

巨细胞病毒母胎界面的垂直传播

宋雨晨¹ 贺铮² 李俊男³ 徐红兵^{1*}

1. 重庆医科大学附属第一医院 产科, 重庆 400016; 2. 四川锦欣西囡妇女儿童医院 新生儿科, 四川 成都 610066; 3. 四川锦欣西囡妇女儿童医院 胎儿医学中心, 四川 成都 610066

【摘要】 先天性人巨细胞病毒(congenital human cytomegalovirus, cCMV)感染是新生儿出生缺陷的重要原因,给社会及家庭造成巨大负担。母胎界面凭借强大的微生物防御机制有效限制了妊娠期间的垂直传播。然而,导致先天性疾病的人巨细胞病毒可能进化出不同的逃逸机制以突破母胎屏障。因此,本综述总结了近年来母胎界面抗病原体免疫防御机制的研究进展,梳理和分析人巨细胞病毒克服胎盘屏障的潜在途径,希望为病毒感染垂直传播相关机制研究提供新的思路。

【关键词】 人巨细胞病毒;胎盘;垂直传播

【中图分类号】 R715 **【文献标识码】** A

1 引言

感染严重威胁人类生殖健康^[1]。在人类妊娠期间,病原体从母体垂直传播给胎儿,引起胎儿发育不良、先天畸形,甚至胎死宫内等。

妊娠时期的免疫系统具有独特的复杂性。健康的母体免疫系统“识别”并“耐受”同种异体的胎儿,以支持胎儿不断增长的代谢需求的同时,保护胎儿免受病原体的侵袭^[2]。虽然母胎屏障能够成功防止大多数病原体侵袭胎儿,但人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)能够逃避免疫系统,穿过母胎界面并感染胎儿。

HCMV 是一种对人类宿主具有高度适应性的 DNA 疱疹病毒,是最常见的先天性病毒感染生物因素之一^[3]。胎儿期因母胎垂直传播导致的新生儿感染为先天人巨细胞病毒(congenital human cytomegalovirus, cCMV)感染。它是儿童感音神经性听力损失(sensorineural hearing loss, SNHL)的主要非遗传原因^[4],也是神经发育障碍(neurodevelopmental disorders, NDDs)的重要感染因素^[5]。cCMV 感染的全球总体患病率为

0.67%^[6],我国报告的患病率因地域存在较大差异,河南^[7]、山东^[8]及上海^[9]的患病率分别为 1.32%、0.7%及 0.9%。患病新生儿中仅 10%~15%出生时为症状性感染,而后遗症经常延迟出现,导致卫生保健工作者和公众对 HCMV 感染普遍缺乏认知^[3]。目前除行为措施外,暂缺乏针对 HCMV 母胎传播的有效预防干预措施^[10]。HCMV 感染的疾病负担不容忽视。

越来越多的证据表明,HCMV 具有促进免疫衰老的能力^[11],血清学阳性率呈现年龄依赖性上升^[3]。随着老龄化加剧和生育观念转变,我国高龄孕妇比例逐年增加,妊娠期 HCMV 血清学阳性人数势必随之增加。而 cCMV 新生儿绝大多数来自血清学阳性母亲,这是否意味着 cCMV 患病人数也会因此产生波动?因此,本综述总结了近年来母胎界面抗病原体免疫防御机制的研究进展,梳理和分析人巨细胞病毒克服胎盘屏障的潜在途径,希望为病毒感染垂直传播相关机制研究提供新的思路。

2 母胎界面的发育解剖学

母胎界面由子宫蜕膜与胚外组织(胎盘及绒毛膜羊膜)构成,共同承担营养供给以及免疫屏障构筑等重要生理职能。羊水可作为缓冲介质为胎儿营造机械性隔离环境,为绒毛膜羊膜所包绕。羊膜与胎

儿及羊水直接接触,而绒毛膜与母体蜕膜相互交织。

人类胎盘发育始于受精后 5~6 天,此时囊胚形成并着床。着床后,子宫内膜正式蜕膜化,源自囊胚外周的滋养外胚层(trophectoderm, TE)是所有滋养层细胞的前体^[12],其迁移至蜕膜并开始建立滋养层谱系^[13],囊胚的内细胞团(inner cell mass, ICM)则建立了胚胎细胞谱系。早期的细胞滋养层(cytotrophoblast, CTB)由 TE 分化而来,其向母体蜕膜迁移并侵入子宫微血管和腺体吸收营养。CTB 进一步增殖分化形成绒毛细胞滋养层(villous cytotrophoblast, vCTB)^[14],单核的 vCTB 继续融合形成多核的合体滋养层(syncytiotrophoblasts, STB)(图 1)。

