

DOI: 10.12280/gjfcx.20230709

· 综 述 ·

胎盘源性外泌体在妊娠期免疫调节中的作用

张永清, 陈丹青[△]

【摘 要】 胎盘在维持母胎界面的免疫耐受中发挥着关键作用。近年研究表明,胎盘合体滋养细胞可以不断向母体血循环中释放胎盘源性外泌体(placenta-derived exosomes, Pd-Exos),这些 Pd-Exos 及其内容物除了参与胚胎发育、着床等妊娠过程,还参与了妊娠期间的免疫调节,如抑制自然杀伤细胞毒性、抑制 T 细胞的活化及促进巨噬细胞的分化和极化等。对这些机制的精细调节是成功完成妊娠和获得母婴健康结局的关键。任何免疫耐受的破坏都会导致不良妊娠结局,如子痫前期、妊娠期糖尿病和早产等。综述 Pd-Exos 在正常生理妊娠期间的免疫调节作用及在免疫失衡后的妊娠相关并发症中的作用。

【关键词】 胎盘源性外泌体;合体滋养细胞;免疫耐受;妊娠并发症;妊娠结局

The Role of Placenta-Derived Exosomes in Immune Regulation during Pregnancy ZHANG Yong-qing, CHEN Dan-qing. Department of Obstetrics, Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China
Corresponding author: CHEN Dan-qing, E-mail: chendq@zju.edu.cn

【Abstract】 The placenta plays a critical role in maintaining immune tolerance at the maternal-fetal interface. Recent research has shown that syncytiotrophoblast cells of the placenta continuously release placenta-derived exosomes (Pd-Exos) into the maternal bloodstream. These Pd-Exos and their contents not only participate in pregnancy processes such as embryogenesis and implantation, but also contribute to immune regulation during pregnancy. They inhibit natural killer cell cytotoxicity, suppress T-cell activation, and promote the differentiation and polarization of macrophages during pregnancy. Precise regulation of the mechanisms is crucial for successful pregnancy and achieving favorable maternal and fetal health outcomes. Disruption of immune tolerance can lead to adverse pregnancy outcomes such as preeclampsia, gestational diabetes mellitus, and preterm birth. In this review, we summarized the immunomodulatory functions of Pd-Exos during normal physiological pregnancy and their involvement in pregnancy-related complications due to maternal-fetal immune dysregulation.

【Keywords】 Placenta-derived exosomes; Syncytiotrophoblast; Immune tolerance; Pregnancy complications; Pregnancy outcome

(J Int Obstet Gynecol, 2024, 51:15-20)

妊娠是一种独特的免疫调节情况,其中的母体免疫系统既要实现半同种异体胎儿的免疫耐受,又要保持对抗外部病原体的免疫激活^[1]。胎盘作为母胎界面的一个重要免疫器官,其分泌的多种激素和信号因子被证实参与了妊娠期间的免疫调节^[2]。近年研究表明,胎盘来源的细胞外囊泡(placenta-derived extracellular vesicles, Pd-EVs)通过广泛参与抗原呈递、信号转导和免疫反应等过程,参与了妊娠期间的免疫耐受^[1-3]。其中,胎盘源性外泌体(placenta-derived exosomes, Pd-Exos)是目前研究最多的 Pd-EVs。在妊娠 6 周即可在母血中检测到 Pd-Exos,其水平随着孕周的增加而增加。除了参与胚胎发育、着床、

蜕膜化和胎盘形成以外,它们还可以与母胎界面的免疫细胞相互作用,维持了母胎界面免疫耐受^[1,4-6]。一旦这种免疫耐受被打破,就会发生妊娠相关疾病,如子痫前期^[7]、妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)^[8]、早产^[9]、胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)及复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)^[11]。在妊娠并发症中, Pd-Exos 分子信号发生了变化^[3-4,7-9],因此可以作为健康和疾病状态的生物标志物,并具有巨大的潜在治疗用途。因此,现就 Pd-Exos 的产生及其在正常生理妊娠期间的免疫调节作用及在免疫失衡后的妊娠并发症中的作用进行综述。

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2700700)

作者单位:310006,浙江大学医学院附属妇产科医院产科

通信作者:陈丹青, E-mail: chendq@zju.edu.cn

[△]审校者

1 Pd-Exos 的产生

细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)是另一种细胞间通信的方式,其是一种脂质结合的囊泡,直

