·专家述评·

蜕膜参与早产分娩启动的机制

邢善为[1,2,3,4],陈一铭[1,2,3,4],乔宠[1,2,3,4]
(1. 中国医科大学附属盛京医院妇产科,沈阳 110022; 2. 辽宁省母胎医学重点实验室,沈阳 110022; 3. 辽宁省高校妇产科重点实验室,沈阳 110022; 4. 中国医科大学出生队列研究中心,沈阳 110022)

摘要 早产是新生儿疾病和新生儿死亡的重要原因,全球每年约有1 500万早产儿出生。尽管已发现多种与早产有关的危险因素,但其深入的发病机制仍不明确。近年来,蜕膜在分娩启动中的重要作用日益受到重视,越来越多的研究聚焦于蜕膜如何促进早产的发生。本文从蜕膜出血、蜕膜化缺陷、蜕膜早衰和蜕膜免疫失衡这4个方面进行阐述,旨在为进一步理解早产的分娩启动机制和寻找新的干预方法提供参考。

关键词 早产; 蜕膜; 蜕膜出血; 蜕膜化; 蜕膜早衰; 蜕膜免疫失衡
中图分类号 R714.21 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)12-1057-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20251212.1053.002
DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2025.12.001

Mechanism of decidua involved in preterm labor initiation

XING Shanwei[1,2,3,4],CHEN Yiming[1,2,3,4],QIAO Chong[1,2,3,4]
(1. Department of Obstetrics and Gynecology,Shengjing Hospital of China Medical University,Shenyang 110022,China;2. Key Laboratory of Maternal-fetal Medicine of Liaoning Province,Shenyang 110022,China;3. Key Laboratory of Obstetrics and Gynecology of Higher Education of Liaoning Province,Shenyang 110022,China;4. Research Center of China Medical University Birth Cohort,Shenyang 110022,China)

Abstract Globally,about 15 million premature babies are born each year,with preterm birth being a significant cause of neonatal illness and death. Although several risk factors associated with preterm birth have been identified,the underlying pathogenesis remains unclear. In recent years,people have gradually realized decidua's important role in the initiation of labor. Hence,an increasing number of studies focus on how the decidua promotes occurrence of preterm labor. This study elaborates on this from four aspects:decidual hemorrhage,decidualization defect,decidual premature aging,and decidual immune imbalance. It seeks to provide a reference for further understanding of the mechanism of preterm delivery initiation and find new intervention methods.

Keywords preterm labor; decidua; decidual bleeding; decidualization; decidual premature aging; decidual immune imbalance

早产是指分娩时妊娠不满37周。目前,关于早产时间下限的设置各国并不相同,我国目前使用的早产时间下限为分娩时妊娠已满28周或新生儿出生体重≥1 000 g[1]。全球早产发病率可达5%~18%[2],其中中国发病率居第4位[3]。早产与足月分娩经历“共同通路”,即宫缩增强、宫颈扩张及蜕膜局部免疫反应激活[4]。二者的区别在于该通路启动的时间,即“共同通路”的某一个或某些环节被提前激活,使得分娩提前发动,发生早产。迄今为止,早产的发病机制仍不甚清楚。研究[5-6]发现,多种因素可诱发早产,包括感染、炎症、子宫胎盘缺血或出血、子宫过度扩张、应激和免疫因素等。

蜕膜是胚胎植入后子宫内膜分化形成的适应性结构,具有高度动态性与异质性,主要由蜕膜基质细胞、上皮细胞、内皮细胞、血管周围细胞和免疫细胞构成[7],在胚胎植入及后续妊娠时维持免疫耐受状态,为胚胎提供营养支持[8]。研究[9]发现,蜕膜可作为信号中枢参与分娩启动,因此,蜕膜在分娩发动中的作用逐渐受到广泛关注。但现有的文献大多将其置于从属地位,或仅讨论其在特定病因(如感染)下的片段化反应。本文以蜕膜组织为核心,从蜕膜出血、蜕膜化缺陷、蜕膜早衰以及蜕膜免疫失

基金项目:国家重点研发计划(2023YFC2705900,2016YFC1000404);国家自然科学基金(81370735,81771610);百千万人才工程领军人才(XLYC2005008);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)
作者简介:邢善为(1999-),女,硕士研究生.
通信作者:乔宠,E-mail:qiaochong2002@163.com
收稿日期:2025-04-18
网络出版时间:2025-12-15 12:06:09

