

趋化因子与妊娠及子痫前期关系研究进展

唐 卉^{1,2} 孔 祥² 赵囡囡^{1,2}

1. 扬州大学仪征市人民医院临床学院妇产科 江苏 仪征 211400

2. 扬州大学临床医学院妇产科 江苏 扬州 225001

摘要: 在当前妊娠医学与病理生理学的研究中,趋化因子及其受体在妊娠及子痫前期中的作用逐渐受到关注。子痫前期是一种严重的妊娠并发症,其发病机制复杂,至今仍不完全清楚。趋化因子作为一类关键的免疫调节分子,在妊娠过程中发挥着重要作用。因此,本综述通过系统综述和深入分析,旨在揭示趋化因子与子痫前期之间的内在联系。不仅有助于深入理解趋化因子在妊娠及子痫前期中的生物学作用,还为相关疾病的预防和治疗提供了新的思路和方法。通过阐明趋化因子在子痫前期发病过程中的作用机制,以期未来研究提供有价值的参考和启示。

关键词: 趋化因子;受体;妊娠;子痫前期;综述

Research progress on the relationship between chemokines and pregnancy and preeclampsia

Hui Tang^{1,2} Xiang Kong² Nannan Zhao^{1,2}

1. Yangzhou University Yizheng City People's Hospital Clinical School of Obstetrics and Gynecology, Jiangsu Yizheng 211400

2. Yangzhou University Department of Obstetrics and Gynecology, Yangzhou, Jiangsu 225001

Abstract: In the current research of pregnancy medicine and pathophysiology, the role of chemokines and their receptors in pregnancy and preeclampsia has gradually attracted attention. Preeclampsia is a serious complication of pregnancy, and its pathogenesis is complex and still not fully understood. Chemokines, as a key immunomodulatory molecule, play an important role in the course of pregnancy. Therefore, this review aims to reveal the intrinsic link between chemokines and preeclampsia through systematic review and in-depth analysis. It not only contributes to the in-depth understanding of the biological role of chemokines in pregnancy and preeclampsia, but also provides new ideas and methods for the prevention and treatment of related diseases. By elucidate the mechanism of chemokines in the pathogenesis of preeclampsia, we hope to provide valuable reference and enlightenment for future research.

Key words: Chemokines; Acceptor; Pregnancy; Preeclampsia; Summarize

1 趋化因子及受体

1.1 趋化因子的分类与结构

趋化因子是一个由四个保守的半胱氨酸残基定义的小蛋白家族,目前在人类中已经发现了大约 50 种趋化因子,它们主要作用于中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞,并在宿主防御机制中发挥关键作用^[1]。趋化因子根据两个 N 端半胱氨酸残基 CXC 和 CC 的排列分为两个主要亚家族,这取决于前两个半胱氨酸残基之间是一个氨基酸 (CXC) (CC) 还是相邻 (CC)^[2]。另外两种趋化因子已经被描述为:淋巴化因子 (C 或 SCYc) 和分解因子 (CX3C 或 SCYd)^[3]。

1.2 趋化因子的功能

趋化因子的具体功能可能会因不同的细胞类型、环境条件以及趋化因子的种类而有所差异。主要包括:①引导细胞向趋化因子源处迁徙,定向沿着因子浓度移动;②参

与调控机体的多种生理过程:包括器官发育、免疫监视、宿主防御和组织更新再生等。在器官发育和血管生成过程中,趋化因子可以引导干细胞迁移到适当的位置,并介导细胞增殖和淋巴细胞的成熟。在免疫监视方面,趋化因子可以介导免疫细胞在健康外周组织中的稳态,维持免疫耐受。同时,趋化因子也可以引导干细胞和祖细胞迁移,以促进损伤后的组织更新或再生,以及促进愈合过程中的血管生成和上皮、内皮、间充质的愈合^[4-6];③参与炎症反应:一部分趋化因子被认为是促炎性细胞因子,可以在免疫应答过程中诱导免疫系统的细胞进入感染部位,激活白细胞并产生炎性介质,从而介导炎症反应;④调控血管生成及肿瘤、造血细胞生长:趋化因子还可以调控血管生成,以及影响肿瘤和造血细胞的生长^[7]。

