



# 生殖生物学 与生殖医学进展

刘见桥 朱伟杰◎主编



ADVANCES ON  
REPRODUCTIVE BIOLOGY AND  
REPRODUCTIVE MEDICINE



科学出版社

# 生殖生物学与生殖医学进展

Advances on Reproductive Biology  
and Reproductive Medicine

刘见桥 朱伟杰 主编

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

生殖生物学与生殖医学是相互关系紧密结合的两个学科,近年在人类生殖的基础研究和临床发展都取得了瞩目的成就。本书汇集综述文章 42 篇,内容包括配子发生与功能、受精机制、胚胎发育、母-胎免疫、辅助生殖、生殖安全性等,从多方面介绍了生殖生物学与生殖医学的基础与临床研究现状和进展,有助于读者了解相关领域的学术动态和发展趋势。

本书对从事生殖生物学与生殖医学的广大科研人员、医务工作者、高等院校及医学院校人员有参考价值。

### 图书在版编目(CIP)数据

生殖生物学与生殖医学进展/刘见桥,朱伟杰主编.—北京:科学出版社,2014.10

ISBN 978-7-03-042086-2

I. ①生… II. ①刘…②朱… III. ①生殖生理学—研究进展②生殖医学—研究进展 IV. ①Q492②R339.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 228034 号

责任编辑:岳漫宇/责任印制:钱玉芬  
封面设计:北京茗轩堂广告设计有限公司

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号  
邮政编码:100717

<http://www.sciencecp.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

2014年10月第一版 开本:787×1092 1/16

2014年10月第一次印刷 印张:16 1/2

字数:376 000

定价:98.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

# 《生殖生物学与生殖医学进展》编委会

主 编：刘见桥 朱伟杰

编 委（按姓氏笔划排序）

王玉霞 暨南大学附属第一医院生殖医学科

王 琼 中山大学附属第一医院生殖医学中心

朱伟杰 暨南大学生命科学技术学院

孙 玲 广州市妇女儿童医疗中心生殖医学中心

刘见桥 广州医科大学附属第三医院生殖医学中心

刘奇志 广州市番禺区何贤纪念医院生殖医学科

杨增明 华南农业大学兽医学院

凌家炜 广州医科大学附属第三医院生殖医学中心

夏 薇 广州市第一人民医院妇产科

# 前 言

生殖生物学与生殖医学是相互关系紧密结合的两个学科，涉及自然科学、医学、社会科学等不同领域，近年在人类生殖的基础研究和临床发展都取得了瞩目的成就。生殖生物学在生殖基础理论的新发现、新认识，为生殖医学的临床应用提供了理论依据，而生殖医学遇到的新问题，新理论、新技术应用带来的突破性成就，也为生殖生物学的研究增添了新内容。

本书汇集综述文章42篇，内容包括配子发生与功能、受精机理、胚胎发育、母一胎免疫、辅助生殖、生殖安全性等，从多方面介绍了生殖生物学与生殖医学的基础与临床研究现状和进展，有助于读者了解相关领域的学术动态和发展趋势。由于生殖生物学与生殖医学涉及的领域广泛，而且发展迅猛，本书收集的文章难以全面地介绍，也难免出现欠妥或错误之处，敬请读者、同仁指正。

刘见桥 朱伟杰

2014年8月19日

# 目 录

## 前言

哺乳动物早期妊娠子宫中的免疫细胞 .....	1
王同松, 杨增明	
不同睾丸功能障碍中支持细胞的变化 .....	9
任军慧, 张海燕, 朱伟杰	
卵泡生长发育过程中相关调控因子的研究进展 .....	17
陈仕萍, 杜红姿, 石宇, 刘见桥	
早期卵泡发育的调控 .....	23
曾洁, 刘见桥	
氧化应激对精子的损伤 .....	27
张海燕, 朱伟杰	
乙肝病毒经生殖细胞垂直传播的研究进展 .....	33
康祥锦, 杜红姿, 刘见桥	
胚胎干细胞中转录因子 Oct4 及 miRNA 在维持多能性中的作用 .....	39
刘海英, 刘见桥	
DNA 甲基化及去甲基化在胚胎发育中的作用 .....	45
郑海燕, 刘见桥	
老年男性睾酮水平下降调节机制的研究进展 .....	51
张海燕, 朱伟杰	
男性年龄对生育力的影响 .....	57
吴乙璇	
小鼠胚胎期的生殖细胞发育 .....	68
罗阳, 刘见桥	
RANK 信号通路的研究进展 .....	75
万颖, 谢琪璇, 秦俊文	
精子获能的研究进展 .....	81
张海燕, 朱伟杰	
体外受精-胚胎移植后宫内外同时妊娠的临床处理策略 .....	86
王琼, 杨一华	
人类卵子冷冻方法的研究进展 .....	91
孙源	

