

稽留流产与滋养层细胞凋亡关系的研究进展

吴玉英(综述), 陈昌益(审校)

基金项目: 广西自然科学基金资助项目(编号:2011GXNSFA018245)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院妇科

作者简介: 吴玉英(1970-), 女, 研究生学历, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 妇产科临床和计划生育。E-mail: yyw2199@163.com

通讯作者: 陈昌益(1967-), 男, 研究生学历, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 妇科临床和计划生育。E-mail: 13978693606@163.com

[摘要] 稽留流产, 指宫内胚胎或胎儿死亡后未及时排出者。病因较多, 该文就近年来稽留流产的发生与过度滋养层细胞凋亡有关研究进行综述。

[关键词] 稽留流产; 病因; 细胞凋亡

[中图分类号] R 711 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2013)02-0174-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.02.31

Research advances in relationship between missed abortion and apoptosis of trophoderm cell WU Yu-ying, CHEN Chang-yi. Department of Gynecology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Missed abortion refers to intrauterine embryo or fetus that is not timely discharged after death. Its causes are multifactorial. This review presents recent research advances in the development of missed abortion in associated with excessive apoptosis of trophoderm cell.

[Key words] Missed abortion; Etiology; Apoptosis

稽留流产, 又称过期流产, 指妊娠 20 周以前胚胎或胎儿已死亡滞留宫腔内未能及时自然排出者^[1]。典型表现为早孕反应消失, 有先兆流产症状或无任何症状, 子宫不再增大反而缩小, 若已到中期妊娠, 孕妇腹部不见增大, 胎动消失。妇科检查宫颈口未开, 子宫较停经周数小, 质地不软, 未闻及胎心。自然流产是妊娠常见并发症, 稽留流产是自然流产的一种特殊类型。其发生可能是多因素共同作用的结果, 这些因素包括染色体异常、免疫功能不全、内分泌功能紊乱、子宫内环境异常、遗传性血栓形成倾向、全身感染性疾病、环境不良等, 但是确切机制尚不明确。有研究^[2,3]发现成功的妊娠依赖于必要的滋养层细胞凋亡, 稽留流产可能与过度的滋养层细胞凋亡有关^[4]。细胞凋亡(apoptosis)是多细胞有机体为调控机体发育、维护内环境稳定, 由基因编码程序的细胞主动死亡的过程^[5]。本文将近年来国内外有关稽留流产的发生与滋养层细胞凋亡及其调控因素的研究进展综述如下。

1 p53 基因、抗凋亡蛋白(Bcl-2)和促凋亡蛋白(Bax)

p53 基因是人类位于 17 号染色体上, 为一种调

亡促进基因, 基因编码的 p53 蛋白是一个转录调节因子^[6]。p53 蛋白作为转录因子, 调节着多个基因的表达。当细胞的 DNA 受到损伤, 适当的 p53 基因介导的修复途径被激活; 如果过多的损害使修复不能顺利进行, 则 p53 介导的凋亡途径开始起作用, 从而导致细胞凋亡, 细胞周期停滞在 G1 期^[7]。p53 基因的功能在正常细胞中保持在较低水平, 从而使细胞周期不中断或细胞不会遭受最终的死亡^[8]。Endo 等^[9]研究胎儿生长受限病例, 结果发现, 胎儿生长受限组病例与胎儿正常发育组的病例比较, 胎儿生长受限组病例的 p53 基因产物表达明显上调, 可见 p53 基因主要定位于细胞滋养层细胞, 并且 p53 基因表达上调可能与稽留流产的发生有关联。p53 蛋白能与 DNA 结合通过上调促凋亡基因 Bax 和下调抑凋亡基因 Bcl-2 的转录翻译进而引起细胞凋亡^[10]。p53 蛋白主要表达于细胞滋养层细胞, 合体滋养层细胞较少表达。Schuler 等^[11]研究表明稽留流产组细胞滋养层细胞 p53 阳性和强阳性表达明显高于正常早孕, 其表达增加可影响与一些转录因子或调控元件的结合, 导致凋亡抑制因子 Bcl-2 表达

下降,凋亡促进因子 Bax 表达上升,破坏 Bcl-2 与 Bax 之间的平衡,诱导细胞滋养层细胞凋亡增加,从而导致绒毛功能障碍,当妊娠组织凋亡过度会使绒毛生长受阻,蜕膜变性坏死,这可能与稽留流产的发生有关。

