

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.024

综 述

蜕膜巨噬细胞在复发性自然流产中的研究进展

张晓艳,赵欣,王丽静综述 瓮占平审核

基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2023QH077)

作者单位: 261053 山东潍坊, 山东第二医科大学临床医学院(张晓艳); 266011 山东青岛, 青岛市市立医院产科

(赵欣、王丽静、瓮占平)

通信作者: 瓮占平, E-mail: sdqdwzp@126.com



【摘 要】 复发性自然流产(RSA)严重影响育龄夫妇的生育健康,其发病机制复杂,至今仍有部分病因不明。蜕膜巨噬细胞作为母胎界面重要的免疫细胞,在维持正常妊娠过程中发挥着关键作用。文章综合近年来的研究成果,对蜕膜巨噬细胞的表型、功能,以及其与 RSA 的关系进行综述,旨在为深入理解 RSA 的发病机制及探索新的治疗策略提供参考。

【关键词】 复发性自然流产;蜕膜巨噬细胞;研究进展

【中图分类号】 R714.21

【文献标识码】 A

Research progress of decidual macrophages in recurrent spontaneous abortion Zhang Xiaoyan*, Zhao Xin, Wang Lijing, Weng Zhanping. * School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Shandong, Weifang 261053, China
Funding program: Shandong Natural Science Foundation Project(ZR2023QH077)

Corresponding author: Weng Zhanping, E-mail: sdqdwzp@126.com

【Abstract】 Recurrent spontaneous abortion (RSA) seriously affects the reproductive health of childbearing couples. Its pathogenesis is complex, and some causes remain unclear to date. As important immune cells at the maternal-fetal interface, decidual macrophages play a crucial role in maintaining normal pregnancy. This article synthesizes the research findings in recent years and reviews the phenotypes, functions of decidual macrophages, and their relationship with RSA, aiming to provide a reference for a deeper understanding of the pathogenesis of RSA and the exploration of new treatment strategies.

【Key words】 Recurrent spontaneous abortion; Decidual macrophages; Research progress

复发性自然流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是指与同一性伴侣连续发生 2 次或 2 次以上的自然流产,在育龄夫妇中的发病率为 1%~3%^[1]。RSA 不仅对女性的身心健康造成极大伤害,还增加了家庭的经济负担。目前已知 RSA 的病因包括染色体异常、子宫结构异常、感染、抗磷脂综合征等^[2-5],但仍有近 50% 的 RSA 患者病因不明^[6]。在妊娠早期,蜕膜巨噬细胞(decidual macrophages, DMs)是母胎界面处数量第二多的白细胞,约占蜕膜白细胞的 20%^[7]。研究发现,蜕膜巨噬细胞在免疫调节、免疫抑制活性、凋亡细胞清除及螺旋动脉重塑等方面发挥着重要作用,这些对于正常妊娠的建立和维持至关重要^[8]。随着免疫学研究的深入,免疫因素在 RSA 发病机制中的作用日益受到关注。巨噬细胞作为免疫系统的重要组成部分,在母胎界面大量存在,其中蜕膜巨噬细胞在维持母胎免疫平衡、促进胚胎着床和发育等方面发挥着不可或缺的作用。因此,深入研究蜕膜巨噬细胞与 RSA 的关系,对于揭示 RSA 的发病机制和制定有效的治疗方案具有重要意义,本文对其进行综述。

1 蜕膜巨噬细胞的基本特性

1.1 表型特征 巨噬细胞以其高度的可塑性和极化能力而著

称,在不同微环境信号的调控下,可分化为多样化表型,执行差异化生物学功能。在母胎界面的独特生理环境中,蜕膜巨噬细胞主要呈现 2 种经典表型:M1 型与 M2 型,两者具有不同的功能特性(见表 1)。同时还可依据 CD11c 分子的表达水平,划分出不同功能亚群,共同参与母胎免疫调节过程。

M1 型巨噬细胞又称经典活化巨噬细胞,具有促炎和杀菌功能,以及较强的抗原呈递能力,能够激活 T 辅助细胞 1(T helper type 1 cell, Th1)反应,增强免疫细胞对病原体、肿瘤细胞和移植物的杀伤作用。适量的 M1 型巨噬细胞在妊娠早期有助于促进胚胎着床,抵御病原体感染,保护胎儿免受侵害^[9]。与之相比,M2 型巨噬细胞又称替代活化巨噬细胞,具有抗炎和免疫调节功能,能够清除凋亡细胞,促进组织修复和重塑,参与确保免疫耐受和炎症反应消退过程。在胎盘形成期占主导地位,它们通过分泌免疫抑制性细胞因子和趋化因子,为胎儿营造一个免疫耐受的微环境,促进胎盘血管生成和胎儿生长发育^[10]。M1 和 M2 型巨噬细胞在妊娠过程中扮演着动态平衡的关键角色,着床前期,M1 型占主导地位,而在滋养层细胞附着和侵入后则转变为 M2 型。随后,在分娩时又恢复为 M1 型。因此,蜕

