

DOI: 10.13376/j.cblls/2020076

文章编号: 1004-0374(2020)06-0614-07

## 单增李斯特菌感染致妊娠失败的研究进展

李文艳<sup>1</sup>, 陈滢滢<sup>1</sup>, 刘纯甫<sup>1</sup>, 李晓宁<sup>1</sup>, 李雪晨<sup>1</sup>, 张伟伟<sup>1</sup>, 管越强<sup>2\*</sup>

(1 河北大学基础医学院, 保定 071001; 2 河北大学生命科学学院, 保定 071001)

**摘要:** 单增李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*, LM) 是一种在自然界广泛存在的食源性人兽共患病原菌, 妊娠动物和孕妇感染后会导致妊娠失败。研究显示, LM 感染后随着血液循环到达胎盘, 在其毒力因子 (内化素 A、李斯特菌溶血素 O、肌动蛋白聚合蛋白、InlP 蛋白等) 的作用下, 首先靶向绒毛膜外滋养层细胞, 再穿过合体滋养层细胞或绒毛细胞滋养层细胞到绒毛基质, 再通过胎儿毛细血管感染胎儿; 在此过程中, LM 诱导的胎盘细胞凋亡、母胎界面细胞因子表达水平的改变和胎盘细胞炎性体的激活导致了妊娠失败。该文对上述问题就国内外最新研究进展进行综述和探讨。

**关键词:** 单增李斯特菌; 妊娠失败; 细胞凋亡; 细胞因子; 炎性体

**中图分类号:** R155.3 **文献标志码:** A

## Research progress on pregnancy failure induced by *Listeria monocytogenes* infection

LI Wen-Yan<sup>1</sup>, CHEN Ying-Ying<sup>1</sup>, LIU Chun-Fu<sup>1</sup>, LI Xiao-Ning<sup>1</sup>,  
LI Xue-Chen<sup>1</sup>, ZHANG Wei-Wei<sup>1</sup>, GUAN Yue-Qiang<sup>2\*</sup>

(1 College of Basic Medicine, Hebei University, Baoding 071001, China;

2 College of Life Science, Hebei University, Baoding 071001, China)

**Abstract:** *Listeria monocytogenes* (LM), an important foodborne zoonotic pathogen, is widely found in nature. When pregnant women and animals were infected, LM can induce pregnancy failure. Research reveals LM can arrive at the placenta with blood circulation in the organism. With the help of its virulence factors such as internalin A, Listeriolysin O, actin polymerizing protein and InlP protein, LM first targets extravillous trophoblast cells and subsequently disseminates syncytiotrophoblast cells or villous cytotrophoblast cells. Then it crosses the villous stroma to fetal capillaries and infects the fetus. Placental apoptosis, the changes of cytokines at maternal-fetal interface and the activation of placental cell inflammasomes play important roles in LM pregnancy failure. In this review, the above-mentioned issues were discussed based on the recent research progress.

**Key words:** *Listeria monocytogenes*; pregnancy failure; apoptosis; cytokines; inflammasome

单增李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*, LM) 是一种在自然界广泛存在的食源性人兽共患病原菌, 可兼性细胞内外生长。人和动物感染后可引起李斯特菌病的发生<sup>[1-2]</sup>, 易感者主要为免疫功能低下者, 其中妊娠动物和孕妇患李斯特菌病的几率是未妊娠者的 12~20 倍<sup>[3-5]</sup>, 家畜主要发生于牛和羊等。当妊娠动物和孕妇被严重感染后, 可引发早产、死胎、死婴和后代神经系统疾病等不利的妊娠结果<sup>[5]</sup>, 不仅导致了胎儿死亡率和新生儿发病率增加, 也可能

造成子宫内膜炎和习惯性流产, 给畜牧养殖业带来重大的经济损失, 严重影响人类女性生殖健康<sup>[6-7]</sup>。

收稿日期: 2020-01-02; 修回日期: 2020-03-17

基金项目: 河北省自然科学基金项目(C2017201213); 河北省现代农业产业技术体系淡水养殖创新团队(HBCT-2018180203); 河北省农业科技成果转化资金专项(208267030)

\*通信作者: E-mail: guanyueqiang@hbu.edu.cn; Tel: 0312-5079364

因此, 关于 LM 感染致妊娠失败的研究已成为当前微生物学、畜牧兽医和临床医学研究的热点之一。本文就 LM 致流产的概况、LM 穿越母胎屏障的过程和 LM 致妊娠失败的机理等三个方面阐述 LM 致妊娠失败的研究进展。

