

工作综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002886



专家介绍:漆洪波,二级教授、医学博士、博士生导师。重庆医科大学附属第一医院妇产科主任,中华医学会围产医学分会副主任委员兼秘书长,新世纪百千万人才工程国家级人选、国家卫健委突出贡献中青年专家、享受国务院特殊津贴专家、第三届“国之名医·优秀风范”获得者、重庆市首席专家工作室领衔专家、重庆市首席医学专家、首批重庆市医学领军人才、重庆市百千万工程领军人才、重庆市学术技术带头人,教育部国际合作“母胎医学实验室”及母胎医学重庆市重点实验室主任,国家临床重点专科、重庆市高危妊娠诊治中心、重庆市产前诊断中心和重庆市胎儿医学中心主任。兼任中华医学会妇产科分会全国委员、中国医师协会母胎医学专委会副主任委员、中华医学会围产医学分会胎儿医学学组副组长、重庆市医学会妇产科分会主任委员、重庆市医学会围产医学分会前任主任委员、重庆市医师协会围产医师分会会长、重庆市高校创新

团队带头人、国家高等学校创新引智基地(国家“111 计划”)负责人等职。全国统编 5 年制《妇产科学》第 9 版副主编,全国统编 8 年制《妇产科学》第 4 版副主编,研究生统编教材《妇产科学》副主编,国家卫计委住院医师规范化培训教材《妇产科学》副主编,专升本教材第 3、第 4 版主编,参编 8 年制《妇产科学》教材第 3 版;共同主编《难产》《助产》等著作 30 多部。获国家重点研发计划、国家自然科学基金项目重点项目、面上项目等资助 30 多项,重庆市科技进步一等奖等 5 项,发表 SCI 论文 80 多篇。

胎盘发育研究回顾与展望

张 雪,漆洪波

(重庆医科大学附属第一医院妇产科、母胎医学重庆市重点实验室、
教育部生殖与发育国际合作母胎医学实验室,重庆 400016)

【摘 要】胎盘的形与发育是近年来妊娠期相关疾病研究的热点与难点,已得到越来越多的重视与关注。随着新兴技术的发展,为深入探究其奥秘提供了较大的可能性。在将来的科学研究中应更加重视与新兴技术的有机结合、联合应用多组学分析以及着重构建生物样本库。

【关键词】妊娠;胎盘;滋养细胞

【中图分类号】R714.2

【文献标志码】C

【收稿日期】2021-07-30

The retrospect and prospect of research on the placenta development

Zhang Xue, Qi Hongbo

(The Department of Obstetrics and gynecology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,
Chongqing Key Laboratory of Maternal and Fetal Medicine, Joint International Research Laboratory of
Reproduction and Development of Chinese Ministry of Education, Chongqing Medical University)

【Abstract】The formation and development of placenta has aroused general interest in the research of pregnancy-related diseases. With the development of emerging technologies, it provides greater possibilities for in-depth exploration of placental mysteries. In the future scientific research, more attention should be paid to the organic combination with emerging technologies, the joint application of multi-omics analysis, and the construction of biological sample libraries.

作者介绍:张 雪, Email: zhangxue240@163.com,
研究方向:妊娠期疾病发病机制研究。

通信作者:漆洪波, Email: qihongbo728@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82171662、82101777)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210915.1721.008.html>

(2021-09-16)

【Key words】pregnancy; placenta; trophoblasts

随着社会经济的飞速发展及我国生育政策的逐渐调整,尤其是今年三孩生育政策的全面放开,广大人民群众对母婴健康的需求与期望达到前所未有的高度。当前全球生殖健康问题日益凸显,而妊娠期相关疾病已逐渐成为研究的热点和难点。多种妊娠期相关疾病的发生,不仅会使患病孕产妇遭受来自身体和精神的双重痛苦,更有可能严重影响子代的生命健康。现有研究表明,成年人的多种疾病与其胚胎期在宫内所接触的不良妊娠环境密切相关。目前研究尚未完全阐明此类疾病的发病机制及分子机制,故而缺乏对相关疾病的及早干预与治疗。

