

# 外周血 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT 及 miR-200 对胎膜早破并发绒毛膜羊膜炎的预测价值

曹杨丽, 韩燕媚, 罗 蓉, 王慧静, 李雪霞, 杨和风

(海口市妇幼保健院产科, 海南 海口 570203)

**[摘要]**目的 分析外周血基质金属蛋白酶-9(MMP-9)/基质金属蛋白酶抑制因子-1(TIM-1)、氧化型  $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶(ox-AAT)及微小核糖核酸-200(miR-200)对胎膜早破(PROM)并发绒毛膜羊膜炎(CAM)的预测价值。方法 选取 2021 年 5 月至 2024 年 5 月海口市妇幼保健院收治的 506 例 PROM 患者为研究对象,根据 PROM 患者是否并发 CAM 分为 CAM 组( $n=124$ )和对照组( $n=382$ ),CAM 组根据 CAM 分期分为 I 期组( $n=59$ )和 II~III 期组( $n=65$ )。比较 CAM 组和对照组、I 期组和 II~III 期组外周血 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 水平,比较 CAM 组和对照组临床资料;Spearman 法分析 PROM 患者外周血 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 水平与 CAM 分期的相关性;多因素 Logistic 回归分析影响 PROM 患者并发 CAM 的因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 对 PROM 患者并发 CAM 的预测价值。结果 CAM 组外周血 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 水平高于对照组( $t$  值分别为 14.443、11.189、12.362,  $P<0.001$ )。II~III 期组 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 水平高于 I 期组( $t$  值分别为 10.489、9.492、5.424,  $P<0.001$ )。Spearman 相关性分析显示,MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 与 CAM 分期呈正相关( $r$  值分别为 0.689、0.657、0.426,  $P<0.001$ )。Logistic 回归结果显示,下生殖道感染、白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、中性粒细胞(NE)、降钙素原(PCT)、MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 是 PROM 患者并发 CAM 的影响因素( $OR$  介于 2.375 到 4.125 之间,  $P<0.05$ )。MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 联合检测预测 PROM 患者并发 CAM 的曲线下面积(AUC)为 0.947(95%CI:0.925~0.968)、灵敏度 91.1%、特异度为 87.7%,优于 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 单独检测( $Z$  值分别为 2.234、2.561、2.418,  $P<0.05$ )。结论 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 在 PROM 患者并发 CAM 中具有良好的预测价值。

**[关键词]**胎膜早破;绒毛膜羊膜炎;基质金属蛋白酶-9;基质金属蛋白酶抑制因子-1;氧化型  $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶;微小核糖核酸-200

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.07.003

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)07-0019-07

## Predictive value of MMP-9/TIMP-1, ox-AAT and miR-200 in peripheral blood for premature rupture of membranes complicated by chorioamnionitis

CAO Yangli, HAN Yanmei, LUO Rong, WANG Huijing, LI Xuexia, YANG Hefeng

(Department of Obstetrics, Haikou Maternal and Child Health Hospital, Hainan Haikou 570203, China)

**[Abstract]**Objective To analyze the predictive value of peripheral blood matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) /tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1), oxidized  $\alpha$ 1-antitrypsin (ox-AAT) and microribonucleic acid-200 (miR-200) in premature rupture of membranes (PROM) complicated by chorioamnionitis (CAM). **Methods** A total of 506 PROM patients admitted to Haikou Maternal and Child Health Hospital from May 2021 to May 2024 were selected as the study subjects, and the PROM patients were divided into CAM group ( $n=124$ ) and control group ( $n=382$ ) according to whether they had CAM concurrent with CAM, and the CAM group was divided into stage I group ( $n=59$ ) and stage II-III group ( $n=65$ ) according to CAM stage. The levels of MMP-9/TIMP-1, ox-AAT, and miR-200 in peripheral blood of CAM group and control group, stage I group and stage II-III group were compared, and the clinical data of CAM group and control group were compared. The Spearman method was used to analyze the correlation between the levels of MMP-9/TIMP-1, ox-AAT, miR-200 and CAM stage in the peripheral blood of PROM patients. Multivariate logistic regression analysis was performed to analyze the factors affecting the concurrent CAM of PROM patients. The