2 鼠双微体基因(MDM2)启动子区 309 位点多态性

MDM2 是 p53 调控网络中的下游基因,作为 p53 的重要调节因子参与细胞的生长、凋亡、细胞周期调控等过程。p53 基因转录翻译编码的野生型 p53 蛋白(Wt-p53)由 393 个氨基酸残基组成,包含多个功能区域^[12]。Wt-p53 的高表达能刺激 MDM2 蛋白表达升高。Michael 等^[13]研究发现,增加的 MDM2 蛋白能够抑制 p53 蛋白的功能,影响到 p53、MDM2 或 p53。MDM2 相互作用的因子都会对细胞凋亡或细胞周期阻滞等产生重要影响^[14]。当基因序列的变化发生极为稀有时称为突变,而当其发生较为常见时即称为多态。MDM2 基因启动子中的单核苷酸多态改变同样能够改变 MDM2 蛋白的表达。研究表明 MDM2 基因启动子中的单核苷酸的多态改变能够使 MDM2 基因的表达增加 2~3 倍^[15]。MDM2 基因第一内含子中第 309 位有 T 到 G 的多态位点改变。MDM2 SNP309 的 G/G 基因型能够通过提高对转录因子 Sp1 (妊娠特异糖蛋白 1) 结合,从而提高 MDM2 基因的表达,随之改变 p53 基因介导的对于 DNA 损伤所诱导的凋亡反应^[16,17]。有学者^[18]报道 MDM2 SNP309 的 G/G 基因型可能是稽留流产基因学发病中的高危因素。

3 低氧诱导因子-1(HIF-1)

成功的妊娠依赖于滋养细胞的正确的胎儿胎盘血管发育,只有这样才能将氧气和营养物质从滋养细胞间隙传输给胎儿^[19]。因此,血管生成在早孕绒毛的发育过程中发挥着重要的作用,如果血管生成不足,则会导致稽留流产。研究证明,血管的生成过程受局部氧浓度的调节^[19]。而局部氧压力作用的调节因子是 HIF-1a^[20]。HIF-1 是 1992 年由 Semenza 等找到的一种氧依赖转录激活因子,低氧时在组织细胞中广泛表达。HIF-1a 在低氧的作用下于孕 7~9 周时达高峰,在 10~12 周时开始下降^[21]。有研究显示,正常早孕妇女及稽留流产患者绒毛滋养细胞胞浆和胞核中均有 HIF-1a 的表达,但稽留流产患者绒毛中 HIF-1a 的表达比正常早孕妇女绒毛中 HIF-1a 的表达明显低,使得胚胎不能耐受低氧环境,滋养细胞发育受到影响导致胚胎停止发育,发生

稽留流产^[10]。

4 增殖细胞核抗原(PCNA)

PCNA 是 DNA 聚合酶 8 的辅助蛋白,有促进延伸 DNA 的能力,是细胞 DNA 合成必不可少的因子。孙阳等^[22]研究显示,正常早期妊娠组与早孕稽留流产组比较,正常早期妊娠组绒毛滋养内层的细胞滋养层细胞分裂活跃,核内 DNA 合成旺盛,可见大量的 PCNA 阳性细胞和强阳性细胞,外层的合体滋养层细胞为分化终末细胞,无增殖能力,见到 PCNA 阴性细胞;在早孕稽留流产病例中,由于各种细胞均呈现明显的退行性改变,PCNA 阳性细胞和强阳性细胞均明显减少,细胞滋养层细胞增殖明显减少,从而可导致绒毛发育障碍,引起胚胎发育停止,致使稽留流产发生。同时还发现早孕稽留流产病例合体滋养层细胞中可见少量 PCNA 阳性细胞和强阳性细胞,均较正常早期妊娠组明显增加,可能是随着细胞滋养层细胞凋亡增加,为了维持绒毛正常发育的平衡状态,合体滋养层细胞出现代偿性增殖。细胞凋亡与增殖的平衡对维持妊娠起着重要的作用,其关系失衡可能会导致稽留流产。

5 天冬氨酰-(天冬酰胺酰) β -羟化酶(AAH)

