

HLA表达与女性妊娠相关疾病的研究进展

赵睿¹, 李丽^{2*}

¹延安大学附属医院妇产科, 陕西 延安

²延安大学附属医院产科一病区, 陕西 延安

收稿日期: 2022年1月16日; 录用日期: 2022年2月9日; 发布日期: 2022年2月21日

摘要

育龄期女性的妊娠过程是一段非常重要且特殊的时期, 对女性个人而言, 不仅会发生复杂的生理改变, 而且心理上也应作出一定调整以适应整个妊娠过程。同时就整个家族而言这也是一个意义非凡的阶段, 从备孕至产褥期结束, 平稳顺利的妊娠过程将会为整个家族减轻很多烦恼, 反之, 不孕、流产及各种妊娠期并发症等状况的发生则会带来极大的困扰以及经济、心理压力等。因而研究与女性妊娠相关疾病的发病及疾病演进机制, 寻求诊断和治疗疾病的根本途径, 以期减少整个过程中的不良结局发生也就变得尤为重要。

关键词

HLA, 胚胎发育, 复发性流产, IVF-ET, 妊娠期高血压疾病

Research Progress of HLA Expression and Pregnancy-Related Diseases in Women

Rui Zhao¹, Li Li^{2*}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Obstetrics Ward 1, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jan. 16th, 2022; accepted: Feb. 9th, 2022; published: Feb. 21st, 2022

Abstract

The pregnancy process of women of childbearing age is a very important and special period. For women personally, not only complex physiological changes will occur, but also psychological adjustments should be made to adapt to the whole pregnancy process. At the same time, it is also a

*通讯作者。

significant stage for the whole family. From the preparation of pregnancy to the end of puerperium, a smooth pregnancy process will reduce a lot of troubles for the whole family. On the contrary, the occurrence of infertility, abortion and various pregnancy complications will bring great troubles as well as economic and psychological pressure. Therefore, it is particularly important to study the pathogenesis and disease evolution mechanism of female pregnancy related diseases, and seek the fundamental way to diagnose and treat diseases in order to reduce the occurrence of adverse outcomes in the whole process.

Keywords

HLA, Embryonic Development, Recurrent Spontaneous Abortion, IVF-ET, Hypertensive Disorder Complicating Pregnancy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)是体现人群中个体差异的最为主要的成分, 同时在人体内各种免疫反应中也发挥着关键作用。国内外研究报道表明 HLA 表达情况与不孕、流产、胚胎着床及发育、胎盘的形 成、体外受精 - 胚胎移植技术成功与否以及妊娠期高血压疾病的发生与病情演进等病理生理过程都存在相关性。

2. HLA 与胚胎发育

HLA 是参与人类免疫排斥反应主要作用成分, 由于受精卵含有父源性及母源性两套遗传物质, 所以胚胎组对于母体来说属于同种半异体组织。HLA-G 在孕妇体内的高表达可以抑制母体对胚胎组织的免疫排斥反应, 其在母胎耐受过程中起重要作用[1]。母胎界面的滋养细胞能够表达和释放不同亚型的 HLA-G, 其能够与蜕膜组织中的各种免疫细胞(T 细胞、NK 细胞、巨噬细胞和树突状细胞)以及非免疫性细胞(内皮细胞等)所表达的细胞受体结合, 产生抑制或激活作用。同时通过损害蜕膜 NK 细胞毒性作用、抑制 T 和 B 细胞的增殖、诱导活化的 CD8⁺ T 细胞的凋亡来达到控制母体对半异体胚胎组织的免疫反应[2]。因而这也提示我们滋养细胞表达 HLA-G 的不同基因型对母体及半异体胎儿之间的免疫反应起调节作用。Djurisic 等[3]的研究证明孕妇胎盘组织中低表达 CD4 或 CD8 的 T 细胞数量增加; 子宫血中 NK 细胞的 HLA-G 受体表达增加, 其血液中可溶性 HLA-G (sHLA-G)含量明显高于外周血。Bingqing Fu 等研究发现 NK 细胞的特殊亚群可以分泌促生长因子(GPFs), 而且证实 HLA-G 与 ILT2 (即为先天和适应性免疫细胞上表达的抑制性受体)共同作用可以刺激该亚群 NK 细胞的 GPFs 分泌作用, 以维持胎儿正常生长发育需求[4]。我国学者也在其研究中阐述了 HLA-G 在母胎界面的表达以及对母体免疫调节机制的作用[5]。国内外各项研究均证明了 HLA-G 在妊娠及胚胎发育过程中起着不可或缺的作用, 因而从根本上诱导 HLA 基因高表达有利于妊娠早期胚胎着床及生长发育。

