

母胎界面病原微生物识别与感染预防

侯亚义

(南京大学医学院,江苏 南京 210093)

【中图分类号】 R186 【文献标识码】 A

母胎界面是由代表母体组织的子宫蜕膜与代表胎儿组织的滋养细胞共同形成的界面,是一个免疫学环境很特殊的地方。因为带有父方同种异体抗原的胎儿对母体来说是一个半同种移植物,母胎界面既要促进对胎儿的耐受,同时又要保持对外来病原体的宿主防御功能。因此,如果机体不能有效地清除感染物质,或者免疫反应过度,都有可能对妊娠结局产生不良影响。临床研究显示,母体子宫内细菌或病毒感染与妊娠期综合征,如流产、早产、宫内生长受限和子痫前期等有密切关联。因此,在母胎界面,对入侵的病原微生物做出快速正确的免疫应答对成功妊娠至关重要。

天然免疫系统是免疫的第一道防线,它能够区别有感染性的“非己成分”和无感染性的“自己成分”,对入侵的病原体做出快速应答。此外,天然免疫的激活是抗原特异性的获得性免疫发展的关键一步。因此,母胎界面的天然免疫对建立妊娠过程中的微环境、消除“非己成分”(如细菌、病毒等)和对“自己成分”(如母体、胎盘和胎儿)产生耐受具有根本性的意义。事实上,大量证据已经表明,母胎界面的天然免疫系统处于活化状态。例如,我们发现在妊娠过程中,母体的天然免疫细胞如自然杀伤细胞(NK)、巨噬细胞和树突状细胞(DC)会浸润到蜕膜,并且聚集在入侵的滋养细胞周围。除了数量增加外,这些免疫细胞的表型也呈活化状态。

天然免疫细胞表达一系列模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs),它们可以识别病原微生物所特有的病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),诱发炎症反应,从而抵御入侵的病原微生物。其中 Toll 样受体

(Toll-like receptors, TLRs)是最重要的模式识别受体家族,不同的 TLR 识别不同的细菌、病毒等成分。在母胎界面 TLRs 不仅表达于免疫细胞,还表达于滋养层细胞和蜕膜细胞,并且 TLRs 的表达形式和水平随着妊娠的不同阶段发生改变。Nod 样受体(Nod-like receptors, NLRs)是另一种重要的模式识别受体家族。近年发现它们在妊娠免疫中同样发挥重要作用。下面我们着重讨论 TLRs 和 NLRs 在母胎界面的表达以及在抵抗病原微生物入侵过程中所发挥的功能。

1 母胎界面 Toll 样受体的表达与功能

1.1 母胎界面的胎盘组织表达 TLRs 人类胎盘组织中表达所有 10 种 TLRs(TLR1~TLR10)以及各种共同受体和辅助受体,如 CD14、MyD88 和 MD-2 等^[1-3]。这表明 TLRs 信号在妊娠过程中具有潜在的作用。胎盘中多种类型的细胞表达 TLRs,如在足月妊娠的胎盘组织中,胎盘绒毛间质中的巨噬细胞^[4]、合体滋养层细胞和成纤维细胞表达 TLR4^[5];胎盘内皮细胞和巨噬细胞的 TLR2 表达水平很高,合体滋养层和成纤维细胞中 TLR2 表达较少^[5]。这些结果表明,不仅免疫细胞,滋养层细胞以及胎盘中其他类型的细胞也有对入侵的病原微生物启动应答的能力,并参与对胎盘的生理性保护。

TLRs 在胎盘中的表达并不恒定,而是存在时间和空间上的差异。例如,TLR6 在妊娠早期滋养层细胞中不表达^[6],而在妊娠晚期滋养层细胞中表达^[7];TLR4 在妊娠晚期胎盘中的表达水平比妊娠早期更高^[8]。这些数据表明,妊娠早期胎盘对病原刺激的响应较小,但是对 TLRs 的时程调节的机制尚不清楚。另外,TLRs 还以空间的方式被调节。

