

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.11.047

TGF- β 2 与妊娠期高血压疾病 *杨慧春 蔡丽瑛 杨 扬 宁 艳 孙敬霞^Δ

(哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 妊娠期间母胎界面存在着复杂的免疫调控关系,蜕膜及绒毛作为母体及胎儿的直接接触面,是发生免疫反应的重要部位。多种细胞因子如转化生长因子- β 、肿瘤坏死因子- α 及血管内皮细胞等具有营养细胞、调控滋养细胞侵入、免疫抑制、防止母胎排斥等多种功能,他们在正常妊娠的维持中起着重要的作用。目前转化生长因子- β 2的作用已越来越受重视,本文将从转化生长因子- β 2与妊娠期高血压疾病存在的关系作如下综述。

关键词: 转化生长因子- β 2;滋养细胞;肿瘤坏死因子- α ; γ -干扰素;妊娠期高血压疾病

中图分类号: R714.24 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)11-2169-04

Transforming Growth Factor- beta 2 and Pregnancy Induced Hypertension*

YANG Hui-chun, CAI Li-ying, YANG Yang, NING Yan, SUN Jing-xia^Δ

(The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: There are complicated immunoregulations in maternal-fetal interface. As a direct maternal-fetal interface, decidua and villi are important positions for immunoreaction. Many kinds of cytokines such as transforming growth factor-beta, tumor necrosis factor- α and vascular endothelial growth factor, are all important trophoblast cell regulators which exert many roles: nutrition, regulating invasion of trophoblasts, immunosuppression, preventing the fetus from maternal rejection. They play important roles in maintaining normal pregnancy. At present, they pay more attention to the role of transforming growth factor-beta 2. This article will do the review as follows on the relationship between transforming growth factor beta 2 and Pregnancy Induced Hypertension.

Key words: Transforming growth factor-beta 2; Trophoblast; Tumor necrosis factor- α ; Interferon- γ ; Pregnancy Induced Hypertension

Chinese Library Classification(CLC): R714.24 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)11-2169-04

前言

妊娠期高血压疾病(PIH)简称妊高病,是妊娠期特有的疾病,以妊娠期间一过性高血压、蛋白尿为主要特征,于分娩后自行消失。该病严重威胁母婴健康,是导致孕产妇及围生儿病率及死亡率的主要原因。其病因至今尚未完全阐明,目前的研究主要集中在子痫前期及子痫的病因和发病机制,认为其发病机制主要与母胎界面的免疫失衡、胎盘缺氧、胎盘浅着床、血管内皮广泛损伤等因素密切相关^[1]。胎盘滋养细胞功能障碍是其发病基础^[2]。免疫学认为妊娠是成功的自然同种异体移植,胎儿在孕母体内不被排斥是因为胎盘的免疫屏障作用及母体内免疫抑制物、免疫抑制细胞的作用,故妊高病的发生与免疫适应不良有密切关系^[3],而蜕膜及绒毛作为母体及胎儿的直接接触面,是发生免疫反应的重要部位。

1 转化生长因子- β 的生物学特征及功能

转化生长因子- β (TGF- β)是 TGF- β 超家族中的一员,是

由两个分子量为 12.5 kDa 亚单位的同源二聚体,借助于二硫键连接成 25 kDa 的双体。人 TGF- β cDNA 基因序列研究表明,含 400 个氨基酸残基的前体分子(per-pro-TGF- β)从羧基端裂解形成单体的 TGF- β 112 氨基酸残基,而 per-pro-TGF- β 需转化为成熟型才能发挥生物活性。TGF- β 通过结合细胞表面指定的受体(types I、types II、types III)而发挥生物学效应^[4]。TGF- β 是一组结构相似、功能相关的多功能活性多肽,是一种分泌性蛋白,是一种多潜能生长因子,在不同种类细胞上对细胞的增殖和分化起促进或抑制作用。到目前为止,在哺乳动物中常见 TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3 三种亚型形式,它们由不同的基因所编码,而三者的基因重叠率很高,在不同类别的哺乳动物间高度保守,具有不同的表达作用^[4]。目前,能从胎盘、胚胎间质、成骨细胞、活化的免疫细胞、肾脏、骨髓和胎肝的造血细胞等细胞分化活跃的组织中提纯 TGF- β 。TGF- β 作为多潜能细胞因子具有调节细胞生长、增殖、迁移及不同类型细胞的凋亡,对胚胎形成、组织修复也起到重要的作用,还具有抗炎、调节免疫反应的作用^[5,6],尤其在滋养细胞的增殖、分化、免疫及内分泌功能调节

