

invasion via targeting HSP47 in cervical squamous cell carcinoma[J]. Int J Oncol, 2013, 43(6):1855-1863.

- [15] Osaki M, Takeshita F, Sugimoto Y, et al. MicroRNA-143 regulates human osteosarcoma metastasis by regulating matrix metalloproteinase-13 expression[J]. Mol Ther, 2011, 19(6):1123-1130.
- [16] Shu M, Zheng X, Wu S, et al. Targeting oncogenic miR-335 inhibits growth and invasion of malignant astrocytoma cells[J]. Mol Cancer, 2011, 10(1):59.
- [17] Fang L, Deng Z, Shatseva T, et al. MicroRNA miR-93 promotes tumor growth and angiogenesis by targeting integrin- β 8[J]. Oncogene, 2011, 30(7):806-821.
- [18] Berenstein R, Nogai A, Waechter M, et al. Multiple myeloma cells modify VEGF/IL-6 levels and osteogenic potential of bone marrow stromal cells via Notch/miR-223[J]. Mol Carcinog, 2016, 55(12):1927-1939.
- [19] Wang Y, Zhang X, Zou C, et al. miR-195 inhibits tumor

growth and angiogenesis through modulating IRS1 in breast cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 80(5):95-101.

- [20] Wang M, Zhang J, Tong L, et al. MiR-195 is a key negative regulator of hepatocellular carcinoma metastasis by targeting FGF2 and VEGFA[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(11):14110-14120.
- [21] Qiu Y, Yu H, Shi X, et al. MicroRNA-497 inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells by targeting vascular endothelial growth factor-A [J]. Cell Prolif, 2016, 49(1):69-78.
- [22] Liang Z, Bian X, Shim H. Downregulation of microRNA-206 promotes invasion and angiogenesis of triple negative breast cancer[J]. Biochem Bioph Res Co, 2016, 477(3):461-466.

(收稿日期:2017-03-12 修回日期:2017-07-01)

• 综 述 •

病毒感染与肿瘤发生的研究进展*

吕攀攀¹, 邢志芳²综述, 曹国君^{3△}审校

(复旦大学附属闵行医院:1. 检验科;2. 输血科, 上海 201199;3. 复旦大学附属华山医院检验医学科, 上海 200040)

关键词:病毒感染; 肿瘤发生; 机制

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.22.029

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)22-3153-04

肿瘤微环境一般包括肿瘤细胞、炎症细胞、炎症性细胞因子及其他细胞和非细胞组分等。随着对肿瘤研究的不断深入, 学者们发现病毒在肿瘤形成中占据重要作用, 全球有 16.1% 的肿瘤与致病原有关^[1], 且每年有 150 万~200 万新发生的癌症与病毒感染有关。这无论是对个人还是对家庭或者医疗保健系统来说都是一个巨大的疾病负担, 因此掌握病毒的致病机制对于治疗及预防癌症至关重要。本文就各种常见病毒引发人类肿瘤的分子机制作如下综述。

1 人类肿瘤病毒特点

人类肿瘤病毒的重要共同点之一便是对宿主细胞长期持续性感染, 而非非杀死宿主细胞。癌症是病毒感染的一种比较罕见的结果, 另外包括宿主的免疫力、慢性炎症和额外的宿主细胞突变等在内的辅助因子在肿瘤形成中均发挥着一定的作用^[2], 其中慢性炎症能够促使肿瘤微环境的形成。病毒入侵宿主细胞后, 其基因调节感染细胞的生理机制, 促进细胞转化和癌症的发展, 其中一个重要的变化就是癌细胞的代谢发生变化以适应细胞的生存和不断地增殖^[3]。明确病毒感染与肿瘤的发生有助于进一步阐明肿瘤的发病机制。肿瘤病毒可以分为 DNA 肿瘤病毒和 RNA 肿瘤病毒, DNA 肿瘤病毒通过直接整合到宿主细胞的 DNA 上来改变细胞特性, 而 RNA 病毒则

先将 RNA 逆转录成 DNA 后, 再与宿主细胞 DNA 整合, 从而达到改变宿主细胞的作用。病毒整合致使肿瘤形成的机制可能是:(1)携带致癌基因进入宿主细胞;(2)插入失活;(3)插入激活;(4)表达融合蛋白, 赋予新功能;(5)病毒基因序列的突变;(6)持续表达病毒生长调节蛋白;(7)激活宿主细胞的原癌基因, 致使细胞增殖和分化出现异常。病毒整合致使肿瘤形成的途径可能是:(1)慢性炎症的发生促使细胞分裂, 可能产生基因突变, 最终导致肿瘤的形成;(2)直接导致宿主细胞 DNA 损伤, 以致肿瘤形成;(3)改变宿主免疫系统, 使机体很难清除癌细胞。