衡4个方面阐述蜕膜触发分娩启动并参与早产发生的途径，旨在为早产机制的深入研究和临床治疗提供新的思路。

1　蜕膜在分娩启动中的生理功能

分娩启动涉及多种机制的相互协同作用。蜕膜在这一复杂的生理过程中发挥重要作用，主要通过发生进行性衰老、参与雌孕激素代谢与免疫细胞募集等途径影响分娩启动的时间。一定程度的蜕膜衰老水平有助于维持妊娠，当临近分娩时，蜕膜发生进行性衰老[10]，释放衰老相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype，SASP），如炎性细胞因子与基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）等[11]，促进宫颈重塑[12]与子宫肌层收缩，介导分娩的开始[13]。此外，蜕膜还参与雌孕激素代谢[14]，当发生孕酮撤退，雌激素增加时，分娩启动[15]。有研究[16]认为，分娩是一种炎症事件，表现为免疫细胞的激活并浸润至子宫组织，尤其是蜕膜组织中。在足月分娩和早产的蜕膜组织测序中发现，蜕膜中激活最多的通路与免疫细胞调节有关[17]，蜕膜组织免疫失衡也是分娩启动的重要原因之一[18]。

2　蜕膜参与早产分娩启动的机制

尽管已有研究发现了多种与早产有关的危险因素，但早产的发病机制仍不明晰。近年来，随着对蜕膜在分娩启动中的作用机制的深入探究，越来越多的研究发现蜕膜出血、蜕膜化缺陷、蜕膜早衰和蜕膜免疫失衡与早产分娩启动机制有关。

2.1　蜕膜出血

临床研究[19]发现，早产患者常有蜕膜出血现象发生，提示蜕膜出血可能是诱发早产的因素之一。蜕膜出血可通过多重机制驱动早产分娩启动：一方面，影响胎盘功能，增加胎盘早剥风险；另一方面，激活炎症反应与凝血过程，促进子宫收缩，同时可能诱发感染，增加感染性早产的风险。蜕膜出血可能与蜕膜血管病变有关，当病变持续存在时，可能会造成胎盘功能受损与灌注不足等病理状态，从而导致胎盘早剥等不良结局，促使早产发生[20]。蜕膜出血还可能引发局部炎症反应，刺激蜕膜提前激活，释放大量炎性细胞因子，刺激子宫平滑肌提前收缩，增加早产风险[21]。蜕膜在止血的过程中会产生凝血酶，增强子宫收缩强度[22]，这可能是蜕膜止血缺陷相关早产的发病机制。蜕膜出血时，游离血红素和铁水平升高，进而影响受铁调节的早产特异性基因和蛋白质[23]。此外，蜕膜出血时，血液积聚于母胎界面，可能诱发感染，增加早产的风险[24]。

2.2　蜕膜化缺陷

蜕膜化缺陷是发生子痫前期[25]、胎盘早剥[19]、胎盘植入[26]的原因之一，以上疾病也会增加早产的风险[27]。高龄是早产的危险因素之一[28]，在高龄小鼠的蜕膜组织中可观察到沉寂信息调节因子1（silent mating type information regulation 2 homolog 1，SIRT1）表达减少的现象[29]，当SIRT1下调后，子宫基质细胞的蜕膜化将会受到损害。这些均提示蜕膜化缺陷与早产之间存在关联。

蜕膜化缺陷介导早产发生的具体途径主要为影响胚胎着床位点、蜕膜的激素响应与支持功能及蜕膜的胚胎监测作用等。首先，持续妊娠的质量取决于着床的质量，胚胎着床期间的任何“错误”都可能会导致各种妊娠并发症[30]，因此，若发生蜕膜化缺陷，可能会对胚胎着床的附着位点造成影响，从而影响着床质量，促进早产发生。其次，蜕膜化状态需要大量的孕酮等激素来维持。但有研究[31]发现，外源性补充的孕酮未能增加复发性流产患者的活产率，提示真正重要的是内膜对激素的反应能力，而非单纯依靠激素水平。因此，发生蜕膜化缺陷时，其对激素反应能力的异常会不利于妊娠维持，导致早产发生[32]。此外，蜕膜还具有筛选胚胎质量的监测作用，选择性地允许高质量胚胎的植入，加强对低质量胚胎的排斥[33]，蜕膜化缺陷时这种监测作用可能会被削弱，植入胚胎质量降低也可能是分娩时间提前的一个原因。以上关于蜕膜化缺陷介导早产发生的作用途径的具体机制仍有待进一步挖掘。

