

[女性生殖健康研究]

控制性超促排卵高雌激素环境对 早期胎盘发育及功能的影响

母 慧, 陈书强, 王晓红

(空军军医大学唐都医院妇产科生殖医学中心, 陕西 西安 710038)

[摘要] 辅助生殖技术已成为现代医学治疗不孕不育症的重要手段。控制性超促排卵是辅助生殖的关键技术之一, 其可促使多枚卵子成熟, 以提高辅助生殖周期的成功率。但这一技术使母体在妊娠早期产生高水平的雌激素, 进而导致子代不良妊娠结局的发生风险升高。胎盘发育及功能异常是导致胎儿死亡、胎儿生长受限和出生缺陷等不良妊娠结局的重要原因之一。该研究的课题组前期探索提示, 控制性超促排卵高雌激素可影响子宫自然杀伤细胞的密度和成熟度, 这可能是高雌激素环境致胎盘形态异常, 进而导致不良妊娠结局风险升高的重要原因。该文将重点综述控制性超促排卵高雌激素环境与胎盘发育及功能异常的相关性, 并进一步论述其发生的可能相关机制, 为临床防治因母体高雌激素环境所致的胎盘功能异常相关的不良妊娠结局提供重要的理论依据。

[关键词] 辅助生殖技术; 控制性超促排卵; 雌激素; 子宫自然杀伤细胞; 胎盘; 核因子 κ B 通路

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.11.013

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2024)11-0097-06

Effects of controlled ovarian hyperstimulation high estrogen environment on early placental development and function

MU Hui, CHEN Shuqiang, WANG Xiaohong

(Reproductive Medicine Center, Department of Obstetrics and Gynecology,

Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Shaanxi Xi'an 710038, China)

[Abstract] Assisted reproductive technology has become an important technical means for the treatment of infertility in modern medicine. Controlled ovarian hyperstimulation is one of the key technologies of assisted reproduction, which can promote the maturation of multiple eggs to improve the success rate of assisted reproductive cycles. However, this technology causes the mother to produce high levels of estrogen in early pregnancy, which in turn increases the risk of adverse pregnancy outcomes in the offspring. Abnormal placental development and function is one of the important causes of adverse pregnancy outcomes such as fetal death, fetal growth restriction and birth defects. The research team's preliminary exploration suggests that controlled ovarian hyperstimulation high estrogen can affect the density and maturity of uterine natural killer cells, which may be an important reason for the high estrogen environment to cause abnormal placental morphology, thereby increasing the risk of adverse pregnancy outcomes. This article will focus on reviewing the correlation between controlled ovarian hyperstimulation high estrogen environment and abnormal placental development and function, and further discuss the possible related mechanisms of its occurrence, providing important theoretical basis for the clinical prevention and treatment of adverse pregnancy outcomes related to abnormal placental function caused by maternal high estrogen environment.

[Key words] assisted reproductive technology; controlled ovarian hyperstimulation; estrogen; uterine natural killer cell; placenta; nuclear factor kappa-B pathway

自 1978 年世界上首例体外受精-胚胎移植 (in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET) 的

婴儿诞生以来, 人类辅助生殖技术 (assisted reproductive technology, ART) 不断发展, 已成为现代医

[收稿日期] 2023-11-30

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (82271734)

[作者简介] 母 慧 (1999—), 女, 在读硕士研究生, 主要从事生殖医学、生殖遗传及辅助生殖技术的研究。

[通讯作者] 王晓红, 博士生导师/主任医师/教授。

学治疗不孕不育症的重要手段^[1]。截止目前,全球至少有 800 万婴儿是通过 ART 出生的^[2]。在一些国家,通过 ART 出生的婴儿比例已经超过 5%^[1]。近 10 年来,我国 ART 发展突飞猛进,应用周期总数超过 100 万/年,且成功率高,妊娠率在 40%~50%之间。此外,在部分研究领域,例如在植入前遗传学检测技术上,我国处于国际领先地位。但相对于自然妊娠,试管婴儿胎盘功能异常相关不良妊娠结局的发生风险显著升高,如低出生体重(low birth weight, LBW)、小于胎龄儿、早产、胎盘植入、子痫前期等。这表明 ART 导致的胎盘发育及功能异常可能是不良妊娠结局风险升高的重要原因。因此,揭示 ART 致胎盘发育及功能异常的原因和机制,可为临床防治不良妊娠结局提供重要的理论依据。本文将重点综述人类控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)高雌激素环境与胎盘发育及功能异常的相关性,并进一步论述其发生的可能相关机制。

