

陈碗,任雪,姜天悦,等. 程序性细胞死亡受体 1 与妊娠及相关疾病的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(5): 77-84.
Chen W, Ren X, Jiang TY, et al. Research progress of programmed cell death receptor 1 in pregnancy and related diseases [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(5): 77-84.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.05.010

程序性细胞死亡受体 1 与妊娠及相关疾病的研究进展

陈碗¹,任雪¹,姜天悦¹,冯晓玲^{2*}

(1.黑龙江中医药大学,哈尔滨 150006;2.黑龙江中医药大学附属第一医院,哈尔滨 150040)

【摘要】 程序性细胞死亡受体 1(programmed cell death protein 1,PD-1)是一种重要的免疫检查点分子,可以通过调节免疫系统对人体细胞的反应,抑制 T 细胞炎症活动来调节免疫系统并促进自身免疫耐受。近年来研究发现,PD-1 在调节母胎免疫耐受,维持妊娠方面具有重要的作用。本文就 PD-1 的来源、分布、生物学特点及在正常妊娠中的作用,以及 PD-1 表达异常在子痫前期、复发性流产等妊娠相关疾病发病机制中的研究进展做一综述,为早期预防、早期诊断和及时治疗提供理论依据。

【关键词】 PD-1;子痫前期;复发性流产;子宫内膜异位症;妊娠糖尿病

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 05-0077-08

Research progress of programmed cell death receptor 1 in pregnancy and related diseases

CHEN Wan¹, REN Xue¹, JIANG Tianyue¹, FENG Xiaoling^{2*}

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Haerbin 150006, China. 2. First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Haerbin 150040)

【Abstract】 Programmed cell death protein 1 (PD-1) is an important immune checkpoint molecule that regulates the immune system and promotes autoimmune tolerance by regulating the immune response to human cells and inhibiting the inflammatory activity of T cells. Recent studies have found that PD-1 plays an important role in regulating maternal and fetal immune tolerance and maintaining pregnancy. This article reviews the source, distribution, and biological characteristics of PD-1 and its role in normal pregnancy as well as the research progress of abnormal PD-1 expression in the pathogenesis of pregnancy-related diseases such as pre-eclampsia and recurrent abortion to provide a theoretical basis for early prevention, early diagnosis, and timely treatment.

【Keywords】 PD-1; pre-eclampsia; recurrent spontaneous abortion; endometriosis; gestational diabetes mellitus

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

免疫检查点分子是指在免疫细胞上表达的一系列共抑制受体,可以调节免疫激活程度,在诱导移植耐受、肿瘤免疫逃逸和减少自身有害免疫反应中发挥积极作用。程序性细胞死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 最初由 Ishida 等^[1]报道,是一种诱导细胞凋亡的免疫检查

【基金项目】国家自然科学基金(81973894,82174421);黑龙江省自然科学基金(ZD2021H006);黑龙江中医药大学“优秀创新人才支持计划”项目(2018RCL12)。

【作者简介】陈碗(1997—),女,在读硕士研究生,研究方向:复发性流产、不孕症、月经病。E-mail:1791532310@qq.com

【通信作者】冯晓玲(1969—),女,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:复发性流产、不孕症、月经病。
E-mail:doctorfxl@163.com

点分子。以 PD-1 为靶点的免疫调节对抗肿瘤、抗感染、抗自身免疫性疾病及器官移植存活等均有重要的意义。近年来研究发现,PD-1 在调节母胎免疫耐受,维持妊娠方面也发挥了重要的作用,其表达异常会诱发一系列妊娠相关疾病。

1 PD-1 的概述

PD-1 也称为 CD279,是一种由 288 个氨基酸组成的 I 型跨膜蛋白,结构类似于 CD28。其组成包括:(1)免疫球蛋白 (immunoglobulins, Ig) 超家族结构域 (包括一个跨膜结构域);(2)基于免疫受体酪氨酸的抑制基序 (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM)) 的胞内结构域;(3)基于免疫受体酪氨酸的开关基序 (immunoreceptor tyrosine-based switch motif, ITSM) 的胞内结构域^[2]。PD-1 是适应性和先天性免疫应答的抑制剂,在活化的 T 细胞,自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK),巨噬细胞等上表达^[3]。程序性细胞死亡配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1) 是一种免疫反应共抑制因子的 1 型跨膜蛋白,具有两个类似 Ig 的结构域,在结构上类似于 CD80、CD86、ICOS 配体等^[4]。它可以选择性地与 PD-1 结合,减少 PD-1 阳性细胞的增殖,抑制其细胞因子分泌并诱导细胞凋亡。

2 PD-1 在正常妊娠中的作用

在妊娠期间,母体免疫系统的适应性调节是胚胎植入和胎儿充分发育的必要条件。PD-1 及其配体在妊娠期维持免疫耐受性方面发挥了重要作用,其主要体现在以下 4 个方面。

2.1 免疫细胞细胞毒作用

PD-1 低表达的蜕膜免疫细胞的细胞毒作用明显高于外周免疫细胞,而 PD-1 高表达的蜕膜免疫细胞则恰好相反。Meggyes 等^[5]发现与外周细胞相比,蜕膜 NK 细胞、NKT 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞上 PD-1 表达增加,而细胞毒性潜力降低。不仅如此, Meggyes 等^[6]与另一团队发现 PD-1 的表达和 CD8⁺T 细胞在整个妊娠过程中的细胞毒作用也具有显著的相关性。由此可见,妊娠期 PD-1 表达增加有助于抑制部分免疫细胞细胞毒作用。