人类卵母细胞冷冻方法及其临床应用 .....	98	陈蕊
人类卵子冷冻技术临床应用的安全性 .....	103	庄少虹, 刘见桥
胚胎碎片在人类辅助生殖中的研究进展 .....	110	杨丽, 陈志恒, 孙玲
未成熟卵母细胞体外成熟培养及冷冻保存的研究进展 .....	116	雷鸣
影响受精和胚胎发育的卵母细胞相关因素分析 .....	121	刘寒艳, 刘见桥
$\beta_2$ 肾上腺素受体激动剂克伦特罗对生殖系统的效应 .....	128	谢宝国, 朱伟杰
ROS 及抗氧化剂治疗在男性不育中的研究进展 .....	133	屠丽回, 孙玲
PPAR 家族在女性生殖系统疾病中的研究进展 .....	139	王玉霞, 朱伟杰
多囊卵巢综合征的发病机制和诊疗新进展 .....	149	罗小欢, 夏薇, 苏宁
血管内皮生长因子与卵巢过度刺激综合征关系研究 .....	155	孙玲
管周细胞雄激素受体缺失对男性生殖的影响 .....	159	赵晶璐, 张海燕, 夏艳, 朱伟杰
非梗阻性无精症的治疗进展 .....	165	安康, 张文
精索静脉曲张致男性不育的机制及显微手术治疗 .....	170	刘蔚菁, 刘奇志
短时受精联合早期补救 ICSI 的新进展 .....	175	黄玉玲, 刘见桥, 杜红姿, 李莉
果纳芬预充注射笔的研究进展 .....	180	林燕珊
基因治疗研究进展及其在 ART 领域中的应用 .....	185	曹善柏
促排卵药物与女性肿瘤发生风险 .....	191	马琳, 苏丽娅, 范明慧
经阴道下取卵术镇痛方法的现状及进展 .....	198	林燕珊, 安春燕, 尤慧敏
薄型子宫内膜的综合治疗 .....	204	谭玉彬, 刘奇志

子宫内膜异位症的分期及合并不孕的治疗策略·····	212
孙玉红, 夏薇	
平滑肌细胞在压力性尿失禁治疗的研究进展·····	219
刘娟, 曾春燕, 周妍	
香烟烟雾对卵母细胞质量的影响及其作用机制的最新研究进展·····	223
麦紫欣, 刘见桥	
三维超声对前中后盆腔组织缺陷的诊断价值·····	231
刘娟, 周妍, 曾春燕	
HBV 感染的不孕夫妇: 离一个健康的孩子有多远? ·····	235
曾艳婷, 刘见桥	
自噬与神经系统疾病的研究进展·····	241
孙雯, 陈敦金	
自噬与胎儿生长受限·····	246
周燕媚, 陈敦金	
自噬与子痫前期滋养细胞浸润、胎盘血管重铸关系的研究进展·····	251
孙斌, 何玉甜, 杜培丽, 张慧丽, 孙雯, 肖雪, 周燕媚, 陈敦金	



# 哺乳动物早期妊娠子宫中的免疫细胞

王同松<sup>1</sup> 杨增明<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>汕头大学生物系, 汕头; <sup>2</sup>华南农业大学兽医学院, 广州

**摘要** 生殖过程是一个非常复杂的过程。从免疫学角度来说, 胚胎一半来源于父亲, 作为一种半同种异体抗原, 没有受到母体免疫机制的强烈攻击, 反而在子宫中存活孕育, 这种现象称为妊娠免疫耐受。母胎界面是由母体的蜕膜组织和胎盘滋养层组织共同构成的, 是免疫耐受的基础。母胎界面在发挥作用的时候, 涉及一系列免疫细胞的动态变化, 以及大量细胞因子的变化, 不同免疫细胞及细胞因子的变化可以引起不同的免疫反应和母体效应。本文主要介绍最近关于早期妊娠过程中免疫细胞(NK细胞、DC细胞、调节性T细胞和巨噬细胞)方面的进展。

**关键词** 早期妊娠, NK细胞, DC细胞, 调节性T细胞, 巨噬细胞

子宫中存在大量的免疫细胞, 包括自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)、树突状细胞(dendritic cell, DC细胞)、T淋巴细胞、巨噬细胞、肥大细胞及B淋巴细胞等。作为免疫系统重要的组成部分, 这些免疫细胞存在于子宫内膜与蜕膜组织中, 并在早期妊娠和免疫耐受等过程中发挥重要作用。在人类孕早期的蜕膜免疫细胞中, NK细胞占70%, 巨噬细胞占20%, 各种T淋巴细胞占10%~12%, 也有少量的DC细胞和B淋巴细胞等存在。在小鼠的蜕膜组织中, 也存在大量的免疫细胞(Erlebacher, 2013)。免疫细胞可分泌多种细胞因子或炎症因子, 参与胚胎着床和蜕膜化过程, 如白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)和白细胞介素(interleukin, IL)家族等。LIF表达缺失的小鼠表现为胚胎着床失败(Bagchi and Kumar, 1999; Aghajanova, 2004)。IL-11或其受体表达缺失的小鼠表现为蜕膜化缺陷(Dimitriadis and Menkhorst, 2011; Chaouat, 2013)。子宫中的免疫细胞还参与血管形成与重建、胎盘形成、母体-胎儿的免疫识别等过程。免疫细胞功能异常可导致蜕膜化障碍、胎儿生长受限等不良后果。因此, 关于免疫细胞在早期妊娠过程中的作用研究, 对生殖及免疫相关疾病的治疗具有重要意义。本文综述了近年来关于哺乳动物早期妊娠过程中的免疫细胞方面的研究进展。