表 1 M1/M2 型巨噬细胞特性对比

项目	M1 巨噬细胞(促炎型)	M2 巨噬细胞(抗炎/修复型)
激活信号	LPS、TNF- α 、IFN- γ	IL-4、IL-13、IL-10、TGF- β
表面标志物	CD80、CD86、TLR-4、MHC-II	CD206、CD163、CD209
分泌因子	IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 、CXCL10	IL-10、VEGF、TGF- β 、CCL17
功能	抗感染、清除病原体、促进炎症反应	免疫耐受、组织修复、血管生成、抑制炎症反应

膜巨噬细胞表型的任何异常都可能对妊娠结局产生不利影响,产生诸如先兆子痫、早产、宫内生长受限和复发性自然流产等并发症^[11-12]。

除了 M1/M2 表型分类外,根据 CD11c 的表达水平,蜕膜巨噬细胞还可分为 CD11c 高表达和 CD11c 低表达亚群。CD11c 低表达蜕膜巨噬细胞高表达吞噬受体 CD209 和 CD206,具有较强的吞噬能力,能够有效清除病原体和凋亡细胞,保护胎儿免受感染^[13]。Jiang 等^[14]通过流式细胞术分析鉴定出严格地定位于绒毛外滋养层细胞附近 CD11c 低表达亚群中的 CCR2-CD11cLO 巨噬细胞,可特异性表达血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HMOX1)。HMOX1 具有抗氧化、抗炎和免疫调节等功能,可能在早期妊娠中对胎儿起到重要的保护作用。CD11c 高表达亚群又可进一步分为 CCR2+CD11cHI 和 CCR2-CD11cHI 两个子集,其中 CCR2+CD11cHI 子集具有促炎特性,能够分泌促炎细胞因子,参与免疫防御反应。而 CCR2-CD11cHI 子集则具有抗炎特性,能够分泌抗炎细胞因子,维持免疫平衡^[15]。这两个子集相互协作,共同维持母胎界面的免疫稳态,促进妊娠的正常进行。

1.2 在正常妊娠中的功能 在蜕膜中的巨噬细胞与自然杀伤细胞(natural killer cell, NK 细胞)、树突状细胞协同作用,有助于着床、血管重塑、胎盘发育、对胎盘细胞的免疫耐受以及维持母胎界面的组织稳态。蜕膜巨噬细胞在生长因子和细胞因子的局部环境影响下表现出 M1 和 M2 表型, M1/M2 转换的适当时间调节对成功妊娠至关重要。蜕膜巨噬细胞在正常妊娠过程中发挥着多种重要功能,包括免疫调节、组织重塑、血管生成、滋养细胞侵袭调节等^[16]。研究发现,蜕膜巨噬细胞可通过多种机制参与免疫调节,维持母胎免疫耐受。巨噬细胞可通过直接吞噬、Fc 受体抗体介导的吞噬、细胞因子释放和固有免疫细胞信号传导等方式发挥抗微生物防御作用,表明蜕膜巨噬细胞可能通过吞噬作用维持母胎界面免疫平衡^[17]。Shen 等^[18]从动物模型角度首次阐述了母胎界面免疫细胞在母体免疫激活(maternal immune activation, MIA)致子代孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)中的作用。MIA 孕鼠体内巨噬细胞呈现显著的 M1 极化表型,而清除 MIA 孕鼠体内炎症巨噬细胞能够改善成年后代孤独症样行为。研究表明,流产患者及流产易感小鼠模型的蜕膜基质细胞中脂滴蓄积,基质细胞与巨噬细胞脂代谢异常活跃。巨噬细胞高表达 CD36,介导花生四烯酸从基质细胞向巨噬细胞的转运,促进巨噬细胞生成 IL-1 β ,从而诱发免疫炎症反应,破坏母胎界面免疫耐受。实验结果显示在正常妊娠中,蜕膜巨噬细胞的免疫功能维持对于母胎界面免疫平衡至关重要^[19]。

