

# 细胞因子信号传导抑制蛋白 3 在妊娠期高血压疾病中的研究进展

魏琰平, 刘慧强\*

作者单位: 030000 山西 太原, 山西医科大学第二医院妇产科

作者简介: 魏琰平, 毕业于山西医科大学, 硕士研究生, 住院医师, 主要研究方向为妊娠期高血压疾病

\* 通信作者, E-mail: sxtcyj@163.com

【关键词】 妊娠期高血压疾病; SOCS3

【中图分类号】 R 714.252 【文献标志码】 A

【文章编号】 1674-4020(2024)11-036-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2024.11.12

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders complicating pregnancy, HDCP)是孕产妇死因之一,仅次于产后出血,目前我国发病率尚无明确统计数据<sup>[1]</sup>。HDCP病因至今尚未完全阐明,是国内外专家和学者研究的重点及热点,目前形成的学说包含免疫、遗传、胎盘或滋养细胞缺血缺氧及氧化应激等<sup>[2-3]</sup>。近年来随着对细胞因子信号传导抑制蛋白-3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)的深入研究,发现其在HDCP发病中扮演极其重要的角色。研究发现SOCS3相关物质可参与血压控制、血管生成、免疫平衡的维持及促进或抑制炎症的发生,且可调节SOCS3分泌水平。这些物质调节SOCS3分泌水平的能力为其在HDCP发病中发挥作用提供了可能性。本文回顾近年来与SOCS3相关物质的研究进展,有助于进一步了解SOCS3在HDCP发病中的作用。

## 1 SOCS3在HDCP中的发病机制

SOCS3在HDCP中的发病机制见图1。



图1 SOCS3经过JAK2/STAT3信号通路调节DC分化介导Th亚群分化参与HDCP发病

## 1.1 SOCS3经过JAK2/STAT3信号通路参与HDCP发病

STAT3是信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)家族中较活跃的一员,可直接调控基因表达,也可参与细胞的生长、分化、迁移及血管形成等生物学行为<sup>[4]</sup>。STAT3发挥作用需要某些细胞因子、生长因子的活化,其中最常见的是蛋白酪氨酸激酶-2(Janus kinase 2, JAK2)。STAT3也受很多负性调控因子影响,SOCS3就是最活跃、最重要的一种。JAK家族中JAK2与STAT3关系最紧密,STAT3通过与JAK2形成通路发挥作用。具体过程如下:①膜外配体与细胞膜上的受体结合;②受体构象改变使受体膜内端的JAK2相互聚集磷酸化而激活;③激活后的JAK2进一步激活STAT3;④STAT3进入细胞核内调控基因<sup>[5]</sup>。

自1995年Yoshimura等<sup>[6]</sup>发现第一种SOCS,至今SOCS家族成员已经扩展为8种。SOCS是一种负性调节蛋白,通过关闭JAK/STAT通路发挥免疫学作用<sup>[7]</sup>。研究表明,白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)等可通过JAK2/STAT3途径强烈诱导SOCS3生成<sup>[8]</sup>。曲洪美<sup>[9]</sup>实验结果表明,在缺氧条件下,HDCP孕妇胎盘滋养细胞中STAT3、SOCS3水平均下降。说明STAT3的激活水平决定了SOCS3的表达水平。同时,低水平的SOCS3又可发挥负反馈调节作用,维持一定水平的STAT3,以维持细胞正常生理。有实验将小鼠SOCS3基因剔除后,小鼠于胚胎期死亡,经病理分析发现死因是胎盘存在缺陷,这说明SOCS3与胎盘血管生成有关<sup>[10-11]</sup>。STAT3活性降低可导致胎盘滋养细胞、内皮细胞功能失调或障碍,进而导致HDCP进展<sup>[9]</sup>。

综上,SOCS3水平由STAT3调节,同时又负反馈调节STAT3。在HDCP发病早期,由于患者胎盘组织轻度缺血、缺氧导致滋养细胞少量死亡,通过滋养细胞内JAK2/STAT3途径产生的SOCS3轻度减少,后负反馈引起JAK2/STAT3途径活跃,但随着疾病进展,滋养细胞