## 1. NK细胞

NK细胞是一类具有自发细胞毒活性的细胞, 不需要致敏或借助组织相容性抗原激活即可使靶细胞溶解。当NK细胞与靶细胞接触后, 立即释放穿孔素等物质, 渗透到靶细胞

---

\* 通讯作者: zmyang@scau.edu.cn

中使细胞溶解死亡。子宫中的NK细胞被命名为子宫自然杀伤细胞 (uterine NK cell, uNK 细胞), 其功能与普通的NK细胞存在一定差异。人uNK细胞在着床前期的分泌期子宫内膜中出现, 这些uNK细胞具有与普通外周血自然杀伤细胞 (peripheral blood NK cell, pNK 细胞) 不同的表型, 约占总NK细胞的10%左右。与pNK细胞相比, uNK细胞可以产生更多的趋化因子、细胞因子和大量的血管生成因子 (Koopman et al., 2003)。uNK细胞还可以表达更高水平的杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (killer cell Ig-like receptor, KIR), 并与胚胎上的HLA-C结合, 说明uNK细胞与胚胎有直接的相互作用 (Warning et al., 2011)。TGF- $\beta$ 和IL-15在蜕膜组织中大量表达, 参与介导人NK细胞向uNK细胞的转化过程 (Keskin et al., 2007)。在小鼠子宫中敲除骨形成蛋白受体2 (bone morphogenetic protein receptor type 2, BMPR2) 后, 可导致IL-15、VEGF、Angiopoietin和Corin信号通路受阻, uNK细胞数量明显减少, 并伴有血管形成障碍和胚胎发育异常 (Nagashima et al., 2013)。小鼠uNK细胞的数量在妊娠早期过程子宫中处于动态变化中, 在第1天和第2天子宫中很少检测到uNK细胞, 而在第3~8天子宫中均可检测到uNK细胞的存在 (Manaster et al., 2008)。这说明uNK细胞在早期妊娠免疫中可能起重要作用。

uNK细胞有两类表面抗原, 一类为CD56<sup>+</sup>CD<sup>-</sup>CD3<sup>-</sup>, 在妊娠早期对胚胎起免疫保护作用; 另一类为CD56<sup>+</sup>CD<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>, 具有免疫排斥杀伤作用 (Manaster et al., 2008)。在妊娠早期, 蜕膜细胞可分泌某些细胞因子, 抑制uNK细胞对滋养层的杀伤作用。uNK细胞与滋养层的相互作用对胚胎着床和后期胎盘的形, 以及胚胎发育起调节作用 (Xiong et al., 2013)。uNK细胞还可以表达多种细胞因子, 并通过自分泌或旁分泌的方式刺激滋养层细胞生长, 促进胎盘生成及调节母胎之间的免疫 (Kalkunte et al., 2008; Manaster et al., 2008; Barrientos et al., 2009)。NK细胞的表面具有特异性的白细胞分化抗原CD16和CD56抗原标记, 可以通过这两个特异性的标签对子宫中的uNK细胞进行鉴定 (Manaster et al., 2008)。对Rag2<sup>-/-</sup>、Il2rg<sup>-/-</sup>及IL-15缺陷小鼠的研究表明, 在NK细胞缺失的小鼠蜕膜组织中, 螺旋动脉的重建出现管壁变厚和管腔变窄的问题, 而通过补充NK细胞或IFN- $\gamma$ 可以使这些小鼠恢复到正常状态。这说明uNK细胞在早期妊娠的血管生成和重建中都起重要作用 (Zhang et al., 2011)。近期的实验证明, 这种作用需要DC细胞和巨噬细胞等多种免疫细胞的共同参与 (Behrends et al., 2008; Kalkunte et al., 2008; Collins et al., 2009)。

根据在子宫中出现的时间和部位, 又可将 uNK 细胞细分成子宫内膜杀伤细胞 (endometrial NK cell, eNK 细胞) 和蜕膜杀伤细胞 (decidual NK cell, dNK 细胞)。在妊娠前期和妊娠中期, 两种蜕膜细胞的比例也会根据一些细胞因子的变化而发生改变 (Manaster et al., 2008)。与其他 NK 细胞相比, eNK 细胞具有一个特异的 NKp30<sup>-</sup>识别受体。在功能上, eNK 细胞具有相对较弱的细胞因子分泌功能和细胞毒性作用。蜕膜化过程中 IL-15 表达增加, 使 eNK 细胞转变成具有正常 NK 细胞功能的 dNK 细胞。由于 NK 细胞在子宫中的这种变化, eNK 细胞被认为是不成熟的 NK 细胞。胚胎着床后, eNK 细胞被激活转化为 dNK 细胞从而在妊娠免疫中起作用 (Manaster et al., 2008)。在蜕膜化组织中, dNK 细胞占整个免疫细胞的 70%~80%。dNK 细胞可以分泌 IFN、IL-8、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VRF、Tie2、Ang2、Plgf、NKG5 和 EGF 等有利于血管发生和重建的细胞因子, 表现出正常 NK 细胞的活性, 但它在蜕膜组织中却起到一个积极的作用从而有利于妊娠的维持 (Kalkunte et al., 2008; Barrientos et al., 2009)。最新的研究也表明,

dNK 细胞除了传统的作用外,还可使胎儿免于致病感染,从而起到一种真正的免疫防御作用 (Jabrane-Ferrat and Siewiera, 2014)。

## 2. DC 细胞

DC 细胞是生物适应性免疫的关键免疫细胞,可以在免疫反应中传递抗原,并激活各种免疫细胞。但是 DC 细胞在人早期妊娠子宫中的数量非常少。DC 细胞在小鼠子宫内的分布并未随着妊娠的进行而发生显著的变化。只有当 LPS 处理时,早期妊娠子宫中才会出现 DC 细胞的增殖变化 (Barrientos et al., 2009)。虽然 DC 细胞在人及小鼠早期妊娠子宫中的数量比较少,但仍具有重要作用,尤其在妊娠中期胎盘血管生成时,DC 细胞的参与必不可少。在子宫中条件性敲除 DC 细胞后,在着床过程中可导致部分胚胎重吸收等缺陷,这种后果可能与蜕膜发育缺陷有关。子宫 DC 细胞可以通过分泌 sFlt1 和 TGF- $\beta$ 1 直接调节蜕膜血管生成 (Plaks et al., 2008)。