## 1 LM感染致妊娠失败的概况

### 1.1 LM感染在不同妊娠阶段引发的结果

妊娠期动物和人感染 LM 后起病急, 不良妊娠结局的发生率高, 但 LM 致孕早期的流产概率还不清楚, 因为早期流产常常被认为是染色体异常导致的。Wolfe 等<sup>[8]</sup>使用 4 只猕猴制备李斯特菌病模型研究 LM 对早期妊娠(妊娠 36~46 d)结果的影响, 发现感染后的猕猴在 7~13 d 内全部出现了母亲败血症和胎儿死亡现象。LM 感染致孕中期人和奶牛的流产率为 3%<sup>[9-11]</sup>, 而且孕 11~20 周的妇女感染 LM 后最容易发生流产<sup>[12]</sup>。足月孕妇感染在临床上很少见, 但一旦发生, 新生儿的死亡率就为 50%<sup>[9]</sup>。

### 1.2 LM感染引起妊娠失败的流行情况

近年来, 妊娠期的李斯特菌病在很多国家常有发生, 在不同的国家流行趋势也有所不同。西班牙 2004—2009 年间妊娠人群的 LM 致病率远远高于非妊娠人群, 且妊娠人群发病率呈上升趋势, 2004—2006 年的发病率为 0.05‰, 2007—2009 年增长到 0.12‰<sup>[13]</sup>。在美国, 2008—2016 年妊娠人群李斯特菌病的患病率是非妊娠人群的 100 倍, 但妊娠期李斯特菌病发病率呈下降趋势, 2011—2013 年孕妇患病几率明显低于 2008—2010 年<sup>[2]</sup>。孕妇感染李斯特菌后, 导致的不良妊娠结果在不同的国家和地区往往也存在着较大的差别。在美国 2004—2007 年间检出的孕妇李斯特菌病病例中, 新生儿死亡率、流产率和新生儿脑膜炎率发病率都低于西班牙 2004—2009 年间的孕妇李斯特菌病病例<sup>[13-14]</sup>。在我国目前尚未见全面报道, 仅见四川大学华西第二医院分析报道了 2010—2017 年间的 19 例李斯特菌病孕妇的情况, 发现流产率和新生儿死亡率都明显高于美国和西班牙<sup>[15]</sup>。推测孕妇李斯特菌病患病率和引发的妊娠结果在不同国家和地区存在着较大差异的原因可能与孕妇的饮食习惯、社会经济状况和居住环境等因素有关<sup>[2,16]</sup>。

## 2 LM穿越母胎屏障的过程及机理

孕妇感染 LM 的方式一是通过生殖道经子宫颈感染, 二是通过食用被 LM 污染的食品感染<sup>[5,17]</sup>,

其中食源性感染是 LM 感染的主要方式, 在此过程中, LM 穿过肠道屏障入侵肠道上皮细胞, 通过血液循环系统穿越胎盘屏障感染胎儿<sup>[18]</sup>。

