·专家述评·

# 细胞间通信异常在子痫前期发病机制中的作用

陈炳南，乔宠
（中国医科大学附属盛京医院妇产科，沈阳 110022）

**摘要** 子痫前期（PE）是一种妊娠期特有的多系统功能障碍综合征，全球发病率约为2%~8%，是孕产妇及围产儿死亡的主要原因之一。PE的典型病理特征包括胎盘缺血、血管内皮功能障碍及全身炎症反应，但现有机制假说（如滋养细胞侵袭异常、免疫失调等）难以全面解释PE的异质性和多器官受累特征。近年来，细胞间通信网络失衡被认为是PE病理进程的枢纽环节。本文系统阐述了旁分泌信号、外泌体、间隙连接、免疫突触等细胞间通信模式在PE中的异常机制，并探讨了基于通信调控的新型诊疗策略，旨在为PE的机制解析和精准干预提供新视角。

**关键词** 子痫前期；细胞间通信；疾病预测；治疗策略
**中图分类号** R714.2 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2026）02-0097-06
**网络出版地址** https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260108.1349.002
**DOI**：10.12007/j.issn.0258-4646.2026.02.001

## Role of aberrant intercellular communication in preeclampsia pathogenesis

CHEN Bingnan，QIAO Chong
（Department of Obstetrics and Gynecology，Shengjing Hospital of China Medical University，Shenyang 110022，China）

**Abstract** Preeclampsia（PE）is a pregnancy-specific multisystem disorder with a global incidence of approximately 2% to 8%，remaining a leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality. The characteristic pathological PE features include placental ischemia，endothelial dysfunction，and systemic inflammation. However，prevailing hypotheses，such as abnormal trophoblast invasion and immune dysregulation，do not fully account for PE-related clinical heterogeneity and multiorgan involvement. Recently，intercellular communication network disruption has become increasingly recognized as a central driving mechanism of pathophysiological PE progression. In this study，we systematically summarized the aberrant mechanisms of various intercellular communication modes in PE，including paracrine signaling，extracellular vesicles，gap junctions，and immunological synapses. Moreover，we discussed emerging diagnostic and therapeutic strategies for targeting these pathways. In this study，we aimed to provide new perspectives for elucidating PE pathogenesis and for developing precise interventions.

**Keywords** preeclampsia；intercellular communication；disease prediction；therapeutic strategy

子痫前期（preeclampsia，PE）是一种以妊娠20周后新发高血压为特征，同时伴有蛋白尿或其他器官受累的妊娠期特有疾病[1]。流行病学研究[2]显示，PE全球发病率约为2%~8%，是导致孕产妇和围产儿死亡的主要原因之一。目前PE的发病机制尚未完全阐明。现有研究[3]多聚焦于单一细胞或通路，难以全面解释PE的多器官受累特征及时空异质性表现[4]。近年来，随着单细胞测序和空间组学技术的发展，细胞间通信网络在PE发病中的枢纽作用逐渐受到重视，为解析PE的复杂机制提供了新的方向[5]。因此，亟需从更高维度的细胞相互作用网络视角重新审视PE的发病机制。

细胞间通信是指细胞通过直接接触（如间隙连接、免疫突触等）或间接信号传递（如旁分泌因子、外泌体等）实现信息交换的过程，在维持组织稳态和调控病理生理反应中起关键作用[6]。研究[7]表明，胎盘内部及其与母体之间的细胞间通信异常可能是PE发病的核心环节之一。例如，滋养细胞通过外泌体传递微RNA（microRNA，miRNA）和蛋白质，调控母体血管内皮功能[7]；胎盘缺氧诱导的可溶性酪氨酸激酶-1（soluble Fms-like tyrosine kinase-1，sFlt-1）

**基金项目**：国家重点研发计划（2023YFC2705900）；国家自然科学基金（81370735，81771610）；辽宁省民生科技计划联合计划（2021JH2/10300123）；沈阳市科技计划（20-205-4-004）；兴辽英才计划（XLYC2005008）
**作者简介**：陈炳南（1996-），男，讲师，博士.
**通信作者**：乔宠，E-mail：qiaochong2002@163.com
**收稿日期**：2025-07-01
**网络出版时间**：2026-01-08 15:34:25

