

早 产

DOI: 10.19538/j.fk2018020103

母胎界面微环境改变与早产

孟楠, 张思亚, 黄琳, 王海滨

摘要:妊娠第37周前分娩的现象被称为早产。目前,全球每年约有1500万早产儿出生,其中100万早产儿在出生后的1个月内死亡。因此,早产作为一个全球性的问题,为社会带来了严重的负担。探索早产发生的机制,寻找有效的预防方法,是目前亟待解决的科学问题。文章围绕影响母胎界面微环境的3个主要因素即胎儿滋养层细胞、子宫蜕膜和母胎界面免疫细胞,详细阐述母胎界面微环境改变在早产发生中的作用机制。

关键词:早产;母胎界面;滋养层细胞;蜕膜;免疫细胞

中图分类号:R714.21 文献标志码:C

Microenvironment of maternal-fetal interface and preterm birth. MENG Nan, ZHANG Si-ya, HUANG Lin, WANG Hai-bin. Fujian Provincial Key Laboratory of Reproductive Health Research, Medical College of Xiamen University, Xiamen 361102, People's Republic of China

Corresponding author: WANG Hai-bin, E-mail: haibin.wang@vip.163.com

Abstract: Preterm birth means that a baby is born before 37 weeks of pregnancy. At present, preterm birth occurs in about 15 million infants, and 1 million among them die within 1 month. Therefore, preterm birth, as a global problem, induces heavy burden on the society. So it is urgent to investigate the mechanisms of preterm

birth and find appropriate methods to prevent the incidence of preterm birth. Here we explore three aspects of maternal-fetal interface microenvironment: trophoblast, decidua, and immune cells, to explain how microenvironment change of fetal-maternal interface plays a role in preterm birth.

Keywords: preterm birth; maternal-fetal interface; trophoblasts; decidua; immune cells

早产是指妊娠满28周而不足37周分娩,其发生率在发达国家约为5%,发展中国家达11.1%^[1]。早产儿死亡率高达35%,远大于足月产新生儿死亡率,即使生存下来也可能会伴有多种器官功能发育不成熟,身体发育滞后,感知和认知功能障碍,学习障碍以及精神行为异常等问题,严重影响子代的健康及生命质量。

正常情况下,子宫功能性改变和胎儿成熟是分娩发动的必要条件。胎儿成熟时,垂体分泌大量的促肾上腺皮质激素释放激素,肾上腺皮质激素分泌上升导致胎盘孕酮分泌减少、雌激素分泌增加,子宫对缩宫素的敏感性增加,子宫在缩宫素和前列腺素的作用下发生规律收缩,启动分娩。

早产与正常分娩的启动过程类似,只是由于各种原因导致产程提前发生。细菌感染、蜕膜出血和血管疾病、蜕膜老化、母胎免疫耐受异常、孕酮撤退等都可以导致分娩提前启动。目前有大量关于早产的研究,但其具体的机制仍不清楚^[2]。近年来,多数研究集中在母胎界面微环境的改变上。

母胎界面是指妊娠过程中的子宫内膜和胚外组织部分,是母体与胎儿直接“对话”接触的界面,主要包括壁蜕膜、底蜕膜、绒毛或滋养层^[3]。而这些结构主要由滋养层细胞、蜕膜细胞及免疫细胞构成。任何导致母胎界面微环境改变的因素都有可能致不良妊娠结局的发生。本文围绕影响母胎界面微环境的主要因素,探讨母胎界面微环境的改变在早产发生中的作用机制。

基金项目:国家重点研发计划(2017YFC1001402)

