

基质金属蛋白酶(MMPs)在人滋养层细胞侵入中的作用

李晶 赵田夫 段恩奎*

(中国科学院动物研究所生殖生物学国家重点实验室, 北京 100080; 中国科学院研究生院, 北京 100039; 保定师范专科学校生物系, 河北 071000. * 联系人, E-mail: duane@panda.ioz.ac.cn)

摘要 基质金属蛋白酶(MMPs)及其天然组织型抑制分子 TIMPs 是调节许多生理和病理过程中细胞外基质(ECM)有序降解和重塑的重要分子. 胎盘形成(placentation)是妊娠期间的一个重要事件, MMPs/TIMPs 系统在调节胎盘中绒毛外细胞滋养层细胞(EVTs)的节制性侵入中发挥重要作用. 本文综述了近些年 MMPs/TIMPs 家族成员在胎盘中的表达情况及多种因素(物理性因素、激素、细胞因子和生长因子等)通过影响 MMPs/TIMPs 系统的平衡对滋养层细胞侵入程度的调节. 最后, 对 MMPs/TIMPs 系统在治疗某些妊娠性疾病如先兆子痫、胎儿宫内生长抑制和绒毛腺癌等的应用前景进行了展望.

关键词 基质金属蛋白酶 TIMPs 胎盘 滋养层细胞浸润 细胞外基质

细胞外基质(ECM)的有序降解、合成和重塑是许多生理和病理过程的重要事件之一, 而 ECM 的降解离不开存在于基质中的水解蛋白酶. 基质金属蛋白酶(Metalloproteinases, MMPs)就是这些蛋白酶中的一个重要家族成员. 胎盘形成(placentation)是妊娠期间一个重要事件, 在人类, 这个过程更为复杂, 因为胎儿的存活依赖于其胚外组织胎盘与母体子宫血管建立的紧密联系, 为此胎盘中特化的上皮细胞——细胞滋养层细胞必须获得肿瘤样的特征, 用以附着、侵入子宫, 最终建立并维持妊娠. MMPs 在肿瘤的发生、浸润和转移中的作用已经获得了广泛的研究, 而由于滋养层细胞侵入与肿瘤浸润和转移过程的相似性, MMPs 及其天然组织抑制因子(TIMPs)在调节滋养层细胞节制性侵入中的作用也一直是研究人员关注的焦点, 以下将简要综述近些年 MMPs 在该方面研究所取得的进展.

1 MMPs 概述

MMPs 是一族依赖 Zn^{2+} 的金属蛋白酶, 目前在人类中共存在 21 个家族成员, 依据它们各自的功能和结构特点, 可以分为胶原酶、明胶酶、基质水解酶、膜型 MMP, Matrilysins 和其他 MMP 共 6 大类^[1]. 除 ECM 组分外, 包括生长因子、生长因子受体、细胞表面受体等胞外非基质成分也能成为 MMP 的作用底物^[2,3]. 这些非基质底物的发现表明, MMP 除了参与细胞外基质的降解和重塑外, 也能参与胞外信号向胞内的传递过程. 由于 MMPs 的重要生理功能, 其分泌和活性必然受到高度调控. MMPs 的调节机制极其复杂, 包括来自转录水平、mRNA 半衰期、分泌、定位、

酶原激活和蛋白水解活性等方方面面的调节作用^[1]. 在体内存在 MMP 的天然组织型抑制分子 TIMPs (tissue inhibitors of Metalloproteinases), TIMPs 家族成员共有 4 个(TIMPs 1~4), 它们能够以 1:1 的比例选择性的、可逆的抑制 MMP 的活性^[4]. 由于 TIMPs 的重要作用, MMPs/TIMPs 之间平衡的失调通常认为是在某些病理条件下(如肿瘤)导致 ECM 组分大规模降解的主要原因, 而一系列细胞因子和生长因子(如 TNF- α , EGF, bFGF, IL-1, PDGF, IL-6 和 TGF- β 等)都能在某种条件下通过调节该系统的平衡而对细胞的命运产生影响.

