

霍艳,陈萍,朱俊楠,等. 滋养层细胞在先兆流产合并宫腔积血中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(5): 127-133.

Huo Y, Chen P, Zhu JN, et al. Research advances of trophoblast cells in threatened abortion complicated with intrauterine hemorrhage [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(5): 127-133.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.05.016

滋养层细胞在先兆流产合并宫腔积血中的研究进展

霍艳¹, 陈萍^{2*}, 朱俊楠¹, 付雅琪¹, 徐广立²

(1.河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450000; 2.河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450099)

【摘要】 先兆流产合并宫腔积血是妊娠期常见疾病,其发病机制与母胎界面微环境失衡、子宫螺旋动脉重塑受阻有关。滋养层细胞是母胎界面微环境的最外层,其增殖、迁移及侵袭与正常妊娠密切相关,在免疫耐受与调节、子宫螺旋动脉重塑、维持母胎界面微环境等方面发挥着不可替代的作用。近年来滋养层细胞已经成为自身免疫性疾病等领域的研究主线,研究发现其在先兆流产合并宫腔积血的诊治中发挥重要作用。本文就滋养层细胞在先兆流产合并宫腔积血中的研究进展进行综述。

【关键词】 先兆流产;宫腔积血;滋养层细胞;母胎界面;螺旋动脉重塑

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 05-0127-07

Research advances of trophoblast cells in threatened abortion complicated with intrauterine hemorrhage

HUO Yan¹, CHEN Ping^{2*}, ZHU Junnan¹, FU Yaqi¹, XU Guangli²

(1. the First Clinical Medical of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China. 2. the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450099)

【Abstract】 Threatened abortion complicated with intrauterine hemorrhage is a common disease during pregnancy. Its pathogenesis is related to an imbalance of the maternal-fetal interface microenvironment and obstruction of uterine spiral artery remodeling. Trophoblast cells compose the outermost layer of the maternal-fetal interface microenvironment. Their proliferation, migration, and invasion are closely related to normal pregnancy. They play an irreplaceable role in immune tolerance and regulation, uterine spiral artery remodeling, and maintenance of the maternal-fetal interface microenvironment. In recent years, trophoblast cells have become the main research focus in autoimmune diseases and other fields. Studies have shown that trophoblast cells play an important role in the diagnosis and treatment of threatened abortion complicated with intrauterine hemorrhage. This article reviews the research progress of trophoblast cells in the treatment of threatened abortion complicated with intrauterine hemorrhage.

【Keywords】 threatened abortion; intrauterine hematomas; trophoblast cell; maternal-fetal interface; remodeling uterine spiral arteries

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

先兆流产指妊娠妇女在妊娠 28 周前出现少量阴道流血伴有阵发性腰背痛或下腹痛的症状,是妊娠期内较常见的疾病^[1]。大量研究发现,先兆流产

患者在黄体期子宫血流异常,子宫灌注是影响胚胎着床的重要因素,先兆流产患者多伴有子宫腔积血 (intrauterine hematomas, IUH),超声检查提示有多

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (82074167); 河南省自然科学基金项目 (202300410265)。

[作者简介] 霍艳 (1997—) 女,在读硕士研究生,研究方向:临床辅助生殖和胚胎发育。E-mail: huoyan186a@163.com

[通信作者] 陈萍 (1967—) 女,主任医师,硕士生导师,研究方向:先兆流产等妊娠疾病及妇科疑难杂症。E-mail: pingping6768@126.com

种形状的液性暗区存在于子宫腔内、子宫壁和孕囊(或胎膜)之间,此暗区与宫颈口相连多表现为阴道流血^[2]。及时找出原因对症治疗则有好转可能;积血范围增大则会导致出血增多,若失治则易发展为流产等不良妊娠结局,甚至后期会出现胎盘早剥、胎儿生长受限及围生期母体异常等危险疾病^[3]。

因母体与胎儿的抗原不同,完好的妊娠需要母体的免疫系统能耐受胚胎的抗原来维持。母体的免疫系统既要耐受胎儿,又要保护母体和胎儿免受感染,是一项艰巨的任务,此过程有赖于母胎界面的稳定运行^[4],其中良好的滋养层功能对于胚胎着床、子宫螺旋动脉重塑及胎盘发育尤为重要。人类母胎界面在免疫学上是一个复杂免疫环境,母胎界面的免疫微环境承担着为胚胎供养、维持母胎免疫耐受及病原体防御等任务,还能隔绝来自母体病原体的感染。然而一旦此环境破坏或失衡时,会减弱滋养层细胞侵袭能力,使螺旋动脉重塑受阻,引起异常子宫内蜕膜化,宫腔内血液积聚,继而发生流产^[5]。滋养层细胞具有增殖分化、迁移侵袭等功能,在免疫耐受与调节、子宫螺旋动脉重塑、维持母胎界面微环境等方面发挥着不可替代的作用,在妊娠期其高度适应性能很好地维持胚胎发育所需的内环境,保护胎盘植入、稳固胎盘屏障、维持母婴之间能量代谢转运,促进顺利妊娠。本文就滋养层细胞在先兆流产合并宫腔积血中的研究进展进行综述。