成功妊娠包括受精卵形成、胚胎着床、基质细胞蜕膜化及胎盘形成等过程,几者相辅相成,任何环节出现问题均可导致妊娠失败^[1]。胎盘作为母体与胎儿之间营养物质代谢与交换的核心功能区,其重要性不言而喻。但目前我们对胎盘的认知尚远远不足,同时也是人类探究生命奥秘过程中较为薄弱的一环。胎盘形成与发育涉及滋养外胚层细胞分化、子宫螺旋动脉血管重塑、母胎界面多种细胞互作及免疫微环境因素等多个分子事件的参与^[2-3]。同时由于开展人类胎盘研究的伦理学限制、模式动物胎盘发育存在较大误差以及妊娠期相关疾病的异质性等客观问题的存在,目前尚未完全解读胎盘存在的奥秘。

1 回顾胎盘发育研究的重要方向

胎盘滋养层细胞的分化对整个妊娠周期中胎盘正常发育及功能发挥具有极其重要的作用。位于内层的细胞滋养层细胞(cytotrophoblast,CTB)通过合体化过程形成分布于CTB外层多核结构的合体滋养层细胞(syncytiotrophoblast,STB)。后者的形成对维持胎盘营养物质交换、分泌激素和能量代谢等具有重要功能^[4]。在过去的胎盘研究中,大都集中在母胎界面的免疫微环境、胎盘介导的物质代谢及胎盘相关疾病等方面。

1.1 母胎界面免疫微环境研究

妊娠是一种机体免疫增强的状态,胎盘内含有大量免疫细胞(如自然杀伤细胞),在维持正常的妊娠状态及免疫耐受中发挥重要作用^[5]。胎盘作为一个重要的临时器官,参与母体与胎儿之间的对话和沟通,共同形成具有重要功能的母胎界面。妊娠期免疫调控是近年来免疫研究的重点和难点。众所周知,免疫功能障碍可能是造成不良妊娠结局的重要基础,包括流产、先兆子痫及妊娠期糖尿病等。母胎界面研究可解释许多重要问题,诸如胎儿作为“异物”如何取得母体免疫系统的许可而与之共存。已有研究明确自然杀伤细胞、树突状细胞及T细胞等可通过一系列的谱系分化,呈现出特定表型及功能,参与到妊娠早期母胎界面精密而复杂的调控过程^[6]。母体子宫内浸润着较为重要的免疫细胞,妊娠期“免疫豁免”能否成功建立在一定程度上取决于他们与胎盘滋养层细胞之间的对话^[7]。但是,母体免疫细胞的分化及功能的分子调控机

制仍有待进一步明确。

1.2 营养物质代谢研究

胎盘是一个多功能的临时器官,具有介导母体与胎儿两者间气体交换、分泌维持妊娠所需激素等功能,这些功能的正常发挥均依赖胎盘代谢所产生的能量以及产物^[8]。胎盘滋养层细胞分化融合成合体滋养层细胞的过程中,其形态和线粒体结构都发生了显著变化,这种改变是为了满足其功能的正常发挥而产生。合体化过程中细胞代谢发生了较大改变,从而满足细胞对能量供应的需求,以维持胎盘与胎儿的正常发育;在病理妊娠过程中,胎盘代谢亦发生重大改变。如肥胖孕妇胎盘的合体滋养层细胞中,线粒体功能发生异常,导致细胞代谢异常^[9];在子痫前期患者胎盘中,关于细胞代谢水平不完全一致,但目前关于子痫前期的研究中,多数研究指出线粒体功能异常可加剧子痫前期的临床症状^[10]。

因此,对胎盘滋养细胞代谢的调控机制深入研究,有助于进一步理解代谢过程在妊娠周期中的独特作用,以期对妊娠疾病的治疗和干预有所启发。目前关于胎盘代谢的研究大多集中在针对胎盘整体代谢水平的检测,但对涉及具有不同生物学功能的滋养细胞的代谢区别与意义仅有较少的报道。将来在胎盘研究中仍需投入更多的精力。

