

炎症细胞因子与宫颈重塑早产相关性的研究进展

郭建华¹, 乌日古木拉^{2*}, 姜雯³

¹内蒙古医科大学研究生院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古妇幼保健院妇科, 内蒙古 呼和浩特

³内蒙古妇幼保健院生殖医学科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年9月25日; 录用日期: 2023年10月19日; 发布日期: 2023年10月25日

摘要

宫颈作为子宫和阴道之间的动态保护屏障。宫颈的组织结构动态变化和由此产生的解剖学变化称为宫颈重塑。然而目前导致宫颈过早重塑而发生早产的发生机制仍不十分明确。近期研究认为, 在宫颈重塑炎症机制中细胞因子(CK)不仅可以在免疫系统中构成网络互相联系, 还可以调节内分泌系统导致宫颈结构及功能的变化, 促进自发性早产的发生发展。本文通过回顾宫颈及孕期宫颈重塑的相关研究, 对宫颈结构、功能和孕期宫颈重塑的组织结构变化进行系统阐述, 总结细胞因子在足月或早产宫颈重塑机制中的研究进展。

关键词

宫颈重塑, 炎症, 细胞因子, 宫颈结构, 发病机制

Research Progress on the Association between Inflammatory Cytokines and Cervical Remodeling Leads to Premature Birth

Jianhua Guo¹, Gumula Wuri^{2*}, Wen Jiang³

¹Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Gynecology, Inner Mongolia Autonomous Region Maternal and Child Health Care Hospital, Hohhot Inner Mongolia

³Department of Reproductive Medicine, Inner Mongolia Autonomous Region Maternal and Child Health Care Hospital, Hohhot Inner Mongolia

*通讯作者。

Abstract

The cervix acts as a dynamic protective barrier between the uterus and the vagina. The dynamic changes in the tissue structure of the cervix and the resulting anatomical changes are called cervical remodeling. However, the mechanisms that lead to premature cervical remodeling and preterm birth are still unclear. Recent studies suggest that cytokines (CK) in the mechanism of cervical remodeling inflammation can not only form a network in the immune system, but also regulate the endocrine system, leading to changes in cervical structure and function, and promote the occurrence and development of spontaneous preterm labor. By reviewing the relevant studies on cervical remodeling and cervical remodeling during pregnancy, this paper systematically elaborated the changes of cervical structure, function and tissue structure of cervical remodeling during pregnancy, and summarized the research progress of cytokines in the mechanism of cervical remodeling during term or preterm delivery.

Keywords

Cervical Remodeling, Inflammation, Cytokines, The Structure of Cervix, Pathogenesis

Copyright © 2023 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. 引言

早产是全世界新生儿发病和死亡的主要原因之一，全世界早产的发病率超过 10% [1]，所以早产是全世界家庭及妇产科医生所面临的难题。宫颈重塑是早产的重要原因，研究因宫颈重塑而发生早产的发病机制显得尤为重要。因为参与调节炎症反应的细胞因子(cytokines, CK)和酶也同样参与调节宫颈重塑过程，所以有学者认为[2]，宫颈重塑类似于一种炎症过程，如 Dubicke 等人使用实时 RT-PCR 分析 mRNA 并使用免疫组化和 ELISA 分析蛋白质表达或分泌发现在足月和早产期间宫颈重塑可能与宫颈中炎症 CK 和抗炎 CK 的失调有关[3]。因而探究 CK 在宫颈重塑机制中的作用，对于宫颈重塑炎症发病机制的研究至关重要。本文通过回顾宫颈及孕期宫颈重塑的相关研究，从宫颈的结构与生物性能出发，阐述 CK 在宫颈重塑机制中的作用，从而为宫颈过早重塑导致自发性早产的预测提供新的思路。