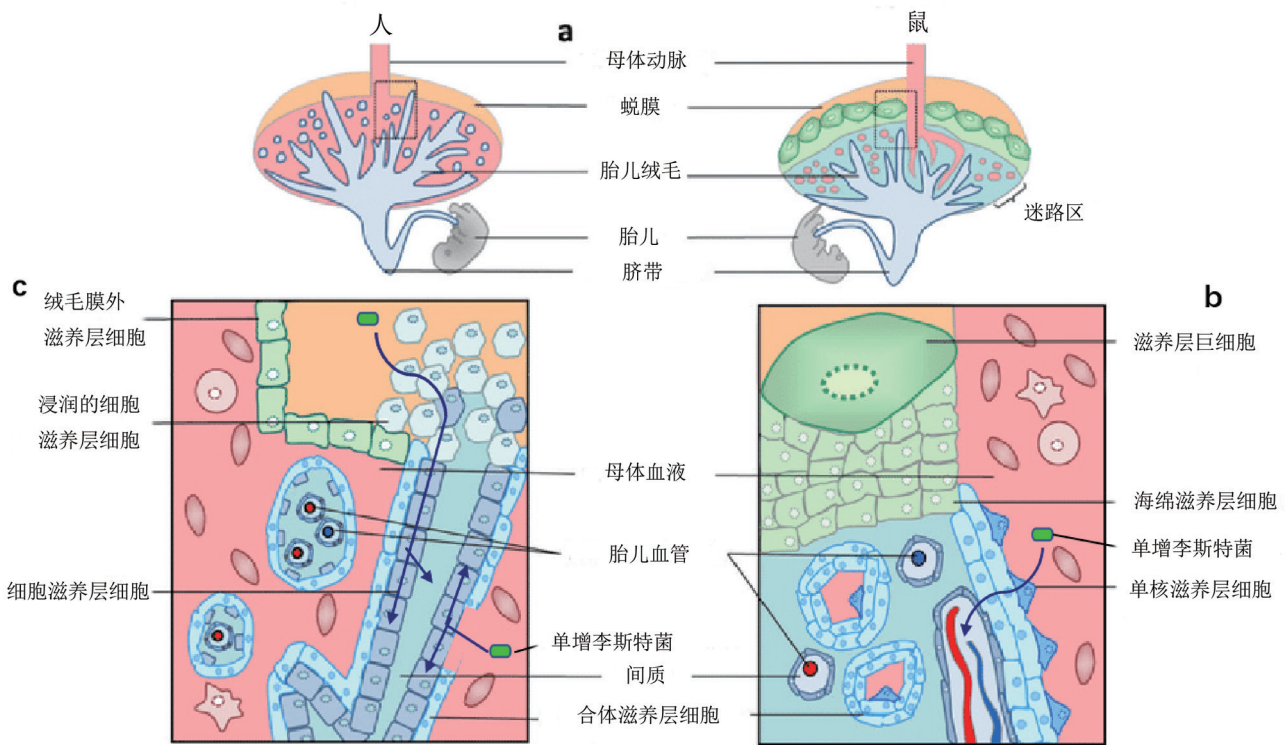
### 2.1 LM穿越母胎屏障的过程

妊娠期间, LM 感染对生殖系统具有趋向性, 因此容易对胎盘造成感染进而感染胎儿, 导致流产、死胎或严重新生儿感染性疾病的发生<sup>[6,19]</sup>。但到目前为止, LM 对胎盘和胎儿垂直感染的分子机制还不十分明确。

Le Monnier 等<sup>[20]</sup>研究了 LM 在鼠科胎盘中侵染、增殖和感染胎儿的病理机制, 结果显示 LM 对胎盘的侵染开始于菌血症之后, 细菌在胎盘中增殖再垂直传染给胎儿。从动力学角度看, LM 随着血液循环到达胎盘, 首先靶定胎盘主要动脉沿线的胎儿滋养层细胞, 接着快速扩散到胎盘的其他结构, 如胎盘迷路区绒毛芯沿线的合体滋养层细胞, 然后通过绒毛合体滋养层细胞, 再通过胎儿毛细血管感染胎儿(图 1b)。

关于 LM 对人胎盘的感染, Robbins 等<sup>[9]</sup>认为由于合体滋养层细胞表面不表达或低表达 E-钙黏着蛋白, 所以对 LM 侵染或在细胞间传播具有很高的抗性, LM 在胎盘中的增殖与合体滋养层无关。绒毛膜外的滋养层细胞由于高表达 E-钙黏着蛋白是 LM 优先感染的位置, 随后 LM 沿着侧面的滋养层细胞扩散到绒毛基质。当合体滋养层细胞被破坏时, LM 也可感染绒毛细胞滋养层细胞再扩散到绒毛基质<sup>[21]</sup>(图 1c)。进一步研究发现, 虽然绒毛膜外滋养层细胞是 LM 最先感染的靶点, 但对 LM 的生长和扩散具有抑制作用, 因为绝大部分细菌很难从吞噬泡中逃离从而被酸化降解, 但一旦从绒毛膜外滋养层细胞中逃脱出来, 就会很容易适应周围的环境从而进行增殖和传播<sup>[22]</sup>。在此过程中, LM 对人胎盘感染不同于小鼠, 推测原因是 LM 感染人类胎盘的过程主要依赖细菌的 InlA 蛋白与滋养层细胞表面的 E-钙黏着蛋白的相互作用, 而 InlA 蛋白不能与鼠科细胞的 E-钙黏蛋白相互作用<sup>[23]</sup>, LM 可能依赖其他的机制感染小鼠胎盘<sup>[24]</sup>。

为研究 LM 对胎盘细胞侵袭的机理, Tachibana 等<sup>[26]</sup>利用 LM 侵染胎盘滋养层巨细胞, 发现下调胎盘滋养层巨细胞干扰素(interferon, IFN)- $\gamma$ 诱导的 GTP 酶(IFN- $\gamma$ -induced GTPase, IGTP)或用磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt 抑制剂处理后, LM 对滋养层巨细胞的感染侵袭效力降低, 细胞内 Akt 量减少, 提示 IGTP 诱导的



(a)人和小鼠胎盘结构和细胞对比较；(b)小鼠胎盘部分结构详图及LM感染路径；(c)人胎盘部分结构详图及LM感染路径  
图1 人和小鼠胎盘结构<sup>[25]</sup>及LM感染路径(蓝色箭头代表感染路径)

PI3K/Akt 信号通路的激活促进了 LM 对胎盘细胞的侵袭。

蜕膜组织也是母胎界面的重要组成部分，关于 LM 对蜕膜组织的感染，Rizzuto 等<sup>[27]</sup>通过研究 LM 对人早期蜕膜器官培养物和小鼠体内蜕膜的感染动力学，发现蜕膜阻碍了 LM 的最初定位感染，但是一旦成功，细菌就会增殖传播。进一步研究发现，LM 对蜕膜的感染不是由于 LM 对妊娠期子宫招募能力增加，而是因为先天免疫细胞反应不足。