1.3 趋化因子受体

趋化因子受体是一类位于细胞表面的蛋白质,主要功

能是识别并结合趋化因子,从而触发细胞内的信号转导过程,导致细胞发生相应的生物学效应^[8]。这些效应包括细胞的定向迁移、增殖、分化和存活等。随着趋化因子和趋化因子受体家族的大小迅速达到完整性,在趋化因子系统的功能结构方面仍有许多待发现。大量趋化因子和较小受体之间的差异被配体-受体相互作用的混杂性所平衡。迄今为止,已经克隆了19个趋化因子受体,包括6个CXC受体(CXCR1-6)、11个CC受体(CCR1-11)、1个CX3C(CX3CR1)和1个C受体(XCR1)^[9]。这些受体还参与血管生成、胚胎发育、神经发生等多个生理过程,以及肿瘤的发生和发展等病理过程。因此,趋化因子受体在生物学和医学领域具有广泛的研究价值和应用前景。

2 趋化因子与妊娠

人类妊娠的特征是滋养层细胞具有特别强的侵袭性,这可能是满足发育中的胎儿特别高的氧气和营养需求所必需的。在囊胚附着于子宫内膜后,滋养层细胞发生进行性侵袭,蜕膜组织中免疫细胞的分布也有相当大的变化并在妊娠早期,在人类蜕膜中可以检测到白细胞的显著增加^[10]。细胞因子和趋化因子被认为是子宫内膜组织迁移和相互作用过程中不可或缺的因素。白细胞的分布受趋化因子的调节,被认为是建立免疫环境的必要条件。趋化因子及其受体之间的相互作用可能会调节滋养细胞迁移到子宫内膜。干扰素- γ -诱导蛋白(IP-10)属于 α -趋化因子亚家族,主要调节炎症和免疫反应。主要通过对白细胞亚群的趋化活性来调节炎症和免疫反应。子宫内膜中产生的IP-10可调节妊娠早期滋养层细胞与上皮细胞之间顶端相互作用的建立。它还可能参与胎盘蜕膜和早期胎盘形成。单核细胞趋化肽-1(MCP-1)是b型趋化因子中的一种。单核细胞趋化肽-1(MCP-1)是b型趋化因子亚家族的成员,由多种类型的细胞分泌。是单核细胞、巨噬细胞、T细胞、嗜碱性粒细胞和自然杀伤细胞的强效趋化因子和激活剂。正常T细胞活化时调节细胞因子表达和分泌的细胞因子(RANTES)是趋化因子b亚群的成员之一。RANTES是趋化因子b亚群中的一种,具有促炎作用,由多种细胞产生,包括T细胞、内皮细胞、巨噬细胞和妊娠组织产生^[11]。Ramhorst的研究中,他发现复发性流产患者的RANTES水平明显降低。在用伴侣的白细胞免疫后,RANTES水平会升高^[12]。趋化因子的下一个家族可能与胚胎发育的最初阶段有关,基质金属蛋白酶家族(MMPs)。严格调控滋养层侵袭至关重要。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平的升高会导致整个细胞外基质降解级联,可能导致胎膜破裂或胎盘分离。胎膜破裂或促进胎盘与母体粘膜分离。在复发性自然流产患者中,MMP-9的浓度增加了^[11]。

在早期的研究中,通过基因阵列分析已经检测了月经周期中各种趋化因子的表达。被发现的介导子宫内膜间质转

化的关键趋化因子是白细胞介素-8(IL-8)、巨噬细胞炎症蛋白-1和白细胞吸引蛋白,如巨噬细胞来源的趋化因子^[13]。已知IFN- γ 在一系列细胞类型中强烈诱导三种CXC趋化因子,即CXCL9(由IFN- γ 诱导的单因子)、CXCL10(IFN- γ 诱导的10kDa蛋白)和CXCL11(IFN- γ 诱导的T细胞 α 趋化剂)。在妊娠早期,这些因素可能有助于蜕膜基质纤维网络的转化和细胞滋养细胞的侵袭过程,因为IL-6、IL-1和IL-8可以刺激基质金属蛋白酶。这些促炎因子在出生时的蜕膜组织样本中表达更高,这一事实支持了炎症因子可能通过触发子宫肌层收缩和宫颈成熟来促进分娩起始的假设。炎症因子(IL-1 β 和TNF- α)诱导前列腺素(PGF2和PGE2)可被视为启动妊娠子宫收缩的刺激因素之一^[14]。而血清TNF- α 与妊娠高血压(PIH)也有潜在相关性。在缺氧诱导的PIH小鼠模型中,与对照组相比,PIH组的动物表现出更高的TNF- α 和IL-6水平,血清TNF- α 和IL-6水平与右心室收缩压呈正相关,这意味着血清TNF- α 可能是PIH预后的潜在预测因子^[15]。

