

DOI: 10.13376/j.cbbs/2016026

文章编号: 1004-0374(2016)02-0192-08



李大金, 教授、研究员、博士研究生导师。现任复旦大学附属妇产科医院副院长, 妇产科研究所所长。中国民主同盟盟员。1992 年在上海医科大学获妇产科学生殖免疫学博士学位; 主要从事生殖免疫学研究及生殖医学临床医疗及教学工作, 先后承担并主持多项国家自然科学基金项目。2006 年入选上海市医学领军人才, 2007 年荣获上海市劳动模范, 2008 年入选上海领军人才, 并被评为 2007-2008 年度卫生部有突出贡献中青年专家。2015 年被美洲生殖免疫学会授予生殖免疫学研究杰出成就奖。近年来发表 SCI 学术论文 150 余篇; 获卫生部、教育部、上海市及国家中医药管理局等科技进步奖 15 项。

母-胎免疫耐受机制研究现状与发展趋势

王松存, 李大金*

(复旦大学上海医学院妇产科医院研究所, 生殖免疫学实验室, 上海 200011)

摘要: 母-胎免疫耐受作为免疫学原理的唯一例外, 一直是生殖免疫学界备受关注的焦点问题。一个世纪以来, 人们对于母-胎免疫耐受建立和维持的机制有了越来越深入的认识。妊娠早期胎儿绒毛外滋养细胞 (EVT) 侵入蜕膜组织, 与母体蜕膜免疫细胞 (DIC) 及蜕膜基质细胞 (DSC) 直接接触, 建立精细的母-胎交互对话。在总结既往研究成果的基础上, 围绕母-胎界面关键的功能细胞, 基于母-胎交互对话阐明母-胎免疫耐受的建立和维持机制。其中, 对以滋养细胞为中心的母-胎界面固有免疫应答、母-胎界面适应性免疫应答及穿插于其中的协同刺激信号和趋化因子等方面进行概述, 以解析人早孕母-胎免疫耐受与胎盘形成机制, 为反复自然流产、子痫前期、胎儿宫内生长受限等疾患的防治提供新的思路。还将为移植免疫学、肿瘤免疫学的研究提供借鉴, 因此, 具有重要的理论意义和实际应用价值。

关键词: 母-胎免疫耐受; 母-胎界面; 滋养细胞; 蜕膜基质细胞; 蜕膜免疫细胞; 复发性流产; 子痫前期

中图分类号: Q492.6; R392 文献标志码: A

Current situation and development tendency of research on maternal-fetal tolerance

WANG Song-Cun, LI Da-Jin*

(Laboratory for Reproductive Immunology, Hospital and Institute of Obstetrics and Gynecology,
Fudan University Shanghai Medical College, Shanghai 200011, China)

Abstract: As the only exception to the immunological principles, maternal-fetal tolerance becomes the attention focus in the fields of reproductive immunology. An improved mechanistic understanding of maternal-fetal tolerance is emerging in the last century. The formation of a functional synapse of the invading fetal trophoblasts, decidual immune cells and decidual stromal cells has now been recognized. Here we review the previous research results, with a special focus on the establishment and maintenance mechanism of maternal-fetal tolerance based on the

收稿日期: 2015-10-09

*通信作者: E-mail: djli@shmu.edu.cn

maternal-fetal crosstalk. Insights into maternal-fetal tolerance will not only improve our understanding of normal pregnancy but also would be helpful to novel therapeutic strategies of the pregnancy miscarriage, pre-eclampsia and IUGR.

Key words: maternal-fetal tolerance; maternal-fetal interface; trophoblasts; decidual stromal cells; decidual immune cells; recurrent spontaneous abortion; pre-eclampsia

胎儿和母体之间的相互作用是一个矛盾的免疫调节过程, 一个世纪以前, 免疫学家就开始探讨为什么作为同种移植物的胎儿不被母体免疫系统排斥^[1]。妊娠早期胎儿绒毛外滋养细胞 (EVT) 侵入蜕膜组织, 与母体蜕膜免疫细胞 (DIC) 及蜕膜基质细胞 (DSC) 直接接触, 建立精细的母-胎交互对话^[2]。从免疫学角度来看, 正常妊娠类似于成功的同种异体移植, 母体对携带父系抗原的胚胎不仅不排斥, 而且通过精细的母-胎对话建立独特的母-胎界面免疫耐受微环境, 允许胎儿在子宫内生长发育直至分娩。代孕 (surrogate pregnancy) 的胎儿与母体 HLA (人类白细胞抗原系统) 完全不同, 它的成功, 进一步证实了妊娠期母体免疫系统对这种同种异体胚胎抗原的耐受^[3]。为揭示妊娠这一“天然移植”获得成功的潜在机理, 众多学者进行了不懈的努力。虽然近年来取得了长足的进步, 但这一领域尚有许多重要的科学问题亟待回答。

母-胎免疫耐受作为传统免疫学原理的唯一例外, 一直是生殖免疫学界备受关注的焦点问题。有关母-胎免疫耐受的理論追溯到 20 世纪 50 年代, 诺贝尔奖获得者 Medawar 曾提出 3 种理论解释作为半同种移植物的胎儿如何逃逸母体免疫系统的攻击^[4]: 其一, 胎盘屏障学说; 第二, 胎儿的抗原不成熟学说; 第三是母体子宫的免疫特许。这 3 种理论曾一度推动了生殖免疫学的发展, 至今对该领域的研究仍有重要的指导意义。然而, 随着生殖免疫学的飞速发展, 后来的研究使得这些观点受到质疑和挑战。本文在总结既往研究成果的基础上, 围绕母-胎界面关键的功能细胞, 阐明基于母-胎交互对话的母-胎免疫耐受的建立和维持机制。其中, 以滋养细胞为中心的母-胎界面固有免疫应答、母-胎界面适应性免疫应答及穿插于其中的协同刺激信号和趋化因子等方面进行概述。