如在早期妊娠的胚胎中,TLR2和TLR4表达于绒毛细胞滋养层和绒毛外滋养层细胞,但是在合体滋养层细胞不表达^[6]。由此我们推测,在妊娠早期胎盘组织只对打破了这一层的微生物发生应答。因此,一旦病原微生物穿过不表达TLR的合体滋养层,进入胎盘绒毛和蜕膜,此时微生物会对胎儿造成威胁。

1.2 母胎界面的蜕膜和羊膜表达TLRs与胎盘组织相比,蜕膜中TLRs的表达情况了解较少。Krikun等^[9]分别在妊娠早期和晚期蜕膜中检测到所有10种TLRs的mRNA水平,在妊娠早期的蜕膜细胞中检测到TLR2和TLR4的蛋白水平,并且和间质滋养层细胞相比,TLR4在蜕膜细胞中的表达更多,这说明蜕膜细胞是病原体的主要靶标。Duriez等^[10]最新报道妊娠早期蜕膜中NK和巨噬细胞表达TLR1~9 mRNA,其中巨噬细胞的表达水平更高,并检测到TLR2、TLR3和TLR4蛋白水平的表达。

在对羊膜中TLRs的研究中发现,羊膜表达TLR1、TLR2、TLR4和TLR6^[11],TLR4表达于羊膜上皮顶端一面,说明TLR4监控侵入羊水的病原体^[12]。另外,羊水中也发现了可溶性TLR(如sTLR2),它是一种诱饵受体,能下调宿主的炎症反应^[13]。这些结果表明TLRs系统在调节羊膜内炎症反应过程中发挥作用。

2 母胎界面处的TLR信号通路和功能

既然TLRs广泛表达于母胎界面,除了免疫细胞外还包括非免疫细胞,如滋养层细胞、蜕膜细胞和羊膜内皮细胞,那么TLRs在这些细胞中起什么作用?它们对调节妊娠期的局部和系统免疫应答有什么影响呢?

2.1 母胎界面TLR信号调节免疫细胞的功能

研究证实滋养层细胞可以通过调节多种免疫细胞的功能进而调节母胎界面的免疫系统^[14]。滋养层细胞通过分泌细胞因子和趋化因子(如GRO- α 、MCP-1和IL-8)来招募单核/巨噬细胞、NK细胞和中性粒细胞。TLR3/4激动剂会进一步增强滋养层中这些细胞因子或趋化因子的表达,招募更多的免疫细

胞。另外,滋养层产生的因子对母体的免疫细胞有很大的调节作用,决定着它们的分化和活化状态。例如,在滋养层细胞或其培养上清存在时,单核/巨噬细胞对LPS的刺激就不那么敏感了。基于这些发现,科学家们提出:滋养层能“驯化”免疫细胞,滋养层细胞中产生的信号决定了免疫细胞后来的行为。滋养层细胞和免疫细胞之间这种正确的信号交换对正常妊娠是必需的,改变或损害这种相互作用可能会导致妊娠期综合征。

2.2 TLR2和TLR4信号产生抗细菌应答 作为细菌细胞壁成分的主要识别受体,TLR2和TLR4在母胎界面处的功能得到了广泛关注。我们的研究证实,用TLR4的配体脂多糖(LPS)刺激人绒毛外滋养细胞HTR8/SVneo,可以激活AP-1和NF- κ B信号通路,促进炎症相关因子的表达^[15];Holmlund等^[16]分别用酵母聚糖(zymosan,TLR2配体)和LPS刺激足月妊娠的胎盘组织,其培养物中IL-6和IL-8的水平显著高于未刺激的组织培养物。这些研究结果表明,滋养层细胞具有识别病原微生物的能力,并且能通过激活免疫细胞启动炎症反应。

TLRs识别不同配体会产生不同的功能,从而启动不同的应答模式。对于TLR4来说,它被LPS激活后主要产生细胞因子,启动炎症应答;我们的研究还发现,LPS诱导的TLR4活化还能抑制滋养层细胞的增殖和迁移,其机制与上调miR-155有关^[17,18],这或许可以解释子痫前期(PE)患者的子宫中滋养层细胞向螺旋动脉的侵入不完全;而被Hsp60激活后主要诱导滋养层细胞的凋亡。对于TLR2来说,从支原体纯化的巨噬细胞活化脂肽(MALP-2)可以激活TLR2通路,诱导COX2和PGE2的表达,而紫外灭活的人类巨细胞病毒(HCMV)和革兰阳性菌肽聚糖(PDG)都通过TLR2诱导妊娠早期滋养层细胞的凋亡。