[收稿日期]2025-01-17

[基金项目]海南省自然科学基金面上项目(821MS0847)

[作者简介]曹杨丽(1991—),女,主治医师,主要从事妊娠期高血压疾病相关研究。

[通讯作者]韩燕媚,副主任医师。

receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of MMP-9/TIMP-1, ox-AAT, and miR-200 on the concurrent CAM of PROM patients. **Results** The levels of MMP-9/TIMP-1, ox-AAT, and miR-200 in the CAM group were higher than those in the control group ( $t$ -values were 14.443, 11.189, and 12.362, respectively,  $P < 0.001$ ). The levels of MMP-9/TIMP-1, ox-AAT, and miR-200 in stage II-III group were higher than those in stage I group ( $t$ -values were 10.489, 9.492, and 5.424, respectively,  $P < 0.001$ ). *Spearman* correlation analysis showed that MMP-9/TIMP-1, ox-AAT, and miR-200 were positively correlated with CAM stage ( $r$  values were 0.689, 0.657, 0.426,  $P < 0.001$ , respectively). Logistic regression results showed that lower genital tract infection, white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP), neutrophils (NE), procalcitonin (PCT), MMP-9/TIMP-1, ox-AAT, and miR-200 were the influencing factors of CAM in patients with PROM (OR ranged from 2.375 to 4.125,  $P < 0.05$ ). The area under the curve (AUC) of MMP-9/TIMP-1, ox-AAT, and miR-200 in predicting the concurrent CAM of patients with PROM was 0.947 (95% CI: 0.925-0.968), the sensitivity was 91.1%, and the specificity was 87.7%, which was better than that of MMP-9/TIMP-1, ox-AAT, and miR-200 alone ( $Z$ -values were 2.234, 2.561, 2.418,  $P < 0.05$ , respectively). **Conclusion** MMP-9/TIMP-1, ox-AAT, and miR-200 have good predictive value in the concurrent CAM of PROM patients.

**[Key words]** premature rupture of membranes; chorioamnionitis; matrix metalloproteinase-9; tissue inhibitor of metalloproteinases-1; oxidized  $\alpha$ 1-antitrypsin; microRNA-200

胎膜早破 (premature rupture of membranes, PROM) 是指孕妇在临产前胎膜发生的自然破裂, 是妊娠期的常见并发症<sup>[1]</sup>。PROM 的发生容易导致母体羊水流出, 子宫腔内环境改变, 不仅增加孕妇早产的风险, 还可能增加脐带脱垂、产褥感染、羊膜腔感染等一系列严重并发症的发生率, 从而引起胎儿死亡, 危害母婴健康<sup>[2]</sup>。绒毛膜羊膜炎 (chorioamnionitis, CAM) 是 PROM 发生后, 胎儿失去胎膜保护, 子宫腔与外界联通, 病原微生物入侵子宫腔所引发的炎症, 是 PROM 的常见并发症之一<sup>[3-4]</sup>。CAM 容易引起孕妇腹部疼痛、体温升高, 还可导致胎儿发生颅内感染、败血症等, 进一步加重母婴不良结局, 且部分孕妇早期临床特征不明显, 容易错失最佳治疗时间<sup>[5]</sup>。因此, 早期预测 PROM 并发 CAM 的发生对于改善母婴预后具有重要意义。基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 属于基质金属蛋白酶家族, 能够维持细胞外基质重塑与降解间的平衡<sup>[6]</sup>。基质金属蛋白酶抑制因子-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1) 是 MMP-9 的内源性抑制剂, 具有调节 MMP-9 活性维持胎膜完整性的作用<sup>[7]</sup>。氧化型  $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶 (oxidized  $\alpha$ 1-antitrypsin, ox-AAT) 是 AAT 氧化后的无活性代谢产物, 具有调节体内炎症反应的作用<sup>[8]</sup>。研究表明, 微小核糖核酸在机体感染中发挥重要作用, 可以调节机体的生命活动, 影响机体对疾病的易感性, 微小核糖核酸-200 (microRNA-200, miR-200) 作为微小