AAH 是一种 α -酮戊二酸依赖性双加氧酶,在细胞的运动性及侵入性方面起关键作用^[23],其过度表达使细胞运动性增强。米春梅等^[24]研究提示 AAH 在正常早孕妇女及稽留流产患者绒毛滋养细胞胞浆及胞核中均有表达,但稽留流产患者 AAH 的表达明显低于正常早孕妇女。可推测 AAH 的表达减少,使滋养细胞运动力、侵袭力减弱及具有侵袭能力的滋养细胞减少,可能导致稽留流产的发生。因此,若提高 AAH 的表达,就可治疗或减少稽留流产的发生。胰岛素和胰岛素样生长因子等 AAH 激动剂可诱导 AAH 表达,提高滋养细胞运动、侵袭能力。有可能使用 AAH 激动剂成为治疗流产的一种新方法^[25]。

6 妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)

1974 年 Lin 等^[26]首次从孕妇血清分离得到 PAPP-A,它是与妊娠相关的一种大分子糖蛋白。有研究显示 PAPP-A 可作为早孕的诊断指标及孕期胎儿健康情况的监测指标^[27],在早期配子的发育、孕卵的着床、妊娠的维持以及胎儿和胎盘的生长发育等方面均起重要的作用。从妊娠第 5 周开始在孕妇血清中即可检出 PAPP-A,孕早期血清浓度上升较人绒毛膜促性腺激素(HCG)显著,且随孕周增加含量逐渐升高,直至孕末期达高峰,产后开始下降,产后 6 周完全消失。Fialova 等^[28]研究认为 PAPP-A 对于

监测早期流产的发生有较高的临床价值。Ong 等^[29] 研究结果发现流产、胚胎发育迟缓和伴有其他妊娠早期并发症的妇女,其血清 PAPP-A 明显下降(低于第 10 百分数)。故孕妇血清 PAPP-A 值越低,越易发生早期流产、胚胎发育迟缓甚至胚胎停止发育,导致稽留流产的发生。

7 乙酰肝素酶(Hpa)

Hpa 是裂解细胞外基质和细胞基底膜中乙酰硫酸肝素盐蛋白聚糖中乙酰硫酸肝素盐的内源葡萄糖醛酸酶的统称。早在 1976 年 Klein 等^[30] 就发现在人类胎盘组织中有 Hpa 的表达。胚胎的植入与着床目前认为与植入子宫内膜局部的粘性糖蛋白有关,这一类糖蛋白沉淀于子宫内膜表面,可起到阻碍胚泡粘附作用。对胎盘组织检查时发现 Hpa 具有调节胚胎粘附活性的作用。Iwahashi 等^[31] 在对自然流产和正常妊娠 7~12 周的蜕膜组织进行研究后发现,V 型胶原纤维在自然流产组明显降低,而 V 型胶原纤维在体内主要以与 Hpa 紧密结合的形式存在,因此可推测 Hpa 与自然流产的关系密切,稽留流产是自然流产的特殊类型,Hpa 可能与稽留流产的发生、发展密切相关。

8 死亡受体(Fas)和细胞因子(FasL)

Fas 属于肿瘤坏死因子受体超家族的 I 型跨膜蛋白,称为死亡受体,FasL 为细胞因子,是 Fas 的天然配体,在 Fas 配体及 Fas 抗体的作用下,细胞表面的 Fas 分子相互交联,向细胞内传递死亡信号,引起靶细胞凋亡。朱劲松等^[32] 研究发现 FasL 可表达于胎盘绒毛细胞滋养细胞、合体滋养细胞以及绒毛间质中的 hofbauer 巨噬细胞上,复杂性流产患者胎盘绒毛 FasL 表达减少,表明 FasL 在滋养细胞上的表达对胚胎的存活起着极其重要的作用。同时发现,复杂性流产患者蜕膜中 CD3(+)T 淋巴细胞 Fas 抗原表达减少,从而证实,由 Fas/FasL 介导的针对特异性 T 淋巴细胞的凋亡是保证胎儿同种异体移植不被母体免疫系统排斥的防御机制之一。由于滋养层细胞表面 FasL 表达的减少,不能引起母体内特异性活化 T 细胞凋亡,导致母体对胚胎排斥,引起流产。Kaponis 等^[33] 研究认为 Fas/FasL 介导的细胞凋亡失常可能为稽留流产发生所需。

9 半胱氨酸蛋白酶(Caspase)家族和 Fas 相关死亡域蛋白(FADD)