* 基金项目:黑龙江省卫生厅科研课题(2009-091)

作者简介:杨慧春(1986),女,硕士研究生,主要研究方向:围产医学,电话:14784517118, E-mail: yanghuichun310@163.com

^Δ 通讯作者:孙敬霞, E-mail: sjxsw2013@163.com

(收稿日期:2014-08-08 接受日期:2014-08-31)

方面具有重要意义。多潜能的 TGF- β 是免疫反应的关键调节器,是一种潜在的免疫抑制剂^[7]。

2 TGF- β 2 与正常妊娠

TGF- β 是一种重要的滋养细胞调节剂,对胎盘组织的细胞滋养层细胞和合体滋养细胞具有重要的调节作用^[8]。胎盘组织中的 TGF- β 2 可能与妊娠期间母体免疫功能的抑制及防止妊娠期间免疫排斥有关^[9]。TGF- β 2 在孕期有两个表达高峰:孕 17 周时母体血清中 TGF- β 2 表达水平是最高的,它与此时滋养层完全侵入蜕膜与子宫肌层相一致;同理,在孕 34 周胎盘停止生长时,TGF- β 2 的表达水平也是最高的。它在胎盘这两生长阶段的表达水平可以用来作为其调节滋养层入侵和增殖的依据。Ando N 等^[10]通过原位杂交实验显示细胞滋养细胞及蜕膜均能特异性表达 TGF- β 1、TGF- β 2、T β R-II, TGF- β 2 主要在蜕膜中转录,提出 TGF- β 2 主要由蜕膜产生,可以调节绒毛滋养层层的入侵。TGF- β 2 主要在蜕膜中表达,说明其很有可能控制滋养层入侵、增殖及胎盘的侵袭活性。自然杀伤细胞 CD56+ 释放的 TGF- β 2 样分子,作为免疫抑制因子,能在早孕妇女的蜕膜中检测到^[11]。TGF- β 2 在子宫内膜及蜕膜中表达,主要是通过抑制局部免疫反应,从而阻止对胎儿的同种异体排斥反应,进而起保护胎儿的作用。Kuznetsova RA 等^[12]检测妊娠 34-37 周因慢性胎盘功能不全导致早产的孕妇胎盘与正常足月产的孕妇胎盘中血管内皮生长因子(VEGF)及 TGF- β 2 表达水平,发现 VEGF 及 TGF- β 2 在慢性胎盘功能不全的孕妇胎盘滋养层和蜕膜细胞中的表达水平明显下降。可见,TGF- β 2 在正常妊娠期间维持着一定的水平,在妊娠晚期胎盘功能不全时,其表达水平是下降的,说明 TGF- β 2 对正常妊娠起保护性作用。胎盘滋养层细胞的适度浸润是成功妊娠过程中胚胎植入和胎盘形成的必要条件。在正常妊娠过程中,滋养细胞具有类似肿瘤的浸润能力。在妊娠 10 周左右,随着母胎界面的血管化,血管内的滋养细胞层细胞侵入血管壁中,母体血管开始向胎盘供血,由于此时血流灌注量少加上缺氧,胎盘的细胞滋养层细胞开始发生增殖、分化,滋养层侵入母亲血管,使血管发生重新塑型,随着滋养层细胞对子宫螺旋小动脉壁的逐渐侵袭,胎盘绒毛间隙氧分压明显增加^[13]。此后,滋养层细胞逐渐取代血管内皮细胞,向肌层侵入,穿过母胎界面深达子宫肌层的内 1/3 处,这种生理性植入可促进子宫螺旋动脉重新塑型,重塑血管的内皮细胞被滋养细胞取代的同时,血管壁肌纤维及弹力纤维被破坏,管腔直径明显增加使得血流量灌注量增加,这种低阻力高血流量的动脉系统的建立有利于母胎间营养物质的供应,且不受母体缩血管因素控制,使胎儿血供得到保障^[14-16]。与肿瘤细胞的恶性浸润所不同的是,胎盘滋养细胞的浸润受到严格的调控。在正常妊娠过程中,滋养层细胞仅能浸润孕母子宫肌层的内 1/3,并且这种浸润行为仅能持续至妊娠的第 5 个月。滋养层细胞植入不足可造成流产、妊娠期高血压疾病等,而侵入过度则可以导致绒毛膜癌的发生^[2,17,18]。