和可溶性内皮因子（soluble endoglin，sEng）释放，影响母体全身血管稳态[8]。此外，母胎界面免疫细胞与滋养细胞之间的直接接触（如免疫突触）和间接对话（如细胞因子网络）在维持免疫耐受中起关键作用，其失调可能导致PE的发生[9]。然而，目前关于PE中细胞间通信的研究缺乏系统性总结。本文旨在整合最新研究进展，阐明细胞间通信异常在PE发病中的多维作用，为开发基于通信网络调控的新型诊断标志物和治疗策略提供理论依据。

## 1　细胞间通信异常的关键模式与PE的关联

### 1.1　胎盘源性细胞因子的分泌失调

胎盘源性细胞因子是由胎盘中各类细胞（主要为滋养细胞和免疫细胞）分泌的一类可溶性信号分子，包括生长因子、细胞因子、激素等，在胎盘发育、母胎界面免疫耐受以及母体多器官适应中发挥重要作用。这些细胞因子的分泌失调是导致PE的关键原因之一。

自分泌信号方面，滋养细胞通过自分泌血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）维持自身存活和侵袭能力，而在PE中VEGF信号被sFlt-1拮抗，导致滋养细胞凋亡和胎盘功能障碍[8]。此外，胎盘缺氧诱导滋养细胞自分泌白细胞介素（interleukin，IL）-6，进一步激活核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）通路，形成促炎信号的正反馈循环[10]。旁分泌信号方面，胎盘缺氧诱导滋养细胞分泌大量促炎性细胞因子，通过局部作用激活母胎界面免疫细胞，导致炎症反应放大和血管内皮损伤[11]。同时，胎盘释放的活性氧（reactive oxygen species，ROS）通过旁分泌作用直接损伤邻近的蜕膜细胞和血管内皮细胞，进一步加剧局部病理变化[11]。远距离分泌信号方面，胎盘源性抗血管生成因子（如sFlt-1和sEng）通过血液循环作用于远处器官：sFlt-1拮抗VEGF和胎盘生长因子（placental growth factor，PlGF），抑制内皮一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase，eNOS）活性，导致全身血管收缩和高血压[8]；sEng通过抑制转化生长因子β信号通路，阻碍内皮修复和血管生成[8]。这些分泌信号的失调不仅解释了PE的多器官受累特征，也为开发基于循环标志物的早期诊断策略提供了理论依据[2]。

### 1.2　细胞外囊泡（extracellular vesicle，EV）介导的细胞间通信异常

EV是由细胞分泌的膜性囊泡，包括外泌体、微囊泡和凋亡小体等亚型，携带蛋白质、脂质、核酸等生物活性分子，在细胞间通信中起重要作用。在PE中，胎盘源性EV的数量、组成和功能发生显著改变，参与疾病的发生和发展。

miRNA是EV中研究最广泛的分子之一。研究发现，PE患者胎盘EV中miR-210、miR-517a和miR-155等显著上调。miR-210通过抑制靶基因*EFNA3*和*ISCU*的表达，导致血管内皮功能障碍和血管生成抑制[12]；miR-517a通过调控母胎界面免疫细胞功能，促进炎症反应和免疫耐受失衡[13]；miR-155则通过靶向eNOS，加剧血管收缩和高血压[14]。脂质成分的异常也是EV介导PE的重要机制。PE患者胎盘EV中鞘脂类（如神经酰胺）和氧化磷脂（如氧化低密度脂蛋白）含量显著升高，这些脂质通过激活TLR4/NF-κB通路，诱导血管内皮细胞炎症和凋亡[15]。此外，EV中的花生四烯酸代谢产物（如前列腺素E2）能够促进子宫螺旋动脉收缩，进一步加剧胎盘缺血[7]。蛋白质是EV的另一类重要功能分子。PE患者胎盘EV中富含组织因子和纤维连接蛋白，前者通过激活凝血级联反应促进微血栓形成[16]，后者通过整合素信号通路诱导内皮细胞屏障功能障碍[17]。此外，EV中的热休克蛋白70通过TLR2/4信号通路激活母体免疫系统，导致全身炎症反应[18]。EV的异质性（如大小、来源、分子组成）使其能够同时调控多个病理过程，而PE中EV的异常释放和功能失调可能是多器官受累的重要机制。未来研究需进一步解析EV的分子特征及其在PE中的时空动态变化，为精准干预提供依据。