2 MMPs 与胎盘形成

众所周知, 胎盘是妊娠期间一个重要的临时器官, 它必须完成个体出生后由多个器官共同协作才能完成的功能, 即营养、气体和代谢物的交换, 为此, 在整个妊娠期间来自于滋养层的干细胞——细胞滋养层细胞需要不断增殖并分化为合胞体滋养层细胞和绒毛外细胞滋养层细胞(extravillous trophoblast, EVT_s)^[5]. 绒毛是胎盘结构和功能的基本单位, 按照其行使功能的不同可以分为漂浮绒毛和锚定绒毛. 漂浮绒毛的最外层全部包被有合胞体滋养层细胞, 合胞体滋养层细胞浸在母体的血液中完成母胎之间的物质交换并能分泌多种胎盘激素和生长因子. 在锚定绒毛的某些部位, 细胞滋养层细胞不断增殖形成细胞柱, 细胞沿着细胞柱不断进行分化, 最终在细胞柱的远端分化为具有侵入能力的 EVT_s. 按照 EVT_s 侵入母体部位的不同, 又分为间质型 EVT_s 和血管内

皮型EVTs, 能够分别侵入母体的子宫内膜和螺旋动脉, 完成组织重塑过程(图1)^[6].

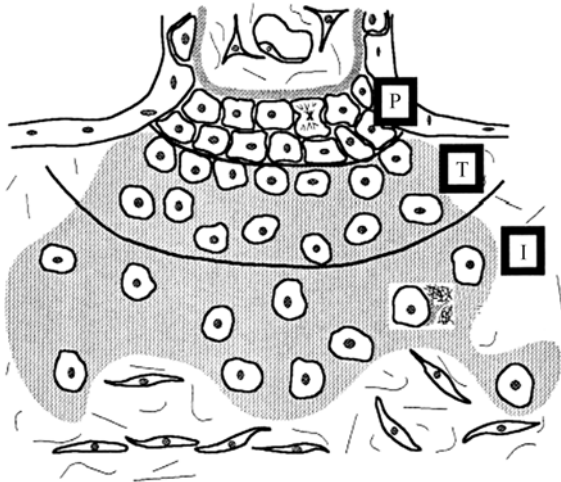


图1 锚定绒毛在基板处形成滋养层细胞柱的示意图
P, 增殖区, 代表不断增殖的干细胞群体; T, 转化区, 脱离基膜进入转化区的滋养层细胞表型开始发生转变, 细胞极性消失, 停止增殖并开始分泌丰富的细胞外基质; I, 侵入区, 其内的细胞即绒毛外细胞滋养层细胞(EVTs), 具有侵入型的细胞特征, 能够侵入母体组织
(该图引自文献^[6])

至少有3方面的影响因素决定EVTs的侵入能力: () 细胞和ECM的结合; () 在迁移方向上降解ECM; () 迁移并穿过ECM。()和()的影响因素需要细胞表面与基质蛋白结合的受体发生改变, 如整合素家族分子表达的变化, 而()则需要能降解ECM的蛋白酶^[6]。目前在胎盘中检测到的MMPs共有11种, 即MMP-1, 2, 3, 7, 9, 10, 13, 26, 28及MT1-MMP和MT2-MMP; 而4种TIMPs(TIMP-1~4)则都有表达。它们不仅在滋养层各细胞类型中存在特异性的分布, 在不同时期的胎盘中, 它们的表达和活性也有所不同。MMP-2 虽然在整个妊娠期间的EVTs中表达, 但在末期胎盘中却几乎检测不到酶活性, 而MMP-9 只表达于一期和二期胎盘的EVTs, 在末期胎盘的EVTs中则检测不到表达, 说明随着绒毛侵入能力的丧失, MMP-2 和 9 的酶活性也随之消失^[7]。MMP-26, MMP-28 和TIMP-4 是MMPs/TIMPs家族的新成员, 它们在妊娠初期胎盘绒毛及分离的细胞滋养层细胞中的表达。虽然它们在调节滋养层细胞侵入中的作用还不是十分清楚, 但MMP-26 和MMP-28 在绒毛癌细胞系JEG-3 中的高表达及TIMP-4 的低表达表明它们也参与调节了滋养层细胞的侵入过程^[8,9]。最近有研究表明, 无论在胰腺癌还是食道鳞状上皮