TGF- β 可以诱导 T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞的凋亡,在维持免疫自稳方面起到重要的作用^[19],这对抑制母胎界面的免疫

排斥反应、维持正常妊娠至为重要。TGF- β 在胎盘组织中的多功能调节作用主要是抑制^[5,20],如抑制母胎接触面淋巴细胞增殖、分化,抑制单核细胞分泌的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)与 γ -干扰素(IFN- γ),对其他细胞因子或生物因子起抵抗或修饰作用。TNF- α 可由胎盘滋养细胞合成和分泌,其受体在蜕膜、子宫内膜、细胞滋养细胞、胎盘中都有较为广泛的分布。正常妊娠是需要低浓度的 TNF- α ,它在胚泡植入、早期胚胎发育及分娩的启动中起重要的作用^[9]。在妊娠的不同时期,胎盘的合体滋养细胞层和细胞滋养细胞层也可产生和分泌 IFN- γ ,其受体在蜕膜细胞和胎盘滋养细胞中均有表达。正常情况下,适量的 IFN- γ 在维持正常胚泡植入、蜕膜细胞的活性及启动子宫螺旋动脉的重塑中起重要作用,还可以防止胎盘过度生长和胎盘组织过度的侵入子宫^[21]。在机体宫腔内有感染时,胎盘组织产生的 IFN- γ 对病菌和死亡细胞的起清除作用^[9]。

3 TGF- β 2 与妊高病

适量的 TGF- β 对正常妊娠的维持是必需的^[5]。妊高病时,TGF- β 分泌异常,大量的 TGF- β 可抑制滋养细胞向浸润型细胞分化,使细胞滋养细胞分化为无浸润性的合体滋养细胞^[8,22]。Shaarawy M 等^[23]研究显示,与正常妊娠组比,重度子痫前期及子痫患者血清 TGF- β 2 表达水平是明显增强的,他们推测血清中 TGF- β 2 的表达水平可能与血清中核酸及肌酸酐的升高、胎儿不正常的生物物理评分、及低新生儿体重有关,子痫前期母体血清中 TGF- β 2 的水平对评估疾病的严重性及胎儿的预后有很大的作用。TGF- β 信号对血管内皮细胞因子的表达起调节作用,内皮因子作为 TGF- β 的共受体,在内皮细胞和胎盘的合体滋养细胞层都有表达。妊高病时血管内皮广泛损伤,TGF- β 表达异常,而且 TGF- β 通过自分泌产生血管紧张素 II 在高血压终末脏器的损害及组织纤维化上也起重要作用^[24,25]。