2 DNA 肿瘤病毒

与人类肿瘤相关的、常见的 DNA 肿瘤病毒有多瘤病毒、乳头瘤病毒、疱疹病毒和嗜肝 DNA 病毒。

2.1 多瘤病毒 1971 年, 有学者发现了最初两个人类多瘤病毒的分离株: BK 和 JC。JC 病毒是一类无包膜二十面体 DNA 病毒, 其可引起进行性多灶性白质脑病(PML), 并能使新生仓鼠发生神经胶质瘤。70%~80% 的人类是 JC 血清反应阳性。BK 病毒是肾癌和免疫抑制肾移植受者移植失败的一个重要原因, 西方国家几乎所有的儿童在 10 岁时均存在抗 BK 病毒抗体, 而其与肿瘤形成的关系知之甚少。Kenan 等^[4]的研究首

* 基金项目:上海市卫计委青年项目(20154Y0141);上海市闵行区科委自然科学基金项目(2015MHZ003;2016MHZ01;2017MHZ58)。

△ 通信作者, E-mail: gjcao@foxmail.com。

次表明,肾移植后出现的高级别移行细胞瘤与 BK 多瘤病毒完全整合到肿瘤细胞基因组有关,然而此 BK 病毒不同于目前所知的菌株,并将其命名为 CH-1。CH-1 通过与肿瘤细胞肌球蛋白结合蛋白 C1 基因整合能够增强大 T 抗原的表达,而大 T 抗原的过表达可以促进细胞增殖、遗传不稳定性 and 致瘤性转化。这些研究足以证实多瘤病毒的整合能够促使肿瘤的形成。在其他多种人肿瘤组织标本中也均可检测到 BK 病毒,如室管膜瘤、脑膜瘤、恶性胶质瘤和神经母细胞瘤,特别是脑肿瘤。最近有研究显示,BK 病毒 DNA 与人类前列腺癌也有一定关系。

2.2 人乳头瘤病毒(HPV) HPV 是生殖系统感染最常见的病毒之一,目前已鉴定出 200 多种 HPV 型别^[5],根据 HPV 与宫颈癌的关系可将其分为高危型 HPV (hrHPV) 和低危型 (lrHPV)。lrHPV 主要导致湿疣类病变;而 hrHPV 的持续感染则能够导致全球大约 5% 的癌症^[6],在宫颈癌及癌前病变中具有关键作用。hrHPV 主要通过编码 E6 和 E7 蛋白来抑制 p53 及视网膜母细胞瘤蛋白的活性,从而激发和促进 HPV 相关癌症的发生与发展。HPV 还利用 DNA 损伤应答途径来自我复制以合成更多的游离 HPV 与宿主 DNA 整合。相比游离的 HPV,整合后的状态更有利于细胞的增殖,从而进一步促使宫颈癌的发生。一些研究报道基因组的不稳定性、HPV DNA 与宿主基因组的整合,以及表观遗传的改变可能在肿瘤转化和进展上发挥同样作用,其中基因组的不稳定性是肿瘤发生的一个表现,而 HPV DNA 与宿主基因组的整合可能是低度鳞状上皮内病变到高度鳞状上皮内病变进展变化的一个早期事件^[7]。另有研究显示 HPV 的整合会促使整合一侧的染色体重组,包括基因组的缺失、易位和倒置。同时这项研究表明整合可能是一个插入突变事件,并可能会导致整合部位的一个特定基因的表达变化^[8]。整合能够影响到宿主基因组致癌基因的扩增,并且破坏肿瘤抑癌基因和驱动染色体内外的重组。此外,多数流行病学和体外研究均提出,不同 hrHPV 型别的 L1、L2、E5 和 E2 区域的甲基化均协同宫颈癌的进展^[9-11],而氧化损伤和炎症反应也成为肿瘤进展的协同因素。目前研究进一步表明 HPV 不仅与宫颈癌密切相关,还可导致外阴癌、阴茎癌、阴道癌、肛门癌和口咽癌等癌症。与 HPV 相关的口咽癌中有几个独特的特性:患者趋向年轻化;疗效明显化;与酒精和吸烟相关的头颈部鳞状细胞癌相比有着更好的预后^[7]。