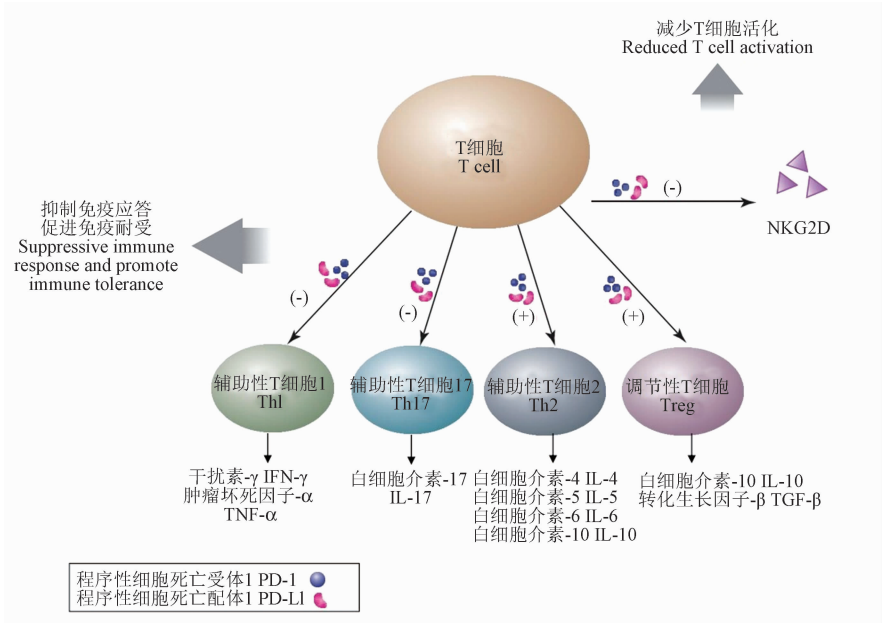
2.2 调控 T 细胞亚群

共刺激信号是 T 细胞活化的有效第二信号,激活共刺激信号受体可有效诱导 T 细胞的活化,促进 T 细胞克隆扩增、分泌细胞因子及发挥效应功能。

Meggyes 等^[6]的研究发现,妊娠期 PD-1 的表达可以通过抑制 NKG2D (一种介导免疫细胞活化进而杀伤靶细胞的激活性受体) 的表达减少 T 细胞活化。更多的研究聚焦于妊娠期调节性 T 细胞 (regulatory cells, Tregs) 的变化。Salvany-Celades 等^[7]发现蜕膜中 PD-1 高表达的 Tregs 以 IL-10 依赖的方式抑制 T 细胞增殖及效应 T 细胞介导的免疫应答。D'Addio 等^[8]发现阻断 PD-L1 可以使同种抗原特异性 CD4⁺TCR 转基因小鼠 (ABM-TG 小鼠) 的胚胎吸收率增加和产仔数减少,该结果与 Tregs 减少导致 Treg/效应 T 细胞比率降低有关。使用小鼠妊娠模型进一步研究表明,用抗 PD-1 或抗 PD-L1 阻断后可以导致 T 细胞反应上调和母胎界面 Tregs 功能降低,造成母胎免疫耐受不足^[9]。此外,有研究发现阻断蜕膜基质细胞 (DSC) PD-L1 会导致与 DSC 共培养的外周 CD4⁺T 细胞分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2) 增加^[10]。与此相同的是,在孕妇外周血单核细胞的培养物中加入抗 PD-L1 封闭抗体也可以使这些细胞因子水平升高^[11]。因此,妊娠期 PD-L1 的表达与细胞因子分泌密切相关。由以上实验可知,妊娠期 PD-1/PD-L1 信号可以通过以下几条途径调控 T 细胞亚群功能 (图 1):(1)减少 T 细胞的活化;(2)抑制 T 细胞增殖及效应 T 细胞介导的免疫应答;(3)促进 Tregs 分化并增强 Tregs 功能;(4)抑制细胞因子分泌。

2.3 调节 ILC3 功能

Vacca 等^[12]首次发现第 3 组固有淋巴细胞 (group 3 innate lymphoid cells, ILC3) 存在于人类蜕膜中,在血管生成、组织重塑和胎盘形成以及炎症和耐受性之间的平衡中发挥重要作用。PD-1 可以调节母胎界面的 ILC3 功能进而调控炎症免疫反应 (图 2)。妊娠早期,ILC3 可以通过表达 PD-1 和 T 细胞免疫球蛋白粘蛋白分子 3 (T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3, Tim-3) 调节白细胞介素-23 (interleukin-23, IL-23) 诱导的细胞因子的产生,包括白细胞介素-22 (interleukin-22, IL-22)、白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 和 TNF- α ^[13]。该团队还发现,中间型绒毛外滋养细胞表达高水平的 PD-L1 可以影响 ILC3 的激活。因此,PD-1 与 PD-L1 的相互作用可能通过调节母胎界面的 ILC3 功能,参与胚胎植入和免疫耐受。

