

DOI: 10.13376/j.cblls/2017003

文章编号: 1004-0374(2017)01-0015-06



王红梅, 中国科学院动物研究所干细胞与生殖生物学国家重点实验室研究员、副主任、国家杰出青年基金获得者。主要研究方向为人类胎盘发育与妊娠相关疾病, 包括人类胎盘滋养层细胞分化路径和谱系关键因子的挖掘, 以及特定分化路径关键因子的作用和妊娠相关疾病发病的关系。曾承担科技部重大科学研究计划子课题、国家自然科学基金重大项目子课题及中国科学院干细胞先导专项子课题等项目。曾获国家人口和计划生育委员会优秀科技成果奖一等奖, 在 *Trend Genet*、*JCEM*、*JBC*、*Cell Death Dis* 等期刊发表研究论文及综述 60 余篇。

人类胎盘滋养层细胞的分化与妊娠相关疾病

王红梅^{1*}, 杜美蓉^{2*}

(1 中国科学院动物研究所干细胞与生殖生物学国家重点实验室, 北京 100101;

2 复旦大学附属妇产科医院, 上海 200011)

摘要: 胎儿发育过程中, 胎盘既作为胎儿寄生于母体的中介, 又在一定程度上充当胎儿的肾脏、肝脏、胃肠道以及呼吸、内分泌和免疫等系统, 对母体和胎儿孕期, 甚至终生的健康至关重要。然而, 胎盘却是了解的最少的人类器官。随着现代生物学技术的发展, 人类对胎盘的认识正在从简单的组织结构层面上升到细胞、分子层面, 并逐渐走向组学和系统生物学时代。人类对胎盘认识的深入必将为改善妊娠结局提供重要的理论基础和技术路径。

关键词: 人类胎盘; 滋养层细胞; 妊娠相关疾病

中图分类号: Q492.6; R714.56; R714.14² 文献标志码: A

Human placental trophoblast differentiation and related diseases

WANG Hong-Mei^{1*}, DU Mei-Rong^{2*}

(1 The State Key Laboratory of Stem Cell and Reproductive Biology, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; 2 Laboratory for Reproductive Immunology, Hospital and Institute of Obstetrics and Gynecology, Fudan University Shanghai Medical College, Shanghai 200011, China)

Abstract: The placenta functions as an autonomous organ that supports the development of the embryo, and also serves, to a certain extent, as the kidney, liver, intestinal tracts and respiratory, endocrine and immune systems of the fetus. However, our knowledge on the human placenta is very limited. With the development of modern biology, researches on placental biology have extended from pure histomorphology to cellular and molecular biology, and will finally enter into an era of omics and systemic biology. A comprehensive understanding of the human placenta

收稿日期: 2016-10-18

基金项目: 国家杰出青年科学基金项目(81225004), 科技部重大科学研究计划(2011CB944403, 2006CB944008, 2006CB504006, 2015CB943300), 国家自然科学基金重点项目(81630036), 国家自然科学基金重大项目培养计划(91542116)

*通信作者: 王红梅, E-mail: wanghm@ioz.ac.cn, Tel: 010-64807187; 杜美蓉, E-mail: mrdu@fudan.edu.cn, Tel: 021-63457331

will provide a theoretical basis for the clinical diagnosis and treatment of pregnancy-associated diseases and hence improve pregnancy outcome.

Key words: human placenta; trophoblast; pregnancy-associated diseases

1 人类胎盘的主要功能

胎盘是了解得最少的人类器官, 美国国家儿童健康和人类发展研究所 (National Institute of Child Health and Human Development) 所长 Alan Guttmacher 博士指出, 在科学界人们大多忽视了胎盘的存在。但无可争辩的是, 胎盘不仅对妊娠期间孕妇和胎儿的健康尤为重要, 而且对分娩后母亲和后代终生的健康也具有极其深远的影响。

胎盘作为妊娠期胎儿与母体进行营养物质和气体交换的场所, 是哺乳动物的临时内分泌器官^[1-3]。胎盘的最主要功能是提供并维持胚胎最优的生长环境, 具体表现为两方面: 一是优良环境的建立, 即母体子宫与胎儿血液循环和物质交换系统的建立; 二是这一环境的维持, 即胎儿生长微环境的维持。