2.3　蜕膜早衰

细胞衰老以细胞周期永久停滞为主要特征，且衰老的细胞仍具有高代谢活性，分泌各种生物活性分子，又称SASP[11,34]。细胞衰老现象伴随整个妊娠周期，且一定程度的细胞衰老对妊娠与分娩有益[35]。发生蜕膜化的内膜基质细胞分化形成正常与衰老的蜕膜基质细胞[36]。SAKABE等[37]精确定位与妊娠维持相关的基因位点后发现，蜕膜化后发生

明显下调的基因大多与细胞周期相关，提示蜕膜化后细胞周期停滞，衰老现象出现。纵向评估小鼠妊娠10~18 d期间衰老的进程，结果发现蜕膜中p38丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）渐进性激活，活跃的p53贯穿整个妊娠过程，促进了蜕膜衰老[38]。与足月分娩孕产妇相比，早产患者蜕膜组织中衰老标志物表达增加[39]。同样，与同期足月组小鼠相比，早产组小鼠蜕膜组织的衰老现象更重[9]。在子宫*p53*缺失（Trp 53 d/d）的转基因小鼠模型中，可以观察到蜕膜代偿性生长受限与衰老现象加重，小鼠受孕后虽然胚胎着床正常，但早产率可达50%，且胎仔在分娩期间或刚出生后全部死亡[40]。临近分娩时，小鼠蜕膜组织发生进行性衰老[10]，当衰老达到阈值时触发分娩。以上均提示蜕膜的过早衰老可能会提前触发分娩发动，促进早产的发生[41]。

蜕膜早衰，即蜕膜提早衰老，提前触发分娩发动的机制主要与SASP有关。渐进性衰老的蜕膜组织分泌SASP，促进宫颈重塑与宫缩增强，蜕膜早衰时则可提前触发该通路，介导分娩启动提前[13]。SASP会通过“邻近效应”，对邻近细胞产生负面影响来改变局部微环境[34]，进而放大衰老的程度[42]，破坏适宜比例衰老细胞所提供的有利炎性环境，不利于妊娠维持[43]。衰老的蜕膜细胞无法对激素做出正确响应，蜕膜早衰会导致子宫可塑性降低和蜕膜化受损[43]，这可能会减少妊娠维持的时长，促进早产发生。

2.4　蜕膜免疫失衡

妊娠是一种复杂的免疫平衡状态，母体成功建立免疫耐受是维持妊娠的关键[44]，蜕膜在免疫耐受方面发挥重要作用。胚胎植入后，启动蜕膜免疫细胞的募集[45]，对早产小鼠蜕膜组织进行单细胞测序发现，先天免疫细胞簇（如巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞和单核细胞）及T细胞相对增加[4]。

在蜕膜免疫细胞中，巨噬细胞是与早产相关性最强的免疫细胞[4]，可分为促炎性表型（M1）与稳态性表型（M2）两大类[46]，其来源包括本身固有的巨噬细胞与外源性募集的巨噬细胞[47]。巨噬细胞在母胎界面发挥免疫耐受、参与分娩启动等重要作用[48]。在自发性早产中可以观察到蜕膜巨噬细胞活化失调的现象[49]，进一步表型分析发现，分娩时蜕膜巨噬细胞的活化状态从稳态转向促炎状态[50]。研究[51]发现，早产患者蜕膜中M2巨噬细胞的比例显著降低，M1/M2 比例增加。M1/M2巨噬细胞比例增加后，肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）、白细胞介素（interleukin，IL）-1β、IL-6、趋化因子CXC配体（C-X-C motif chemokine ligand，CXCL）9和CXCL10等细胞因子和趋化因子释放增加，炎症途径激活[52]，从而营造母胎界面的促炎免疫环境，促进分娩启动，且这种特征在早产中更为突出[51]。此外，还有研究[50]发现，模拟妊娠晚期急性CD11b$^+$巨噬细胞耗竭的小鼠妊娠时间缩短，早产率大幅提升，提供了蜕膜中巨噬细胞促进分娩提前发动的新思路。