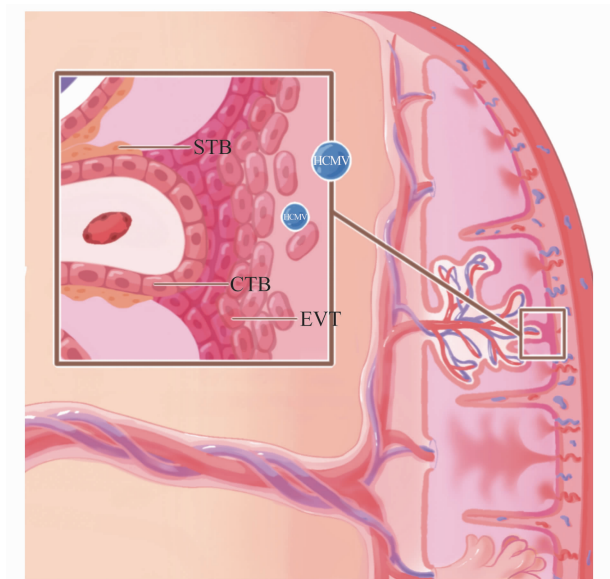


图 1 母胎界面解剖结构与防御屏障(图片来源:原创)

注: HCMV: 人巨细胞病毒; STB: 合体滋养层; CTB: 细胞滋养层; EVT: 绒毛外滋养层。

胎盘绒毛可分为悬浮绒毛(floating villi, FV)和锚定绒毛(anchoring villi, AV)。FV 的内层为 CTB,外层则覆盖着连续的 STB。AV 则与蜕膜建立了实质的联系,绒毛末端的 CTB 穿透 STB 后分化为绒毛外滋养细胞(extravillous trophoblast, EVT),EVT 侵入并锚定在子宫蜕膜。其广泛使子宫螺旋动脉重铸(spiral artery remodelling, SAR),取代部分母体血管内皮并建立一种高流量,低阻力的脉管系统,开启母胎循环。母体外周血由此缓慢

灌注进入绒毛间隙,绒毛外层的 STB 在介导物质交换的同时,也构成了抗微生物感染的关键结构基础。在妊娠早期结束时,胎盘绒毛发育和 SAR 基本完成,胎盘的蓝图就此确立。直到妊娠后期,绒毛分支表面积可达 12~14 平方米,以满足胎儿发育期间的营养需求及屏障建立。

胎盘的绒毛由两层组成:内层的细胞滋养层(cytotrophoblast, CTB)和外层的合体滋养层(syncytiotrophoblast, STB),后者紧密覆盖在绒毛表面,构成了重要的防御屏障。锚定绒毛末端的 CTB 侵入蜕膜分化为绒毛外滋养层(extravillous trophoblast, EVT)。STB 和 EVT 共同构成了母胎之间的直接界面。

滋养层分化异常是多种胎盘相关妊娠并发症的根本原因,目前缺乏理想的人类胎盘研究模型^[13]。TE 可发育为三种主要的滋养层谱系:CTB、STB 和 EVT。CTB 细胞是一种未分化的,可继续增殖的细胞群,可分化形成 EVT 和 STB 细胞。但人工分离出的原代 CTB 细胞无法维持未分化状态。在体内外具有分化为不同滋养层细胞的潜力,并维持增殖能力的细胞被称为滋养层干细胞(trophoblast stem cell, TSC)。小鼠 TSC 模型作为现研究滋养层发育的主要动物模型,虽小鼠滋养层类器官的构建为体外筛选滋养层谱系调控因子提供了可能性^[15],但小鼠与人类滋养层发育之间的差异是相当大的^[16]。人类通过绒毛树完成母胎交换,而小鼠的交换发生在迷路层,并且与人类双层结构不同的是迷路层包含三层滋养层细胞。非人灵长类动物,如恒河猴,现被认为是研究人类胎盘的理想替代品。Jimi 等^[17]通过跨物种转录组学比较后得出二者胎盘大多数标志基因表达相似,但仍鉴定出较多差异表达基因。

3 母胎界面的防御机制

母胎界面是母体和胎儿这两个同种异体进行沟通的共同界面。因此,母胎界面的防御对于妊娠的建立和维持至关重要。

3.1 物理防御 母胎界面的物理防御主要依赖于覆盖胎儿绒毛树结构的高表面积屏障上皮细胞-STB。STB 分隔母体外周血液和胎盘绒毛内微环

境,是防止微生物血液传播的最重要屏障。现有证据将其防御机制主要分为两类,一:缺乏细胞间连接。STB作为高度极化的单细胞层,包含数百亿个细胞核而缺乏细胞-细胞连接,可阻止病原体与细胞间连接复合体受体结合,避免上皮细胞黏附连接的破坏及上皮屏障的突破^[18]。二:密集的细胞骨架网络。STB表面存在致密的肌动蛋白网络,其作为上皮细胞黏附连接的主要成分可以抵抗微生物黏附和入侵^[19]。除STB外,胎盘基质层中胎儿微血管系统同样构成防御屏障。锚定于蜕膜上的EVT也抑制了部分病原体的黏附^[20]。