在妊娠过程中,子宫内膜需要进行一系列的组织重塑,以适应胚胎着床和发育的需要。研究发现,蜕膜巨噬细胞可通过分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等酶类,降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分,促进子宫内细胞的迁移和增殖,为胚胎着床和胎盘形成创造有利条件。MMP-2 和 MMP-9 的表达与成功着床密切相关,它们对胚胎降解子宫上皮基底膜的能力有很大影响,并能促进胚胎侵入子宫基质。MMP-2 和 MMP-9 的体外处理显著促进了小鼠滋养层细胞的铺展和侵袭,其通过降解细胞外基质、胶原蛋白和促进胚胎着床,提高了活仔率^[20]。Li 等^[21]研究发现,先兆子痫有一群独特的、富集于螺旋动脉管周的促炎性 CD11c 高表达巨噬细胞亚群(CD11c-high dendritic cell-like macrophages, CD11c high dM ϕ),滋养细胞来源的半乳糖凝集素-9(Galectin-9)是 CD11c 高表达巨噬细胞亚群的关键上游调控分子,其在子痫前期患者妊娠早期外周血中异常增加。Galectin-9 通过 CD44 介导的机制诱导 CD11c high dM ϕ 向炎症反应表型扩展,增加滋养细胞凋亡并抑制血管重塑。临床队列研究显示,妊娠早期(孕 16~20 周)循环半乳糖凝集素-9 水平升高可预测子痫前期发生。胎盘的正常发育和功能依赖于充足的血液供应,血管生成是妊娠过程中的一个重要环节。Wang 等^[22]通过空间分布和分化轨迹分析,发现促血管生成巨噬细胞普遍存在于胎儿器官血管周围。

成功的妊娠需要母体免疫系统识别并耐受同种异体胎儿,同时保持对全身和胎盘组织感染的防御能力。滋养层细胞是囊胚与母体蜕膜的首个接触点。在母胎界面,胎盘滋养细胞在抑制母体对胎儿的免疫排斥中起着至关重要的作用。研究发现,滋养层细胞分泌的多种细胞因子和生长因子,如 IL-8、GM-CSF、M-CSF 等,可调节滋养细胞的增殖、迁移和侵袭能力^[23]。一项探究滋养层细胞中 Zeste 同源物增强子 2(enhancer of Zeste homolog 2, EZH2)的下调与蜕膜 M1 型巨噬细胞极化关系的研究表明,复发性自然流产患者绒毛组织中 EZH2 的表达显著降低。此外,滋养层细胞中 EZH2 表达或功能受到抑制会影响细胞中免疫和炎症细胞因子的分泌,促进 M1 型巨噬细胞的极化,这可能与复发性自然流产的发病机制相关^[7]。

2 蜕膜巨噬细胞与 RSA 的关系

2.1 M1/M2 平衡失调 在 RSA 患者的母胎界面, M1/M2 平衡失调是一个常见的现象,表现为 M1 型巨噬细胞比例增加, M2 型巨噬细胞比例减少, M1/M2 比值升高。这种平衡失调可能导致免疫微环境向促炎方向转变,对胚胎产生免疫攻击,从而增加流产的风险。多项研究证实 M1/M2 平衡失调与 RSA 具有关联。M1/M2 平衡失调的机制较为复杂,如氧化应激、炎症反应、激素水平变化等,都可能影响巨噬细胞的极化方向,涉及多种

信号通路和分子的调控。Qu 等^[24]首次阐释了氧化应激和免疫炎症反应在子宫收缩乏力性产后出血中的关键作用。研究发现母胎界面高水平氧化应激状态是蜕膜巨噬细胞过度释放促炎性细胞因子的关键因素,氧化应激通过诱导巨噬细胞向 M1 型极化失衡,促使促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-6 和 IL-8)分泌,进而抑制子宫平滑肌细胞中收缩相关蛋白的表达,最终导致子宫收缩乏力性产后出血的发生。动物模型进一步证实,H₂O₂ 可促进胎盘巨噬细胞向 M1 型极化,改变胎盘氧化应激水平和炎症反应浸润程度,并削弱子宫平滑肌组织的收缩能力。一项关于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸结合蛋白 JPT2 与 RAS 的研究表明,在流产小鼠绒毛组织和胎盘组织中,JPT2 表达水平降低。滋养层细胞 JPT2 缺失,可抑制 JNK/IL-6 轴,促进柠檬酸和活性氧簇的积累,从而诱导 M1 型巨噬细胞极化,阻碍滋养层细胞的黏附、迁移和侵袭^[25]。此外,研究发现细胞色素 P450 26A1 (CYP26A1)可以通过调节子宫内 NK 细胞和树突状细胞来影响胚胎着床。在小鼠子宫中敲低 CYP26A1 会显著减少胚胎着床位点的数量。用抗 CYP26A1 抗体处理原代子宫巨噬细胞后,M1 型巨噬细胞标志物诱导型一氧化氮合酶(nitric oxide synthase 2,Nos2)、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 CD86 的表达水平显著降低,导致 M1 型巨噬细胞极化不足^[26]。

