

1 母胎界面参与 PE 的形成

随着生殖免疫学的研究进展,越来越多的免疫细胞、免疫分子对妊娠作用的机制被发现。大量文献指出,母胎界面免疫微环境异常是 PE 发生的重要机制之一。其中程序性死亡受体-1(programmed death receptor-1, PD-1)/程序性死亡受体-1 配体(programmed death receptor-1 ligand, PD-L1)信号轴调节蜕膜巨噬细胞(decidual macrophage, DM)的极化在正常妊娠中发挥着十分重要的作用,其功能异常可导致各种妊娠相关并发症,如复发性流产、PE 等疾病^[6,7]。子宫螺旋动脉重塑主要是血管肌层平滑肌细胞及血管壁内的内皮细胞的清除,血管内壁被滋养层细胞所代替的过程。在此过程中蜕膜免疫细胞、免疫分子与滋养层细胞、血管内皮细胞的相互作用是子宫螺旋动脉重塑的重要决定因素。PD-1/PD-L1 作为负性免疫调节分子,在母胎免疫耐受过程中发挥着巨大作用,通过调节 DM 的极化和功能等方式参与螺旋动脉的重塑,而 DM 的功能异常是导致子宫螺旋动脉重塑发生缺陷的关键因素之一,尤其是螺旋动脉肌层部分的血管的重塑缺陷,是导致 PE 的发生的关键。

2 DM 参与 PE 的形成

2.1 DM 的来源 DM 的来源主要为母体骨髓中的髓系造血干细胞,在母体骨髓内分化后产生幼单核细胞(promonocyte, Pro-M),Pro-M 入血后成为成熟的单核细胞,随母体血液循环迁移至子宫内膜成为蜕膜巨噬细胞。此外还有少量的滋养细胞来源的 Hofbauer 细胞参与构成蜕膜巨噬细胞^[13]。

2.2 DM 在正常妊娠中发挥的作用 DM 作为含量第二的蜕膜免疫细胞,在整个孕期都起着重要作用,包括参与滋养细胞入侵、促进血管生成和组织重塑、促进滋养细胞增殖、防御细菌病毒感染、参与抗原提呈、识别并清除感染组织和凋亡碎片、参与免疫母胎耐受等^[14,15]。通常将蜕膜巨噬细胞分为经典活化型巨噬细胞(M1 型)和交替活化型巨噬细胞(M2 型)。M1 型巨噬细胞的极化涉及抗原呈递、活性氧分子/离子的产生、IL-12、IL-23 的分泌和 Th1 型免疫反应,其表面以表达 CD80、CD86、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等标志为主。特征是最大限度地提高免疫细胞对病毒感染、肿瘤或移植物的细胞毒性和促炎症能力。M2 巨噬细胞包括 M2a、M2b、M2c 和 M2d 亚群,以表达 CD163、CD206、精氨酸酶-1(arginase-1, Arg-

1)等标志为主,主要发挥抗炎、组织修复、血管生成和免疫调节的作用^[14,16]。

在母胎界面,巨噬细胞的数量及其极化水平(M1 型与 M2 型的比例)随着妊娠进程的不同阶段发生动态变化。在妊娠早期,M1 型巨噬细胞相对占优势,发挥较强的促炎功能。随着妊娠的推进,M2 型的比例开始上升。胎盘发育完成后,M2 型巨噬细胞占优势,发挥免疫耐受和抗炎等作用。