子痫前期孕妇血清及蜕膜组织中 IFN- γ 较正常妊娠明显增高^[21],而重度子痫前期孕妇及脐带血中的 TNF- α 表达量与正常妊娠相比也是明显增高的^[27],这说明 TNF- α 和 IFN- γ 可能参与了妊高病的发病机制。TGF- β 2 可对抗 TNF- α 与 IFN- γ 的作用,其在妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)患者胎盘中表达明显减弱。当 TGF- β 缺失时 IFN- γ 信号会出现失调^[28]。艾瑛等^[29]进一步研究发现,ICP 胎盘组织上清液中 TNF- α 与 IFN- γ 明显升高,而增加 TGF- β 2 的量对其有明显的抑制作用,可见 TGF- β 2 在胎盘滋养细胞中起到免疫抑制作用。ICP 患者与妊高病患者的体内都存在免疫耐受-免疫排斥平衡紊乱,表现为免疫耐受即保护性反应减弱,而排斥性反应增强^[30]。胎盘作为妊高病的病理根源,在妊娠的免疫耐受中起着关键性的作用。当母胎界面的免疫平衡破坏时,滋养细胞以排斥反应为主,其以增加 Th1 型细胞介导的细胞凋亡为特征,而 IFN- γ 和 TNF- α 同属于 Th1 型细胞因子,故能诱导胎盘绒毛滋养细胞凋亡。此外,IFN- γ 能使滋养细胞内组织相容性 II 类抗原释放入 ECM,该机制与母胎排斥反应有关。妊娠期高血压疾病与母胎界面的免疫失衡及胎盘浅着床存在密切联系,胎盘蜕膜部位及滋养层 TGF- β 2 的分泌、合成在胎盘和正常妊娠的维持中起着重要作用

用。正常妊娠时, TGF- β 2 在孕妇体内维持着一定的表达水平, 可以抑制 TNF- α 与 IFN- γ 的过量分泌。妊高病时 TGF- β 2 表达异常, 不能抑制 TNF- α 与 IFN- γ 的异常表达水平, 导致母胎界面的免疫失衡, 从而参与了妊高病的发病机制。

近年来大量的研究发现, 胎盘与妊娠期高血压疾病的发病密切相关, 因为胎盘娩出后妊高病的病情迅速好转, 这是目前唯一已知的治疗妊高病的方法^[1]。胎盘作为引起妊高病的主要病理根源, 主要与胎盘滋养细胞功能障碍有关^[2]。目前, 关于妊高病患者滋养细胞浸润功能受损所导致的胎盘浅着床这一观点已在组织学上广泛证实。而蜕膜及绒毛作为母体及胎儿的直接接触面, 是发生免疫反应的重要部位。

滋养细胞功能障碍是导致妊高病的重要发病机制之一^[2]。细胞滋养细胞层的附着特性是滋养层细胞侵入子宫螺旋动脉壁取代内皮细胞的先决条件, 妊高病患者滋养细胞表面黏附分子表达障碍, 引起滋养细胞浸润能力下降^[9]。滋养细胞侵袭子宫螺旋小动脉仅限于子宫蜕膜层内部血管, 未能达到肌层, 而且植入子宫螺旋动脉的滋养细胞数目也相对减少, 再加上血管痉挛、子宫螺旋小动脉急性粥样硬化、血管内皮细胞呈脂肪变性、管壁坏死、管腔狭窄, 从而导致胎盘浅着床, 进而引起胎盘血流灌注量下降, 各种细胞毒性物质于胎盘缺血缺氧时产生并释放入血, 不同程度的损伤全身血管内皮细胞, 使舒血管因子与缩血管因子比例下降, 导致全身小动脉痉挛, 继而引起子痫前期, 甚至子痫发作等系列病理改变和临床症状, 严重时可出现胎儿宫内窘迫^[1]。