2.3 疱疹病毒

2.3.1 EB 病毒(EBV) EBV 又称人类疱疹病毒第四型,是第一个被发现的人类肿瘤病毒。据估计,每年有约超过 20 万的癌症与 EBV 有关,并且因其感染而死亡的肿瘤患者占有所有癌症患者的 1.8%^[12-13]。与 EBV 相关的肿瘤包括 B 细胞性淋巴瘤、T 淋巴细胞和/或 NK 细胞淋巴瘤,以及鼻咽癌、胃癌、喉癌等。EBV 主要感染人类上皮细胞和 B 细胞,在记忆 B 细胞中建立长期的无症状感染。相关研究表明,体外 EB 病毒转化 B 细胞增殖主要是基于 EB 病毒核抗原(EBNAs)和潜在膜蛋白(LMPs)的协调活动^[14]。EBNAs 靶向于广泛的细胞进程:从基因表达、基因组维护、肿瘤抑制基因到细胞周期调控。这些活动促进 EBV 介导的淋巴细胞转化感染细胞,并且表明了这一组协调活动是推动相关病理的关键,其中 EBNA2 利用表观遗传状态和标记了 B 细胞特定转录因子系统的 B 细胞染色质的核架构进入细胞染色质和调节细胞的转录。EBNA3 通过

与一些细胞调控过程包括肿瘤抑癌基因的活性、细胞周期调控和表观遗传变化的相互作用来参与转录调节,这或许对染色质长期的相互作用起重要作用。LMPs 主要是参与异常调节一些主要的细胞通路,包括 JNK、PI3K 和 NF- κ B,以及病毒的再生^[15]。

2.3.2 卡波济肉瘤相关疱疹病毒(KSHV) KSHV 也称为人疱疹病毒-8 型,是导致卡波济肉瘤(KS)的病毒。健康个体感染 KSHV 后可能不出现任何体征和症状,但这种感染可能是终生的。KSHV 在感染宿主细胞中存在 2 个生活时期——潜伏期和裂解复制期。病毒感染宿主细胞后常引发多个关键细胞信号通路的调节异常,其中对作为肿瘤微环境细胞应激反应关键信号通路之一的缺氧信号的调控尤为重要^[16]。目前的研究工作主要集中于从分子水平上解释 KSHV 促进病理性血管生成和 KS 形成。缺氧诱导因子(HIF)的血管生成效应能够刺激肿瘤的生长,在含氧量正常的情况下感染了 KSHV 的内皮细胞足以使得 HIF 的转录活性提高,而 mTOR/HIF-1 通过上调血管生成和炎症蛋白这一基本途径推动这些过程。Tao 等^[17]研究进一步证实,丙酮酸激酶-2 通过作为 HIF-1 的共激活剂,以及增加 HIF-1 血管生成因子水平来调节 KS 的血管生成表型。

2.3.3 嗜肝 DNA 病毒 乙型肝炎病毒(HBV) 的持续感染是导致肝细胞癌(HCC)的一个主要危险因素。HCC 是一个典型的与慢性炎症相关的癌症,炎症对于 HCC 的进程是一个主要的危险因素。HBV 可能通过两个主要的机制致使 HCC 的发生:(1)HBV 整合到宿主细胞 DNA 中,以及在宿主细胞 DNA 中病毒基因组发生突变,这可能导致宿主细胞重要基因的表达发生改变;(2)HBV 表达的蛋白对于细胞功能可能有一个直接的作用,从而促进肿瘤的发生^[18]。由 HBV 编码的病毒反式激活因子乙型肝炎病毒 X 蛋白(HBx)是一个多功能、潜在的致癌蛋白,在慢性乙型肝炎肝硬化到 HCC 转变上发挥着主要作用。目前,有研究报道 HBx 与包括肿瘤细胞和癌周基质的肿瘤微环境之间的复杂作用调节着肿瘤的生长、进展、浸润、转移和血管生成^[19]。

3 RNA 肿瘤病毒

RNA 肿瘤病毒属于逆转录病毒。当逆转录病毒感染机体不久后,在逆转录酶的作用下逆转录成双链 DNA,然后整合到宿主基因组上。逆转录病毒的表达受病毒转录调控序列的控制。