核糖核酸家族的一员, 与多种妊娠相关感染性疾病有关已经得到证实<sup>[9-10]</sup>。基于此, 本研究通过分析 PROM 患者并发 CAM 的 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 表达情况, 为 PROM 患者并发 CAM 诊疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

PROM 并发 CAM 的发生率约为 25.0%<sup>[11]</sup>, 根据样本量计算公式  $n = Z_{\alpha/2}^2 P(1-P)/\delta^2$ , 采用双侧检验, 期望误差在 25.0% 的 1/6 内, 当  $\alpha = 0.05$ ,  $Z_{0.05/2} = 1.96$ ,  $P = 0.25$ ,  $\delta = 0.25/6 = 0.04$ ,  $n = 1.96^2 \times 0.25 \times 0.75 / 0.04^2 = 450.19$ , 考虑 10% 失访率, 经计算  $n = 450.19 / (1 - 0.10) = 500.21$ , 至少应纳入 500 例患者。

选取 2021 年 5 月至 2024 年 5 月海口市妇幼保健院收治的 506 例 PROM 患者为研究对象, 根据是否并发 CAM 分为 CAM 组 ( $n = 124$ ) 和对照组 ( $n = 382$ ), CAM 组根据 CAM 分期分为 I 期组 ( $n = 59$ ) 和 II ~ III 期组 ( $n = 65$ )。纳入标准: ①符合《胎膜早破的诊断与处理指南 (2015)》<sup>[11]</sup> 中 PROM 与 CAM 的诊断标准; ②年龄  $> 22$  岁; ③单胎妊娠, 胎盘、骨盆正常; ④近期无外界创伤史。排除标准: ①合并免疫系统缺陷、凝血功能障碍; ②合并肝肾等重要器官器质性损伤; ③合并心血管疾病、精神疾病; ④合并甲状腺疾病; ⑤合并沟通能力障碍、恶性肿瘤。本研究经海口市妇幼保健院伦理委员会审批通过, 患者及家属对本研究均已知情, 并签署知情同意书。

1.2 临床资料收集

根据海口市妇幼保健院电子病历收集 CAM 组和对照组患者年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、孕周、产次、宫颈手术史、剖腹产史、人流史、合并妊娠期高血压、合并妊娠期糖尿病、下生殖道感染、羊水过少、白细胞计数(white blood cell, WBC)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、中性粒细胞(neutrophil, NE)、降钙素原(procalcitonin, PCT)等临床资料。

1.3 实验室检测

于 PROM 患者入院 24h 内采集空腹静脉血 6mL, 分为 2 等份, 其中 3mL 静置 30min, 以 3 000r/min 转速离心 10min(离心半径 10cm), 取上清液冷冻保存待检, 通过酶联免疫吸附法检测血清 MMP-9、TIMP-1、ox-AAT 水平(试剂盒:武汉赛洛菲生物科技有限公司), 所有操作均参考说明书严格进行。剩余 3mL 静脉血采用 Trizol 试剂盒(赛默飞世尔科技公司)提取总 RNA, 反转录为 cDNA, 通过实时荧光聚合酶链式反应检测 miR-200 表达量, 反应体系为 20mL, 反应条件:90℃ 10min, 95℃ 5min, 95℃ 30s, 60℃ 80s, 40 次循环。以 U6 为内参, 根据  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 miR-200 相对比表达量, 其中 U6 的引物序列上游为 5'-CTCGCTTCGGCAGCACACA-3', 下游为 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3', miR-200 的引物序列上游为 5'-AGCTGAGCGGTGATGCGTG-