虽然适量的 γ -干扰素和肿瘤坏死因子- α 在正常妊娠中起一定作用^[9], 但是在一些病理生理条件下, TNF- α 可由抗原激活的 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞、成纤维细胞、肥大细胞等合成和分泌, TNF- α 还可通过 T 淋巴细胞产生的 IFN- γ 刺激单核巨噬细胞增加自身的合成^[32]。过高水平的 TNF- α 与 IFN- γ 却不利于正常妊娠的维持^[9]。TGF- β 可通过多种机制使单核细胞聚集到损伤及炎症部位, 而当单核细胞分化成巨噬细胞时, TGF- β 则抑制巨噬细胞的活性而起到抑制炎症反应及炎症趋化因子的作用, 而巨噬细胞又可以通过吞噬凋亡细胞分泌 TGF- β ^[9]。正常情况下母体巨噬细胞可以迅速有效的清除凋亡细胞, 减少促炎因子 TNF- α 、IFN- γ 的分泌和促进 Th2 细胞的释放, 其机理是通过吸收凋亡细胞而抑制自身的活化; 妊高病时, 巨噬细胞则被活化后可合成和分泌 TNF- α 及 IFN- γ 等促炎因子, 他们可以诱导绒毛滋养细胞凋亡, 阻止滋养细胞分化和浸润, 阻碍子宫螺旋动脉重新塑型, 使得胎盘浅植入, 进而导致胎盘缺血、缺氧^[33]。近年来, 对于 T 辅助细胞(Th)的大量研究表明, Th2 细胞因子在妊娠中起重要的作用, 其主要参与体液免疫; 而 Th1 细胞因子参与的细胞免疫则受到抑制作用, 当 Th1 值偏高时易发生流产。由此推测, 正常的妊娠时一种“Th2”现象。而 TGF- β 表达水平下降时可导致 Th1 型细胞因子功能增强, Th1 型和 Th2 型细胞的动态平衡被打破, 不利于正常妊娠的维持^[34-36]。IFN- γ 和 TNF- α 都属于 Th1 型细胞因子, 有研究表明, 正常妊娠时辅助性 T 细胞与抑制性 T 淋巴细胞(Th/Ts)比值在妊娠各期均低于非妊娠期, 子痫前期及子痫, 胎盘缺血、缺氧, 导致子

宫螺旋动脉重塑性差^[37], 孕妇体内以 Th1 型的细胞免疫功能为主, Th/Ts 比值升高^[38], 引起类似脏器同种异体移植排斥的免疫反应(子宫螺旋小动脉急性粥样硬化、血管纤维素样坏死和胎盘纤维素沉积增加), 这些变化提示在妊娠期高血压疾病患者的胎盘及蜕膜组织中存在着免疫控制的异常及免疫抑制的缺乏^[39]。

4 结论

综上所述, 胎盘蜕膜部位及滋养层 TGF- β 2 的分泌、合成在胎盘和正常妊娠的维持中起着重要作用。而 TGF- β 2 表达异常时: 一、可使滋养细胞向子宫肌层的浸润受限, 子宫胎盘血流灌注量减少, 致使胎盘滋养细胞浅植入和子宫胎盘循环阻力增高; 二、TGF- β 2 作为免疫抑制因子, 当表达异常时, 可使母胎界面免疫失衡。这两点均与妊娠期高血压疾病的病理生理改变相对应, 从而导致妊高病的发生。妊高病的具体分子调控机理比较复杂, 目前国内外对这方面的研究还在不断进行。但可以相信的是, 进一步揭示胎盘蜕膜部位及滋养层 TGF- β 2 具体调控机制, 有助于对妊高病发病机制的深入认识, 并为妊高病的防治提供新的途径。

参考文献(References)