作者单位:厦门大学医学院生殖调控与生殖健康研究福建省高校重点实验室,福建 厦门 361102

共同第一作者:张思亚,黄琳

通讯作者:王海滨,电子信箱:haibin.wang@vip.163.com

1 滋养层细胞与早产

滋养层细胞由滋养外胚层发育而来,从细胞类型上可以将滋养层细胞分为两大类:细胞滋养层细胞(cytotrophoblasts, CTBs)和合体滋养层细胞(syncytiotrophoblasts, STBs)。靠近子宫壁的CTBs离开绒毛,形成由单个核细胞组成的细胞滋养层柱(cytotrophoblast column),这些细胞可以侵袭入子宫壁,将胎盘锚定在子宫中。入侵的滋养层细胞取代母体螺旋动脉的内皮细胞,促进血管平滑肌细胞凋亡,使螺旋动脉失去弹性,从而增加胎盘灌注,实现对胎盘的血管重塑^[4]。CTBs和STBs还可以分泌多种激素、细胞因子和生长因子,从而在整个妊娠维持、分娩启动中起到重要作用。

1.1 滋养层细胞在胎盘功能不全引发的早产中的作用 滋养层细胞侵入不足是胎盘功能不全的主要原因。滋养层细胞侵入不足会导致螺旋动脉重塑异常,胎儿与母体之间的物质交换发生障碍,从而影响胎儿的发育,引起包括早产在内的一系列妊娠相关疾病。此外,滋养层细胞侵入不足还会影响胎盘在子宫中的锚定,导致胎盘早剥,引发早产。研究发现,滋养层细胞的侵入能力受到多种调节分子和信号通路的调控。在滋养层细胞中突变基质金属蛋白酶(MMP)12,可以降低低氧诱导的血管内滋养层细胞入侵,使滋养层细胞引起的螺旋动脉重塑受损。而MMP12的表达受到赖氨酸去甲基化酶3A(lysine demethylase 3A, KDM3A)的调节,敲降KDM3A会改变MMP12启动子区域的H3K9甲基化状态,抑制低氧诱导的MMP12的表达,并降低低氧诱导的滋养层细胞的侵袭活性^[5]。Rac1可以通过上调其下游的 β -catenin的表达,提高MMP9和Snail的活性,从而促进HTR-8/SV.neo细胞的迁移能力,而敲除Rac1则明显抑制HTR-8/SV.neo细胞的迁移能力。弹性蛋白来源肽(elastin-derived peptides, EDPs)同样具有促进滋养层细胞迁移的能力,该功能可能是通过上调MT1-MMP的表达实现的。微小核糖核酸(miR)-135b可以通过上调CXCL12的表达降低滋养层细胞的侵袭能力^[6]。自噬也参与了滋养层细胞侵袭能力的调节。在低氧条件下,AMPK的表达上调,AMPK通过磷酸化mTORC1来增加自噬活性。也可以通过磷酸化TCS1和TCS2,降低mTORC1的活性。但也有证据显示,抑制自噬相关蛋白的表达并不影响滋养层细胞系的侵袭能力^[7]。因此,自噬

在滋养层细胞侵袭的起始及维持中的作用仍需进一步证实。

1.2 滋养层细胞在感染性早产中的作用 细菌释放的内毒素可以与滋养细胞上的Toll样受体(Toll-like receptor, TLRs)相结合,促进滋养细胞产生白细胞介素(IL)-8等细胞因子和趋化因子,引起母胎界面环氧合酶(COX)-2和前列腺素(PG)_{E₂}的表达水平升高,从而启动分娩。在滋养细胞中封闭TLR4,则可以抑制细菌感染引起的促炎因子的产生^[8]。炎症因子及雌孕激素的改变可以导致II型羟甲基类固醇脱氢酶(11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, 11 β -HSD2)的表达水平下降,导致11 β -HSD2将母体血液中的糖皮质激素转化为没有活性的皮质酮的能力下降,造成糖皮质激素的水平升高,而糖皮质激素可通过诱导树突状细胞自噬能力增加、促进COX-2的表达等多种途径影响分娩时机。在感染诱发的早产患者中滋养细胞分泌的前列腺素脱氢酶下降,PGs增多。PGs可以作用于子宫肌层,促进子宫收缩,还可以作用于胎盘和胎膜,调节糖皮质激素代谢关键酶的活性以及MMPs的活性。而糖皮质激素可以增加PGs在绒毛滋养细胞中的合成并降低其代谢。在绒毛滋养细胞中,PGF_{2 α} 又可以促进糖皮质激素的合成,从而形成一个正反馈回路,启动分娩。