## 2.2 LM 毒力因子在 LM 穿越母胎屏过程中的作用

LM 感染细胞的过程是在多种毒力因子的作用下完成的。LM 首先在菌体表面蛋白内化素 A (internalin A, InlA) 和 InlB 的作用下被内化包裹吞噬到宿主细胞内，然后包裹在吞噬体内的 LM 在李斯特菌溶血素 O (listeriolysin O, LLO) 和磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 的作用下破坏吞噬体膜，进入到宿主细胞质基质中，再通过表达肌动蛋白聚合蛋白 A (actin polymerizing protein, ActA) 形成彗星状尾巴推动菌体完成向细胞膜的移动和细胞间的传播<sup>[28-29]</sup>。

LLO 作为 LM 的重要毒力因子在 LM 感染胎盘滋养层细胞过程中是必需的。研究显示，在 LM 穿越豚鼠母胎界面感染胎盘过程中，野生 LM 在滋

养层细胞中生长的很好，但是 LLO 缺陷型的 LM 在母体胎盘中很快被清除掉，说明没有 LLO 存在的情况下，LM 不能很快地从吞噬泡中逃逸，从而被滋养层细胞吞噬泡中的酶溶解清除<sup>[30]</sup>。另外，在 LM 感染小鼠胎盘滋养层细胞的过程中也得到了类似的结果，LLO 缺陷型的 LM 不能在滋养层组织中生长，也不能感染胎儿<sup>[31]</sup>。

InlA 和 InlB 在 LM 感染小鼠和人胎盘组织时具有不同的作用。Le Monnier 等<sup>[31]</sup>通过尾静脉注射 LM 感染孕 14.5 d 的小鼠，发现 LM 感染胎盘和胎儿的过程中不需要 InlA 和 InlB，因为 InlA 和 InlB 缺陷型的 LM 能像野生型 LM 一样在合体滋养层细胞中生长并导致病变的发生。但是，Lecuit<sup>[32]</sup>通过对李斯特菌病妇女的胎盘和羊膜组织进行免疫组化研究发现，野生型 LM 需要 InlA 与滋养层细胞质膜上的 E-钙黏蛋白识别结合后感染滋养层细胞再感染绒毛组织导致组织病变。Robbins 等<sup>[9]</sup>也发现 LM 穿过人母胎屏障时需要 InlA 的参与，InlA 介导了 LM 对绒毛膜外滋养层细胞的感染。以上研究结果提示，LM 在感染小鼠胎盘滋养层细胞时不依赖 InlA，但在感染人胎盘滋养层细胞的过程中 InlA 是必需的。

ActA 在 LM 穿过胎盘屏障时起着重要的作用。Le Monnier 等<sup>[31]</sup> 研究显示, 对孕鼠接种 LM 6 h 后, *actA* 基因缺失的菌株 ( $\Delta actA$  LM) 对胎盘的感染率为 35%, 野生型 LM 的感染率为 54%, 2 d 后,  $\Delta actA$  LM 的感染率为 50%, 而野生型 LM 感染率则为 100%, 提示野生型 LM 在滋养层细胞中可以快速增殖, 而  $\Delta actA$  LM 的增殖明显受限, 大部分在滋养层细胞中不能向外扩散, 而  $\Delta actA$  LM 补充 ActA 后就恢复了增殖能力并能感染胎儿。同时研究显示, 与野生型菌株相比,  $\Delta actA$  缺失的 LM 对人滋养层细胞的侵袭能力也明显降低<sup>[33]</sup>。

InlP 蛋白是一种最近被发现的, 在 LM 感染胎盘过程中发挥着重要作用的毒力因子。它是内化素蛋白家族的一种分泌蛋白, 存在于毒性很强的 LM 菌株中, 而在对人非致病的菌株中没有发现。InlP 可明显促进 LM 对豚鼠和小鼠胎盘的感染, 而对其他器官感染的影响非常小, 而且发现  $\Delta inlP$  菌株对胎盘和滋养层细胞的侵袭能力减弱, 因此 InlP 是趋向胎盘感染的 LM 毒力因子<sup>[34]</sup>。进一步研究发现, InlP 蛋白具有富含亮氨酸的重复序列结构域, 可结合丝状肌动蛋白丝结合蛋白抗体 (一种细胞连接蛋白)。  $\Delta inlP$  突变体菌株因为不能与丝状肌动蛋白丝结合蛋白抗体进行互作, 进而不能在宿主细胞膜上形成突起完成转胞吞作用。推测在 LM 感染胎盘的过程中, InlP 蛋白通过靶向滋养层细胞胞质溶胶的丝状肌动蛋白丝结合蛋白抗体促进 LM 转胞吞作用, 完成细胞间的传播<sup>[35]</sup>。

Lmo1656 蛋白也是最近新发现的 LM 毒力因子, 它在 LM 侵袭人宫颈癌细胞 HeLa 和人绒毛膜滋养层细胞 JEG-3 过程中发挥着作用。Lmo1656 蛋白是一个小的带阳性电荷的蛋白, 在大部分 LM 菌株中存在, 但不存在于非致病性的李斯特菌中, 实验发现 *lmo1656* 基因缺失的 LM 在口服感染小鼠时毒力变弱, 而在静脉注射感染小鼠时毒力没有变化, 推断 Lmo1656 在经口感染李斯特菌病中起着作用。进一步研究发现, Lmo1656 与宿主细胞内含有 BAR 结构域的核内分选连接蛋白 6 (sorting nexin 6, SNX6) 互作, 通过招募 SNX6 感染宿主细胞<sup>[36]</sup>。