FADD 是新近克隆出的一种能与 Fas 相互作用而诱导细胞凋亡的蛋白,其基因位于人 11 号染色体长臂上。有研究^[34] 在胚胎发育中也发挥着重要的作

用^[34]。Caspase 家族是一系列半胱氨酸天冬氨酸水解酶,特异性作用于底物的天冬氨酸残基。Caspase 家族在细胞滋养细胞和合体滋养细胞中都有表达且在妊娠早期表达较高。FADD 基因介导着多种死亡受体的细胞凋亡信号传导通路,其主要传导途径为:Fas 与 FasL 结合导致 Fas 胞内的死亡域形成三聚体而活化,并引起与之结合的 FADD 构象改变,使 Caspase-8 前体集聚、断裂和激活,产生有活的 Caspase-8,从而激发一系列下游的 Caspase-3 等级联反应,诱发细胞凋亡^[35]。Caspase-3 是天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白酶家族中的一个成员,是细胞凋亡的主要执行者。Mu 等^[36] 研究稽留流产小鼠和正常妊娠小鼠胎盘后发现,稽留流产组胎盘中活性 Caspase-3 的表达明显高于正常组。Caspase-3 归类于效应 Caspase,被激活后可诱导滋养层细胞凋亡,胎盘功能下降,直接导致稽留流产的发生。

10 一氧化氮(NO)和一氧化氮合酶(NOS)

NO 是 L-精氨酸在 NOS 催化作用下生成的一种生物学活性分子。妊娠期胎盘和脐带是 NO 的主要来源。有研究表明,NO 是维持妊娠的重要调节因子,其水平降低时,可引起一系列的病理生理过程^[37]。NO 水平降低后胎盘绒毛血管阻力增加,致使胎儿-胎盘之间的氧和营养物质交换障碍,影响胚胎的生长发育,严重时造成胚胎死亡。叶喜阳等^[38] 研究表明,反复性流产组患者血清中 NO 含量,NOS 活性及绒毛组织中 NOS 活性和 p53 蛋白表达量均较正常妊娠组显著升高,抑凋亡基因 Bcl-2 蛋白表达量显著减少。上述细胞因子网络在体内进行错综复杂的作用,最终导致胎盘滋养层细胞凋亡增加,进而导致流产发生。这说明,NO 对维持正常妊娠和胚胎存活生长具有重要的作用,早期妊娠流产的发生与血清 NO 降低可能有关,NO 的合成减少可能是稽留流产的原因之一。

11 凋亡抑制因子(Survivin 基因)

Survivin 是一种凋亡抑制基因,1997 年由耶鲁大学的 Altieri 实验组杂交筛选中首先分离出来。Survivin 最显著的特点就是在肿瘤组织中高表达,却在正常组织中沉默。Survivin 是细胞凋亡抑制蛋白(IAPs)家族中新近发现的一员,是至今为止作用最强的凋亡抑制因子,其组织分布具有明显的细胞选择性。研究表明^[39],Survivin 丰富地表达于胚胎和发育的胎儿组织,而在正常成人组织中无明显表达,当细胞发生转化可以形成不同程度的表达。李昭荣等^[40] 研究发现自然流产组绒毛组织中 Survivin 的

表达明显低于对照组,可见 Survivin 的表达可能参与了自然流产;自然流产妊娠组织中 Survivin 表达降低,使其对促凋亡基因如 Fas、Bax、Caspase 的抑制作用减弱,抑制过度凋亡的能力下降,当妊娠组织凋亡过度会使绒毛生长受阻、蜕膜变性坏死,阻碍孕卵发育,导致自然流产的发生,特别是稽留流产的发生。

12 其他因素

除上述因素外,X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)、凋亡蛋白抑制素(KIAP)、肿瘤坏死因子(TNF)、血管内皮生长因子(VEGF)、细胞外基质(ECM)、酪蛋白激酶 δ (CKI δ)等与胎盘滋养层细胞凋亡密切相关。TNF、VEGF、ECM 可共同作用于胎盘滋养层细胞增殖及血管分化,通过细胞内信号转导途径维持妊娠^[41]。CKI δ 在人体分布具有组织非特异性,主要定位于中心体及细胞分裂纺锤体,CKI δ 被抑制后可导致中心体结构改变,形成多极纺锤体,抑制有丝分裂,导致细胞凋亡。其在有丝分裂与滋养层细胞增殖和凋亡的过程中起重要作用^[42]。XIAP 在整个妊娠期胎盘都有表达,通过抑制凋亡途径中的蛋白水解酶 Caspase 家族的活性和降低 Fas 的敏感性^[43]而抑制滋养层细胞的凋亡。KIAP 为凋亡蛋白抑制素,其过度表达能抑制由 Bax 引起的细胞凋亡。TNF、VEGF、ECM、CKI δ 、XIAP、KIAP 等表达异常都有可能引起稽留流产的发生。