1 母-胎界面的组成与功能

正常生理妊娠类似于同种异体移植, 胚胎作为自然同种移植物不被母体免疫排斥是免疫学理论的唯一例外, 实际上反映了母体对胚胎抗原的免疫耐

受; 而妊娠失败意味着母体对胚胎的免疫排斥。成功妊娠是一个非常复杂的生物学调控过程, 它不仅需要母体耐受作为同种移植物的胎儿, 还要依赖发育正常的胎盘和功能正常的蜕膜。母-胎界面是妊娠维持的核心结构, 其细胞组成相当复杂, 根据其来源大致可分为 3 类: 第一类是侵入蜕膜的绒毛外滋养细胞, 第二类为髓源性蜕膜免疫活性细胞, 第三类为蜕膜基质细胞 (DSC) 及腺上皮细胞。后两类细胞又可统一概括为母体来源的细胞。在正常妊娠过程中, 妊娠期内分泌和免疫细胞均参与母-胎界面胎盘血管重塑的调节; 在内分泌激素的主导作用下, 启动血管重塑的滋养细胞通过招募外周免疫细胞到达蜕膜局部, 共同参与蜕膜化过程的调节; 蜕膜化的基质细胞和滋养细胞交互作用促使免疫细胞驻留在蜕膜局部并进一步训导其功能, 从而营造母-胎免疫耐受微环境, 以维持成功妊娠。滋养细胞增殖与侵入不足, 蜕膜螺旋动脉形成不良、母-胎耐受的失调可导致自发流产、子痫前期、胎儿宫内生长受限等疾患^[5-6]。

来源于胎儿的滋养细胞沿两条通路分化, 合体滋养细胞主要参与营养物质和代谢物质的转运并执行胎盘的内分泌功能; 而绒毛外滋养细胞 (EVT) 具有侵袭力, 向子宫间质和螺旋动脉腔内呈侵袭性生长, 取代螺旋动脉血管内皮并导致血管重塑, 向胎儿提供氧和营养物质^[7]。滋养细胞是唯一与母体蜕膜免疫细胞直接接触的胚胎细胞, 与母体免疫细胞直接接触并被其有效识别。滋养细胞的迁移与侵袭是胚泡着床、胎盘发育并建立母-胎关系的关键步骤, 在母-胎免疫耐受中起着至关重要的作用^[8]。

母-胎界面既往许多研究工作聚焦于胎儿来源的滋养细胞, 而另一群特殊的母体来源的细胞 DSC (蜕膜的主要组成细胞), 具有广泛的生物学功能, 除参与蜕膜营养供应外, 尚能分泌活性激素、多种细胞因子和酶类, 表达孕激素受体, 调节胚泡着床与胎盘的形。作为一种免疫潜能细胞, 参与抗原提呈及分泌细胞因子, 从而发挥重要的免疫调节作用。作为母-胎界面的两种主要组成细胞, DSC 与滋养细胞直接接触, 它们之间的相互作用是母-胎

免疫调节的重要组成部分^[9]。胎儿绒毛外滋养细胞 EVT 能与母体 DSC 形成桥粒连接^[10],提示滋养细胞与 DSC 细胞之间确实存在对话与交流,而且这种对话与交流对于正常妊娠的维持至关重要。

蜕膜免疫细胞群是形成母-胎免疫耐受的基础,主要由特殊类型的 NK 细胞 (CD56^{bright}/CD16⁻) (~70%)、T 细胞 (~10%) 和单核细胞 (~10%) 组成,它们通过表达特殊活化标志和产生大量的细胞因子,在母-胎界面局部发挥着不同于外周的免疫调节作用,形成固有的 Th2 型和 Treg 免疫优势^[11-12];通过旁分泌作用调控滋养细胞的生长、分化和迁移^[13],从而对妊娠的维持起重要的局部调节作用。而母-胎界面微环境同时又可能参与母体免疫细胞的功能训导,早孕滋养细胞可以通过训导和调节蜕膜 DC 细胞、T 细胞及其相互作用,诱导母-胎界面调节性 Th2 与 Treg 细胞优势分化^[14-15],有助于维持母-胎界面免疫耐受状态。

2 母-胎界面固有免疫应答

2.1 母-胎界面NK细胞的募集及其功能

妊娠早期孕卵着床后,在雌、孕激素作用下,内膜间质细胞分化成为富含糖原的 DSC^[16],与此同时,胚泡发育形成胚胎及 EVT^[8]。EVT 和 DSC 表达多种趋化因子及其受体,趋化因子配受体的相互作用不仅介导了 EVT 向蜕膜的侵袭,还解释了母-胎界面大量存在的免疫细胞的募集方式。蜕膜 NK 细胞 (decidual NK, dNK) 以其绝对组成优势 (约占蜕膜免疫细胞的 70%) 与独特的表型 (CD56^{bright}CD16^{dim}、抑制性受体和活化性受体库) 在母-胎耐受中发挥至关重要的调节作用^[17]。蜕膜 NK 的富集通常认为有局部产生和外周募集两种方式。外周血 CD56^{bright}CD16^{dim}NK 通常表达 CXCR3 和 CXCR4;而 DSC 和 EVT 上表达的相应趋化因子配体与之相互作用募集了外周 NK 到达母-胎界面局部^[18-19]。此外,CCR1、CCR2、CXCR1 及 CX3CR1 也参与了 dNK 的募集^[20]。DSC 和 EVT 可以产生 TGF- β 1 和 IL-5,促进造血干细胞向 NK 分化^[21-22],进一步解释了 NK 细胞在母-胎界面富集的理由。