3.1 人嗜 T 淋巴细胞病毒 I 型(HTLV-1) HTLV-1 是第一个被发现的与人类肿瘤相关的逆转录病毒,可引起成人 T 细胞白血病(ATL)和热带痉挛性下肢轻瘫。全球有 500 万至 1 000 万的人类受 HTLV-1 感染,其中 3% 可能发展成 ATL,平均潜伏期长达 30 年,另有约 1% 的可能罹患热带痉挛性下肢轻瘫。疾病发展是多阶段的演变过程:HTLV-1 在逆转录酶作用下合成病毒 DNA,并整合于宿主细胞;由于整合部位的不同转化成不同的细胞克隆;在细胞继续增殖过程中,细胞克隆 DNA 发生突变而演变成白血病细胞,进而形成白血病细胞克隆。HTLV-1 可感染 CD4⁺、CD8⁺ 细胞,然而 ATL 细胞表型大多数限于 CD4⁺ 细胞,CD8⁺ ATL 极其罕见。尽管病毒在受感染的 CD4⁺ 细胞中表现为大量的克隆,但是每个克隆的病毒水平却很低,而受感染的 CD8⁺ 细胞则相反^[20]。HTLV-1 编码

的癌蛋白 TAX 和 HBZ 在 T 细胞永生化和/或通过异常调节宿主细胞功能导致白血病生成中发挥决定性的作用。TAX 通过解除致癌信号通路,促进细胞周期进程,在转化 CD4⁺ T 淋巴细胞中起着核心作用。另外,TAX 主要靶向于细胞质中 I κ B 激酶复合物,抑制自噬通路,导致 NF- κ B 持续激活和上调它的应答基因的表达,这对 T 细胞的存活和细胞周期进展至关重要^[21]。

3.2 丙型肝炎病毒(HCV) HCV 的慢性感染对于 HCC 来说是一个主要的危险因素。目前,全球有超过 1.5 亿的人感染 HCV^[22]。TIPE2 是一个新发现的免疫负调控因子,在调节炎症和肿瘤发生和免疫自稳中起重要作用。据 Wang 等^[23]的最新研究表明,HCV 编码的非结构性蛋白 NS5A 能与 TIPE2 发生特殊的相互作用并且诱导它的降解。TIPE2 的降解能够增加基因组 DNA 损伤,在体外则促进细胞集落形成和裸鼠的肿瘤发生,其过表达却是相反的结果。HCV 通过增加基因组 DNA 损伤,并编码 NS5A 下调 TIPE2 的表达来促进 HCC 的发展。因此推断 TIPE2 是 HCV 相关的 HCC 负调控因子,这或许是治疗 HCV 诱导 HCC 的新靶点。

3.3 人类获得性免疫缺陷病毒(HIV) HIV 于 1981 年在美国被首次发现,其通过破坏人体的 T 淋巴细胞,阻断细胞免疫和体液免疫过程,致使免疫系统瘫痪,从而导致各种疾病在人体内蔓延,最终进展为艾滋病。艾滋病患者由于免疫功能严重缺损常合并严重的机会感染,会增加罹患宫颈癌、肺癌、肛门癌和肝癌风险,最后会因无法控制而死亡。另一些病例可发生 Kaposi 肉瘤或恶性淋巴瘤等。

4 治疗前景和挑战

肿瘤治疗过程中,控制肿瘤的形成至关重要,而成功的抗肿瘤治疗应该对正常细胞没有作用,目的只是杀死肿瘤细胞。众所周知,抗病毒治疗有助于减少实体癌和血液肿瘤发病与复发的风险,并且在致癌病毒诱导的淋巴瘤中能达到很好的疗效。因此,对癌症的预防和控制,通过更先进的抗病毒治疗方法可能会达到更好的治疗效果。传统的肿瘤治疗(如放疗、化疗)目的在于杀死肿瘤细胞,然而却存在肿瘤细胞的抵抗性及化疗所带来的毒性等不足^[24-25],这些问题可以由基因治疗和溶瘤病毒疗法来弥补^[26]。溶瘤病毒疗法是指用腺病毒、单纯性疱疹病毒等溶瘤病毒选择性地溶解和杀死癌细胞,细胞裂解后释放出的病毒又可再次感染肿瘤细胞,持续发挥杀伤作用,且对正常细胞几乎无作用,从而达到成功的抗肿瘤治疗的目的。这在肿瘤治疗方面是一个新兴的领域,为如何在分子水平上对肿瘤进行预防、诊断和治疗提供了重要的参考价值,例如:腺病毒的 E3 区编码的死亡蛋白能够有效地介导肿瘤细胞溶解,利用这个特性构建过表达腺病毒死亡蛋白的溶瘤腺病毒可杀死肿瘤细胞,而对正常细胞几乎无作用;水泡性口炎病毒已被证实不仅能摧毁癌细胞,而且能停止癌细胞的免疫系统抑制分子的合成。虽然人体试验正在进行有关这些类型的病毒疗法,但是在其成为替代疗法之前必须进行更深入的研究。另外,如何将传统的治疗方法与溶瘤病毒疗法等肿瘤治疗方面新兴领域相结合以取得更好的疗效,这也值得学者们深思。