母体与胎儿物质交换依赖于胎儿和母体血液循环双向联系的建立。一方面, 胎盘绒毛树的生长极大地增加了胎儿与母体的接触表面积, 绒毛树内部发生的胎儿血管通过绒毛的半透屏障与母血进行物质交换; 另一方面, 蜕膜化的子宫内胎膜的通透性和内径都会显著增加, 血管壁被胎盘滋养层细胞所改建, 使营养丰富的动脉血更容易灌注到绒毛间隙中, 从而保证胎盘绒毛树最大程度地与母血进行物质交换^[4]。

胎儿生长微环境的维持主要表现为妊娠状态的维持和母-胎免疫耐受的维持。妊娠状态的维持主要依靠孕酮对子宫内胎膜化状态的维持和对宫缩反应的抑制作用来实现。非孕期, 孕酮由卵巢黄体大量合成和分泌。在正常月经周期中, 黄体在排卵之后两周退化, 孕酮水平也随之下降。在妊娠初期, 胎盘分泌的人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG) 能够延长黄体分泌孕酮的周期^[5]。这种黄体响应 hCG 分泌孕酮的机制将会持续到妊娠的第 5~7 周, 之后胎盘代替黄体发挥分泌孕酮的功能^[6]。胎盘除了分泌 hCG 和孕酮之外, 还会分泌多种与妊娠建立和维持以及胎儿生长发育相关的激素, 共同调节和维持胎儿生长微环境的稳态。

胎盘在母-胎免疫耐受的建立和维持中发挥重要作用。对母亲而言, 胎儿是半同种异物, 因此, 成功的妊娠需要母体免疫系统对胚胎来源的胎儿-

胎盘单元产生免疫耐受。在母-胎界面, 胎盘滋养层细胞是母体与胎儿之间的第一道屏障, 同时绒毛外细胞滋养层细胞向蜕膜局部侵袭, 参与胎盘血管重塑。母体子宫蜕膜中富集大量的免疫细胞, 包括 50%~70% 的子宫自然杀伤细胞 (uNK)、10%~20% 的单核巨噬细胞 (MΦ)、10%~15% 的 T 细胞以及少量的树突状细胞 (DC) 与 NKT 细胞等, 蜕膜中的免疫细胞不仅其亚群构成比与外周血中的不同, 其表型亦迥异, 在母-胎免疫耐受中起重要的调节作用。与外周血 NK 细胞 (CD3⁻CD56^{dim}CD16⁺) 表型不同, 蜕膜 NK 细胞主要为 CD3⁻CD56^{bright}CD16⁻, 并表达丰富的抑制性受体和活化性受体库, 人胎盘滋养层细胞表达独特的组织相容性抗原分子 (MHC), 即人类白细胞抗原 (HLA), 如 HLA-C、-E 和 -G, 这些非经典 MHC-I 类分子通过识别 uNK 细胞表面抑制性受体, 传递抑制信号, 降低 uNK 细胞的细胞杀伤毒性。近年来的研究亦显示, 蜕膜局部巨噬细胞以 M2 型为主, M2 型巨噬细胞分泌多种抗炎性细胞因子维持母-胎耐受。蜕膜 NK 细胞与巨噬细胞亦分泌多种血管活性因子参与胎盘发育。有一类特殊的 T 细胞被称为辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th), 母-胎界面存在 Th1/Th2 细胞因子间的平衡, Th1 细胞分泌的细胞因子, 如干扰素- γ (IFN- γ) 主要介导细胞免疫应答, 而 Th2 细胞分泌的细胞因子, 如白介素-4 (IL-4) 主要调节体液免疫应答。一般认为 Th2 细胞因子对成功的妊娠起促进作用, 而 Th1 细胞因子则起抑制作用, 二者的平衡对妊娠维持至关重要。近年来 Th1/Th2 理论逐渐演化为 Th1/Th2/Th17/Treg (regulatory T cell) 理论, 其中 Th1 与 Th17 细胞主要起促炎作用, 而 Th2 与 Treg 细胞具有抗炎作用, 妊娠期母-胎界面 Th2 型优势与 Treg 扩增的格局对母-胎免疫耐受与正常妊娠的维持至关重要; 而早孕期母-胎界面特有的微环境在蜕膜局部免疫细胞亚群的差异构成与独特表型形成中发挥重要作用^[7]。