1.3 胎盘相关性研究

胎盘发育异常或功能障碍是导致妊娠期相关疾病发生的主要诱因,将对母婴健康造成严重威胁。胎盘相关疾病主要包括胎盘植入性疾病、胎儿生长受限、子痫前期等。

1.3.1 胎儿生长受限 尽管世界范围内对胎儿生长受限(fetal growth restriction,FGR)的定义各有不同,但普遍接受胎儿体质量低于胎龄的十分位。作为产科较为常见的并发症之一,近年来对FGR的发病机制探究已成为研究热点。FGR患者的围产儿死亡率为正常妊娠胎儿的4~6倍,占我国围产儿死亡总数的40%左右^[11]。FGR的发生常与早产、新生儿死亡等不良妊娠结局相关,远期将影响胎儿神经行为发育,并增加代谢综合征的发生风险。目前国内外对FGR发病机制已有一定研究,但仍未完全明确致使FGR发病的生理机制。母体代谢、宫内感染均可导致FGR发生。其中,胎盘功能障碍是导致FGR发生的重要原因^[12]。结合现有研究,胎盘组织有效血流量减少、物质运输障碍、激素分泌异常等均可影响胎儿的发育与生长,从而导致FGR发生。FGR的发生并非为单一因素所导致,而是由多因素相互作用产生的不良妊娠结果。本课题组认为对高危孕产妇的早期筛查,提高FGR疾病的早期产前诊断水平后,并进行及时的有效干预,降低胎儿生长受限的发病率,是目前行之有效的办法。随着后续研究的不断深入,引起胎儿生长受限发生的重要因素将逐步被人们所认知。

1.3.2 胎盘植入性疾病 近年来随着剖宫产率的攀升,导致胎盘植入性疾病(placenta accreta spectrum,PAS)的发病率整体上升,已成为导致产后出血及孕产妇死亡的重要原因之一,严重威胁母体与胎儿的妊娠期健康^[13]。流行病学研究表明

PAS 发病率与剖宫产率的快速上升密切相关^[14]。虽然目前,导致胎盘植入性疾病发生的分子事件尚未完全阐明,但现有研究强烈提示其对胎盘的正常发育与功能以及妊娠结局有着深远的影响。早期的研究观点认为胎盘滋养细胞原发性功能异常是导致 PAS 发病的基础。但随着研究的不断深入,目前认为来自母胎界面细胞的继发性功能障碍是主导因素,如免疫细胞或母体蜕膜细胞功能异常^[15]。如前文所述,由于目前暂无适合开展胎盘相关疾病临床研究的动物模型,在很大程度上限制了对 PAS 发病机制的深入探究。

1.3.3 子痫前期 子痫前期(preeclampsia, PE)在妊娠期女性中的发病率为 3%~5%,作为产科的危急重症疾病,严重威胁母儿的生命健康与安全。在正常妊娠过程中,滋养细胞侵入子宫肌层螺旋动脉管壁,破坏血管壁中层,并使较为狭小的螺旋动脉转变为较大直径的血管,即为子宫螺旋动脉的生理性重塑^[16]。传统观点认为,PE 发病机制为胎盘缺血引发大量的可溶性分子或毒素进入母体血液循环,导致血管内炎症反应和内皮细胞功能紊乱,从而出现高血压、蛋白尿及其他系统功能紊乱等临床症状^[17]。结合现有研究成果,推测 PE 的病理生理改变可能是在机体临床症状出现之前即已存在,仅是在妊娠中后期方才有对应的临床表征。因此,在今后的研究中,应深入探究导致 PE 发生的病理机制,并寻求可为 PE 的临床预测提供必要的指导,从根本上防治 PE 发生,改善不良妊娠结局。

2 先进技术的兴起

科学研究的进步离不开研究技术的助推,现如今越来越重视先进技术与传统理念或机制的有机结合。胎盘发育研究的特殊性促使我们打破传统的固有思维,合理地将其他领域的先进技术应用到胎盘研究中,如单细胞测序技术、3D 打印技术等。

2.1 单细胞测序技术

熟悉并掌握构成胎盘中心的细胞谱系起源,对探究胎盘发育的相关机制具有重要研究价值,并且对深入探究妊娠期胎盘疾病具有重要意义。单细胞测序技术的兴起,可进一步推进对胎盘形成与发育的机制探索。基于胎盘独特的形成和发育方式,迫使相关研究人员开发或结合新兴技术,全面解密胎盘的发育特征,据此方可早日寻找到与疾病发生的最根本机制。单细胞测序技术的蓬勃发展,切合实际地迎合科研人员对此方面的强烈需求。卵细胞受精后,细胞分裂触发了胎盘发育的系列分子事件,由此可见胎盘发育的第一阶段发生于妊娠早期胚胎形成之前^[18]。利用单细胞 RNA 与 DNA 测序技术,剑桥大学研究团队刊登于 *Nature* 杂志的一篇文章首次探究妊娠早期的人类细胞图谱^[19],发现母体与胎儿细胞通过相互作用,使得母体免疫系统允许胎儿在宫内生长发育。他们的研究发现,无疑对将来深入探究胎盘作为“桥梁”作用的分子机制提供了坚实的研究基础。