滋养层细胞的自噬能力参与控制感染的过程。平滑绒毛膜上的滋养层细胞表达LC3,而LC3的低表达可能与炎症引发的早产有关。早产的胎膜上自噬减少,自噬可以通过炎症小体调节IL-1 β 的释放,IL-1 β 可以通过蜕膜细胞内核因子(NF)- κ B, ERK1/2和p38 MAPK信号级联反应来抑制蜕膜细胞孕激素受体的mRNA水平和蛋白水平,并且增加前列腺素PGE₂和PGF_{2 α} 的水平介导早产的发生。自噬基因Atg16L1在妊娠维持中具有重要作用。ATG16L1缺失可以导致滋养层细胞抗菌能力下降,在炎症刺激的情况下,Atg16L1缺失的小鼠会发生早产,而在小鼠胎盘或人滋养层细胞中诱导自噬,会增加其抗感染能力^[9]。而在病毒感染中,自噬可能有利于感染在母胎间的传播。抑制自噬基因Atg16L1的表达,可以明显降低寨卡病毒在母胎间的传播。因此,自噬在抗感染中的作用需要区分看待。

1.3 滋养层细胞在胎儿性别依赖性早产中的作用 流行病学研究显示,早产的发生率与胎儿性

别相关:男性胎儿发生早产的概率高于女性胎儿。男性胎儿的胎盘或绒毛滋养细胞在响应脂多糖(LPS)等炎症刺激后能够产生更多的促炎因子如肿瘤坏死因子(TNF)- α 和COX-2,产生的抗炎因子IL-10、粒细胞集落刺激因子和前列腺素脱氢酶(PGDH)等的水平低于女性胚胎,说明男性胚胎的滋养细胞具有产生更多促炎因子的潜能^[10]。胎盘滋养细胞和免疫细胞分泌的CSF3的活性依赖于胎儿性别。取正常分娩的胎儿的胎盘滋养细胞进行分离培养,用LPS刺激后只有女性胎儿来源的胎盘滋养细胞中CSF3的分泌增加,且CSF3的分泌可以被JAK和MAPK14的抑制剂所抑制,说明MAPK14可能参与性别不同所引起的早产^[11]。

2 免疫与早产

1945年Owen首先报道了在胚胎期接触同种异型抗原所致免疫耐受的现象,由此开启了母胎免疫耐受研究的大门。母胎间免疫耐受是母体与胎儿间先天性免疫和获得性免疫达到平衡的结果,其正常建立和维持是妊娠成功与否的关键。当感染等因素导致母胎间免疫耐受异常时,即可能导致分娩启动。

30%~40%的早产是因为宫内感染引起的,在微生物诱导的早产产程启动之前,母胎间的免疫耐受状态已经被打破。病原微生物的自身组分或分泌产物是其重要致病因子,这些组分或分子结构是多种病原微生物所共有,结构恒定进化保守,被称之为病原相关分子模式(PAMP)。PAMP被相应的模式识别受体(PRR)所识别,启动机体免疫反应。先天性免疫通过细胞膜上的TLRs和位于胞质内的Nod样受体(NOD-like receptor, NLR)等模式识别受体家族成员激活炎性小体(inflammasomes)。炎性小体激活后可通过调节胱冬肽酶-1(caspase-1)的活化,切割细胞因子IL-1、IL-18、IL-33的前体使其转化为成熟的IL-1、IL-18、IL-33。