- [1] 乐杰. 妊娠期高血压疾病. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 92-99
Le Jie. Hypertensive disorders in pregnancy. obstetrics and gynecology [M]. 7 edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 92-99
- [2] Wells M. The pathology of gestational trophoblastic disease: recent advances[J]. Pathology, 2007, 39(1): 88-96
- [3] Kirkbride KC, Ray BN, Blobe GC. Cell-surface co-receptors: emerging roles in signaling and human disease [J]. Trends Biochem Sci, 2005, 30(11): 611-621
- [4] Govinden R, Bhoola KD. Genealogy, expression, and cellular function of transforming growth factor- β [J]. Pharmacol Ther, 2003, 98(2): 257-265
- [5] Li MO, Wan YY, Robertson AK, et al. Transforming growth factor- β regulation of Immune responses[J]. Annu Rev Immunol, 2006, 24(0): 99-146
- [6] Commings SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: Cytokines, interferons, and Chemokines [J]. Allergy Clin Immunol, 2010, 125(2): S53-72
- [7] Yoshimura A, Wakabayashi Y, Mori T. Cellular and molecular basis for the regulation of inflammation by TGF-beta [J]. Biochem, 2010, 147(6): 781-792
- [8] Jones RL, Stoikos C, Findlay JK, et al. TGF-beta superfamily expression and actions in the endometrium and placenta [J]. Reproduction, 2006, 132(2): 217-232
- [9] 孙刚, 主编. 胎盘内分泌的基础与临床[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2001: 179-192
Sun Gang. chief editor. bases and clinics of the placenta endocrine [M]. Shanghai: Second military medical university press, 2001: 179-192