在妊娠期间,母体血流向胎盘的过程对氧的调控至关重要。妊娠早期如果过度缺氧,则会导致母胎界面的血流不足,尽管轻度缺氧可有利于血管形成,原理如前所述,可能与相对低氧环境下HIF-1 α 的产生有关^[16]。同时,血氧的下降会上调一系列的促血管生成因子。这些机制共同维持了妊娠期母体血流向胎盘过程中的氧平衡,确保了胚胎的正常发育^[17]。低氧是一种主要的环境刺激,能够调节趋化因子的表达和产生。其他研究证实,与已育妇女相比,复发性流产患者体内趋化因子的浓度发生了变化。而在复杂妊娠中,趋化因子的表达也会发生显著变化。多种趋化因子的分泌可能会导致植入和胎盘功能受损。

CX3CL1通过调节粘附和迁移进行生殖研究,越来越多的证据表明,一些妊娠病理学与胎盘增多有关CX3CL1表达,包括绒毛膜羊膜炎、糖尿病妊娠和严重的早发性子痫前期。在Li HW^[18]等人之前的一项研究中调查34例妊娠早期流产和44例妊娠流产血清中的CX3CL1水平正常分娩,在足月患者中未检测到CXCL3,但确实如此在中止组中发现。Furuhjelm C^[19]等人发现CX3CL1受体在子宫中的表达IFN- γ 诱导的流产小鼠。中位数CX3CL1蛋白质和基因表达水平显著与流产未遂的孕妇相比,流产率更高。CXCL12可以调节人类滋养层的增殖、入侵和存活对于成功怀孕至关重要。CXCL12及其受体CXCR4与子宫天然相关,胎盘形成、血管重塑、胚胎发生,心血管和中枢神经系统器官发生。在Conceptus植入可减少胎盘血管形成,诱导自噬,滋润炎症胎盘环境。此外,最近的证据表明,抑制CXCL12诱导的胎儿-母体界面作用减少滋养层侵入母体子宫内膜并延迟子宫重塑^[20]。

母胎相互作用需要母体免疫系统和炎症反应之间的完美协同作用,这允许胎儿的免疫适应,同时将免疫反应维持在能够防止潜在感染的水平。TH1 和 TH2 细胞因子稳态允许胚胎着床和正常妊娠结局。在正常妊娠的早期阶段, Th1 促炎细胞因子对于刺激新血管以成功胚胎植入是必需的^[21]。然而,长期暴露于 Th1 细胞因子可能导致细胞介导的免疫反应,这对胎儿有害,并可能导致自然流产^[22]。综上所述,趋化因子与妊娠过程紧密相连,它们通过精确调控免疫细胞迁移和活化,在胚胎着床、胎盘形成以及维持母胎免疫平衡等方面发挥关键作用。这些分子的表达水平和活性变化直接影响妊娠的进展和结局,因此,趋化因子在妊娠中扮演着关键性角色。

3 趋化因子与子痫前期

子痫前期是孕产妇和围产期死亡和发病的主要原因,其特征是妊娠期高血压、蛋白尿、全身内皮细胞活化和炎症反应过大。子痫前期的确切病因目前尚不清楚;然而,人们普遍认为,子痫前期的发病机制涉及滋养层侵袭不足,导致全身性内皮功能障碍和过度炎症反应。