2.3 DM 参与 PE 的发病机制

2.3.1 DM 通过分泌各种免疫调节分子参与 PE 的形成 DM 可通过分泌多种细胞因子参与子痫前期的形成,其中既有发挥免疫抑制作用如:转化生长因子- β (TGF- β)、IL-10 等,也有发挥促进炎症作用如:肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 、IL-6 等^[17]。此外 DM 还可分泌 IL-8 调节 T 细胞功能进一步加剧局部的炎症反应。Harmon 等^[18]发现,PE 患者母胎界面的“促进炎症”和“对抗炎症”细胞因子之间的作用常常转向“促炎”状态。此外,有研究表明^[19,20]等发现,DM 能够分泌多种基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),如 MMP-2、MMP-9 等,这些酶能够降解细胞外基质成分,如胶原蛋白和弹性蛋白,从而促进细胞外基质的重塑。在妊娠初期,MMP 通过破坏细胞外基质的结构,帮助滋养细胞侵入母体蜕膜组织,并参与子宫螺旋动脉的重塑。DM 还可分泌金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP)的表达来调控 MMP 的活性。TIMP 可抑制 MMP 的过度活跃,确保细胞外基质的动态平衡,使得 DM 在子宫内膜的重塑过程中扮演了双重角色。此外 DM 分泌的生长因子和细胞因子如 VEGF、TGF- β 、IL-10 等通过刺激成纤维细胞和其他细胞类型的增殖、迁移以及细胞外基质的合成,进一步促进细胞外基质的修复和重塑,达到促进滋养细胞入侵的作用。综上,DM 通过调节 MMP 与 TIMP 的平衡、分泌生长因子和细胞因子,直接或间接影响细胞外基质的重塑,参与了母胎界面的免疫耐受和血管重塑过程,这对维持正常妊娠和防止子痫前期等并发症至关重要。

2.3.2 M1/M2 细胞极化异常导致 PE 的发生 既往研究^[7,22]认为,M1 亚型是 iNOS 途径的产物,M2 是 Arg-1 途径的产物。而决定巨噬细胞极化的一个重要因素是巨噬细胞所处环境的信号分子的含量。Smith 等发现^[23],已经极化的 DM 具有一定的可塑性,即已经极化为 M1 或 M2 型的巨噬细胞可被周围的细胞因子等物质再次极化为另一种类型。干扰素- γ (IFN- γ)单独与其他刺激剂联合使用,如脂多糖(LPS)、TNF- α 和粒细胞集落刺激因子(granu-

【基金项目】四川省科技厅重点研发项目(编号:2021YFS0209)

△通信作者

locyte colony stimulating factor, G-CSF), 可诱导 M2 型转化为 M1 型。IL-4、IL-10、IL-13、IL-33 和/或 TGF- β 在体外实现可以将诱导 M1 型向 M2 型巨噬细胞极化^[24]。Du 等^[25]的研究通过分析 PE 患者和正常妊娠对照组剖宫产后的蜕膜组织,评估了巨噬细胞极化的状态,分析后得出与正常妊娠组相比,PE 患者的蜕膜组织中总 DM 的数量以及 M1 型的比例显著增加,同时 M2 型巨噬细胞在 PE 组中明显减少的结论。这表明 PE 患者母胎界面的免疫反应表现为以促炎性 M1 型巨噬细胞为主的免疫失衡状态,而 M2 型巨噬细胞的功能缺失可能与 PE 的发生机制密切相关。Wu 等^[26]的研究也得出了类似结论,PE 孕妇胎盘组织中 iNOS 含量升高,而 Arg-1 的含量降低,即 PE 患者蜕膜组织巨噬细胞向 M1 型极化增多。Liu 等^[27]通过分析子痫前期患者与正常产妇的蜕膜组织后发现, M2 型 (CD14⁺ CD163⁺ CD206⁺) 巨噬细胞的比例明显下降,而 M1 型 (CD14⁺ CD86⁺) 巨噬细胞的中位荧光强度明显增加,并通过诱导小鼠的巨噬细胞极化失衡,结果显示极化为 M1 型比例增多的小鼠组出现 PE 症状的数量更多。Ji 等^[28]的研究发现, Chemerin 可通过 (CMKLR1)/p-Akt/CEBP α 信号轴诱导 DM 向 M1 型极化,从而抑制巨噬细胞诱导的滋养层侵袭和迁移,并抑制巨噬细胞介导的血管生成从而导致子痫前期的发生。Ding 等^[15]的研究表明 M2 巨噬细胞衍生的 G-CSF 通过激活 PI3K/Akt/Erk1/2 信号通路促进滋养细胞的上皮-间质转化、迁移和侵袭过程,有利于子宫螺旋动脉的重塑。Jetten 等^[29]分别将含有 M1、M2 的细胞基质胶通过皮下注射到 C57BL/6J 小鼠体内发现,与对照和其他实验组相比,在富含 M2 型细胞的小鼠体内观察到内皮细胞和管状结构数量增加。表明极化为 M2 型的巨噬细胞具有更高的促血管生成潜力,分析其原因可能是碱性成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子-1、趋化因子配体-2 和胎盘生长因子的诱导表达增多所致。