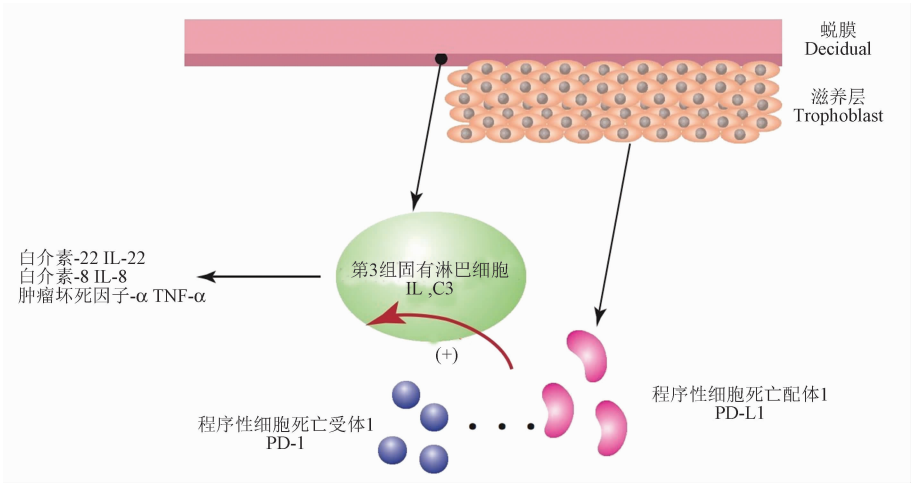


注:PD-1/PD-L1 信号通过抑制 T 细胞上 NKG2D(一种介导免疫细胞活化进而杀伤靶细胞的激活性受体)分泌减少 T 细胞活化,减少 T 细胞增殖,并抑制 Th1、Th17 免疫,促进 Th2 免疫,增强 Treg 分化及功能,促进免疫耐受,抑制免疫应答,有利于维持妊娠。

图 1 妊娠期 PD-1 调控 T 细胞亚群的作用机制

Note. By inhibiting the secretion of NKG2D on T cells, the PD-1/PD-L1 signal reduces the activation of T cells, reduces the proliferation of T cells, inhibits the immunity of Th1 and Th17, promotes the immunity of Th2, enhances the differentiation and function of Treg, promotes immune tolerance and inhibits immune response, and is conducive to the maintenance of pregnancy.

Figure 1 Mechanism of PD-1 regulating T cell subsets during pregnancy



注:滋养层细胞入侵母体蜕膜组织后分泌 PD-L1,通过于蜕膜 ILC3 的 PD-1 结合激活 ILC3,并分泌 IL-22、IL-8、TNF- α ,促进组织重塑和胎盘血管形成,参与胚胎植入和免疫耐受。

图 2 妊娠期 PD-1 调节母胎界面的 ILC3 的作用机制

Note. Trophoblast cells secrete PD-L1 after invading maternal decidua tissue, activate ILC3 by binding to PD-1 of decidua ILC3, and secrete IL-22, IL-8, and TNF- α to promote tissue remodeling and placental angiogenesis, and participate in embryo implantation and immune tolerance.

Figure 2 Mechanism of PD-1 regulating ILC3 at the maternal-fetal interface during pregnancy

2.4 巨噬细胞极化偏倚

蜕膜巨噬细胞在胎盘发育过程中与滋养层细胞密切接触,这些细胞间的相互作用对建立和维持健康妊娠至关重要。在妊娠期的不同阶段,巨噬细

胞发生动态变化,以适应胎儿发育的不同阶段。巨噬细胞通常分为 M1 和 M2 亚型,其中 M1 巨噬细胞旨在清除感染(促炎),M2 巨噬细胞更偏向于组织重塑和修复(抗炎)^[14]。在正常妊娠早期,蜕膜巨

噬细胞主要分化为 M2 型。研究发现,干扰素- β (interferon- β , IFN- β) 可以促进滋养层细胞分泌可溶性 PD-L1,启动 PD-1/PD-L1 介导的巨噬细胞向 M2 表型极化,使用 PD-1 阻断剂可以抑制这一过程^[15]。小鼠体内实验也表明,PD-1 阻断或缺乏与母胎界面 M2 百分比降低及妊娠失败密切相关,使用 PD-1 抗体阻断 PD-1 可以增强磷脂酰肌醇激酶 (phosphatidylinositol kinase, PI3K)、蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, m-TOR) 的表达,使巨噬细胞糖酵解增加,这可能是 PI3K/AKT/m-TOR 和 MEK/ERK 信号通路共同调节的作用^[16]。由此可见,PD-1 信号传导是巨噬细胞分化和功能的主要调节因子,对维持妊娠至关重要 (图 3)。

3 PD-1 与妊娠相关疾病

PD-1/PD-L1 在女性正常妊娠中通过调节免疫细胞细胞毒作用、T 细胞亚群、ILC3 的功能以及巨噬细胞的极化,参与建立母胎免疫耐受,维持正常妊娠。而 PD-1/PD-L1 表达异常则会导致免疫应答与免疫抑制失衡,导致妊娠失败。近年来研究发现,PD-1/PD-L1 在先兆子痫、复发性流产、子宫内膜异位症及妊娠糖尿病等疾病的发病机制中发挥了重要作用。