### 3 LM致妊娠失败的机理

近年来, 国内外学者对 LM 感染导致人和动物妊娠失败的发病机制进行了广泛研究, 发现 LM 感染引起的妊娠失败与其诱导的炎症反应、免疫失调和细胞凋亡有关, 但确切的机制尚不清楚。

#### 3.1 LM诱导的妊娠失败与胎盘细胞的死亡

妊娠过程中, 胎盘细胞的正常凋亡对妊娠的维持具有重要作用, 但是胎盘细胞凋亡率过高或过低均会导致妊娠失败, 如流产和早产等<sup>[37]</sup>。

研究显示, 在 LM 感染妊娠动物的过程中会引发胎盘细胞凋亡, 进而诱导流产的发生。LM 感染妊娠第 35 d 的豚鼠 20 d 后, 胎盘细胞 100% 发生凋亡<sup>[38]</sup>。Abram 等<sup>[39]</sup> 也发现, LM 感染诱导了妊娠小鼠胎盘细胞的坏死, 进而增加了着床后胚胎丢失和流产早产的几率。

为进一步研究 LM 诱导胎盘细胞发生凋亡的机制, Tachibana 等<sup>[40]</sup> 用 LM 感染胎盘滋养层巨细胞, 发现 LM 感染后的胎盘滋养层巨细胞中抗凋亡因子血红素加氧酶 -1 (heme oxygenase-1, HO-1) 表达水平降低, 进而引发另一种抗凋亡因子 B 细胞淋巴瘤 -XL (B-cell lymphoma-extra large, Bcl-XL) 表达水平下降, 细胞发生凋亡, 动物发生流产; 当用 HO-1 诱导剂诱导 HO-1 表达上调后, 细胞的死亡和感染性流产的发生得到了抑制。说明 LM 可通过下调抗凋亡因子 HO-1 和 Bcl-XL 的表达诱导胎盘细胞凋亡和妊娠失败。另外, LM 感染胎盘滋养层巨细胞后没有诱导半胱氨酸蛋白酶 (cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase)-9 的激活, 因此 LM 诱导的细胞凋亡可能是通过 Bcl-XL 参与的另一条非 Caspase-9 的路径来实现。进一步研究发现, HO-1 的下调是由于 c-Jun、p38 和细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2) 脱磷酸作用所致, 阻止蛋白的脱磷酸化 (包括丝裂原活化蛋白激酶 MAPK 家族蛋白) 抑制了 HO-1 下调, LLO 缺失的突变体感染破坏了滋养层巨细胞中 MAPK 家族蛋白的脱磷酸化, 不能诱导小鼠感染所致的流产, 提示 LM 诱导的 MAPK 脱磷酸化使 HO-1 下调进而诱导了胎盘细胞的死亡和感染所致的流产<sup>[41]</sup>。

但 Rocha 等<sup>[42]</sup> 发现, 虽然牛滋养层细胞对 LM 具有易感性, LM 能够在牛滋养层细胞中侵染和增殖, 但并没有引起细胞的死亡或者诱导促炎性基因的表达, 具体原因尚不清楚。

#### 3.2 LM诱导的妊娠失败与母胎界面细胞因子的变化

母胎之间免疫耐受和免疫抑制是妊娠成功的基础, 其中母胎界面中多种细胞因子构成的网络系统通过相互制约、相互诱生, 共同维持平衡状态, 促使妊娠正常进行。一旦母胎界面免疫效应发生改变, 细胞因子构成的网络失衡, 则会影响妊娠的正常进

行, 引起妊娠失败<sup>[43-44]</sup>。

研究显示, LM 感染妊娠动物后诱导的流产率增加与母胎界面多种细胞因子表达发生变化有着明显的相关性。Abram 等<sup>[39]</sup>发现, LM 感染妊娠 15 d 的小鼠后, 胎盘细胞抗 LM 的促炎症细胞因子和趋化因子 IFN- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素 (interleukin, IL)-12、P40、诱导型一氧化氮合酶、IFN- $\gamma$  诱导的鼠科单核因子和 IFN- $\gamma$  诱导的蛋白 10 的转录受到了抑制, 导致了流产的发生。Irvin 等<sup>[45]</sup>利用 LM 感染妊娠 35 d 的豚鼠后, 胎盘中 IFN- $\gamma$ 、IL-2 和 TNF- $\alpha$  等细胞因子 mRNA 表达水平的改变诱导了胎儿死亡。李文艳等<sup>[46]</sup>也发现 LM 感染诱导妊娠小鼠流产率增加, 胎盘组织 Th1 细胞因子 (IL-2、IFN- $\gamma$ ) 水平显著增加, 使 Th1/Th2 细胞因子平衡转向 Th1 型, 进而导致了妊娠的失败。