1 滋养层细胞的来源及分类

在组织学中根据滋养层细胞的结构及功能特性,将人胎盘的滋养层分为合体滋养层(syncytiotrophoblasts, STB)和细胞滋养层(cytotrophoblasts, CTB)两类^[6]。滋养层细胞来源于胚胎,是母胎界面微环境的最外层,与母体血液等直接接触,是防止病原微生物侵入胎盘的关键部位。受精1周后,处于外部的滋养外胚层分化为细胞滋养层,向更深层转变成不具有增殖功能的、侵入性极强的、原始多核合胞体块;此时合胞体块会通过分泌酶脱离其周围的蜕膜,最终向合体滋养层融合。胚胎着床后,囊胚的细胞滋养层迅速增殖并产生滋养细胞^[7],滋养层细胞向蜕膜方向深入,内层深入蜕膜层的部分称之为间质绒毛外滋养层细胞;另一部分称之为血管内绒毛外滋养层细胞,其绒毛会转向子宫螺旋动脉方向,向血管内皮细胞方向深入,侵袭覆盖后使之凋亡,生成新的大血管,参

与子宫螺旋动脉重塑;这两类细胞以绒毛外滋养细胞(extravilloustrophoblast, EVT)统称^[8]。

2 滋养层细胞的特点

滋养层细胞具有增殖、分化及迁移、侵袭等特性。其与母体蜕膜免疫细胞直接接触,能免受母体免疫排斥,并共同合作完成 EVT 正常增殖分化等功能。作为胎盘的功能结构单位,参与母胎界面微循环,助力母儿营养物质及气体交换^[9]。EVT 具备侵袭和迁移功能,其固定的绒毛向子宫方向附着,CTB 将从基底膜分离出来,在细胞壁内增殖生长,穿过 STB 后侵袭进入子宫蜕膜层,深入内部后为重塑血管做准备。滋养层细胞的生物学特性决定其侵袭特性跟肿瘤细胞的占位侵袭不同,EVT 侵袭是胚胎抗原对母体免疫系统的友好占位,是一种正常生理范围内的适度行为,不仅受到母体的严格调控,也受到滋养层细胞自身信号通路的调控^[10]。

EVT 增殖、分化及迁移、侵袭具有可调节性。EVT 增殖和分化可通过自噬、线粒体膜电位及多种信号通路调节,但目前对其作用机制了解有限^[11]。EVT 特性的可调节性也有动物研究的支持,Kisanga 等^[12]通过体外培养小鼠胚胎,研究发现部分转录因子及蛋白调节因子可对滋养层细胞谱系干预调节,使之有不同的分化增殖能力,从而发挥其相应作用。有学者通过对大鼠胎盘蛋白表达研究发现,异常的蛋白表达影响滋养层细胞功能^[13],EVT 的侵袭、增殖、凋亡异常等会引起胎盘植入、妊娠滋养细胞疾病、复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)、子痫前期、胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)等妊娠相关疾病,其机制尚未明确,但随着新科技的发展,从免疫学、组织与胚胎学、人类滋养层细胞干细胞培养系统等方向阐明了部分参与调控滋养层细胞增殖、侵袭的调节因子,可为滋养层细胞类疾病的诊治提供新的思路与方法。

3 滋养层细胞的作用

滋养层细胞具有增殖分化、迁移侵袭、分泌细胞因子等功能,在诱导免疫耐受与调节、促进子宫螺旋动脉重塑、维持母胎界面微环境等方面发挥着不可替代的作用,在妊娠期其高度适应性能很好地维持胚胎发育所需的内环境,保护胎盘植入、稳固胎盘屏障、维持母婴之间能量代谢转运,促进顺利妊娠。