滋养细胞具有与恶性细胞相似的侵袭特性, CXC 趋化因子与滋养层侵袭之间的关联被广泛研究。CXCL10 在血管内皮和胎盘和绒毛外的血管平滑肌细胞 滋养层诱导的 CXCL10 表达有助于重塑通过改变运动和分化来改变螺旋动脉 血管平滑肌细胞在血管中的状态^[23]。已观察到 CXCL6 限制滋养层细胞体外迁移和侵袭,首先抑制基质金属蛋白酶(MMP)-2 活性, CXCL8 通过增加 MMP-2 和 -9 的表达水平刺激滋养层细胞迁移和侵袭。CXCL14 蛋白选择性表达在怀孕早期但不是晚期,此外, CXCL14 在绒毛状细胞滋养细胞中显著表达,在绒毛细胞滋养层中中度表达蜕膜基质细胞(DSC)和弱合体滋养细胞和绒毛外滋养细胞^[24]。在一项体外研究中, CXCL14 的表达抑制原发性和继发性滋养层附着和生长,并与阶段依赖性下调相关以旁分泌或自分泌方式的 MMP-2 和 / 或 -9 活性。健康怀孕的女性患者表现出明显更高的 CXCL10 中位血清浓度,此外,患有先兆子痫的女性患者与健康怀孕女性相比表现出 CXCL10 的中位血清浓度较高^[13-15]。除此之外,在之前的一项研究中,子痫前期患者与正常对照患者相比母体血清 CXCL12 水平升高(2000±402 VS 1484±261 pg/ml, P=0.01)^[25-27]。已有大量研究证实,趋化因子与子痫前期的发生和发展存在重要关联。这些研究揭示了趋化因子在调控母胎界面免疫平衡、影响胎盘血管生成和滋养层细胞功能等方面的关键作用,进而深入阐述了趋化因子如何参与子痫前期的病理生理过程^[28]。这些发现为预防和治疗子痫前期提供了新的视角和策略,进一步强调了趋化因子在这一领域的重要性。

4 小结

尽管已经取得了一些关于趋化因子与妊娠及子痫前期关系的研究进展,但仍面临许多挑战。首先,需要更深入地了解趋化因子及其受体在妊娠和子痫前期过程中的具体作用机制。其次,需要开发更有效的实验方法和技术手段,以便更准确地检测和评估趋化因子在体内的表达水平和功能。此外,还需要开展更大规模的临床研究,以验证趋化因子作为诊断和治疗子痫前期等妊娠并发症的潜在靶点。

未来研究前景广阔。随着对趋化因子及其受体功能的深入了解,有望发现新的治疗策略和方法来预防和治疗子痫前期等妊娠并发症。例如,通过调控趋化因子的表达或活性,可能能够改善母胎界面的免疫平衡和血管生成过程,从而降低子痫前期的发生率^[28]。此外,随着基因编辑技术的发展,未来还可能通过编辑趋化因子或其受体的基因来预防和治疗相关疾病^[28]。总之,趋化因子与妊娠及子痫前期关系的研究具有重要的理论和实践价值。通过克服现有挑战并积极开展深入研究,有望为妊娠并发症的防治提供新的思路和方法。

参考文献:

- [1] 俞卓伟,保志军,阮清伟等.氧化应激-炎症-衰老及其与 ApoE 基因相关性研究进展[J].生理学报,2013,65(3):338-346.
- [2] Chemokine C. Chemokine/chemokine receptor nomenclature[J]. J Interferon Cytokine Res, 2002, 22: 1067-1068.
- [3] 吴凤霞,袁国华.趋化因子及其受体研究进展[J].川北医学院学报,2008,3:297-300.
- [4] 霍春霞,谢玲,赵得雄.趋化因子 12 对足月妊娠急性胎儿窘迫的预测价值[J].宁夏医科大学学报,2021,43(5):498-501.
- [5] 魏民,徐凌燕,韩婕等.妊娠滋养细胞疾病患者血清趋化因子 10 的表达及对葡萄胎恶变的预测价值[J].中国临床研究,2020,33(12):1616-1619.
- [6] Darakhshan S, Hassanshahi G, Mofidifar Z, et al. CXCL9/CXCL10 angiostasis CXC-chemokines in parallel with the CXCL12 as an angiogenesis CXC-chemokine are variously expressed in pre-eclamptic women and their neonates[J]. Pregnancy hypertension, 2019, 17:36-42.
- [7] 王芙蓉,严谨,贺丰杰.子痫前期患者及其胎儿血清、胎盘组织中趋化因子的表达水平变化及意义[J].中国生育健康杂志,2022,33(2):151-155.
- [8] Tan L, Ouyang Z, Chen Z, et al. Adipokine chemerin overexpression in trophoblasts leads to dyslipidemia in pregnant mice: implications for preeclampsia[J].

Lipids in Health and Disease, 2023, 22(1):12-17.

[9]Deer E, Herrocks O, Campbell N, et al. The role of immune cells and mediators in preeclampsia[J]. Nature Reviews Nephrology, 2023, 19(4):257-270.