2.3.3 DM 通过直接吞噬凋亡血管平滑肌细胞参与血管重塑 Hazan 的研究发现^[10],DM 在子宫螺旋动脉重塑的早期主动浸润在螺旋动脉周围,通过吞噬凋亡的血管内皮细胞在螺旋动脉的重塑中发挥着巨大作用。

总之,DM 在 PE 的形成中可以通过分泌各种调节因子,如细胞因子、血管生长因子、蛋白酶等直接或间接地参与螺旋动脉的重塑;此外 DM 还可以通过调节细胞外基质重塑和调节滋养细胞浸润、吞噬凋亡细胞的方式参与螺旋动脉的重塑;DM 极化异

常或数量的增多是导致 PE 的重要原因之一。

3 PD-1/PD-L1 通过调节 DM 参与母胎免疫耐受

3.1 PD-1/PD-L1 的特点 PD-1 是一种 I 型跨膜蛋白,广泛表达于巨噬细胞、T 细胞、B 细胞和 NK 细胞等表面^[30],在免疫调节过程中发挥负性免疫调节作用,在建立免疫耐受等过程中具有重要地位。PD-1 可特异性的与 PD-L1 和 PD-L2 结合,其中 PD-L1 是 PD-1 的主要配体,属于 B7 家族,广泛表达于各种免疫细胞中,也包括非造血系统的细胞,如胎盘滋养细胞^[31]、肿瘤细胞等。现临床上使用 PD-1/PD-L1 抑制剂通过解除肿瘤细胞对免疫系统的抑制作用,增强 T 细胞等免疫细胞的抗肿瘤活性,已广泛用于多种恶性肿瘤的免疫治疗,如黑色素瘤、非小细胞肺癌等,显著提高了患者的生存率。

3.2 PD-1/PD-L1 通过多种方式参与正常妊娠

研究表明,PD-1/PD-L1 在母胎界面通过调节 DM 的极化、调节 T 细胞的亚群的增殖与分化、发挥免疫细胞细胞毒作用等多种方式参与母胎界面的调节,在母胎免疫耐受中起着重要的作用^[32]。PD-1/PD-L1 信号通路通常在抑制激活的 T 细胞过程中发挥作用,从而在自身免疫耐受中起关键作用。同时 PD-1/PD-L1 在对抗感染过程中起着防止 T 细胞过度激活和组织损伤、并介导免疫逃逸中发挥作用^[33]。PD-L1 可以特异性地与表达 PD-1 的细胞结合,并选择性地抑制 PD-1 阳性细胞的增殖,并抑制其细胞因子分泌,同时诱导细胞凋亡。

3.3 PD-1/PD-L1 信号轴异常导致 PE 的形成机制

Wu 等^[25]分析正常妊娠与 PE 患者的蜕膜组织,通过免疫荧光法检测 CD68⁺PD-1⁺ 和 CD68⁺PD-L1⁺ 双阳性细胞比例,同时检测 PD-1 和 PD-L1 在 DM 中的表达。最终结果显示 PE 患者蜕膜组织中 CD68⁺PD-1⁺ 细胞和 CD68⁺PD-L1⁺ 细胞比例低于正常组孕妇,PE 患者蜕膜组织中 PD-1/PD-L1 的表达水平下降。并在培养 THP-1 细胞过程中加入 PD-1 单抗和 PD-L1 单抗,显示抑制 PD-1/PD-L1 信号轴后极化为 M1 亚型增多,并将巨噬细胞与人绒毛膜滋养层细胞 (HTR8/SVneo) 共培养并检测滋养细胞的侵袭情况,结果极化为 M1 亚型的巨噬细胞能减弱滋养层细胞的侵袭,提示 PD-1/PD-L1 减少可能是导致 PE 的重要因素。