2.2 细胞因子分泌异常 蜕膜巨噬细胞分泌的细胞因子在维持母胎免疫平衡和促进胚胎发育中起着重要作用。在 RSA 患者中,蜕膜巨噬细胞的细胞因子分泌出现异常,表现为促炎细胞因子分泌增加,抗炎细胞因子分泌减少,细胞因子网络失衡。Cui 等^[27]在脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)诱导的小鼠流产模型中,发现巨噬细胞分泌的 IL-1、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 和 IL-17a 等促炎细胞因子表达显著升高,导致胚胎吸收和流产。蜕膜巨噬细胞呈现 M1 型极化倾向,同时伴随核心时钟基因 Rev-erb α 表达下调。Rev-erb α 激动剂 SR9009 通过激活 PI3K 信号通路,可抑制 LPS 诱导的巨噬细胞 M1 型极化。研究发现子宫中高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1,HMGB1)蛋白通过维持 P4-PR 信号通路,在小鼠胚胎植入过程中发挥关键作用^[28]。该蛋白缺乏会导致植入缺陷、生育率下降及不良妊娠。巨噬细胞高表达 HMGB1 会激活细胞焦亡,导致复发性自然流产的发生和发展^[12]。既往研究显示,巨噬细胞可通过复杂的细胞因子网络与滋养层建立“对话”,分泌 IL-10、TGF- β 、IL-4 和 VEGF 等可溶性介质调控滋养层生物学行为^[16]。一项关于泛素特异性蛋白酶 2a(ubiquitin specific peptidase 2a,USP2a)表达下调与抑制滋养细胞侵袭、复发性流产的相关研究显示,USP2a 可通过激活 PI3K/Akt/GSK3 β / β -连环蛋白信号通路促进滋养层细胞增殖、迁移和侵袭,且 USP2a 表达受 M2 型巨噬细胞来源的 TGF- β 正向调控^[29]。

2.3 免疫调节功能障碍 调节性 T 细胞(regulatory T cell,Treg)是维持免疫耐受的重要细胞群体,它可以通过与蜕膜巨噬细胞相互作用,调节巨噬细胞的活性和功能。研究发现,在 RSA 患者中,Treg 细胞对蜕膜巨噬细胞的调节功能异常,导致蜕膜巨噬细胞过度活化,分泌大量促炎细胞因子,破坏母胎免

疫耐受^[30]。Liu 等^[31]在探讨 MITA-TRIM38 相互作用与细胞焦亡、免疫耐受机制时发现,正常妊娠是由于免疫抑制状态得以维持,但干扰素基因刺激蛋白诱导的细胞焦亡会触发机体的免疫反应,破坏母胎界面的免疫抑制状态,从而导致流产。在正常妊娠母胎界面中,TRIM38 介导的 MITA 的 K48 型泛素化导致 MITA 低表达,抑制细胞焦亡;而不明原因复发性流产患者母胎界面中,K48 型泛素化水平较低,MITA 表达水平升高,会促进细胞焦亡。

3 基于蜕膜巨噬细胞的治疗策略

3.1 免疫调节治疗 已有研究表明,免疫调节治疗是目前 RSA 治疗的重要手段之一,主要包括淋巴细胞免疫疗法(lymphocyte immunization therapy,LIT)和静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin,IVIg)。LIT 是通过给 RSA 患者输注配偶或第三方的淋巴细胞,诱导母体产生免疫耐受,从而改善妊娠结局。研究表明,LIT 可以调节母体的免疫反应,增加 Th2 型细胞因子的分泌,降低 Th1 型细胞因子的水平,促进 M2 型巨噬细胞的极化,改善母胎免疫微环境^[32-33]。Chen 等^[34]研究设计了一套完整的贝叶斯统计分析流程,通过多中心数据验证了 LIT 对 RSA 治疗的有效性,并建立经验模型分析个体因素对 LIT 的影响。研究发现,LIT 是 RSA 的有效治疗方法,且患者的个人生理特征如年龄、伴侣血型、抗心磷脂抗体等会影响治疗效果。IVIg 可以通过调节 Treg/Th17 细胞平衡、抑制补体激活、调节巨噬细胞功能等多种机制,改善母胎免疫微环境,提高 RSA 患者的妊娠成功率^[35]。通过对腹腔注射粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor,G-CSF)的 RSA 小鼠模型的研究证实,G-CSF 缺乏会损害滋养层细胞增殖、迁移能力,并减弱其对巨噬细胞的抑制作用,导致母胎界面更多的巨噬细胞向 M1 型分化^[36]。一项荟萃分析探讨了 IVIg 被动免疫疗法对不明原因 RSA 的影响,11 项研究分析结果显示,IVIg 治疗组和安慰剂组的活产率差异处于显著边缘,但在受孕前给予 IVIg 时,活产率有显著差异^[37]。