TLRs主要表达在抗原提呈细胞的表面及其他与先天性免疫相关的细胞表面。TLRs信号是炎症反应重要的信号调节分子,可以控制分娩的时机。母胎界面TLR3和TLR4主要通过MYD88非依赖途径激活下游的NF- κ B^[12]及JNK和丝裂原蛋白激酶p38信号通路,诱导促炎因子IL-1、IL-6、TNF- α 、COX-2等的表达。羊膜细胞受到IL-1 β 刺激后,其孕激素受体的功能受到抑制,进而引起功

能性的孕酮撤退,子宫平滑肌的收缩增强,导致早产。TNF- α 可以增加MMPs的含量,降解胎膜的胶原纤维和蜕膜外的基质,导致胎膜早破引发早产。

1993年Wegmann首次提出,母胎界面是II型辅助T细胞(Th2)型占优势的免疫微环境。经研究发现滋养细胞通过分泌胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)训导蜕膜树突状细胞(dDCs),并使dDCs分泌高水平IL-10与趋化因子(CCL)17;TSLP-dDCs则诱导CD4⁺T细胞呈现Th2型偏移,从而形成有利于正常妊娠的母胎界面免疫耐受微环境^[13]。炎性小体作用下产生的IL-18可以刺激Th2细胞分泌细胞因子如IL-4、IL-10等,并将IL-4转变为IgE,IgE作为获得性免疫的细胞因子,可以上调巨噬细胞中TLRs的水平^[14],有可能通过这种转变参与调节母胎间的免疫耐受。激素水平对Treg细胞群的抑制能力在分娩前明显下降,会引起细胞亚群功能的变化,使得母胎界面Th17/Treg间的平衡向Th17方向偏移。T细胞向Th17细胞分化增多,Th17细胞分泌的促炎因子IL-17、穿孔素等增多,通过炎症级联反应提前发动产程。IL-18还可通过刺激一氧化氮(NO)舒张血管增加血管通透性使得中性粒细胞的浸润增多和刺激活性氧的产生发挥促炎作用。

正常情况下母胎界面存在IL-33/绒毛膜蜕膜B细胞/孕酮诱导封闭因子(PIBF)调节,即正常生理情况下,当因为炎症等因素使得IL-33升高时,刺激绒毛膜蜕膜B细胞产生PIBF,继而通过抑制自然杀伤(NK)细胞的激活、中性粒细胞的浸润和活化等抑制炎症使母体继续妊娠,避免早产的发生^[15]。但是病理情况下这个保护性调节受到破坏,B细胞不能正常分化产生PIBF,这可能跟胎盘分泌的hCG和孕酮通过各自的受体作用于B细胞有关,B细胞异常扩增分化为B1细胞进而招募补体、激活中性粒细胞等破坏母体对胎儿的耐受,提前启动产程导致早产的发生。

TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等促炎因子的增多对于蜕膜有扳机作用,TNF- α 、IL-1可诱导趋化因子CCL2的表达,CCL2可以趋化并激活大量的单核-巨噬细胞聚集在母胎界面局部,而且hCG诱导M1到M2巨噬细胞的转变,使得原本浸润蜕膜的巨噬细胞数量更多。数量增多、功能增强的巨噬细胞又能升高内膜中的炎性细胞因子如TNF- α 、IL-1、干扰素(IFN)- γ 、PGE₂的浓度,形成正反馈使得蜕

膜功能不足以支持维持妊娠。蜕膜中的松弛素(relaxin)维持低水平时,松弛素通过巨噬细胞表面糖皮质激素受体(GR)抑制CSF-2和IL-8促炎因子的释放,维持免疫耐受。当蜕膜功能异常时高水平的松弛素通过巨噬细胞表面RXFP1受体激活环磷酸腺苷(cAMP),使得促炎因子IL-6等分泌增多^[16],巨噬细胞由抑炎状态转变为促炎状态,提前发动分娩。