### 1.3　间隙连接通信障碍

间隙连接是由连接蛋白（connexin，Cx）构成的细胞间通道，允许小分子在相邻细胞间直接传递。相较于EV介导的通信，间隙连接的作用更为迅速，能够实现细胞间的快速信号同步和功能协调，在维持组织稳态中起关键作用。在PE中，胎盘和母体组织的间隙连接通信异常涉及多种连接蛋白家族成员。

Cx43是胎盘中最丰富的连接蛋白，在滋养细胞合体化过程中起核心作用。PE患者胎盘Cx43表达显著下调，导致滋养细胞融合障碍和合体滋养层形

成不全[19]。此外，Cx43功能异常还影响细胞间$Ca^{2+}$和cAMP的传递，导致胎盘激素分泌不足和血管生成因子释放失调[19]。Cx家族蛋白形成的缝隙连接和半通道对于血管内皮–平滑肌细胞之间的电化学信号传递至关重要，而这些通道的开放性和功能可被ROS/活性氮调控。PE中胎盘和系统血管ROS/活性氮的升高会抑制Cx相关通道的形成，从而影响正常细胞间通信，最终参与血管重塑和高血压的发生[20]。

间隙连接通信障碍不仅影响胎盘发育和功能，还可能通过细胞间信号传递的失调，放大母体全身性病理反应。胎盘中滋养细胞的Cx43功能异常可能导致ROS和炎性细胞因子通过间隙连接传递至邻近内皮细胞，进而通过血液循环影响全身血管功能[20]。肾脏内皮细胞Cx40表达减少可能促进肾小球滤过屏障破坏和蛋白尿的发生[21]。未来研究需进一步解析间隙连接通信的动态调控机制及其在PE中的时空特异性，同时探索通过间隙连接传递的关键物质（如ROS、$Ca^{2+}$、cAMP等）及其病理意义。这些研究将为揭示PE的多器官受累机制和开发靶向干预策略提供重要依据。

### 1.4　免疫突触与母胎免疫耐受失衡

免疫突触是免疫细胞与靶细胞之间形成的特化连接结构，通过膜受体–配体相互作用传递信号。在母胎界面，免疫突触介导滋养细胞与母体免疫细胞[如蜕膜自然杀伤（decidual natural killer，dNK）细胞、T细胞]之间的交互，对维持免疫耐受和胎盘发育至关重要。免疫突触的核心成分包括膜受体（如NK细胞受体KIR、T细胞受体TCR）、配体（如滋养细胞HLA-G、HLA-C）以及下游信号分子（如Lck、ZAP-70）。这些分子通过空间重组形成“超分子激活簇”，调控免疫细胞的激活或抑制状态[22]。dNK细胞是母胎界面最丰富的免疫细胞，在正常妊娠中，滋养细胞通过表达非经典HLA分子（如HLA-G、HLA-E）与dNK细胞形成抑制性免疫突触，维持母胎界面免疫耐受[23]。调节性T（regulatory T，Treg）细胞也可通过类似的方式与滋养细胞交互，抑制母体对胎儿的免疫攻击[23]。此外，dNK细胞可以通过KIR识别滋养细胞HLA-C，分泌血管生成因子促进螺旋动脉重塑[23]。

在PE中，免疫突触的组成和功能发生显著异常。PE患者滋养细胞HLA-G表达下调，dNK细胞毒性增强，可能导致抑制性免疫突触形成障碍[24]。同时，Treg细胞数量减少且功能受损，与滋养细胞的免疫突触稳定性下降，导致母胎界面免疫耐受失衡。此外，PE患者dNK细胞KIR谱系异常，与滋养细胞HLA-C的亲和力降低，导致血管生成因子分泌不足和螺旋动脉重塑障碍[23]。免疫突触异常不仅破坏母胎界面免疫耐受，还可能通过细胞因子网络放大全身炎症反应。进一步解析免疫突触的动态调控机制对于理解PE发生过程中母胎免疫耐受失衡至关重要。