3.2 药物治疗 药物治疗是 RSA 治疗的常用方法之一,一些药物可以通过调节蜕膜巨噬细胞的功能,改善妊娠结局。一项关于 REV-ERB α 的药物激活可抑制脂多糖诱导的巨噬细胞 M1 型极化并预防流产的体内和体外实验均表明,使用 SR9009 对 REV-ERB α 进行药物激活,可以减轻 LPS 对巨噬细胞极化的影响,并对妊娠起到保护作用^[27]。临床医生常通过口服、阴道给药、肌肉注射或其他方式使用黄体酮来维持妊娠。黄体酮是一种天然孕激素,在维持妊娠中起着重要作用。一项比较阿司匹林、维生素 D3 和黄体酮对自身免疫性 RSA 模型的治疗效果显示,阿司匹林、维生素 D3 和黄体酮治疗通过调节 Th1/Th2 平衡和细胞因子,改善了自身免疫性 RSA 小鼠的妊娠结局,其中黄体酮的治疗效果在三者中最佳^[38]。Ray 等^[39]在感染的复发性自然流产患者中发现,微小核糖核酸-133a 和 101-3p 的表达与细胞因子呈正相关,而与黄体酮呈负相关。黄体酮与细胞因子之间的相关性在感染的复发性自然流产患者中显著负相关。阿司匹林和低分子肝素通过调节蜕膜巨噬细胞的功能,抑制炎

性反应,促进血管生成,改善胎盘血液循环被用于治疗 RSA,它们主要通过抗凝和抗炎作用来改善妊娠结局^[38,40]。此外,泼尼松、羟氯喹、环孢素 A 等免疫抑制剂也被用于 RSA 的治疗^[33,35,41],这些药物可以通过抑制免疫系统的过度激活,调节免疫细胞的功能,改善母胎免疫微环境。

3.3 其他潜在治疗策略 随着对蜕膜巨噬细胞与 RSA 关系研究的不断深入,一些新的治疗策略也逐渐被提出。间充质干细胞(MSCs)具有免疫调节、组织修复和再生等多种功能,近年来在 RSA 治疗中的应用受到关注。Jin 等^[42]通过单细胞 RNA 测序系统地评估了与 RSA 及华通氏胶的间充质干细胞(Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells,WJ-MSCs)治疗相关的细胞异质性和转录调控网络。细胞间通讯分析显示,基质细胞 Str_1 相关基因表达在 RSA 组中显著降低,而在 WJ-MSCs 治疗组中得到恢复。RSA 组中 NK 细胞与其他细胞之间的相互作用减弱,但 WJ-MSCs 治疗可使其恢复。关于母胎界面中 MSCs 和 Treg 细胞之间的相互作用研究显示,MSCs 可以诱导蜕膜中叉头转录因子 3(forkhead box protein P3,Foxp3)阳性的 CD4⁺ T 细胞扩增,上调 IL-10 和 TGF- β 。同时,间充质干细胞增强了蜕膜 Tregs 的免疫抑制功能。体内实验数据表明,在脂多糖(LPS)诱导的小鼠流产模型和自然流产模型(CBA/J 雌鼠与 DBA/2 雄鼠交配模型)中,间充质干细胞的过继转移明显促进了 Foxp3 阳性的蜕膜调节性 T 细胞的积累,有效地降低了两种模型中的胚胎吸收率^[43]。

糖皮质激素(glucocorticoids,GCs)等免疫抑制剂虽能调节免疫微环境,但缺乏安全高效的靶向递送系统限制了其临床应用。Wang 等^[44]报道了一种新型的基于外泌体的药物输送系统 gc-exo-CD16ab,该系统将 GCs 载入人脐带间充质干细胞来源的外泌体,并通过 CD16 抗体进行表面修饰。能高效靶向母胎界面的蜕膜 CD16⁺NK 细胞和 CD16⁺巨噬细胞。这种创新方法能有效抑制蜕膜 NK 细胞的细胞毒性,抑制 M1 型巨噬细胞的极化,并调节蜕膜微环境,从而改善胎盘和胎儿的形态,降低流产小鼠的流产风险,为流产和妊娠相关疾病的精准和组织特异性治疗策略提供了可行的平台。基因治疗是一种新兴的治疗方法,通过对特定基因的调控来治疗疾病。针对蜕膜巨噬细胞相关的关键基因进行调控,可能成为治疗 RSA 的新策略。Du 等^[45]对复发性自然流产患者和正常妊娠女性的蜕膜巨噬细胞进行了单细胞转录组分析,确定了蜕膜巨噬细胞的亚群特征和功能差异,揭示了与 RSA 相关的关键基因和信号通路,为通过基因调控治疗 RSA 提供了潜在的靶点和理论基础。

4 小结与展望

综上所述,极化巨噬细胞通过分泌多元细胞因子与趋化因子来影响母体对胚胎的免疫耐受与接受程度。然而,其背后的病因与发病机制错综复杂,亟待系统性研究突破。作为 RSA 免疫调控的核心要素,蜕膜巨噬细胞的研究进展不仅能揭示疾病发生的本质,还能推动个体化诊疗策略的革新。未来可通过构建基于巨噬细胞表型特征、细胞因子表达谱或基因多态性的 RSA 分子分型体系,实现“精准诊断—分型治疗”的闭环,优化