2 人类胎盘滋养层细胞的分化与妊娠相关疾病

人类胎盘发育是一个非常复杂的过程, 它起始于胚胎的第一次细胞命运决定。胚胎在 4 细胞时期开始建立极性, 各个卵裂球发生不对称分裂从而形

成具有不同特征的两群细胞——具有上皮样极性的滋养外胚层以及被滋养外胚层包裹的内细胞团^[8]。在这一阶段, 滋养外胚层细胞就已经高度特化并将在未来发育成胎盘。通过对小鼠早期胚胎发育的研究, 已经在遗传学基础上阐明了控制桑椹胚时期细胞定向分化为这两群细胞的关键转录因子。Oct4 和 Sox2 对 Nanog 表达的促进作用是内细胞团维持多能性的关键^[9]。而滋养层细胞则降低了 Oct4 和 Nanog 的表达, 转而表达 Cdx2 和 Eomes^[10-11]。其中 Cdx2 的表达与细胞极性的建立有着密切联系, 是桑椹胚的卵裂球分化为滋养外胚层最重要的转录因子^[10,12-15]。

囊胚沿着输卵管进入子宫, 从透明带中孵化出来, 植入接受态的子宫内膜^[16]。现有的关于人类胚胎植入的研究都是基于对与人类近缘的高等灵长类(恒河猴和狒狒等)以及罕见的妊娠妇女子宫切除病例的结果得来的^[17]。植入过程的第一步是定位。大概在受精后 6~7 d, 囊胚在子宫壁上滚动, 直到囊胚和子宫内膜上皮细胞互相识别到某个适合植入的位置停下来, 这个位置就是胚胎植入位点^[18]。囊胚的整个囊胚壁会分化形成胎盘, 而内细胞团则分化成胎儿、脐带、卵黄囊和尿囊^[19]。胚胎定位之后发生胚胎黏附。滋养层细胞开始与相接触的子宫蜕膜细胞建立联系, 并进入最后一步——侵入^[20]。从形态学上描述这一过程, 与子宫内膜细胞接触的滋养层细胞会先发生初级合体化形成一个多核的初级合体滋养层(syncytiotrophoblast, STB)。目前领域内的主要观点认为人类胚胎植入过程中, 初级合体滋养层是胚胎植入初期介导胚胎侵入子宫内膜上皮并到达子宫内膜基质的重要“引导者”^[21]。它降解内膜细胞间的连接复合物从而打开细胞间隙, 使合体滋养层以致整个胚胎种植入子宫内膜^[22-23]。之后, 这层合体滋养层还可能侵蚀早期子宫内膜腺上皮以及子宫内膜的毛细血管, 为早期胚胎在建立完备的母-胎循环之前提供营养物质^[24]。考虑到初级合体滋养层是最早与母体接触并建立母-胎联系的胎儿组织, 可以推测初级合体滋养层具有某些独特的功能从而引起母体的免疫耐受, 初级合体化的异常极有可能造成母体对胎儿的识别异常, 引发复发性流产等妊娠疾病。未与内膜接触的滋养层细胞不会经历初级合体化过程而成为细胞滋养层细胞(cytotrophoblast cells, CTBs)。受精后 7~8 d 的阶段被称为胎盘发育的前腔隙时期, 因为此时的 STB 还是一个均质且连续的合胞体, 内部未出现后期会

形成的腔隙结构。在受精后第 8 天, 植入位点处肥厚的 STB 内部开始出现空泡样结构, 这些空泡很快就增大并互相贯通形成一个完整的腔隙, 标志着胎盘发育进入了腔隙时期。在妊娠第 8~13 天, 囊胚各处的 CTBs 都开始增殖并向 STB 融合, 使其增厚, 并逐渐让腔隙包绕整个囊胚。在腔隙形成的过程中, STB 还会蚀破植入位点周围的子宫内腺, 使腺体分泌液流入腔隙中, 以作为早期胎盘发育的营养物质来源。在腔隙中还能观察到 STB 以片状或柱状的形式存在, 类似于骨质中的骨小梁。约在受精后第 12 天, 处于旺盛增殖状态的 CTBs 会穿透这些小梁结构向蜕膜生长而形成滋养层柱, 最终在受精后第 14 天左右突破 STB, 在其与母体蜕膜之间形成一层由 CTBs 构成的细胞滋养层鞘。位于细胞滋养层鞘的 CTBs 含大量糖原, 形态上较绒毛膜的 CTBs 更圆一些。这时胎盘发育已经进入绒毛时期^[25]。