EVT 不表达经典的 MHC I、II 类分子^[23],从而逃逸了母体对胎儿同种异体移植物的排斥;但完全缺乏 MHC I 类分子的胚胎细胞易被 NK 细胞识别并杀伤。EVT 细胞表面可特异性表达非经典的 MHC I 类抗原,如 HLA-G、HLA-E 及 HLA-C^[24]。在早孕期蜕膜广泛分布的 NK 细胞特征性表达杀伤

细胞抑制性受体 KIR。KIR 在滋养细胞表达的 HLA-G、HLA-C 启动下,向细胞内转导相应抑制性信号,使这些母-胎界面重要的杀伤细胞非但不能有效杀伤胚胎来源的细胞,相反对其行使免疫保护作用^[25-26]。一旦滋养细胞表面 HLA 分子或 NK 表面的抑制性受体表达异常,NK 即可对滋养细胞进行攻击^[27]。dNK 亦表达 NKp46、NKG2D、NKp44 等,但其细胞毒作用明显减弱,以分泌细胞因子为主要功能,而外周 NK 细胞 (CD56^{dim}CD16⁺) 以杀伤功能为主^[28]。dNK 本身也能表达多种细胞因子,调控滋养细胞的侵袭,促进胎盘血管形成^[29]。

2.2 母-胎界面单核细胞及树突状细胞的募集及其功能

母-胎界面的单核细胞也通过滋养细胞表达的趋化因子募集。CD14⁺ 蜕膜巨噬细胞 (dM ϕ) 可以表达 dNK 上不表达的 CXCR6,与滋养细胞表达的 CXCL16 相互作用趋化到母-胎界面局部^[30]。dM ϕ 参与蜕膜化的进程,促进螺旋动脉重塑,利于妊娠的维持^[31]。在母-胎界面,巨噬细胞主要为产生抗炎细胞因子 (如 IL-10) 为主的 M2 细胞,而不是以分泌促炎细胞因子 (如 TNF、IL-12) 为主的 M1 细胞^[32]。M2 细胞高表达清道夫受体、甘露糖受体等,精氨酸酶活性增强,从而具有较高的组织修复能力^[33]。dM ϕ 亚群失调将导致复发性流产的发生^[34]。

单核细胞可以分化成为树突状细胞 (DC),CCR1~7 参与了 DC 的募集,其中 CCR1 和 CCR2 也介导 dM ϕ 在母-胎界面的富集^[20]。DC 在母-胎界面局部具有双重作用,一方面,通过诱导效应性 T 细胞凋亡和调节性 T 细胞 (Treg) 扩增进而促进母-胎免疫耐受;另一方面,又作为抗原提呈细胞活化引流淋巴结的 T 细胞,促进 T 细胞免疫应答^[35]。正常妊娠时,母-胎界面 DC 抗原提呈效力减弱,协同共刺激分子表达降低,IL-12 产生减少,而 IL-10 表达增加,从而形成耐受表型,利于母体耐受作为同种移植物的胚胎^[36]。

3 母-胎界面适应性免疫应答

3.1 母-胎界面辅助性T细胞(Th)的募集及其功能

初始 CD4⁺T 细胞接受抗原刺激后,首先分化为 Th0 细胞,在不同细胞因子作用下,分化为 Th1、Th2、Th17 及 Treg 细胞,发挥不同生物学作用。在母-胎界面,Th1、Th2、Th17 及 Treg 之间存在着平衡机制,共同维持正常妊娠^[6]。EVT 及 DSC 表达的趋化因子依然是募集 T 细胞到达母-胎界面的

主要因素^[37]。胚胎抗原特异性的效应性 T 细胞在母-胎界面的聚集将导致胚胎排斥。尽管 DSC 表达 CXCR3 的配体 CXCL9 和 CXCL10,但与外周相比,母-胎界面 CXCR3⁺效应性 T 细胞数量明显减少^[38]。妊娠时 DSC 编码 CXCL9 和 CXCL10 的基因发生甲基化,进一步减少了母-胎界面对 Th1 细胞的募集。与此同时,EVT 和蜕膜腺上皮细胞高表达 Th2 型趋化因子 CCL17,进而募集表达 CCR4 的 Th2 细胞至母-胎界面^[39];此外,EVT 可以训导蜕膜 DC 表达 CCL17,进一步募集 Th2 细胞^[14]。妊娠期,在蜕膜免疫细胞群中 CD4⁺CD25⁺Treg 比例明显高于外周^[40],形成母-胎界面 Treg 扩增优势。主要表达于腺上皮的 CCL19 通过识别外周 Treg 表面 CCR7,趋化外周 Treg 到达蜕膜局部^[41];子宫局部表达的 CCL2、CCL4、CCL17、CCL20、CCL22 也参与了对外周 Treg 的募集^[20];EVT 表达的 CXCL12 可以进一步促进 Treg 细胞的迁移^[42]。DSC 通过分泌 CCL2 趋化外周 Th17 细胞到达母-胎界面^[43]。