中性粒细胞是先天性免疫系统的关键组成部分，主要参与急性炎症反应。中性粒细胞受炎症激活后，迅速迁移至炎症部位，通过吞噬作用、形成中性粒细胞胞外陷阱（neutrophil extracellular trap，NET）、释放活性氧（reactive oxygen species，ROS）和抗菌酶等方式发挥作用[53]。但持续招募中性粒细胞可能会带来不利影响。NET具有捕获和杀灭病原体的作用，其过度聚集会发挥促炎作用，不利于妊娠维持[54]。研究[55]发现，早产患者的胎盘组织中NET水平显著升高，也提示了NET在早产中可能起关键作用。此外，蜕膜中性粒细胞可分泌多种炎症介质，降解胎膜的细胞外基质，介导分娩启动。与绒毛膜羊膜炎相关的早产患者的蜕膜组织中，中性粒细胞计数显著增加[56]。

除巨噬细胞与中性粒细胞，T细胞亚群的异常变化也会影响妊娠时间。正常妊娠孕妇临近分娩时，母胎界面耗竭和衰老的效应记忆T细胞数量增加，但在早产和胎盘炎症的患者中，耗竭和衰老T细胞显著减少[57]。调节性T细胞（regulatory T cell，Treg）对维持全身免疫稳态至关重要，也是妊娠期间母胎界面免疫耐受所必需的[58]。1项meta分析[59]发现，Treg数量减少与妊娠期高血压和子痫前期的发生风险增加相关，而这2种疾病也是早产的高危因素。研究[60]发现，部分特发性早产患者母胎界面的功能性Treg数量减少，当发生Treg耗竭时，则会导致早产比例增加，而Treg数量增加能够促进妊娠免疫稳态[61]。这些都提示异常的T细胞亚群会介导分娩启动的提前。

3　总结与展望

蜕膜作为妊娠期母胎界面的关键调控者，在分娩启动及早产发生中扮演着重要角色。蜕膜通过出血、蜕膜化缺陷、早衰及免疫失衡等机制参与早产的发生，揭示了蜕膜不仅是胚胎发育过程中的物理屏障，更是动态调控妊娠维持与分娩发动的信号中枢。蜕膜出血通过诱发局部炎症、引起凝血酶生成及铁代谢异常，破坏母胎界面稳态；蜕膜化缺陷影响胚胎着床质量与蜕膜对激素的响应，削弱妊娠维持能力；蜕膜早衰通过分泌SASP影响宫颈重塑与子宫收缩，破坏局部微环境平衡；而蜕膜免疫失衡（如M1/M2巨噬细胞比例失调、中性粒细胞过度激活及Treg细胞功能缺陷）则直接导致促炎性细胞因子风暴，推动分娩通路提前激活。这些机制相互交织，共同构成蜕膜介导早产发生的复杂网络。

早产是一种多病因综合征，识别发病原因并给予早期精准干预仍是未来临床上需要攻克的一大难题。未来的研究应进一步聚焦以下方向：(1)深入解析蜕膜各组分（如基质细胞、免疫细胞）在时空动态中的交互作用，明确其信号传导网络的关键节点；(2)开发基于蜕膜特异性生物标志物（如SASP组分、免疫细胞亚群比例）的早产预警体系，实现早期精准干预；(3)探索靶向蜕膜的治疗策略，如通过调节蜕膜中的巨噬细胞极化（M1型向M2型极化）、抑制中性粒细胞NET形成、补充外源性Treg或干预蜕膜细胞衰老进程（如调控p53/MAPK通路）来恢复母胎界面稳态；(4)关注母体基础疾病（如子痫前期、感染）与蜕膜微环境的相互作用，建立多因素整合的早产风险模型；(5)结合单细胞测序、空间转录组等新技术，揭示早产蜕膜的异质性特征，推动个体化防治方案的开发。生殖免疫与产科学的深度融合将为早产机制解析及临床转化提供新契机，最终实现从“被动治疗”到“主动预防”的跨越，改善母婴长期预后。深入研究早产的发病机制对保证母婴健康和节约社会资源意义重大。

参考文献：

[1] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 早产临床防治指南（2024版）[J]. 中华妇产科杂志，2024，59(4)：257-269. DOI：10.3760/cma.j.cn112141-20231119-00208.

[2] LIANG XF，LYU YN，LI J，et al. Global，regional，and national burden of preterm birth，1990-2021：a systematic analysis from the global burden of disease study 2021 [J]. EClinicalMedicine，2024，76：102840. DOI：10.1016/j.eclinm.2024.102840.

[3] ANSARI A，BOSE S，YOU Y，et al. Molecular mechanism of microbiota metabolites in preterm birth：pathological and therapeutic insights [J]. Int J Mol Sci，2021，22(15)：8145. DOI：10.3390/ijms22158145.