径 30 nm~2 μ m, 从各种细胞中释放出来^[3]。EVs 携带多种分子物质, 如蛋白质、微小 RNAs(miRNAs)、mRNA、脂质和代谢物, 这赋予了 EVs 作为细胞间通信的自然载体能力^[3]。胎盘合体滋养细胞(syncytiotrophoblast, STB) 是母体血液中胎盘来源 EVs 的主要来源^[4]。胎盘来源的 EVs 根据其大小可分为 4 类^[4]: 外泌体(Pd-Exos, 直径 30~100 nm)、微囊泡(microvesicles, MVs, 直径 100 nm~1 μ m)、合胞体核聚集物(syncytial nuclear aggregates, SNAs, 直径 20~500 μ m) 和凋亡小体(apoptotic bodies, 直径 1~4 μ m)。

Pd-Exos 是目前研究最多的 EVs, 其由质膜通过多囊泡系统向内出芽产生^[9]。Pd-Exos 可与多种靶细胞相互作用, 包括内皮细胞、T 细胞、单核细胞、自然杀伤(natural killer, NK) 细胞和巨噬细胞。通过靶向特定的受体细胞, 促进受体细胞内化, 将外泌体内容物注入受体细胞中, 发挥广泛的免疫调节作用^[10-11]。孕妇机体在不同状态下产生的 Pd-Exos 具有不同的数量及内容物, 因此, Pd-Exos 可以作为孕妇机体健康和疾病状态的生物标志物, 具有巨大的潜在治疗应用前景。

2 Pd-Exos 在母体免疫耐受调节中的作用

鉴于外泌体与其他 EVs 不同, 是通过内吞途径生成的, 因此认为外泌体内包含的生物分子在细胞间的交流中具有特定的功能^[4]。近年来, Pd-Exos 和 miRNA 在母胎界面发挥免疫调节作用的机制逐渐得到阐明^[5-6, 12]。STB 不断释放 Pd-Exos, 在胎儿-胎盘单位周围形成外泌体浓度梯度, 保护胎儿免受母体免疫攻击^[2]。它们携带信号分子和配体, 其中包含不同的免疫抑制蛋白功能, 会干扰母体免疫机制^[2]。胎盘分泌大量的 Pd-Exos 还可进入母体循环, 与循环中的免疫细胞相互作用, 发挥免疫调节作用^[5, 12]。正常情况下, 母胎界面的 NK 细胞、巨噬细胞和 T 细胞共同作用, 维持了母胎界面微环境炎症和免疫平衡^[1-2, 11]。

2.1 正常生理状态下 Pd-Exos 与母胎界面炎症细胞的相互作用

2.1.1 Pd-Exos 抑制 NK 细胞毒性 胎盘绒毛直接暴露在母体血液中, 可能遭受母体的细胞毒性攻击, 破坏 STB 层, 从而干扰胎盘功能。STB 缺乏典型的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I 类和 II 类分子, 因此可以免受 T 细胞介导的杀伤, 但 MHC 表达的缺乏却可以激活母体 NK 细胞^[2]。NK 细胞的毒性主要通过激活其质膜上的受体—即 NK 细胞活化受体(natural killer group 2 member

D receptor, NKG2D) 来实现。NKG2D 广泛表达于 NK 细胞、活化的 CD8+T 细胞和巨噬细胞上, 用于清除受感染的细胞或外来病原体。Hedlund 等^[13]研究发现, 人胎盘组织可释放含有 NKG2D 配体(UL-16 结合蛋白和非经典 MHC 相关蛋白) 的 Pd-Exos。这些配体位于 Pd-Exos 的表面, 通过与受体细胞结合, 下调 NK 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞和 CD8+T 细胞表面 NKG2D 受体表达, 降低这些细胞的毒性。这可能参与了 Pd-Exos 介导的胎儿免疫逃逸机制。