总之,在正常早期妊娠中,凋亡可能在胎盘绒毛组织结构的改建和功能等方面发挥着重要的作用^[44]。当凋亡的“抑制-促平衡”被打破时,将可能导致病理妊娠的发生。细胞凋亡机制复杂,更复杂的调节机制有待进一步探讨。可喜的是现在越来越多的学者对细胞凋亡机制不断深入研究,这不仅是对稽留流产的病因上提出新的诠释,更有可能为稽留流产的临床治疗探索新的治疗方案提供理论依据。

参考文献

- 1 乐杰. 妇产科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2008:83-86.
- 2 Choi HK, Choi BC, Lee SH, et al. Expression of angiogenesis- and apoptosis-related genes in chorionic villi derived from recurrent pregnancy loss patients[J]. Mol Reprod Dev, 2003, 66(1):24-31.
- 3 Chatzaki E, Makrigiannakis A, Margioris AN, et al. The Fas/FasL apoptotic pathway is involved in kappa-opioid-induced apoptosis of human endometrial stromal cells[J]. Mol Hum Reprod, 2001, 7(9):867-874.

- 4 Halperin R, Peller S, Rotschild M, et al. Placental apoptosis in normal and abnormal pregnancies[J]. Gynecol Obstet Invest, 2000, 50(2):84-87.
- 5 王冬娜,陈升平. 蛋白酶体亚基 LMP-2 在稽留流产的蜕膜和绒毛组织中的表达[J]. 中国妇产科临床杂志,2011,12(5):372-374.
- 6 陈莉萍,谭布珍. 滋养层细胞凋亡及其调控因素与稽留流产关系的研究进展[J]. 江西医药,2007,42(2):173-176.
- 7 Fang Y, Kong B, Yang Q, et al. The p53-HDM2 gene-gene polymorphism interaction is associated with the development of missed abortion[J]. Hum Reprod, 2011,26(5):1252-1258.
- 8 方燕. p53、MDM2 基因及其多态与稽留流产的关系研究[D]. 山东大学博士学位论文,2009:24.
- 9 Endo H, Okamoto A, Yamada K, et al. Frequent apoptosis in placental villi from pregnancies complicated with intrauterine growth restriction and without maternal symptoms[J]. Int J Mol Med, 2005, 16(1):79-84.
- 10 殷震惠. 稽留流产病因研究进展[J]. 现代诊断与治疗,2010,21(2):88-91.
- 11 Schuler M, Green DR. Transcription, apoptosis and p53: catch-22[J]. Trends Genet, 2005, 21(3):182-187.
- 12 孙澜树. 稽留流产与胎盘血管形成关系的研究现状[J]. 医学信息(中旬刊),2010,5(12):3523-3525.
- 13 Michael D, Oren M. The p53-Mdm2 module and the ubiquitin system[J]. Semin Cancer Biol, 2003,13(1):49-58.
- 14 Fang Y, Kong B, Yang Q, et al. MDM2 309 polymorphism is associated with missed abortion[J]. Hum Reprod, 2009,24(6):1346-1349.
- 15 Toledo F, Wahl GM. MDM2 and MDM4: p53 regulators as targets in anticancer therapy[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2007, 39(7-8):1476-1482.
- 16 Bond GL, Hu W, Bond EE, et al. A single nucleotide polymorphism in the MDM2 promoter attenuates the p53 tumor suppressor pathway and accelerates tumor formation in humans[J]. Cell, 2004, 119(5):591-602.
- 17 Hong Y, Miao X, Zhang X, et al. The role of p53 and MDM2 polymorphisms in the risk of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Res, 2005,65(20):9582-9587.
- 18 Knappskog S, Lønning PE. MDM2 promoter SNP285 and SNP309; phylogeny and impact on cancer risk[J]. Oncotarget, 2011,2(3):251-258.
- 19 Rajakumar A, Conrad KP. Expression, ontogeny, and regulation of hypoxia-inducible transcription factors in the human placenta[J]. Biol Reprod, 2000, 63(2):559-569.
- 20 Caniggia I, Winter J, Lye SJ, et al. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia[J]. Placenta, 2000, 21(Suppl A):S25-S30.
- 21 Letta F, Wu Y, Winter J, et al. Dynamic HIF-1 α regulation during human placental development[J]. Biol Reprod, 2006,75(1):112-121.
- 22 孙阳,赵轩,敖竹君,等. 细胞凋亡和 PCNA 在早孕绒毛滋养细胞及蜕膜中的表达与自然流产的关系[J]. 现代妇产科进展,

2002, 11(2):116-118.