[4] GARCIA-FLORES V，ROMERO R，PEYVANDIPOUR A，et al. A single-cell atlas of murine reproductive tissues during preterm labor [J]. Cell Rep，2023，42(1)：111846. DOI：10.1016/j.celrep.2022.111846.

[5] ROMERO R，ESPINOZA J，KUSANOVIC JP，et al. The preterm parturition syndrome [J]. BJOG，2006，113 (Suppl 3)：17-42. DOI：10.1111/j.1471-0528.2006.01120.x.

[6] 张硕，葛云鹏，王婷婷，等. 子痫前期胎盘组织中神经型Wiskott-Aldrich综合征蛋白的表达及其意义 [J]. 中国医科大学学报，2024，53(2)：97-101，120. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2024.02.001.

[7] ZHAO H，WANG Y，XU H，et al. Stromal cells-specific retinoic acid determines parturition timing at single-cell and spatial-temporal resolution [J]. iScience，2023，26(10)：107796. DOI：10.1016/j.isci.2023.107796.

[8] MORI M，BOGDAN A，BALASSA T，et al. The decidua-the maternal bed embracing the embryo-maintains the pregnancy [J]. Semin Immunopathol，2016，38(6)：635-649. DOI：10.1007/s00281-016-0574-0.

[9] HIROTA Y，CHA J，YOSHIE M，et al. Heightened uterine mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling provokes preterm birth in mice [J]. Proc Natl Acad Sci USA，2011，108(44)：18073-18078. DOI：10.1073/pnas.1108180108.

[10] CHA J，HIROTA Y，DEY SK. Sensing senescence in preterm birth [J]. Cell Cycle，2012，11(2)：205-206. DOI：10.4161/cc.11.2.18781.

[11] VEROUTIS D，ARGYROPOULOU OD，GOULES AV，et al. Senescent cells in giant cell arteritis display an inflammatory phenotype participating in tissue injury via IL-6-dependent pathways [J]. Ann Rheum Dis，2024，83(3)：342-350. DOI：10.1136/ard-2023-224467.

[12] KALEV-ALTMAN R，BECKER G，LEVY T，et al. Mmp2 deficiency leads to defective parturition and high dystocia rates in mice [J]. Int J Mol Sci，2023，24(23)：16822. DOI：10.3390/ijms242316822.

[13] CHA JM，ARONOFF DM. A role for cellular senescence in birth timing [J]. Cell Cycle，2017，16(21)：2023-2031. DOI：10.1080/15384101.2017.1371888.

[14] COPE DI，MONSIVAIS D. Progesterone receptor signaling in the uterus is essential for pregnancy success [J]. Cells，2022，11(9)：1474. DOI：10.3390/cells11091474.

[15] HAMBURG-SHIELDS E，MESIANO S. The hormonal control of parturition [J]. Physiol Rev，2024，104(3)：1121-1145. DOI：10.1152/physrev.00019.2023.

[16] SHYNLOVA O，BOROS-RAUSCH A，FARINE T，et al. Decidual inflammation drives chemokine-mediated immune infiltration contributing to term labor [J]. J Immunol，2021，207(8)：2015-2026. DOI：10.4049/jimmunol.2100493.

[17] RICHARDSON LS，SEVERINO ME，CHAUHAN R，et al. Spatial transcriptomics of fetal membrane-decidual interface reveals unique contributions by cell types in term and preterm births [J]. PLoS One，2024，19(8)：e0309063. DOI：10.1371/journal.pone.0309063.

[18] MILLER D，GERSHATER M，SLUTSKY R，et al. Maternal and fetal T cells in term pregnancy and preterm labor [J]. Cell Mol Immunol，2020，17(7)：693-704. DOI：10.1038/s41423-020-0471-2.