3. HLA 与复发性流产

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)的病因极其复杂, 可能为单因素或多因素共同作用的结果, 还有约半数患者无法明确病因[6], 因此为其预防及后续治疗带来极大困扰。

国外研究表明正常孕产妇与复发性流产妇女之间相比, 胚胎相关抗原的反应性存在明显差异。这一点也在 Nina 等[7]的研究中得到证明: 共纳入了 92 例 RSA 患者, 她们均在妊娠 20 周前至少发生过两次连续性流产, 结果表明应该进一步检测复发性流产患者其抗父性抗体的 HLA 特异性, 因为仅非 HLA 抗体才与对妊娠不利的免疫反应存在关联。国内学者也有研究证明病例组(有复发性流产病史组)与对照组(正常妊娠组)相比, 妊娠早期血清中 sHLA-G 水平明显较低[8], 因而可以通过检测其表达水平及早预测 RSA 的发生, 并采取相应的预防干预措施, 较少不良妊娠结局的发生。另有研究表明, 与 RSA 及有过正常生育史女性相比, HLA 抗体缺失率在原发性不孕女性中较高[9]。Yazdani 等[10]也研究表明 HLA-G 基因表达的改变可易导致妊娠失败, 如 RSA。他们发现了与 RSA 相关的 HLA-G 基因启动子中存在特殊的单核苷酸多态性(SNPs): -1573T>C 和-1746C>A, 即在隐形模型下, 启动子-1573 位点(T>C)的 SNP $p = 0.01$, OR = 0.46 (95% CI), 可增加 RSA 的风险; 启动子-1746 位点(C>A)在共显性模型 $p = 0.02$, OR = 3.42 (95% CI), 隐性模型 $p = 0.00$, OR = 3.06 (95% CI), 对数加性模型 $p = 0.01$, OR = 1.67 (95% CI), 通过三种遗传模型的验证也说明可增加 RSA 的风险。同时进行了单倍体分型发现 H1 (ATCCAGGTACGCAA) 和 H2 (CTTCGAGAACGCAG) 也与 RSA 的发生风险存在显著相关, 即 H1 可降低其发生风险($p = 0.3$, Hap 得分-2.02), H2 反之($p = 0.00$, Hap 2.98)。这些结果都说明 HLA-G 启动子 SNPs 可影响妊娠结局。基于以上研究我们发现 HLA 与育龄期女性的不孕或流产存在联系, 也为进一步明确复发性流产的发病机制提供了可靠的理论依据, 也为从基因层面治疗 RSA 提供了目标靶点。

4. HLA 与体外受精 - 胚胎移植技术

近年来随着体外受精 - 胚胎移植技术(IVF-ET)的不断发展, 学者们也做了很多研究以期进一步提高成功率, 减轻患者的生理、心理负担。Ziru Niu 等[11]针对 15 项共纳入 6170 例病例的 meta 分析发现, 在体外受精胚胎的培养基中添加 sHLA-G 有利于提高移植率和受孕率。近年来我国学者也发现进行体外受精 - 胚胎移植技术时, 培养液中 HLA-G 表达水平较高组移植成功率增加, 因而选择高表达 HLA-G 的胚胎(囊胚)进行移植可以有效提高移植成功率, 减少不良结局的产生[12]。这也提示临床医生可以从增加胚胎培养液中 HLA-G 含量着手, 提高 IVF-ET 成功率。

5. HLA 与妊娠期高血压疾病

妊娠期高血压疾病是产科一种常见的妊娠并发症, 但随着疾病进展可能对孕产妇及胎儿造成严重不良结局, 其病因以及发病机制十分复杂, 为遗传、环境、社会心理、免疫因素等多方面共同作用的结果, 但目前仍无法完全阐明, 因而近些年来许多学者聚焦于此, 对其发生发展机制的研究也越来越多。胎盘异常是许多通过胎盘介导的晚期妊娠并发症(包括先兆子痫、胎儿生长受限、胎盘早剥以及死产等)常见的致病机制。Marozio 等[13]的研究发现这些由胎盘介导的妊娠期并发症可能与妊娠早期孕妇血浆中 sHLA-G 的低水平表达有关, 妊娠前 3 个月 sHLA-G 水平低于 43.50 IU/mL 可使相关并发症的发生风险增加两倍。这提示我们 sHLA-G 可能在妊娠早期胎盘形成过程中发挥作用。另有研究显示正常孕妇、轻度子痫前期、重度子痫前期三组之间进行比较, 其血清中 sHLA-I 类分子的表达水平呈逐渐下降趋势; 同时也证明三组孕妇其胎盘组织表达 HLA-E、HLA-F、HLA-G 水平也呈下降趋势[14]。该研究结论说明 HLA 的表达差异影响着妊娠期高血压疾病的发生以及病情进展。