[10]Sakumoto R, Hayashi KG, Fujii S, et al. Possible Roles of CC- and CXC-Chemokines in Regulating Bovine Endometrial Function during Early Pregnancy. Int J Mol Sci. 2017, 18(4):742.

[11]Wender-Ozegowska E, Michalowska-Wender G, Zawiejska A, Pietryga M, Brazert J, Wender M. Concentration of chemokines in peripheral blood in first trimester of diabetic pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008, 87(1):14-9.

[12]Ramhorst RE, Garcia VE, Corigliano A, Rabinovich GA, Fainboim L. Identification of RANTES as a novel immunomodulator of the maternal allogeneic response. Clin Immunol. 2004, 110(1):71-80.

[13]Jiang H, Zhao Z, Yu H, et al. Evolutionary traits and functional roles of chemokines and their receptors in the male pregnancy of the Syngnathidae. MarLife Sci Technol. 2023 Nov 22;5(4):500-510.

[14]Petralia MC, Mazzon E, Fagone P, et al. Retrospective follow-up analysis of the transcriptomic patterns of cytokines, cytokine receptors and chemokines at preconception and during pregnancy, in women with post-partum depression. Exp Ther Med. 2019 Sep;18(3):2055-2062.

[15]Molvarec A, Szarka A, Walentin S, et al. Serum leptin levels in relation to circulating cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in normal pregnancy and preeclampsia. Reprod Biol Endocrinol. 2019, 9:124-129.

[16]Laan M, Haljasorg U, Kisand K, et al. Pregnancy-induced thymic involution is associated with suppression of chemokines essential for T-lymphoid progenitor homing. Eur J Immunol. 2016 Aug;46(8):2008-17.

[17]Sakumoto R, Hayashi KG, Hosoe M, et al. Gene expression profiles in the bovine corpus luteum (CL) during the estrous cycle and pregnancy: possible roles of chemokines in regulating CL function during pregnancy. J Reprod Dev. 2015;61(1):42-48.

[18]Li HW, Liao SB, Chiu PC, et al. Effects of

adrenomedullin on the expression of inflammatory cytokines and chemokines in oviducts from women with tubal ectopic pregnancy: an in-vitro experimental study. Reprod Biol Endocrinol. 2015, 13:120-128.

[19]Furuhjelm C, Jenmalm MC, Fälth-Magnusson K, et al. Th1 and Th2 chemokines, vaccine-induced immunity, and allergic disease in infants after maternal ω -3 fatty acid supplementation during pregnancy and lactation. Pediatr Res. 2011 Mar;69(3):259-64.

[20]Wender-Ozegowska E, Michalowska-Wender G, Zawiejska A, et al. Concentration of chemokines in peripheral blood in first trimester of diabetic pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008;87(1):14-9.

[21]Chen G, Goeddel D V. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway[J]. Science, 2002, 296(5573):1634-1635.

[22]Wardhani M K. TNF- α , TNF-R1, TNF-R2 levels in women with normal pregnancy, preeclampsia, and preeclampsia with sepsis[J]. World Journal of Advanced Research and Reviews, 2022, 15(3):358-365.

[23]Koper OM, Kamińska J, Sawicki K, et al. CXCL9, CXCL10, CXCL11, and their receptor (CXCR3) in neuroinflammation and neurodegeneration. Adv Clin Exp Med. 2018, 27(6):849-856.

[24]Torraca V, Cui C, Boland R, et al. The CXCR3-CXCL11 signaling axis mediates macrophage recruitment and dissemination of mycobacterial infection. Dis Model Mech. 2015, 8(3):253-269.

[25]Bebelman JP, Sar AM, Smit MJ, et al. Lymphatic Cross Talk and Inflammation-Induced Tumor, Promoting Pathways in Head and Neck Cancers. Am J Pathol. 2020, 190(4):900-915.

[26]Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Preeclampsia. Nat Rev Dis Primers. 2023, 9(1):8-16.

[27]Wu P, Green M, Myers JE. Hypertensive disorders of pregnancy. BMJ. 2023, 381:e071653.

[28]Diaz V, Long Q, Oladapo OT. Alternative magnesium sulphate regimens for women with preeclampsia and eclampsia. Cochrane Database Syst Rev. 2023, 10(10):738-742