TLR2刺激后的应答似乎依赖于合作的受体,如TLR1、TLR6或TLR10。体外研究结果显示,PDG处理后的促凋亡效果由TLR1和TLR2异源二聚体介导;当TLR6存在时,TLR6和TLR2形成异源二聚体介导NF- κ B的活化,发生细胞因子应答,而抑制细胞凋亡;若沉默TLR10则减少凋亡,

但不影响细胞因子应答。

2.3 TLR3 信号诱导抗病毒应答 胎盘不仅会受到细菌的感染,也会受到病毒感染,这会对胎儿造成重大威胁。滋养层应对病毒感染有特别之处。TLR3 识别病毒双链 RNA(dsRNA),它主要表达于妊娠早期的滋养层中。研究使用 poly(I:C)(一种合成的 dsRNA)刺激滋养层后发现滋养层产生抗病毒因子,如 IFN- β 、分泌性白细胞蛋白酶抑制剂(SLPI)、2',5'-寡聚腺苷酸合成酶(OAS)、抗黏液病毒 A(MxA)和载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽样 3G(APOBEC3G)^[19]。这些都对病毒活性有直接影响。更有趣的是,研究发现滋养层细胞 TLR3 的活化还能诱导吡啶胺 2,3-双加氧酶(IDO)的产生^[20]。IDO 是一种降解色氨酸的酶,在诱导对胎儿的耐受中发挥作用,并且还能抑制胞内病原体。这些发现提示在病毒感染时,滋养层可作为防止病毒感染胎儿的屏障,维持母胎免疫耐受。

综上所述,母胎界面通过 TLRs 识别细菌和病毒,引发不同的反应,与应答类型有关的因子可能决定了妊娠结局,与妊娠期综合征如早产、子痫前期和胎儿宫内发育迟缓等的发生密切关。

3 TLRs 与妊娠期综合征

近年来的临床和实验研究已经将 TLRs 与妊娠期综合征联系起来,发现 TLRs 的表达和调控与早产、宫内生长受限和子痫前期等不良妊娠结局有着密切的联系^[21]。

3.1 TLRs 与早产 早产是产科常见的并发症,是导致围产儿死亡的主要原因之一。许多研究表明感染是早产的主要原因,其中绒毛膜羊膜炎(CAM)是导致早产最重要的因素。Kim 等^[22]评估了与 CAM 有关的早产分娩的绒毛膜羊膜中 TLR2 的表达,发现在没有患上 CAM 的早产病人中,TLR2 的表达仅局限在羊膜上皮细胞的基底表面,而在患有 CAM 的病人中,TLR2 的表达显著提高,上皮细胞的整个胞质中都分布着 TLR2。另一方面,Rindsjo 等^[23]发现相比没有患上 CAM 的早产病人,患有 CAM 的病人在滋养层细胞中 TLR2 的表达较少。这些研究提示在母胎界面的不同部位,对感染的应

答不同。至于 TLR4,Kumazaki 等^[24]发现,相比没有患上 CAM 的病人,患有 CAM 的病病人的绒毛霍夫包尔细胞中 TLR4 的表达更高。羊膜上皮细胞也表达 TLR4,患有 CAM 的病病人的基底膜免疫反应性最强。作者认为在感染早期可能诱发 TLR4 从顶膜向基底膜移位以减少 TLR 信号,但是允许羊膜上皮细胞保持抵抗入侵细菌的能力。

除了膜表达型 TLRs 外,早产胎膜破裂的羊水中还存在可溶性的 TLRs(sTLRs)。Kacerovsky 等人发现患有 CAM 病人的羊水中 sTLR1、sTLR2 和 sTLR6 水平较高,在微生物感染的羊膜腔中 sTLR4 的水平也较高。这些结果表明 sTLRs 与 TLRs 在羊水中共同调节对病原微生物的免疫应答。