## 2　细胞间通信与PE发病预测

### 2.1　已应用于临床的与细胞间通信相关的PE预测标志物

细胞间通信的异常在PE发病早期即已发生，这为开发基于细胞间通信的早期PE预测标志物提供了理论基础。目前，临床上已有多种与细胞间通信密切相关的生物标志物用于PE的早期预测。

胎盘滋养细胞与母体血管内皮细胞间的异常通信是PE发病的关键环节之一。sFlt-1是滋养细胞分泌的重要细胞因子，具有拮抗VEGF和PlGF的作用。妊娠过程中，在PE发生前，胎盘缺氧刺激滋养细胞异常激活，导致sFlt-1过度释放，通过血液循环作用于母体血管内皮，阻断VEGF和PlGF与其受体结合，破坏母胎界面的细胞间通信网络，诱发全身性内皮功能障碍。sFlt-1/PlGF比值升高早于PE临床症状出现，且与胎盘细胞通信紊乱的程度密切相关[25]。该比值已成为目前临床应用最广、预测性能最优的PE早期预测标志物之一。

胎盘蛋白13（placental protein 13，PP13）是一种由胎盘合体滋养层细胞合成并分泌至母体循环的半乳糖凝集素家族成员，可通过多种途径参与免疫调节和胎盘发育。PP13可诱导母胎界面T细胞凋亡，促进蜕膜免疫耐受，避免滋养细胞过度侵袭被母体免疫系统清除。此外，PP13可以通过与子宫螺旋动脉内皮细胞相互作用，激活NO-cGMP通路，介导血管舒张，促进胎盘灌注。PP13还可结合子宫内膜细胞外基质蛋白，支持滋养细胞侵入和螺旋动脉重铸，确保胎盘正常着床[26]。孕妇妊娠期血液中PP13浓度的降低对PE的发生具有重要的预测价值。

sEng是内皮糖蛋白的可溶性剪切形式，主要来源于胎盘滋养层细胞。其分子结构包含与TGF-β结合的结构域，能竞争性结合TGF-β1和TGF-β3，阻断其与内皮细胞膜受体的相互作用。胎盘缺血缺氧刺激滋养细胞过度分泌sEng，导致其水平异常升高。sEng竞争性与TGF-β结合，抑制了ALK1与TGF-β结合，下游eNOS的磷酸化被抑制，从而导致NO合成减少，同时促进内皮素-1释放，最终引起血管收缩障碍和内皮功能障碍[27]。sEng可与sFlt-1协同作用，通过外泌体作用于血管内皮细胞，在PE发病中共同导致血管生成失衡[28]。二者联合检测可显著提升PE早期预测的准确性。

2.2　潜在的细胞间通信相关的PE预测标志物

胎盘源性外泌体（placenta-derived exosome，PdE）是胎盘滋养细胞分泌的纳米级囊泡（直径约为40~160 nm），携带胎盘特异性生物分子，直接反映胎盘功能状态。在PE发病过程中，胎盘缺血缺氧触发PdE内容物的病理性重编程，使其成为预测PE的理想无创标志物。孕早期（妊娠11~14周）是PdE检测的关键窗口期，此时胎盘发育异常已启动，但母体尚未出现临床症状，为早期干预提供了宝贵的时间窗[29]。现有研究已发现PdE中包含的miRNA（miR-210、miR-517a和miR-155等[12-14]）、脂质（鞘脂类和氧化磷脂[7,15]）、蛋白质（组织因子和纤维连接蛋白[16-18]）等多种生物活性分子在PE发生前已呈现特征性变化，构成早期预测分子谱系。基于PdE的多组学整合分析可能成为PE预测的未来趋势：通过同时检测miRNA、蛋白质和脂质中的特异性分子，构建预测模型，以提高PE的预测效能[30]。此外，无创来源外泌体（如唾液、尿液）的即时检测技术开发将使大规模筛查成为可能。值得注意的是，低剂量阿司匹林已被证实可抑制促炎性PdE释放，这为基于外泌体标志物的靶向预防提供了理论依据[31]。