[19] SINKEY RG，GUZELOGLU-KAYISLI O，ARLIER S，et al. Thrombin-induced decidual colony-stimulating factor-2 promotes abruption-related preterm birth by weakening fetal membranes [J]. Am J

Pathol, 2020, 190(2): 388-399. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.10.020.
[20] TIKKANEN M. Etiology, clinical manifestations, and prediction of placental abruption [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2010, 89(6): 732-740. DOI: 10.3109/00016341003686081.
[21] HABELRIH T, AUGUSTIN TL, MAUFFETTE-WHYTE F, et al. Inflammatory mechanisms of preterm labor and emerging anti-inflammatory interventions [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2024, 78: 50-63. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2024.07.007.
[22] NISHIMURA F, MOGAMI H, MORIUCHI K, et al. Mechanisms of thrombin-induced myometrial contractions: potential targets of progesterone [J]. PLoS One, 2020, 15(5): e0231944. DOI: 10.1371/journal.pone.0231944.
[23] SAKATA M, SADO T, KITANAKA T, et al. Iron-dependent oxidative stress as a pathogenesis for preterm birth [J]. Obstet Gynecol Surv, 2008, 63(10): 651-660. DOI: 10.1097/OGX.0b013e318181a79f.
[24] LIANG WZ, YAN X, SHI YF, et al. Association between graded subchorionic hematoma and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a prospective observational cohort study [J]. Arch Gynecol Obstet, 2024, 309(2): 541-549. DOI: 10.1007/s00404-023-06943-8.
[25] GARRIDO-GOMEZ T, QUIÑONERO A, DOMINGUEZ F, et al. Preeclampsia: a defect in decidualization is associated with deficiency of Annexin A2 [J]. Am J Obstet Gynecol, 2020, 222(4): 376.e1-376.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.11.1250.
[26] JAUNIAUX E, COLLINS S, BURTON GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging [J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 218(1): 75-87. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.05.067.
[27] 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.
[28] SUGAI S, NISHIJIMA K, HAINO K, et al. Pregnancy outcomes at maternal age over 45 years: a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Obstet Gynecol MFM, 2023, 5(4): 100885. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2023.100885.
[29] CUMMINGS MJ, YU HY, PAUDEL S, et al. Uterine-specific SIRT1 deficiency confers premature uterine aging and impairs invasion and spacing of blastocyst, and stromal cell decidualization, in mice [J]. Mol Hum Reprod, 2022, 28(7): gaac016. DOI: 10.1093/molehr/gaac016.
[30] DEY SK. Reproductive biology: fatty link to fertility [J]. Nature, 2005, 435(7038): 34-35. DOI: 10.1038/435034a.
[31] COOMARASAMY A, WILLIAMS H, TRUCHANOWICZ E, et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages [J]. N Engl J Med, 2015, 373(22): 2141-2148. DOI: 10.1056/NEJMoa1504927.
[32] HALLER M, YIN Y, MA L. Development and utilization of human decidualization reporter cell line uncovers new modulators of female fertility [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(39): 19541-19551. DOI: 10.1073/pnas.1907652116.
[33] MACKLON NS, BROSENS JJ. The human endometrium as a sensor of embryo quality [J]. Biol Reprod, 2014, 91(4): 98. DOI: 10.1095/biolreprod.114.122846.
[34] WANG BS, HAN J, ELISSEEFF JH, et al. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(12): 958-978. DOI: 10.1038/s41580-024-00727-x.
[35] FARFÁN-LABONNE B, LEFF-GELMAN P, PELLÓN-DÍAZ G, et al. Cellular senescence in normal and adverse pregnancy [J]. Reprod Biol, 2023, 23(1): 100734. DOI: 10.1016/j.repbio.2023.100734.
[36] LUCAS ES, VRLJICAK P, MUTER J, et al. Recurrent pregnancy loss is associated with a pro-senescent decidual response during the peri-implantation window [J]. Commun Biol, 2020, 3(1): 37. DOI: 10.1038/s42003-020-0763-1.
[37] SAKABE NJ, ANEAS I, KNOBLAUCH N, et al. Transcriptome and regulatory maps of decidua-derived stromal cells inform gene discovery in preterm birth [J]. Sci Adv, 2020, 6(49): eabc8696. DOI: 10.1126/sciadv.abc8696.
[38] BONNEY EA, KREBS K, SAADE G, et al. Differential senescence in feto-maternal tissues during mouse pregnancy [J]. Placenta, 2016, 43: 26-34. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.04.018.
[39] CHA J, BARTOS A, EGASHIRA M, et al. Combinatory approaches prevent preterm birth profoundly exacerbated by gene-environment interactions [J]. J Clin Invest, 2013, 123(9): 4063-4075. DOI: 10.1172/JCI70098.
[40] HIROTA Y, DAIKOKU T, TRANGUCH S, et al. Uterine-specific p53 deficiency confers premature uterine senescence and promotes preterm birth in mice [J]. J Clin Invest, 2010, 120(3): 803-815. DOI: 10.1172/JCI40051.
[41] DENG WB, CHA J, YUAN J, et al. p53 coordinates decidual sestrin 2/AMPK/mTORC1 signaling to govern parturition timing [J]. J Clin Invest, 2016, 126(8): 2941-2954. DOI: 10.1172/JCI87715.
[42] UNGVARI Z, TOTH P, TARANTINI S, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health [J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(10): 639-654. DOI: 10.1038/s41581-021-00430-6.
[43] DERYABIN PI, BORODKINA AV. Stromal cell senescence contributes to impaired endometrial decidualization and defective interaction with trophoblast cells [J]. Hum Reprod, 2022, 37(7): 1505-1524. DOI: 10.1093/humrep/deac112.
[44] WANG JJ, HAN T, ZHU XM. Role of maternal-fetal immune tolerance in the establishment and maintenance of pregnancy [J]. Chin Med J, 2024, 137(12): 1399-1406. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003114.
[45] MENG XH, CHEN CQ, QIAN JF, et al. Energy metabolism and maternal-fetal tolerance working in decidualization [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1203719. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1203719.
[46] PANTAZI P, CLEMENTS T, VENØ M, et al. Distinct non-coding RNA cargo of extracellular vesicles from M1 and M2 human primary macrophages [J]. J Extracell Vesicles, 2022, 11(12): e12293. DOI: 10.1002/jev2.12293.
[47] TRUE H, BLANTON M, SURESHCHANDRA S, et al. Monocytes and macrophages in pregnancy: the good, the bad, and the ugly [J]. Immunol Rev, 2022, 308(1): 77-92. DOI: 10.1111/imr.13080.
[48] ZHANG T, SHEN HH, QIN XY, et al. The metabolic characteristic of decidual immune cells and their unique properties in pregnancy loss [J]. Immunol Rev, 2022, 308(1): 168-186. DOI: 10.1111/imr.13085.
[49] SUN FR, WANG SC, DU MR. Functional regulation of decidual macrophages during pregnancy [J]. J Reprod Immunol, 2021, 143: 103264. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103264.
[50] GOMEZ-LOPEZ N, GARCIA-FLORES V, CHIN PY, et al. Macrophages exert homeostatic actions in pregnancy to protect against preterm birth and fetal inflammatory injury [J]. JCI Insight, 2021, 6(19): e146089. DOI: 10.1172/jci.insight.146089.
[51] ZHA Y, LIU HY, LIN XG, et al. Immune deviation in the decidua