2. 宫颈结构与生物性能

宫颈是指宫颈解剖学内口以下的那部分子宫，正常的宫颈解剖结构对其功能有重要影响。当宫颈过早软化、缩短和扩张，即发生宫颈过早重塑，通常会导致早产。因此，宫颈长度及内口扩张程度的监测对于早产的预测相当重要。有研究表明，孕中期在无宫缩的情况下，当 B 超测量宫颈长度 < 2.5 cm 或宫颈内口宽度 > 0.6 cm 时，导致宫颈过早重塑而发生早产的可能性会增大[4]。也有研究认为，宫颈内口过早衰竭或松弛形成“漏斗”可能会引起宫颈过早重塑从而早产[5]。Moghaddam 等[6]使用二次谐波发生显微镜对宫颈胶原组织在孕期变化进行 3D 成像，证明宫颈内口扩张形成“漏斗”可能最先由宫颈胶原组织变化造成。这个研究说明宫颈组织的微观变化可能会导致宫颈解剖结构的变化，所以了解宫颈重塑过程中的组织结构变化对自发性早产的预测很有意义。

宫颈的组织结构对其生物性能的发挥至关重要[7]。1940年 Danforth 等[8]的研究发现,宫颈主要由约85%~90%均匀的水合胶原结构(胶原蛋白和糖胺聚糖等)和约10%~15%少量细胞(主要常驻细胞类型为成纤维细胞和平滑肌细胞)构成。宫颈的组织结构涉及到工程力学、生物力学和临床医学等多学科知识。在生物力学方面,许多研究表明胶原纤维和糖胺聚糖的水合胶原结构决定宫颈软硬程度[9]。首先,胶原蛋白网络提供了组织的张力刚度,而且 Uldbjerg 等[10]使用 picrosirius 红色染色剂发现非孕期宫颈的胶原纤维主要是 I 型,而 III 型比较少。其中 I 型胶原蛋白是成熟肌腱和韧带中的主要胶原蛋白,赋予了宫颈承重的机械性能[11]。所以宫颈的主要功能为承重,对宫颈胶原蛋白不同类型的比例进行监测,可能对宫颈过早重塑的预测有一定意义。其次,非孕期糖胺聚糖含量较少可以为组织提供压缩刚度[12],因为糖胺聚糖具有高密度固定负电荷,宫颈重塑过程中糖胺聚糖增加可以使宫颈组织形成高渗透压,以此增加宫颈胶原蛋白的水合作用导致宫颈的顺应性增加。所以对宫颈糖胺聚糖及水含量进行监测,可能对宫颈过早重塑的预测有一定意义。而对于宫颈中的细胞成分,先前研究者们认为,宫颈的细胞成分较少,不会影响其功能[13]。之后的研究却发现,虽然宫颈中的细胞成分较少,但是如平滑肌细胞等的细胞成分对于宫颈结构及功能的影响同样很重要。Chatterjee 等[14]通过弥散 MRI 图像检测到妊娠期宫颈内膜的平滑肌细胞和胶原纤维含量比宫颈外膜高,他们发现这样的差异使得宫颈内膜的组织结构更加紧凑,从而保证宫颈的关闭状态。而且,与之前认为的宫颈细胞含量少的观点不同,Vink 等[15]通过对宫颈组织进行免疫组化的研究发现,宫颈内口含有 50%~60%的宫颈平滑肌细胞,且在宫颈外周呈圆周分布,他们认为宫颈内口中的平滑肌细胞具有类似于括约肌的功能。而宫颈外口含有约 10%的宫颈平滑肌细胞,在组织中呈分散分布。这种平滑肌细胞不同的分布方式和含量保证了宫颈内口比宫颈外口能够在怀孕期间承受更大的负荷。同时这种组织结构表明宫颈不是一种被动的、均匀的胶原结构,基质中的平滑肌细胞可能在宫颈维持妊娠功能中也发挥着积极作用。由此看来,宫颈的组织结构对宫颈功能的发挥具有极其重要的影响。因此,本文将以宫颈重塑过程中宫颈的组织结构变化为基础,进行阐述 CK 在宫颈重塑中的重要作用。