1 COH 与母体高雌激素水平

卵巢是一个复杂的动态器官,主要由皮质和髓质构成,皮质包含不同发育阶段的卵泡,髓质包含疏松结缔组织、血管、神经和淋巴管等。卵巢可产生卵子和类固醇激素,其中雌激素对卵泡发育、卵子成熟及妊娠早期胎盘血管生成至关重要。妊娠早期,雌激素主要由黄体分泌,在早期妊娠的末期,逐渐转为胎盘分泌^[3]。母体合成的雌激素主要包括雌酮、雌二醇(estradiol, E_2)和雌三醇,其中 E_2 含量高、作用强,发挥主要作用^[4-5]。一般情况下,育龄期女性每月只有 1 个优势卵泡发育为成熟卵子,在排卵前的血液中, E_2 峰值达到 400~500 pg/mL。妊娠过程中,母体 E_2 水平会逐渐升高,孕早期 E_2 水平为 0~256 pg/mL,孕中期为 681~844 pg/mL,孕晚期为 4 250~17 029 pg/mL。ART 的患者由于借助 COH 技术,使得卵巢内多个卵泡同步发育,在 1 个治疗周期内产生多个成熟卵子。因此,ART 的患者排卵前血清 E_2 峰值为自然排卵周期的 10~20 倍,约为 1 089~2 724 pg/mL^[6],随后 E_2 水平逐渐降低,但仍高于自然排卵周期。有证据表明,COH 后黄体活性增加并持续至妊娠第 11 周,而妊娠早期雌激素主要由黄体分泌^[3]。因此,COH 女性经胚胎移植妊娠

后,高雌激素水平会维持到妊娠的第 11 周,且可能会对妊娠结局产生一定的影响^[6]。

2 COH 高雌激素环境导致不良妊娠结局与胎盘异常密切相关

COH 高雌激素环境与不良妊娠结局密切相关,可使早产、子痫前期、新生儿 LBW、小于胎龄儿等的发生风险增加,且随着人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)日母体雌激素水平的升高,不良妊娠结局的发生概率显著增加。既往有研究对妊娠早期 COH 高雌激素产妇活产后的胎盘进行组织学检查发现,胎盘结合带过度生长,胎盘效率降低^[7],且前置胎盘、帆状胎盘、胎盘植入的发生率均显著升高。动物试验研究发现,COH 高雌激素环境可致小鼠胎盘结合带结构异常、糖原细胞异位、迷路层面积和血管密度显著降低^[8-9]。这提示 COH 高雌激素环境导致的不良妊娠结局与胎盘形态及功能异常具有相关性。有证据表明,COH 高雌激素环境会影响子宫内微环境^[6]。对妊娠早期高雌激素环境的小鼠胎盘内与胎盘生长发育相关的关键基因进行检测发现,小鼠胎盘印记基因 H19、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF) 2、Snprn、Kcnq1ot1 等表达发生紊乱, DNA 甲基转移酶 1 表达异常, H19 甲基化调控紊乱及 IGF2 蛋白表达水平异常^[10-13]。这种高雌激素水平导致的异常子宫内微环境可能是胎盘发育及功能异常的重要因素。除此之外,流行病学调查发现,高雌激素会引起 ART 子代血脂异常^[14]、收缩压升高^[15]、智力下降^[16]、女性子代卵泡异常生长^[17],以及干扰男性子代精子的正常甲基化模式^[18]等。这可能与高雌激素影响胚胎着床及后续宫内生长发育相关。因此,探究妊娠早期 COH 高雌激素环境影响妊娠结局的发生机制具有重要的临床意义。