3.1 诱导免疫耐受,参与免疫调节

胚胎中带有异体父系抗原,之所以不被母体免疫排斥是因为有复杂的免疫学机制保护,其中最重要的就是滋养层细胞诱导免疫应答。从免疫学上看,细胞介导的适应性免疫反应受人主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)和人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)的调节,通过免疫组化分析,发现滋养层细胞在免疫学上能表达 MHC 和 HLA^[14]。HLA 分子是滋养层细胞表面糖蛋白,其主要功能是向 T 淋巴细胞提供内源性和外源性抗原,对抗原及其他进行识别后作出相应的反应^[15]。HLA 基因编码具有多态性,因此具有对广泛的传染性病原体产生不同免疫反应的进化优势,其中 HLA-E 分子是自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)抑制性受体 CD₉₄ 的主要配体,HLA-E 与受体 CD₉₄ 结合后能有效抑制杀伤细胞参与的裂解行为,同时能帮助胎儿逃避母体免疫监视,不被母体免疫系统识别,从而抑制免疫活性细胞对胎儿的攻击,免于被杀伤细胞伤害^[16]。EVT 在母胎界面起着重要作用,不仅能有效地保护胚胎源性细胞免受伤害,而且还能对其产生免疫保护作用。张建平团队^[17]在复发性流产相关免疫机制的研究发现新的免疫抑制过程,得出“滋养细胞的固有免疫识别受体 NOD1-2 通过 MAPK-JNK 介导母胎免疫耐受”的科技成果。这种固有免疫识别受体 NOD1-2 是位于胞浆的核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide binding oligomerization domain, NOD)蛋白家族最有代表性的成员,它参与对细胞内病原体的识别并诱导炎症反应,产生免疫耐受;MAPK-JNK 是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的一种,能承受不同细胞外源物的刺激,滋养层细胞能通过此种免疫抑制来挽救妊娠丢失^[18]。从细胞学层面上看,滋养层细胞蛋白表达的是免疫球蛋白 Fc 段多体(immunoglobulin (Fc) receptors, FcR),FcR 在细胞学上的表达有助于母源性免疫球蛋白进入胎盘,为胎儿提供免疫保护;同时滋养层细胞通过 FcR 表达,能发挥吸附作用,将某些不利于胚胎免疫的抗体吸附后内吞,而后通过侵袭降解,排除不利于妊娠的免疫应答^[19]。

EVT 独特地表达及分泌各种趋化因子和细胞因子,这些因子能作用于它细胞本身以调节其增殖、侵袭的力度,从而在维持正常妊娠等方面起双向效应细胞的作用。它能激活母体免疫效应因子,

如 T 细胞辅助因子(helper T cell, Th)、调节性 T 细胞(regulatory cells, Tregs)和 B 细胞等参与免疫调节以适应免疫^[20]。例如,滋养层细胞是孕妇胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)的主要来源,能诱导淋巴细胞中的调节性 T 细胞。滋养层细胞分泌 TSLP,激活 Tregs, Tregs 通过消除自身反应性 T 细胞、诱导自身耐受性和抑制炎症过程,参与免疫调节,维持免疫稳态^[21]。EVT 激活 Tregs,使之发挥改变先天和适应性免疫系统细胞中的免疫功能的潜力,从而参与免疫调节。Jin 等^[22]研究发现,滋养细胞中高水平的 HLA-F 表达可能对蜕膜杀伤细胞(decidual natural killer, dNK)促进胚泡植入至关重要。HLA-F 可能在妊娠期期间参与 dNK 细胞和 EVT 之间的受体-配体相互作用,从而有助于母胎免疫调节^[23]。作为母胎界面最主要的抗原提呈细胞,EVT 通过抑制 CD 细胞及 T 细胞激活、诱导 Tregs 细胞分化及调控蜕膜 dNK 细胞功能发挥免疫调节的作用。

3.2 重塑子宫螺旋动脉

胎盘的主要功能之一是在胎儿和母亲的血液循环之间提供一个屏障,是母体与胎儿气体交换和营养物质转输的场所。子宫螺旋动脉是子宫动脉最小的末端分支,是从子宫肌层延伸到蜕膜的管道,用于在妊娠期间将氧气和营养物质输送到胎盘,最终输送到胎儿^[24]。孕早期,为了维持健康的胎盘功能,满足胎儿生长的高营养需求,以及清除代谢废物,需要适应母体血容量和流经的急剧增加,就需要更强大的动脉支撑,子宫螺旋动脉重塑是其中的重要环节,螺旋动脉重塑由子宫自然杀伤细胞、巨噬细胞和绒毛外滋养层细胞的共同完成,此过程离不开滋养层细胞的侵袭^[25]。滋养层细胞中的合胞素助力合体滋养层细胞向子宫动脉侵袭,取代母体内皮细胞,与黏膜的局部免疫细胞相互作用,扩大原有受限的血管,并促进低压血流到胎盘中,为其生长发育持续供能。入侵的滋养层细胞发挥其迁移、分化功能,促使原有小血管上的内皮细胞失活、凋亡,螺旋动脉纤维化后分解,衍生大血管,扩充胎盘循环血管容量,创造高通量、低阻力的子宫胎盘血管,实现对胎盘的血管重塑^[26]。