- [10] Ando N, Hirahara F, et al. Differential Gene Expression of TGF- β Isoforms and TGF- β Receptors During the First Trimester of Pregnancy at the Human Maternal-Fetal Interface [J]. reproductive immunology, 1998, 40(1): 48-56
- [11] Clark DA, Vince G, Flanders KC, et al. CD56+ lymphoid cells in human first trimester pregnancy decidua as a source of novel transforming growth factor-beta 2 related immunosuppressive factors [J]. Hum Reprod, 1994, 9(12): 2270- 2277
- [12] Kuznetsova RA, Rachkova OV, Kulida LV, et al. Growth factors are markers of placental insufficiency in third-trimester miscarriage[J]. Arkh Patol, 2010, 72(6): 40-43
- [13] Burton GJ, Jauniaux E, Charnock-Jones DS. The influence of the intrauterine environment on human placental development [J]. Internation Journal of Developmental Biology, 2010, 54 (2-3): 303-312
- [14] Fisher SJ, McMaster M, Roberts JM. The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FD, editors. Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy[M]. London: Isevier, 2009: 73-86
- [15] Hladunewich M, Karumanchi SA, Lafayette R. Pathophysiology of the clinical manifestations of Preeclampsia [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2(3): 543-549
- [16] Khong Y, Brosens I. Defective deep placentation [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2011, 25(3): 301-311
- [17] Hu Y, Dutz JP, MacCalman CD, et al. Decidual NK cells alter in vitro first trimester extravillous cytotrophoblast migration: a role for IFN-gamma[J]. Immunol, 2006, 177(12): 8522-8530
- [18] McMaster MT, Zhou Y, Fisher SJ. Abnormal placentation and the syndrome of preeclampsia[J]. Semin Nephrol, 2004, 24(6): 540-547
- [19] Schuster N, Krieglstein K. Mechanisms of TGF- β mediated apoptosis [J]. Cell Tissue Res, 2002, 307(1): 1-14
- [20] David S. J. Allan, Basya Rybalov, Kopcow HD, et al. TGF- β affects development and differentiation of human natural killer cell subsets [J]. Eur J Immunol, 2010, 40(8): 2289-2295
- [21] Shawn P. Murphy, Chandrakant Tayade, Ali A, et al. Interferon Gamma in Successful Pregnancies[J]. Biology of Reproduction, 2009, 80(5): 848-859
- [22] Langbein M, Strick R, Strissel PL, et al. Impaired cytotrophoblast cell-cell fusion is associated with reduced Syncytin and increased apoptosis in patients with placental dysfunction [J]. Mol Reprod Dev 2008, 75(1): 175-183
- [23] Shaarawy M, Ph D. Maternal Serum Transforming Growth Factor Beta-2 in Preeclampsia and Eclampsia, a Potential Biomarker for the Assessment of Disease Severity and Fetal Outcome [J]. Society for Gynecologic Investigation, 2001, 8(1): 27-31
- [24] Schultz, Witt SA, Glascock BJ, et al. TGF-beta 1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II [J]. Clin. Invest, 2002, 109(6): 787-796
- [25] Shao ES, Lin L, Yao Y, et al. Expression of vascular endothelial growth factor is coordinately regulated by the activin-like kinase receptors 1 and 5 in endothelial cells [J]. Blood, 2009, 114 (10): 2197-2206
- [26] Camille E, Powe AE, Richard J. et al. Preeclampsia, a Disease of the Maternal Endothelium The Role of Antiangiogenic Factors and Implications for Later Cardiovascular Disease [J]. American Heart Association, 2011, 123(24): 2856-2869
- [27] Migraci T, Handan C, Bahattin A, et al. Maternal and umbilical serum levels of interleukin-6, Interleukin-8, and tumor necrosis factor- α in normal pregnancies and in pregnancies complicated by preeclampsia [J]. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2010, 23(8): 880-886
- [28] McCartney-Francis NL, Wahl SM. Dysregulation of IFN-gamma signaling pathways in the absence of TGF-beta 1 [J]. Immunol, 2002, 169(10): 5941-5947
- [29] 艾瑛,刘淑芸.转化生长因子 $\beta 2$ 对妊娠期肝内胆汁淤积症患者胎盘组织分泌肿瘤坏死因子 α 及 γ 干扰素的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39(5): 322-325
Ai Ying, Liu Shu-yun. The effect of Transforming growth factor beta 2 on tumor necrosis factor alpha and gamma interferon which patients of Intrahepatic cholestasis of pregnancy's placenta tissue secretes[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2004, 39(5): 322-325
- [30] 刘淑芸.妊娠期肝内胆汁淤积症的发病原因[J]. 实用妇产科杂志, 2002, 18(1): 4-5
Liu Shu-yun. The etiology of intrahepatic cholestasis disease during pregnancy[J]. Practical Obstetrics and Gynecology, 2002, 18(1): 4-5
- [31] Matsuo K, Kooshesh S, Dinc M, et al. Late postpartum eclampsia: report of two cases managed by uterine curettage and review of the literature[J]. Am J Perinatol, 2007, 24(4): 257-266
- [32] El-Toukhy T, Khalaf Y, Al-Darazi K, et al. Effect of blastomere loss on the outcome of frozen Embryo replacement cycles [J]. Fertil Steril, 2003, 79(5): 1106-1111
- [33] GilMor, Vikki M Abrahams. Potential role of macrophages as immunoregulators of pregnancy [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2003, 1: 119
- [34] Mascellino MT, Boccia P, Oliva A. Immunopathogenesis in Chlamydia trachomatis Infected Women [J]. ISRN Obstet Gynecology, 2011, 2011: 436936
- [35] Ernerudh J, Berg G, Mj?rberg J. Regulatory T helper cells in pregnancy and their roles in systemic versus local immune tolerance [J]. Am J Reprod Immunol, 2011, 66(Suppl.1): 31-43
- [36] Prins JR, Boelens HM, Heimweg J, et al. Preeclampsia is associated with lower percentages of regulatory T cells in maternal blood[J]. Hypertens Pregnancy, 2009, 28(3): 300-311
- [37] Cartwright JE, Fraser R, Leslie K, et al. Remodelling at the maternal-fetal interface: Relevance to human pregnancy disorders[J]. Reproduction, 2010, 140(6): 803-813
- [38] Shigeru S, Masatoshi S. Th1/Th2 balance in preeclampsia[J]. Journal of Reproductive Immunology, 2003, 59(2): 161-173
- [39] Matthiesen L, Berg G, Ernerudh J, et al. Immunology of Preeclampsia [J]. Chem Immun Allergy, 2005, 89: 49-61