绒毛时期除了滋养层柱的生长和细胞滋养层鞘的形成之外, 还伴有从 STB 小梁向腔隙发出分支的过程。这些分支是由被 STB 包裹着的 CTBs 构成, 称作初级绒毛干, 因为之后会有更多细末分支从这些绒毛干中发出, 形成一个树枝状的完整绒毛结构。这些伸向腔隙生长的绒毛树有一部分接触到细胞滋养层鞘而形成锚定绒毛, 其他则被称为漂浮绒毛。此时的腔隙也有了正式的名称——绒毛间隙。初级绒毛形成后 2 d, 胚外中胚层来源的细胞会侵入 CTBs 中形成次级绒毛。直到受精后 18~20 d, 绒毛中才会出现由中胚层的血管母细胞分化而来的毛细血管, 这时的绒毛被称为三级绒毛^[26]。

细胞滋养层鞘在接触到母体蜕膜之后, 便开始深层浸润和迁移。此时的 CTBs 由于已经脱离绒毛结构, 所以称为绒毛外滋养层细胞(extravillous trophoblast cells, EVT)。一部分 EVTs 细胞浸润至子宫内膜的深层, 直至子宫肌层的上三分之一, 从而把胎儿锚定于母体子宫内, 它们被称为间质滋养层细胞(interstitial EVTs, iEVTs); 另外一部分 EVTs 细胞称为血管内滋养层细胞(endovascular EVTs, enEVTs)。在胎盘发育早期, enEVTs 浸润到子宫内膜的螺旋动脉, 逐渐替换螺旋动脉的血管平滑肌细胞和内皮细胞, 并沿着动脉向上堵塞动脉口, 防止母体血液进入绒毛间隙, 从而维持对绒毛生长必要的低氧环境^[27-28]。直到妊娠 12~13 周才会开放动脉口使母血灌注到绒毛间隙中, 以实现母-胎循环的建立。enEVTs 侵入子宫螺旋动脉, 获得血管内皮

细胞样的特征, 并取代母体血管内皮细胞, 从而将子宫螺旋动脉改建成低阻抗、高通量的子宫-胎盘动脉血管, 由此至妊娠 20~22 周完成子宫-胎盘开放式血液循环的建立, 以保证胎儿生长对营养物质的需求。因而, 胎盘滋养层细胞对子宫内膜基质的浸润和对子宫螺旋动脉的改建是成功妊娠得以维持的重要生理环节。人类胎盘 EVT 细胞分化的调节机制非常复杂, 母体多系统、子宫基质细胞、腺体细胞、子宫肌层、血管内皮细胞、滋养层细胞自身、绒毛间质细胞以及母-胎界面的免疫细胞亚群所产生的多种因子以内分泌、旁分泌或自分泌方式协调作用^[29]; 反之, EVT 细胞也可直接或间接影响这些细胞的活动, 由此在母-胎界面建立起了一个精细的调节网络。此外, 氧分压是滋养层细胞增殖与分化平衡中的一个关键因子, 对于螺旋动脉改建、锚定绒毛建成以及绒毛内血管的建成都有重要调控作用。