细胞腺癌, MMP-26 都能通过激活pro-MMP-9 而促进肿瘤细胞的浸润^[10,11], MMP-26/TIMP-4 在早期胎盘中的表达提示它们之间的比例在调节EVTs的侵入程度上可能发挥重要作用^[8]。

虽然在体外分离的细胞滋养层细胞在行为上类似转移的肿瘤细胞, 然而在体内, 它们只在妊娠初期具有侵入能力, 并且它们的侵入行为只限于母体子宫内膜和一部分肌层。在调节滋养层细胞节制性侵入过程中, MMP-2 和MMP-9 是介导EVTs侵入的主要基质金属蛋白酶^[12,13]。母胎界面的物理环境、ECM组分的变化以及胎盘或母体蜕膜产生的多种激素、生长因子和细胞因子都能直接或间接通过MMPs/ TIMPs系统参与对滋养层细胞侵入行为的调节。

2.1 生长因子/细胞因子

在胎盘形成过程中, 滋养层细胞在与母体子宫蜕膜细胞和血管内皮细胞不断的相互作用中完成对子宫内膜和血管的重塑, 大量研究表明, 多种细胞因子和生长因子都能通过正向或负向作用调节滋养层细胞的侵入能力。EGF, HGF, TGF- α , IGF-II和IL- β 都能促进滋养层细胞向侵入方向分化^[14]。Anteby等人^[15]的研究表明, VEGF, FGF, FGF-4 和FGF-10 能激活细胞滋养层细胞中uPA, PAI-1 和MMP-9 的表达。并且在人绒毛癌细胞系JEG-3, 我们也发现VEGF能够通过Flt-1/p38MAPK/MAPKAPK2信号途径上调MMP-2 和MMP-9 的表达和活性^[16]。在体外分离培养的滋养层细胞中, IL-1 β 通过结合于细胞表面的I型IL-1 受体促进MMP-2, MMP-9, MT1-MMP和MT2-MMP的分泌而促进细胞侵入Matrigel^[17,18], 而IL-1 α 则通过上调MMP-9 的表达和活性而促进滋养层细胞的体外侵入能力^[19]。IL-6 是一种子宫内膜和滋养层都能产生的细胞因子, 它能以剂量依赖性方式促进培养的人细胞滋养层细胞MMP-2 和MMP-9 的酶活性, 而对于MMP-2 和MMP-9 的mRNA和蛋白表达无影响, 然而由于它同时也能促进Leptin的表达, 因此这种调控更可能是一种间接的调节行为^[20]。人类胎盘是IL-15 的主要来源, 在绒毛癌细胞JEG-3 中, IL-15 通过调节MMP-1 的表达和分泌显著促进细胞的迁移和侵入^[21]。

TNF α 是一种在妊娠过程中非常重要的细胞因子, 由于它能够调节滋养层细胞产生孕酮、雌激素和hCG, 说明它也参与调节滋养层细胞的分化 and 功能。TNF α 在体外虽然能促进MMP-9 的表达, 但却能明显抑制

培养的绒毛组织在体外的迁移和侵入^[22]。最近有研究表明, TNF α 促进MMP-9的表达是通过瞬时激活2个原癌基因*c-jun*和*c-fos*而实现的, 因为用*c-jun*或*c-fos*反义核酸转染细胞滋养层细胞, 能有效抑制MMP-9的表达和酶活性, 可见, 某些原癌基因在调节滋养层细胞的侵入过程中也发挥一定的作用^[23]。