3. 宫颈组织结构在宫颈重塑过程中的改变

宫颈重塑是一个动态过程[16],即宫颈从封闭的刚性结构转变为在分娩时充分开放的顺应性结构再到产后恢复孕前结构的过程。因此宫颈重塑可分为产前宫颈进行性改变和产后修复两个过程。因为宫颈过早重塑导致的早产主要涉及产前宫颈进行性改变过程,所以本文所关注的宫颈重塑主要是产前宫颈重塑部分。Myers 等[17]通过生化测定发现,随着妊娠进展,组织中蛋白水解酶增加会导致交联的胶原蛋白重新排列和降解,同时伴随着糖胺聚糖含量增加从而导致胶原蛋白水合增加,由此使胶原蛋白失去了紧密排列的结构,变得更加松散,实现了宫颈组织结构从刚性到顺应性的转变。然而,其中宫颈组织中总胶原蛋白浓度的降低是宫颈过早重塑从而发生早产的重要组织变化,如 Lee 等[18]通过成像穆勒旋光法证明,进行胶原蛋白评分可以评估早产发生的风险。所以对宫颈组织中总胶原蛋白浓度进行监测,可能对宫颈过早重塑的预测有一定意义。宫颈重塑过程的宫颈组织及解剖结构变化主要由免疫和内分泌等多系统介导调节,CK 作为免疫和内分泌系统之间的枢纽,在宫颈重塑中起着至关重要的作用,下文主要阐述 CK 在宫颈重塑早产中的重要作用,从而将宫颈重塑炎症级联反应和降解胶原蛋白的相关酶增加过程联系起来,更加系统地阐述宫颈重塑的炎症机制。

4. 与宫颈重塑相关的细胞因子

CK 是低分子可溶性蛋白质,主要负责调节细胞之间的相互作用。此外,它们还能够通过自分泌、旁分泌或内分泌途径对效应组织起作用。CK 根据不同分类方式可分为许多类别,按其生物活性可分为白细胞介素(interleukin, IL)、干扰素(interferon, IFN)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、集落刺激因

子(colony-stimulating factor, CSF)、趋化因子等。根据 CK 的作用又可以分为炎性因子和抗炎因子两类,其中 IL-1、IL-6、IL-8、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、TNF- α 是目前研究较多的与宫颈重塑有关的炎性因子。而 IL-4 和 IL-10 作为抗炎因子,是近年的研究热点。这些 CK 不同的分类,特别是炎性 CK 和抗炎 CK 家族,可以为了解 CK 在宫颈重塑中的作用提供更加广阔的视角。

CK 的释放是一种信号级联反应,而 CK 的释放首先需要其模式识别受体(Pattern-recognition receptors, PRRs)的激活。PRR 是先天免疫系统的重要组成部分,也是抵御病原体入侵的第一道防线。PRR 一般主要识别两种模式的配体:微生物来源的病原体相关分子模式(Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)配体和宿主来源的损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)配体[19]。配体与 PRR 结合引起信号级联反应,导致 CK 的表达增加[20]。而早产或足月的宫颈成熟过程可以比作是以 CK 为重要介质的炎症过程,所以了解该信号级联反应从受体激活到 CK 的激增,对于了解宫颈重塑的炎症机制相当重要。

4.1. Toll 样受体所引起的级联反应

Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)是 PRR 的重要亚群之一,其中 TLR4 已被确定为宫颈重塑炎症机制的关键调节因子,研究表明 TLR4 过早被激活可引起早产[21]。TLR4 可以结合 DAMPs 配体,如脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、 β -防御素 2 和纤维蛋白原等配体[22] [23]。一方面,活化的 TLR4 介导炎性白细胞的募集,包括中性粒细胞,巨噬细胞和 T 细胞等,另一方面,活化的 TLR4 是炎性转录因子核因子- κ B (nuclear factor kappa, NF- κ B)的有效激活剂,导致 NF- κ B 磷酸化从而易位到细胞核参与炎性 CK 基因的转录[24]。近期研究发现,新型 TLR4 信号小分子抑制剂,可以减少早产的发生[25],这一发现可能为预防早产提供新的途径。TLR 是宫颈重塑炎症级联反应的重要组成部分,活化的 TLR 能够激活 NF- κ B,诱导炎症细胞和介质等相关基因的上调。