（下转第1067页）

[3] 辛欢,邹璟,乐薇. 电针通过cGAS-STING通路影响小胶质细胞介导的带状疱疹后神经痛[J]. 中国医科大学学报,2025,54(3):208-213. DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2025.03.004.
[4] JIANG D,ZHANG Z,REN F,et al. S100A8/A9 in herpes zoster neuralgia:molecular mechanisms and therapeutic perspectives[J]. Front Immunol,2025,16:1615638. DOI:10.3389/fimmu.2025.1615638.
[5] JING B,ZHAO JJ,CHEN ZN,et al. (+)-Catechin alleviates CCI-induced neuropathic pain by modulating microglia M1 and M2 polarization via the TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway[J]. J Neuroimmune Pharmacol,2025,20(1):33. DOI:10.1007/s11481-025-10202-9.
[6] YE J,ZHONG S,DENG Y,et al. HDAC7 activates IKK/NF-κB signaling to regulate astrocyte-mediated inflammation[J]. Mol Neurobiol,2022,59(10):6141-6157. DOI:10.1007/s12035-022-02965-6.
[7] 周鑫,白巧,张小印,等. S100A9通过TLR4/NF-κB信号通路活化星形胶质细胞促进炎症反应[J]. 基因组学与应用生物学,2022,41(5):1103-1111. DOI:10.13417/j.gab.041.001103.
[8] 刘姣,林采玥,梁弘,等. 壮医药线点灸对带状疱疹后遗神经痛模型大鼠中枢神经系统Th1/Th2/Th17细胞平衡的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2024,26(7):1749-1764. DOI:10.11842/wst.20230531008.
[9] LI HP,SU W,SHU Y,et al. Electroacupuncture decreases Netrin-1-induced myelinated afferent fiber sprouting and neuropathic pain through μ-opioid receptors[J]. J Pain Res,2019,12:1259-1268. DOI:10.2147/JPR.S191900.
[10] SILVA CR,MELO BMS,SILVA JR,et al. S100A9 plays a pivotal role in a mouse model of herpetic neuralgia via TLR4/TNF pathway[J]. Brain Behav Immun,2020,88:353-362. DOI:10.1016/j.bbi.2020.03.033.
[11] NAIR A,MORSY MA,JACOB S. Dose translation between laboratory animals and human in preclinical and clinical phases of drug development[J]. Drug Dev Res,2018,79(8):373-382. DOI:10.1002/ddr.21461.
[12] HARGREAVES K,DUBNER R,BROWN F,et al. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia[J]. Pain,1988,32(1):77-88. DOI:10.1016/0304-3959(88)90026-7.
[13] JI RR,DONNELLY CR,NEDERGAARD M. Astrocytes in chronic pain and itch[J]. Nat Rev Neurosci,2019,20(11):667-685. DOI:10.1038/s41583-019-0218-1.
[14] KONG C,DU J,BU H,et al. LncRNA KCNA2-AS regulates spinal astrocyte activation through STAT3 to affect postherpetic neuralgia[J]. Mol Med,2020,26(1):113. DOI:10.1186/s10020-020-00232-9.
[15] HIDAKA K,MARUTA T,KOSHIDA T,et al. Extracellular signal-regulated kinase phosphorylation enhancement and $Na_V1.7$ sodium channel upregulation in rat dorsal root ganglia neurons contribute to resiniferatoxin-induced neuropathic pain:the efficacy and mechanism of pulsed radiofrequency therapy[J]. Mol Pain,2022,18:17448069221089784. DOI:10.1177/17448069221089784.