免疫突触异常的外周血可检测标志物也是PE预测的潜在方向之一。母体外周血免疫细胞亚群的重编程是PE发生的重要早期事件[24]。研究[32]表明，PE患者外周血中Th17细胞数量增加，而Treg细胞相对减少，孕早期外周血NK细胞数量增加[33]。通过流式细胞术检测孕早期外周血中Treg、NK等细胞亚群比例，可评估PE的发病风险。外周血中免疫细胞亚群的改变会导致特征性分子表达水平的改变，血清中可检测的免疫突触相关分子谱（如可溶性HLA-G表达下调[34]、母体*KIR* AA基因型与胎儿*HLA-C2*等位基因的组合[23]等）也为PE的无创预测提供了可能。免疫突触的异常通常还伴随着全身炎症反应。研究[35]表明，孕早期全身免疫炎症反应指数和泛免疫炎症值对PE均具有一定的预测价值。

## 3　靶向细胞间通信机制的PE治疗策略

3.1　靶向胎盘细胞因子运输的PE治疗策略

胎盘作为母胎界面的生理屏障，传统药物难以高效穿透，且易引发胎儿暴露风险。基于肿瘤-胎盘相似性（快速生长、免疫逃逸等特性）开发的靶向递送系统为安全干预提供了全新路径。CGKRK和iRGD是2种可靶向作用肿瘤组织的肽类分子，这类肿瘤归巢肽可特异性识别胎盘血管内皮表面受体，穿透胎盘屏障。研究[36]证实，经CGKRK修饰的纳米颗粒包裹胰岛素样生长因子2后静脉注射，能显著改善胎盘功能。另一种脂质纳米颗粒LNP 55系统通过仿生β2-糖蛋白Ⅰ靶向机制实现了高效胎盘递送。静脉注射LNP 55包被的*VEGF* mRNA降低了PE模型小鼠母体收缩压以及sFlt-1水平，并提高了胎儿存活率[37]。上述靶向胎盘的分子运输途径可在一定程度上纠正胎盘中各类细胞因子的分泌失衡，挽救细胞间的通信异常。

3.2　靶向干细胞来源外泌体的PE治疗策略

外泌体在PE发病中起关键作用，同时也具有一定的治疗潜力。研究[38]显示，人脐带间充质干细胞来源的外泌体可改善PE小鼠模型的血压和胎儿体重，并缓解大鼠血管功能障碍。其机制包括促进促血管生成因子分泌，抑制sFlt-1释放，且效果呈剂量依赖性[39]。此外，外泌体携带的miR-18b-3p可通过靶向瘦素通路减轻PE症状，并降低炎性细胞因子水平[40]；而miR-139-5p则能通过抑制蛋白酪氨酸磷酸酶表达，激活ERK/MMP-2通路，进而增强滋养细胞侵袭迁移并抑制凋亡[41]。尽管疗效显著，外泌体治疗仍面临规模化生产、靶向性提升及长期安全性等潜在风险，其对母体和胎儿可能存在的免疫原性、致瘤性等远期影响，均有待深入评估。

3.3　靶向免疫细胞与免疫突触的PE治疗策略

近年来，靶向免疫细胞或免疫突触的干预策略在PE研究中初显成效。首先，通过激活免疫检查点

路径，如使用PDL1Fc和Gal9融合蛋白，可诱导蜕膜巨噬细胞由促炎M1型向抗炎M2型转化，在脂多糖诱导的PE大鼠模型中显著降低高血压及改善胎儿血管发育[42]。补充PDL1Fc亦可在Nω-硝基-L-精氨酸甲酯诱导模型中校正Treg/Th17细胞失衡，提升胎盘环境免疫耐受性[43]。其次，以Treg细胞为靶点的治疗也备受关注。动物研究中，通过抗CD28超激动剂、IL-10输注或外源性Treg细胞移植，可扩增母体Treg细胞数量与功能，从根源上改善PE相关症状（如高血压与胎儿生长受限）[43]。此外，还有研究[44]尝试靶向$CD4^+$ Th1/Th17细胞的治疗策略，包括使用抗肿瘤坏死因子α、抗IL-6、抗IL-17单抗或促进调节性细胞因子（如IL-10、γ干扰素）的表达，其目的在于恢复$CD4^+$T细胞亚群平衡，从而促进螺旋动脉重塑和胎盘稳态。尽管多数研究仍在动物模型或体外验证阶段，但通过重塑母胎界面免疫细胞构成与免疫突触功能，靶向免疫策略在PE预防与治疗方面展现出清晰的方向与潜力。