3', 下游为 5'-CGTTAGACGTAGGGATGAA-3'。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件对本研究数据进行统计分析。计量资料使用 Shapiro-Wilk 检验评估正态性, 偏态分布的计量资料采用  $[M(P_{25}, P_{75})]$  表示, 并进行 Mann-Whitney 检验; 正态分布的计量资料采用  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 使用 Levene 检验评估方差齐性, 符合方差齐性的计量资料执行独立样本  $t$  检验, 方差不齐的计量资料执行独立样本校正  $t$  检验。计数资料采用例数( $n$ )和百分比( $\%$ )表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验。Spearman 法分析 PROM 患者外周血 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 水平与 CAM 分期的相关性。多因素 Logistic 回归分析影响 PROM 患者并发 CAM 的因素。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 对 PROM 患者并发 CAM 的预测价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CAM 组和对照组 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 水平比较

CAM 组 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 水平高于对照组( $t$  值分别为 14.443、11.189、12.362,  $P < 0.001$ ), 见表 1。

表 1 CAM 组和对照组 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of MMP-9/TIMP-1, ox-AAT and miR-200 levels between CAM group and control group ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | n   | MMP-9/TIMP-1 | ox-AAT(ng/L) | miR-200   |
|-------|-----|--------------|--------------|-----------|
| CAM 组 | 124 | 4.27±0.58    | 2.16±0.42    | 0.86±0.27 |
| 对照组   | 382 | 3.46±0.53    | 1.63±0.47    | 0.58±0.20 |
| $t$   |     | 14.443       | 11.189       | 12.362    |
| $P$   |     | <0.001       | <0.001       | <0.001    |

2.2 CAM 组和对照组临床资料比较

两组患者年龄、BMI 及孕周、产次、宫颈手术史、剖腹产史、人流史、合并妊娠期高血压、合并妊娠期糖尿病、羊水过少比例比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), CAM 组下生殖道感染比例及 WBC、CRP、NE、PCT 水平高于对照组( $t/\chi^2$  介于 6.938 到

27.703 之间,  $P < 0.05$ ), 见表 2。

2.3 I 期组和 II~III 期组 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 水平比较

II~III 期组 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 水平高于 I 期组( $t$  值分别为 10.489、9.492、5.424,  $P < 0.001$ ), 见表 3。

表 2 CAM 组和对照组临床资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

Table 2 Comparison of clinical data between CAM group and control group  $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

| 项目                      | CAM 组(n=124) | 对照组(n=382) | $t/\chi^2$ | $P$    |
|-------------------------|--------------|------------|------------|--------|
| 年龄(岁)                   | 33.17±3.25   | 32.78±3.29 | 1.150      | 0.251  |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 22.92±1.66   | 23.15±1.28 | 1.610      | 0.108  |
| 孕周                      |              |            | 0.917      | 0.338  |
| ≥38 周                   | 38(30.65)    | 135(35.34) |            |        |
| <38 周                   | 86(69.35)    | 247(64.66) |            |        |
| 产次                      |              |            | 0.456      | 0.500  |
| 初产                      | 48(38.71)    | 161(42.15) |            |        |
| 经产                      | 76(61.29)    | 221(57.85) |            |        |
| 宫颈手术史                   | 12(9.68)     | 23(6.02)   | 1.944      | 0.163  |
| 剖腹产史                    | 14(11.29)    | 49(12.83)  | 0.203      | 0.652  |
| 人流史                     | 11(8.87)     | 38(9.95)   | 0.142      | 0.706  |
| 合并妊娠期高血压                | 18(14.52)    | 42(10.99)  | 1.111      | 0.292  |
| 合并妊娠期糖尿病                | 4(3.23)      | 15(3.93)   | 0.007      | 0.932  |
| 羊水过少                    | 49(39.52)    | 129(33.77) | 1.356      | 0.244  |
| 下生殖道感染                  | 51(41.13)    | 89(23.30)  | 14.872     | <0.001 |
| WBC( $\times 10^9/L$ )  | 11.23±1.05   | 10.17±1.18 | 8.921      | <0.001 |
| CRP( $\mu g/L$ )        | 8.65±1.27    | 5.10±1.23  | 27.703     | <0.001 |
| NE( $\times 10^9/L$ )   | 9.46±1.54    | 7.51±1.48  | 12.621     | <0.001 |
| PCT( $\mu g/L$ )        | 0.13±0.02    | 0.11±0.03  | 6.938      | <0.001 |