6. 展望

以往也有不少文献揭示了 HLA 的表达与妊娠期肝内胆汁淤积症的发生以及疾病的严重程度存在关联, 这也进一步印证了 HLA 在女性妊娠相关疾病中的重要作用。综上所述, HLA 与围绕女性妊娠期间

的多种疾病都有关联, 它的多态性及不同表达水平对疾病的发生、患病后病情严重程度都有影响。这也为我们今后关于女性妊娠相关疾病的研究找到一个新的突破点, 为进一步明确相关疾病病因及发病机制, 甚至后续进行基因治疗提供理论指导, 从而使有生育要求的育龄期女性能够更顺利地度过整个妊娠过程。

参考文献

- [1] 崔桂玉, 白剑, 苗兰英, 林大勇, 刘鸿, 李亚丽, 刘喜成. HLA-G 阳性的胎盘间充质干细胞体外诱导 Treg 的实验研究[J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(5): 396-400.
- [2] Morandi, F., Rizzo, R., Fainardi, E., Rouas-Freiss, N. and Pistoia, V. (2016) Recent Advances in Our Understanding of HLA-G Biology: Lessons from a Wide Spectrum of Human Diseases. *Journal of Immunology Research*, **2016**, Article ID: 4326495. <https://doi.org/10.1155/2016/4326495>
- [3] Djuricic, S., Skibsted, L. and Hviid, T. (2015) A Phenotypic Analysis of Regulatory T Cells and Uterine NK Cells from First Trimester Pregnancies and Associations with HLA-G. *American Journal of Reproductive Immunology (New York, NY: 1989)*, **74**, 427-444. <https://doi.org/10.1111/aji.12421>
- [4] Fu, B., Zhou, Y., Ni, X., Tong, X., Xu, X., Dong, Z., Sun, R., Tian, Z. and Wei, H. (2017) Natural Killer Cells Promote Fetal Development through the Secretion of Growth-Promoting Factors. *Immunity*, **47**, 1100-1113.E6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.11.018>
- [5] 乔宠, 王婷婷. 母胎免疫调节机制的研究进展[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(8): 24-31.
- [6] 苏亚芳. 复发性流产的病因分析及治疗新进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(58): 43-44.
- [7] Rogenhofer, N., Toth, B., Kiessig, S., Hellstern, P., Taborski, U., Scholz, S. and Thaler, C.J. (2008) Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) as Screening Method for Anti-Paternal Allo-Antibodies in Patients with Recurrent Pregnancy Loss (RPL). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **136**, 155-159. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.03.002>
- [8] 李婷, 朱爱珍, 王雪松, 李晓霞, 康亚妮. 血清 ACA、sHLA-G 等在预测习惯性流产中的应用价值[J]. 中华保健医学杂志, 2017, 19(1): 40-42.
- [9] 姚辰希. HLA 抗体与妊娠的相关研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2018.
- [10] Yazdani, N., Khaniani, M.S., Bastami, M., Ghasemnejad, T., Afkhami, F. and Derakhshan, S.M. (2018) HLA-G Regulatory Variants and Haplotypes with Susceptibility to Recurrent Pregnancy Loss. *International Journal of Immunogenetics*, **45**, 181-189. <https://doi.org/10.1111/iji.12364>
- [11] Niu, Z., Wang, L., Pang, R., Guo, Y., Yeung, W. and Yao, Y. (2017) A Meta-Analysis of the Impact of Human Leukocyte Antigen-G on the Outcomes of IVF/ICSI. *Reproductive Biomedicine Online*, **34**, 611-618. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.002>
- [12] 罗平, 沈开元, 卢娜, 罗江霞, 黄芬, 刘刚毅. 体外受精-胚胎移植(IVF-ET)胚胎培养液中 HLA-G 检测在预测胚胎发育潜能和临床结局中的应用价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(6): 163-166+186.
- [13] Marozio, L., Garofalo, A., Berchialla, P., Tavella, A., Salton, L., Cavallo, F. and Benedetto, C. (2017) Low Expression of Soluble Human Leukocyte Antigen G in Early Gestation and Subsequent Placenta-Mediated Complications of Pregnancy. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **43**, 1391-1396. <https://doi.org/10.1111/jog.13377>
- [14] 周静, 欧荣英, 周美茜, 林峰. 妊娠期高血压胎盘组织 HLA-I 类分子的表达意义及其与妊娠结局的关系[J]. 中华全科医学, 2018, 16(10): 5.