3.2 免疫防御 母胎界面兼具胎儿来源的滋养层细胞及母体蜕膜来源的免疫细胞。而成功的妊娠往往建立在滋养层细胞与蜕膜免疫细胞之间复杂的相互作用上。

3.2.1 蜕膜细胞的免疫网络 蜕膜化代表着母体免疫系统的重塑,免疫细胞被募集至母胎界面积极参与母胎间特殊的免疫反应。蜕膜作为母胎界面的重要免疫防御,其免疫细胞占比高达40%,大多数是先天免疫细胞,如蜕膜自然杀伤(decidual Natural Killer, dNK)细胞、蜕膜巨噬细胞、树突状细胞,以及适应性免疫细胞,如CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞和调节性T细胞^[21]。先天免疫系统通过非特异性免疫防御机制快速响应微生物入侵。宿主细胞的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)并启动下游免疫信号通路,增加血管通透性的同时募集额外的免疫细胞及细胞因子,触发机体大范围抗感染反应。适应性免疫应答随后启动,其高度精确识别病原体并部署强大的抗微生物效应机制,同时建立免疫记忆。

蜕膜免疫细胞群呈现胎龄特异性^[22],其组成与外周循环中免疫细胞具有显著表型差异。在妊娠早期,dNK细胞是主要的免疫细胞亚群,约占70%,蜕膜巨噬细胞约占20%,T细胞约占10%^[23]。而在妊娠中期和妊娠晚期,dNK细胞逐渐减少。NK细胞是一种细胞毒性先天淋巴样细胞,而dNK细胞在正常妊娠期间主要是细胞因子和趋化因子的产生

者。其细胞毒性潜力较低,但在个别病毒感染时可表达高水平的穿孔素(perforin, PFN)、颗粒酶(granzyme, Gzm)和颗粒溶素(granulysin, GNLY),在先天免疫应答过程中发挥重要作用。妊娠早期强劲的先天免疫效能促进促炎环境的建立,利于滋养层细胞的侵袭以及胎盘形成。EVT侵入蜕膜并直接接触dNK细胞,dNK细胞表达的趋化因子IL-8和IP-10与EVT的受体结合,促进滋养层细胞侵袭^[24]的同时也为EVT提供母源免疫防御。但妊娠早期的EVT也是一种更容易受到垂直传播病原体影响的状态。一项空间多组学研究发现^[25],SAR过程中促血管生成及EVT程序的上调虽促进了与血管内皮的相互作用,但阻止了母体免疫细胞的激活。

随着妊娠进展,蜕膜巨噬细胞占比逐渐增加^[25]。母胎界面中蜕膜巨噬细胞的极化状态从妊娠早期的M1型(分泌促炎因子,介导病原体抵抗)向妊娠中期的M2型(分泌抗炎因子,促进阻止修复和重塑)主导转变,象征着免疫活跃向免疫抑制的更替,这一过程有利于母体耐受和胎儿生长发育^[26]。妊娠晚期伴随着T细胞亚群、血浆中TNF- α 、IL-2等促炎细胞因子和趋化因子的显著升高,促炎环境的恢复最终触发分娩。Peterson等^[27]提出妊娠期“免疫时钟”这一概念以概述妊娠期间母体免疫系统随孕周进展而发生的程序性变化过程。

3.2.2 滋养层细胞的免疫网络 胎盘包括三种主要的滋养层谱系:CTB、STB和EVT。EVT主要参与免疫耐受建立,在抗病原体防御中的作用尚不清楚。所有滋养层谱系均表达PRRs,包括Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)、RIG-I样受体(retinoic acid-inducible gene I-like receptors, RLRs)和NOD样受体(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors, NLRs),构成先天免疫系统的关键部分,使识别并响应胎盘病原体的侵袭。滋养细胞表面的抗原决定簇通过改变局部细胞因子积极调节细胞黏附、激活和迁移。例如TLRs激活导致促炎细胞因子的释放,如IFN- α 、IFN- β 、TNF- α 、IL-6和IL-8,进一步引发先天免疫反应。