表 3 I 期组和 II ~ III 期组 MMP-9/TIMP-1、  
ox-AAT、miR-200 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 3 Comparison of MMP-9/TIMP-1, ox-AAT  
and miR-200 levels between stage I group  
and stage II to III group  $(\bar{x} \pm s)$

| 组别          | n  | MMP-9/TIMP-1 | ox-AAT(ng/L) | miR-200   |
|-------------|----|--------------|--------------|-----------|
| I 期组        | 59 | 3.82±0.45    | 1.86±0.33    | 0.74±0.21 |
| II ~ III 期组 | 65 | 4.63±0.41    | 2.46±0.37    | 0.95±0.22 |
| $t$         |    | 10.489       | 9.492        | 5.424     |
| $P$         |    | <0.001       | <0.001       | <0.001    |

## 2.4 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 与 CAM 分期的相关性分析

*Spearman* 相关性分析显示, MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 与 CAM 分期呈正相关( $r$  值分别为 0.689、0.657、0.426,  $P<0.001$ ), 见表 4。

## 2.5 影响 PROM 患者并发 CAM 的多因素分析

以发生 CAM 为因变量, 以下生殖道感染、WBC、CRP、NE、PCT、MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 为自变量进行 Logistic 回归分析, 结果显示, 下生殖道感染、WBC、CRP、NE、PCT、MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 是 PROM 患者并发 CAM 的影响因素(OR 介于 2.375 到 4.125 之间,

$P<0.05$ ), 见表 5、表 6。

表 4 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 与  
CAM 分期的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of MMP-9/TIMP-1,  
ox-AAT, miR-200 and CAM staging

| 指标           | CAM 分期 |        |
|--------------|--------|--------|
|              | $r$    | $P$    |
| MMP-9/TIMP-1 | 0.689  | <0.001 |
| ox-AAT       | 0.657  | <0.001 |
| miR-200      | 0.426  | <0.001 |

表 5 影响 PROM 患者并发 CAM 的多因素分析赋值表

Table 5 Assignment table of multi-factor analysis  
affecting CAM in PROM patients

| 变量           | 赋值       |
|--------------|----------|
| CAM          | 是=1, 否=0 |
| 下生殖道感染       | 是=1, 否=0 |
| WBC          | 连续变量     |
| CRP          | 连续变量     |
| NE           | 连续变量     |
| PCT          | 连续变量     |
| MMP-9/TIMP-1 | 连续变量     |
| ox-AAT       | 连续变量     |
| miR-200      | 连续变量     |

表 6 影响 PROM 患者并发 CAM 的多因素分析

Table 6 Analysis of multiple factors affecting CAM in PROM patients

| 因素           | $\beta$ | S.E.  | wald $\chi^2$ | OR    | 95%CI       | P      |
|--------------|---------|-------|---------------|-------|-------------|--------|
| 下生殖道感染       | 1.156   | 0.462 | 6.261         | 3.177 | 1.285~7.858 | 0.012  |
| WBC          | 0.972   | 0.413 | 5.539         | 2.643 | 1.176~5.939 | 0.018  |
| CRP          | 1.417   | 0.389 | 13.269        | 4.125 | 1.924~8.841 | <0.001 |
| NE           | 1.238   | 0.335 | 13.657        | 3.449 | 1.789~6.650 | <0.001 |
| PCT          | 0.865   | 0.351 | 6.073         | 2.375 | 1.194~4.725 | 0.014  |
| MMP-9/TIMP-1 | 1.172   | 0.458 | 6.548         | 3.228 | 1.316~7.922 | 0.010  |
| ox-AAT       | 0.913   | 0.397 | 5.289         | 2.492 | 1.144~5.256 | 0.021  |
| miR-200      | 1.241   | 0.378 | 10.779        | 3.459 | 1.649~7.256 | 0.001  |