根据细胞表面特异性的白细胞分化抗原标记,可将 DC 细胞分为 CD11c<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>和 CD11c<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup>。根据细胞表面表达的整合素不同,可将这些又分为 CD11c<sup>+</sup>CD11b<sup>med</sup> $\alpha$ 4 $\beta$ 7<sup>+</sup> $\alpha$ E<sup>-</sup> DC 细胞和 CD11c<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup> $\alpha$ E $\beta$ 7<sup>+</sup> DC 细胞 (Karsten et al., 2009)。在妊娠的前半期,DC 细胞存在于底蜕膜中。在小鼠母胎界面的位置,也可以发现 DC 细胞的存在。这些部位的 DC 细胞应该和血管发生及重建相关。其中表达整合素  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 的 CD11c<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> DC 细胞只存在于血管及淋巴管中,而表达  $\alpha$ E $\beta$ 7 的 CD11c<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup> DC 细胞主要定位在子宫肌层。在底蜕膜区的中间位置,也可以检测到表达  $\alpha$ E $\beta$ 7 的 CD11c<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup> DC 细胞,表明这两种不同亚型的 DC 细胞各自具有不同的功能 (Behrends et al., 2008; Karsten et al., 2009)。

近年的研究表明,DC 细胞和 NK 细胞在免疫反应中存在相互作用。在人的子宫组织中可以观察到 DC 细胞和 uNK 细胞的共定位。通过电镜在小鼠的底蜕膜细胞中可以直接观察到 DC 细胞和 uNK 细胞的相互作用 (Behrends et al., 2008)。小鼠蜕膜组织中,在 IFN- $\gamma$  作用下 uNK 细胞在血管发生 (尤其是螺旋动脉发生和重建的过程中) 发挥重要作用。在 DC 细胞缺失的情况下,可以观察到 IFN- $\gamma$  在蜕膜细胞中的表达剧烈下调,从而影响 uNK 细胞的血管重建能力导致血管发生缺陷。这说明在蜕膜组织的螺旋动脉发生过程中,DC 细胞和 uNK 细胞都起重要作用。

IL-15 在 NK 细胞的成熟过程中起重要作用。IL-15 主要是由胚胎滋养层细胞、蜕膜中的巨噬细胞,以及子宫内膜细胞产生。有趣的是,在 DC 细胞缺失的小鼠中 IL-15 的表达量也显著下调,也表明各种免疫细胞在调节 NK 细胞活性方面存在一个互作。在 uNK 细胞发生明确相互作用的第 9 天的蜕膜组织中分离得到的 DC 细胞本身也可以产生 IL-15 和 IL-12 (Karsten et al., 2009)。当然 DC 细胞不仅能分泌细胞因子也可以分泌一系列的趋化因子,如 CXCL16、CXCL1、CXCL2 和 CXCL3 等,这些因子在外围组织中都可以影响 NK 细胞。反过来,DC 细胞的成熟也需要 NK 细胞来激活。在妊娠过程中尤其是母胎界面附近,DC 细胞和 NK 细胞的共同作用在免疫豁免、胚胎侵入及胎盘发生等过程的血管重建中均起重要的作用 (Barrientos et al., 2009; Blois et al., 2011)。在血管重建中,DC 细胞分泌的有利于血管发生的细胞因子有 VEGF、FGF-2、TNF $\alpha$ 、IL-6、TGF $\beta$ 、CXCL8、

CXCL5、ET-1 和 IL-8 等，对血管发生有拮抗作用的细胞因子有 IL-12、IL-18、IL-10、TSP-1、PTX-3 和 IFN- $\alpha/\beta$  等 (Barrientos et al., 2009)。

### 3. 调节性 T 细胞

调节性 T 细胞 (Treg) 由一些可以抑制免疫反应的 T 淋巴细胞组成，最主要的调节性 T 细胞是 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>阳性 T 细胞 (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg)，被认为是机体调节应对外来抗原及维持自身免疫系统稳态的主要细胞，这些细胞也特异性表达 FOXP3 (Li and Boussiotis, 2011; Clark and Chaouat, 2012)。并不是所有的调节性 T 细胞都表达 FOXP3。FOXP3 阴性的具有免疫抑制活性的 T 淋巴细胞被称为抑制性 T 细胞 (suppressor T cell, Ts 细胞)。辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th 细胞) 属于比较特别的 Ts 细胞，如分泌 IL-10 的 Tr1 型细胞和分泌 TGF- $\beta$  的 Tr3 型细胞也都属于调节性 T 细胞 (Shevach, 2009; Hall et al., 2011)。