在整个妊娠进程中, CTBs 持续向 STB 中融合, 最终形成一个完整的 STB 覆盖在胎盘绒毛的表面, 形成分隔母体和胎儿的半透性屏障, 同时也是联系母体和胎儿的关键结构。STB 是一个完整的多核结构, 在妊娠足月时其延展面积可达 11~12 m², 包含超过 58 亿个细胞核。STB 主要负责妊娠相关激素 (hCG 和孕酮等) 的分泌, 以及母-胎间营养物质和代谢废物的交换, 并且对于防止母体对胎儿的免疫排斥发挥重要作用。一方面, CTBs 持续融入到 STB, 为 STB 功能的维持提供“新鲜血液”; 另一方面, STB 通过一种合体结节 (syncytial knot) 的结构将其中一些凋亡的细胞核和部分细胞器、胞质等成分排出到母-胎间隙池中进入母体循环, 以此来维持 STB 结构和功能的动态平衡。大量证据表明, 次级合体化是一个细胞滋养层细胞向多核的合体滋养层不断融合的过程, 已发现转录因子 GCM1 (glial cells missing homolog 1) 以及下游分子 syncytin1、syncytin2 是滋养层融合的关键因子^[30]。除此之外, 一些细胞间的连接分子如 connexin43、ZO-1 等, 信号通路分子如 MAPK、PKA 等, 以及凋亡相关分子 caspase8 等都参与了滋养层细胞融合。

胎盘的结构和功能影响母体妊娠期间的健康, 它在母体的胰岛素抵抗、子痫前期、妊娠期高血压和子痫的发生和发展过程中起到重要作用^[31]。胎盘功能的紊乱同样影响胎儿的健康, 导致流产、早产、胎儿生长及神经发育的异常^[32-34]。胎盘发育异常还会影响胎儿营养物质的供给和胎儿各系统的发育,

而这些异常会导致婴儿成年后疾病的发生^[35-36]。基于这些研究, 研究者提出了“胎盘源性成人疾病”这一概念。另外, 胎盘的大小和形状与母体营养和成体的寿命预期有一定的关系^[37-38]。因此, 妊娠是对母体终生健康进行的一次“压力测验”, 胎盘功能既可能是未来母体心血管疾病的一个标识, 也有可能是其诱因。深入了解人类胎盘滋养层细胞的分化过程将为发现可用于以上疾病的预测、诊断、治疗和预后的关键生物靶标分子提供帮助。

3 从基础走向临床——现状与展望

现代生物学和医学之所以对胎盘知之甚少, 除了对这一重要器官的关注度不足之外, 还极大地受限于研究条件和手段。体外研究人类胎盘发育, 主要的研究对象是胎盘滋养层细胞。目前领域普遍认可的滋养层细胞研究模型有滋养层细胞系、原代的绒毛外植体培养或绒毛-蜕膜共培养以及原代分离的早期、中期或足月的 CTBs 和 EVT 的培养等模型。原代分离的足月 CTBs 细胞可以自发融合形成合体体; 漂浮绒毛的 STB 在经过消化剥离之后可以通过 CTBs 的融合进行再生, 因此常用来研究 CTBs 融合形成 STB 的分化过程; 原代的绒毛外植体和漂浮绒毛与蜕膜组织的共培养模型可以诱导 CTBs 分化出具有浸润迁移特性的细胞, 因而常被用于研究 CTBs 定向分化为 EVT 的过程。利用这些模型得出的与通过细胞系研究得出的一系列发育和生理学层面的结果互相补充和印证, 描绘了现代人类胎盘滋养层分化的远景。但遗憾的是, 目前这一远景还只处于草图阶段, 更多内涵和外延还需不断发展的细胞、分子和生化等模型和方法来发现和验证。

过去 10 多年来, 基因敲除小鼠等动物模型及滋养层干细胞的体外分化模型为胎盘滋养层细胞的命运决定和选择性分化的机制提供了重要的实验证据, 也使人类对小鼠和大鼠等动物的胎盘滋养层细胞分化过程有了一个较全面的阐述。然而由于物种差异, 基于小鼠的研究成果只能部分代表人类胎盘发育的情况, 小鼠胎盘发育中起重要调节作用的因子在人类滋养层细胞功能调节中是否存在相似作用也值得深入对比研究。目前人类滋养层干细胞还未成功分离和建系, 因此滋养层干细胞命运选择的完整调节网络系统以及滋养层干细胞分化在调控胎盘发育中的分子遗传学机制仍然十分隐秘。只有清晰地阐释胎盘每一发育阶段的滋养层细胞都具有哪些类群, 哪些分子决定了这些细胞的命运, 不同的分

化方向又对应着何种不同的功能, 才能对正常和病理状态的胎盘做出区分, 同时对疾病发病机理和病情进行研究和判断, 最终为临床上妊娠相关疾病的早期诊断和防治干预服务, 以达到让孕妇维持正常妊娠或将疾病造成的伤害降至最低的目的。