2.1.2 Pd-Exos 诱导巨噬细胞向 M2 型极化 巨噬细胞是螺旋动脉外膜中最丰富的免疫细胞群, 靠近侵入的绒毛外滋养细胞(extravillous trophoblasts, EVT), 巨噬细胞是具有可塑性的多功能细胞, 在发育、组织修复和先天/适应性免疫中至关重要^[1]。在妊娠前三个月, 蜕膜巨噬细胞数量持续增加, 之后保持稳定^[2]。蜕膜巨噬细胞的表型随着周围微环境的波动而发生动态变化, 主要以 2 种表型存在: M1 型参与促炎反应; M2 型参与抗炎反应, 可产生丰富的白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10), 同时具有吲哚胺 2,3-双加氧酶-1 活性, 有助于胎儿免疫耐受^[12]。

Bai 等^[6]研究发现, Pd-Exos 中的 miR-30d-5p 通过抑制组蛋白去乙酰化酶 9(HDAC9) 的表达, 诱导巨噬细胞向 M2 型极化, 调节了滋养细胞和内皮细胞的功能。Pd-Exos 中还含有促进蜕膜巨噬细胞分化的分子——程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)。PD-L1 是一种主要由妊娠早期的滋养细胞释放的因子, 已经在 Pd-Exos 中被发现, 可以与免疫细胞(如 T 细胞、NK 细胞及巨噬细胞) 或免疫组织(如胎盘、脾脏和心脏等) 细胞膜表面的程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)/B7 受体结合, 发挥强烈的免疫抑制信号, 降低效应细胞的激活^[2]。Pd-Exos 中的 miR-29a-3p 还通过下调单核-巨噬细胞中的磷酸酶和紧张素同源物来促进 PD-L1 的表达, 促进母体系统性免疫耐受^[1]。这些均有利于维持妊娠和母体免疫耐受的建立。

2.1.3 Pd-Exos 抑制 T 细胞的活化 T 细胞是负责免疫监测、病原体识别和消除的主要细胞类型。其中 CD4+T 细胞和 CD8+T 细胞分别占 T 细胞总数的 30%~45% 和 45%~75%^[13]。在妊娠期间, 这些 T 细胞对胎儿具有免疫耐受性, 并表现为细胞毒性受抑制表型^[2]。

Bai 等^[11]研究表明, 在 T 细胞共培养模型中, Pd-Exos 的加入显著降低了辅助性 T 细胞(Th) 和细胞毒性 T 细胞的增殖, 并促进了调节性 T 细胞的分化。

具有 Fas 配体(Fas ligand, FasL)和 TNF 相关凋亡诱导配体(TNF related apoptosis inducing ligand, TRAIL)的 Pd-Exos 可以诱导 Jurkat T 细胞凋亡,并在体外以剂量依赖的方式激活外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)^[14]。合胞素-2(Syncytin-2)是一种只在人胎盘上表达的内源性逆转录病毒蛋白。Lokossou 等^[15]报道,携带 syncytin-2 的 Pd-Exos 通过减少活化的 PBMC 中 Th1 炎症因子的产生而发挥免疫抑制作用。总之,以上研究表明, Pd-Exos 通过将信号分子转移到受体 T 细胞中,通过降低效应 T 细胞增殖,诱导 T 细胞凋亡和促进调节性 T 细胞的分化,来介导免疫耐受。

2.2 母胎免疫耐受失衡后的 Pd-Exos 与妊娠并发症 如前所述,在正常生理妊娠情况下 Pd-Exos 可能在调节母体免疫以实现成功妊娠方面发挥重要作用,通过消除病原体而不伤害胎儿来调节免疫过程^[2]。但在妊娠并发症中,胎盘和非胎盘 EVs 的组成、生物活性和浓度发生变化^[4,8]。Pd-Exos 可能参与妊娠病理过程,也可能是病理妊娠后的负面影响导致了 Pd-Exos 中所载内容物发生了改变^[2]。因此, Pd-Exos 可能是筛查妊娠期疾病的一种很有前途的替代方法; Pd-Exos 及其内容物的鉴定可能为妊娠相关并发症的预防和治疗提供新的见解。

2.2.1 Pd-Exos 与子痫前期 子痫前期以妊娠 20 周后新发的高血压和蛋白尿为特征,是最严重的妊娠并发症之一。目前认为,其病理生理机制与滋养层侵袭改变和螺旋动脉重塑障碍有关^[16]。也有研究认为,子痫前期的发生与母体免疫耐受失调有关,尤其是早发型重度子痫前期^[17]。子痫前期发生后,胎盘可能会释放有害物质,如可溶性血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1)、可溶性内啡肽、细胞碎片及外泌体囊泡进入母体血液循环^[18-21]。