综上所述,病毒可诱导肿瘤的产生,不同病毒致癌机制则不尽相同,而改良后的病毒又可杀死癌细胞达到治疗肿瘤的目的。因此,掌握肿瘤形成机制与病毒感染的关系对于肿瘤治疗

方案有重要作用。

参考文献

- [1] Martel DC, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(6): 607-615.
- [2] Schinzari V, Barnaba V, Piconese S. Chronic hepatitis B virus and hepatitis C virus infections and cancer: synergy between viral and host factors[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(11): 969-974.
- [3] Mushtaq M, Darekar S, Kashuba E. DNA tumor viruses and cell metabolism[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016(2): 6468342.
- [4] Kenan DJ, Mieczkowski PA, Burger-Calderon R, et al. The oncogenic potential of BK-polyomavirus is linked to viral integration into the human genome[J]. *J Pathol*, 2015, 237(3): 379-389.
- [5] 朱中元,郭洁,王海波,等. 人乳头瘤病毒基因分型芯片的研究[J]. *中国热带医学*, 2009, 9(6): 990-993.
- [6] Schache AG, Powell NG, Cuschieri KS, et al. HPV-related oropharynx cancer in the United Kingdom: an evolution in the understanding of disease etiology[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(22): 6598-6606.
- [7] Sano D, Oridate N. The molecular mechanism of human papillomavirus-induced carcinogenesis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21(5): 819-826.
- [8] Akagi K, Li J, Broutian TR, et al. Genome-wide analysis of HPV integration in human cancers reveals recurrent, focal genomic instability[J]. *Genome Res*, 2014, 24(2): 185-199.
- [9] Brandsma JL, Sun Y, Lizardi PM, et al. Distinct human papillomavirus type 16 methylomes in cervical cells at different stages of premalignancy[J]. *Virology*, 2009, 389(1-2): 100-107.
- [10] Fernandez AF, Rosales C, Lopez-Nieva PA, et al. The dynamic DNA methylomes of double-stranded DNA viruses associated with human cancer[J]. *Genome Res*, 2009, 19(3): 438-451.
- [11] Wentzensen N, Sun C, Ghosh A, et al. Methylation of HPV18, HPV31, and HPV45 genomes and cervical intraepithelial neoplasia grade 3[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(22): 1738-1749.
- [12] Martel DC, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(6): 607-615.
- [13] Khan G, Hashim MJ. Global burden of deaths from Epstein-Barr virus attributable malignancies 1990-2010[J]. *Infect Agent Cancer*, 2014, 9(1): 38-48.

[14] Thorley-Lawson DA, Hawkins JB, Tracy SI, et al. The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection [J]. *Curr Opin Virol*, 2013, 3(3): 227-232.

[15] Kempkes B, Robertson ES. Epstein-Barr virus latency: current and future perspectives [J]. *Curr Opin Virol*, 2015, 14(10): 138-144.

[16] 张黎明, 朱彩霞, 蔡启良. 人类肿瘤病毒介导缺氧信号致病机制的研究进展 [J]. *微生物与感染*, 2014, 9(3): 131-138.

[17] Tao M, Patel H, Babapoor-Farrokhran S, et al. KSHV induces aerobic glycolysis and angiogenesis through HIF-1-dependent upregulation of pyruvate kinase 2 in Kaposi's sarcoma [J]. *Angiogenesis*, 2015, 18(4): 477-488.

[18] Brechot C, Kreamsdorf D, Soussan P, et al. Hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC): molecular mechanisms and novel paradigms [J]. *Pathol Biol (Paris)*, 2010, 58(4): 278-287.

[19] Fu S, Zhou RR, Li N, et al. Hepatitis B virus X protein in liver tumor microenvironment [J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(12): 15371-15381.