破坏进一步加重,通过滋养细胞内 JAK2/STAT3 途径产生的 SOCS3 水平降低明显,可见 SOCS3 水平降低程度与 HDCP 病情严重程度呈正相关。

## 1.2 JAK2/STAT3 信号通路诱导树突状细胞(dendritic cell, DC)分化为 pDC

DC 内的 JAK/STAT 信号通路可与 Fms-相关的酪氨酸激酶配体 3 (Flt3L) 结合后激活,诱导 DC 细胞分化<sup>[12]</sup>。其中 JAK2/STAT3 信号通路可诱导其分化为 pDC<sup>[13]</sup>。

综上所述,HDCP 患者体内滋养细胞破坏严重,JAK2/STAT3 信号通路受抑制,伴随 SOCS3 水平降低,导致 DC 分化 pDC 减少,DC 分化失衡表现为 mDC/pDC 比值升高,mDC 表达水平高于 pDC。

## 1.3 DC 介导 Th 细胞分化

DC 是一类具有强大抗原呈递作用的细胞,可根据其标志物的不同分为髓系(mDC)和浆样(pDC)两种。不同分化类型的 DC 通过分泌不同的细胞因子作用于 Th0 细胞,促使其向不同亚群分化。mDC 可分泌 IL-12、TNF- $\alpha$ ,两者联合作用诱导 Th0 向 Th1 分化,发挥细胞免疫,同时抑制 Th0 向 Th2 分化。mDC 还可通过分泌 IL-6、IL-23 诱导 Th0 分化为 Th17<sup>[14]</sup>。段东升<sup>[15]</sup>实验证实,特发性血小板减少性紫癜(primary immunologic thrombocytopenic purpura, ITP)患者体内 mDC 高表达且与 IL-6 及 IL-23 水平正相关,造成 Th17/Treg 比值失衡。pDC 表达 MHC II 类分子及共刺激分子 CD40、CD80、CD86,它们可向 CD4<sup>+</sup>T 细胞呈递抗原,导致其激活或诱导耐受。当环境中存在富含甘油三酯脂蛋白(triglyceride-rich lipoproteins, TRL)等受体时,pDC 可接受其刺激使 CD4<sup>+</sup>T 细胞充当免疫细胞,然而当刺激不存在时,pDC 不受刺激,CD4<sup>+</sup>T 细胞可促进对肿瘤细胞、异体细胞以及无害抗原的耐受性<sup>[16]</sup>。且 pDC 可诱导 Th0 向 Th2 及 Treg 分化,促进体液免疫<sup>[17]</sup>。

综上所述,mDC 诱导 Th0 向 Th1、Th17 分化;pDC 诱导 Th0 向 Th2 分化。

## 1.4 Th 细胞亚群分泌不同细胞因子参与 HDCP

1.4.1 Th 细胞亚群 研究发现,Th1 与 Th2 的前体细胞 Th0 是成熟的未致敏细胞<sup>[18]</sup>,经细胞因子作用分化为 Th1 和 Th2。两者各能参与不同的生物化学反应而发挥作用<sup>[19]</sup>。Th1 细胞分泌肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、IL-2 等,这些细胞因子通过活化免疫细胞、增强其杀伤性,使胎盘发育受损,从而抑制胚胎生长发育,激活母体免疫排斥,阻碍受精卵的着床,导致妊娠终止。IL-4、IL-6、IL-10 均由 Th2 细胞分泌,可参与维持免疫系统稳定,保障受精卵正常发育<sup>[20]</sup>。正常孕妇的母胎免疫以 Th2 细胞参与的体液免疫为主。而在子痫前期(preeclampsia, PE)孕妇中,Th1 细胞的免疫效能占据优势,发生了类似器官移植的免疫排斥反应,加重了滋养细胞等的免疫损伤<sup>[21]</sup>。Treg 通过抑制免疫细胞的免疫应答可增强机体免疫耐受,Th17 细胞分泌的 IL-17 等促炎因子过度激活将引起自身免疫疾病,二者的比值可反映机体免疫情况。通过对正常及 HDCP 孕妇血象分析,发现正常孕妇的外周血中 Treg/Th17 比值上升,后者明显下降<sup>[22]</sup>。