临床决策。此外,需加强多中心、大样本的临床研究,系统验证现有疗法的有效性与安全性,并加速新型治疗方案的研发。

参考文献

- [1] Li D, Zheng L, Zhao D, et al. The role of immune cells in recurrent Spontaneous abortion [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(12): 3303-3315. DOI:10.1007/s43032-021-00599-y.
- [2] Wan X, Li L, Liu Z, et al. Recurrent spontaneous abortion related to balanced translocation of chromosomes:Two case reports [J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1): 270. DOI:10.1186/s13256-021-02870-9.
- [3] Boje AD, Egerup P, Westergaard D, et al. Endometriosis is associated with pregnancy loss: A nationwide historical cohort study [J]. *Fertil Steril*, 2023, 119(5): 826-835. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.12.042.
- [4] Ray A, Pradhan D, Arora R, et al. Microarray profiling of serum micro-RNAs in women with Chlamydia trachomatis-associated recurrent spontaneous abortion: A case control study [J]. *Microb Pathog*, 2023, 182: 106273. DOI:10.1016/j.micpath.2023.106273.
- [5] Liu Z, Sun S, Xu H, et al. Prognostic analysis of antibody typing and treatment for antiphospholipid syndrome-related recurrent spontaneous abortion [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2022, 156(1): 107-111. DOI: 10.1002/ijgo.13621.
- [6] Guan D, Sun W, Gao M, et al. Immunologic insights in recurrent spontaneous abortion: Molecular mechanisms and therapeutic interventions [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 117082. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117082.
- [7] Shang Y, Wu S, Li S, et al. Downregulation of EZH2 in trophoblasts induces decidual M1 macrophage polarization: A potential cause of recurrent spontaneous abortion [J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(10): 2820-2828. DOI: 10.1007/s43032-021-00790-1.
- [8] Yang D, Dai F, Yuan M, et al. Role of transforming growth factor- β 1 in regulating fetal-maternal immune tolerance in normal and pathological pregnancy [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 689181. DOI: 10.3389/fimmu.2021.689181.
- [9] Andreescu M, Tanase A, Andreescu B, et al. A Review of immunological evaluation of patients with recurrent spontaneous abortion (RSA) [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(2): 123-145. DOI: 10.3390/ijms26020785.
- [10] Qiao T, Liu N, Cui Y, et al. A Review on the potential therapeutic application of macrophage polarization in recurrent spontaneous abortion; with an emphasis on natural components [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2025, 265(2): 47-58. DOI: 10.1620/tjem.2024.J069.
- [11] He Y, Wang L, Tang R, et al. Common mental disorders and risk of spontaneous abortion or recurrent spontaneous abortion: A two-sample Mendelian randomization study [J]. *J Affect Disord*, 2024, 354: 258-266. DOI: 10.1016/j.jad.2024.03.026.
- [12] Zhu D, Zou H, Liu J, et al. Inhibition of HMGB1 ameliorates the maternal-fetal interface destruction in unexplained recurrent spontaneous abortion by suppressing pyroptosis activation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 782792. DOI: 10.3389/fimmu.2021.782792.
- [13] Lyu Q, Veldhuizen EJA, Ludwig IS, et al. Characterization of polarization states of canine monocyte derived macrophages [J]. *PLoS*