对子痫前期患者血浆外泌体的非编码 RNA 测序显示, miR-486-1-5p 和 miR-486-2-5p 显著富集,可作为潜在的诊断标志物^[18]。另一项研究表明,将子痫前期患者的血浆外泌体通过尾静脉注射于小鼠后,可引起小鼠子痫前期症状(高血压和蛋白尿),这表明外泌体在子痫前期的发生中发挥着重要作用^[19]。与正常妊娠患者相比, miR-125b 在子痫前期患者的血浆外泌体中富集,并通过靶向抑制脐静脉内皮细胞中血管内皮钙连蛋白的 mRNA 翻译,介导了对内皮屏障功能的破坏,参与了子痫前期的发病机制^[20]。此外,子痫前期患者血浆外泌体及胎盘中 miR-199a-5p 表达升高,通过靶向沉默信息调节因

子 1(sirtuin 1, SIRT1)损害内皮细胞功能,促进子痫前期的发展^[21]。

母体免疫耐受失调是子痫前期的另一个标志。Syncytin-2 可抑制 T 细胞的激活和增殖,但在子痫前期患者的血清外泌体中表达减少^[22]。PD-L1 参与蜕膜巨噬细胞的极化和调节 T 细胞的分化,在子痫前期患者的胎盘和 Pd-Exos 中表达显著减少^[4]。Ayala-Ramírez 等^[23]通过胎盘外植体培养上清中提取 Pd-Exos,并通过酶联免疫吸附试验(ELISA)定量了子痫前期组和正常孕妇组 Pd-Exos 中 FasL 和 TRAIL 的表达,流式细胞术分析 Pd-Exos 诱导凋亡能力,结果表明,在子痫前期孕妇的 Pd-Exos 中, FasL 和 TRAIL 表达增加,使 Pd-Exos 诱导的 Jurkat T 细胞凋亡能力增加,提示 Pd-Exos 中的 FasL 和 TRAIL 在 PE 的病理生理中发挥作用。

2.2.2 Pd-Exos 与 GDM GDM 是妊娠期发生或首次被发现的糖耐量异常,是全球最常见的妊娠并发症之一,可导致母儿近远期严重并发症。GDM 病因复杂,但母体胰岛素抵抗、低度炎症和内皮细胞功能障碍是 GDM 的 3 个核心特征^[24]。

近年研究表明,外泌体在 GDM 的病理生理学中发挥着关键作用。GDM 孕妇血浆中总外泌体和 Pd-Exos 均较高于正常孕妇;在功能上, GDM 孕妇血浆中的外泌体通过释放细胞因子对内皮细胞产生促炎作用,这可能影响母体和胎盘的稳态^[8]。在小鼠模型中,使用来自 GDM 患者的血浆外泌体进行处理后,小鼠骨骼肌组织显示出了 miRNA 谱和胰岛素信号的变化。具体表现为胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)和蛋白激酶 B(Akt)的磷酸化减弱,影响了细胞对胰岛素的响应,从而导致细胞对葡萄糖的摄取和代谢能力降低,加重了胰岛素抵抗^[25]。Nair 等^[26]通过胎盘外植体培养获得 GDM 患者和正常孕妇来源的 Pd-Exos,发现 GDM 来源的 Pd-Exos 能够降低胰岛素敏感性正常孕妇的骨骼肌原代细胞对胰岛素刺激的迁移能力和葡萄糖摄取,而来自糖耐量正常(normal glycemic tolerance, NGT)孕妇的 Pd-Exos 则增加了 GDM 孕妇的骨骼肌细胞对胰岛素刺激的迁移能力和葡萄糖摄取。提示 Pd-Exos 可能在正常孕妇和 GDM 孕妇的胰岛素敏感性变化中起作用。另有研究发现, GDM 孕妇胎盘间充质细胞来源的外泌体中, miR-130b-3p 表达高于正常对照孕妇,通过靶向抑制细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)的表达,抑制了脐静脉内皮细胞的增殖、迁移和血管生成^[27]。