3.3 维持母胎界面微环境

滋养层细胞肩负参与母胎界面微循环,完成母体与胎儿之间气体与营养物质的交换的重任。滋养层细胞参与免疫抑制与调节,与巨噬细胞共同抵

御病原体入侵,清除有害物质,保护母胎界面细胞免受炎症反应影响,杀灭病原体,凋亡细胞碎片,维护母胎界面微环境稳态^[27]。人滋养细胞产生两种主要的蛋白质,人绒毛促性腺素(human chorionic gonadotrophin, HCG)和人胎盘生乳素(human placental lactogen, HPL),两者都是胎盘形成及维持的重要激素。胎盘是胎儿发育过程中生成的第一个器官,作为连接母亲和胎儿的主要纽带,它比任何其他器官都具有更多样化的功能,充当胎儿的消化、呼吸、内分泌和免疫系统^[28],其产生和成长都离不开滋养层细胞产生的 HCG 和 HPL。滋养层细胞通过协调所有系统功能,防止母儿排异反应,防止胎儿感染,助力重塑螺旋动脉,维持子宫内环境稳态,在胎盘植入、稳固胎盘屏障、维持母婴之间能量代谢转运、促进顺利妊娠中起着关键作用。

4 EVT 与先兆流产合并 IUH 的关系

国内外研究表明,引起先兆流产的原因较多,除夫妇或胎儿染色体异常、母体因素中的生殖道解剖结构异常、内分泌异常、全身性疾病及父亲因素、环境因素外,很大一部分不明原因是免疫功能异常^[29],现代研究已发现几种与免疫相关的细胞,例如滋养层细胞、巨噬细胞、Tregs 及 NK 细胞等参与了先兆流产合并 IUH 的病理过程^[30]。既往研究提供了先兆流产中滋养层细胞侵袭和增殖受损的证据,表明滋养层细胞在先兆流产的病理生理过程中起重要作用^[31]。而 IUH 多是由子宫螺旋动脉受阻引起,很大程度上与母胎界面微环境受损、滋养层细胞免疫调节失常有关,因此对先兆流产合并 IUH 的预防和治疗可从滋养层细胞方面着手。

4.1 EVT 功能异常与先兆流产

既往认知中我们对母胎界面界定是稳定的,不会受外界因素干扰。实际上,母胎界面微环境的每个组成部分和环节都很薄弱,受多种因子影响和调节^[32]。滋养层细胞正常的增殖、侵袭才能维护稳定的母胎界面,但其增殖异常或侵袭失败则无法对抗来自杀伤细胞等的侵害,免疫抑制失常,无法正确做出对胚胎有利的免疫应答^[33]。滋养层细胞增殖失衡,表达 MHC 和 HLA 异常,无法抑制免疫活性细胞对胎儿的攻击,使母胎微环境失衡可能导致妊娠失败或引起其他妊娠并发症。随着免疫学及组织胚胎学的发展,近年来对妊娠期间免疫耐受调节机制的研究有了长足进展,有学者对怀孕奶牛做破坏

滋养层细胞正常增殖的实验,利用四型分泌系统(type IV secretion system, T4SS)诱导滋养层细胞对内质网应激细胞做出特异性反应,结果造成了奶牛胎盘炎症,并引发了小牛流产^[34]。T4SS 是唯一能排外 DNA 分子的细菌分泌系统,干扰了滋养细胞正常增殖,致使免疫耐受失败,引发流产。通过此种方法研究,发现怀孕小鼠滋养层细胞破坏后更容易感染布鲁氏菌病毒,对此类孕鼠血中炎症因子较正常高,孕酮降低,继而发生流产^[35]。

为研究母胎界面微环境在正常妊娠的作用,陈恒禧等^[36]建立个体差异趋近于零的先兆流产小鼠模型,建造除外母体、父亲、胚胎及环境因素的流产小鼠模型,解剖后发现此类小鼠胚胎组织上有血栓形成,部分组织坏死,局部散在出血点;镜下观察到滋养细胞层可见炎性浸润、变性、凋亡,部分血管纤维化成纤维结节,提示小鼠胚胎组织瘀血,发育不良。检测难免流产患者排出组织,发现其中滋养层细胞分泌的 TSLP 水平较低,不能激活蜕膜细胞,导致 1 型辅助性 T 细胞(helper T cell 1, Th1)与 2 型辅助性 T 细胞(helper T cell 2, Th2)比值 Th1/Th2 失调,抑制母胎界面 Treg 扩增,导致自然流产^[37]。