1.4.2 Th 细胞分泌的细胞因子与 HDCP 研究表明,处于正常妊娠状态下妊娠早期孕妇体内的自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)能分泌大量 IFN- $\gamma$ ,然而也有研究证明 PE 孕妇血清内也存在 IFN- $\gamma$  升高,IFN- $\gamma$  能扩大炎症反应且可导致内皮细胞损害<sup>[23]</sup>。据研究表明<sup>[24]</sup>,TNF- $\alpha$  参与母胎免疫调节,可由正常妊娠的蜕膜分泌。血 TNF- $\alpha$  的分泌量越多,会导致血管内皮受损程度越高。PE 孕妇体内 TNF- $\alpha$  表达较高。此外,马德红等<sup>[25]</sup>研究发现,胎盘中 TNF- $\alpha$  水平和 HDCP 严重程度正相关。CD4<sup>+</sup>T 细胞经激活产生 IL-2,发挥对 NK 细胞的诱导激活和损伤滋养细胞的作用<sup>[26]</sup>。江江等<sup>[27]</sup>发现,IL-2 在孕早期 PE 孕妇体内异常增多,IL-2 过量可能抑制滋养细胞功能并参与 HDCP 的起病过程。Guan 等<sup>[28]</sup>实验结论表明 PE 患者体内 IL-10 升高。IL-2 和 IL-10 升高可强化 Th1 型免疫反应,导致 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  等细胞因子分泌水平过高,阻碍滋养细胞侵入,成为 PE 发病因素之一<sup>[29]</sup>。淋巴因子通过活化杀伤细菌,刺激滋养细胞释放毛细血管形成物质,蜕膜中 IL-2 过表达会抑制这个过程,使毛细血管形成物质产生减少,从而阻碍毛细血管的重塑过程,是 HDCP 起病因素之一。IL-4 可对抗 IL-2 诱导的 NK 细胞介导的滋养细胞损伤,同时抑制前列腺素 E 的产生,在妊娠早期抗流<sup>[30]</sup>。据研究,在 PE 孕妇体内 IL-6 异常增高,导致 B 细胞分泌过量 IgM、IgG 和补体形成复合物,并在肾血管及肾小球的基底膜表面聚集,使肾血管和胎盘血管损伤<sup>[31]</sup>。大量 IL-6 还可造成血管内皮黏附因子分泌量的增加,严重损害内皮细胞,抑制前列环素生成,致使血管收缩、血液高凝。IL-8 促使中性粒细胞颗粒释放,损害血管内皮。IL-12 可以促使 Th0 细胞分化为 Th1, Th1 增多可促进免疫杀伤作用,增强机体免疫。研究指出 HDCP 患者体内 IL-12 明显增加<sup>[32]</sup>。

综上所述,Th 细胞不同亚群可分泌各种细胞因子,亚群失衡导致细胞因子分泌水平变化,直接参与母胎免疫失衡、损伤胎盘滋养细胞及胎盘血管内皮细胞,导致 HDCP 发生发展。

## 2 与 SOCS3 相关物质的研究进展

### 2.1 吡啶胺 2, 3-双加氧酶(indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO)与 SOCS3

IDO 可通过降低细胞所处环境中的色氨酸水平,抑制环境中病原体的生长、分裂,从而抑制炎症的发生发展。既往研究发现,SOCS3 可通过泛素化途径降解 IDO<sup>[33-34]</sup>。黄盼等<sup>[35]</sup>研究表明,在 HDCP 从无到有再到继续加重进展的过程中,SOCS3 与 IDO 正相关性逐渐升高,说明 SOCS3 可能有助于 IDO 的表达,共同参与母胎免疫。

### 2.2 微小 RNA 与 SOCS3

2.2.1 miR-183-5p Suo 等<sup>[36]</sup>研究显示,miR-183-5p 在 HDCP 患者体内含量较正常孕妇明显升高,过量 miR-183-5p 可抑制胎盘滋养细胞的生长、转移和侵袭。褚旭等<sup>[37]</sup>证实,miR-183-5p 是 SOCS3 的上游调控基因,且过量 miR-183-5p 可抑制 SOCS3 的分泌。表明 miR-183-5p 可通过调节 SOCS3 分泌水平参与 HDCP 起病。