未来领域发展需加强跨学科领域的交叉互动, 在现有的方法和技术基础上萌生新想法, 创造新技术, 用以揭示胎盘结构、发育和功能实时的变化。比如利用研究心脏和大脑的超声以及磁共振成像技术, 对胎盘中的血流和氧化作用进行实时的监测, 并基于大量的样本数据获得标准化的生理胎盘和病理胎盘的模型, 用来分析病理状态的潜在指标, 从而建立不同孕周的诊断指标。此外, 以血管内传感器为代表的新型分子感应器可以作为植入介质, 在孕妇的妊娠过程中实时对胎盘和胎儿的生长发育情况进行监控, 并对孕妇的血样进行分析, 甚至在疾病相关分子标志物出现时及时预警, 这种个性化的定制医疗手段也是未来医学发展的方向。2014年初, 在癌症治疗领域崭露头角的纳米机器人显然为妊娠疾病的治疗提供了新思路。利用这些小巧的纳米机器人, 不但可以靶向将药物送到致病部位, 还可以用于微创治疗, 修复损伤的子宫内膜, 或者在妊娠期对胎盘的病理部位进行靶向手术。此外, 基于大样本的流行病学统计也可以从妊娠期的胎盘监控、出生时的胎盘相关指标以及罹患疾病的情况等方面分析胎盘与成体健康的相关性, 从而为进一步了解妊娠疾病的发病机制, 并为预防和治疗提供指导。同时也需要建立合理的动物模型(小鼠、大鼠和猴等)来检测和验证相关干预手段, 为新药研发和新型技术拓展提供参考。

相信人类胎盘发育的研究在未来10~20年内会迎来迅速发展的新局面, 这些研究必将为人们对生命追根溯源带来新思路。

[参 考 文 献]

- [1] Aplin JD. The cell biological basis of human implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2000, 14: 757-64
- [2] Huppertz B. The anatomy of the normal placenta. *J Clin Pathol*, 2008, 61: 1296-302
- [3] Huppertz B, Burton G, Cross JC, et al. Placental morphology: from molecule to mother -- a dedication to Peter Kaufmann -- a review. *Placenta*, 2006, 27: S3-S8
- [4] Angiolini E, Fowden A, Coan P, et al. Regulation of placental efficiency for nutrient transport by imprinted genes. *Placenta*, 2006, 27: S98-S102
- [5] Spencer TE, Johnson GA, Burghardt RC, et al. Progesterone and placental hormone actions on the uterus: insights from domestic animals. *Biol Reprod*, 2004, 71: 2-10
- [6] Srisuparp S, Strakova Z, Fazleabas AT. The role of chorionic gonadotropin (CG) in blastocyst implantation. *Arch Med Res*, 2001, 32: 627-34
- [7] Arck PC, Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nat Med*, 2013, 19: 548-56
- [8] Goolam M, Scialdone A, Graham SJ, et al. Heterogeneity in Oct4 and Sox2 targets biases cell fate in 4-cell mouse embryos. *Cell*, 2016, 165: 61-74
- [9] Strumpf D, Mao CA, Yamanaka Y, et al. Cdx2 is required for correct cell fate specification and differentiation of trophectoderm in the mouse blastocyst. *Development*, 2005, 132: 2093-102
- [10] Zernicka-Goetz M, Morris SA, Bruce AW. Making a firm decision: multifaceted regulation of cell fate in the early mouse embryo. *Nat Rev Genet*, 2009, 10: 467-77
- [11] Ralston A, Rossant J. Cdx2 acts downstream of cell polarization to cell-autonomously promote trophectoderm fate in the early mouse embryo. *Dev Biol*, 2008, 313: 614-29
- [12] Jedrusik A, Bruce AW, Tan MH, et al. Maternally and zygotically provided Cdx2 have novel and critical roles for early development of the mouse embryo. *Dev Biol*, 2010, 344: 66-78
- [13] Jedrusik A, Cox A, Wicher KB, et al. Maternal-zygotic knockout reveals a critical role of Cdx2 in the morula to blastocyst transition. *Dev Biol*, 2015, 398: 147-52
- [14] Jedrusik A, Parfitt DE, Guo G, et al. Role of Cdx2 and cell polarity in cell allocation and specification of trophectoderm and inner cell mass in the mouse embryo. *Genes Dev*, 2008, 22: 2692-706
- [15] Skamagki M, Wicher KB, Jedrusik A, et al. Asymmetric localization of Cdx2 mRNA during the first cell-fate decision in early mouse development. *Cell Rep*, 2013, 3: 442-57
- [16] Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update*, 2006, 12: 731-46
- [17] Enders AC. Implantation in the macaque: expansion of the implantation site during the first week of implantation. *Placenta*, 2007, 28: 794-802
- [18] Lahav-Baratz S, Shiloh H, Koifman M, et al. Early embryo-endometrial signaling modulates the regulation of matrix metalloproteinase-3. *Fertil Steril*, 2004, 82: 1029-35
- [19] Selwood L, Johnson MH. Trophoblast and hypoblast in the monotreme, marsupial and eutherian mammal: evolution and origins. *Bioessays*, 2006, 28: 128-45
- [20] Bentin-Ley U, Horn T, Sjogren A, et al. Ultrastructure of human blastocyst-endometrial interactions *in vitro*. *J Reprod Fertil*, 2000, 120: 337-50
- [21] Zhang S, Lin H, Kong S, et al. Physiological and molecular determinants of embryo implantation. *Mol*