Cui 等^[34]的研究表明,在缺氧条件下滋养细胞来源的 PD-L1 与 CD14⁺CD80⁺巨噬细胞上的 PD-1 相互作用,可通过 TNF α -p38/NF κ B 途径抑制炎症,从而促进妊娠。同时其实验中的 PE 样小鼠模型在使用重组 PD-L1 蛋白后 PE 样症状得到改善,通过分析小鼠蜕膜组织中 CD80⁺CD86⁺巨噬细胞比例发

现 M1 型比例下降,认为 PD-1/PD-L1 可通过降低 DM 的极化为 M1 型的水平从而减少 PE 样症状,得出 PD-L1 在 PE 中具有保护作用的结论。Hu 等^[32]的研究发现,PD-L1 和 Gal-9 融合蛋白联合干预通过协同激活 ERK/GSK3 β / β -catenin 信号通路可减少 DM 向 M1 型的极化。同时其动物实验也表明,使用 PD-L1 和半乳糖凝集素-9 融合蛋白激活 PD-1/Tim-3 通路可以缓解 LPS 诱导的 PE 样大鼠的症状并保护其后代,并认为 PD-L1 可作为 PE 治疗的潜在新靶点。此外 Zhang 等^[35]发现,PD-1/PD-L1 通路可 PI3K/AKT/m-TOR 轴通过调节 ROR γ t 的核转位来控制 Th17 细胞分化,从而促进 Treg/Th17 之间的平衡。PD-1/PD-L1 轴功能失调可能会破坏这些调节途径,从而导致全身和局部 Treg/Th17 失衡,从而导致 PE。并通过动物实验验证使用 PD-L1Fc 会导致从外周 CD4⁺T 细胞分化出的 Treg 增加,最终减少 PE 样症状。

综上,PD-1/PD-L1 在母胎界面的表达减少可导致 DM 的极化异常,表现为 M1 型巨噬细胞增多,M2 型相对减少。M1 型增多不利于建立母胎界面的免疫耐受,同时局部炎症因子增多、不利于子宫螺旋动脉的重塑,最终可导致 PE 的发生与进展。PD-1/PD-L1 表达降低可导致 Treg 减少、Th17 增多不利于建立免疫耐受,导致炎症因子入血加重 PE 的症状。动物实验表明,PD-L1 可改善 PE 样大鼠的症状,PD-1/PD-L1 对 PE 的发病起着保护作用。

4 思考与展望

目前对于子痫前期仍无特殊的治疗方法,最有效的治疗方法是适时终止妊娠后胎盘的娩出。且现针对 HDP 的治疗手段侧重于对症治疗,旨在缓解病情、延迟分娩时机、促胎儿成熟的作用。若能在早期改善子宫螺旋动脉重塑,从源头上控制 PE 的发生可很大程度减少 PE 带来的不良妊娠结局。目前 PD-1/PD-L1 在肿瘤免疫相关已经取得了显著的效果,其在子痫前期及复发性流产动物实验中已取得部分成果。继续探究 PD-1/PD-L1 对 DM 的调控从而改善母胎界面的免疫微环境,有望实现在妊娠早期促进子宫螺旋动脉的重塑从而达到预防 PE 的目的。但相关研究还需要更多的证据来支持,希望 PD-1/PD-L1 信号通路能成为治疗 PE 的新手段。

【参考文献】

[1] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227-238.

[2] Li F, Qin J, Zhang S, et al. Prevalence of hypertensive disorders in pregnancy in China: A systematic review and meta-analysis[J]. *Pregnancy Hypertension*, 2021, 24: 13-21.

[3] 张翼, 刘兴会. 子痫前期的主要生物标志物预测指标及其评价[J]. *实用妇产科杂志*, 2021, 37(11): 803-807.