3.1 先兆子痫

先兆子痫 (pre-eclampsia, PE) 是一种涉及多系统的妊娠疾病,发病率约为 2%~5%,是造成孕产妇

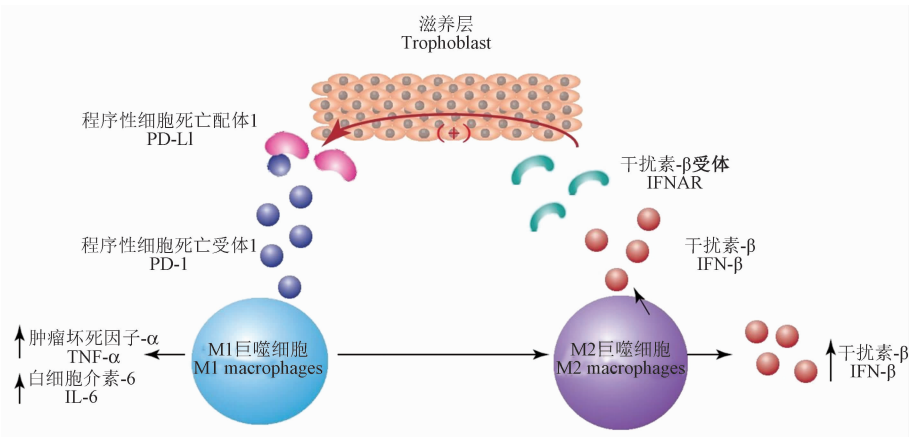
和围产儿死亡的主要原因^[17]。PE 的发病机制尚未明确,目前认为其主要由妊娠早期免疫耐受紊乱和胎盘功能紊乱所致。病理特征包括不同程度的胎盘灌注不良及可溶性因子释放入血,造成母体血管内皮损伤,进而引起血压升高及多器官损伤^[18]。免疫系统的异常反应在 PE 的发病机制中起重要作用。PD-1/PD-L1 通过参与蜕膜 CD8⁺EM 细胞介导的免疫应答,调节巨噬细胞极化偏倚及 Treg/Th17 的平衡,导致胎盘血管重塑及免疫耐受不足,进而引起 PE 样症状。

3.1.1 蜕膜 CD8⁺EM 细胞识别

妊娠期间,CD8⁺T 细胞在蜕膜免疫细胞中占比最大,对母胎免疫耐受发挥重要作用。效应记忆 CD8⁺T 细胞 (CD8⁺EM 细胞) 是蜕膜 CD8⁺T 细胞中的主要代表群体,可以识别母胎界面处的某些抗原,故被认为与免疫耐受不足引起的胎儿排斥反应有关。Morita 等^[19]通过对正常妊娠与 PE 患者的 T 细胞受体 β 进行单细胞 DNA 测序发现了大量克隆扩增的 CD8⁺EM 细胞,在 PE 患者中,克隆扩增的 CD8⁺EM 细胞上的 PD-1 表达下调,通过克隆扩增的 CD8⁺EM 细胞识别的胎儿抗原很容易诱导胎儿排斥反应。由此可见,PD-1 与 CD8⁺EM 细胞的抗原特异性密切相关,PD-1 的异常表达可能通过影响克隆扩增的蜕膜 CD8⁺EM 细胞介导的免疫反应,参与上述病理过程。

3.1.2 PE 与巨噬细胞极化

Hu 等^[20]发现 PE 患者和脂多糖诱导的 PE 样



注:滋养层细胞表达和分泌 PD-L1,诱导 PD-L1/PD-1 介导的巨噬细胞极化至 M2 表型,促进组织重塑和修复。M2 表型巨噬细胞又可以分泌 IFN- β 以促进滋养层分泌 PD-L1。

图 3 妊娠期 PD-1 调控巨噬细胞极化偏倚

Trophoblast cells express and secrete PD-L1, inducing PD-L1/PD-1 mediated macrophage polarization to the M2 phenotype and promoting tissue remodeling and repair. In turn, M2 phenotype macrophages can secrete IFN- β to promote the secretion of PD-L1 by trophoblast.

Figure 3 Polarization bias of macrophages regulated by PD-1 during pregnancy

大鼠模型中蜕膜巨噬细胞极化向 M1 表型偏斜,极化为 M1 表型的蜕膜巨噬细胞可能会在胎盘形成过程中损害子宫血管重塑。该团队首次发现可利用 PD-L1 和 Tim-3 的结合蛋白 Galectin-9 (Gal-9) 激活 PD-1/Tim-3 信号缓解脂多糖诱导的 PE 样大鼠的表现并保护其后代,与单独干预相比,PD-L1 和 Gal-9 联合使用在缓解 PE 样症状、滋养细胞浸润和胎儿血管发育方面表现出明显优势。然而,与 Hu 等^[20]的研究不同,该团队发现 PD-L1 和 Gal-9 联合干预可以激活 ERK / GSK3 β / β -catenin 信号通路抑制脂多糖诱导的 M1 巨噬细胞极化。由以上实验可知,PD-1/ Tim-3 信号具有协同作用,同时激活 PD-1/Tim-3 信号可以作为 PE 干预的有效措施,但针对 PD-1 和 Tim-3 信号是如何介导巨噬细胞极化的问题仍有待进一步研究。