- Aspects Med, 2013, 34: 939-80
- [22] Enders AC, Meyers S, Vandervoort CA, et al. Interactions of macaque blastocysts with epithelial cells *in vitro*. Hum Reprod, 2005, 20: 3026-32
- [23] Gellersen B, Reimann K, Samalecos A, et al. Invasiveness of human endometrial stromal cells is promoted by decidualization and by trophoblast-derived signals. Hum Reprod, 2010, 25: 862-73
- [24] Hempstock J, Cindrova-Davies T, Jauniaux E, et al. Endometrial glands as a source of nutrients, growth factors and cytokines during the first trimester of human pregnancy: a morphological and immunohistochemical study. Reprod Biol Endocrinol, 2004, 2: 58
- [25] Hertig AT, Rock J, Adams EC. A description of 34 human ova within the first 17 days of development. Am J Anat, 1956, 98: 435-93
- [26] Robin C, Bollerot K, Mendes S, et al. Human placenta is a potent hematopoietic niche containing hematopoietic stem and progenitor cells throughout development. Cell Stem Cell, 2009, 5: 385-95
- [27] Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. Placenta, 2006, 27: 939-58
- [28] Rodesch F, Simon P, Donner C, et al. Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy. Obstet Gynecol, 1992, 80: 283-5
- [29] Gellersen B, Brosens IA, Brosens JJ. Decidualization of the human endometrium: mechanisms, functions, and clinical perspectives. Semin Reprod Med, 2007, 25: 445-53
- [30] Mi S, Lee X, Li X, et al. Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis. Nature, 2000, 403: 785-9
- [31] Lacroix M, Kina E, Hivert MF. Maternal/fetal determinants of insulin resistance in women during pregnancy and in offspring over life. Curr Diab Rep, 2013, 13: 238-44
- [32] McMaster MT, Zhou Y, Fisher SJ. Abnormal placentation and the syndrome of preeclampsia. Semin Nephrol, 2004, 24: 540-7
- [33] Fisher SJ. The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia. Reprod Biol Endocrinol, 2004, 2: 53
- [34] Norwitz ER. Defective implantation and placentation: laying the blueprint for pregnancy complications. Reprod Biomed Online, 2006, 13: 591-9
- [35] Barker DJ, Larsen G, Osmond C, et al. The placental origins of sudden cardiac death. Int J Epidemiol, 2012, 41: 1394-9
- [36] Barker DJ, Thornburg KL. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: a review. Placenta, 2013, 34: 841-5
- [37] Barker DJ, Osmond C, Thornburg KL, et al. The lifespan of men and the shape of their placental surface at birth. Placenta, 2011, 32: 783-7
- [38] Winder NR, Krishnaveni GV, Veena SR, et al. Mother's lifetime nutrition and the size, shape and efficiency of the placenta. Placenta, 2011, 32: 806-10