TGF β 和IGFBP-1是母体蜕膜细胞分泌的两种主要生长因子, 体外研究表明, TGF β 能抑制MMP-9的表达和活性, 而对于MMP-2则没有影响。此外, 它还能显著促进细胞滋养层细胞中TIMP-1和TIMP-2, PAI-1&2的表达, 可见TGF β 主要通过上调MMP抑制分子的表达和下调MMP-9的表达抑制滋养层细胞的过度侵入^[18]。IGFBP-1虽然能抑制滋养层细胞整体明胶酶活性并促进TIMP-1的表达, 但对于MMP-2和MMP-9的表达却没有影响, 推测它可能通过另一种基质金属蛋白酶MMP-7调节滋养层细胞的侵入过程^[24]。体外分离纯化的细胞滋养层细胞能够产生IL-10, 它能够抑制细胞滋养层细胞合成MMP-9及其侵入Matrigel的能力^[25]。由于IL-10的受体只局限于未分化的细胞滋养层细胞, 提示IL-10可能参与维持细胞滋养层细胞的未分化状态^[26]。总之, 在滋养层细胞向侵入方向转化的过程中, 受到来自母体蜕膜或滋养层细胞产生的多种细胞因子和生长因子, 以自分泌或旁分泌形式的正向或负向调节。在此过程中, 这些因子协同作用以维持在滋养层细胞节制性侵入过程中MMPs/TIMPs系统的平衡。

2.2 激素

在妊娠初期, 母胎界面处存在大量的糖皮质激素、hCG和雌激素, 它们在调节滋养层细胞的分化中发挥一定作用^[27]。Yagel等人^[28]报道高水平的hCG能降低uPA和MMP-9的分泌而抑制滋养层细胞在体外的侵入能力, 但并不影响mRNA的表达水平。8-iso-PGF(2 α)在体内是氧化反应(oxidative stress)的标志产物, 在先兆子痫的胎盘组织中, 游离8-iso-PGF(2 α)水平较正常妊娠时高, 10 μ mol/L的8-iso-PGF能通过调节人绒毛JAR细胞中MMP-2和MMP-9蛋白表达和酶活性抑制细胞的侵入能力^[29]。瘦素(Leptin)是一种全身性激素在调节能量平衡、造血作用及生殖过程中具有重要作用。免疫组化结果显示, Leptin在整个滋养层细胞柱都有表达, 而Leptin-R只存在于细胞柱远端的EVTs中。体外研究表明, Leptin能够以剂量依赖方式促进细胞滋养层细胞MMP-2和

MMP-9的分泌和酶活性, 说明Leptin和Leptin-R能通过调节MMPs的表达而参与EVTs的侵入过程^[30]。GnRH和GnRH是在胎盘中高表达的激素, 它们在体外即能促进细胞滋养层细胞也能促进子宫蜕膜基质细胞产生MMP-2和MMP-9并抑制TIMP-1和TIMP-3的表达, 说明GnRH和GnRH能同时作用于滋养层细胞和蜕膜细胞促进EVTs向母体蜕膜的侵入过程^[31]。Activin, Inhibin及Activin结合蛋白Follistatin在整个妊娠期各种滋养层细胞中都有表达, 加入Activin能促进体外培养的绒毛在基质中的扩展, 并在扩展的细胞中伴随有侵入性滋养层细胞标志分子如HLA-G和MMP-9的表达, 加入Follistatin能有效阻断Activin的影响, 说明Activin在调节细胞滋养层细胞向EVTs的分化中发挥重要作用^[32]。

2.3 物理性因素

血管内皮型EVTs在侵入母体子宫螺旋动脉的过程中会逐渐将这些动脉改造为低阻力血管, 以便大量含氧丰富的血液进入绒毛间隙, 为胎儿的生长和发育提供必需的营养。母胎界面处的氧分压在调节细胞滋养层细胞向侵入型细胞分化过程中发挥重要作用。在缺氧培养条件下(2%~20%), 无论是分离的人细胞滋养层细胞还是锚定绒毛其侵入能力都大受抑制, 细胞滋养层细胞的分化只停留在最初的增殖阶段, 表达整合素 $\alpha 6 \beta 1$ 而不表达分化特异型整合素 $\alpha 1 \beta 1$, 虽然对于MMPs的影响未见报道, 然而由于缺氧能同时引起某些细胞因子如TNF- α , IL-1, VEGF等表达的变化, 它们也可能通过MMPs参与对滋养层细胞侵入能力的调节^[33]。除了氧压外, NO在调节滋养层细胞侵入方面也发挥一定作用。在生理条件下, 滋养层细胞能够产生一定量的NO, NO供体和NOs配基能够促进分离的人终期胎盘滋养层细胞的侵入能力, 而NOs的抑制剂能够抑制MMP-2和MMP-9的表达和活性, 说明NO能通过调节MMP-2和MMP-9的表达和活性促进滋养层细胞向子宫的侵入^[34]。