TNF- γ 激活抗原提呈细胞,通过上调转录因子T-bet而促进I型辅助T细胞(Th1细胞)的分化维持母胎免疫耐受。miR-483-3p在子宫自然杀伤(NK)细胞中的高表达导致生长因子(IGF)-1表达降低,NK细胞失去分泌穿孔素、NK细胞毒因子和TNF等功能^[17],转而分泌TNF- γ 来抑制Th17细胞的功能和分化,将Th17的作用控制在正常生理范围内。当宫内感染时,PAMP启动机体免疫反应,miR-483-3p失去对IGF-1的抑制作用,IGF-1促进NK细胞的杀伤功能,加剧胚胎局部的免疫反应和炎症反应,使得母胎界面免疫紊乱,诱发早产。

在母胎界面和滋养层侵入部位的蜕膜T细胞存在明显凋亡现象,使得活化的T细胞数量维持相对稳定的状态,产生免疫耐受。这种凋亡可通过两种途径产生。一是胎盘分泌的半乳糖凝集素通过T细胞表面的糖类识别域(carbohydrate-recognition domain, CRD)发挥强大的诱导T细胞凋亡功能^[18]。二是滋养细胞表面的凋亡相关因子配体(FasL)与母胎界面上凋亡相关因子(Fas)(+)T细胞相互作用,诱导母体活化的T细胞凋亡,从而产生胎儿特异性的免疫耐受。当活化的T细胞数量增多时,T细胞可通过分泌促炎细胞因子、干扰素等一方面攻击胎儿,一方面将更多的巨噬细胞趋化到蜕膜中发挥炎症作用,使得蜕膜功能异常,还能降解胎膜的胶原纤维和宫颈细胞外基质,导致胎膜早破、子宫收缩、宫颈软化,早产临产。

3 蜕膜与早产

过去认为母胎界面通过“子宫时钟”调节发动产程,但是现在有学者认为“蜕膜时钟”调控产程的发生^[19],可见蜕膜异常在早产发生过程中也发挥重要作用。

3.1 蜕膜细胞老化与早产 蜕膜老化是适应妊娠变化的正常生理现象。然而蜕膜早衰可能引起胚胎植入失败、胎儿死亡以及早产,除了严重急性蜕

膜炎症,蜕膜衰老被认为是自发性早产的重要发病机制^[20]。子宫特异性敲除p53小鼠模型出现50%自发性早产,出生小鼠100%死胎。少量LPS在正常小鼠中未能引发早产,而p53^{del}小鼠早产率达100%^[21]。蜕膜细胞表现生长受限,呈终末分化及衰老现象。p53^{del}敲除的小鼠蜕膜细胞中磷酸化Akt和p21水平上调,选择性抑制剂COX-2可以改善早产情况^[22],说明子宫p53特异性敲除引发早产可能是通过Akt/COX-2/PGF_{2 α} 信号轴。此外,小鼠子宫p53^{del}敲除后mTORC1的信号增强,mTORC1信号抑制物或COX-2抑制剂可以阻断早产的发生,人和小鼠的蜕膜细胞都受p53-sestrin作用调控,p53可以通过sestrin调节影响AMPK和mTORC1信号来影响分娩的发生^[23]。

子宫p53^{del}模型小鼠蜕膜细胞的细胞衰老标志物SA- β -gal活性水平上升。在实验中发现,p53的功能活性随着年龄增长逐渐下降,研究者认为这或许可以作为肿瘤形成与衰老进程中的一种关系解释^[24]。根据人口统计调查发现,早产与母亲因素相关的人口特点中包括高龄孕产妇,这一现象可能与p53功能下降有关。但是早产中细胞衰老在啮齿类动物的蜕膜组织中和人的绒毛膜羊膜中仍然存在差异,需要更进一步的研究。