2.6 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 对 PROM 患者并发 CAM 的预测价值

ROC 曲线显示，MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 以及三者联合检测的曲线下面积(area under the curve,AUC)分别为 0.854(95%CI:0.815~0.893)、0.788(95%CI:0.745~0.832)、0.792(95%CI:0.745~0.840)以及 0.947(95%CI:0.925~0.968),且三者联合检测的 AUC 较 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT 和 miR-200 单一检测的更高(Z 值分别为 2.234、2.561、2.418, $P<0.05$ ),见表 7、图 1。

表 7 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 对 PROM 患者并发 CAM 的预测价值

Table 7 Prediction value of MMP-9/TIMP-1,ox-AAT and miR-200 on CAM in PROM patients

| 指标           | 截断值         | AUC   | 95%CI       | 灵敏度   | 特异度   | 约登指数  | P      |
|--------------|-------------|-------|-------------|-------|-------|-------|--------|
| MMP-9/TIMP-1 | 3.875       | 0.854 | 0.815~0.893 | 0.774 | 0.791 | 0.565 | <0.001 |
| ox-AAT       | 1.655(ng/L) | 0.788 | 0.745~0.832 | 0.903 | 0.521 | 0.424 | <0.001 |
| miR-200      | 0.705       | 0.792 | 0.745~0.840 | 0.734 | 0.720 | 0.454 | <0.001 |
| 联合检测         | —           | 0.947 | 0.925~0.968 | 0.911 | 0.877 | 0.788 | <0.001 |

注：“—”该项无数据。

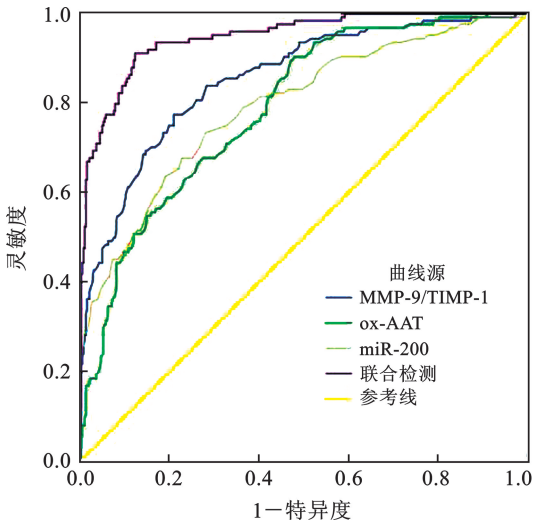


图 1 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 预测 PROM 患者并发 CAM 的 ROC 曲线

Fig.1 The predictive value of MMP-9/TIMP-1,ox-AAT, and miR-200 for CAM complications in PROM patients

3 讨论

3.1 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT 及 miR-200 在 PROM 并发 CAM 中的研究意义

PROM 是细胞凋亡增多、胎膜结构改变、胎膜胶原代谢失衡等因素共同作用的结果。根据流行病学调查,PROM 的临床发生率约为 10%,且呈逐年增加的趋势<sup>[12]</sup>。PROM 是导致围产期产妇和新生儿死亡的重要因素,不仅减弱患者阴道自身清洁能力,还容易损坏子宫腔与外界的屏障,导致致病菌进入患者下生殖道,从而造成感染,引起胎盘绒毛膜和羊膜发生炎症反应<sup>[13]</sup>。由于 CAM 通常无明显临床症状,在早期容易被患者忽略,且随着时间延长,病情加重,容易造成患者不良妊娠结局。因此,寻找能够早期预测 PROM 患者并发 CAM 的指标,对于患者的诊断及治疗尤为重要。目前 CAM 的诊断方法

以胎盘病理检查为主,存在无法早期识别、诊疗滞后等不足,而实验室指标的检测更为简单、快速、有效。基于此,本研究通过分析 PROM 患者并发 CAM 的 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 表达情况,探讨其对于 PROM 患者并发 CAM 的预测价值。