**2.2.2 miR-520-3p** 在正常孕妇体内,巨噬细胞可通过细胞凋亡程序抑制自身数量,从而减少炎症因子的释放。而 PE 患者的子宫内膜中发现大量被活化的巨噬细胞,这些巨噬细胞可分泌大量的炎症因子,加速外周绒毛细胞凋亡、阻碍滋养细胞浸润和发育,从而导致胎盘着床过浅,妊娠失败可能性增加<sup>[38]</sup>。长链非编码 RNA 生长阻滞特异性 5 (GAS5) 可抑制脂多糖诱导的巨噬细胞的炎症反应,miR-520-3p 类似物可恢复这种抑制作用。SOCS3 是 miR-520-3p 的靶标,GAS5 可通过 miR-520-3p 调节 SOCS3 的表达<sup>[39]</sup>。因此,miR-520-3p 可能通过上述途径参与 HDCP 的发生。

**2.2.3 miR-455-5p** 文明<sup>[40]</sup>实验发现高糖(HG)通过显著抑制胎盘滋养细胞功能、介导细胞焦亡参与 HDCP 的进展。过表达的 miR-455-5p 可显著提高细胞活力抑制 HG 诱导的焦亡。SOCS3 是 miR-455-5p 的直接靶基因,miR-455-5p 负性调控 SOCS3 表达。因此,miR-455-5p 可通过靶向 SOCS3 抑制细胞凋亡和炎症反应来减轻 HG 的损伤,参与维持 HDCP 的免疫平衡。

## 2.3 病毒与 SOCS3

**2.3.1 HCMV** 人巨细胞病毒(human cytomegalavirus, HCMV)可感染人体几乎所有器官和组织,感染后潜伏在人体动脉基层以及血管内皮细胞,导致血管管腔变窄甚至硬化,进而发生高血压。孕妇感染 HCMV 不仅严重危害胎儿神经系统,还可能与 HDCP 的发生有密切联系。HCMV 感染可激活 PTEN 及 p38MAPK 通路导致内皮细胞功能紊乱及死亡,刺激免疫反应,进一步放大炎症反应<sup>[41-42]</sup>。Sonzogni 等<sup>[43]</sup>实验显示,HCMV 的高效复制依赖于 SOCS3,沉默 SOCS3 可抑制 HCMV 早、晚期的高效复制,减少 HCMV 对血管的损害,降低 HDCP 发生。

**2.3.2 肠病毒** 肠病毒-D68 (enterovirus-D68, EV-D68)的结构蛋白可上调 SOCS3 上 RFX7 的表达,导致 SOCS3 表达增多。SOCS3 的表达抑制了干扰素刺激基因(interferon stimulating gene, ISG)的表达,从而抑制 I 型干扰素作用<sup>[44]</sup>。I 型干扰素能激活 NK 细胞,参与胚胎成长过程,滋养细胞对母体的入侵以及对母胎免疫耐受的建立<sup>[45]</sup>。据此可以推测 EV-D68 可能通过提高 SOCS3 水平抑制干扰素,间接参与 HDCP 的致病过程。

## 2.4 瘦素与 SOCS3

瘦素是由脂肪细胞产生的多肽激素,其受体广泛分布于机体生殖系统中,胎盘也是瘦素受体分布较为密集处。宁洁等<sup>[46]</sup>研究发现,随着 HDCP 的进展,患者体内瘦素水平随之升高;胎盘缺氧导致胎盘瘦素合成增加,表明瘦素水平可以反映胎儿缺氧程度,对 HDCP 的病情起预测作用。董宝霞等<sup>[47]</sup>研究显示磷酸化瘦素受体可以刺激 SOCS3 分泌,而 SOCS3 又可与磷酸化瘦素受体结合发挥负向调节作用。因此,瘦素有可能通过与 SOCS3 互相调节在 HDCP 的发展中发挥作用。

## 2.5 药物与 SOCS3

**2.5.1 寿胎丸** 何冬梅等<sup>[48]</sup>对 5 组反复自然流产小鼠进行寿胎丸治疗实验,结果显示寿胎丸可提高 SOCS3 分泌水平,改善 Th1 与 Th2 比值平衡。HDCP 患者体内母胎免疫的稳定依赖于 Th1 与 Th2 的平衡,由此可推测,