(编辑　陈　姜)

(上接第1061页)

during term and preterm labor[J]. Front Immunol,2022,13:877314. DOI:10.3389/fimmu.2022.877314.
[52] CHAMBERS M,REES A,CRONIN JG,et al. Macrophage plasticity in reproduction and environmental influences on their function[J]. Front Immunol,2020,11:607328. DOI:10.3389/fimmu.2020.607328.
[53] LIEW PX,KUBES P. The neutrophil's role during health and disease[J]. Physiol Rev,2019,99(2):1223-1248. DOI:10.1152/physrev.00012.2018.
[54] D'IPPOLITO S,BARBARO G,PACIULLO C,et al. Antiphospholipid syndrome in pregnancy:new and old pathogenetic mechanisms[J]. Int J Mol Sci,2023,24(4):3195. DOI:10.3390/ijms24043195.
[55] ZHANG CL,CAO JS,XU MY,et al. The role of neutrophils in chorioamnionitis[J]. Front Immunol,2023,14:1198831. DOI:10.3389/fimmu.2023.1198831.
[56] LV M,JIA YH,DONG JQ,et al. The landscape of decidual immune cells at the maternal-fetal interface in parturition and preterm birth[J]. Inflamm Res,2025,74(1):44. DOI:10.1007/s00011-025-02015-6.
[57] SLUTSKY R,ROMERO R,XU Y,et al. Exhausted and senescent T cells at the maternal-fetal interface in preterm and term labor[J]. J Immunol Res,2019,2019:3128010. DOI:10.1155/2019/3128010.
[58] ZHANG L,LONG XH,YIN YY,et al. Histone methyltransferase Nsd2 ensures maternal-fetal immune tolerance by promoting regulatory T-cell recruitment[J]. Cell Mol Immunol,2022,19(5):634-643. DOI:10.1038/s41423-022-00849-2.
[59] GREEN S,POLITIS M,RALLIS KS,et al. Regulatory T cells in pregnancy adverse outcomes:a systematic review and meta-analysis[J]. Front Immunol,2021,12:737862. DOI:10.3389/fimmu.2021.737862.
[60] GOMEZ-LOPEZ N,ARENAS-HERNANDEZ M,ROMERO R,et al. Regulatory T cells play a role in a subset of idiopathic preterm labor/birth and adverse neonatal outcomes[J]. Cell Rep,2020,32(1):107874. DOI:10.1016/j.celrep.2020.107874.
[61] YANG QQ,LI MH,ZHAO M,et al. Progesterone modulates $CD4^+$ $CD25^+$ $FoxP3^+$ regulatory T cells and TGF-β1 in the maternal-fetal interface of the late pregnant mouse[J]. Am J Reprod Immunol,2022,88(2):e13541. DOI:10.1111/aji.13541.

(编辑　王又冬)