3.1.3 PE 与 Treg/Th17

PD-1/ PD-L1 信号通过促进 Tregs 发育和抑制 Th17 反应对维持正常妊娠至关重要,低于正常数量的 Tregs 和/或过度的 Th17 免疫可能导致 PE 患者过度的全身炎症反应^[21]。Zhang 等^[22]在 PE 的母胎界面观察到 PD-1 和 PD-L1 表达降低以及 Treg/Th17 失衡,阻断 PD-1/PD-L1 通路可以促进 Th17 细胞增殖,抑制 Tregs 分化,并增强 PE 中 Tregs 向 Th17 细胞的可塑性转化。此外,该研究还发现重组人 PD-L1 蛋白 (PD-L1Fc) 可以通过抑制 PI3K/AKT/m-TOR 信号传导和增强人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN) 的表达逆转 Treg/Th17 失衡。与此不同的是, Jiang 等^[23]发现 PD-L1Fc 能够增强叉头框 p3 基因 (Forkhead box p3, Foxp3) mRNA 的表达,提高外周血单核细胞中肿瘤坏死因子 β (tumor necrosis factor, TNF- β)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 和白细胞介素-35 (interleukin-35, IL-35) 的水平,促进 PE 患者的 Tregs 分化。由此可见,PD-1/PD-L1 是通过多条途径打破 PE 中 Treg/Th17 平衡,PD-L1Fc 可能是 PE 的理想治疗靶标。那么重组人 PD-L1 蛋白针对 PE 中 Treg/Th17 是否也具有同 PD-L1Fc 类似的作用? 未来需要更广泛的研究去验证这一假设。

除上述病理机制外, Meggyes 等^[24]的一项研究发现,与健康妊娠女性相比,PE 患者外周血中的黏膜相关恒定 T 细胞 (mucosal associated invariant,

MAIT) 上的 PD-1 表达显著降低,但其活性较高,并且 MAIT 和 PD-1⁺ MAIT 细胞内穿孔素含量要明显高于健康妊娠女性。Raffetseder 等^[25]发现妊娠期蜕膜 MAIT 数量减少,但 PD-1 表达增加,且同步伴随着颗粒酶 B 的减少。虽然 PE 中 MAIT 细胞数量变化暂未可知,但由以上实验可以推测,MAIT 上 PD-1 表达降低可能是 PE 发生发展的重要原因,其潜在机制可能与穿孔素及颗粒酶 B 所致的细胞凋亡作用有关。

3.2 复发性流产

复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是指连续 2 次或 2 次以上与同一性伴侣受孕且在孕 20 周之前自然流产。RSA 在妊娠女性中的发病率约为 3% ~ 5%。RSA 病因复杂,除已知的解剖学、内分泌、基因、免疫和感染因素外,仍有约 50% 的病例无法解释病因,也称为不明原因复发性流产 (unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)^[26]。母胎界面抗炎和促炎因子的平衡在形成免疫耐受、维持妊娠中发挥重要作用^[27]。根据目前研究,RSA 中 PD-1/PD-L1 的表达异常与 $\gamma\delta$ T 细胞增殖及细胞毒性、巨噬细胞极化偏倚、Th1/ Th2/ Th17/Tregs 失衡密切相关。

3.2.1 RSA 与 $\gamma\delta$ T 细胞

母体免疫系统必须“识别”半同种异体胎儿,建立免疫耐受,同时需具备防御病原体和免疫监测的能力。 $\gamma\delta$ T 细胞在这一免疫学难题中发挥着重要作用。 $\gamma\delta$ T 细胞可以表达孕酮受体 (progesterone receptor, PR),在孕酮 (Progesterone, P) 存在的情况下,这些细胞分泌一种称为孕酮诱导阻断因子 (progesterone induced blocking factor, PIBF) 的免疫调节蛋白,它可以促进免疫耐受,对预防免疫排斥很重要^[28]。Liang 等^[29]发现 URSA 女性蜕膜中 $\gamma\delta$ T 细胞比例、PIBF、PR 的表达均显著下降,蜕膜 $\gamma\delta$ T 细胞中 T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域 (T cell Ig and ITIM domain, TIGIT)、PD-1 的表达明显升高。将 P、TIGIT、PD-1 阻断剂共同培养可以显著增加 $\gamma\delta$ T 细胞的比例和 PIBF 的表达。由此可见,蜕膜中 TIGIT 和 PD-1 的表达可以抑制 $\gamma\delta$ T 细胞增殖及 PR、PIBF 的表达,这可能与 URSA 的发生密切相关。

此外,Nörenberg 等^[30]发现, $\gamma\delta$ T 细胞的细胞毒性能力主要表现在 CD56⁺ $\gamma\delta$ T 细胞的一小部分,PD-1 与 PD-L1 的相互作用可以有效抑制由 CD56⁺ $\gamma\delta$ T

细胞引起的高细胞毒性威胁。Guo 等^[31]发现 PD-1 的表达在反复流产患者的蜕膜 $\gamma\delta$ T 细胞上显著降低,导致 $\gamma\delta$ T 细胞对滋养细胞的细胞毒性作用增强,并且 RSA 患者绒毛组织 PD-L1 表达减少可能是 $\gamma\delta$ T 细胞上 PD-1 表达减少的原因。然而,Yu 等^[32]发现,在妊娠期 RSA 患者中,V δ 2 细胞(外周 $\gamma\delta$ T 细胞的主要亚群)上的 PD-1 表达显著增加,并指出外周 $\gamma\delta$ T 细胞的活化、细胞毒性和炎症潜能的增加可能是 RSA 的发病机制。综上所述,PD-1 不能确保在妊娠期间完全控制 $\gamma\delta$ T 细胞的细胞毒性,未来应深入研究 PD-1 对外周血和蜕膜中 $\gamma\delta$ T 细胞的影响及其在 RSA 发病机制中的作用。