Treg 细胞可以由别的 T 淋巴细胞诱导而来 (i-Treg 细胞)，并在自身免疫反应中起重要作用，而且 i-Treg 细胞具有记忆效应。在许多生殖相关的疾病中 [如先兆子痫、自发性流产及体外受精 (IVF) 移植失败]，i-Treg 细胞的数量都比正常少，推测其免疫功能失调可能参与母体对胚胎抗原的排斥 (Shima et al., 2010; Quinn et al., 2011; Winger and Reed, 2011)。在免疫反应中，Ts 细胞通过分泌一些细胞因子来参与对其他免疫细胞的抑制作用。相反，在体外 Treg 细胞是以细胞接触而非细胞因子依赖的方式对 CD3 特异的抗原细胞发挥直接的抑制作用 (Shevach, 2009)。Th1 和 Th2 细胞为 Ts 细胞中的两种辅助性 T 细胞，在妊娠免疫耐受中具有重要作用。主要根据分泌的细胞因子不同而分类，Th1 型细胞可分泌 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\beta$  和 IL-2 等细胞因子，Th2 型细胞可分泌 IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-10 等细胞因子。在妊娠过程中，Th1 和 Th2 型细胞因子维持一定的稳态，当稳态发生变化时妊娠就可能出现异常 (Soeters and Grimbale, 2013; Zenclussen, 2013)。Th1 型细胞因子主要参与免疫反应中炎症的发生。在妊娠过程中，Th1 型细胞因子分泌过度引发的免疫反应将对母体和胎儿产生不利影响，但在妊娠后期这些细胞因子也可以在抵抗宫内感染中起到积极的作用。Th2 型细胞因子主要介导体液免疫，对其他免疫细胞具有激活作用。相对于 Th1 型细胞因子来说，Th2 型细胞因子是有利于妊娠的。如 IL-4 可以抑制 NK 细胞活化从而使细胞免疫下降，使母体对胎儿免疫耐受，Th2 型细胞因子对妊娠具有维护作用。由于胚胎相对于母体为半同种异源体，在妊娠早期母体需要对 Th1 和 Th2 型细胞因子进行调整，抑制 Th1 型细胞因子的表达，减少 Th1 型细胞因子介导的细胞免疫，增强 Th2 型细胞因子介导的体液免疫，只有这样胚胎才能逃逸母体的免疫反应，维持妊娠。若母胎界面缺乏 Th2 型细胞因子，则可导致妊娠失败。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 对 Th1 细胞增殖的抑制作用明显强于 Th2 细胞，CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 对 Th1 和 Th2 型细胞在子宫内的调节力度的差异可能是母胎耐受时形成 Th1/Th2 稳态的关键所在。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 还对 CD8<sup>+</sup>T 细胞、免疫记忆细胞核抗原提呈细胞等免疫细胞均有广泛的抑制作用，这种作用是 Fas/FasL 依赖性的，而 Fas/FasL 系统在免疫耐受调节中也有重要的作用 (Clark et al., 2008; Hall et al., 2011; Clark and Chaouat, 2012)，在这里我们就不赘述。调节性 T 细胞可影响 NK 细胞和 DC 细胞的活化，同时 NK 细胞和 DC 细胞也可通过分泌不同的

细胞因子来激活不同的调节性 T 细胞, 从而影响母体内的免疫稳态, 对妊娠结局产生影响 (Pedroza-Pacheco et al., 2013; Alijotas-Reig et al., 2014)。

## 4. 巨噬细胞

巨噬细胞在体内参与非特异性防御和特异性防御, 主要以固定细胞或游离细胞的形式对细胞残片及抗原细胞进行吞噬作用, 并传递抗原信号激活B淋巴细胞或其他免疫细胞, 令其对病原体作出反应 (Mantovani et al., 2013)。人巨噬细胞占蜕膜免疫细胞的20%左右, 是第二大类免疫细胞。与NK细胞不同, 巨噬细胞的详细功能仍不清楚。在人中巨噬细胞分为在蜕膜中大量存在的CD209<sup>+</sup>型巨噬细胞 (CD163<sup>+</sup>、CD206<sup>+</sup>、CD304<sup>+</sup>、ICAM-3<sup>+</sup>、CD11c<sup>-</sup>) 及在外周血中存在的CD209<sup>-</sup>型巨噬细胞 (CD163<sup>-</sup>、CD206<sup>-</sup>、CD304<sup>-</sup>、ICAM-3<sup>-</sup>、CD11c<sup>+</sup>)。这两类细胞在功能上类似, 只有细微差别。CD209<sup>-</sup>型巨噬细胞对炎症反应更加敏感, 在致炎刺激下可以产生更多的IL-10等炎症因子。集落刺激因子1 (CSF-1) 是一种典型的巨噬细胞生长因子, 这两种细胞在体内的转化与CSF-1在组织中的表达水平密切相关 (Tagliani et al., 2011)。巨噬细胞在人妊娠中起很重要的作用。巨噬细胞在小鼠妊娠第1~6天的子宫中都存在, 并且在分布和数量均发生变化, 说明在早期妊娠过程中巨噬细胞也参与其中的免疫反应 (Manaster et al., 2008)。巨噬细胞在小鼠蜕膜组织中与正常子宫内膜的含量相比偏少, 而在子宫肌层中不同时期的变化却不大 (Brandon, 1995; Collins et al., 2009)。小鼠子宫中的巨噬细胞分为F4/80<sup>+</sup>MHCII<sup>+</sup>和F4/80<sup>+</sup>MHCII<sup>-</sup>两类。这两类细胞分别表现为Cd163阳性和Mrc1阳性, 这与人类中的CD209<sup>-</sup>和CD209<sup>+</sup>巨噬细胞分类相似 (Tagliani et al., 2011)。子宫肌层中的巨噬细胞主要是MHCII<sup>-</sup>型巨噬细胞, 这在某种程度上也可能与CSF-1的水平相关 (Tagliani et al., 2011)。在子宫内膜炎或反复性流产的子宫内膜中, 巨噬细胞的不正常增殖可以导致着床失败 (Tremellen and Russell, 2012; Goto et al., 2014)。在子宫内膜异位症、子宫肌瘤患者或子宫腺肌症患者中, 病灶旁正常的子宫内膜中巨噬细胞的数量也会有一个显著的上升 (Khan et al., 2010)。由于这些疾病都可以导致着床失败 (Ferrero et al., 2009; Maubon et al., 2010; Tremellen and Russell, 2011), 这种着床失败可能是巨噬细胞的增加从而产生了一个对胚胎有害的免疫内环境导致的。用雌激素处理小鼠, 可导致子宫内膜中血管密度的增加并促进一些炎症因子的前体生成, 这些都可导致巨噬细胞在子宫内膜中过量聚集。由于巨噬细胞可以分泌一些促炎症的细胞因子, 如TNF家族和IL家族的细胞因子等, 还可以导致超氧化物的生成, 这些都可对胚胎产生毒性 (Tremellen and Russell, 2012; Mantovani et al., 2013)。