4.2. NF- κ B 所引起的基因转录

NF- κ B 是调控 CK 表达的上游因子,是炎性 CK 基因高度转录的一组转录活化因子,也是多种信号转导途径的汇聚点和宫颈重塑过程中炎症级联反应的关键介质。但是它的激活需要先激活 I κ B 激酶复合物(IKK 复合物) [26],这种激酶复合物由两个催化亚基(IKK α 和 IKK β)组成,每个亚基含有 Nemo 结合域(NEMO binding domain, NBD)是 NF- κ B 必需调节剂支架蛋白结合位点的基础,所以 IKK 复合物是调节 NF- κ B 激活的关键。研究发现[27], IKK 复合物的抑制剂 IKK 抑制肽(Pen-NBD)可以减少 IL1 β 基因的转录,使 IL1 β 诱导的炎症蛋白环氧化酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2)表达下降,从而预防早产的发生。但是一旦激活的 NF- κ B 易位到细胞核,就会与调节炎症基因表达的靶基因启动子结合,并激活相关基因转录[28],从而增加与宫颈重塑相关的炎症介质表达。综上所述, NF- κ B 在宫颈重塑炎症级联反应中起到主要的调节作用,所以在预防早产方面对 NF- κ B 进行研究很有必要。

4.3. 细胞因子促进宫颈重塑的相关机制

CK 浓度的变化在宫颈重塑过程中起到重要作用。有研究表明,随着宫颈重塑过程的进展,炎性 CK,如 IL-1、IL-6、IL-8、TNF 和 G-CSF 浓度显著增加,抗炎 CK,如 IL-4 和 IL-10 浓度降低[29]。炎性 CK 浓度增加能够诱导内分泌激素和酶的表达增加,如前列腺素(prostaglandins, PGs)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)可以协同降解 ECM 促进宫颈重塑,内分泌系统反过来也可以调节 CK,如促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)可以通过激活炎症级联反应促进炎性 CK 的产生[30],由此可知 CRH 水平升高可能会促进早产的发生。所以 Herrera 等[31]通过放射免疫测定术测量母

体血浆 CRH 水平, 发现监测血浆 CRH 水平可能有助于早产的预测。除此之外, CK 之间也可以互相调节, 如 IL-10 是研究最广泛的宫颈重塑相关的抗炎 CK, 它可以减少炎性 CK, 如 IL-8, IL-6, TNF- α , IL-1 β 等的产生[32] [33], 所以 CK 作为“双刃剑”在炎症级联反应中彼此促进和限制, 同时调节相关激素及酶的产生, 促进宫颈重塑过程的进展。

众所周知, PGs 被认为是宫颈重塑的关键激素。PGs 类似物(例如米索前列醇和地诺前列酮)一直被临床医生作为引产前促进宫颈成熟的常用药[34]。因为 PGs 的产生受到 CK 的影响, 所以通过了解 CK 与 PGs 之间的相互作用, 可以进一步了解 CK 在免疫与内分泌系统中的枢纽作用。如 IL-1 是一种必不可少的宫颈成熟调节剂, IL-1 通过增加合成 PGs 的限速酶 COX-2 的表达, 却减少降解 PGs 的主要酶前列腺素脱氢酶(prostaglandin dehydrogenase, PGDH)的表达, 由此来提高 PGs 的浓度。而 COX-2 不光是 PGs 合成的限速酶, 同时还参与调节体内宫颈重塑过程中的 MMP 表达[35]。与此同时, MMP 的分泌也受到 CK 的调节。MMP 作为降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中胶原蛋白的主要酶之一, CK 增加不光可以使中性粒细胞和巨噬细胞分泌的 MMP 增加, 还能作用于宫颈成纤维细胞和平滑肌细胞通过自分泌和旁分泌的方式促使宫颈成纤维细胞分泌的 MMP 增加。虽然 CK 可以增加某些 MMP 的表达, 但是 MMP 的抑制剂基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)的表达却不受 CK 的影响。由此可见, CK 主要通过显著改变 MMP 和 TIMP 的比例, 从而促进了宫颈重塑的进展。除此之外, IL-1 还可以间接增加血管白细胞的通透性[36], 使促炎白细胞更容易穿过血管在 ECM 中聚集, 从而使白细胞聚集并增强炎症级联反应, 促进宫颈重塑的进展。由此可见, CK 可以增加 PGs 和 MMP 等酶及炎症介质的表达协同促进宫颈重塑的进展。