1993 年,Wegmann 等^[44]首次提出,母-胎界面是 Th2 型占优势的免疫微环境。尽管在妊娠早期,子宫局部炎性微环境利于胚胎的种植^[45],Th1 型免疫应答及其相关细胞因子,如 IL-2、IFN- γ 和 TNF- α 等对胚胎具有细胞毒作用,不利于妊娠维持;而 Th2 型免疫应答及其相关细胞因子,如 IL-4、IL-10、TGF- β 2 等对妊娠具有免疫营养和保护作用^[44]。正常妊娠模型小鼠母-胎界面呈现典型的 Th2 型免疫优势,一旦这种 Th2 型免疫优势被打破,自然流产的发生率显著增加^[46]。给予孕鼠 Th2 型细胞因子 IL-10 或 Th1 型细胞因子 TNF- α 的拮抗剂可以抑制 LPS 引起的妊娠失败^[47-48]。这些研究均提示母-胎界面 Th2 型免疫优势是成功妊娠的关键。除了对外周 Th2 细胞的直接募集外,DSC 通过分泌 CCL2 降低母-胎界面 Th1 型细胞因子,同时增加 Th2 型细胞因子的产生;Th2 型细胞因子又促进 DSC 分泌 CCL2 从而形成正反馈,进一步促进母-胎界面 Th2 型免疫偏移^[49-50]。此外,EVT 表达的 CXCL16 可以识别 $\gamma\delta$ T 细胞上的 CXCR6 并促进其分泌 IL-10^[51];孕激素可以减少促炎性细胞因子的产生,促进 Th2 型免疫应答^[52]。由此可见,妊娠期多方面因素共同作用形成了母-胎界面 Th2 型免疫偏移,维持母-胎免疫耐受。

2004 年,研究证实 Treg 参与介导了母-胎免疫耐受^[53],Treg 主要通过两种机制发挥免疫调节作用:通过分泌多种抑制性细胞因子,如 IL-10、

TGF- β 等,间接发挥免疫调节作用;通过细胞与细胞之间的直接接触发挥免疫调节作用,这种调节作用需要通过 TCR 的刺激表达 CTLA-4 后,与其他细胞直接接触发挥免疫调节作用^[54]。近年研究发现,妊娠期母体外周血、蜕膜以及胎儿的脐带血都有 CD4⁺CD25⁺Treg 的扩增,在母-胎免疫调节中发挥重要的作用^[55]。非常有趣的是 Treg 在正常妊娠组显著高于自然流产模型组,且过继转输 Treg 至流产模型小鼠可改善妊娠预后^[56]。妊娠前或妊娠早期删除 Treg 可导致孕鼠胚胎吸收率增高^[57],提示 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞不但参与了母-胎免疫耐受机制的形成,而且对其维持有重要作用。除了通过趋化因子配受体的相互作用募集 Treg 之外,早孕期 EVT 可以通过训导蜕膜 DC 分泌 TGF- β 1 促进 CD4⁺CD25⁺T 向 CD4⁺CD25⁺Treg 分化,进一步形成母-胎界面 Treg 扩增优势^[15],发挥免疫调节作用。

Th17 细胞通常被认为是介导炎症性疾病及自身免疫性疾病的“罪魁祸首”^[58-59],应该处于母-胎免疫耐受的对立面。现已证实妊娠期母-胎界面存在 Th17 细胞^[60],Th17 细胞通过分泌 IL-17 促进 EVT 的侵袭并抑制其凋亡^[43],IL-17 还可以增加人滋养细胞系 JEG-3 细胞孕激素的分泌^[61]。因此,Th17 细胞参与了妊娠的生理过程。然而,Th17 细胞的过度激活及数量增多可以导致复发性自然流产和子痫前期等妊娠并发症^[62],在正常妊娠时,CD4⁺CD25⁺Treg 可以通过细胞与细胞之间的直接接触抑制 Th17 过度活化并减少 Th17 细胞 IL-17 的分泌,而这种调节平衡在复发性自然流产患者中被打破^[63],表明适当的 Th17 细胞免疫应答在妊娠维持中发挥积极作用。

母-胎界面辅助性 T 细胞的功能平衡还与协同共刺激分子、抑制性分子的作用相关。协同刺激信号 CD80/CD86-CD28/CTLA-4 在 T 细胞活化、增殖及辅助性 T 细胞的分化中起重要调节作用。自然流产患者蜕膜 CD86 转录水平明显高于正常早孕期蜕膜,而 CTLA-4 转录水平则低于正常早孕期蜕膜^[64]。在着床期阻断 CD86 协同刺激信号,能够恢复母体对胚胎抗原的免疫活化与免疫抑制间的生理平衡,促进 Th2 型免疫偏移和 Treg 扩增优势,诱导母体对胚胎抗原的免疫耐受,最终改善妊娠预后^[65-66]。蜕膜 Treg 可以表达糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体相关蛋白 OX40 及抑制性受体 CTLA-4^[67],Treg 表达的 CTLA-4 可以促进蜕膜 DC 和单核细胞表达吲哚胺 2,3 双加氧酶(indoleamine

2,3-dioxygenase, IDO)^[68]。IDO 是肝脏以外唯一可催化色氨酸沿犬尿酸途径分解代谢的限速酶,在哺乳动物的组织细胞,尤其是淋巴组织和胎盘中广泛存在,活化后导致组织细胞局部色氨酸饥饿,从而启动相应靶细胞的凋亡^[69]。母-胎界面较高水平表达 IDO,是母-胎界面局部抑制母体针对胚胎抗原毒性 T 细胞效应的重要分子^[70],抑制 IDO 活性将导致流产^[71]。母-胎界面还表达 L-精氨酸酶、PDL-1、CD95L 等抑制母体 T 细胞的过度活化,避免母体对胚胎的排斥,促进母-胎免疫耐受^[72-74]。