寿胎丸对 HDCP 的治疗可能有令人期待的效果。

**2.5.2 槲皮素** 槲皮素是植物界广泛存在的黄酮醇类化合物,已发现其在众多领域的强大作用。韩克等<sup>[49]</sup>通过槲皮素调控 SOCS3 水平对甲状腺癌影响的实验结果表明槲皮素可提高 SOCS3 分泌水平,抑制细胞的生长、转移和侵入。既往研究也表明,槲皮素可通过改善内皮细胞功能、抑制一氧化氮合酶等方式发挥降血压的作用<sup>[50]</sup>。根据槲皮素的降压作用及对 SOCS3 的调控能力,可期待其对 HDCP 治疗的进一步研究。

**2.5.3 黄芩多糖** 黄芩多糖是黄芩的主要活性物质,具有显著的抗炎功能。经过黄芩多糖处理的细胞可减少炎症因子的分泌,减轻机体免疫反应。陶新磊等<sup>[51]</sup>实验发现,黄芩多糖可促进 SOCS3 的分泌,抑制细胞信号通路,抑制炎症的发生。虽然黄芩多糖在 HDCP 的治疗效果还有待研究,但其通过 SOCS3 发挥抗炎作用,在 HDCP 治疗上有着更多的可能性。

## 3 总结与展望

参与 HDCP 发生的原因有很多,各种因素相互作用,使得孕妇罹患 HDCP。综上,不难发现 SOCS3 水平与 HDCP 严重程度密切相关。通过关闭 JAK/STAT 通路避免母胎之间免疫的过度激活。HDCP 患者胎盘缺血缺氧引起滋养细胞的过度破坏导致 JAK2/STAT3 通路受抑制,SOCS3 水平降低,使 DC 偏向 mDC 方向分化,mDC 可诱导 Th0 向 Th1、Th17 分化,增加机体免疫杀伤反应,加重 HDCP 病情。

近年来 SOCS3 研究较多,但其与 HDCP 发病关系研究有限。此外,胎盘源性外泌体也可以运载 SOCS3,可通过分离、提纯外泌体中的 SOCS3 研究其作用,这在当前也是热门话题。笔者认为可研究 SOCS3 相关酶、基因、病毒、激素、相关药物等物质本身具有的功能及对 SOCS3 的调节作用,它们可能通过调节 SOCS3 的分泌水平在 HDCP 的发病机制及治疗中发挥作用。虽然目前尚无研究证实,但这有助于我们开辟新的研究领域,完善对 HDCP 发病的预测、预防以及治疗,意义非凡。

**利益冲突** 作者均声明无利益冲突。

## 【参考文献】

- [1] 周立娜,张蕾,孙晓娜,等. 妊娠期高血压疾病患者孕中期血小板参数、钙离子浓度、凝血指标与病情程度及母婴结局相关性研究[J]. 陕西医学杂志,2024,53(2):257-261.
- [2] Crawford MP, Sinha S, Renavikar PS, et al. CD4 T cell-intrinsic role for the T helper 17 signature cytokine IL-17: effector resistance to immune suppression[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(32): 19408-19414.
- [3] 郭艳艳,马玉燕,张艳慧,等. Th17/Treg 平衡与正常妊娠及子痫前期关系的研究[J]. 现代妇产科进展,2011,2(12):936-943.
- [4] 蒋树龙,花宝金. JAK2/STAT3/SOCS3 信号通路与肿瘤转移[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2014,21(6):698-702.
- [5] 杜凌颖,李忠连,杨琼艳,等. Th1/Th2 免疫平衡偏移介导 JAK2-STAT3 信号通路参与感染性早产发生机制研究[J]. 大理大学学报,2023,8(10):52-58.
- [6] Yoshimura A, Ohkubo T, Kiguchi T, et al. A novel cytokine-inducible gene CIS encodes an SH2-containing protein that binds to tyrosine-phosphorylated interleukin 3 and erythropoietin receptors[J]. EMBO J, 1995, 14(12): 2816-2826.