### 3.2 MMP-9/TIMP-1 对 PROM 并发 CAM 的预测价值

MMP-9 是一种与机体炎症发生和细胞迁移有关的酶,表达于单核细胞、胎盘绒毛膜、蜕膜等,具有降解胎膜中细胞外基质成分,促进上皮细胞凋亡的作用,其过度表达会减弱胎膜强度,增强胎膜脆性,使得胎膜强度与子宫腔压力平衡失调,从而促进 PROM 的发生<sup>[14]</sup>。当机体发生炎症反应时,炎症细胞分泌 MMP-9 增加,可以促进 MMP-9 发挥增强炎症细胞浸润和增加炎症因子释放的作用,从而加剧胎膜的炎症反应<sup>[15]</sup>。TIMP-1 属于胞外蛋白家族,广泛表达于血管内皮细胞、成纤维细胞内,不仅可以抑制 MMP-9 的活性及生长因子的活性,还可以抑制炎症因子的释放,减少炎症反应的发生<sup>[16-17]</sup>。正常情况下,MMP-9 与 TIMP-1 在胎膜的生长与重塑中处于平衡状态,共同发挥稳定胎膜组织的作用。本研究结果显示,CAM 组 MMP-9/TIMP-1 高于对照组,分析原因:PROM 患者发生炎症反应时,炎症因子释放增加,导致溶酶体酶分泌异常,引起胎膜组织变性坏死,从而增加 CAM 的发生风险。同时由于胎膜细胞外基质具有丰富的胶原细胞,当发生 CAM 后,能够促进 NE 的活化,使得 MMP-9 与 TIMP-1 失衡,进而导致 MMP-9 水平异常增加,TIMP-1 的分泌与合成受到抑制,升高 MMP-9/TIMP-1 水平。因此 MMP-9/TIMP-1 能够作为 PROM 患者并发 CAM 的监测指标。

### 3.3 ox-AAT 对 PROM 并发 CAM 的预测价值

ox-AAT 是  $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶的一种存在形式,在炎症因子的介导下由  $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶氧化形成,能够通过核因子  $\kappa$ B 和蛋白酶促进蛋白激酶激活及细胞介素分泌,促进 NE 及巨噬细胞释放氧化产物,从而导致  $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶失去保护组织细胞的作用,促进炎症反应的发生和胎膜细胞组织的降解<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,CAM 组 ox-AAT 高于对照组,分析原因:PROM 发生后,病原微生物由生殖道进入子宫

腔内,容易造成羊膜腔感染,升高 ox-AAT 水平,导致单核细胞聚集于炎症部位,促进炎症反应的发生,进而引发 CAM。因此 ox-AAT 可以预测 PROM 患者并发 CAM。

### 3.4 miR-200 对 PROM 并发 CAM 的预测价值

研究显示,miR 具有调节机体生理和病理反应的作用<sup>[19]</sup>。miR-200 是上皮间质转化中的一种调节因子,具有维持细胞上皮表型的作用<sup>[20]</sup>。另有研究表明,miR-200 参与病理妊娠的发展过程,其表达增加可使炎症因子水平上调,促进妊娠期间炎症反应发生<sup>[21]</sup>。本研究结果显示,CAM 组 miR-200 高于对照组,提示 PROM 患者并发 CAM 中 miR-200 呈高表达,可作为 PROM 患者并发 CAM 的参考指标。本研究通过对 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 联合检测和单独检测所得的 ROC 曲线下面积进行比较,结果显示联合检测的曲线下面积高于单独检测,MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 联合检测可以相互取长补短,更全面地评估 PROM 患者并发 CAM 的病理情况和生理状态,更准确预测 PROM 患者并发 CAM 风险。

综上所述,PROM 并发 CAM 患者 MMP-9/TIMP-1、ox-AAT、miR-200 水平升高,三者联合检测对 PROM 患者并发 CAM 具有良好的预测价值。

### [参考文献]

- [1]Garg A,Jaiswal A.Evaluation and management of premature rupture of membranes: a review article [J]. Cureus,2023,24;15(3):e36615.
- [2]Balcuniene G,Gulbinienė V,Dumalakiene I, et al.Prognostic markers for chorioamnionitis: IL-6, TNF- $\alpha$ , and MMP-8 in vaginally obtained amniotic fluid[J].J Clin Med,2021,10(5):1136.
- [3]Jung E,Romero R,Suksai M, et al.Clinical chorioamnionitis at term: definition, pathogenesis, microbiology, diagnosis, and treatment[J].Am J Obstet Gynecol,2024,230(3S):S807-S840.
- [4]姜燕,任荣,叶晖.脐血中 sTREM-1、pro-ADM 水平对胎膜早破早产儿早发型细菌感染的预测作用[J].中国妇幼健康研究,2022,33(4):51-55.
- [5]Nguyen L M,Aronoff D M,Eastman A J.Matrix metalloproteinases in preterm prelabor rupture of membranes in the setting of chorioamnionitis: a scoping review[J].