2.2.3 Pd-Exos 与早产 早产是引起全球新生儿死亡的最主要原因,同时也对早产儿的长期健康产生影响,包括早产儿易患心脏缺陷、认知障碍和呼吸系统疾病^[28]。然而,早产的确切原因仍不清楚。越来越多的证据表明,母体或胎盘/胎膜代谢失调刺激炎症细胞因子的释放,可能促进了早产的发生^[29-30]。

关于早产与 Pd-Exos 的研究较少。Hussein 等^[29]对 17 例早产孕妇和 38 例正常对照者进行比较,早产孕妇血浆中 sFlt-1 和胎盘生长因子(placental growth factor, PlGF)均显著下调,而血浆外泌体中 sFlt-1/PlGF 比值显著升高($P=0.0008$),这些指标均可作为预测早产的标志物。对早产孕妇的血浆及羊水来源外泌体的蛋白质组学研究表明,蛋白质组成的改变与炎症和代谢信号有关^[30-31]。当胎盘组织反复暴露于炎症刺激后,如果出现耐受失调,则会引发炎症风暴,这可能是导致感染性早产的原因之一^[3]。Tiozzo 等^[9]研究通过胎盘外植体培养并应用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)对外植体重复刺激,建立了胎盘内毒素耐受表型,发现 Pd-Exos 中的 miR-519c 通过抑制靶细胞(包括巨噬细胞及原代滋养细胞)内的磷酸二酯酶 3B(phosphodiesterase 3B, PDE3B) mRNA 的表达,能够抑制靶细胞炎症因子——肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达而发挥抗炎作用,有助于胎盘组织对内毒素刺激产生耐受;进一步的研究发现,与正常胎盘相比,妊娠相关炎症胎盘组织中 miR-519c 的水平降低,这可能与妊娠期间感染诱导的炎症病理有关。因此,miR-519c 有望作为感染性早产的生物标志物。

2.2.4 Pd-Exos 与 FGR FGR 是胎儿在子宫内受到不利环境影响,从而限制了胎儿的正常生长,影响了约 5% 的妊娠,是围产儿死亡的第二大原因。FGR 还能带来远期不良影响,包括认知障碍、运动缺陷和脑性瘫痪^[32]。尽管导致 FGR 的原因是多因素的,但最常见的病因是慢性胎盘功能不全。目前研究认为,母胎之间耐受不良会导致子宫螺旋动脉的重塑不足,进而引发母体系统性内皮功能障碍,最终导致胎盘供血和供氧不足,从而引发 FGR^[33]。

近期研究还发现, Pd-Exos 可能在 FGR 的发生发展中发挥作用。Miranda 等^[34]进行了一项前瞻性研究,纳入了 30 例足月妊娠病例(包括 10 例正常体质量胎儿、10 例小于胎龄儿和 10 例 FGR 病例),从母体血浆中提取了总外泌体(CD63 阳性),并检测了 Pd-Exos 的比例(PLAP 阳性),结果显示,在 FGR 病例中, Pd-Exos 在母体血浆总外泌体中的比例明显

低于小于胎龄儿和正常体质量胎儿。因此,定量孕妇血浆中的 Pd-Exos 可以反映胎儿的生长状况,可能是体现胎盘功能的有用指标。Hromadnikova 等^[35]对妊娠期高血压疾病($n=57$)、子痫前期($n=43$)、FGR($n=63$)以及正常对照组($n=102$)孕妇通过采集妊娠早期(妊娠 10~13 周)的血浆样本提取外泌体,并检测了具有潜在诊断价值的胎盘特异性 miRNA 的表达,结果显示,与正常对照组相比, FGR 组 miR-520a-5p 的表达水平下降($P=0.041$)。但受试者工作特征(ROC)曲线分析显示, miR-520a-5p 诊断 FGR 的曲线下面积(AUC)仅为 0.611(95% CI: 0.515~0.700),提示该模型用于区分 FGR 和正常孕妇的能力并不高。