STB 不仅是重要的物理屏障,还具有强大的抗微生物先天免疫功能。多种母胎细胞,尤其 STB 细胞可在无论病毒感染与否的情况下特异性分泌 IFN- λ ^[28,29]、抗菌肽及 microRNA^[30],以自分泌和旁分泌方式限制感染。IFN- λ 属于 III 型干扰素家族,包括 IFN- λ 1、IFN- λ 2、IFN- λ 3 和 IFN- λ 4。通过激活 JAK-STAT 信号通路诱导干扰素刺激基因(interferon stimulated genes, ISGs)表达,ISGs 作为抗病毒效应物发挥强大的细胞毒性和促炎特性。有趣的是,通过构建先天性寨卡病毒感染的小鼠模型发现 IFN- λ 介导的具体效能依赖于妊娠时段。妊娠晚期的 III 型 IFN 才具备保护作用,而妊娠早期 IFN- λ 的信号传导反而有助于增强垂直传播风险^[31]。

霍夫鲍尔细胞(hofbauer cell, HBC)是胎儿源性巨噬细胞,其作为胎盘绒毛中唯一的胎儿源性免疫细胞群而持续存在^[32]。其极化转归与蜕膜巨噬细胞相似,最初多极化为促炎 M1 型,逐渐转变为 M1/M2 混合表型,并最终倾向抗炎 M2 型。二者可共称为胎盘巨噬细胞^[33],在维持母胎界面稳态方面起到关键作用,但其抗病毒功能尚未完全阐明。

4 HCMV 的垂直传播

4.1 HCMV 的结构和生命周期 HCMV 具有典型的疱疹病毒家族成员的结构特征,是一种具有双链 DNA 基因组的包膜病毒。病毒颗粒结构从外到内依次为糖蛋白、包膜、间层蛋白、衣壳和病毒基因组。HCMV 基因组全长约 230kb,具有长独特序列(unique long, UL)和短独特序列(unique short, US)区域,两端及内部均有重复序列。HCMV 的单个基因与基因组中长、短独特序列或末端重复区域按顺序编号,例如:UL128 是指长独特区域中的第 128 个基因。基因组以时间顺序表达,分为即刻早期、早期和晚期基因。基因组已被注释编码 167 个基因产物,以及非编码 RNA、microRNA,并具有广泛的可变剪接。

病毒粒子通过膜融合进入宿主细胞,这一过程由其脂质包膜上的糖蛋白(glycoprotein)介导。异二聚体 gH-gL 和病毒融合蛋白 gB 是所有疱疹病毒

所需的一组核心糖蛋白。HCMV 通过 gH-gL-gO 三聚体和 gH-gL-UL128-UL130-UL131A 五聚体分别靶向成纤维细胞、上皮细胞和内皮细胞,与细胞表面受体结合,将信号传导给 gB 以触发膜融合^[34]。膜融合后病毒衣壳与间层蛋白被释放到细胞质中,通过核孔将病毒基因组 DNA 释放到细胞核中进行复制和组装。组装完成的新衣壳在核释放复合体(nuclear egress complex, NEC)的协助下跨核膜进入细胞质。在细胞质中进一步获得间质蛋白和包膜后通过胞吐释放到细胞外,完成感染在细胞间的扩散^[35]。HCMV 复制引起全身感染并播散到分泌器官的上皮细胞,通过体液排出,而后可在造血干细胞和髓系细胞(如 CD14⁺ 细胞及 CD34⁺ 细胞)中建立终生潜伏期。髓系细胞通过 gB 和五聚体,分别激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和 Src 家族激酶(Src family kinases, SFK)信号通路,利用内体将病毒基因组 DNA 回收转运至细胞核,从而建立潜伏感染^[36]。潜伏期的建立取决于即刻早期基因的有效沉默,病毒基因组在异染色质状态下受到抑制,病毒基因转录被沉默。直到潜伏感染细胞的分化激活病毒重新进入裂解周期并持续复制^[37]。

4.2 HCMV 免疫逃逸机制 HCMV 在与宿主长期共存中,形成了复杂的抗免疫应答机制,通过多种机制完成免疫逃逸。

4.2.1 HCMV 逃逸先天免疫 先天免疫系统利用 PRRs 来检测病原体 PAMPs,从而激活细胞内信号转导和基因表达程序,促进身体的自然免疫反应。病毒逃逸先天免疫反应主要凭借病毒逃逸抗病毒分子和病毒逃逸抗病毒信号通路。HCMV 进化出各种策略来逃避宿主的抗病毒先天免疫。HCMV 编码大量基因产物,这些基因产物通过拦截,例如核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、干扰素调节因子(interferon regulatory factor, IRF)以及信号传导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)依赖性信号转导来逃避免疫系统^[38]。Li 等^[39]系统总结了 HCMV 逃逸宿主抗病毒先天免疫下的多种机制,包括对 TLRs、RLRs、NLRs 信号通路的干扰;对 DNA 感应

信号通路(如 cGAS-STING)的抑制;对 JAK-STAT 信号通路及其下游 ISGs 的调控以及对自噬、细胞凋亡、坏死一系列应激和内在的细胞防御的逃逸策略。