- Am J Reprod Immunol,2023,89(1):e13642.
- [6] Rashid Z A, Bardaweel S K. Novel matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) inhibitors in cancer treatment[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15): 12133.
- [7] Cabral-Pacheco G A, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24): 9739.
- [8] 张莉敏, 王铁锋, 梁盼盼, 等. 脐血 sCD14、sTREM-1、IL-6、ox-AAT 及 NE 与胎膜早破并发绒毛膜羊膜炎、新生儿肺炎的关系[J]. 实用预防医学, 2022, 29(12): 1515-1517.
- [9] Tsuda S, Shinagawa T, Tsumura K, et al. Estimated time to emergence of secondary intra-amniotic infection or inflammation since the onset of the preterm premature rupture of membranes[J]. J Obstet Gynecol, 2022, 61(4): 634-640.
- [10] Gomez-Lopez N, Romero R, Varrey A, et al. RNA sequencing reveals diverse functions of amniotic fluid neutrophils and monocytes/macrophages in intra-amniotic infection[J]. J Innate Immun, 2021, 13(2): 63-82.
- [11] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎膜早破的诊断与处理指南(2015)[J]. 中华围产医学杂志, 2015, 18(3): 161-167.
- [12] 郭孝, 谢诺, 王雪姣, 等. 胎膜早破孕妇生殖道感染病原菌特征及抗生素治疗效果分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(2): 187-190, 195.
- [13] Jain V G, Willis K A, Jobe A, et al. Chorioamnionitis and neonatal outcomes[J]. Pediatr Res, 2022, 91(2): 289-296.
- [14] Feduniw S, Pruc M, Ciebia M, et al. Biomarkers for pregnancy latency prediction after preterm premature rupture of membranes-a systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(9): 8027.
- [15] 韩艳茹, 刘敏, 王俊鹏, 等. 胎膜早破患者宫颈分泌液 MMP-9、MCP-1、GRO- $\alpha$  与生殖道感染的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(22): 3467-3471.
- [16] 吴慧, 韩文龙, 柏蕾, 等. 胎膜早破产妇血清 SFRP5、TIMP-1 和 HMGB1 水平与并发组织学绒毛膜羊膜炎的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(5): 112-117, 158.
- [17] 史晓玲, 马小云, 拜翠莲. 手足口病合并脑炎患儿血清和脑脊液中 MMP-9 和 TIMP-1 水平的临床价值分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(5): 16-24.
- [18] 高静, 张家宽, 邢书琴, 等. 硝苯地平联合盐酸利托君治疗早产胎膜早破患者的疗效及其对外周血炎症细胞因子的影响[J]. 广西医学, 2024, 46(4): 519-523.
- [19] Li H L, Fan J F, Fan L Y, et al. Erratum to "MiRNA-10b reciprocally stimulates osteogenesis and inhibits adipogenesis partly through the TGF- $\beta$ /SMAD2 signaling pathway"[J]. Aging Dis, 2021, 12(7): 1543-1544.
- [20] Rashid M, Devi B M, Banerjee M. Combinatorial cooperativity in miR200-Zeb feedback network can control epithelial-mesenchymal transition[J]. Bull Math Biol, 2024, 86(5): 48.
- [21] 李顺序, 刘玲艳, 李毅. 外周血 miR-200 对未足月胎膜早破合并羊膜腔感染的预测价值分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(3): 291-292.
- [专业责任编辑: 王 丽]  
[中文编辑: 刘昕田; 英文编辑: 李晓雪]