然而巨噬细胞在生殖免疫中所起的作用也并不全是负面作用。小鼠中*Cd11b*基因的缺失可以导致体内巨噬细胞的数量减少, 并导致这些小鼠的着床率降低, 而这种缺陷可通过补充巨噬细胞来挽救。此外, 在巨噬细胞缺失的Cd11b<sup>-</sup>小鼠卵巢中, *Ptgs2*、*Hif1a*、*Il6*和*Tnfa*等炎症相关基因, 以及*Hsp90aa1*和*Bax*等凋亡相关基因表达异常升高, 而与甾类激素合成相关的*Star*、*Cyp11a1*和*Hsd3b1*等基因表达降低, 推测巨噬细胞可能通过参与卵巢黄体组织中孕酮的合成从而在妊娠中起作用。结果也证明, 在巨噬细胞缺失的小鼠中通过补充孕酮也可以一定程度上挽救着床, 说明巨噬细胞在维持黄体的功能中起重要作用 (Care et al., 2013)。



巨噬细胞又可以分为M1型和M2型。上文提到的不论是人的CD209<sup>-</sup>和CD209<sup>+</sup>巨噬细胞,还是小鼠的F4/80<sup>+</sup>MHCII<sup>+</sup>和F4/80<sup>+</sup>MHCII<sup>-</sup>巨噬细胞,都可以归类成各自的M1型和M2型。M1型巨噬细胞促进炎症发生, M2型巨噬细胞分泌的VEGF和各种趋化因子等都可以参与到血管发生中, MMP和各种生长因子等也参与细胞外基质的修复和重建(Mantovani et al., 2013)。最新的研究发现,不同亚型的Akt可以调节巨噬细胞的转化从而调节巨噬细胞在免疫和炎症中的作用。Akt2的缺失可以使巨噬细胞分化为M2型,而Akt1的缺失可以导致巨噬细胞分化为M1型(Arranz et al., 2012)。巨噬细胞在母胎免疫与组织重建中起重要作用,尤其是在人类中,其详细功能还需进一步研究。

## 5. 其他免疫细胞

早期妊娠子宫中不仅存在NK细胞、DC细胞、巨噬细胞和调节性T细胞,还有很多其他种类的免疫细胞,如肥大细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞等。这些免疫细胞在早期妊娠的免疫豁免中也各有作用。肥大细胞在小鼠妊娠过程中有规律的上调,所分泌的Galectin-1在胎盘形成和胚胎发育过程中都起到必不可少的作用。干细胞因子(SCF)是最重要的肥大细胞生长因子,受体酪氨酸激酶(c-Kit)是其受体。这两个分子表达缺陷时,肥大细胞不能正常生存。而c-Kit敲除小鼠中的妊娠异常可以通过补充外源的肥大细胞来进行挽救,证明肥大细胞在早期妊娠中起重要作用(Dimitriadis and Menkhorst, 2011; Woidacki et al., 2013)。T淋巴细胞在妊娠过程中有一个剧烈减少的过程,尤其在蜕膜瘤中基本观察不到(Flynn et al., 2000)。在早期妊娠过程中,效应T细胞会有一个重新分布,之后便远离胚胎。T淋巴细胞不能在蜕膜组织中募集,即使炎症刺激也无法实现,这很有可能是母体对胎儿免疫耐受的原因之一(Nancy et al., 2012)。而且,在早期妊娠过程中效应T细胞和调节性T细胞的比例和分布与妊娠成功与否密切相关(Lee et al., 2011)。B淋巴细胞在早期妊娠子宫中数量很少,而且作用也尚不明确。

## 总结与展望

在妊娠过程中,子宫中的各种免疫细胞在妊娠期激素等影响下发生一系列的生理变化,发生了种类、数量及分布的重构,并且通过分泌多种细胞因子,对子宫内膜及后续的妊娠事件起免疫调控作用。免疫细胞参与的免疫调控网络错综复杂。人们虽然观察到母胎的免疫耐受,并进行了大量的研究,但是母胎免疫豁免的机制仍不清楚。

### 参考文献

- Aghajanova L. 2004. Leukemia inhibitory factor and human embryo implantation. *Ann N Y Acad Sci*, 1034: 176-183.
- Alijotas-Reig J, Melnychuk T, Gris J M. 2014. Regulatory T cells, maternal-foetal immune tolerance and recurrent miscarriage: New therapeutic challenging opportunities. *Med Clin (Barc)*.
- Arranz A, Doxaki C, Vergadi E, et al. 2012. Akt1 and Akt2 protein kinases differentially contribute to macrophage polarization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(24): 9517-9522.
- Bagchi I C, Kumar S. 1999. Steroid-regulated molecular markers of implantation. *Semin Reprod Endocrinol*, 17(3): 235-240.
- Barrientos G, Tirado-Gonzalez I, Klapp B F, et al. 2009. The impact of dendritic cells on angiogenic responses at the fetal-maternal interface. *J Reprod Immunol*, 83(1-2): 85-94.