3.2 TLRs 与子痫前期 子痫前期(preeclampsia, PE)是最常见的妊娠期并发症之一,发病率约占孕产妇总数的 5%~8%,也是孕产妇及围产儿死亡的主要原因^[25]。TLRs 也参与了子痫前期的发生过程。我们和别人的研究均证明,相对于正常孕妇,PE 患者胎盘中表达更高水平的 TLR4^[26,27]。我们先前的研究发现 LPS 可激活妊娠早期滋养细胞中 TLR4 信号通路,通过促进细胞因子分泌产生异常的炎症反应^[28],而后抑制滋养细胞的增殖和迁移^[29]。在动物实验中,Faas 等^[30]在妊娠中晚期给孕鼠注射低剂量 LPS,可诱导大鼠产生部分 PE 样症状。我们的研究显示,在妊娠早期注射或者早期和中晚期两次注射超低剂量 LPS 都能成功诱导大鼠 PE 样症状^[31]。说明 TLR4 介导的炎症信号通路在 PE 的发生发展中发挥了重要作用。

另外有研究报道,PE 患者胎盘中 TLR2、TLR3、TLR7/8 和 TLR9 表达都较高^[32,33]。Tinsley 等^[34]检测了 TLR3 活化对大鼠 PE 样症状发展的影响。他们从大鼠怀孕第 10 天起给其腹腔注射 poly(I:C),发现处理的大鼠表现出 PE 症状,如蛋白尿和高血压。在小鼠中也观察到了 TLR3 活化诱导的相似的 PE 样症状^[35]。

3.3 TLRs 的多态性和妊娠期综合征 鉴于 TLRs 系统参与许多妊娠期综合征,TLRs 的多态性可能影响对妊娠期综合征的敏感性。多项研究表明,早产与 TLR2 和 TLR4 的多态性有关。例如,在波兰

人群中,33周之前分娩的孕妇其TLR4 1196T等位基因频率显著降低^[36]。有趣的是,胎儿的TLR2和TLR4多态性分析结果证实胎儿的多态性也与早产的易感性有关,携带两种TLR2等位基因(-16934TA/AA和2258GA/AA)的胎儿胎龄更短^[37]。

TLR的多态性还影响子痫前期的易感性。van Rijn等^[38]的研究结果提示母体TLR4的多态性会改变对早发型子痫前期和HELLP综合征(溶血、肝酶升高和血小板减少)的易感性。Xie等^[39]也发现TLR2 Arg753Gln和两个TLR4 SNPs(Asp299Gly和Thr399Ile)的存在与正常妊娠控制有关。

这些临床发现预示TLR系统在妊娠综合征中有重要作用,但具体机制仍需进一步研究。TLRs的活化不仅影响妊娠结局,还影响子代的发育。这提示在妊娠综合征的临床应用中,可采用TLR拮抗剂作为治疗和预防性治疗的手段,或检测TLRs的表达作为诊断工具。

4 母胎界面 Nod 样受体的表达与功能

Nod样受体(Nod-like receptors, NLRs)是另一种重要的模式识别受体家族,目前已知包括Nod1和Nod2两种受体,主要表达于单核细胞、巨噬细胞、DC和内皮细胞等的细胞质内,识别进入细胞内的病原微生物。Nod1识别革兰阴性菌细胞壁肽聚糖降解产生的肽段iE-DAP;Nod2识别革兰阴性和阳性菌的胞壁酰二肽MDP,进而募集适配蛋白Rip2(RICK),活化NF- κ B和MAPK信号通路,诱发炎症反应,产生细胞因子和趋化因子。

Abrahams^[40]课题组研究发现,人妊娠早期的滋养层细胞表达Nod1和Nod2,而中期滋养层细胞仅表达Nod1;并且当滋养层细胞的TLR4被LPS激活后可通过NF- κ B信号通路增加Nod1和Nod2的表达水平,进一步活化NLRs信号通路^[41];动物实验证实,腹腔注射高剂量的Nod1配体iE-DAP可以导致妊娠小鼠早产,低剂量iE-DAP虽不会导致孕鼠早产但可改变母胎界面的细胞因子水平,降低胎鼠的体重^[42]。