2.2.5 Pd-Exos 与 RSA RSA 是指与同一配偶连续发生 2 次及以上在妊娠 28 周之前的妊娠丢失,包括生化妊娠。有证据表明,母胎界面免疫失衡参与了不明原因的 RSA 的病理机制^[36]。然而,有关 Pd-Exos 与 RSA 的研究极少,推测原因可能与以下 2 个方面有关:①RSA 不能在流产发生前预测,而难以获得 Pd-Exos 样本;②有 RSA 高危因素的孕妇,在再次妊娠时通常会使用免疫调节剂(如抗凝剂、免疫球蛋白或其他免疫调节剂),这可能导致研究结果不可靠。目前仅有一项研究报道了使用 CBA/J 雌性小鼠骨髓间充质干细胞来源的外泌体对流产易感小鼠在妊娠第 4.5 天进行宫角注射的效果,发现宫角注射外泌体能够改善流产易感小鼠的妊娠结局^[37]。具体来说,注射外泌体增加了母胎界面的巨噬细胞释放抗炎因子 IL-10,减少了炎症因子 IL-12 的分泌,从而促进了巨噬细胞抗炎性 M2 型免疫反应。同时,注射外泌体还减少了母胎界面的 CD4+T 细胞 TNF- α 和 IFN- γ 的产生,上调了 IL-4 和 IL-10 水平。以上结果表明,间充质干细胞来源的外泌体治疗有助于抑制 T 细胞的 Th1 型免疫反应,促进 Th2 型免疫耐受,从而有益于妊娠。因此,间充质干细胞来源的外泌体治疗通过调节母胎界面的巨噬细胞活性和 T 细胞功能,为 RSA 的治疗提供了新的方法。

3 结语与展望

妊娠是一个复杂的生理过程,多种机制、激素和信号物质参与了妊娠期间的免疫调节。Pd-Exos 作为连接母体和胎儿之间的信号载体,是免疫细胞激活、分化和血管内稳态的关键角色。在正常生理妊娠状态下, Pd-Exos 对于促进母体免疫耐受和维持正常妊娠至关重要。然而,在病理妊娠状态下, Pd-Exos

的比例、内容物及其生物学功能发生了变化。未来的研究将深入探讨这些变化,进一步拓展对妊娠并发症发病机制的理解。这些研究有助于发现新的标志物,用于早期诊断妊娠相关并发症,并为预防和治疗这些并发症提供新的见解。

为了研究 Pd-Exos 及其内容物的生物学功能,必须建立一种来源稳定,并能够获取高质量和生理活性外泌体的方法,这也是进行所有 Pd-Exos 研究的前提和关键。理想情况下, Pd-Exos 既要满足特异性胎盘来源,又要充分反映胎盘所处的微环境。然而,胎盘是一个组分非常复杂的器官,目前所有的制备和分离方法均存在其局限性,分离的 Pd-Exos 容易受到其他外泌体和分子的污染。因此,未来的研究应探索 Pd-Exos 研究方案的标准化,以解决这些挑战。目前,基于微流控技术的 Pd-Exos 分离、捕获和检测技术已开始在研究中探索,可能为将来 Pd-Exos 的研究提供技术支持。此外,外泌体具有高生物相容性、低免疫原性的特性,以及具备穿越胎盘屏障的能力。基于这些特性,研究人员已开始探索将药物分子包装在工程化外泌体囊泡中,以实现针对胎盘的靶向治疗,为将来胎盘源性疾病的治疗提供新的可能性。