### 3.3 LM 诱导的妊娠失败与炎性体

炎性体是细胞内的一类模式识别受体, 是天然免疫系统的重要组成部分, 包括黑色素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2) 和含有热蛋白结构域 -3 的 NOD 样受体 (nucleotide-binding oligomerization domain like receptor containing pyrin domain-3, NLRP3) 等, 它们通过识别病原相关分子模式和危险信号分子招募和活化 Caspase-1, 促进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 前体的成熟, 在介导局部炎症反应、抵御外来病原侵入等方面发挥着重要作用, 然而炎症的过度激活则会导致组织的损伤和相关疾病的发生<sup>[47-48]</sup>。

炎性体适度的激活在妊娠期感染 LM 过程中对妊娠具有保护作用。李宁<sup>[49]</sup>发现 LM 感染小鼠后, 胎盘滋养层细胞通过识别 LM 基因组 DNA 迅速活化 AIM2 受体信号, 诱导 IL-8、MCP-1 的分泌, 引发嗜中性粒细胞杀伤和清除 LM, 从而起到妊娠免疫保护作用。周敏<sup>[50]</sup>用 LM 感染野生型和 NLRP3 敲除的 C57BL/6J 小鼠和小鼠原代滋养细胞, 发现敲除 NLRP3 的滋养层细胞在 LM 感染后分泌的 IL-1 $\beta$  水平比野生型滋养层细胞明显减少, NLRP3 敲除的小鼠感染 LM 后流产率明显增加, 因此认为滋养层细胞 NLRP3 炎性体的激活对 LM 诱导的妊娠小鼠流产具有保护作用。

但是 LM 感染过程中炎性体过度的激活可能会诱导妊娠失败。Li 等<sup>[51]</sup>发现 LM 感染妊娠小鼠后激活了胎盘组织炎性体, 促进了 IL-1 $\beta$  的产生和分泌, 诱导了流产的发生, 其机理在于 LM 通过 LLO 诱导的巨噬细胞 NLRP3 炎性体的激活促进了 IL-1 $\beta$

的释放, 改变了滋养层细胞 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-8 等促炎性因子的分泌, 导致了妊娠的失败。最近, 李文艳课题组进一步证实 LM 也可通过激活小鼠滋养层细胞的炎性体促进 IL-1 $\beta$  的产生, 并影响滋养层细胞的侵袭能力, 诱导流产的发生<sup>[52]</sup>。

## 4 小结与展望

LM 在感染孕妇或妊娠动物过程中会通过其毒力因子的作用穿过母胎界面感染胎儿。在此过程中, LM 诱导的母胎界面细胞因子水平的改变、胎盘细胞的凋亡和炎性体的激活等参与了妊娠的失败。但是, LM 穿越母胎界面和诱导妊娠失败的确切机制尚不清楚, 这给其预防和治疗带来一定难度: (1) 目前对 LM 如何在母胎界面垂直传播尚不清楚, 而且关于 LM 穿越母胎界面感染胎儿的研究主要集中在动物体内实验和人的体外实验, 但这不能完全代表人的体内水平; (2) 胎盘细胞的凋亡在 LM 引起的妊娠异常中起着重要的作用, 但 LM 诱导胎盘细胞凋亡的具体路径尚不清楚; (3) 目前, 有关细胞因子在 LM 致妊娠异常的研究中往往是研究一个或几个有代表性的细胞因子, 但是妊娠过程中维持妊娠正常进行的母胎界面的细胞因子网络是由多因子互作构成, 单独研究几种细胞因子的改变来探讨致流产的机理说服力不是很强, 另外这些细胞因子诱导流产的机制尚不清楚; (4) LM 诱导妊娠失败与胎盘滋养层细胞炎性体的过度激活有关, 但是炎性体过度激活致流产的机理尚不清楚。这些都是在今后工作中需要解决的问题。

### [参 考 文 献]

- [1] Radoshevich L, Cossart P. *Listeria monocytogenes*: towards a complete picture of its physiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16: 32-46
- [2] Pohl AM, Pouillot R, Bazaco MC, et al. Differences among incidence rates of invasive listeriosis in the U.S. FoodNet population by age, sex, race/ethnicity, and pregnancy status, 2008-2016. *Foodborne Pathog Dis*, 2019, 16: 290-7
- [3] Welekidan LN, Bahta YW, Teklehaimanot MG, et al. Prevalence and drug resistance pattern of *Listeria monocytogenes* among pregnant women in Tigray region, Northern Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Res Notes*, 2019, 12: 538
- [4] Elinav H, Hershko-Klement A, Valinsky L, et al. Pregnancy-associated listeriosis: clinical characteristics and geospatial analysis of a 10-year period in Israel. *Clin Infect Dis*, 2014, 59: 953-61
- [5] Park JH, Ahn JH, Seo KJ, et al. Challenging management