4.2.2 HCMV 逃逸适应性免疫 HCMV 通过干扰主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)、干扰 NK 细胞、树突状细胞等方式完成逃逸。通过抑制抗原呈递、削弱免疫细胞功能等方式,间接影响细胞免疫的效果。例如, HCMV 可下调 MHC-I 类分子的表达^[40],并通过 US2、US3、US6 等蛋白在不同环节干扰 MHC-I 类分子合成及转运,使 HCMV 感染细胞不能将内源性抗原提呈给 CD8⁺ T 细胞,从而逃避细胞毒性 T 细胞的杀伤作用。HCMV 可合成多种物质抑制 MHC-II 分子表达的信号通路,逃避活化的 CD4⁺ T 细胞。HCMV 可通过调控 NK 细胞的抑制或激活信号来逃避其杀伤作用。研究表明^[41], HCMV 基因组中多个基因位点(如 UL135、UL142 和 UL148 等)可通过不同机制抑制 NK 细胞对感染细胞的识别和杀伤。

除此以外, HCMV 可以直接干扰病毒抗体的产生和效应功能。HCMV 基因组可编码四个 vFcγR(gp34、gp68、gp95 和 gpRL13), vFcγR 能够与宿主免疫细胞上的 FcγR 竞争性结合 IgG 的 Fc 段,阻止抗体与宿主 FcγR 或补体系统的相互作用,阻断抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)作用和补体依赖性细胞毒性(CDC)作用^[42]。在恒河猴巨细胞病毒感染模型中发现这四种病毒受体也许可以通过逃避适应性免疫来延长原发感染期间的裂解复制^[43]。

4.3 HCMV 垂直传播分子机制 在人类胎盘及蜕膜中均发现 HCMV 的病毒组织学证据。相较于胎盘,蜕膜被认为是 HCMV 的关键复制位点。其传播机制尚有待深究。有研究发现病毒通过子宫血管传播,在蜕膜细胞中主动复制扩增,在早孕及足月滋养层细胞中发生复制。胎盘中 STB 细胞表达新生儿 Fc 受体(FcRn), FcRn 与母体 IgG 的 Fc 部分结合参与转运保护性抗体 IgG 以实现被动免疫^[44],并保护 IgG 免受细胞内降解以延长半衰期及高血浆水平。一方面, IgG-HCMV 病毒体复合物借助

FcRn 介导跨 STB 细胞的转胞吞作用以感染 CTB,感染自此扩散至绒毛核心中易感的基质成纤维细胞、内皮细胞及 HBC,并进入胎儿循环^[45]。免疫力是保护胎盘-胎儿单位的核心,当 IgG 的中和滴度较低时即发生感染。另一方面, HCMV 可通过 US11 蛋白利用内质网相关降解途径等方式抑制 FcRn 的功能^[46],使新生儿被动免疫功能受损,进而可能导致混合感染的发生。但有趣的是,由于 FcRn 是 IgG 跨 STB 细胞的唯一转运蛋白,使得所有 IgG 分子都需要 FcRn 进行经胎盘运输。因此靶向 FcRn 阻断剂正在成为管理 IgG 介导的妊娠期同种免疫和自身免疫性疾病的新靶标^[47],目前已在 2 期和 3 期临床研究中取得进展^[48,49]。

HCMV 垂直传播风险与胎龄呈正相关。而胎儿宫内感染后受损害程度与感染孕周呈负相关^[50]。孕早期感染导致的胎儿损伤,尤其是 SNHL 的发生率显著增加,而孕中晚期感染引发的严重先天畸形发生率则显著降低。这也表明妊娠期间母胎界面的改变调节了 HCMV 垂直传播的机制。尽管目前对 HCMV 垂直传播机制的研究已取得一定进展,但其具体分子机制和调控网络仍不完全清楚。

4.4 HCMV 与母胎界面细胞的相互作用 妊娠早期母胎界面含有大量 dNK 细胞。dNK 细胞暴露于 HCMV 感染的蜕膜细胞后发生表型及功能转变,增加了免疫突触的形成和脱颗粒效应,成为细胞毒效应细胞。dNK 细胞上活化性杀伤细胞免疫球蛋白样受体 2DS1(KIR2DS1)通过与其配体 HLA-C2 的相互作用,靶向杀伤被感染的蜕膜基质细胞,并保留胎儿来源的 EVT 细胞^[51]。妊娠晚期 dNK 细胞数量减少,其对 HCMV 感染细胞的细胞毒性降低,这也许是由于此时 dNK 细胞识别配体 HLA-C 功能的减弱^[52]。这可能也解释了妊娠晚期 HCMV 垂直传播率的高值。