[20] Melamed A, Laydon DJ, Khatib HA, et al. HTLV-1 drives vigorous clonal expansion of infected CD8(+) T

cells in natural infection [J]. *Retrovirology*, 2015, 12(1): 91-100.

[21] Cheng H, Ren T, Sun SC. New insight into the oncogenic mechanism of the retroviral oncoprotein Tax [J]. *Protein Cell*, 2012, 3(8): 581-589.

[22] Lin MV, King LY, Chung RT. Hepatitis C virus-associated cancer [J]. *Annu Rev Pathol*, 2015, 10(1): 345-370.

[23] Wang YH, Jiang YA, Zhou JX, et al. Hepatitis C virus promotes hepatocellular carcinogenesis by targeting TIPE2, a new regulator of DNA damage response [J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(11): 15265-15274.

[24] Kim Y, Joo KM, Jin J, et al. Cancer stem cells and their mechanism of chemo-radiation resistance [J]. *Int J Stem Cells*, 2009, 2(2): 109-114.

[25] Vardy J, Tannock I. Cognitive function after chemotherapy in adults with solid tumours [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007, 63(3): 183-202.

[26] Amer MH. Gene therapy for cancer: present status and future perspective [J]. *Mol Cell Ther*, 2014, 2(1): 1-19.

(收稿日期: 2017-04-12 修回日期: 2017-06-27)

• 综 述 •

Th1/Th2、Th17/Treg 平衡与原因不明复发性流产相关性的研究进展*

吴金玉¹综述, 冯晓玲^{2△}审校

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院妇科二科, 黑龙江哈尔滨 150040)

关键词: Th1/Th2; Th17/Treg; 原因不明复发性流产

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.22.030

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)22-3156-04

健康母体在妊娠期间与胎儿存在免疫耐受, 如果免疫耐受的状态遭到破坏则会引起排斥反应, 进而引起流产。当母体连续 2 次或 2 次以上在妊娠不到 20 周的时候出现自然流产, 即形成所谓原因不明复发性流产 (URSA), 目前研究显示, 造成 URSA 的主要原因是由于免疫耐受遭到破坏。CD4⁺ T 细胞能够按照其自身具备的功能分为辅助性 T 细胞 (Th) 和调节性 T 细胞 (Treg), 随着 Th17 细胞的发现, 生殖免疫学的 Th1/Th2 模式逐渐发展为 Th1/Th2/Th17/Treg 模式^[1]。现就 Th1/Th2、Th17/Treg 平衡与 URSA 相关性的研究进展作如下综述。

1 CD4⁺ T 概述

T 细胞来自造血干细胞, 于胸腺内分化成熟后形成 CD4⁺ 和 CD8⁺ 2 个亚群。CD4⁺ 亚群占 T 细胞总数的 65%, 与 MHC-II 分子相匹配; CD8⁺ 亚群占 35%, 与 MHC-I 分子相匹配。CD4⁺ 亚群分为 Treg 细胞和 Th 细胞, 其中 Treg 细胞进

一步分为自然性 Treg 和诱导性 Treg 这两大类型, 与妊娠免疫有密切关联的主要是 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞^[5]; Th 细胞包含 Th0、Th1、Th2、Th17 等 4 个亚型, Th0 在不同的条件下能够不断向 Th1、Th2、Th17 及 Treg 进行分化, 最终形成了具有整体性的生殖免疫细胞网络, 其在妊娠免疫耐受相关机制中按照功能的不同发挥着不同的生物学效应。母腹内胎胞界面部分免疫微环境是能够决定妊娠结局的关键因素。Dimova 等^[2] 研究结果显示, 早孕女性蜕膜组织中的 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞水平较未孕女性高, 提示子宫内膜是母体密切接触滋养细胞的地方。在黄体期, 子宫内膜会出现多种免疫细胞, 这些免疫细胞中的主要组织相容性复合体 II 类抗原分子被 CD4⁺ T 识别后产生多种免疫效应。

2 Th1/Th2 平衡

2.1 Th1/Th2 与妊娠免疫 Th1/Th2 免疫在整个妊娠免疫中是极为重要的部分, 长期以来受到研究人员的重视。1986

* 基金项目: 高等学校博士学科点专项科研资金资助项目(20132327110004); 国家自然科学基金资助项目(81574014)。

△ 通信作者, E-mail: doctorfxl@163.com。