- of chorioamnionitis with placental listeriosis: lessons from 2 cases. *Obstet Gynecol Sci*, 2018, 61: 688-92
- [6] Duan R, Xu X, Wang X, et al. Perinatal outcome in women with bacterial sepsis: a cross-sectional study from West China. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98: e17751
- [7] Papić B, Pate M, Félix B, et al. Genetic diversity of *Listeria monocytogenes* strains in ruminant abortion and rhombencephalitis cases in comparison with the natural environment. *BMC Microbiol*, 2019, 19: 299
- [8] Wolfe B, Wiepz GJ, Schotzko M, et al. Acute fetal demise with first trimester maternal infection resulting from *Listeria monocytogenes* in a nonhuman primate model. *mBio*, 2017, 8: e01938-16
- [9] Robbins JR, Skrzypczynska KM, Zeldovich VB, et al. Placental syncytiotrophoblast constitutes a major barrier to vertical transmission of *Listeria monocytogenes*. *PLoS Pathog*, 2010, 6: e1000732
- [10] Kirkbride CA. Etiologic agents detected in a 10-year study of bovine abortions and stillbirths. *J Vet Diagn Invest*, 1993, 5: 64-8
- [11] Pourkaveh B, Ahmadi M, Eslami G, et al. Factors contributes to spontaneous abortion caused by *Listeria monocytogenes*, in Tehran, Iran, 2015. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2016, 62: 3-10
- [12] Zahirnia Z, Mansouri S, Saffari F. Pregnancy-related listeriosis: frequency and genotypic characteristics of *L. monocytogenes* from human specimens in Kerman, Iran. *Wien Med Wochenschr*, 2019, 169: 226-31
- [13] Silk BJ, Date KA, Jackson KA, et al. Invasive listeriosis in the foodborne diseases active surveillance network (FoodNet), 2004-2009: further targeted prevention needed for higher-risk groups. *Clin Infect Dis*, 2012, 54: S396-404
- [14] Jackson KA, Iwamoto M, Swerdlow D. Pregnancy-associated listeriosis. *Epidemiol Infect*, 2010, 138: 1503-9
- [15] 旷凌寒, 龚云辉, 苏敏, 等. 妊娠期李斯特菌病19例临床分析. *中华妇产科杂志*, 2017, 52: 657
- [16] Massacesi M, Oliva N, Pucci L, et al. Listeriolysin O antibodies detection in pregnant women: results from an Italian pilot study. *Ann Ig*, 2019, 31: 326-32
- [17] Self JL, Conrad A, Stroika S, et al. Multistate outbreak of listeriosis associated with packaged leafy green salads, United States and Canada, 2015-2016. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25: 1461-8
- [18] Buchanan RL, Gorris LGM, Hayman MM, et al. A review of *Listeria monocytogenes*: an update on outbreaks, virulence, dose-response, ecology, and risk assessments. *Food Control*, 2017, 75: 1-13
- [19] Di Blasio A, Traversa A, Giacometti F, et al. Isolation of *Arcobacter* species and other neglected opportunistic agents from aborted bovine and caprine fetuses. *BMC Vet Res*, 2019, 15: 257
- [20] Le Monnier A, Join-Lambert OF, Jaubert F, et al. Invasion of the placenta during murine listeriosis. *Infect Immun*, 2006, 74: 663-72
- [21] Lecuit M, Nelson DM, Smith SD, et al. Targeting and crossing of the human maternofetal barrier by *Listeria monocytogenes*: role of internalin interaction with trophoblast E-cadherin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 6152-7
- [22] Zeldovich VB, Robbins JR, Kapidzic M, et al. Invasive extravillous trophoblasts restrict intracellular growth and spread of *Listeria monocytogenes*. *PLoS Pathog*, 2011, 7: e1002005
- [23] Lecuit M, Dramsi S, Gottardi C, et al. A single amino acid in E-cadherin responsible for host specificity towards the human pathogen *Listeria monocytogenes*. *EMBO J*, 1999, 18: 3956-63
- [24] Bakardjiev AI, Theriot JA, Portnoy DA. *Listeria monocytogenes* traffics from maternal organs to the placenta and back. *PLoS Pathog*, 2006, 2: e66
- [25] Krishnan L, Nguyen T, McComb S, et al. From mice to women: the conundrum of immunity to infection during pregnancy. *J Reprod Immunol*, 2013, 97: 62-73
- [26] Tachibana M, Hashino M, Watanabe K, et al. Interferon  $\gamma$ -induced GTPase promotes invasion of *Listeria monocytogenes* into trophoblast giant cells. *Sci Rep*, 2015, 5: 8195
- [27] Rizzuto G, Tagliani E, Manandhar P, et al. Limited colonization undermined by inadequate early immune responses define the dynamics of decidual listeriosis. *Infect Immun*, 2017, 85: e00153-17
- [28] Hamon M, Bierne H, Cossart P. *Listeria monocytogenes*: a multifaceted model. *Nat Rev Microbiol*, 2006, 4: 423-34
- [29] Quereda JJ, Sachse M, Balestrino D, et al. Assessing vacuolar escape of *Listeria monocytogenes*. *Methods Mol Biol*, 2017, 1535: 173-95
- [30] Bakardjiev A, Stacy B, Portnoy D. Growth of *Listeria monocytogenes* in the guinea pig placenta and role of cell-to-cell spread in fetal infection. *J Infect Dis*, 2005, 191: 1889-97
- [31] Le Monnier A, Autret N, Join-Lambert OF, et al. ActA is required for crossing of the fetoplacental barrier by *Listeria monocytogenes*. *Infect Immun*, 2007, 75: 950-7
- [32] Lecuit M. *Listeria monocytogenes* targeting and crossing of the placental barrier. *Placenta*, 2014, 35: A3
- [33] Holch A, Gottlieb CT, Larsen MH, et al. Poor invasion of trophoblastic cells but normal plaque formation in fibroblastic cells despite actA deletion in a group of *Listeria monocytogenes* strains persisting in some food processing environments. *Appl Environ Microb*, 2010, 76: 3391-7
- [34] Faralla C, Rizzuto GA, Lowe DE, et al. InIP - a new virulence factor with strong placental tropism. *Infect Immun*, 2016, 84: 3584-96
- [35] Faralla C, Bastounis EE, Ortega FE, et al. *Listeria monocytogenes* InIP interacts with afadin and facilitates basement membrane crossing. *PLoS Pathog*, 2018, 14: e1007094
- [36] David DJ, Pagliuso A, Radoshevich L, et al. Lmo1656 is a secreted virulence factor of *Listeria monocytogenes* that interacts with the sortin nexin 6-BAR complex. *J Biol Chem*, 2018, 293: 9265-76
- [37] Atia TA. Placental apoptosis in recurrent miscarriage. *Kaohsiung J Med Sci*, 2017, 33: 449-52