[4] 栾继红, 王霞, 安文茜. 妊娠期高血压患者血清可溶性内皮因子、晚期糖基化终末产物、半乳糖凝集素-1 联合检测的临床意义[J]. *实用医院临床杂志*, 2022, 19(1): 35-38.

[5] Lin L, Huai J, Li B, et al. A randomized controlled trial of low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in women at high risk in China[J]. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2022, 226(2): 251.e1-251.e12.

[6] 张夏兰. PD-1/PD-L1 信号轴调控蜕膜巨噬细胞在复发性流产中的相关研究[D]. 成都: 电子科技大学, 2022.

[7] 张永红. PD-1/PD-L1 信号通路调控巨噬细胞分化和功能在早期妊娠中的作用及机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.

[8] Ding J, Zhang Y, Cai X, et al. Crosstalk between trophoblast and macrophage at the maternal-fetal interface: current status and future perspectives[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 758281.

[9] Joo JS, Lee D, Hong JY. Multi-layered mechanisms of immunological tolerance at the maternal-fetal interface[J]. *Immune Network*, 2024, 24(4): e30.

[10] Hazan AD, Smith SD, Jones RL, et al. Vascular-Leukocyte Interactions[J]. *The American Journal of Pathology*, 2010, 177(2): 1017-1030.

[11] Maria ES. Decidual immune cells: Guardians of human pregnancies[J]. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2019, 60: 3-16.

[12] Boulanger H, Bounan S, Mahdhi A, et al. Immunologic aspects of preeclampsia[J]. *AJOG Global Reports*, 2024, 4(1): 100321.

[13] Yang SW, Hwang HS, Kang YS. The role of placenta Hofbauer cells during pregnancy and pregnancy complications[J]. *Obstetrics & Gynecology Sci*, 2025, 68(1): 9-17.

[14] Jiang X, Wang H. Macrophage subsets at the maternal-fetal interface[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2020, 17(8): 889-891.

[15] Ding J, Yang C, Zhang Y, et al. M2 macrophage-derived G-CSF promotes trophoblasts EMT, invasion and migration via activating PI3K/Akt/Erk1/2 pathway to mediate normal pregnancy[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2021, 25(4): 2136-2147.

[16] Yao Y, Xu XH, Jin L. Macrophage polarization in physiological and pathological pregnancy[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 792.

[17] Vishnyakova P, Poltavets A, Nikitina M, et al. Preeclampsia: inflammatory signature of decidual cells in early manifestation of disease[J]. *Placenta*, 2021, 104: 277-283.

[18] Harmon AC, Cornelius DC, Amaral L M, et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia[J]. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 2016, 130(6): 409-419.

[19] Kumazaki K, Nakayama M, Suehara N, et al. Expression of vascular endothelial growth factor, placental growth factor, and their receptors Flt-1 and KDR in human placenta under pathologic conditions[J]. *Human Pathology*, 2002, 33(11): 1069-1077.

中国民族牙及牙弓测量的研究进展

Research progress on ethnic dental and dental arch measurements in China

岳 宁^{1,2}, 刘睿华^{2,3}, 杜 芹^{2,3△}

YUE Ning, LIU Rui-hua, DU Qin

1. 川北医学院, 四川 南充 637000; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)口腔科, 四川 成都 610072; 3. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054;

【摘要】 中国拥有丰富的民族文化和多样的人口构成,不同民族在生活环境、饮食习惯等方面存在差异,这些因素可能会影响口腔结构的特征。牙体测量作为口腔医学研究的重要内容,提供了详细的民族口腔数据支持。通过对中国各民族牙体和牙弓的测量研究,可以深入了解各民族的口腔特征,从而为口腔临床诊疗提供更具针对性的依据。本文将综述中国民族牙体及牙弓测量的研究进展。

【关键词】 牙弓; 中国民族; 模型测量

【中图分类号】 R783

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2025)06-0198-04

牙颌模型的测量分析在口腔医学中具有至关重要的地位。早在半个世纪之前,国外学者^[1]对高加索人、蒙古人和黑人的上下颌牙齿大小进行了相关探索。国内王惠芸^[2]教授的研究为国人及不同地区正常常颌的牙及牙弓参数标准值的确立奠定了