- [7] Abbas NM, Kausar S, Zhao E, et al. Suppressors of cytokine signaling proteins as modulators of development and innate immunity of insects [J]. *Dev Comp Immunol*, 2020, 104:103561.
- [8] Inagaki-Ohara K, Kondo T, Ito M, et al. SOCS, inflammation, and cancer [J]. *JAKSTAT*, 2013, 2 (3):e24053.
- [9] 曲洪美. PIGF 参与调控 Flt-1/STAT3/SOCS3 信号通路在子痫前期发病机制中的作用 [D]. 济南:山东大学,2016.
- [10] Sasaki A, Inagaki-Ohara KI, Yoshida T, et al. The N-terminal truncated isoform of SOCS3 translated from an alternative initiation AUG codon under stress conditions is stable due to the lack of a major ubiquitination site, Lys-6 [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (4): 2432-2436.
- [11] Roberts AW, Robb L, Rakar S, et al. Placental defects and embryonic lethality in mice lacking suppressor of cytokine signaling 3 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(16):9324-9329.
- [12] 侯萌,叶枫,吕卫国,等. JAK/STAT 信号转导通路在树突状细胞分化成熟过程中的作用 [J]. *国际免疫学杂志*, 2008, 31 (1): 17-20.
- [13] Watowich SS, Liu YJ. Mechanisms regulating dendritic cell specification and development [J]. *Immunol Rev*, 2010, 238(1):76-92.
- [14] Cooper N. State of the art-how I manage immune thrombocytopenia [J]. *Br J Haematol*, 2017, 177(1):39-54.
- [15] 段东升. HMGB1 对原发免疫性血小板减少症患者 mDC 及 Th17/Treg 失衡的影响 [D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2023.
- [16] Swiecki M, Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(8):471-485.
- [17] 杨哲宇,陆骋豪,蔡伟. 浆细胞样树突状细胞与肿瘤免疫研究的新进展 [J]. *外科理论与实践*, 2021, 26(6):568-572.
- [18] Makris A, Thornton C, Thompson J, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1 [J]. *Kidney Int*, 2007, 71(10): 977-984.
- [19] Zhou Y, McMaster M, Woo K, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(4): 1405-1423.
- [20] 黄旭东,秦建萍,金文涛. 妊娠高血压综合征患者 VEGF、NO、CO 和内皮素-1 测定 [J]. *临床检验杂志*, 2007, 25(5):380.
- [21] 王彩云,薛秀珍,代娟霞. 子痫前期不同病情患者 USP22 与 Th1/Th22/Th17 水平变化及相关性研究 [J]. *华南国防医学杂志*, 2022, 36(1):20-23, 32.
- [22] 王晓艳,李莲英. 妊娠期高血压疾病与正常孕妇胎盘和外周血中 Th17/Treg 细胞及相关细胞因子的差异 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(21):5215-5218.
- [23] Faas MM, De Vos P. Innate immune cells in the placental bed in healthy pregnancy and preeclampsia [J]. *Placenta*, 2018, 69:125-133.
- [24] Kalkunte SS, Mselle TF, Norris WE, et al. Vascular endothelial growth factor C facilitates immune tolerance and endovascular activity of human uterine NK cells at the maternal-fetal interface [J]. *J Immunol*, 2009, 182(7):4085-4092.
- [25] 马德红,王春春. M-CSF 与 TNF- $\alpha$  在子痫前期患者胎盘中的表达及意义分析 [J]. *广州医科大学学报*, 2022, 50(3):43-47.
- [26] Takahashi H, Takizawa T, Matsubara S, et al. Extravillous trophoblast cell invasion is promoted by the CD44-hyaluronic acid interaction [J]. *Placenta*, 2014, 35(3): 163-170.
- [27] 江江,刘珏. IL-2、IL-10、TNF- $\alpha$  在子痫前期不同发病类型中的水平变化及意义 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2010, 18(10):60-61.
- [28] Guan X, Fu Y, Liu Y, et al. The role of inflammatory biomarkers in the development and progression of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1156039.
- [29] 张展,李鹤,张琳琳. 胎盘因素、免疫因素、血管因素与子痫前期发病机制相关性探讨 [J]. *临床检验杂志*, 2012, 30 (10): 813-816.