巨噬细胞亚群已证实是 HCMV 潜在感染部位的主要免疫细胞,尤其是 HBC^[45,53]。虽然 HCMV 感染促进 HBC 激活抗病毒信号通路并且释放促炎因子,但这似乎并不足以防止胎盘传播,反而可能成为病毒的储存库^[53]。通过小鼠 CMV 模型的建立,发现 CMV 严重扰乱了巨噬细胞的正常功能。被感

染巨噬细胞表现为吞噬能力显著丧失、失去抗原递呈能力促使胞内病毒复制、促进病毒扩散^[54]。小鼠 CMV 模型无法实现病毒的垂直传播,因此现常用豚鼠或恒河猴作为 cCMV 模型,但由于 HCMV 的物种特异性,人类与动物模型的基因组同源性仍相差甚多,并不能完全概括人类母体免疫和人类母胎界面的特征^[55]。

母胎界面中 T 细胞在 HCMV 垂直传播中起防御作用^[56,57]。HCMV 被认为通过限制抗原递呈细胞上的 MHC-II 类分子的表达来限制 CD8⁺ T 细胞活性,进而可能阻止 CD8⁺ T 细胞和 CD4⁺ T 细胞的激活以实现免疫逃逸。最近一项研究使用滋养层和蜕膜类器官验证了 IFN- λ 在 HCMV 感染期间的作用^[58]。研究发现滋养层类器官分泌 IFN- λ 2 并保护蜕膜细胞免受 HCMV 感染,强调了 IFN- λ 和 HCMV 感染之间的潜在联系。

5 总结与展望

cCMV 感染是新生儿出生缺陷的重要原因,由于缺乏有效的预防及干预措施,一直是临床工作中的“难言之隐”。母胎界面的特殊结构和独特免疫特征导致了宿主与病原体相互作用的复杂途径。虽借助小鼠、豚鼠、灵长类动物模型或类器官模型为模拟母胎界面提供了较好的机制研究基础,但由于 HCMV 的物种特异性,其垂直传播的分子发病机制在很大程度上仍未得到证实。母胎界面的胎儿和母体免疫细胞表型仍然是一个需努力攻克并不断探究的领域。期望未来深入探究 HCMV 与母胎界面处富集免疫细胞群相互作用机制,为宿主防御体系提供新见解,为 cCMV 预防、诊断、治疗及预后开拓新思路。

参 考 文 献

- [1] MEGLI C J, COYNE C B. Infections at the maternal-fetal interface: an overview of pathogenesis and defence [J]. *Nature Reviews. Microbiology*, 2022, 20(2): 67-82.
- [2] PRABHUDAS M, BONNEY E, CARON K, et al. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges[J]. *Nature Immunology*, 2015, 16(4): 328-334.
- [3] MANICKLAL S, EMERY V C, LAZZAROTTO T, et al. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus[J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2013, 26(1): 86-102.
- [4] TOWNSEND C L, FORSGREN M, AHLFORS K, et al. Long-term Outcomes of Congenital Cytomegalovirus Infection in Sweden and the United Kingdom[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2013, 56(9): 1232-1239.
- [5] RAWLINSON W D, BOPPANA S B, FOWLER K B, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy[J]. *The Lancet. Infectious Diseases*, 2017, 17(6): e177-e188.
- [6] SSENTONGO P, HEHNLY C, BIRUNGI P, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *JAMA network open*, 2021, 4(8): e2120736.
- [7] HUANG Y, LI T, YU H, et al. Maternal CMV seroprevalence rate in early gestation and congenital cytomegalovirus infection in a Chinese population [J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2021, 10(1): 1824-1831.
- [8] WANG S, WANG T, ZHANG W, et al. Cohort study on maternal cytomegalovirus seroprevalence and prevalence and clinical manifestations of congenital infection in China[J]. *Medicine*, 2017, 96(5): e6007.
- [9] 叶丽静,董姐姐,叶颖子,等.上海市三级和一级医院新生儿先天性巨细胞病毒感染横断面调查[J]. *中国循证儿科杂志*, 2015, 10(6): 434-437.
- [10] MARSICO C, KIMBERLIN D W. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment[J]. *Italian Journal of Pediatrics*, 2017, 43: 38.
- [11] MÜLLER L, DI BENEDETTO S. Immunosenescence and Cytomegalovirus: Exploring Their Connection in the Context of Aging, Health, and Disease[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(2): 753.
- [12] KNÖFLER M, HAIDER S, SALEH L, et al. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems[J]. *Cellular and molecular life sciences*, 2019, 76(18): 3479-3496.
- [13] CHANG C W, PARAST M M. Human trophoblast stem cells: Real or not real? [J]. *Placenta*, 2017, 60(Suppl 1): S57-S60.
- [14] HEMBERGER M, HANNA C W, DEAN W. Mechanisms of early placental development in mouse and humans[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2020, 21(1): 27-43.