总之, 宫颈在妊娠中起到保持关闭维持胎儿在宫内发育和及时成熟使胎儿顺利娩出等功能, 这两种功能看似是相反的, 其实是宫颈组织特性从刚性到顺应性的转变过程。在此过程中, 宫颈组织结构动态变化从而使解剖结构变化, 最终使宫颈生物性能改变, 所以我们应着重关注宫颈组织微观结构变化对宫颈性能改变的影响, 这样不仅能更好地理解早产或足月宫颈重塑的炎症级联反应, 更重要的是可以理解 CK 在炎症级联反应中的重要作用。CK 在宫颈重塑早产发生机制中起到枢纽作用, 可以将免疫和内分泌系统联系起来, 这值得我们广泛关注。近年来, 国内外阐述细胞因子与早产的相关性和早产与宫颈重塑的相关性两个方面的综述较多, 而阐述细胞因子与宫颈重塑早产相关性的综述较少, 从这个方面阐述可以将上述两个方面的研究联系在一起, 构建出一个完整的框架, 更好地理解早产相关的细胞因子炎症级联反应对宫颈过早重塑的影响。但是本文只讲述了近年来备受关注的细胞因子相关炎症级联反应的一部分, 还有很多其他途径和炎症因子未提及, 随着研究的深入, 我们会逐步完善、全面地了解宫颈重塑早产的发生机制, 从而为预防早产提供有力的科学指导。同时应进一步研究探索最佳的预测早产的生物标志物, 为母儿健康提供最大程度的保障。

参考文献

- [1] Khandre, V., Potdar, J. and Keerti, A. (2022) Preterm Birth: An Overview. *Cureus*, **14**, e33006. <https://doi.org/10.7759/cureus.33006>
- [2] Yellon, S.M. (2020) Immunobiology of Cervix Ripening. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 3156. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03156>
- [3] Dubicke, A., Fransson, E., Centini, G., Andersson, E., Byström, B., Malmström, A., Petraglia, F., Sverremark-Ekström, E. and Ekman-Ordeberg, G. (2010) Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in Human Preterm and Term Cervical Ripening. *Journal of Reproductive Immunology*, **84**, 176-185. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2009.12.004>
- [4] Brown, R., Gagnon, R. and Delisle, M.F. (2019) No. 373-Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, **41**, 233-247. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.08.009>
- [5] Nooshin, E., Mahdiss, M., Maryam, R., Amineh, S.N. and Somayyeh, N.T. (2020) Prediction of Preterm Delivery by Ultrasound Measurement of Cervical Length and Funneling Changes of the Cervix in Pregnant Women with Preterm