## 4　总结

近年来，细胞间通信异常逐渐被证实是贯穿PE发生、进展及多器官受累全过程的关键枢纽。胎盘源性细胞因子分泌紊乱、EV异常释放与功能重编程、间隙连接障碍以及免疫突触失衡协同扰乱了母胎界面的稳态与全身血管内皮功能，构成PE多系统损伤的重要分子基础。基于细胞间通信机制的标志物检测与靶向干预策略已初步显现应用前景，尤其是sFlt-1/PlGF比值[45]、PdE及免疫相关因子检测，正在推动PE从经验性诊疗向机制驱动型精准医学转变。然而，当前多数靶向治疗策略仍主要基于动物模型，有待通过人源化胎盘类器官和灵长类动物模型进行更接近人体的系统验证。未来研究应聚焦通信网络动态变化的时空特性，结合单细胞组学、多组学整合与高效递送系统，开发更具针对性、可控性和安全性的通信调节手段，为改善PE结局提供全新策略。

**参考文献：**


[1] MOL BWJ，ROBERTS CT，THANGARATINAM S，et al. Pre-eclampsia [J]. Lancet，2016，387（10022）：999-1011. DOI：10.1016/S0140-6736（15）00070-7.

[2] RANA S，LEMOINE E，GRANGER JP，et al. Preeclampsia：pathophysiology，challenges，and perspectives [J]. Circ Res，2019，124（7）：1094-1112. DOI：10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.

[3] PHIPPS EA，THADHANI R，BENZING T，et al. Pre-eclampsia：pathogenesis，novel diagnostics and therapies [J]. Nat Rev Nephrol，2019，15（5）：275-289. DOI：10.1038/s41581-019-0119-6.

[4] BURTON GJ，REDMAN CW，ROBERTS JM，et al. Pre-eclampsia：pathophysiology and clinical implications [J]. BMJ，2019，366：l2381. DOI：10.1136/bmj.l2381.

[5] SOLT I，COHEN SM，ADMATI I，et al. Placenta at single-cell resolution in early and late preeclampsia：insights and clinical implications [J]. Am J Obstet Gynecol，2025，232（4S）：S176-S189. DOI：10.1016/j.ajog.2025.01.041.

[6] SU JM，SONG Y，ZHU ZP，et al. Cell-cell communication：new insights and clinical implications [J]. Signal Transduct Target Ther，2024，9（1）：196. DOI：10.1038/s41392-024-01888-z.

[7] NAIR S，RAZO-AZAMAR M，JAYABALAN N，et al. Advances in extracellular vesicles as mediators of cell-to-cell communication in pregnancy [J]. Cytokine Growth Factor Rev，2024，76：86-98. DOI：10.1016/j.cytogfr.2023.12.004.

[8] 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.

[9] LUO FY，LIU FL，GUO YZ，et al. Single-cell profiling reveals immune disturbances landscape and HLA-F-mediated immune tolerance at the maternal-fetal interface in preeclampsia [J]. Front Immunol，2023，14：1234577. DOI：10.3389/fimmu.2023.1234577.

[10] VILOTIĆ A，NACKA-ALEKSIĆ M，PIRKOVIĆ A，et al. IL-6 and IL-8：an overview of their roles in healthy and pathological pregnancies [J]. Int J Mol Sci，2022，23（23）：14574. DOI：10.3390/ijms232314574.

[11] HARMON AC，CORNELIUS DC，AMARAL LM，et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia [J]. Clin Sci，2016，130（6）：409-419. DOI：10.1042/CS20150702.

[12] ZHUANG Y，CHENG MJ，LI M，et al. Small extracellular vesicles derived from hypoxic mesenchymal stem cells promote vascularized bone regeneration through the miR-210-3p/EFNA3/PI3K pathway [J]. Acta Biomater，2022，150：413-426. DOI：10.1016/j.actbio.2022.07.015.

[13] HROMADNIKOVA I，KOTLABOVA K，HYMPANOVA L，et al. Gestational hypertension，preeclampsia and intrauterine growth restriction induce dysregulation of cardiovascular and cerebrovascular disease associated microRNAs in maternal whole peripheral blood [J]. Thromb Res，2016，137：126-140. DOI：10.1016/j.thromres.2015.11.032.