3 COH 高雌激素影响胎盘发育及功能的可能机制

3.1 COH 高雌激素可能直接影响胎盘血管的生成

生理剂量雌激素可作用于血管内皮细胞表达的经典雌激素受体来调节血管内皮细胞的增值、迁移,从而保护血管内皮的完整性;也可通过增加血管内

皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达促进新生血管的形成,上调一氧化氮 (nitric oxide, NO) 合酶活性、增加基础 NO 释放来增强 NO 介导的血管扩张^[19]等。因此,雌激素能够调节胎盘血管生成和胎盘血流量^[20],对促进胎盘及胎儿生长发育至关重要。此外,有研究发现,雌激素受体敲除或使用雌激素受体拮抗剂的小鼠,其血管生成也随之受损,表明雌激素对血管生成具有重要作用^[21]。然而,在临床中观察到,COH 导致的 ART 胎盘组织学发生异常与妊娠早期母体暴露于高雌激素环境密不可分。在妊娠早期,血清雌激素水平每增加 1 000 pg/mL,胎盘异常相关的不良妊娠结局发生的可能性增加 36%^[22-23]。与正常妊娠产妇比较发现,在妊娠早期,严重的早发型子痫前期产妇的雌激素浓度显著升高,且血管内皮细胞功能发生障碍^[18];母体持续暴露于高雌激素环境可导致胎盘血管障碍^[24-25]。一项回顾性队列研究对 6 419 例通过 ART 进行新鲜周期移植且最终活产的产妇进行观察,发现随着 hCG 日母体雌激素水平的升高,新生儿 LBW 的发生概率显著增加,可能与高雌激素影响胎盘血管生成及胎儿营养物质供给有关^[26]。

综上,高雌激素会下调雌激素受体及 VEGF 的表达^[24-25],是导致胎盘血管发生异常的可能机制。

3.2 COH 高雌激素可能直接影响绒毛外滋养层细胞的侵袭

绒毛外滋养层细胞能浸润、重塑子宫螺旋动脉的动脉壁,以便母体血液经胎盘进入胎儿循环。成功的妊娠需要大量绒毛外滋养层细胞的侵袭^[27],而雌激素可影响绒毛外滋养层细胞的侵袭能力。有研究显示,向妊娠早期的狒狒体内注射雌激素或雄烯二酮发现,子宫螺旋动脉周围具有侵袭性的滋养细胞数量显著减少,表明妊娠早期低水平的雌激素是子宫螺旋动脉重塑即绒毛外滋养层细胞侵入子宫螺旋动脉正常进程所必需的^[28-29]。雌激素是绒毛外滋养层细胞侵袭的负调节因子^[18];高雌激素可使绒毛外滋养层细胞 VEGF、胎盘生长因子 (placental growth factor, PLGF) 的表达量下调,胎盘可溶性 Fms 样酪氨酸激酶受体 1 (soluble Fms like tyrosine kinase 1, s-Flt1) 的表达量上调^[29-32]。当 VEGF、PLGF 与 s-Flt1 介导的信号转导被受体融合蛋白阻

断时,绒毛外滋养层细胞的迁移和侵袭受到抑制^[32-34],提示 COH 高雌激素可通过阻断 VEGF、PLGF 与 s-Flt1 介导的信号转导,从而抑制绒毛外滋养层细胞的侵袭。子宫螺旋动脉重塑是绒毛外滋养层细胞分化为具有侵袭性的血管样内皮细胞,迁移至基底膜动脉并发生侵袭,最终取代子宫螺旋动脉内血管平滑肌细胞和弹性纤维的重要过程^[35-36]。子宫螺旋动脉重塑异常也被称为螺旋动脉生理转化失败,是人类病理妊娠的基础,如子痫前期、宫内生长受限、自然流产和早产等,且子宫螺旋动脉重塑异常与胎盘血流异常有关^[29,32,36]。动物试验研究提示,COH 高雌激素会抑制绒毛外滋养层细胞 VEGF、PLGF 的表达^[24-25],通过阻碍绒毛外滋养层细胞侵入子宫螺旋动脉^[25],导致螺旋动脉重塑异常。由此可见,COH 高雌激素可能通过影响绒毛外滋养层细胞侵袭和子宫螺旋动脉重塑致胎盘发育异常。

3.3 COH 高雌激素通过影响母胎界面子宫自然杀伤细胞影响胎盘的发育和功能

通过对子宫内膜组织进行活检发现,高水平雌激素会影响子宫内膜重塑基因的表达,这可能是高水平雌激素致胎盘形态异常的重要原因。妊娠期蜕膜组织中免疫细胞占 30%~40%,主要包括子宫自然杀伤 (uterine natural killer, uNK) 细胞、巨噬细胞、树突状细胞、T 细胞等,其中 uNK 细胞含量最丰富,占蜕膜免疫细胞的 40%~70%,在胎盘的发育中具有重要调控作用^[37]。uNK 细胞具有较强的促炎症因子、血管生成因子和生长促进因子分泌功能,可通过影响子宫内膜微环境来影响胎盘的发育。妊娠早期,uNK 细胞可产生一系列血管生成因子 (angiogenesis factors, AGFs),包括血管紧张素 (angiotensin, Ang)-1、Ang-2、转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)-1、VEGF-c、白细胞介素 (interleukin, IL)-8 和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 等,通过旁分泌途径与子宫螺旋动脉表达的 AGFs 受体相结合,诱导胎盘血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 去分化并参与血管重建和血管生成^[38]。uNK 细胞可通过分泌基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs),如 MMP-2/-9 诱导细胞外基质的破坏及胎盘 VSMCs 和血管内皮细胞的凋亡,通过 IL-8/CXC 趋化因子受体 (CXC-