2.4 其他

人类胎盘形成需要滋养层细胞与子宫微环境的协同作用, 不同ECM组分对于滋养层细胞MMP-2, 9和MT1-MMP的表达也具有一定的调节作用^[35]。在我们以前的研究中, FN上调MMP-9的表达至少在人绒毛癌JEG-3细胞中是通过FAK/MAPK信号通路实现的^[16]。可见, 在侵入型滋养层细胞分化过程中, 滋养层细胞通过表面表达整合素受体的变化同子宫中不同

ECM组分相互作用调节滋养层的侵入程度。

Angiostatin是纤溶酶原(plasminogen)在体内降解的天然产物,分子量为38000 Da,含有纤溶酶原的环状区,大量的研究表明,这种分子能够抑制肿瘤细胞的迁移。在JEG-3细胞,我们发现Angiostatin能通过整合素信号通路抑制MMP-2和MMP-9的表达,并且这种下调作用是不依赖于整合素结合域RGD(Arg-Gly-Asp)。由于在体内MMPs降解纤溶酶原能够产生Angiostatin,因此Angiostatin对滋养层细胞产生MMPs的调节作用提示了另一种潜在的调节滋养层细胞有序侵入的机制^[16]。此外,MMPs之间的相互调节,如MT1-MMP和TIMP-2激活MMP-2的机制^[36]以及MMP-26激活MMP-9的机制可能在调节滋养层侵入过程中也都发挥了一定的作用,当然这还需要进一步的研究证实。

总之,胎盘形成是一个非常复杂的生物学过程,母胎界面处的物理环境、ECM组分的变化、多种生长因子和细胞因子、激素等共同作用通过调节细胞滋养层细胞的增殖和分化以确保滋养层的侵入局限在一定的时间和空间内。在此过程中,它们大多直接或间接通过调节MMPs/TIMPs系统的平衡而发挥作用,因此,MMPs/TIMPs之间的比例可作为一种指标用以衡量滋养层细胞的侵入程度。

3 展望

对人类来说,妊娠的成功与否直接取决于胎盘的建成和维持。滋养层细胞迁移和侵入母体子宫组织和螺旋动脉的过程是胎盘建成的重要事件,正常情况下需要细胞外基质的酶学降解,血管生成,滋养层细胞分化以及HLA-G和Ephrins的转录调节等共同协调作用而完成。滋养层细胞侵入的过度和不足都能引起一些重要的妊娠疾病如绒癌、先兆子痫和宫内胎儿生长抑制等。先兆子痫是妊娠期间危害母胎健康的一种重要疾病,在妊娠初期滋养层细胞侵入母体子宫螺旋动脉的不足是导致该病发生的主要原因,在这种病人的胎盘中表现为MMP-9表达的下调,TGF- β 表达的升高以及阶段性特异表面黏附分子表达的缺失等。MMPs/TIMPs系统是调节滋养层细胞迁移和侵入的主要水解酶系统,一些在胎盘建成中发挥重要作用的激素、细胞因子和生长因子都是通过该系统调节滋养层细胞的节制性侵入,因此从该系统平衡的调节入手,避开上游复杂的调节机制,可能是

治疗这些妊娠相关疾病的新途径。另外,以正常妊娠和异常妊娠的胎盘为模型,研究它们在调节MMPs/TIMPs系统动态平衡的异同,也有助于深入了解某些由于胎盘形成缺陷引发疾病的发病机理,寻找在胎盘形成中的关键分子。

致谢 本工作为国家重点基础研究发展规划(批准号:G1999055903)、中国科学院知识创新工程(批准号:KSCX2-SW-322)和国家自然科学基金(批准号:30170112)资助项目。