4.2 EVT 功能异常与先兆流产合并 IUH

子宫螺旋动脉的重塑是母亲怀孕的关键适应之一,是母胎血液循环的重要保障,若重塑失败则会影响胎盘和子宫的血液循环,引起宫腔积血^[38]。而 EVT 对螺旋动脉的重塑对胎儿适应血流是至关重要的。在螺旋动脉重塑过程中,这些特殊血管扩张并最终完全失去其肌肉弹性壁,被嵌入纤维蛋白材料的壁内 EVT 所取代,EVT 和子宫自然杀伤细胞(uterine NK cells, uNK)通过几种不同的机制在促进网络血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)凋亡中发挥重要作用^[39]。EVT 迁移和侵袭功能受阻,则无法发挥重塑子宫螺旋动脉作用,会使子宫内膜容受性建立失败,引起滋养层细胞功能障碍相关疾病产生,Ono 等^[40]研究发现 IUH 的发生发展可能与滋养层细胞功能失常有关,此时蜕膜血管收缩控制无力,EVT 侵袭太过破坏蜕膜血管内皮细胞,导致血小板凝集而形成血栓。母胎界面微环境稳态被破坏,则绒毛滋养层细胞与蜕膜间隙易出现静脉阻滞,血液不能正常流出,导致绒毛膜下腔内血液淤滞,形成宫腔积血。

子宫螺旋动脉重塑正常,会大大减轻宫腔积血的发生率,这就需要滋养层细胞发挥其作用。侵入

性 EVT 产生和释放的细胞因子和生长因子,包括细胞内生长因子白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-8(interleukin-8, IL-8)、细胞缺氧调控关键因子 miR-210-3p、信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等,可以结合并激活表面的相应受体促进 VSMC 凋亡,重建大血管,促进血管重塑^[41]。Salomon 等^[42]发现 Th1/Th2 失衡是引起 IUH 的一个重要原因,由于滋养层细胞介导的免疫调控机制异常,母胎界面微环境失衡,血管流通不畅,会引起凝血功能异常,蜕膜血管破裂出血,血液积聚于宫腔,导致不良妊娠结局。滋养层细胞侵袭功能异常,无法取代母体螺旋动脉的内皮细胞,不能衍生出大血管,胎盘循环血管容量得不到扩充,则易形成积血,影响妊娠正常进行。

5 调控 EVT 功能,防治先兆流产合并 IUH

通过对 EVT 特点、功能、影响因子及其与先兆流产合并 IUH 的关系的研究分析,发现可以从调控其生殖、分化、侵袭等功能方面入手,来预防和治疗先兆流产合并宫腔积血。上调某些通路或影响某些调节因子可将 EVT 功能稳定在有利于正常妊娠的水平,预防宫腔积血的形成。比如,环状 RNA(circRNA)中的部分因子能限制滋养层形成内皮血管的侵袭能力,其过度表达显著提高 IL-6、IL-8、TNF- α 等水平,而这些细胞因子能促进 EVT 侵袭内皮血管细胞,聚集迁移对应的免疫细胞到螺旋动脉重塑部位发挥作用,纠正宫腔积血,因此可通过靶向调控影响 EVT 功能的因子防治本病^[43]。孕早期绒毛外滋养层生长减慢或增殖异常与 Th1/Th2 失调有关,可通过靶向调控相关通路,稳定 Th1/Th2 比值,促进母胎界面 Treg 扩增,恢复 EVT 正常免疫调节等功能,维持良好的妊娠状态。

5.1 调控 EVT 的因子及通路

参与调控滋养层细胞功能的因子较多,影响其发挥重塑子宫螺旋动脉的途径以调控 miRNA 等环状 RAN 通路为主^[44],Hayder 等^[45]研究发现 MicroRNAs(miRNA)中的细胞缺氧调控关键因子 miR-210-3p 是一种参与调控细胞增殖、促进血管生成的基因,miR-210-3p 的表达太过会抑制滋养层细胞的迁移和侵袭。作为 miRNA 海绵,circRNA 除可调控滋养细胞的增殖与凋亡外,还可调控血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)

的行为以影响胎盘的血管生成,进而造成流产。

上调 circRNA 离子通道(pumilio RNA binding family member 1, CircPUM1),可使滋养细胞增殖、迁移和侵袭减少,进一步 IL-6 及 IL-8 的分泌。Liu 等^[46]研究发现,滋养层细胞分泌的因子通过自身调节抑制可以逆转由来自核基因组的 CircPUM1 过低引起的滋养细胞功能障碍和炎症。CircPUM1 可以通过调节轴促进滋养细胞增殖、侵袭过程和保护避免炎症反应,从而损害滋养层细胞异常所导致疾病的发生与发展。大量肿瘤、心血管疾病等领域的研究也已发现参与调控血管生成的 circRNA-miRNA-VEGF 轴,miR-16 异常表达可影响孕鼠胎盘和胚胎的重量、胎盘的微血管密度和子代数量,并可通过调控 VEGF 的表达而导致反复流产。众多研究统计分析发现 circRNA、miRNA 和 mRNA 在先兆流产患者的滋养细胞中异常表达,并在先兆流产的治疗中发挥了重要的作用^[47],周俏苗等^[48]通过动物实验发现 miR-124-3p 能靶向调控 MAPK14,从而对大鼠胎盘滋养层细胞增殖与侵袭产生作用,使其发挥迁移、分化功能,促使大鼠子宫小血管上的内皮细胞失活、凋亡,螺旋动脉纤维化后分解,这些研究都表明了,miRNA 参与调控 EVT 功能,其表达太过可损害螺旋动脉重塑,因此先兆流产合并宫腔积血的预防和治疗可从控制 miRNA 等调控因子的表达入手。