- One, 2023, 18 (11): e0292757. DOI: 10. 1371/journal.pone.0292757.
- [14] Jiang X, Wang H. Macrophage subsets at the maternal-fetal interface [J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17 (8): 889-891. DOI: 10.1038/s41423-020-0435-6.
- [15] Lee J, Boyce S, Powers J, et al. CD11cHi monocyte-derived macrophages are a major cellular compartment infected by Mycobacterium tuberculosis [J]. PLoS Pathog, 2020, 16 (6): e1008621. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008621.
- [16] Parasar P, Guru N, Nayak NR. Contribution of macrophages to fetomaternal immunological tolerance [J]. Hum Immunol, 2021, 82 (5): 325-331. DOI: 10.1016/j.humimm.2021.02.013.
- [17] Semmes EC, Coyne CB. Innate immune defenses at the maternal-fetal interface [J]. Curr Opin Immunol, 2022, 74: 60-67. DOI: 10.1016/j.coi.2021.10.007.
- [18] Shen C, Zhu X, Chang H, et al. The rebalancing of the immune system at the maternal-fetal interface ameliorates autism-like behavior in adult offspring [J]. Cell Rep, 2024, 43 (10): 114787. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.114787.
- [19] Chen J, Yin T, Hu X, et al. CD36-mediated arachidonic acid influx from decidual stromal cells increases inflammatory macrophages in miscarriage [J]. Cell Rep, 2024, 43 (11): 114881. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.114881.
- [20] Zhang S, Mesalam A, Joo MD, et al. Matrix metalloproteinases improves trophoblast invasion and pregnancy potential in mice [J]. Theriogenology, 2020, 151: 144-150. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2020.02.002.
- [21] Li Y, Sang Y, Chang Y, et al. A Galectin-9-driven CD11c (high) decidual macrophage subset suppresses uterine vascular remodeling in preeclampsia [J]. Circulation, 2024, 149 (21): 1670-1688. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064391.
- [22] Wang Z, Wu Z, Wang H, et al. An immune cell atlas reveals the dynamics of human macrophage specification during prenatal development [J]. Cell, 2023, 186 (20): 4454-4471. DOI: 10.1016/j.cell.2023.08.019.
- [23] Wang XQ, Li DJ. The mechanisms by which trophoblast-derived molecules induce maternal-fetal immune tolerance [J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17 (11): 1204-1207. DOI: 10.1038/s41423-020-0460-5.
- [24] Qu J, Jiang H, Zhang B, et al. Oxidative stress-mediated abnormal polarization of decidual macrophages promotes the occurrence of atonic postpartum hemorrhage [J]. Redox Biol, 2025, 81: 103530. DOI: 10.1016/j.redox.2025.103530.
- [25] Chen X, Song QL, Ji R, et al. JPT2 affects trophoblast functions and macrophage polarization and metabolism, and acts as a potential therapeutic target for recurrent spontaneous abortion [J]. Adv Sci (Wein), 2024, 11 (16): e2306359. DOI: 10.1002/adv.202306359.
- [26] Ji WH, Li DD, Wei DP, et al. Cytochrome P450 26A1 modulates the polarization of uterine macrophages during the peri-implantation period [J]. Front Immunol, 2021, 12: 763067. DOI: 10.3389/fimmu.2021.763067.
- [27] Cui L, Xu F, Wang S, et al. Pharmacological activation of rev-erb α suppresses LPS-induced macrophage M1 polarization and prevents pregnancy loss [J]. BMC Immunol, 2021, 22 (1): 57. DOI: 10.1186/s12865-021-00438-4.
- [28] Aikawa S, Deng W, Liang X, et al. Uterine deficiency of high-mobility group box-1 (HMGB1) protein causes implantation defects and adverse pregnancy outcomes [J]. Cell Death Differ, 2020, 27 (5): 1489-1504.
- [29] Wang J, Ding J, Zhang S, et al. Decreased USP2a expression inhibits trophoblast invasion and associates with recurrent miscarriage [J]. Front Immunol, 2021, 12: 717370. DOI: 10.1038/s41418-019-0429-z.
- [30] Huang N, Chi H, Qiao J. Role of regulatory T cells in regulating fetal-maternal immune tolerance in healthy pregnancies and reproductive diseases [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1023. DOI: 10.3389/fimmu.2021.689181.
- [31] Liu J, Deng Y, Wang A, et al. Investigation into the role of the MITA-TRIM38 interaction in regulating pyroptosis and maintaining immune tolerance at the maternal-fetal interface [J]. Cell Death Dis, 2023, 14 (11): 780. DOI: 10.1038/s41419-023-06314-w.
- [32] Wang P, Jiang G, Ju W, et al. Influence of Bushen Tiaochong cycle therapy on Th1/Th2 deviation, sex hormone level, and pregnancy outcome of alloimmune recurrent spontaneous abortion [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 8624414. DOI: 10.1155/2021/8624414.
- [33] Rezayat F, Esmail N, Rezaei A, et al. Contradictory effect of lymphocyte therapy and prednisolone therapy on CD3 (+) CD8 (+) CD56 (+) natural killer T population in women with recurrent spontaneous abortion [J]. J Hum Reprod Sci, 2023, 16 (3): 246-256. DOI: 10.4103/jhrs.jhrs_8_23.
- [34] Chen R, Xu H, Hou Y, et al. A comprehensive Bayesian analysis assessing the effectiveness of lymphocyte immunotherapy for recurrent spontaneous abortion [J]. Life Med, 2023, 2 (6): lnad049. DOI: 10.1093/lifemedi/lnad049.
- [35] Wang S, Li M, Sun F, et al. Th17/Treg-cell balance in the peripheral blood of pregnant females with a history of recurrent spontaneous abortion receiving progesterone or cyclosporine A [J]. Exp Ther Med, 2021, 21 (1): 37. DOI: 10.3892/etm.2020.9469.
- [36] Gao P, Zha Y, Wei L, et al. G-CSF: A vehicle for communication between trophoblasts and macrophages which may cause problems in recurrent spontaneous abortion [J]. Placenta, 2022, 121: 164-172. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.03.125.
- [37] Wang SW, Zhong SY, Lou LJ, et al. The effect of intravenous immunoglobulin passive immunotherapy on unexplained recurrent spontaneous abortion: A meta-analysis [J]. Reprod Biomed Online, 2016, 33 (6): 720-736. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.08.025.
- [38] Chen Y, Wu Q, Wei J, et al. Effects of aspirin, vitamin D3, and progesterone on pregnancy outcomes in an autoimmune recurrent spontaneous abortion model [J]. Braz J Med Biol Res, 2021, 54 (9): e9570. DOI: 10.1590/1414-431X2020e9570.