- [38] Irvin EA, Williams D, Voss KA, et al. *Listeria monocytogenes* infection in pregnant guinea pigs is associated with maternal liver necrosis, a decrease in maternal serum TNF- $\alpha$  concentrations, and an increase in placental apoptosis. *Reprod Toxicol*, 2008, 26: 123-9
- [39] Abram M, Schlüter D, Vuckovic D, et al. Murine model of pregnancy-associated *Listeria monocytogenes* infection. *Fems Immunol Med Mic*, 2003, 35: 177-82
- [40] Tachibana M, Hashino M, Nishida T, et al. Protective role of heme oxygenase-1 in *Listeria monocytogenes*-induced abortion. *PLoS One*, 2011, 6: e25046
- [41] Hashino M, Tachibana M, Nishida T, et al. Inactivation of the MAPK signaling pathway by *Listeria monocytogenes* infection promotes trophoblast giant cell death. *Front Microbiol*, 2015, 6: 1145
- [42] Rocha CE, Mol JPS, Garcia LNN, et al. Comparative experimental infection of *Listeria monocytogenes* and *Listeria ivanovii* in bovine trophoblasts. *PLoS One*, 2017, 12: e0176911
- [43] 刘佩玲, 赵金霞, 刘湘源. 细胞因子与复发性流产的相关性研究进展. *中国计划生育和妇产科*, 2017, 9: 16-20
- [44] 李文艳. 基于炎性体研究单增李斯特菌致小鼠流产的分子机制[D]. 保定: 河北农业大学, 2014
- [45] Irvin EA, Williams D, Hamler SE, et al. Immunological and pathological changes in the placenta during infection with *Listeria monocytogenes* in pregnant guinea pigs. *Reprod Toxicol*, 2008, 26: 151-5
- [46] 李文艳, 张娜, 李晓宁, 等. 单增李斯特菌致流产小鼠子宫中 Th1和Th2细胞因子的变化. *河北大学学报(自然科学版)*, 2020, 40: 57-62
- [47] Rathinam VAK, Chan FKM. Inflammasome, inflammation, and tissue homeostasis. *Trends Mol Med*, 2018, 24: 304-18
- [48] 李文艳, 董明倩, 王亚光, 等. 单增李斯特菌感染过程中炎性体激活的研究进展. *微生物学通报*, 2016, 43: 634-9
- [49] 李宁. 滋养细胞胞内DNA识别受体抵抗李斯特菌感染的机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2015
- [50] 周敏. 单增李斯特菌诱导滋养细胞NLRP3炎性体活化[D]. 长春: 吉林大学, 2015
- [51] Li W, Chang Y, Liang S, et al. NLRP3 inflammasome activation contributes to *Listeria monocytogenes*-induced animal pregnancy failure. *BMC Vet Res*, 2016, 12: 36
- [52] Li W, Zhang J, Zhang N, et al. Inflammasome activation in trophoblast cells contributes to *Listeria monocytogenes* induced animal pregnancy failure. *Eur J Immunol*, 2019, 49: 1621