- Labor at 28-34 Weeks of Gestation. *Journal of Medicine and Life*, **13**, 536-542. <https://doi.org/10.25122/jml-2020-0069>
- [6] Moghaddam, A.O., Lin, Z., Sivaguru, M., Phillips, H., McFarlin, B.L., Toussaint, K.C. and Johnson, A.J.W. (2022) Heterogeneous Microstructural Changes of the Cervix Influence Cervical Funneling. *Acta Biomaterialia*, **140**, 434-445. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.12.025>
- [7] Jayyosi, C., Lee, N., Willcockson, A., Nallasamy, S., Mahendroo, M. and Myers, K. (2018) The Mechanical Response of the Mouse Cervix to Tensile Cyclic Loading in Term and Preterm Pregnancy. *Acta Biomaterialia*, **78**, 308-319. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.07.017>
- [8] Danforth, D.N. (1947) The Fibrous Nature of the Human Cervix, and Its Relation to the Isthmic Segment in Gravid and Nongravid Uteri. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **53**, 541-560. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(47\)90273-1](https://doi.org/10.1016/0002-9378(47)90273-1)
- [9] Colon-Caraballo, M., Lee, N., Nallasamy, S., Myers, K., Hudson, D., Iozzo, R.V. and Mahendroo, M. (2022) Novel Regulatory Roles of Small Leucine-Rich Proteoglycans in Remodeling of the Uterine Cervix in Pregnancy. *Matrix Biology*, **105**, 53-71. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2021.11.004>
- [10] Ulbjerg, N., Ekman, G., Malmström, A., Olsson, K. and Ulmsten, U. (1983) Ripening of the Human Uterine Cervix Related to Changes in Collagen, Glycosaminoglycans, and Collagenolytic Activity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **147**, 662-666. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(83\)90446-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(83)90446-5)
- [11] Svensson, R.B., Eriksen, C.S., Tran, P.H.T., Kjaer, M. and Magnusson, S.P. (2021) Mechanical Properties of Human Patellar Tendon Collagen Fibrils. An Exploratory Study of Aging and Sex. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **124**, Article ID: 104864. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2021.104864>
- [12] Reh binder, J., Vizet, J., Park, J., Ossikovski, R., Vanel, J.C., Nazac, A. and Pierangelo, A. (2022) Depolarization Imaging for Fast and Non-Invasive Monitoring of Cervical Microstructure Remodeling *in Vivo* during Pregnancy. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 12321. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15852-w>
- [13] Petersen, L.K., Oxlund, H., Ulbjerg, N. and Forman, A. (1991) *In vitro* Analysis of Muscular Contractile Ability and Passive Biomechanical Properties of Uterine Cervical Samples from Nonpregnant Women. *Obstetrics & Gynecology*, **77**, 772-776.
- [14] Chatterjee, A., Saghian, R., Dorogin, A., Cahill, L.S., Sled, J.G., Lye, S. and Shynlova, O. (2021) Combination of Histochemical Analyses and Micro-MRI Reveals Regional Changes of the Murine Cervix in Preparation for Labor. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 4903. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84036-9>
- [15] Vink, J.Y., Qin, S., Brock, C.O., Zork, N.M., Felto vich, H.M., Chen, X., Urie, P., Myers, K.M., Hall, T.J., Wapner, R., Kitajewski, J.K., Shawber, C.J. and Gallos, G. (2016) A New Paradigm for the Role of Smooth Muscle Cells in the Human Cervix. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **215**, 478.E1-478.E11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.053>
- [16] Badir, S., Mazza, E., Zimmermann, R. and Bajka, M. (2013) Cervical Softening Occurs Early in Pregnancy: Characterization of Cervical Stiffness in 100 Healthy Women Using the Aspiration Technique. *Prenatal Diagnosis*, **33**, 737-741. <https://doi.org/10.1002/pd.4116>
- [17] Myers, K.M., Paskaleva, A.P., House, M. and Socrate, S. (2008) Mechanical and Biochemical Properties of Human Cervical Tissue. *Acta Biomaterialia*, **4**, 104-116. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2007.04.009>
- [18] Jayyosi, C., Lee, N., Willcockson, A., Nallasamy, S., Mahendroo, M. and Myers, K. (2018) The Mechanical Response of the Mouse Cervix to Tensile Cyclic Loading in Term and Preterm Pregnancy. *Acta Biomaterialia*, **78**, 308-319. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.07.017>
- [19] Li, P. and Chang, M. (2021) Roles of PRR-Mediated Signaling Pathways in the Regulation of Oxidative Stress and Inflammatory Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 7688. <https://doi.org/10.3390/ijms22147688>
- [20] Afkham, A., Eghbal-Fard, S., Heydarlou, H., Azizi, R., Aghebati-Maleki, L. and Yousefi, M. (2019) Toll-Like Receptors Signaling Network in Pre-Eclampsia: An Updated Review. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 2229-2240. <https://doi.org/10.1002/jcp.27189>
- [21] Wahid, H.H., Dorian, C.L., Chin, P.Y., Hutchinson, M.R., Rice, K.C., Olson, D.M., Moldenhauer, L.M. and Robertson, S.A. (2015) Toll-Like Receptor 4 Is an Essential Upstream Regulator of On-Time Parturition and Perinatal Viability in Mice. *Endocrinology*, **156**, 3828-3841. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1089>
- [22] Lim, K.H. and Staudt, L.M. (2013) Toll-Like Receptor Signaling. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **5**, a011247. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011247>
- [23] Ohto, U. (2017) Conservation and Divergence of Ligand Recognition and Signal Transduction Mechanisms in Toll-Like Receptors. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **65**, 697-705. <https://doi.org/10.1248/cpb.c17-00323>
- [24] Lappas, M. and Rice, G.E. (2007) The Role and Regulation of the Nuclear Factor κ B Signalling Pathway in Human