蜕膜间质细胞(decidual stromal cells, DSC)约占整个蜕膜组织的75%,在母胎界面具有潜在的免

疫防御功能。最新研究报道,妊娠早期的DSC表达Nod1和Nod2^[43],Nod2的配体MDP和TLR4配体LPS均能上调Nod2的表达水平,且促进DSC分泌IL-1 β 和MCP-1;同时高浓度的MDP促进蜕膜间质细胞的凋亡,这可能导致自发性流产^[44]。

Nod的基因多态性同样与妊娠综合征的敏感性相关。研究显示,母体Nod2基因突变(R702W、G908R和L1007fs)会改变对早发型子痫前期和HELLP综合征(溶血、肝酶升高和血小板减少)的易感性^[38]。

可见,除了TLRs之外,NLRs是母胎界面识别病原微生物的又一重要受体。由于NLRs只定位于胞内,可识别已经进入胞内的微生物或者逃避TLRs的“漏网之鱼”,为母胎界面的免疫防御做好第二道防线。

5 宫内感染与预防

宫内感染是造成妊娠不良结局甚至胎儿致残的原因之一。多种微生物,包括病毒、支原体、衣原体、立克次体和细菌等都能引起宫内感染。病原微生物感染途径主要有以下几种:①通过器官黏膜进行传播,如生殖道、呼吸道、消化道黏膜,病原微生物侵入器官黏膜形成局部病灶,进而入侵器官内部;②血源性感染,当胎盘组织发生轻微损伤,含有高浓度致病微生物的母血会渗入到胎儿血液,导致宫内感染;③垂直传播,如妊娠梅毒,可通过胎盘进入宫内传播;④逆行性感染,病原微生物通过下生殖道到达宫腔,造成绒毛膜羊膜炎,导致宫内感染;⑤医源性感染,进行医源性侵入操作时消毒不规范或无菌操作不严格将病原微生物带入宫腔,引起宫内感染。

根据宫内感染的特点和感染途径,采取三级预防措施:①一级预防,病因预防,阻断传播源。阻断宫内感染的重点是阻断母体感染传播,应把生殖感染作为产前诊断的内容之一。对病毒(如TORCH)、衣原体、支原体等致病微生物进行产前筛查,对于没有相应抗体的孕妇注射疫苗,待产生抗体后再妊娠。②二级预防,早期诊断。通过羊水细菌培养、胎盘和胎膜病理检查等确定病原体,对感染进行程度和预后判断。③三级预防,早期有效治疗。针对不同孕