5.2 药物调控 EVT 功能

较多研究把 miRNA 作为调控 EVT 重塑螺旋动脉重塑功能的潜在治疗靶点,通过 miRNA 相关调控因子从分子层面干预滋养层细胞功能是新的治疗途径,但目前研究都是在动物实验层面,只有少数靶向 miRNA 的模拟抑制剂进入临床试验验证其安全性及有效性,更缺乏妊娠期用药的临床试验^[49]。因此,寻找安全有效的可代替药物很有必要,越来越多学者对中药活性成分中是否有相关分子进行探究。随着生命科学前沿技术的高速发展,单细胞组学技术在中医药与免疫等方面的研究应用取得长足进展。这一技术能通过对药物成分中单个细胞进行分离之后,采用基因转录测序等方法探究药物的作用通路机制。杨明^[50]基于 sc RNA-Seq 单细胞组学技术对补肾活血方中药物成分作用机制进行研究,发现菟丝子、桑寄生等保胎药物中的活性成分能够通过调控 circRNA-miRNA-VEGF 轴影响滋养层细胞增殖、侵袭等的的能力,从而发挥提高母体和胎儿免疫耐受能力功效,起到保胎作用。邓礼

林^[51]通过对妊娠小鼠的实验发现当归、丹参等药物能保证滋养层细胞正常增殖,通过调控 STAT3 通路,上调细胞内生长因子 IL-6 的表达,从而促进 VEGF 的表达,促进血管重塑,防止宫腔积血的产生。中药五味子中含有能保护滋养层细胞的五味子素,李晓等^[52]通过实验发现五味子素能降低外环境对 EVT 的增殖的抑制作用,从而发挥保胎功效。更有研究发现脾肾双补方的含药血清基因转录测序,可通过调控 Th1/Th2 的比值,调节细胞的凋亡和氧化应激反应^[53],激活扩增母胎界面 Tregs 细胞,促进滋养层细胞侵袭血管内皮细胞,完成螺旋动脉重塑,维持良好的妊娠状态。

6 展望

EVT 在诱导免疫耐受、免疫调节、重塑子宫螺旋动脉及维持母胎界面微环境稳态等方面发挥重要作用,越来越多研究表明先兆流产合并 IUH 发病与滋养层细胞的增殖分化、迁移侵袭失调密切相关。先兆流产合并 IUH 相关病因复杂多样,常规活血化瘀等治疗效果不明显,若治疗不及时,妊娠后期易出现胎盘早剥、胎儿生长受限及围生期母体异常等危险疾病。特别是免疫因素引起的先兆流产合并 IUH 是临床上的一大难题,目前的治疗方法十分有限。近年来,滋养层细胞已经成为肿瘤和自身免疫性疾病等领域的研究主线,随着中医药现代化步伐加快及国家对中医药发展的支持,中医药治疗免疫疾病的研究取得了优异成绩^[54-56]。多通路调控相关因子水平,促进滋养层细胞生殖、分化,减慢其凋亡有利于维持正常妊娠,通过中药调节相关因子以维持 EVT 正常功能有望成为治疗先兆流产合并 IUH 的新方法。研究 EVT 与先兆流产合并 IUH 间的关系,为预测和治疗先兆流产尤其是免疫因素先兆流产决策附翼,希望能为更多临床上深受困扰的患者排忧解难。

参考文献:

- [1] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学 9 版 [M]. 北京:人民卫生出版社; 2018.
- [2] 姜璐璐,彭圆,梁喆. 低分子量肝素对不明原因复发性流产患者子宫动脉血流、免疫指标及激素水平的影响 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(9): 116-119.
- [3] Qin Z, Xu Y, Du Y, et al. Intrauterine hematoma in the first trimester and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 17(9): 146-298.
- [4] Zhang S, Ding J, Zhang Y, et al. Regulation and function of chemokines at the maternal-fetal interface [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 826053.
- [5] 冯丹,石文静,严琴,等. 母-胎界面微环境在复发性流产中的研究进展 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2022, 42(5): 518-523.
- [6] Mochizuki M, Maruo T. Biology of trophoblast and its endocrinological profiles [J]. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*, 1992, 68(8): 724-735.
- [7] Turco MY, Gardner L, Kay RG, et al. Trophoblast organoids as a model for maternal-fetal interactions during human placentation [J]. *Nature*, 2018, 564(7735): 263-267.
- [8] Cierna Z, Varga I, Danihel L Jr, et al. Intermediate trophoblast—a distinctive, unique and often unrecognized population of trophoblastic cells [J]. *Ann Anat*, 2016, 204: 45-50.
- [9] 王海燕,归绥琪,邹琴娣,等. 早孕期人细胞滋养层细胞的分化及分离、培养、鉴定 [J]. 生殖与避孕, 2008, 28(4): 215-221.
- [10] 谢来娣,刘爱霞. 环状 RNA 在滋养层细胞功能障碍相关疾病中的研究进展 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(9): 850-856.
- [11] 马晓玲. P53/TTP/STMN-1 分子途径对滋养层细胞作用的研究 [D]. 上海:上海交通大学, 2017.
- [12] Kisanga EP, Tang Z, Guller S, et al. *In vitro* assays to evaluate the migration, invasion, and proliferation of immortalized human first-trimester trophoblast cell lines [J]. *J Vis Exp*, 2019 (145): 139-145.
- [13] 陈凡,葛莉,黄萍萍,等. 系统评价胎盘差异表达蛋白对妊娠糖尿病大鼠模型胎盘生长发育的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(3): 343-353.
- [14] Debebe BJ, Boelen L, Lee JC, et al. Identifying the immune interactions underlying HLA class I disease associations [J]. *Elife*, 2020, 9: e54558.
- [15] Medhasi S, Chantratita N. Human leukocyte antigen (HLA) system: genetics and association with bacterial and viral infections [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 9710376.
- [16] Rodríguez de Frías E, Fernández-Arquero M, Subhi-Issa N, et al. Human leukocyte antigen-C and killer immunoglobulin-like receptors in reproductive medicine [J]. *Medwave*, 2021, 21(10): e8484.
- [17] 张建平. 滋养细胞的固有免疫识别受体 NOD1-2 通过 MAPK-JNK 介导母胎免疫耐受的机制研究 [R]. 广州:中山大学孙逸仙纪念医院; 2021.
- [18] Yi X, Zhang J, Liu H, et al. Suppressed immune-related profile rescues abortion-prone fetuses: a novel insight into the CBA/J × DBA/2J mouse model [J]. *Reprod Sci*, 2019, 26(11): 1485-1492.
- [19] Lin XX, Xie YM, Zhao SJ, et al. Human leukocyte antigens: the unique expression in trophoblasts and their crosstalk with local immune cells [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(10): 4043-4052.
- [20] Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, et al. T helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/tfh cells [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2025.
- [21] Green S, Politis M, Rallis KS, et al. Regulatory T cells in pregnancy adverse outcomes: a systematic review and meta-