- Labour. *Placenta*, **28**, 543-556. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2006.05.011>
- [25] Fimalt, P., Shah, V.K. and Chattopadhyay, S. (2020) Insight Into TLR4-Mediated Immunomodulation in Normal Pregnancy and Related Disorders. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 807. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00807>
- [26] Perkins, N.D. (2007) Integrating Cell-Signalling Pathways with NF- κ B and IKK Function. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **8**, 49-62. <https://doi.org/10.1038/nrm2083>
- [27] Gurney, L.R.I., Taggart, J., Tong, W.C., Jones, A.T., Robson, S.C. and Taggart, M.J. (2018) Inhibition of Inflammatory Changes in Human Myometrial Cells by Cell Penetrating Peptide and Small Molecule Inhibitors of NF κ B. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 2966. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02966>
- [28] Orange, J.S. and May, M.J. (2008) Cell Penetrating Peptide Inhibitors of Nuclear Factor- κ B. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **65**, 3564-3591. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8222-z>
- [29] Moore, T.A. and Case, A.J. (2022) Cytokine Levels throughout the Perinatal Period. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **35**, 5513-5519. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1887121>
- [30] Wang, W., Nan, X., Ji, P. and Dow, K.E. (2007) Corticotropin Releasing Hormone Modulates Endotoxin-Induced Inflammatory Cytokine Expression in Human Trophoblast Cells. *Placenta*, **28**, 1032-1038. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2007.04.007>
- [31] Herrera, C.L., Bowman, M.E., McIntire, D.D., Nelson, D.B. and Smith, R. (2021) Revisiting the Placental Clock: Early Corticotrophin-Releasing Hormone Rise in Recurrent Preterm Birth. *PLOS ONE*, **16**, e0257422. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257422>
- [32] Sato, T.A., Keelan, J.A. and Mitchell, M.D. (2003) Critical Paracrine Interactions between TNF- α and IL-10 Regulate Lipopolysaccharide-Stimulated Human Chorionic Cytokine and Prostaglandin E2 Production. *The Journal of Immunology*, **170**, 158-166. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.1.158>
- [33] Van Ly, D., Burgess, J.K., Brock, T.G., Lee, T.H., Black, J.L. and Oliver, B.G. (2012) Prostaglandins But Not Leukotrienes Alter Extracellular Matrix Protein Deposition and Cytokine Release in Primary Human Airway Smooth Muscle Cells and Fibroblasts. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **303**, L239-L250. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00097.2012>
- [34] Kerr, R.S., Kumar, N., Williams, M.J., Cuthbert, A., Aflaifel, N., Haas, D.M. and Weeks, A.D. (2021) Low-Dose Oral Misoprostol for Induction of Labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **6**, CD014484. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014484>
- [35] Lee, T.H., Liu, P.S., Tsai, M.M., Chen, J.L., Wang, S.J. and Hsieh, H.L. (2020) The COX-2-Derived PGE Autocrine Contributes to Bradykinin-Induced Matrix Metalloproteinase-9 Expression and Astrocytic Migration via STAT3 Signaling. *Cell Communication and Signaling*, **18**, Article No. 185. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00680-0>
- [36] Peltier, M.R. (2003) Immunology of Term and Preterm Labor. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **1**, Article No. 122. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-1-122>