期及不同的病原体感染,采用不同的治疗方法,避免抗生素滥用。

参 考 文 献

- [1] Klaffenbach D, Rascher W, Rollinghoff M, et al. Regulation and signal transduction of toll-like receptors in human choriocarcinoma cell lines[J]. *Am J Reprod Immunol*,2005,53:77-84.
- [2] Patni S, Wynen LP, Seager AL, et al. Expression and activity of Toll-like receptors 1-9 in the human term placenta and changes associated with labor at term[J]. *Biol Reprod*,2009,80:243-248.
- [3] Tangerås LH, Stødle GS, Olsen GD, et al. Functional Toll-like receptors in primary first-trimester trophoblasts[J]. *J Reprod Immunol*,2014,106:89-99.
- [4] Kumazaki K, Nakayama M, Yanagihara I, et al. Immunohistochemical distribution of Toll-like receptor 4 in term and preterm human placentas from normal and complicated pregnancy including chorioamnionitis[J]. *Hum Pathol*,2004,35:47-54.
- [5] Ma Y, Krikun G, Abrahams VM, et al. Cell type-specific expression and function of toll-like receptors 2 and 4 in human placenta: implications in fetal infection[J]. *Placenta*,2007,28:1024-1031.
- [6] Abrahams VM, Bole-Aldo P, Kim YM, et al. Divergent trophoblast responses to bacterial products mediated by TLRs[J]. *J Immunol*,2004,173:4286-4296.
- [7] Mitsunari M, Yoshida S, Shoji T, et al. Macrophage-activating lipopeptide-2 induces cyclooxygenase-2 and prostaglandin E(2) via toll-like receptor 2 in human placental trophoblast cells[J]. *J Reprod Immunol*,2006,72:46-59.
- [8] Bejar EC, Mallard C, Powell TL. Expression and subcellular localization of TLR-4 in term and first trimester human placenta[J]. *Placenta*,2006,27:322-326.
- [9] Krikun G, Lockwood CJ, Abrahams VM, et al. Expression of Toll-like receptors in the human decidua[J]. *Histol Histopathol*,2007,22:847-854.
- [10] Duriez M, Quillay H, Madec Y, et al. Human decidual macrophages and NK cells differentially express Toll-like receptors and display distinct cytokine profiles upon TLR stimulation[J]. *Front Microbiol*,2014,5:316.
- [11] Moço NP, Martin LF, Pereira AC, et al. Gene expression and protein localization of TLR-1, -2, -4 and -6 in amniochorion membranes of pregnancies complicated by histologic chorioamnionitis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,2013,171:12-17.
- [12] Adams KM, Lucas J, Kapur RP, et al. LPS induces translocation of TLR4 in amniotic epithelium[J]. *Placenta*,2007,28:477-481.
- [13] Dulay AT, Buhimschi CS, Zhao G, et al. Soluble TLR2 is present in human amniotic fluid and modulates the intraamniotic inflammatory response to infection[J]. *J Immunol*,2009,182:7244-7253.
- [14] Mor G, Romero R, Aldo PB, et al. Is the trophoblast an immune regulator? The role of Toll-like receptors during pregnancy[J]. *Crit Rev Immunol*,2005,25:375-388.
- [15] Yimin Dai, Zhenyu Diao, Haixiang Sun, et al. MicroRNA-155 is involved in the remodeling of human-trophoblast-derived HTR-8/SVneo cells induced by lipopolysaccharides[J]. *Human Reproduction*,2011,26:1882-1891.
- [16] Holmlund U, Cebers G, Dahlfors AR, et al. Expression and regulation of the pattern recognition receptors Toll-like receptor-2 and Toll-like receptor-4 in the human placenta[J]. *Immunology*,2002,107:145-151.
- [17] Xue P, Zheng M, Diao Z, et al. miR-155 * mediates suppressive effect of PTEN 3'-untranslated region on AP-1/NF- κ B pathway in HTR-8/SVneo cells[J]. *Placenta*,2013,34(8):650-656.
- [18] Yimin Dai, Zhihua Qiu, Zhenyu Diao, et al. MicroRNA-155 inhibits proliferation and migration of human extravillous trophoblast derived HTR-8/SVneo cells via down-regulating cyclin D1[J]. *Placenta*,2012,33:824-829.
- [19] Abrahams VM, Schaefer TM, Fahey JV, et al. Expression and secretion of antiviral factors by trophoblast cells following stimulation by the TLR-3 agonist, Poly(I; C) [J]. *Hum Reprod*,2006,21:2432-2439.
- [20] Wang B, Koga K, Osuga Y, et al. Toll-like receptor-3 ligation-induced indoleamine 2, 3-dioxygenase expression in human trophoblasts[J]. *Endocrinology*,2011,152:4984-4992.
- [21] Koga K, Izumi G, Mor G, et al. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy complications[J]. *Am J Reprod Immunol*,2014,72:192-205.
- [22] Kim YM, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. Toll-like receptor-2 and -4 in the chorioamniotic membranes in spontaneous labor at term and in preterm parturition that are associated with chorioamnionitis[J]. *Am J Obstet Gynecol*,2004,191:1346-1355.
- [23] Rindsjo E, Holmlund U, Sverremark-Ekstrom E, et al. Toll-like receptor-2 expression in normal and pathologic human placenta[J]. *Hum Pathol*,2007,38:468-473.