参 考 文 献

- 1 Kerkela E, Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinases in tumor progression: Focus on basal and squamous cell skin cancer. *Exp Dermatol*, 2003, 12(2): 109~125[DOI]
- 2 Leeman M F, Curran S, Murray G I. New insights into the roles of matrix metalloproteinases in colorectal cancer development and progression. *J Pathol*, 2003, 201(4): 528~534[DOI]
- 3 Hojilla C V, Mohammed F F, Khokha R. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors direct cell fate during cancer development. *Br J Cancer*, 2003, 89(10): 1817~1821[DOI]
- 4 Yoon S O, Park S J, Yun C H, et al. Roles of matrix metalloproteinases in tumor metastasis and angiogenesis. *J Biochem Mol Biol*, 2003, 36(1): 128~137
- 5 Zhou Y, Genbacev O, Fisher S J. The human placenta remodels the uterus by using a combination of molecules that govern vasculogenesis or leukocyte extravasation. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 995: 73~83
- 6 Huppertz B, Kertschanska S, Demir A Y, et al. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases (MMP), their substrates, and their inhibitors (TIMP) during trophoblast invasion in the human placenta. *Cell Tissue Res*, 1998, 291(1): 133~148[DOI]
- 7 Isaka K, Usuda S, Ito H, et al. Expression and activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human trophoblasts. *Placenta*, 2003, 24(1): 53~64[DOI]
- 8 Zhang J, Cao Y J, Zhao Y G, et al. Expression of matrix metalloproteinase-26 and tissue inhibitor of metalloproteinase-4 in human normal cytotrophoblast cells and a choriocarcinoma cell line, JEG-3. *Mol Hum Reprod*, 2002, 8(7): 659~666[DOI]
- 9 张键, 曹宇静, 刘为敏, 等. 基质金属蛋白酶-28在细胞滋养层细胞与绒毛癌细胞系JEG-3细胞中的表达. *科学通报*, 2002, 47(3): 216~220[摘要][PDF]
- 10 Zhao Y G, Xiao A Z, Newcomer R G, et al. Activation of pro-gelatinase B by endometase/matrilysin-2 promotes invasion of human prostate cancer cells. *J Biol Chem*, 2003, 278(17): 15056~15064
- 11 Yamamoto H, Vinitketkumnuen A, Adachi Y, et al. Association of matrilysin-2 (MMP-26) expression with tumor progression and activation of MMP-9 in esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis*, 2004, 25(12): 2353~2360
- 12 铁国栋, 田永强, 陈舒仪, 等. 焦点黏着激酶对胚泡黏附、扩展和基质金属蛋白酶的调节. *科学通报*, 2003, 48(1): 55~59[摘要]