3.2 母-胎界面CD8⁺T细胞和B细胞功能

相对于 CD4⁺T 细胞,妊娠期 CD8⁺T 细胞功能研究相对较少。删除 CD8⁺T 细胞可以废除孕激素的保胎作用,这一效应通过改变 Th1/Th2 型细胞因子比例实现^[75]。而正常妊娠时蜕膜局部 CD4⁺CD25⁺T 和 CD8⁺CD28⁺T 细胞(调节性 CD8⁺T 细胞)的数量都增加^[76],EVT 的存在也进一步促进了调节性 CD8⁺T 细胞的活化^[77]。此外,调节性或抑制性 CD8⁺T 细胞可能影响 B 细胞产生抗体^[2],因此有学者认为调节性或抑制性 CD8⁺T 细胞在母-胎免疫耐受的建立和维持中发挥作用。B 细胞在母-胎界面含量极少^[78],并且有文献报道孕鼠骨髓中胚胎抗原特异性的 B 细胞被系统删除^[79],同时妊娠期增加的雌激素可以抑制 B 淋巴细胞增殖^[80]。含量极少的 B 细胞可以减少体液免疫应答对于胚胎抗原的损害,促进母-胎免疫耐受。

4 母-胎免疫耐受失衡与妊娠期相关疾病

4.1 母-胎免疫耐受失衡与自发流产

自发流产是妊娠最常见的并发症,除少数患者可查明病因如染色体异常、生殖道畸形等,大部分病因不明^[81]。自发流产患者蜕膜局部与外周 Th1、Th2、Th17 及 Treg 细胞亚群平衡失调,表现为促炎性 Th1、Th17 比例增高,耐受性 Th2、Treg 比例下降与功能缺陷^[82];母-胎界面细胞因子格局也发生改变,表现为 IFN- γ /IL-4、TNF- α /IL-4、TNF- α /IL-10 比例升高^[83];TGF- β 1 及 IDO 等免疫抑制性分子降低,经典的协同刺激分子表达上升,提示这些分子可能参与自发流产的发生^[83-84]。某些关键抗炎性细胞因子,如 IL-10 基因敲除小鼠妊娠失败率明显增加^[85];过继转输 Treg 可挽救濒临死亡的小鼠胚胎^[86];滋养细胞表面 HLA 分子或 NK 表面的抑制性受体表达异常,NK 即可发挥毒性作用,可导致自发流产^[87]。蜕膜局部 Galectin-1 表达下降、

DC 细胞数量减少也与自发流产有关^[36,88]。至此,可以认为母-胎免疫失衡与自发流产密切相关,但仍然需要更深入地研究探讨免疫耐受失衡是导致自发流产的直接因素,还是自发流产引发各种生理失衡的表现之一。

4.2 母-胎免疫耐受失衡与子痫前期

子痫前期(PE)发病率高达 5%~7%^[82],是全球范围内导致孕妇死亡的首要原因。尽管 PE 发生的确切机制不明,通常认为慢性炎症、滋养细胞侵袭不足、胎盘血管重塑障碍是导致 PE 的重要原因^[27,89]。滋养细胞表达的 HLA-C1、C2、G、E 与 NK 表面的抑制性受体 KIR2DL1、KIR2DL2 结合,抑制 NK 杀伤活性,一旦这种识别发生异常,NK 即可对滋养细胞进行攻击,发生 PE^[27]。2013 年,Freitag 等^[90]研究显示,PE 患者局部与外周血 NK 异常活化,Galectin-1 表达下降,引起促炎性的 Th1 型免疫应答。正常妊娠时外周血 Treg/Th17 比例上升,但在 PE 患者并未观察到这一现象^[91]。PE 患者蜕膜局部与外周辅助性 T 细胞亚群平衡失调,表现为促炎性 Th1、Th17 转录因子表达升高,Treg 转录因子表达降低,表明 PE 患者以 Th1 和 Th17 型免疫应答为主,同时 Treg 数量和功能下降^[92]。

5 结语与展望

母-胎免疫调节是当今生殖免疫学领域最为重要,并且是十分活跃的研究方向,研究母体免疫系统针对胚胎作为同种抗原特异性免疫耐受的形成过程及规律意义重大,一旦这种免疫耐受形成障碍,则导致母体免疫排斥同种异体胎儿。妊娠作为一种特殊的同种异体移植,不同于人类所从事的任何一种同种异体移植,根本区别在于来源于胚胎的滋养细胞通过表达细胞表面分子及释放可溶性细胞因子,参与调节及诱导母体来源的免疫细胞,使之对胚胎抗原呈现特异性免疫耐受,其中确切的分子调控机制尚有待进一步深入研究。就整个世界而言,生殖免疫学研究队伍还很弱小,但面临的科学问题对于生命科学领域非常重要,母-胎免疫调节机制的研究对于移植免疫学、肿瘤免疫学及自身免疫性疾病防治新策略的研究具有重要的学术价值。相信未来生殖免疫学将有长足进步和光明的未来。

[参 考 文 献]

- [1] Owen RD. Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. Science, 1945, 102:

- 400-1
- [2] Arck PC, Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nat Med*, 2013, 19: 548-56
- [3] Utian WH, Sheean L, Goldfarb JM, et al. Successful pregnancy after *in vitro* fertilization and embryo transfer from an infertile woman to a surrogate. *N Engl J Med*, 1985, 313: 1351-2
- [4] Medawar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp Soc Exp Biol*, 1953, 7: 320-38
- [5] Cohen M, Bischof P. Factors regulating trophoblast invasion. *Gynecol Obstet Invest*, 2007, 64: 126-30
- [6] Mjosberg J, Berg G, Jenmalm MC, et al. FOXP3⁺ regulatory T cells and T helper 1, T helper 2, and T helper 17 cells in human early pregnancy decidua. *Biol Reprod*, 2010, 82: 698-705
- [7] Elliot MG, Crespi BJ. Placental invasiveness mediates the evolution of hybrid inviability in mammals. *Am Nat*, 2006, 168: 114-20
- [8] Moffett A, Loke C. Immunology of placentation in eutherian mammals. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6: 584-94
- [9] Zhou WH, Du MR, Dong L, et al. Chemokine CXCL12 promotes the cross-talk between trophoblasts and decidual stromal cells in human first-trimester pregnancy. *Hum Reprod*, 2008, 23: 2669-79
- [10] Neale DM, Mor G. The role of Fas mediated apoptosis in preeclampsia. *J Perinat Med*, 2005, 33: 471-7
- [11] Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, et al. Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol*, 1993, 151: 4562-73
- [12] Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol*, 2004, 5: 266-71
- [13] Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med*, 2006, 12: 1065-74
- [14] Guo PF, Du MR, Wu HX, et al. Thymic stromal lymphopoietin from trophoblasts induces dendritic cell-mediated regulatory TH2 bias in the decidua during early gestation in humans. *Blood*, 2010, 116: 2061-9
- [15] Du MR, Guo PF, Piao HL, et al. Embryonic trophoblasts induce decidual regulatory T cell differentiation and maternal-fetal tolerance through thymic stromal lymphopoietin instructing dendritic cells. *J Immunol*, 2014, 192: 1502-11
- [16] Dunn CL, Kelly RW, Critchley HO. Decidualization of the human endometrial stromal cell: an enigmatic transformation. *Reprod Biomed*, 2003, 7: 151-61
- [17] Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2: 656-63
- [18] Wu X, Jin LP, Yuan MM, et al. Human first-trimester trophoblast cells recruit CD56^{bright}CD16⁻ NK cells into decidua by way of expressing and secreting of CXCL12/stromal cell-derived factor 1. *J Immunol*, 2005, 175: 61-8
- [19] Garcia-Lopez MA, Sanchez-Madrid F, Rodriguez-Frade JM, et al. CXCR3 chemokine receptor distribution in normal and inflamed tissues: expression on activated lymphocytes, endothelial cells, and dendritic cells. *Lab Invest*, 2001, 81: 409-18
- [20] Du MR, Wang SC, Li DJ. The integrative roles of chemokines at the maternal-fetal interface in early pregnancy. *Cell Mol Immunol*, 2014, 11: 438-48
- [21] Vacca P, Vitale C, Montaldo E, et al. CD34⁺ hematopoietic precursors are present in human decidua and differentiate into natural killer cells upon interaction with stromal cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 2402-7
- [22] Keskin DB, Allan DS, Rybalov B, et al. TGF- β promotes conversion of CD16⁺ peripheral blood NK cells into CD16- NK cells with similarities to decidual NK cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 3378-83
- [23] Hunt JS, Orr HT. HLA and maternal-fetal recognition. *FASEB J*, 1992, 6: 2344-8
- [24] Chen SJ, Liu YL, Sytwu HK. Immunologic regulation in pregnancy: from mechanism to therapeutic strategy for immunomodulation. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 258391
- [25] Rouas-Freiss N, Goncalves RM, Menier C, et al. Direct evidence to support the role of HLA-G in protecting the fetus from maternal uterine natural killer cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 11520-5
- [26] Chazara O, Xiong S, Moffett A. Maternal KIR and fetal HLA-C: a fine balance. *J Leukoc Biol*, 2011, 90: 703-16
- [27] Fukui A, Yokota M, Funamizu A, et al. Changes of NK cells in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*, 2012, 67: 278-86
- [28] Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med*, 2006, 12: 1065-74
- [29] Sotnikova N, Voronin D, Antsiferova Y, et al. Interaction of decidual CD56⁺ NK with trophoblast cells during normal pregnancy and recurrent spontaneous abortion at early term of gestation. *Scand J Immunol*, 2014, 80: 198-208
- [30] Huang Y, Zhu XY, Du MR, et al. Human trophoblasts recruited T lymphocytes and monocytes into decidua by secretion of chemokine CXCL16 and interaction with CXCR6 in the first-trimester pregnancy. *J Immunol*, 2008, 180: 2367-75
- [31] Douglas NC, Zimmermann RC, Tan QK, et al. VEGFR-1 blockade disrupts peri-implantation decidual angiogenesis and macrophage recruitment. *Vasc Cell*, 2014, 6: 16
- [32] Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas. *J Clin Invest*, 2012, 122: 787-95
- [33] Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3: 23-35
- [34] Wang WJ, Hao CF, Lin QD. Dysregulation of macrophage activation by decidual regulatory T cells in unexplained recurrent miscarriage patients. *J Reprod Immunol*, 2011, 92: 97-102
- [35] Steinman RM. Decisions about dendritic cells: past, present, and future. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 1-22
- [36] Segerer SE, Rieger L, Kapp M, et al. MIC-1 (a

