism with preeclampsia risk: evidence from a meta-analysis [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2015, 42(6): 730-735.
- [31] BARIŠIĆ A, DEVIĆ PAVLIĆ S, OSTOJIĆ S, et al. Matrix metalloproteinase and tissue inhibitors of metalloproteinases gene polymorphisms in disorders that influence fertility and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gene*, 2018, 647: 48-60.
- [32] RAHIMI Z, LOTFI S, AHMADI A, et al. Matrix metalloproteinase-2 C-735T and its interaction with matrix metalloproteinase-7 A-181G polymorphism are associated with the risk of preeclampsia: influence on total antioxidant capacity and blood pressure [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2018, 38(3): 327-332.

(收稿日期: 2019-08-18)