- [15] MAO Q, YE Q, XU Y, et al. Murine trophoblast organoids as a model for trophoblast development and CRISPR-Cas9 screening[J]. *Developmental Cell*, 2023, 58(24): 2992-3008. e7.
- [16] DILWORTH M R, SIBLEY C P. Review: Transport across the placenta of mice and women[J]. *Placenta*, 2013, 34 Suppl: S34-39.
- [17] ROSENKRANTZ J L, GAFFNEY J E, ROBERTS V H J, et al. Transcriptomic analysis of primate placentas and novel rhesus trophoblast cell lines informs investigations of human placentation[J]. *BMC biology*, 2021, 19(1): 127.
- [18] BONAZZI M, COSSART P. Impenetrable barriers or entry portals? The role of cell-cell adhesion during infection[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2011, 195(3): 349-358.
- [19] NIESSEN C M, GOTTARDI C J. Molecular Components of the Adherens Junction[J]. *Biochimica et biophysica acta*, 2008, 1778(3): 562-571.
- [20] ZELDOVICH V B, ROBBINS J R, KAPIDZIC M, et al. Invasive extravillous trophoblasts restrict intracellular growth and spread of *Listeria monocytogenes*[J]. *PLoS pathogens*, 2011, 7(3): e1002005.
- [21] VENTO-TORMO R, EFREMOVA M, BOTTING R A, et al. Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans[J]. *Nature*, 2018, 563(7731): 347-353.
- [22] KWAN M, HAZAN A, ZHANG J, et al. Dynamic changes in maternal decidual leukocyte populations from first to second trimester gestation[J]. *Placenta*, 2014, 35(12): 1027-1034.
- [23] ERLEBACHER A. Immunology of the Maternal-Fetal Interface[J]. *Annual Review of Immunology*, 2013, 31: 387-411.
- [24] ABBAS Y, TURCO M Y, BURTON G J, et al. Investigation of human trophoblast invasion in vitro[J]. *Human Reproduction Update*, 2020, 26(4): 501-513.
- [25] GREENBAUM S, AVERBUKH I, SOON E, et al. A spatially resolved timeline of the human maternal-fetal interface[J]. *Nature*, 2023, 619(7970): 595-605.
- [26] TRUE H, BLANTON M, SURESHCHANDRA S, et al. Monocytes and Macrophages in Pregnancy: The Good, the Bad, and the Ugly[J]. *Immunological reviews*, 2022, 308(1): 77-92.
- [27] PETERSON L S, STELZER I A, TSAI A S, et al. Multiomic immune clockworks of pregnancy[J]. *Seminars in Immunopathology*, 2020, 42(4): 397-412.
- [28] BAYER A, LENNEMANN N J, OUYANG Y, et al. Type III Interferons Produced by Human Placental Trophoblasts Confer Protection against Zika Virus Infection[J]. *Cell Host & Microbe*, 2016, 19(5): 705-712.
- [29] WELLS A I, COYNE C B. Type III Interferons in Antiviral Defenses at Barrier Surfaces[J]. *Trends in Immunology*, 2018, 39(10): 848-858.
- [30] BAYER A, LENNEMANN N J, OUYANG Y, et al. Chromosome 19 microRNAs exert antiviral activity independent from type III interferon signaling[J]. *Placenta*, 2018, 61: 33-38.
- [31] CASAZZA R L, PHILIP D T, LAZEAR H M. Interferon Lambda Signals in Maternal Tissues to Exert Protective and Pathogenic Effects in a Gestational Stage-Dependent Manner[J]. *mBio*, 2022, 13(3): e0385721.
- [32] ZULU M Z, MARTINEZ F O, GORDON S, et al. The Elusive Role of Placental Macrophages: The Hofbauer Cell[J]. *Journal of Innate Immunity*, 2019, 11(6): 447-456.
- [33] MEZOUAR S, KATSOGIANNOU M, BEN AMARA A, et al. Placental macrophages: Origin, heterogeneity, function and role in pregnancy-associated infections[J]. *Placenta*, 2021, 103: 94-103.
- [34] CONNOLLY S A, JARDETZKY T S, LONGNECKER R. The structural basis of herpesvirus entry[J]. *Nature Reviews. Microbiology*, 2021, 19(2): 110-121.
- [35] DRAGANOVA E B, VALENTIN J, HELDWEIN E E. The Ins and Outs of Herpesviral Capsids: Divergent Structures and Assembly Mechanisms across the Three Subfamilies[J]. *Viruses*, 2021, 13(10): 1913.
- [36] GRIFFITHS P, REEVES M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2021, 19(12): 759-773.
- [37] CRAWFORD L B, DIGGINS N L, CAPOSIO P, et al. Advances in Model Systems for Human Cytomegalovirus Latency and Reactivation[J]. *mBio*, 2022, 13(1): e0172421.
- [38] LI T, CHEN J, CRISTEA I M. Human Cytomegalovirus Tegument Protein pUL83 Inhibits IFI16-Mediated DNA Sensing for Immune Evasion[J]. *Cell Host & Microbe*, 2013, 14(5): 591-599.
- [39] LI S, XIE Y, YU C, et al. The battle between host antiviral innate immunity and immune evasion by cytomegalovirus[J]. *Cellular and molecular life sciences*, 2024, 81(1): 341.
- [40] GABOR F, JAHN G, SEDMAK D D, et al. In vivo Downregulation of MHC Class I Molecules by HCMV Occurs During All Phases of Viral Replication but Is Not Always