- analysis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 737862.
- [22] Jin K, Parreau S, Warrington KJ, et al. Regulatory T cells in autoimmune vasculitis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 844300.
- [23] 尚进, 庄白妹, 姚元庆. 人类白细胞抗原-G 在母-胎免疫界面的功能和作用机制 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2022, 42(4): 407-412.
- [24] Moser G, Windsperger K, Pollheimer J, et al. Human trophoblast invasion: new and unexpected routes and functions [J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 150(4): 361-370.
- [25] Sato Y. Endovascular trophoblast and spiral artery remodeling [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 503: 110699.
- [26] Pijnenborg R, Vercruyse L, Brosens I. Deep placentation [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2011, 25(3): 273-285.
- [27] 王蕾, 吴旭颖, 高玉龙, 等. 两个 CBA 亚系流产模型数据比较 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(6): 76-79, 92.
- [28] 陈琳, 周知, 马宁, 等. mmu-miR-672-5p 调控大鼠胎盘绒毛膜滋养层细胞凋亡的机制 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(4): 70-76.
- [29] Bian Q, Fu B. Immunological microenvironment at the maternal-fetal interface [J]. *J Reprod Immunol*, 2022, 151: 103632.
- [30] Jing MY, Xie LD, Chen X, et al. Circ-CCNB₁ modulates trophoblast proliferation and invasion in spontaneous abortion by regulating miR-223/SIAH1 axis [J]. *Endocrinology*, 2022, 163(8): bqac093.
- [31] Liu J, Zhang Z, Zhu W, et al. CircFBXW4 regulates human trophoblast cell proliferation and invasion via targeting miR-324-3p/TJP1 axis in recurrent spontaneous abortion [J]. *Placenta*, 2022, 126: 1-11.
- [32] Semmes EC, Coyne CB. Innate immune defenses at the maternal-fetal interface [J]. *Curr Opin Immunol*, 2022, 74: 60-67.
- [33] Zhao H, Wong RJ, Stevenson DK. The impact of hypoxia in early pregnancy on placental cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9675.
- [34] Byndloss MX, Tsai AY, Walker GT, et al. *Brucella abortus* infection of placental trophoblasts triggers endoplasmic reticulum stress-mediated cell death and fetal loss via type IV secretion system-dependent activation of CHOP [J]. *mBio*, 2019, 10(4): e01538-e01519.
- [35] Harris LK, Benagiano M, D' Elios MM, et al. Placental bed research: II. Functional and immunological investigations of the placental bed [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 221(5): 457-469.
- [36] 陈恒禧, 傅璟, 周敏, 等. 小鼠流产模型的建立及其蜕膜组织中 Yes 相关蛋白表达初探 [J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2017, 13(4): 419-424.
- [37] Sakakibara M, Maeda Y, Nakamura K. Fetal loss due to Th1-skewed Th1/Th2 balance with increase (not decrease) of regulatory T cells in abortion-prone mouse model [J]. *J Toxicol Sci*, 2022, 47(8): 327-336.
- [38] Staud F, Karahoda R. Trophoblast: The central unit of fetal growth, protection and programming [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 105: 35-40.
- [39] Liu H, Ning F, Lash GE. Contribution of vascular smooth muscle cell apoptosis to spiral artery remodeling in early human pregnancy [J]. *Placenta*, 2022, 120: 10-17.
- [40] Ono M, Toyoda N, Kagami K, et al. Uterine deletion of *Bmal1* impairs placental vascularization and induces intrauterine fetal death in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7637.
- [41] 李淑贤, 周美娟, 李安娜, 等. FPR2 通过 ERK1/2 信号通路调控炎症状态下滋养细胞生物学功能 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(8): 1478-1486.
- [42] Salomon C, Yee SW, Mitchell MD, et al. The possible role of extravillous trophoblast-derived exosomes on the uterine spiral arterial remodeling under both normal and pathological conditions [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 693157.
- [43] Shukla V, Soares MJ. Modeling trophoblast cell-guided uterine spiral artery transformation in the rat [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 2947.
- [44] Gao Y, Tang Y, Sun Q, et al. Circular RNA FOXP1 relieves trophoblastic cell dysfunction in recurrent pregnancy loss via the miR-143-3p/S100A11 cascade [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 9081-9093.
- [45] Hayder H, Fu G, Nadeem L, et al. Overexpression of miR-210-3p impairs extravillous trophoblast functions associated with uterine spiral artery remodeling [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 3961.
- [46] Liu X, Wu J, Nie H, et al. Comprehensive analysis of circRNAs, miRNAs, and mRNAs expression profiles and ceRNA networks in decidua of unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 858641.
- [47] Wang Y, Cheng Q, Xia Z, et al. Whole-transcriptome sequencing identifies key mRNAs, miRNAs, lncRNAs, and circRNAs associated with unexplained recurrent pregnancy loss [J]. *Cell Tissue Res*, 2022, 389(1): 129-143.
- [48] 周倩苗, 汪洪林, 黄海燕, 等. miR-124-3p 靶向调控 MAPK14 对子痫前期大鼠胎盘滋养层细胞增殖及侵袭的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(6): 1-9.
- [49] Baján S, Hutvagner G. RNA-based therapeutics: from antisense oligonucleotides to miRNAs [J]. *Cells*, 2020, 9(1): 137.
- [50] 杨明. 保胎中药用药规律及保胎方药对作用机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [51] 邓礼林. 基于 STAT3 信号通路研究脾肾双补方对离体人早孕绒毛滋养细胞增殖作用的机制 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [52] 李晓, 郭艳丽, 韩俊婷, 等. 五味子乙素降低 PM_{2.5} 抑制 HTR 细胞增殖的作用研究 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2021, 40(3): 177-181.
- [53] 陈妍, 宁艳, 于晓英, 等. 中药复方治疗免疫性复发性流产临床及机制研究进展 [J]. *国际中医中药杂志*, 2021, 43(11): 1161-1164.
- [54] 陈嘉懿, 郭秋岩, 徐承超, 等. 中药现代化研究的崭新模式: 单细胞药理学 [J]. *药学学报*, 2021, 56(12): 3300-3312.
- [55] 高超群, 张进安. 中药单体干预自身免疫病的研究进展 [J]. *国际生物制品学杂志*, 2021, 44(4): 235-240.
- [56] 武志慧, 孙晓林, 王慧. miRNA-125 家族与自身免疫性疾病关系的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(9): 128-136.

[收稿日期]2022-10-01