3.2 松弛素在早产中的角色 人类蜕膜组织在月经黄体期和妊娠阶段作为特殊的子宫内膜,合成并释放催乳素、松弛素、肾素以及胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding protein,IGFBP)。其中松弛素在人胎膜、蜕膜、胎盘处均有表达,以旁分泌和自分泌的方式作用于宫内组织,蜕膜、绒毛膜滋养细胞都有松弛素的受体,然而研究发现胎膜早破、早产患者中松弛基因表达大幅上调。胎膜早破的患者相对于正常分娩孕妇,松弛素的两种蛋白H1、H2都显著上调,早产没有胎膜早破的患者中高度表达的基因有20种。啮齿动物中松弛素对维持妊娠后期子宫收缩进程十分必要,体外实验研究表明,松弛素可以通过PKA介导的PLC-连接G蛋白磷酸化来抑制缩宫素及去甲肾上腺素等对子宫肌层的刺激,在人类妊娠妇女中是否存在相似的关系还需要进一步验证^[25]。

正常生理情况下子宫处于收缩状态,妊娠阶段子宫收缩被抑制,使其可以扩大到非妊娠时的子宫大小的500倍,所以当主动的抑制子宫收缩撤退和(或)内膜、蜕膜炎症信号在母胎界面产生释

放多种生物活性因子调节子宫收缩时都会启动产程的发生^[19]。

3.3 过度氧化应激 一定浓度的自由基对细胞正常功能维持是必须的,但是过多的活性氧代谢产物会超过身体的抗氧化防御能力,引发衰老和疾病。氧化应激状态下,端粒3'末端的鸟嘌呤会被转换为8-oxoG,从而导致DNA严重损伤,端粒缩短,最终导致老化,促炎细胞因子分泌增加。DNA损伤和氧化应激引发细胞衰老也是早产的风险因素,母胎之间的组织衰老可引发产程的发生:母体组织衰老蜕膜失去对胎盘的附着,胎膜的衰老引发胎膜破裂^[21,26]。

特异性敲除小鼠子宫p53模型中,蜕膜衰老,蜕膜中一些抗氧化酶减少。早产孕妇相比较足月生产孕妇血液中检测到丙二醛(MDA)、8-氧化脱氧鸟苷酸(8-OHdG)的血液浓度更高,谷胱甘肽(GSH)浓度明显降低^[27],说明早产孕妇抗氧化应激能力降低。内质网的氧化应激可以诱发p38和NF- κ B信号通路,活化NF- κ B进而增加COX-2表达,促进炎症反应加速了产程的发生。氧化应激还可通过刺激各种因子介导炎症反应引起胎盘组织凋亡^[28],持续性的内质网氧化应激还可引起蜕膜细胞凋亡增加,导致早期流产。

4 展望

早产是一种由多种病因引发的综合性疾病。滋养层细胞、蜕膜和免疫功能的紊乱均可导致早产的发生,且三者之间相辅相成相互影响。滋养层细胞和蜕膜细胞均可分泌细胞因子,与免疫细胞共同作用,调节母胎界面中的免疫稳态,当存在诱发早产的因素时,母胎界面会做出相应的反应,提早启动分娩。人造子宫在羊中的成功应用,为降低早产儿的死亡率、改善早产儿预后带来了希望,并可能为早产发病机制的研究提供一种离体模型。基因组学的发展和运用将在微观层面上为早产发病机制的深入研究提供一个新的切入点。

参考文献

[1] Makieva S, Saunders PT, Norman JE. Androgens in pregnancy: roles in parturition[J]. Hum Reprod Update, 2014, 20(4): 542-559.
 [2] Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes[J]. Science, 2014, 345(6198): 760-765.
 [3] Xu Y, Plazyo O, Romero R, et al. Isolation of leukocytes from the human maternal-fetal interface[J]. J Vis Exp, 2015, 99: e52863.