chemokine receptor, CXCR)1 和干扰素诱导蛋白-10 (interferon- γ inducible protein-10, IP-10)/CXCR3 通路,调节绒毛外滋养层细胞的侵袭,保证胎盘的正常发育^[39]。uNK 细胞的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin-like receptor, KIR)还可与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA-C)直接结合,作用于胎盘外滋养层细胞,促进胎盘达到最佳发育状态^[40-41]。然而,COH 高雌激素环境会影响蜕膜组织中 uNK 细胞的募集和分化。在子宫内膜蜕膜化过程中,自然杀伤(natural killer, NK)细胞被募集到胎盘-蜕膜附着部位,在多种因子的共同作用下发生增殖、分化,并逐渐转变为具有组织特异性的 uNK 细胞^[42]。COH 高雌激素可导致与调节 uNK 细胞募集、增殖和分化相关的趋化因子(CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL1)及细胞因子[IL-15、PLGF、肿瘤坏死因子- β (tumor necrosis factor- β , TNF- β)]的表达受到抑制。还有研究发现,核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路参与调控了 uNK 细胞的募集和分化,COH 高雌激素可通过抑制 NF- κ B 活性及其下游细胞因子的产生,影响 uNK 细胞的增殖和分化^[43]。此外,COH 高雌激素会导致 uNK 细胞的成熟度下降,即 uNK 细胞的密度降低,细胞变小且胞内颗粒数量减少^[43]。因此,COH 高雌激素可能通过影响 uNK 细胞功能导致子宫内微环境异常,进一步导致 ART 胎盘异常。

本课题组近期研究发现,与未进行控制性超促排卵的小鼠相比,COH 高雌激素组胎鼠体重、胎盘重量、胎盘效率、胎盘迷路层微血管密度值、迷路层面积,以及胎盘相关细胞因子,如 PLGF 和 TGF- β 均显著降低,即 COH 高雌激素可使胎盘功能降低,并导致胎盘形态结构和功能异常^[42]。本课题组进一步探究了 COH 高雌激素对小鼠 uNK 细胞的影响,发现 COH 高雌激素可导致 uNK 细胞成熟度下降,蜕膜组织中与 uNK 细胞趋化相关的 Ccl2、Cx3cl1、Cxcl10、Cxcl11 和 Cxcl14 等趋化因子的表达量显著降低,表明 COH 高雌激素影响 uNK 细胞的募集和分化,从而影响胎盘的结构和功能,其是导致不良妊娠结局发生的可能机制^[42]。由此可以认为,COH 高雌激素环境可通过抑制母胎界面蜕膜组织 NF- κ B

p65 核移位来影响 uNK 细胞的募集、分化及胎盘的结构和功能,最终导致不良妊娠结局。

4 小结

越来越多的证据表明,胎盘发育及功能异常是导致胎儿死亡、胎儿生长受限和出生缺陷等不良妊娠结局的重要原因之一^[43-44]。COH 高雌激素致胎盘异常相关的围产期不良妊娠结局的发生风险显著升高,且胎盘发育异常对胎儿存在持久的影响。但目前,COH 导致母体妊娠早期高雌激素难以避免。因此,揭示高雌激素对胎盘发育和功能产生负面影响的机制尤为重要。高雌激素对胎盘发育和功能产生的负面影响可能主要源于其对子宫内微环境的影响,但具体影响机制较为复杂。妊娠早期高剂量雌激素可通过影响关键因子 VEGF 而影响胎盘血管生成、绒毛外滋养层细胞侵袭及子宫螺旋动脉重塑,进而导致胎盘形态及功能异常。本课题组前期研究发现,COH 高雌激素可通过抑制蜕膜细胞关键细胞因子的分泌水平,进而影响 uNK 细胞的密度和成熟度,为揭示 COH 高雌激素导致的胎盘发育及功能异常提供了独特的视角^[43]。既往探讨相关机制的研究大都集中在动物试验方面,而对人类早期胎盘发育及功能关注相对较少,且相关机制仍在探究中。在临床上,对 COH 高雌激素环境相关的胎儿 LBW,目前尚无可靠的干预措施。因此,需要进一步探索和揭示 COH 高雌激素环境致妊娠早期胎盘发育及功能异常的相关机制,为临床干预提供理论依据。