[14] LI H，OUYANG YS，SADOVSKY E，et al. Unique microRNA signals in plasma exosomes from pregnancies complicated by preeclampsia [J]. Hypertension，2020，75（3）：762-771. DOI：10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14081.

[15] GILL M，MOTTA-MEJIA C，KANDZIJA N，et al. Placental syncytiotrophoblast-derived extracellular vesicles carry active NEP（neprilysin）and are increased in preeclampsia [J]. Hypertension，2019，73（5）：1112-1119. DOI：10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12707.

[16] GEBARA N，CORREIA Y，WANG KQ，et al. Angiogenic properties of placenta-derived extracellular vesicles in normal pregnancy and in preeclampsia [J]. Int J Mol Sci，2021，22（10）：5402. DOI：10.3390/ijms22105402.

[17] PILLAY P，MOODLEY K，MOODLEY J，et al. Placenta-derived exosomes：potential biomarkers of preeclampsia [J]. Int J Nanomedi

cine, 2017, 12: 8009-8023. DOI: 10.2147/IJN.S142732.
[18] TANNETTA D, MASLIUKAITE I, VATISH M, et al. Update of syncytiotrophoblast derived extracellular vesicles in normal pregnancy and preeclampsia [J]. J Reprod Immunol, 2017, 119: 98-106. DOI: 10.1016/j.jri.2016.08.008.
[19] BOELDT DS, HANKES AC, ALVAREZ RE, et al. Pregnancy programming and preeclampsia: identifying a human endothelial model to study pregnancy-adapted endothelial function and endothelial adaptive failure in preeclamptic subjects [J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 814: 27-47. DOI: 10.1007/978-1-4939-1031-1_4.
[20] ROZAS-VILLANUEVA MF, CASANELLO P, RETAMAL MA. Role of ROS/RNS in preeclampsia: are connexins the missing piece? [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (13): 4698. DOI: 10.3390/ijms21134698.
[21] BRASEN JC, DE WIT C, SORENSEN CM. Myoendothelial coupling through Cx40 contributes to EDH-induced vasodilation in murine renal arteries: evidence from experiments and modelling [J]. Acta Physiol (Oxf), 2018, 222 (1): e12906. DOI: 10.1111/apha.12906.
[22] DUSTIN ML. The immunological synapse [J]. Cancer Immunol Res, 2014, 2 (11): 1023-1033. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-14-0161.
[23] YANG FL, ZHENG QL, JIN LP. 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.
[24] ZHOU WW, CHEN YX, ZHENG YH, et al. Characterizing immune variation and diagnostic indicators of preeclampsia by single-cell RNA sequencing and machine learning [J]. Commun Biol, 2024, 7 (1): 32. DOI: 10.1038/s42003-023-05669-2.
[25] ZEISLER H, LLURBA E, CHANTRAINE F, et al. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia [J]. N Engl J Med, 2016, 374 (1): 13-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1414838.
[26] 杨育妮, 杨超, 王渠源. 胎盘蛋白13对子痫前期早期预测及治疗的价值 [J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48 (2): 178-181. DOI: 10.12280/gjfckx.20200776.
[27] MARGIOULA-SIARKOU G, MARGIOULA-SIARKOU C, PETOUSIS S, et al. The role of endoglin and its soluble form in pathogenesis of preeclampsia [J]. Mol Cell Biochem, 2022, 477 (2): 479-491. DOI: 10.1007/s11010-021-04294-z.
[28] CHANG XW, YAO JL, HE QZ, et al. Exosomes from women with preeclampsia induced vascular dysfunction by delivering sFlt (soluble fms-like tyrosine kinase) -1 and SEng (soluble endoglin) to endothelial cells [J]. Hypertension, 2018, 72 (6): 1381-1390. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11706.
[29] DAVID M, MAHARAJ N. The immune-modulatory dynamics of exosomes in preeclampsia [J]. Arch Gynecol Obstet, 2025, 311 (6): 1477-1487. DOI: 10.1007/s00404-025-08013-7.
[30] MATSUBARA K, MATSUBARA Y, UCHIKURA Y, et al. Pathophysiology of preeclampsia: the role of exosomes [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (5): 2572. DOI: 10.3390/ijms22052572.