- Behrends J, Karsten C M, Wilke S, et al. 2008. Identification of ITGA4/ITGB7 and ITGAE/ITGB7 expressing subsets of decidual dendritic-like cells within distinct microdomains of the pregnant mouse uterus. *Biol Reprod*, 79(4): 624-632.
- Blois S M, Klapp B F, Barrientos G. 2011. Decidualization and angiogenesis in early pregnancy: unravelling the functions of DC and NK cells. *J Reprod Immunol*, 88(2) :86-92.
- Brandon J M. 1995. Macrophage distribution in decidual tissue from early implantation to the periparturient period in mice as defined by the macrophage differentiation antigens F4/80, macrosialin and the type 3 complement receptor. *J Reprod Fertil*, 103(1): 9-16.
- Care A S, Diener K R, Jasper M J, et al. 2013. Macrophages regulate corpus luteum development during embryo implantation in mice. *J Clin Invest*, 123(8): 3472-3487.
- Chaouat G. 2013. Inflammation, NK cells and implantation: friend and foe (the good, the bad and the ugly?): replacing placental viviparity in an evolutionary perspective. *J Reprod Immunol*, 97(1): 2-13.
- Clark D A, Chaouat G. 2012. Regulatory T cells and reproduction: how do they do it? *J Reprod Immunol*, 96(1-2): 1-7.
- Clark D A, Fernandes J, Banwatt D. 2008. Prevention of spontaneous abortion in the CBA x DBA/2 mouse model by intravaginal TGF-beta and local recruitment of CD4<sup>+</sup>8<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> cells. *Am J Reprod Immunol*, 59(6) :525-534.
- Collins M K, Tay C S, Erlebacher A. 2009. Dendritic cell entrapment within the pregnant uterus inhibits immune surveillance of the maternal/fetal interface in mice. *J Clin Invest*, 119(7): 2062-2073.
- Dimitriadis E, Menkhorst E. 2011. New generation contraceptives: interleukin 11 family cytokines as non-steroidal contraceptive targets. *J Reprod Immunol*, 88(2): 233-239.
- Erlebacher A. 2013. Immunology of the maternal-fetal interface. *Annu Rev Immunol*, 31: 387-411.
- Ferrero S, Anserini P, Abbamonte L H, et al. 2009. Fertility after bowel resection for endometriosis. *Fertil Steril*, 92(1) :41-46.
- Flynn L, Byrne B, Carton J, et al. 2000. Menstrual cycle dependent fluctuations in NK and T-lymphocyte subsets from non-pregnant human endometrium. *Am J Reprod Immunol*, 43(4): 209-217.
- Goto S, Ozaki Y, Suzumori N, et al. 2014. Role of cathepsin E in decidual macrophage of patients with recurrent miscarriage. *Mol Hum Reprod*, 20(5): 454-462.
- Hall B M, Verma N D, Tran G T, et al. 2011. Distinct regulatory CD4<sup>+</sup> T cell subsets; differences between naive and antigen specific T regulatory cells. *Curr Opin Immunol*, 23(5): 641-647.
- Jabrane-Ferrat N, Siewiera J. 2014. The up side of decidual natural killer cells: new developments in immunology of pregnancy. *Immunology*, 141(4): 490-497.
- Kalkunte S, Chichester C O, Gotsch F, et al. 2008. Evolution of non-cytotoxic uterine natural killer cells. *Am J Reprod Immunol*, 59(5): 425-432.
- Karsten C M, Behrends J, Wagner A K, et al. 2009. DC within the pregnant mouse uterus influence growth and functional properties of uterine NK cells. *Eur J Immunol*, 39(8): 2203-2214.
- Keskin D B, Allan D S, Rybalov B, et al. 2007. TGFbeta promotes conversion of CD16<sup>+</sup> peripheral blood NK cells into CD16<sup>-</sup> NK cells with similarities to decidual NK cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(9): 3378-3383.
- Khan K N, Kitajima M, Hiraki K, et al. 2010. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum Reprod*, 25(3): 642-653.
- Koopman L A, Kocpcow H D, Rybalov B, et al. 2003. Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential. *J Exp Med*, 198(8): 1201-1212.
- Lee J Y, Lee M, Lee S K. 2011. Role of endometrial immune cells in implantation. *Clin Exp Reprod Med*, 38(3): 119-125.
- Li L, Boussiotis V A. 2011. Molecular and functional heterogeneity of T regulatory cells. *Clin Immunol*, 141(3): 244-252.
- Manaster I, Mizrahi S, Goldman-Wohl D, et al. 2008. Endometrial NK cells are special immature cells that await pregnancy. *J Immunol*, 181(3): 1869-1876.
- Mantovani A, Biswas S K, Galdiero M R, et al. 2013. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol*, 229(2): 176-185.
- Maubon A, Faury A, Kapella M, et al. 2010. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res*, 36(3): 611-618.
- Nagashima T, Li Q, Clementi C, et al. 2013. BMP2 is required for postimplantation uterine function and pregnancy maintenance. *J Clin Invest*, 123(6): 2539-2550.
- Nancy P, Tagliani E, Tay C S, et al. 2012. Chemokine gene silencing in decidual stromal cells limits T cell access to the maternal-fetal interface. *Science*, 336(6086): 1317-1321.
- Pedroza-Pacheco I, Madrigal A, Saudemont A. 2013. Interaction between natural killer cells and regulatory T cells: perspectives for immunotherapy. *Cell Mol Immunol*, 10(3): 222-229.