2.2 3D 打印技术

如前所述,目前胎盘研究受限于暂无完美的模式动物及伦理学因素,导致现有研究均无法实时跟踪监测胎盘生长及发育的整个过程。通过体外自我组装的 3D 培养系统,生成一个具有多能性的干细胞及已分化细胞的类器官,作为深入了解其发育或疾病治疗的有效模型。目前已有报道可在体外构建包括肝脏、胃、心脏、肾脏等多种类器官。令人可喜的是,来自剑桥大学的 Ashely Moffett 教授团队成功在体外构建了胎盘的类器官,可模拟妊娠早期滋养细胞的合体化和侵袭特性,为研究胎盘发育提供了较为有效的模型^[20]。虽然,此项技术在胎盘研究领域仍有缺陷或不足,相信随着科学技术的持续进步,将来很有可能弥补其不足。随着 3D 打印等技术的快速发展,逐渐使“人造胎盘”成为可能,并为胎盘发育领域的研究提供有力的技术支持。

3 胎盘发育研究的未来趋势

随着大家对胎盘的认知逐渐加深,全世界范围内均在逐步加大对胎盘相关研究的支持力度。美国国立卫生研究院开展的人类胎盘研究计划(Human Placenta Project, HPP),主要探究和明确胎盘组织在人类妊娠过程中的结构与功能变化;欧盟提出的致力于母胎健康的胎盘建模创新研究计划(Innovation in Modelling Placenta for Maternal and Fetal Health, iPLACENTA),则旨在培养出母胎健康研究的青年领军性人物,着重于培养科研人员的组学技术,实时动态监测胎盘发育创新性技术以及应用数学进行建模的能力;英国提出的解密发育异常的分子机制(Deciphering the Mechanisms of Developmental Disorders, DMDD)研究计划,主要目的是对基因敲除导致小鼠胚胎致死性的妊娠结局进行详尽的信息收集并建立对应数据库;2016 年我国开展的国家重点研发计划重点专项中,“生殖健康及重大出生缺陷防控研究”成为国家科技部优先启动的重点专项之一,资助项目数和资金总额逐年增长,说明国家对生殖健康与妊娠相关疾病越来越重视。纵观国内外对该胎盘相关研究领域的支持力度,可以看出胎盘相关领域的发展趋势。

3.1 联合应用多组学分析

近年来,随着生物信息学研究的深入发展及对应测序技术的不断更新,某些研究领域愈像多组学方向持续延伸,当然也体现在胎盘形成发育及胎盘相关疾病的发病机制的探究中。多组学联合分析不同于过去单一组学的固有科研思维,其倡导结合所在科研领域特征,从多层面充分展示原本较为复杂的生理过程。如在胎盘研究中,近年来逐步聚焦于免疫与代谢两大方向的结合,二者相互共存、互相增强、互为因果。通过代谢重编程改变免疫细胞功能,调节免疫应答、改善母胎界面不良的妊娠环境。多组学研究重点旨在阐明分子与其功能之间的关系,以期全面揭示某些病理过程或疾病的分子机制,可为相关疾病的预防与治疗提供较为重要的理论

依据。

3.2 有机结合传统研究理念与现代新兴技术

在国家重大战略需求的驱动下,多学科交叉汇聚及多技术跨界融合将成为未来发展的常态,并且会不断催生新学科、新科技领域和新创新形态,以学科交叉融合来服务国家的战略需求。从国家迫切需求和长远需求出发,加紧布局多学科交叉会聚的战略方向,既是应对变局、开拓新局的需要,同时也是面向未来、决胜未来的需要。科学研究问题源于多学科领域交叉的共性难题,具有鲜明的学科交叉特征。通过旨在通过交叉研究产出重大科学突破,促进分科知识融展为知识体系。胎盘的形成与发育是个精密而复杂的过程,故也需要多领域理念与技术交叉融合并应用于研究中。如针对胎盘相关疾病样本存在异质性的局限性,应用单细胞测序技术可极大程度弥补这类问题。我们需秉持对整个妊娠过程的全局观,合理应用新兴技术,打破传统思维,力争解密胎盘形成与发育的奥秘。