- Complete [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2020, 10: 283.
- [41] PATEL M, VLAHAVA V M, FORBES S K, et al. HCMV-Encoded NK Modulators: Lessons From in vitro and in vivo Genetic Variation[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 2214.
- [42] KOLB P, HOFFMANN K, SIEVERT A, et al. Human cytomegalovirus antagonizes activation of Fcγ receptors by distinct and synergizing modes of IgG manipulation [J]. *eLife*, 2021, 10: e63877.
- [43] OTERO C E, PETKOVA S, EBERMANN M, et al. Rhesus Cytomegalovirus-encoded Fcγ-binding glycoproteins facilitate viral evasion from IgG-mediated humoral immunity [J]. *Nature Communications*, 2025, 16(1): 1200.
- [44] BORGHI S, BOURNAZOS S, THULIN N K, et al. FcRn, but not FcγRs, drives maternal-fetal transplacental transport of human IgG antibodies[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, 117(23): 12943-12951.
- [45] PEREIRA L. Congenital Viral Infection: Traversing the Uterine-Placental Interface[J]. *Annual Review of Virology*, 2018, 5(1): 273-299.
- [46] LIU X, PALANIYANDI S, ZHU I, et al. Human cytomegalovirus evades antibody-mediated immunity through endoplasmic reticulum-associated degradation of the FcRn receptor[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 3020.
- [47] MOISE JR K J, OEPKES D, LOPRIORE E, et al. Targeting neonatal Fc receptor: potential clinical applications in pregnancy[J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2022, 60(2): 167-175.
- [48] WERTH V P, CULTON D A, CONCHA J S S, et al. Safety, Tolerability, and Activity of ALXN1830 Targeting the Neonatal Fc Receptor in Chronic Pemphigus[J]. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2021, 141(12): 2858-2865. e4.
- [49] ROBAK T, KA? MIERCZAK M, JARQUE I, et al. Phase 2 multiple-dose study of an FcRn inhibitor, rozanolixizumab, in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Blood Advances*, 2020, 4(17): 4136-4146.
- [50] CHATZAKIS C, VILLE Y, MAKRYDIMAS G, et al. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020, 223(6): 870-883. e11.
- [51] CRESPO Â C, STROMINGER J L, TILBURGS T. Expression of KIR2DS1 by decidual natural killer cells increases their ability to control placental HCMV infection [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(52): 15072-15077.
- [52] DE MENDONÇA VIEIRA R, MEAGHER A, CRESPO Â C, et al. Human Term Pregnancy Decidual NK Cells Generate Distinct Cytotoxic Responses [J]. *Journal of Immunology*, 2020, 204(12): 3149-3159.
- [53] JOHNSON E L, BOGGAVARAPU S, JOHNSON E S, et al. Human Cytomegalovirus Enhances Placental Susceptibility and Replication of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1), Which May Facilitate In Utero HIV-1 Transmission [J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2018, 218(9): 1464-1473.
- [54] BAASCH S, GIANSAINTI P, KOLTER J, et al. Cytomegalovirus subverts macrophage identity [J]. *Cell*, 2021, 184(14): 3774-3793. e25.
- [55] ROARK H K, JENKS J A, PERMAR S R, et al. Animal Models of Congenital Cytomegalovirus Transmission: Implications for Vaccine Development [J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2020, 221(Suppl 1): S60-S73.
- [56] TABATA T, PETITT M, FANG-HOOVER J, et al. Survey of cellular immune responses to HCMV infection in the microenvironment of the uterine-placental interface[J]. *Medical microbiology and immunology*, 2019, 208(3-4): 475-485.
- [57] ALFI O, COHEN M, BAR-ON S, et al. Decidual-tissue-resident memory T cells protect against nonprimary human cytomegalovirus infection at the maternal-fetal interface[J]. *Cell Reports*, 2024, 43(2): 113698.
- [58] YANG L, SEMMES E C, OVIES C, et al. Innate immune signaling in trophoblast and decidua organoids defines differential antiviral defenses at the maternal-fetal interface [J]. *eLife*, 2022, 11: e79794.

(收稿日期:2025-02-17)

编辑:刘邓浩