- Plaks V, Birnberg T, Berkutzi T, et al. 2008. Uterine DCs are crucial for decidua formation during embryo implantation in mice. *J Clin Invest*, 118(12): 3954-3965.
- Quinn K H, Lacoursiere D Y, Cui L, et al. 2011. The unique pathophysiology of early-onset severe preeclampsia: role of decidual T regulatory cells. *J Reprod Immunol*, 91(1-2): 76-82.
- Shevach E M. 2009. Mechanisms of foxp3<sup>+</sup> T regulatory cell-mediated suppression. *Immunity*, 30(5): 636-645.
- Shima T, Sasaki Y, Itoh M, et al. 2010. Regulatory T cells are necessary for implantation and maintenance of early pregnancy but not late pregnancy in allogeneic mice. *J Reprod Immunol*, 85(2): 121-129.
- Soeters P B, Grimble R F. 2013. The conditional role of inflammation in pregnancy and cancer. *Clin Nutr*, 32(3): 460-465.
- Tagliani E, Shi C, Nancy P, et al. 2011. Coordinate regulation of tissue macrophage and dendritic cell population dynamics by CSF-1. *J Exp Med*, 208(9): 1901-1916.
- Tremellen K, Russell P. 2011. Adenomyosis is a potential cause of recurrent implantation failure during IVF treatment. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 51(3): 280-283.
- Tremellen K P, Russell P. 2012. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: adenomyosis and macrophages. *J Reprod Immunol*, 93(1): 58-63.
- Warning J C, McCracken S A, Morris J M. 2011. A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. *Reproduction*, 141(6): 715-724.
- Winger E E, Reed J L. 2011. Low circulating CD4<sup>(+)</sup> CD25<sup>(+)</sup> Foxp3<sup>(+)</sup> T regulatory cell levels predict miscarriage risk in newly pregnant women with a history of failure. *Am J Reprod Immunol*, 66(4): 320-328.
- Woidacki K, Popovic M, Metz M, et al. 2013. Mast cells rescue implantation defects caused by c-kit deficiency. *Cell Death Dis*, 4: e462.
- Xiong S, Sharkey A M, Kennedy P R, et al. 2013. Maternal uterine NK cell-activating receptor KIR2DS1 enhances placentation. *J Clin Invest*, 123(10): 4264-4272.
- Zenclussen A C. 2013. Adaptive immune responses during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*, 69(4): 291-303.
- Zhang J, Chen Z, Smith G N, et al. 2011. Natural killer cell-triggered vascular transformation: maternal care before birth? *Cell Mol Immunol*, 8(1): 1-11.



# 不同睾丸功能障碍中支持细胞的变化

任军慧<sup>1</sup> 张海燕<sup>2</sup> 朱伟杰<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>广州市生物工程中心, 广州; <sup>2</sup>暨南大学生命科学技术学院, 广州

**摘要** 睾丸支持细胞为曲细精管内生精细胞的分化、发育成熟提供合适的微环境, 给予生精细胞营养、结构及功能方面的支持, 在精子生成过程中起重要作用。各种有害因素可致支持细胞功能紊乱, 主要表现为生精细胞附着支持细胞的能力减弱, 血睾屏障缺损, 分泌物质异常表达, 细胞成熟状态改变, 某些信号传递途径功能减弱, 支持细胞骨架结构损伤, 及由此所致的为精子提供营养物质和输送精子的功能障碍等。本文综述不同睾丸功能障碍中支持细胞的变化, 以期了解这些改变与生精功能异常及不育的关系。

**关键词** 支持细胞, 生精细胞, 睾丸功能障碍, 睾丸发育不良综合征

男性生殖健康是目前社会关注的一个问题, 也是提高人口素质的重要内容。除少数由遗传因素造成先天性损伤外, 生活方式不良、滥用药物、吸毒、接触化学物质等可致男性不育或影响子代健康。流行病学调查发现, 职业性接触某些物理、化学因素的男性, 其子代发生出生缺陷及儿童期肿瘤的危险性增大 (Danadevi et al., 2003)。各种有害因素造成的睾丸功能障碍, 是男性生殖损伤的表现之一。支持细胞 (sertoli cell) 是睾丸曲细精管中唯一的体细胞, 其形态结构和功能的完整性对生精细胞的增殖及成熟很关键。有些有害物质可特异性地作用于支持细胞, 通过不同环节最终影响精子的正常发育成熟而产生生殖损伤。研究睾丸功能障碍中支持细胞的变化, 对于确定睾丸毒物的作用位点、作用方式和特点及对生精细胞的影响, 阐明其机理具有重要意义。

## 1. 睾丸支持细胞

睾丸支持细胞是曲细精管内与生精细胞直接接触的一种体细胞。支持细胞参与了生精上皮结构的维持、生精细胞的营养和精子发生动态过程的调节。支持细胞通过分泌多种激素调节精子细胞的发生过程, 并可吞噬精子发生过程中产生的废弃物。环境因素和毒物等对支持细胞的影响, 会使精子发生异常, 引起生精功能障碍, 导致男性生育力下降, 甚至不育。

### 1.1 支持细胞发育及功能性成熟

支持细胞在睾丸功能性发育过程中起核心作用。支持细胞是胚胎性腺中分化的第一种细胞, 有促进精索形成、防止生殖细胞进入减数分裂及间质细胞分化的作用。支持细

---

\* 通讯作者: tzhujw@jnu.edu.cn