3.3 着重建立生物样本库

新时代的医学模式已逐步转变为“4P”模式的精准医学,即前瞻性预测(predictive)、预防性(preventive)、个体化(personalized)及参与(participatory),拥有完整的临床信息及生物样本是精准医学的关键。因此,生物样本的采集是完善生物样本库建设的核心。生物样本库作为临床医学、转化医学及基础研究的资源宝库,而生物样本资源更是关系公众健康和生物安全战略性、公益性、基础性的宝贵资源。在未来科学研究中,高精尖实验平台的发展势必需将生物样本库的建立纳入自己的科学研究中,以构建临床研究资源或平台为导向,开展基于资源内容与特征的研究为目标。我们坚信,胎盘相关研究生物样本库的建立,对很多产科临床热点问题的发病机制及治疗都有了新的思路。

3.4 更加注重系统性研究

成功妊娠具有时间、空间特异性的特殊生理过程,某一细胞或某一分子仅在某一特定的时间发挥功能。为明确阐明胎盘形成及发育的分子机制,纵向来看,研究人员需站在贯穿妊娠全过程的角度,探究胎盘的奥秘;横向来看,胎盘并非独立存在的临时器官,需将与之发生“交流”的母体和胎儿共同纳入研究,将“母体-胎盘-胎儿”作为一个整体,系统地揭示三者的互作方式。

参 考 文 献

- [1] Zhang S, Lin H, Kong S, et al. Physiological and molecular determinants of embryo implantation[J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(5): 939-980.
- [2] Turco MY, Moffett A. Development of the human placenta[J]. *Development*, 2019, 146(22): 42-49.
- [3] Burton GJ, Jauniaux E. What is the placenta?[J]. *Am J Obst Gynecol*, 2015, 213(4 S): S6-S8.

- [4] Knofler M, Haider S, Saleh L, et al. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(18): 3479-3496.
- [5] Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface[J]. *Ann Rev Immunol*, 2013, 31: 387-411.
- [6] Schumacher A, Sharkey DJ, Robertson SA, et al. Immune cells at the fetomaternal interface: how the microenvironment modulates immune cells to foster fetal development[J]. *J Immunol*, 2018, 201(2): 325-334.
- [7] Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure[J]. *Endocr Rev*, 2014, 35(6): 851-905.
- [8] Umapathy A, Chamley LW, James JL. Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies[J]. *Angiogenesis*, 2020, 23(2): 105-117.
- [9] Mele J, Muralimanoharan S, Maloyan A, et al. Impaired mitochondrial function in human placenta with increased maternal adiposity[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307(5): E419-E425.
- [10] Martinez F, Olvera-Sanchez S, Esparza-Perusquia M, et al. Multiple functions of syncytiotrophoblast mitochondria[J]. *Steroids*, 2015, 103: 11-22.
- [11] Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, et al. Fetal growth restriction: current knowledge[J]. *Arch Gynecol Obst*, 2017, 295(5): 1061-1077.
- [12] Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, et al. The placental basis of fetal growth restriction[J]. *Obst Gynecol Clin North Am*, 2020, 47(1): 81-98.
- [13] Obstetric care consensus No. 7: placenta accreta spectrum[J]. *Obst Gynecol*, 2018, 132(6): e259-e275.
- [14] Silver RM, Branch DW. Placenta accreta spectrum[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(16): 1529-1536.
- [15] Jauniaux E, Chantraine F, Silver RM, et al. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: epidemiology[J]. *Int J Gynaecol Obst*, 2018, 140(3): 265-273.
- [16] Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia[J]. *Am J Obst Gynecol*, 2020[Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.026.
- [17] 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.
- [18] Gerri C, McCarthy A, Alanis-Lobato G, et al. Initiation of a conserved trophectoderm program in human, cow and mouse embryos[J]. *Nature*, 2020, 587(7834): 443-447.
- [19] Vento-Tormo R, Efremova M, Botting RA, et al. Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans[J]. *Nature*, 2018, 563(7731): 347-353.
- [20] Turco MY, Gardner L, Kay RG, et al. Trophoblast organoids as a model for maternal-fetal interactions during human placentation[J]. *Nature*, 2018, 564(7735): 263-267.

(责任编辑:周一青)