[4] Garrido-Gomez T, Ona K, Kapidzic M, et al. Severe pre-eclampsia is associated with alterations in cytotrophoblasts of the smooth chorion[J]. Development, 2017, 144(5): 767-777.
 [5] Chakraborty D, Cui W, Rosario GX, et al. HIF- KDM3A-MMP12 regulatory circuit ensures trophoblast plasticity and placental adaptations to hypoxia[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(46): E7212-E7221.
 [6] McNally R, Alqudah A, Obradovic D, et al. Elucidating the pathogenesis of pre-eclampsia using in vitro models of spiral uterine artery remodelling [J]. Curr Hypertens Rep, 2017, 19(11): 93.
 [7] de Andrade RBR, Witkin SS. The influence of oxidative stress and autophagy cross regulation on pregnancy outcome [J]. Cell Stress Chaperones, 2016, 21(5): 755-762.
 [8] Arce RM, Caron KM, Barros SP, et al. Toll-like receptor 4 mediates intrauterine growth restriction after systemic Campylobacter rectus infection in mice [J]. Mol Oral Microbiol, 2012, 27(5): 373-381.
 [9] Cao B, Macones C, Mysorekar IU. ATG16L1 governs placental infection risk and preterm birth in mice and women [J]. JCI Insight, 2016, 1(21): e86654.
 [10] Challis J, Newnham J, Petraglia F, et al. Fetal sex and preterm birth [J]. Placenta, 2013, 34(2): 95-99.
 [11] Yeganegi M, Leung CG, Martins A, et al. Lactobacillus rhamnosus GR-1 stimulates colony-stimulating factor 3 (granulocyte) (CSF3) output in placental trophoblast cells in a fetal sex-dependent manner [J]. Biol Reprod, 2011, 84(1): 18-25.
 [12] Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes [J]. Cell, 2014, 157(5): 1013-1022.
 [13] 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 [J]. Blood, 2010, 116(12): 2061-2069.
 [14] Crespo-Lessmann A, Mateus E, Vidal S, et al. Expression of toll-like receptors 2 and 4 in subjects with asthma by total serum IgE level [J]. Respir Res, 2016, 17: 41.
 [15] Huang B, Faucette AN, Pawlitz MD, et al. Interleukin-33-induced expression of PIBF1 by decidual B cells protects against preterm labor [J]. Nat Med, 2017, 23(1): 128-135.
 [16] Horton JS, Yamamoto SY, Bryant-Greenwood GD. Relaxin modulates proinflammatory cytokine secretion from human decidual macrophages [J]. Biol Reprod, 2011, 85(4): 788-797.
 [17] Fu B, Li X, Sun R, et al. Natural killer cells promote immune tolerance by regulating inflammatory TH17 cells at the human maternal-fetal interface [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(3): E231-E240.
 [18] Than NG, Romero R, Goodman M, et al. A primate subfamily of galectins expressed at the maternal-fetal interface that promote immune cell death [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(24): 9731-9736.
 [19] Norwitz ER, Bonney EA, Snegovskikh VV, et al. Molecular reg-

- ulation of parturition: the role of the decidual clock [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015, 5(11): Ahead of Epub.
- [20] Gomezlopez N, Romero R, Plazyo O, et al. Preterm labor in the absence of acute histologic chorioamnionitis is characterized by cellular senescence of the chorioamniotic membranes [J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 25(5): 592.e1-592.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2017.08.008.
- [21] Cha JM, Aronoff DM. A role for cellular senescence in birth timing [J]. Cell Cycle, 2017, 2: 1-9.
- [22] Hirota Y, Daikoku T, Tranguch S, et al. Uterine-specific p53 deficiency confers premature uterine senescence and promotes preterm birth in mice [J]. J Clin Invest, 2010, 120(3): 803-815.
- [23] Deng W, Cha J, Yuan J, et al. p53 coordinates decidual sestrin 2/AMPK/mTORC1 signaling to govern parturition timing [J]. J Clin Invest, 2016, 126(8): 2941-2954.
- [24] Feng Z, Hu W, Teresky AK, et al. Declining p53 function in the aging process: a possible mechanism for the increased tumor incidence in older populations [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(42): 16633-16638.
- [25] Challis JRG, Mathews SG, Gibb W, et al. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm [J]. Endocr Rev, 2000, 21(5): 514-550.
- [26] 陈一虹, 刘兴会. 胎盘疾病与早产 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(4): 308-312.
- [27] Mustafa MD, Pathak R, Ahmed T, et al. Association of glutathione S-transferase M1 and T1 gene polymorphisms and oxidative stress markers in preterm labor [J]. Clin Biochem, 2010, 43(13-14): 1124-1128.
- [28] Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, et al. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2012, 17: 49.