- [PDF]
- 13 沈政, 赵兴绪, 曹宇静, 等. cGMP 参与 NO 对小鼠胚胎黏附扩展及 MMP-2 分泌的调节. 科学通报, 2002, 49(8): 769~772
 - 14 Kharfi A, Giguere Y, Sapin V, et al. Trophoblastic remodeling in normal and preeclamptic pregnancies: implication of cytokines. Clin Biochem, 2003, 36(5): 323~331[DOI]
 - 15 Anteby E Y, Greenfield C, Natanson-Yaron S, et al. Vascular endothelial growth factor, epidermal growth factor and fibroblast growth factor-4 and -10 stimulate trophoblast plasminogen activator system and metalloproteinase-9. Mol Hum Reprod, 2004, 10(4): 229~235[DOI]
 - 16 Zhang J, Cao Y J, Li F Y, et al. Effects of fibronectin, VEGF and angiotensin on the expression of MMPs through different signaling pathways in the JEG-3 cells. Am J Reprod Immunol, 2003, 50(4): 273~285[DOI]
 - 17 Librach C L, Feigenbaum S L, Bass K E, et al. Interleukin-1 beta regulates human cytotrophoblast metalloproteinase activity and invasion *in vitro*. J Biol Chem, 1994, 269(25): 17125~17131
 - 18 Karmakar S, Das C. Regulation of trophoblast invasion by IL-1beta and TGF-beta1. Am J Reprod Immunol, 2002, 48(4): 210~219[DOI]
 - 19 Meisser A, Chardonnens D, Campana A, et al. Effects of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1 alpha, macrophage colony stimulating factor and transforming growth factor beta on trophoblastic matrix metalloproteinases. Mol Hum Reprod, 1999, 5(3): 252~260[DOI]
 - 20 Meisser A, Cameo P, Islami D, et al. Effects of interleukin-6 (IL-6) on cytotrophoblastic cells. Mol Hum Reprod, 1999, 5(11): 1055~1058[DOI]
 - 21 Zygmunt M, Hahn D, Kiesenbauer N, et al. Invasion of cytotrophoblastic (JEG-3) cells is up-regulated by interleukin-15 *in vitro*. Am J Reprod Immunol, 1998, 40(5): 326~331
 - 22 Bauer S, Pollheimer J, Hartmann J, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibits trophoblast migration through elevation of plasminogen activator inhibitor-1 in first-trimester villous explant cultures. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(2): 812~822
 - 23 Bischof P, Truong K, Campana A. Regulation of trophoblastic gelatinases by proto-oncogenes. Placenta, 2003, 24(2-3): 155~163[DOI]
 - 24 Bischof P, Meisser A, Campana A, et al. Effects of decidua-conditioned medium and insulin-like growth factor binding protein-1 on trophoblastic matrix metalloproteinases and their inhibitors. Placenta, 1998, 19(7): 457~464[DOI]
 - 25 Yamamoto-Tabata T, McDonagh S, Chang H T, et al. Human cytomegalovirus interleukin-10 downregulates metalloproteinase activity and impairs endothelial cell migration and placental cytotrophoblast invasiveness *in vitro*. J Virol, 2004, 78(6): 2831~2840
 - 26 Szony B J, Bata-Csorgo Z, Bartfai G, et al. Interleukin-10 receptors are expressed by basement membrane anchored, alpha(6) integrin(+) cytotrophoblast cells in early human placenta. Mol Hum Reprod, 1999, 5(11): 1059~1065[DOI]
 - 27 Malassine A, Cronier L. Hormones and human trophoblast differentiation: A review. Endocrine, 2002, 19(1): 3~11[DOI]
 - 28 Yagel S, Geva-Eldar T, Solomon H, et al. High levels of hCG retard first trimester trophoblast invasion *in vitro* by decreasing uPA and collagenase activities. J Clin Endocrinol Metab, 1993, 77: 1506~1511
 - 29 Staff A C, Ranheim T, Henriksen T, et al. 8-Iso-prostaglandin f (2alpha) reduces trophoblast invasion and matrix metalloproteinase activity. Hypertension, 2000, 35(6): 1307~1313
 - 30 Castellucci M, de Matteis R, Meisser A, et al. Leptin modulates extracellular matrix molecules and metalloproteinases: Possible implications for trophoblast invasion. Mol Hum Reprod, 2000, 6(10): 951~958[DOI]
 - 31 Chou C S, Zhu H, MacCalman C D, et al. Regulatory effects of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH on the levels of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in primary cultures of human extravillous cytotrophoblasts. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(10): 4781~4790
 - 32 Caniggia I, Lye S J, Cross J C. Activin is a local regulator of human cytotrophoblast cell differentiation. Endocrinology, 1997, 138(9): 3976~3986[DOI]
 - 33 Genbacev O, Zhou Y, Ludlow J W, et al. Regulation of human placental development by oxygen tension. Science, 1997, 277(5332): 1669~1672[DOI]
 - 34 Novaro V, Colman-Lerner A, Ortega F V, et al. Regulation of metalloproteinases by nitric oxide in human trophoblast cells in culture. Reprod Fertil Dev, 2001, 13(5-6): 411~420[DOI]
 - 35 Xu P, Wang Y, Piao Y, et al. Effects of matrix proteins on the expression of matrix metalloproteinase-2, -9, and -14 and tissue inhibitors of metalloproteinases in human cytotrophoblast cells during the first trimester. Biol Reprod, 2001, 65(1): 240~246
 - 36 Seiki M. Membrane-type 1 matrix metalloproteinase: a key enzyme for tumor invasion. Cancer Lett, 2003, 194(1): 1~11[DOI]

(2004-12-06 收稿, 2005-05-16 收修改稿)