- multifunctional modulator of dendritic cell phenotype and function) is produced by decidual stromal cells and trophoblasts. *Hum Reprod*, 2012, 27: 200-9
- [37] Bromley SK, Mempel TR, Luster AD. Orchestrating the orchestrators: chemokines in control of T cell traffic. *Nat Immunol*, 2008, 9: 970-80
- [38] Mjosberg J, Berg G, Jenmalm MC, et al. FOXP3⁺ regulatory T cells and T helper 1, T helper 2, and T helper 17 cells in human early pregnancy decidua. *Biol Reprod*, 2010, 82: 698-705
- [39] Tsuda H, Michimata T, Hayakawa S, et al. A Th2 chemokine, TARC, produced by trophoblasts and endometrial gland cells, regulates the infiltration of CCR4⁺ T lymphocytes into human decidua at early pregnancy. *Am J Reprod Immunol*, 2002, 48: 1-8
- [40] Sasaki Y, Sakai M, Miyazaki S, et al. Decidual and peripheral blood CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases. *Mol Hum Reprod*, 2004, 10: 347-53
- [41] Guerin LR, Moldenhauer LM, Prins JR, et al. Seminal fluid regulates accumulation of FOXP3⁺ regulatory T cells in the preimplantation mouse uterus through expanding the FOXP3⁺ cell pool and CCL19-mediated recruitment. *Biol Reprod*, 2011, 85: 397-408
- [42] Lin Y, Xu L, Jin H, et al. CXCL12 enhances exogenous CD4⁺CD25⁺ T cell migration and prevents embryo loss in non-obese diabetic mice. *Fertil Steril*, 2009, 91: 2687-96
- [43] Wu HX, Jin LP, Xu B, et al. Decidual stromal cells recruit Th17 cells into decidua to promote proliferation and invasion of human trophoblast cells by secreting IL-17. *Cell Mol Immunol*, 2014, 11: 253-62
- [44] Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, et al. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today*, 1993, 14: 353-6
- [45] Fest S, Aldo PB, Abrahams VM, et al. Trophoblast-macrophage interactions: a regulatory network for the protection of pregnancy. *Am J Reprod Immunol*, 2007, 57: 55-66
- [46] Du MR, Dong L, Zhou WH, et al. Cyclosporin A improves pregnancy outcome by promoting functions of trophoblasts and inducing maternal tolerance to the allogeneic fetus in abortion-prone matings in the mouse. *Biol Reprod*, 2007, 76: 906-14
- [47] Renaud SJ, Cotechini T, Quirt JS, et al. Spontaneous pregnancy loss mediated by abnormal maternal inflammation in rats is linked to deficient uteroplacental perfusion. *J Immunol*, 2011, 186: 1799-808
- [48] Matthiesen L, Kalkunte S, Sharma S. Multiple pregnancy failures: an immunological paradigm. *Am J Reprod Immunol*, 2012, 67: 334-40
- [49] He YY, He XJ, Guo PF, et al. The decidual stromal cells-secreted CCL2 induces and maintains decidual leukocytes into Th2 bias in human early pregnancy. *Clin Immunol*, 2012, 145: 161-73
- [50] He YY, Du MR, Guo PF, et al. Regulation of C-C motif chemokine ligand 2 and its receptor in human decidual stromal cells by pregnancy-associated hormones in early gestation. *Hum Reprod*, 2007, 22: 2733-42
- [51] Fan DX, Duan J, Li MQ, et al. The decidual gamma-delta T cells up-regulate the biological functions of trophoblasts via IL-10 secretion in early human pregnancy. *Clin Immunol*, 2011, 141: 284-92
- [52] Miyaura H, Iwata M. Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids. *J Immunol*, 2002, 168: 1087-94
- [53] Somerset DA, Zheng Y, Kilby MD, et al. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25⁺ CD4⁺ regulatory T-cell subset. *Immunology*, 2004, 112: 38-43
- [54] Ruocco MG, Chaouat G, Florez L, et al. Regulatory T-cells in pregnancy: historical perspective, state of the art, and burning questions. *Front Immunol*, 2014, 5: 389
- [55] Alijotas-Reig J, Melnychuk T, Gris JM. Regulatory T cells, maternal-foetal immune tolerance and recurrent miscarriage: New therapeutic challenging opportunities. *Med Clin: Barc*, 2014, 144: 265-8
- [56] Thuere C, Zencclusen ML, Schumacher A, et al. Kinetics of regulatory T cells during murine pregnancy. *Am J Reprod Immunol*, 2007, 58: 514-23
- [57] Samstein RM, Josefowicz SZ, Arvey A, et al. Extrathymic generation of regulatory T cells in placental mammals mitigates maternal-fetal conflict. *Cell*, 2012, 150: 29-38
- [58] Matsuzaki G, Umemura M. Interleukin-17 as an effector molecule of innate and acquired immunity against infections. *Microbiol Immunol*, 2007, 51: 1139-47
- [59] Kolls JK, Khader SA. The role of Th17 cytokines in primary mucosal immunity. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21: 443-8
- [60] Nakashima A, Ito M, Yoneda S, et al. Circulating and decidual Th17 cell levels in healthy pregnancy. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 63: 104-9
- [61] Pongcharoen S, Niumsup P, Sanguansermsri D, et al. The effect of interleukin-17 on the proliferation and invasion of JEG-3 human choriocarcinoma cells. *Am J Reprod Immunol*, 2006, 55: 291-300
- [62] Fu B, Tian Z, Wei H. TH17 cells in human recurrent pregnancy loss and pre-eclampsia. *Cell Mol Immunol*, 2014, 11: 564-570
- [63] Wang WJ, Hao CF, Qu QL, et al. The deregulation of regulatory T cells on interleukin-17-producing T helper cells in patients with unexplained early recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 2010, 25: 2591-6
- [64] Jin LP, Chen QY, Zhang T, et al. The CD4⁺CD25⁺ bright regulatory T cells and CTLA-4 expression in peripheral and decidual lymphocytes are down-regulated in human miscarriage. *Clin Immunol*, 2009, 133: 402-10
- [65] Zhu XY, Zhou YH, Wang MY, et al. Blockade of CD86 signaling facilitates a Th2 bias at the maternal-fetal interface and expands peripheral CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells to rescue abortion-prone fetuses. *Biol Reprod*, 2005, 72: 338-45
- [66] Jin LP, Zhou YH, Wang MY, et al. Blockade of CD80 and CD86 at the time of implantation inhibits maternal