3.2.2 RSA 与巨噬细胞极化

蜕膜组织中巨噬细胞 PD-1 的异常表达可能参与巨噬细胞的极化,从而调节 RSA 的发病机制。蜕膜巨噬细胞向更多 M1 表型的转化与反复流产的病理相关^[33]。Hu 等^[20]发现反复流产女性的 M1 蜕膜巨噬细胞百分比升高,M2 蜕膜巨噬细胞百分比降低,并且蜕膜巨噬细胞中 PD-1 的表达及胎盘绒毛中 PD-L1 的表达也降低。与 Hu 等^[20]的研究结果一致,周晓君等^[34]以复发性流产患者(RSA 组)及因意外妊娠行人工流产的患者(对照组)为研究对象,分析了蜕膜组织中巨噬细胞亚型及 PD-1、PD-L1 的定位和表达水平。结果发现 RSA 组 CD68(总巨噬细胞表面标志)和 INOS(巨噬细胞 M1 亚型表面标志)阳性细胞比例显著高于对照组,而 CD163(巨噬细胞 M2 亚型表面标志)阳性细胞比例显著低于对照组,RSA 组 PD-L1 的表达水平及 CD68⁺PD-1⁺细胞比例也显著低于对照组。由此可见,PD-1/PD-L1 表达减少导致巨噬细胞向 M1 表型极化与 RSA 的发生密切相关,但该途径是否与巨噬细胞糖酵解有关仍需要进一步验证。

3.2.3 RSA 与 Th1/Th2/Th17/Tregs

Th 细胞和 Tregs,在母胎免疫应答中发挥关键作用。Tregs 通过抑制免疫效应细胞来维持母体对半同种异体胎儿的免疫耐受。Treg 和 Th2 细胞抑制过度的 Th1 和 Th17 免疫。Th1 和 Th17 细胞的增加以及 Th2、Tregs 的缺乏与妊娠失败有关。Wang 等^[35]发现 RSA 患者蜕膜 CD8⁺T 细胞上 Tim-3 和 PD-1 表达减少,导致 Th2 型细胞因子(IL-4、IL-5、IL-6、IL-10)产生减少而 TNF- α 增多,且经 Tim-3 和/或 PD-1 阻断抗体治疗的怀孕 CBA/J 雌性小鼠的更容易发生流产。与此相同的是,流产患者蜕膜 CD4⁺

T 细胞上 PD-1 和 Tim-3 的表达也显著降低,蜕膜 CD4⁺T 细胞上 PD-1 和 Tim-3 的上调,可以增强 Th2 型细胞因子的产生,而 PD-1 和 Tim-3 通路的阻断则导致蜕膜 CD4⁺T 细胞产生的 Th2 细胞因子减少和妊娠失败^[36]。因此,PD-1 信号可以通过调控 Th2 型细胞因子分泌参与 RSA 的发病机制。另外,有研究发现 RSA 中 Tregs 和 Th17 细胞之间的不平衡可能与血清 IL-6 水平的升高有关^[37]。Tregs 与细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4,CTLA-4)水平降低,母胎界面 IL-6、TNF- α 水平升高和 Th17/Treg 比值升高,可能是导致 RSA 中不适当的母胎免疫耐受的原因^[38]。Wang 等^[39]发现反复妊娠失败患者 Th17 细胞上 PD-1 和 PD-L1 的表达及 Th1 细胞上 PD-1 的表达下调可能导致 Th1 和 Th17 免疫力增强,以及 Th17、Th1 和 Treg 之间的失衡。由以上实验可知,PD-1/PD-L1 信号可能通过调节 IL-6、TNF- α 等细胞因子的分泌导致 Th1/Th2/Th17/Tregs 免疫失衡,参与 RSA 的发病机制。

3.3 其他妊娠相关疾病

近年来研究发现,PD-1 的异常表达也参与了子宫内异位症及妊娠糖尿病的病理过程。Santoso 等^[40]发现子宫内异位症相关不孕症患者血清和腹膜液中可溶性 PD-L1 水平升高可能是免疫调节异常的标志。血清可溶性 PD-L1 可作为潜在的非侵入性子宫内异位症生物标志物,在 14.61pg/mL 的临界值下,血清可溶性 PD-L1 的敏感性为 77%,特异性为 83%。此外,血清可溶性 PD-L1 与子宫内异位症生育力指数(endometriosis fertility index,EFI)评分要素如盆腔粘连总分以及经修订的美国生殖医学会(revised American society for reproductive medicine,rASRM)关于子宫内异位症评分、痛经呈正相关,并且与骨髓细胞计数呈正相关,表明与可溶性 PD-L1 相关的免疫区室可能与子宫内异位症相关不孕症的生物学机制有关。Ye 等^[41]采用流式细胞术检测了妊娠糖尿病(GDM)患者和正常妊娠组 T 细胞亚群中 PD-1 的表达并进行随访,发现 PD-1 下调可作为妊娠晚期 GDM 发生的指标,随着 GDM 的恢复,PD-1 的表达恢复到正常水平。因此,PD-1/PD-L1 的动态监测水平可能会反映子宫内异位症相关不孕症和 GDM 的发生和发展,这为未来的治疗和预后提供了新思路。