[参考文献]

- [1]De Geyter C.Assisted reproductive technology:impact on society and need for surveillance[J].Best Pract Res Clin Endocrinol Metab,2019,33(1):3-8.
- [2]Esteves S C,Humaidan P,Roque M,et al.Female infertility and assisted reproductive technology[J].Panminerva Med,2019,61(1):1-2.
- [3]Järvelä I Y,Pelkonen S,Uimari O,et al.Controlled ovarian hyperstimulation leads to high progesterone and estradiol levels during early pregnancy[J].Human Reprod,2014,29(11):2393-2401.
- [4]Xiao C,Wang J,Zhang C,et al.Synthesis,regulatory factors,and signaling pathways of estrogen in the ovary[J].Reprod Sci,2023,30(2):350-360.

- [5] Farkas S, Szabó A, Hegyi A E, et al. Estradiol and estrogen-like alternative therapies in use; the importance of the selective and non-classical actions[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(4): 861.
- [6] Liu Y, Li J, Zhang W, et al. Association between serum oestradiol level on the hCG administration day and neonatal birthweight after IVF-ET among 3659 singleton live births[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6084.
- [7] de Waal E, Vrooman L A, Fischer E, et al. The cumulative effect of assisted reproduction procedures on placental development and epigenetic perturbations in a mouse model[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(24): 6975-6985.
- [8] Weinerman R, Ord T, Bartolomei M S, et al. The superovulated environment, independent of embryo vitrification, results in low birthweight in a mouse model[J]. *Biol Reprod*, 2017, 97(1): 133-142.
- [9] Woods L, Perez-Garcia V, Hemberger M. Regulation of placental development and its impact on fetal growth—new insights from mouse models[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 570.
- [10] Hu X L, Shi S, Hou N N, et al. High maternal serum estradiol in first trimester of multiple pregnancy contributes to small for gestational age via DNMT1-mediated CDKN1C upregulation[J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(4): 1368-1378.
- [11] Chen X J, Chen F, Lv P P, et al. Maternal high estradiol exposure alters CDKN1C and IGF2 expression in human placenta[J]. *Placenta*, 2018, 61: 72-79.
- [12] Chen S, Sun F Z, Huang X, et al. Assisted reproduction causes placental maldevelopment and dysfunction linked to reduced fetal weight in mice[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10596.
- [13] Fortier A L, McGraw S, Lopes F L, et al. Modulation of imprinted gene expression following superovulation[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 388(1-2): 51-57.
- [14] Meng Y, Lv P P, Ding G L, et al. High maternal serum estradiol levels induce dyslipidemia in human newborns via a hepatic HMGCR estrogen response element[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10086.
- [15] Seggers J, Haadsma M L, La Bastide-Van Gemert S, et al. Is ovarian hyperstimulation associated with higher blood pressure in 4-year-old IVF offspring? Part I: multivariable regression analysis[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(3): 502-509.
- [16] Zhou C L, Xu G F, Yang Q, et al. Diminished verbal ability among children conceived through ART with exposure to high serum estradiol in utero[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(8): 1931-1938.
- [17] Ding J, Tan X, Song K, et al. Effect of controlled ovarian hyperstimulation on puberty and estrus in mice offspring[J]. *Reproduction*, 2017, 154(4): 433-444.
- [18] Stouder C, Deutsch S, Paoloni-Giacobino A. Superovulation in mice alters the methylation pattern of imprinted genes in the sperm of the offspring[J]. *Reprod Toxicol*, 2009, 28(4): 536-541.
- [19] Nevzati E, Shafighi M, Bakhtian K D, et al. Estrogen induces nitric oxide production via nitric oxide synthase activation in endothelial cells[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2015, 120: 141-145.
- [20] Rusidzé M, Gargaros A, Fébrissy C, et al. Estrogen actions in placental vascular morphogenesis and spiral artery remodeling: a comparative view between humans and mice[J]. *Cells*, 2023, 12(4): 620.
- [21] Rodriguez A E, Pavlovsky H, Del Pozo J F. Understanding the outcome of randomized trials with drug-eluting stents and coronary artery bypass graft in patients with multivessel disease: a review of a 25-year journey[J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2016, 10: 195-199.
- [22] Wang H, Zhou C, Chen W, et al. Supraphysiological estrogen levels adversely impact proliferation and histone modification in human embryonic stem cells: possible implications for controlled ovarian hyperstimulation assisted pregnancy[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 155(1): 58-64.
- [23] Royster G D 4th, Krishnamoorthy K, Csokmay J M, et al. Are intracytoplasmic sperm injection and high serum estradiol compounding risk factors for adverse obstetric outcomes in assisted reproductive technology? [J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(2): 363-370.e3.
- [24] Bukovsky A, Cekanova M, Caudle M R, et al. Expression and localization of estrogen receptor-alpha protein in normal and abnormal term placentae and stimulation of trophoblast differentiation by estradiol[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2003, 1: 13.
- [25] Bonagura T W, Pepe G J, Enders A C, et al. Suppression of extravillous trophoblast vascular endothelial growth factor expression and uterine spiral artery invasion by estrogen during early baboon pregnancy[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(10): 5078-5087.