- [24] Kumazaki K, Nakayama M, Yanagihara I, et al. Immunohistochemical distribution of Toll-like receptor 4 in term and preterm human placentas from normal and complicated pregnancy including chorioamnionitis[J]. *Hum Pathol*, 2004, 35(1):47-54.
- [25] Sugerma HJ. Hypothesis: preeclampsia is a venous disease secondary to an increased intra-abdominal pressure[J]. *Med Hypotheses*, 2011, 77: 841-849.
- [26] Kim YM, Romero R, Oh SY, et al. Toll-like receptor 4: a potential link between “danger signals”, the innate immune system, and preeclampsia? [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 193:921-927.
- [27] Bernardi FC, Felisberto F, Vuolo F, et al. Oxidative damage, inflammation, and Toll-like receptor 4 pathway are increased in preeclamptic patients: a case-control study [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 2012:636419.
- [28] Yimin Dai, Zhenyu Diao, Haixiang Sun, et al. MicroRNA-155 is involved in the remodeling of human-trophoblast-derived HTR-8/SVneo cells induced by lipopolysaccharides[J]. *Human Reproduction*, 2011, 26: 1882-1891.
- [29] Yimin Dai, Zhihua Qiu, Zhenyu Diao, et al. MicroRNA-155 inhibits proliferation and migration of human extravillous trophoblast derived HTR-8/SVneo cells via down-regulating cyclin D1[J]. *Placenta*, 2012, 33: 824-829.
- [30] Faas MM, Schuiling GA, Baller JF, et al. A new animal model for human preeclampsia: ultra-low-dose endotoxin infusion in pregnant rats[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, 171: 158-164.
- [31] 王金梅、郑明明、周建军,等. 妊娠早期超低剂量脂多糖注射诱发子痫前期大鼠模型[J]. *中华围产医学杂志*, 2012, 15(11): 689-695.
- [32] Pineda A, Verdin-Teran SL, Camacho A, et al. Expression of toll-like receptor TLR-2, TLR-3, TLR-4 and TLR-9 is increased in placentas from patients with preeclampsia [J]. *Arch Med Res*, 2011, 42:382-391.
- [33] Chatterjee P, Weaver LE, Doersch KM, et al. Placental Toll-like receptor 3 and Toll-like receptor 7/8 activation contributes to preeclampsia in humans and mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7:e41884.
- [34] Tinsley JH, Chiasson VL, Mahajan A, et al. Toll-like receptor 3 activation during pregnancy elicits preeclampsia-like symptoms in rats[J]. *Am J Hypertens*, 2009, 22:1314-1319.
- [35] Chatterjee P, Chiasson VL, Kopriva SE, et al. Interleukin 10 deficiency exacerbates toll like receptor 3-induced preeclampsia-like symptoms in mice[J]. *Hypertension* 2011; 58: 489-496.
- [36] Bitner A, Sobala W, Kalinka J. Association between maternal and fetal TLR4 (896A>G, 1196C>T) gene polymorphisms and the risk of pre-term birth in the Polish population [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2013, 69:272-280.
- [37] Krediet TG, Wiertsema SP, Vossers MJ, et al Toll-like receptor 2 polymorphism is associated with preterm birth[J]. *Pediatr Res*, 2007, 62:474-476.
- [38] van Rijn BB, Franx A, Steegers EA, et al. Maternal TLR4 and NOD2 gene variants, pro-inflammatory phenotype and susceptibility to early-onset preeclampsia and HELLP syndrome[J]. *PLoS ONE*, 2008, 3:e1865.
- [39] Xie F, Turvey SE, Williams MA, et al. Toll-like receptor signaling and pre-eclampsia [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 63:7-16.
- [40] Mulla MJ, Yu AG, Cardenas I, et al. Regulation of Nod1 and Nod2 in first trimester trophoblast cells[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2009, 61:294-302.
- [41] Abrahams VM. The role of the Nod-like receptor family in trophoblast innate immune responses[J]. *J Reprod Immunol*, 2011, 88:112-117.
- [42] Cardenas I, Mulla MJ, Myrtolli K, et al. Nod1 activation by bacterial iE-DAP induces maternal-fetal inflammation and preterm labor[J]. *J Immunol*, 2011, 187:980-986.
- [43] King AE, Horne AW, Hombach-Klonisch S, et al. Differential expression and regulation of nuclear oligomerization domain proteins NOD1 and NOD2 in human endometrium: a potential role in innate immune protection and menstruation[J]. *Mol Hum Reprod*, 2009, 15: 311-319.
- [44] Zhang YY, Chen H, Sun C, et al. Expression and functional characterization of NOD2 in decidual stromal cells isolated during the first trimester of pregnancy[J]. *PLoS One*, 2014, 9:e99612.

(收稿日期:2014-12-25)

编辑:宋文颖