- [30] 李继霞. IL-16、IL-4 及 TNF- $\alpha$  在重度子痫前期患者胎盘组织中的表达及意义 [D]. 郑州:郑州大学,2013.
- [31] 王小红,孙丽洲. 人类白细胞相关抗原 G 在正常妊娠者及子痫前期患者胎盘组织中的表达研究 [J]. *海军医学杂志*, 2009, 30 (4):289-292.
- [32] 窦文婷. 血清同型半胱氨酸、游离雌三醇、白介素 12 在妊娠期高血压患者中的表达及临床意义 [J]. *黑龙江医学*, 2022, 46 (15):1836-1838.
- [33] Williams JJ, Munro KM, Palmer TM. Role of ubiquitylation in controlling suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS3) function and expression [J]. *Cells*, 2014, 3(2):546-562.
- [34] Pallotta MT, Orabona C, Volpi C, et al. Proteasomal degradation of indoleamine 2,3-dioxygenase in CD8 dendritic cells is mediated by suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) [J]. *Int J Tryptophan Res*, 2010, 3:91-97.
- [35] 黄盼,黄官友,张菊,等. 吡啶胺 2,3-双加氧酶与细胞因子信号传导抑制蛋白-3 在妊娠期高血压疾病患者胎盘组织中的表达及相关性分析 [J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(8):1724-1729.
- [36] Suo M, Sun Y, Yang H, et al. miR-183-5p suppressed the invasion and migration of HTR-8/SVneo trophoblast cells partly via targeting MMP-9 in preeclampsia [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40 (6):BSR20192575.
- [37] 褚旭,赵浩,向玲,等. SOCS3 受 miR-183-5p 调控影响乳腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡 [J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2023, 49(10):16-25.
- [38] de Messias-Reason IJ, Aleixo V, de Freitas H, et al. Complement activation in Brazilian patients with preeclampsia [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2000, 10(4): 209-214.
- [39] Du J, Jiang H, Wang B. Long non-coding RNA GAS5/miR-520-3p/SOCS3 axis regulates inflammatory response in lipopolysaccharide-induced macrophages [J]. *Biochem Genet*, 2022, 60(5):1793-1808.
- [40] 文明. 高血糖上调 Yap1 促进焦亡诱导妊娠期高血压子痫前期滋养细胞发育受损 [D]. 衡阳:南华大学,2022.
- [41] 杨迪虹,徐媛,葛卫红. 人巨细胞病毒感染与原发高血压相关性的研究进展 [J]. *药学与临床研究*, 2018, 26(2):107-110.
- [42] Saxena T, Ali AO, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2018, 16(12):879-887.
- [43] Sonzogni O, Millard AL, Taveira A, et al. Efficient human cytomegalovirus replication in primary endothelial cells is SOCS3 dependent [J]. *Intervirology*, 2019, 62(2):80-89.
- [44] Zhang Y, Xu L, Zhang Z, et al. Enterovirus D68 infection upregulates SOCS3 expression to inhibit JAK-STAT3 signaling and antagonize the innate interferon response of the host [J]. *Virol Sin*, 2023, 38(5):755-766.
- [45] Joyama S, Yoshida T, Koshikawa M, et al. C4d and C4bp deposition along the glomerular capillary walls in a patient with preeclampsia [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 37(1):E6.
- [46] 宁洁,张绍武. 妊娠高血压综合征患者血清瘦素水平变化及意义 [J]. *中国微生态学杂志*, 2011, 23(7):657, 660.
- [47] 董宝霞,杨玉莹,张勤文,等. 瘦素对牦牛乳腺上皮细胞中 SOCS3 和 STAT3 蛋白表达的影响及催乳素的作用 [J]. *南京农业大学学报*, 2023, 46(2):360-367.
- [48] 何冬梅,尤昭玲,雷磊,等. 寿胎丸对反复自然流产小鼠母胎界面 SOCS1 和 SOCS3 蛋白表达的影响 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2009, 29(1):26-28.
- [49] 韩克,董保华,孟佳佳,等. 槲皮素调控 SOCS3/STAT3 信号通路对甲状腺乳头状癌细胞生物学行为的影响 [J]. *河北医学*, 2023, 29(9):1415-1420.
- [50] 程瑾,胡顺安. 槲皮素的降压作用及其机制研究 [J]. *实用药物与临床*, 2015, 18(3):334-337.
- [51] 陶新磊,刘丹华,田旭,等. 黄芪多糖诱导 SOCS3 表达对鸡巨噬细胞炎症反应的抑制作用 [J]. *中国畜牧兽医*, 2021, 48(11):4284-4291.