[31] CHEN X, LI JQ, ZHANG R, et al. Suppression of PD-L1 release from small extracellular vesicles promotes systemic anti-tumor immunity by targeting ORAI1 calcium channels [J]. J Extracell Vesicles, 2022, 11 (12): 12279. DOI: 10.1002/jev2.12279.
[32] BRAGA A, NEVES E, GUIMARÃES J, et al. Th17/Treg ratio: a prospective study in a group of pregnant women with preeclampsia and fetal growth restriction [J]. J Reprod Immunol, 2023, 159: 104122. DOI: 10.1016/j.jri.2023.104122.
[33] LAGANÀ AS, GIORDANO D, LODDO S, et al. Decreased endothelial progenitor cells (EPCs) and increased natural killer (NK) cells in peripheral blood as possible early markers of preeclampsia: a case-control analysis [J]. Arch Gynecol Obstet, 2017, 295 (4): 867-872. DOI: 10.1007/s00404-017-4296-x.
[34] JACOBSEN DP, LEKVA T, MOE K, et al. Pregnancy and postpartum levels of circulating maternal sHLA-G in preeclampsia [J]. J Reprod Immunol, 2021, 143: 103249. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103249.
[35] SEYHANLI Z, BAYRAKTAR B, BAYSOZ OB, et al. The role of first trimester serum inflammatory indexes (NLR, PLR, MLR, SII, SIRI, and PIV) and the β-hCG to PAPP-a ratio in predicting preeclampsia [J]. J Reprod Immunol, 2024, 162: 104190. DOI: 10.1016/j.jri.2023.104190.
[36] KING A, NDIFON C, LUI S, et al. Tumor-homing peptides as tools for targeted delivery of payloads to the placenta [J]. Sci Adv, 2016, 2 (5): e1600349. DOI: 10.1126/sciadv.1600349.
[37] SWINGLE KL, HAMILTON AG, SAFFORD HC, et al. Placenta-tropic VEGF mRNA lipid nanoparticles ameliorate murine pre-eclampsia [J]. Nature, 2025, 637 (8045): 412-421. DOI: 10.1038/s41586-024-08291-2.
[38] CHANG XW, HE QZ, WEI MT, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell derived exosomes (HUCMSC-exos) recovery soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) -induced endothelial dysfunction in preeclampsia [J]. Eur J Med Res, 2023, 28 (1): 277. DOI: 10.1186/s40001-023-01182-8.
[39] XIONG ZH, WEI J, LU MQ, et al. Protective effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes on preserving the morphology and angiogenesis of placenta in rats with preeclampsia [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 105: 1240-1247. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.032.
[40] HUANG Q, GONG M, TAN TT, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNA-18b-3p inhibits the occurrence of preeclampsia by targeting LEP [J]. Nanoscale Res Lett, 2021, 16 (1): 27. DOI: 10.1186/s11671-021-03475-5.
[41] LIU HJ, WANG F, ZHANG Y, et al. Exosomal microRNA-139-5p from mesenchymal stem cells accelerates trophoblast cell invasion and migration by motivation of the ERK/MMP-2 pathway via down-regulation of protein tyrosine phosphatase [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2020, 46 (12): 2561-2572. DOI: 10.1111/jog.14495.
[42] HU XH, LI ZH, MUYAYALO KP, et al. A newly intervention strategy in preeclampsia: targeting PD-1/Tim-3 signaling pathways to modulate the polarization of decidual macrophages [J]. FASEB J, 2022, 36 (1): e22073. DOI: 10.1096/fj.202101306R.
[43] MILLER D, MOTOMURA K, GALAZ J, et al. Cellular immune responses in the pathophysiology of preeclampsia [J]. J Leukoc Biol, 2022, 111 (1): 237-260. DOI: 10.1002/JLB.5RU1120-787RR.
[44] MURRAY EJ, GUMUSOGLU SB, SANTILLAN DA, et al. Manipulating $CD4^+$ T cell pathways to prevent preeclampsia [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 9: 811417. DOI: 10.3389/fbioe.2021.811417.
[45] 田飞, 刘玉芳, 李保卫, 等. 血清PLGF/sFlt-1联合胎盘3D-PDI对子痫前期的预测价值 [J]. 中国医科大学学报, 2024, 53 (2): 136-141. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.02.008.

(编辑　王又冬)