(2017-11-19收稿)

DOI: 10.19538/j.fk.2018020104

生殖道感染与早产

孙 雯¹, 刘世良²

摘要: 生殖道感染是早产的重要因素, 两者的关系随着孕周而改变。除阴道外, 宫颈和胎盘都有

基金项目: 广州市教育局协同创新重大项目(13xt04); 广州市科技惠民专项项目(2014Y2-00182); 产科重大疾病防控创新团队(2015KCXTD020); 妊娠合并危急重症早期干预和规范化治疗技术研究及示范(2014Y2-00182)

作者单位: 1. 广州医科大学附属第三医院妇产科, 广东广州 510150, 2. 加拿大卫生部公共卫生署 加拿大渥太华大学医学部, 加拿大渥太华 K1H8L6

通讯作者: 刘世良, 电子邮箱: sliu@uottawa.ca

其独立的菌群定植, 但宫颈和胎盘的微生物群与早产之间的关系仍需进一步研究。目前对于抗生素的使用仍未有统一意见。

关键词: 早产; 生殖道感染

中图分类号: R714.21 **文献标志码:** C

Genital tract infection and preterm birth. SUN Wen*, LIU Shi-liang.**Department of Obstetrics and Gynecology, Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, China*
Corresponding author: LIU Shi-liang, E-mail: sliu@uottawa.ca

Abstract: Genital tract infection is an important risk factor of preterm birth, and their relationship varies with gestational age. Except for the vagina, the cervix and placenta have independent bacterial colonization; however, the association between preterm birth and the microbiome of the cervix and placenta needs further study. Currently, there is no consensus on whether antibiotics should be used in genital tract infection during pregnancy.

Keywords: preterm birth; genital tract infection

早产病因复杂, 但生殖道感染所致早产却十分明确^[1]。生殖道微生物的亚临床感染可增加早产风险, 如细菌性阴道病, 滴虫性阴道炎, 外阴阴道假丝酵母菌病, 衣原体、支原体感染等^[2]。同时感染相关因素, 如阴道 pH 值 > 5, 胺试验阳性, 严重阴道出血, 低龄 (< 20 岁) 以及不良孕产史均可致早产风险增加^[3]。生殖道感染占早产的 25% ~ 40%, 且易增加胎儿损伤和新生儿不良结局的风险^[4-5], 因此, 生殖道感染是早产的重要危险因素^[6]。

1 生殖道感染与妊娠进程的关系

生殖道感染与早产的关系随着妊娠进程而改变。首先, 孕晚期早产 (34 ~ 36 周) 感染不常见, 其最多见于 30 周之前的早产患者^[7]。急性绒毛膜羊膜炎随孕周增加发病风险急剧下降, 从 21 ~ 24 周 94.4% 到 25 ~ 28 周的 39.6%, 29 ~ 32 周的 35.4%, 33 ~ 36 周的 10.7%, 最终 37 ~ 40 周只有 3.8%^[8]。其次, 越早出现的早产越可能是感染所致^[7]。26 ~ 34 周自发性早产相较于相同孕周有指征的选择性分娩, 更有可能存在异常生殖道菌群和绒毛膜羊膜炎。与足月分娩相比, 早产患者子宫内膜炎、绒