4 小结及展望

总而言之,在人类妊娠过程中,PD-1 主要通过影响 T 细胞亚群功能、巨噬细胞极化及细胞因子的分泌,增加细胞毒性,调节母胎免疫耐受,导致妊娠相关疾病的发生。近年来研究发现,免疫检查点阻断(immune checkpoint blockade,ICB)在肿瘤治疗方面具有很大进展,anti-PD-1 或 anti-PD-L1 抗体可以阻断 PD-1 与 PD-L1 的相互作用,消除免疫细胞的抑制作用,从而增强抗肿瘤活性。然而有关 ICB 在妊娠相关疾病中的应用少之又少。由以上研究可推测,anti-PD-L1 抗体可以有效抑制 PD-1 与 PD-L1 结合,促使免疫细胞上 PD-1 表达增加,减弱母体免疫系统的排斥反应,因此 ICB 在维持妊娠及治疗 PE、RSA、GDM 等疾病方面应当具有很大的可行性。未来需要更多更深入的研究,探讨妊娠子宫的微环境如何诱导母体细胞和胎儿细胞表达 PD-1/PD-L1,以及精准调控 PD-1/PD-L1 通路的方法,找到更加安全、实用、有针对性的治疗策略。

参考文献:

- [1] Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death [J]. EMBO J, 1992, 11(11): 3887-3895.
- [2] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity [J]. Annu Rev Immunol, 2008, 26: 677-704.
- [3] Ahmadzadeh M, Johnson LA, Heemskerk B, et al. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired [J]. Blood, 2009, 114(8): 1537-1544.
- [4] Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited [J]. Annu Rev Immunol, 2005, 23: 515-548.
- [5] Meggyes M, Lajko A, Palkovics T, et al. Feto-maternal immune regulation by TIM-3/galectin-9 pathway and PD-1 molecule in mice at day 14.5 of pregnancy [J]. Placenta, 2015, 36(10): 1153-1160.
- [6] Meggyes M, Miko E, Szigeti B, et al. The importance of the PD-1/PD-L1 pathway at the maternal-fetal interface [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2019, 19(1): 74.
- [7] Salvany-Celades M, van der Zwan A, Benner M, et al. Three types of functional regulatory T cells control T cell responses at the human maternal-fetal interface [J]. Cell Rep, 2019, 27(9): 2537-2547.
- [8] D'Addio F, Riella LV, Mfarrej BG, et al. The link between the PDL1 costimulatory pathway and Th17 in fetomaternal tolerance [J]. J Immunol, 2011, 187(9): 4530-4541.

- [9] Xu YY, Wang SC, Li DJ, et al. Co-signaling molecules in maternal-fetal immunity [J]. Trends Mol Med, 2017, 23(1): 46-58.
- [10] Nagamatsu T, Schust DJ, Sugimoto J, et al. Human decidual stromal cells suppress cytokine secretion by allogenic CD4⁺ T cells via PD-1 ligand interactions [J]. Hum Reprod, 2009, 24(12): 3160-3171.
- [11] Okuyama M, Mezawa H, Kawai T, et al. Elevated soluble PD-L1 in pregnant women's serum suppresses the immune reaction [J]. Front Immunol, 2019, 10: 86.
- [12] Vacca P, Montaldo E, Croxatto D, et al. Identification of diverse innate lymphoid cells in human decidua [J]. Mucosal Immunol, 2015, 8(2): 254-264.
- [13] Vacca P, Pesce S, Greppi M, et al. PD-1 is expressed by and regulates human group 3 innate lymphoid cells in human decidua [J]. Mucosal Immunol, 2019, 12(3): 624-631.
- [14] Chen X, Song QL, Li ZH, et al. Deletion of ACLY disrupts histone acetylation and IL-10 secretion in trophoblasts, which inhibits M2 polarization of macrophages: a possible role in recurrent spontaneous abortion [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 5216786.
- [15] Zhang YH, Aldo P, You Y, et al. Trophoblast-secreted soluble-PD-L1 modulates macrophage polarization and function [J]. J Leukoc Biol, 2020, 108(3): 983-998.
- [16] Zhang Y, Ma L, Hu X, et al. The role of the PD-1/PD-L1 axis in macrophage differentiation and function during pregnancy [J]. Hum Reprod, 2019, 34(1): 25-36.
- [17] Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2019, 145(Suppl 1): 1-33.
- [18] Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, et al. Pre-eclampsia [J]. Lancet, 2021, 398(10297): 341-354.
- [19] Morita K, Tsuda S, Kobayashi E, et al. Analysis of TCR repertoire and PD-1 expression in decidual and peripheral CD8⁺ T cells reveals distinct immune mechanisms in miscarriage and preeclampsia [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1082.
- [20] Hu XH, Li ZH, Muyayalo KP, et al. A newly intervention strategy in preeclampsia: targeting PD-1/Tim-3 signaling pathways to modulate the polarization of decidual macrophages [J]. FASEB J, 2022, 36(1): e22073.
- [21] Quinn KH, Lacoursiere DY, Cui L, et al. The unique pathophysiology of early-onset severe preeclampsia: role of decidual T regulatory cells [J]. J Reprod Immunol, 2011, 91(1-2): 76-82.
- [22] Zhang Y, Liu Z, Tian M, et al. The altered PD-1/PD-L1 pathway delivers the 'one-two punch' effects to promote the Treg/Th17 imbalance in pre-eclampsia [J]. Cell Mol Immunol, 2018, 15(7): 710-723.
- [23] Jiang L, Tang C, Gong Y, et al. PD-1/PD-L1 regulates Treg differentiation in pregnancy-induced hypertension [J]. Braz J