基础。饶跃等^[3]对恒牙列最佳正常颌牙弓外形特征进行了研究。越来越多的研究显示,人类牙齿特征具有明显的种族、性别及民族差异。王惠芸^[2]教授对江浙地区人群恒牙标本测量发现,国人牙根较西方国家人群短。Kook 等^[4]发现韩国人牙弓宽度

- [20] Jena MK, Nayak N, Chen K, et al. Role of macrophages in pregnancy and related complications[J]. *Archivum Immunologiae Et Therapiae Experimentalis*, 2019, 67(5): 295-309.
- [21] Jing M, Chen X, Qiu H, et al. Insights into the immunomodulatory regulation of matrix metalloproteinase at the maternal-fetal interface during early pregnancy and pregnancy-related diseases[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 1067661.
- [22] Comalada M, Yeramian A, Modolell M, et al. Arginine and macrophage activation[J]. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N. J.)*, 2012, 844: 223-235.
- [23] Smith TD, Tse MJ, Read EL, et al. Regulation of macrophage polarization and plasticity by complex activation signals[J]. *Integrative Biology: Quantitative Biosciences from Nano to Macro*, 2016, 8(9): 946-955.
- [24] Gratchev A. TGF- β signalling in tumour associated macrophages[J]. *Immunobiology*, 2017, 222(1): 75-81.
- [25] Du X, Liu H, Shi J, et al. The PD-1 /PD-L1 signaling pathway regulates decidual macrophage polarization and may participate in preeclampsia[J]. *Journal of Reproductive Immunology*, 2024, 164: 104258.
- [26] Wu HY, Liu K, Zhang JL. LINC00240/miR-155 axis regulates function of trophoblasts and M2 macrophage polarization via modulating oxidative stress-induced pyroptosis in preeclampsia[J]. *Molecular Medicine*, 2022, 28: 119.
- [27] Liu X, Fei H, Yang C, et al. Trophoblast-derived extracellular vesicles promote preeclampsia by regulating macrophage polarization[J]. *Hypertension*, 2022, 79(10): 2274-2287.
- [28] Ji ZS, Jiang H, Xie Y, et al. Chemerin promotes the pathogenesis of preeclampsia by activating CMKLR1/p-Akt/CEBP α axis and inducing M1 macrophage polarization[J]. *Cell Biology and Toxicology*, 2022, 38(4): 611-628.
- [29] Jetten N, Verbruggen S, Gijbels MJ, et al. Anti-inflammatory M2, but not pro-inflammatory M1 macrophages promote angiogenesis in vivo[J]. *Angiogenesis*, 2014, 17(1): 109-118.
- [30] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity[J]. *Annual Review of Immunology*, 2008, 26: 677-704.
- [31] Petroff MG, Chen L, Phillips TA, et al. B7 family molecules are favorably positioned at the human maternal-fetal interface[J]. *Biology of Reproduction*, 2003, 68(5): 1496-1504.
- [32] Hu XH, Li ZH, Muyayalo KP, et al. A newly intervention strategy in preeclampsia: Targeting PD-1/Tim-3 signaling pathways to modulate the polarization of decidual macrophages[J]. *FASEB journal*, 2022, 36(1): e22073.
- [33] Miko E, Meggyes M, Doba K, et al. Immune checkpoint molecules in reproductive immunology[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 846.
- [34] Cui Y, Wu S, Liu K, et al. Extra villous trophoblast-derived PDL1 can ameliorate macrophage inflammation and promote immune adaptation associated with preeclampsia[J]. *Journal of Reproductive Immunology*, 2024, 161: 104186.
- [35] Zhang Y, Liu Z, Tian M, et al. The altered PD-1/PD-L1 pathway delivers the 'one-two punch' effects to promote the Treg/Th17 imbalance in pre-eclampsia[J]. *Cellular and Molecular Immunology*, 2018, 15(7): 710-723.

(收稿日期:2025-02-05;修回日期:2025-03-31)

(本文编辑:彭 羽)