参 考 文 献

- [1] Bai K, Lee CL, Liu X, et al. Human placental exosomes induce maternal systemic immune tolerance by reprogramming circulating monocytes[J]. J Nanobiotechnology, 2022, 20(1):86. doi: 10.1186/s12951-022-01283-2.
- [2] Mincheva-Nilsson L. Immunosuppressive Protein Signatures Carried by Syncytiotrophoblast-Derived Exosomes and Their Role in Human Pregnancy [J]. Front Immunol, 2021, 12:717884. doi: 10.3389/fimmu.2021.717884.
- [3] Poh QH, Rai A, Salamsen LA, et al. Omics insights into extracellular vesicles in embryo implantation and their therapeutic utility[J]. Proteomics, 2023, 23(6):e2200107. doi: 10.1002/pmic.202200107.
- [4] Bai K, Li X, Zhong J, et al. Placenta-Derived Exosomes as a Modulator in Maternal Immune Tolerance During Pregnancy[J]. Front Immunol, 2021, 12:671093. doi: 10.3389/fimmu.2021.671093.
- [5] Hedlund M, Stenqvist AC, Nagaeva O, et al. Human placenta expresses and secretes NKG2D ligands via exosomes that down-modulate the cognate receptor expression: evidence for immunosuppressive function[J]. J Immunol, 2009, 183(1):340-351. doi: 10.4049/jimmunol.0803477.
- [6] Bai K, Li J, Lin L, et al. Placenta exosomal miRNA -30d -5p facilitates decidual macrophage polarization by targeting HDAC9[J]. J Leukoc Biol, 2023, 113(5):434-444. doi: 10.1093/jleuko/qiad022.
- [7] Mukherjee I, Singh S, Karmakar A, et al. New immune horizons in therapeutics and diagnostic approaches to Preeclampsia[J]. Am J Reprod Immunol, 2023, 89(2):e13670. doi: 10.1111/aji.13670.
- [8] Nguyen CM, Sallam M, Islam MS, et al. Placental Exosomes as Biomarkers for Maternal Diseases: Current Advances in Isolation, Characterization, and Detection[J]. ACS Sens, 2023, 8(7):2493-2513. doi: 10.1021/acssensors.3c00689.
- [9] Tiozzo C, Bustoros M, Lin X, et al. Placental extracellular vesicles-associated microRNA -519c mediates endotoxin adaptation in pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 225(6):681.e1-e20. doi: 10.1016/j.ajog.2021.06.075.
- [10] Das K, Paul S, Mukherjee T, et al. Beyond Macromolecules: Extracellular Vesicles as Regulators of Inflammatory Diseases [J]. Cells, 2023, 12(15):1963. doi: 10.3390/cells12151963.
- [11] Paul N, Sultana Z, Fisher JJ, et al. Extracellular vesicles - crucial players in human pregnancy [J]. Placenta, 2023, 140:30-38. doi: 10.1016/j.placenta.2023.07.006.
- [12] Zhang Y, Liu Z, Sun H. Fetal-maternal interactions during pregnancy: a 'three-in-one' perspective[J]. Front Immunol, 2023, 14:1198430. doi: 10.3389/fimmu.2023.1198430.
- [13] Yang F, Zheng Q, Jin L. Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells During Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface [J]. Front Immunol, 2019, 10:2317. doi: 10.3389/fimmu.2019.02317.
- [14] Zhang Y, Dou Y, Liu Y, et al. Advances in Therapeutic Applications of Extracellular Vesicles [J]. Int J Nanomedicine, 2023, 18:3285-3307. doi: 10.2147/IJN.S409588.
- [15] Lokossou AG, Toudic C, Nguyen PT, et al. Endogenous retrovirus-encoded Syncytin -2 contributes to exosome-mediated immunosuppression of T cells[J]. Biol Reprod, 2020, 102(1):185-198. doi: 10.1093/biolre/iox124.
- [16] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4):227-238. doi: 10.3760/cma.j.cn112141-20200114-00039.
- [17] Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(14):1690-1702. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014.
- [18] Salomon C, Guezon D, Scholz-Romero K, et al. Placental Exosomes as Early Biomarker of Preeclampsia: Potential Role of Exosomal MicroRNAs Across Gestation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(9):3182-3194. doi: 10.1210/je.2017-00672.
- [19] Han C, Wang C, Chen Y, et al. Placenta-derived extracellular vesicles induce preeclampsia in mouse models[J]. Haematologica, 2020, 105(6):1686-1694. doi: 10.3324/haematol.2019.226209.
- [20] Wu S, Li Q, Liu X, et al. Placental exosomal miR -125b triggered endothelial barrier injury in preeclampsia [J]. Placenta, 2023, 137:31-37. doi: 10.1016/j.placenta.2023.04.006.
- [21] Chen Z, Wu M, Huang H, et al. Plasma Exosomal miR -199a -5p Derived from Preeclampsia with Severe Features Impairs Endothelial Cell Function via Targeting SIRT1 [J]. Reprod Sci, 2022, 29(12):3413-3424. doi: 10.1007/s43032-022-00977-0.
- [22] Whitley JA, Cai H. Engineering extracellular vesicles to deliver CRISPR ribonucleoprotein for gene editing [J]. J Extracell Vesicles,