- Med Biol Res, 2018, 51(8): e7334.
- [24] Meggyes M, Szanto J, Lajko A, et al. The possible role of CD8⁺/V α 7.2⁺/CD161⁺⁺ T (MAIT) and CD8⁺/V α 7.2⁺/CD161^{lo} T (MAIT-like) cells in the pathogenesis of early-onset pre-eclampsia [J]. Am J Reprod Immunol, 2018, 79(2): 1–9.
- [25] Raffetseder J, Lindau R, van der Veen S, et al. MAIT cells balance the requirements for immune tolerance and anti-microbial defense during pregnancy [J]. Front Immunol, 2021, 12: 718168.
- [26] ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss [J]. Hum Reprod Open, 2018, 2018(2): hoy004.
- [27] Christiansen OB, Larsen EC, Egerup P, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for secondary recurrent miscarriage: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. BJOG, 2015, 122(4): 500–508.
- [28] Szekeres-Bartho J, Šućurović S, Mulac-Jericević B. The role of extracellular vesicles and PIBF in embryo-maternal immune-interactions [J]. Front Immunol, 2018, 9: 2890.
- [29] Liang Q, Tong L, Xiang L, et al. Correlations of the expression of $\gamma\delta$ T cells and their co-stimulatory molecules TIGIT, PD-1, ICOS and BTLA with PR and PIBF in the peripheral blood and decidual tissues of women with unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. Clin Exp Immunol, 2021, 203(1): 55–65.
- [30] Nörenberg J, Jaksó P, Barakonyi A. Gamma/delta T cells in the course of healthy human pregnancy: cytotoxic potential and the tendency of CD8 expression make CD56⁺ $\gamma\delta$ T cells a unique lymphocyte subset [J]. Front Immunol, 2020, 11: 596489.
- [31] Guo R, Jiang S, Zhang J, et al. PD-1 mediates decidual $\gamma\delta$ T cells cytotoxicity during recurrent pregnancy loss [J]. Am J Reprod Immunol, 2022, 88(3): e13562.
- [32] Yu L, Zhang Y, Xiong J, et al. Activated $\gamma\delta$ T cells with higher CD107a expression and inflammatory potential during early pregnancy in patients with recurrent spontaneous abortion [J]. Front Immunol, 2021, 12: 724662.
- [33] Tsao FY, Wu MY, Chang YL, et al. M1 macrophages decrease in the deciduae from normal pregnancies but not from spontaneous abortions or unexplained recurrent spontaneous abortions [J]. J Formos Med Assoc, 2018, 117(3): 204–211.
- [34] 周晓君, 丁锦丽, 杨菁. 蜕膜组织 PD-1 和 PD-L1 的表达及其与复发性流产的相关性 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2019, 48(3): 258–262, 310.
- [35] Wang SC, Li YH, Piao HL, et al. PD-1 and Tim-3 pathways are associated with regulatory CD8⁺ T-cell function in decidua and maintenance of normal pregnancy [J]. Cell Death Dis, 2015, 6(5): e1738.
- [36] Wang S, Zhu X, Xu Y, et al. Programmed cell death-1 (PD-1) and T-cell immunoglobulin mucin-3 (Tim-3) regulate CD4⁺ T cells to induce Type 2 helper T cell (Th2) bias at the maternal-fetal interface [J]. Hum Reprod, 2016, 31(4): 700–711.
- [37] Zhu L, Chen H, Liu M, et al. Treg/Th17 cell imbalance and IL-6 profile in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. Reprod Sci, 2017, 24(6): 882–890.
- [38] Qian J, Zhang N, Lin J, et al. Distinct pattern of Th17/Treg cells in pregnant women with a history of unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. Biosci Trends, 2018, 12(2): 157–167.
- [39] Wang WJ, Salazar Garcia MD, Deutsch G, et al. PD-1 and PD-L1 expression on T-cell subsets in women with unexplained recurrent pregnancy losses [J]. Am J Reprod Immunol, 2020, 83(5): e13230.
- [40] Santoso B, Sa'adi A, Dwiningih SR, et al. Soluble immune checkpoints CTLA-4, HLA-G, PD-1, and PD-L1 are associated with endometriosis-related infertility [J]. Am J Reprod Immunol, 2020, 84(4): e13296.
- [41] Ye X, Ju S, Duan H, et al. Immune checkpoint molecule PD-1 acts as a novel biomarker for the pathological process of gestational diabetes mellitus [J]. Biomark Med, 2017, 11(9): 741–749.

[收稿日期]2022-07-27