- rejection to the allogeneic fetus in abortion-prone matings. *J Reprod Immunol*, 2005, 65: 133-46
- [67] Heikkinen J, Mottonen M, Alanen A, et al. Phenotypic characterization of regulatory T cells in the human decidua. *Clin Exp Immunol*, 2004, 136: 373-8
- [68] Miwa N, Hayakawa S, Miyazaki S, et al. IDO expression on decidual and peripheral blood dendritic cells and monocytes/macrophages after treatment with CTLA-4 or interferon-gamma increase in normal pregnancy but decrease in spontaneous abortion. *Mol Hum Reprod*, 2005, 11: 865-70
- [69] Schmidt SV, Schultze JL. New insights into IDO biology in bacterial and viral infections. *Front Immunol*, 2014, 5: 384
- [70] Mellor AL, Sivakumar J, Chandler P, et al. Prevention of T cell-driven complement activation and inflammation by tryptophan catabolism during pregnancy. *Nat Immunol*, 2001, 2: 64-8
- [71] Mellor AL, Chandler P, Lee GK, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase, immunosuppression and pregnancy. *J Reprod Immunol*, 2002, 57: 143-50
- [72] Nagamatsu T, Schust DJ, Sugimoto J, et al. Human decidual stromal cells suppress cytokine secretion by allogenic CD4⁺ T cells via PD-1 ligand interactions. *Hum Reprod*, 2009, 24: 3160-71
- [73] Hunt JS, Vassmer D, Ferguson TA, et al. Fas ligand is positioned in mouse uterus and placenta to prevent trafficking of activated leukocytes between the mother and the conceptus. *J Immunol*, 1997, 158: 4122-8
- [74] Kropf P, Baud D, Marshall SE, et al. Arginase activity mediates reversible T cell hyporesponsiveness in human pregnancy. *Eur J Immunol*, 2007, 37: 935-45
- [75] Blois SM, Joachim R, Kandil J, et al. Depletion of CD8⁺ cells abolishes the pregnancy protective effect of progesterone substitution with dydrogesterone in mice by altering the Th1/Th2 cytokine profile. *J Immunol*, 2004, 172: 5893-9
- [76] Tilburgs T, Roelen DL, van der Mast BJ, et al. Differential distribution of CD4⁺CD25^{bright} and CD8⁺CD28⁻ T-cells in decidua and maternal blood during human pregnancy. *Placenta*, 2006, 27: S47-53
- [77] Shao L, Jacobs AR, Johnson VV, et al. Activation of CD8⁺ regulatory T cells by human placental trophoblasts. *J Immunol*, 2005, 174: 7539-47
- [78] Rieger L, Segerer S, Bernar T, et al. Specific subsets of immune cells in human decidua differ between normal pregnancy and preeclampsia-a prospective observational study. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009, 7: 132
- [79] Ait-Azzouzene D, Caucheteux S, Tchang F, et al. Transgenic major histocompatibility complex class I antigen expressed in mouse trophoblast affects maternal immature B cells. *Biol Reprod*, 2001, 65: 337-44
- [80] Medina KL, Smithson G, Kincade PW. Suppression of B lymphopoiesis during normal pregnancy. *J Exp Med*, 1993, 178: 1507-15
- [81] Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*, 2006, 368: 601-11
- [82] Pearson H. Reproductive immunology: Immunity's pregnant pause. *Nature*, 2002, 420: 265-6
- [83] Beaman KD, Ntrivalas E, Mallers TM, et al. Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis. *Am J Reprod Immunol*, 2012, 67: 319-25
- [84] Ban Y, Chang Y, Dong B, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase levels at the normal and recurrent spontaneous abortion fetal-maternal interface. *J Int Med Res*, 2013, 41: 1135-49
- [85] Thaxton JE, Nevers T, Lippe EO, et al. NKG2D blockade inhibits poly(I:C)-triggered fetal loss in wild type but not in IL-10^{-/-} mice. *J Immunol*, 2013, 190: 3639-47
- [86] Wang WJ, Liu FJ, Hao CF, et al. Adoptive transfer of pregnancy-induced CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells reverses the increase in abortion rate caused by interleukin 17 in the CBA/JxBALB/c mouse model. *Hum Reprod*, 2014, 29: 946-52
- [87] Hiby SE, Regan L, Lo W, et al. Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 2008, 23: 972-6
- [88] Blois SM, Ilarregui JM, Tometten M, et al. A pivotal role for galectin-1 in fetomaternal tolerance. *Nat Med*, 2007, 13: 1450-7
- [89] Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. *J Leukoc Biol*, 2013, 94: 247-57
- [90] Freitag N, Tirado-Gonzalez I, Barrientos G, et al. Interfering with Gal-1-mediated angiogenesis contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 11451-6
- [91] Santner-Nanan B, Peek MJ, Khanam R, et al. Systemic increase in the ratio between Foxp3⁺ and IL-17-producing CD4⁺ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *J Immunol*, 2009, 183: 7023-30
- [92] Zhou J, Hu Y, Wang Z, et al. Imbalance of T-cell transcription factors contributes to the Th1 type immunity predominant in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 63: 38-45