- 2023,12(9):e12343. doi: 10.1002/jev2.12343.
- [23] Ayala-Ramírez P, Machuca-Acevedo C, Gámez T, et al. Assessment of Placental Extracellular Vesicles-Associated Fas Ligand and TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand in Pregnancies Complicated by Early and Late Onset Preeclampsia [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 708824. doi: 10.3389/fphys.2021.708824.
- [24] Sweeting A, Wong J, Murphy HR, et al. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus [J]. *Endocr Rev*, 2022, 43 (5): 763–793. doi: 10.1210/edrev/bnac003.
- [25] James-Allan LB, Rosario FJ, Barner K, et al. Regulation of glucose homeostasis by small extracellular vesicles in normal pregnancy and in gestational diabetes [J]. *FASEB J*, 2020, 34 (4): 5724–5739. doi: 10.1096/fj.201902522RR.
- [26] Nair S, Jayabalan N, Guanzon D, et al. Human placental exosomes in gestational diabetes mellitus carry a specific set of miRNAs associated with skeletal muscle insulin sensitivity [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132 (22): 2451–2467. doi: 10.1042/CS20180487.
- [27] Gao Z, Wang N, Liu X. Human placenta mesenchymal stem cell-derived exosome shuttling microRNA -130b -3p from gestational diabetes mellitus patients targets ICAM -1 and perturbs human umbilical vein endothelial cell angiogenesis [J]. *Acta Diabetol*, 2022, 59 (8): 1091–1107. doi: 10.1007/s00592-022-01910-2.
- [28] Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, et al. The global epidemiology of preterm birth [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018, 52: 3–12. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003.
- [29] Hussein S, Ju W, Pizzella S, et al. Reduced expression in preterm birth of sFLT -1 and PlGF with a high sFLT -1/PlGF ratio in extracellular vesicles suggests a potential biomarker [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1024587. doi: 10.3389/fendo.2022.1024587.
- [30] Menon R, Dixon CL, Sheller-Miller S, et al. Quantitative Proteomics by SWATH-MS of Maternal Plasma Exosomes Determine Pathways Associated With Term and Preterm Birth [J]. *Endocrinology*, 2019, 160 (3): 639–650. doi: 10.1210/en.2018-00820.
- [31] Dixon CL, Sheller -Miller S, Saade GR, et al. Amniotic Fluid Exosome Proteomic Profile Exhibits Unique Pathways of Term and Preterm Labor [J]. *Endocrinology*, 2018, 159 (5): 2229–2240. doi: 10.1210/en.2018-00073.
- [32] Chen W, Liu N, Shen S, et al. Fetal growth restriction impairs hippocampal neurogenesis and cognition via Tet1 in offspring [J]. *Cell Rep*, 2021, 37 (5): 109912. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109912.
- [33] Gilchrist C, Cumberland A, Walker D, et al. Intrauterine growth restriction and development of the hippocampus: implications for learning and memory in children and adolescents [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018, 2 (10): 755–764. doi: 10.1016/S2352-4642 (18)30245-1.
- [34] Miranda J, Paules C, Nair S, et al. Placental exosomes profile in maternal and fetal circulation in intrauterine growth restriction - Liquid biopsies to monitoring fetal growth [J]. *Placenta*, 2018, 64: 34–43. doi: 10.1016/j.placenta.2018.02.006.
- [35] Hromadnikova I, Dvorakova L, Kotlabova K, et al. The Prediction of Gestational Hypertension, Preeclampsia and Fetal Growth Restriction via the First Trimester Screening of Plasma Exosomal C19MC microRNAs [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (12): 2972. doi: 10.3390/ijms20122972.
- [36] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 复发性流产诊治专家共识编写组. 复发性流产诊治专家共识(2022) [J]. *中华妇产科杂志*, 2022, 57 (9): 653–667. doi: 10.3760/cma.j.cn112141-20220421-00259.
- [37] Ghafourian M, Mahdavi R, Akbari Jonoush Z, et al. The implications of exosomes in pregnancy: emerging as new diagnostic markers and therapeutics targets [J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20 (1): 51. doi: 10.1186/s12964-022-00853-z.

(收稿日期: 2023-09-11)

[本文编辑 秦娟]