- [39] Ray A, Bhati T, Arora R, et al. Progesterone-mediated immunoregulation of cytokine signaling by miRNA-133a and 101-3p in Chlamydia trachomatis-associated recurrent spontaneous abortion [J]. *Mol Immunol*, 2023, 164: 47-57. DOI: 10.1016/j.molimm.2023.10.012.
- [40] Wu XM, Li YX, Zheng HS, et al. The effect and mechanism of low-molecular-weight heparin on the decidualization of stromal cells in early pregnancy [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2024, 37(1): 2294701. DOI: 10.1080/14767058.2023.2294701.
- [41] Kang X, Chen W, Hong S, et al. Hydroxychloroquine for preventing hypertensive pregnancy disorders in recurrent spontaneous abortion: A retrospective cohort study in a single referral center [J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1): 307. DOI: 10.1186/s40001-025-02549-9.
- [42] Jin B, Ding X, Dai J, et al. Deciphering decidual deficiencies in recurrent spontaneous abortion and the therapeutic potential of mesenchymal stem cells at single-cell resolution [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 228. DOI: 10.1186/s13287-024-03854-6.
- [43] Zhang D, Lin Y, Li Y, et al. Mesenchymal stem cells enhance Treg immunosuppressive function at the fetal-maternal interface [J]. *J Reprod Immunol*, 2021, 148: 103366. DOI: 10.1016/j.jri.2021.103366.
- [44] Wang L, Yin Z, Shen Y, et al. Targeting decidual CD16(+) immune cells with exosome-based glucocorticoid nanoparticles for miscarriage [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 2024: e2406370. DOI: 10.1002/adv.202406370.
- [45] Du L, Deng W, Zeng S, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals defective decidual stromal niche attributes to recurrent spontaneous abortion [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(11): e13125. DOI: 10.1111/cpr.13125.

(收稿日期:2025-05-13)

(上接 1146 页)

- [33] Dong KX, Zhou Y, Cheng YY, et al. Clinical application of digital technology in the use of anterolateral thigh lobulated perforator flaps to repair complex soft tissue defects of the limbs [J]. *Burns Trauma*, 2024, 12: tkae011. DOI: 10.1093/burnst/tkae011.
- [34] 战杰,孙鹏,吴锦生,等. 分叶股前外侧穿支皮瓣在四肢软组织缺损修复中的应用[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2024, 42(5): 564-569. DOI: 10.13418/j.issn.1001-165x.2024.5.13.
- [35] 郭鹏飞,王旭,魏爱周,等. 基于供区保护理念的游离股前外侧分叶穿支皮瓣在头部电烧伤创面修复中的临床应用效果[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2022, 38(1): 77-80. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20201111-00470.
- [36] 卿黎明,贺继强,唐举玉,等. 旋股外侧动脉降支穿支皮瓣供区直接闭合的可靠切取宽度及其影响因素分析[J]. *中华显微外科杂志*, 2017, 40(2): 114-117. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2036.2017.02.003.
- [37] 董书男,刘承伟,江吉勇,等. 趾腓侧分叶穿支皮瓣拆移植修复多发指端缺损[J]. *中华显微外科杂志*, 2024, 47(1): 44-47. DOI: 10.3760/cma.j.cn441206-20231102-00066.
- [38] 俞芳,唐举玉,吴攀峰,等. 桡侧副动脉分叶穿支皮瓣在手部创面修复中的应用[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2019, 33(6): 721-725. DOI: 10.7507/1002-1892.201902005.
- [39] 唐举玉,贺继强,吴攀峰,等. 股前外侧分叶-嵌合穿支皮瓣在四肢复杂创伤修复中的应用[J]. *中华显微外科杂志*, 2020, 43(4): 326-330. DOI: 10.3760/cma.j.cn441206-20190309-00089.
- [40] 杜伟力,熊枫,车可心,等. 多种特殊形式旋股外侧动脉降支穿支皮瓣修复腕部高压电烧伤创面的临床效果[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2025, 41(1): 18-27. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20240930-00365.
- [41] 蒋玲丽,李海,魏在荣,等. 股前外侧嵌合穿支皮瓣修复糖尿病足溃疡创面[J]. *中华显微外科杂志*, 2021, 44(2): 141-145. DOI: 10.3760/cma.j.cn441206-20200813-00320.
- [42] Sui X, Khan UZ, Qing L, et al. The free chimeric medial sural artery perforator flap for individualised and three-dimensional reconstruction of complex soft-tissue defects in extremities [J]. *Int Wound J*, 2023, 20(7): 2679-2687. DOI: 10.1111/iwj.14142.
- [43] 穆泽兰,张键,顾媛,等. 自由设计的带蒂穿支皮瓣结合负压封闭引流术修复臀部压疮的临床效果[J]. *中华医学美容美容杂志*, 2025, 31(2): 115-119. DOI: 10.3760/cma.j.cn114657-20241031-00165.

(收稿日期:2025-06-13)