- [26] Pereira N, Elias R T, Christos P J, et al. Supraphysiologic estradiol is an independent predictor of low birth weight in full-term singletons born after fresh embryo transfer [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(7):1410-1417.
- [27] Barrientos G, Pussetto M, Rose M, et al. Defective trophoblast invasion underlies fetal growth restriction and pre-eclampsia-like symptoms in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat [J]. *Mol Hum Reprod*, 2017, 23(7):509-519.
- [28] Albrecht E D, Bonagura T W, Burleigh D W, et al. Suppression of extravillous trophoblast invasion of uterine spiral arteries by estrogen during early baboon pregnancy [J]. *Placenta*, 2006, 27(4-5):483-490.
- [29] Levine R J, Maynard S E, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(7):672-683.
- [30] Zhou Y, McMaster M, Woo K, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(4):1405-1423.
- [31] Rybak-Krzychowska M, Staniczek J, Kondracka A, et al. From biomarkers to the molecular mechanism of preeclampsia-a comprehensive literature review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17):13252.
- [32] Young B C, Levine R J, Karumanchi S A. Pathogenesis of preeclampsia [J]. *Annu Rev Pathol*, 2010, 5(1):173-192.
- [33] Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia; its pathogenesis and pathophysiology [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2016, 27(2):71-78.
- [34] Robson A, Lash G E, Innes B A, et al. Uterine spiral artery muscle dedifferentiation [J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(8):1428-1438.
- [35] Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. the placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 221(5):437-456.
- [36] Vacca P, Chiossone L, Mingari M C, et al. Heterogeneity of NK cells and other innate lymphoid cells in human and murine decidua [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:170.
- [37] Jia N, Li J. Human uterine decidual NK cells in women with a history of early pregnancy enhance angiogenesis and trophoblast invasion [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:6247526.
- [38] Huhn O, Zhao X, Esposito L, et al. How do uterine natural killer and innate lymphoid cells contribute to successful pregnancy? [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:607669.
- [39] Moffett A, Chazara O, Colucci F, et al. Variation of maternal KIR and fetal HLA-C genes in reproductive failure: too early for clinical intervention [J]. *Reprod Biomed Online*, 2016, 33(6):763-769.
- [40] Díaz-Hernández I, Alecsandru D, García-Velasco J A, et al. Uterine natural killer cells: from foe to friend in reproduction [J]. *Hum Reprod Update*, 2021, 27(4):720-746.
- [41] Qi L, Zhang Q, Miao Y, et al. Interleukin-33 activates and recruits natural killer cells to inhibit pulmonary metastatic cancer development [J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(5):1421-1434.
- [42] Ma R, Jin N, Lei H, et al. Ovarian stimulation in mice resulted in abnormal placentation through its effects on proliferation and cytokine production of uterine NK cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6):5907.
- [43] Zhao S, Zhong S, Wang F, et al. Microcystin-LR exposure decreased the fetal weight of mice by disturbance of placental development and ROS-mediated endoplasmic reticulum stress in the placenta [J]. *Environ Pollut*, 2020, 256:113362.
- [44] Schneuer F J, Nassar N. Maternal obesity and male genital anomalies: potential role of placental insufficiency and metabolic syndrome [J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2017, 31(5):e1-e3.

[专业责任编辑:冯 玲]

[中文编辑:王 懿;英文编辑:牛 惠]