23 Sepe PS, Lahousse SA, Gemelli B, et al. Role of aspartyl-asparaginyl-beta-hydroxylase gene in neuroblastoma cell motility[J]. Lab Invest, 2002, 82(7):881-891.

24 米春梅, 周昌菊, 薛敏. 稽留流产患者绒毛滋养细胞 AAH 的表达[J]. 中南大学学报(医学版), 2009, 34(1):45-48.

25 de la Monte SM, Tamaki S, Cantarini MC, et al. Aspartyl-(asparaginyl)-beta-hydroxylase regulates hepatocellular carcinoma invasiveness[J]. J Hepatol, 2006, 44(5):971-983.

26 Lin TM, Halbert SP, Kiefer D. Quantitative analysis of pregnancy associated plasma protein in human placenta[J]. J Clin Invest, 1976, 57(2):466-472.

27 沈旭娜, 唐少华, 杨黎文, 等. 妊娠相关血浆蛋白 A 和游离 β -hCG 在预测稽留流产和异位妊娠中的诊断价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2009, 17(2):107-108.

28 Fialova L, Malbohan IM. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects[J]. Bratisl Lek Listy, 2002, 103(6):194-205.

29 Ong CY, Liao AW, Spencer K, et al. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications[J]. BJOG, 2000, 107(10):1265-1270.

30 Klein U, Von Figura K. Partial purification and characterization of heparin sulfate specific endoglucuronidase[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1976, 73(3):569-576.

31 Iwahashi M, Nakano R. Decreased type V collagen expression in human decidua of spontaneous abortion during early pregnancy[J]. J Clin Pathol, 1998, 51(1):44-46.

32 朱劲松, 高英敏, 王海琳. 复发性流产患者滋养细胞及蜕膜凋亡因子 Fas、FasL 表达的研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2005, 6(2):124-126.

33 Kaponis A, Skyrilas A, Zagorianakou N, et al. Coelomic cells show apoptosis via Fas/FasL system: a comparative study between healthy human pregnancies and missed miscarriages[J]. Hum Reprod, 2008, 23(5):1159-1169.

34 彭诗维, 谭布珍, 李里香, 等. FADD、Caspase-3 与稽留流产的关系探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 16(6):66-67.

35 Stewart JH, Nguyen D, Chen GA, et al. Induction of apoptosis in malignant pleural mesothelioma cells by activation of the Fas(Apo1/CD95) death-signal pathways[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002, 123(2):295-302.

36 Mu J, Kanzaki T, Si X, et al. Apoptosis and related proteins in placenta of intrauterine fetal death in prostaglandin f receptor-deficient mice[J]. Biol Reprod, 2003, 68(6):1968-1974.

37 Yallampalli C, Izumi H, Byam-Smith M, et al. An L-arginine-nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate system exists in the uterus and inhibit contractility during pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 1994, 170(1 Pt 1):175-185.

38 叶喜阳, 徐宏里, 黄文青. 反复自然流产患者血清及绒毛组织细胞因子研究[J]. 河北医药, 2004, 26(11):854-856.

39 宁克勤, 艾辉, 韦枝红. Survivin 在反复自然流产患者妊娠组织中的表达异常[J]. 海南医学, 2007, 18(7):42-43.

40 李昭荣, 于玲, 吕海侠, 等. Survivin 在反复自然流产患者妊娠组织中的表达及与 Bax、PCNA 的关系[J]. 西安交通大学学报, 2005, 26(3):273-274.

41 Fukushima K, Miyamoto S, Tsukimori K, et al. Tumor necrosis factor and vascular endothelial growth factor induce endothelial integrin repertoires, regulating endovascular differentiation and apoptosis in a human extravillous trophoblast cell line[J]. Biol Reprod, 2005, 73(1):172-179.

42 Stöter M, Bamberger AM, Aslan B, et al. Inhibition of casein kinase I delta alters mitotic spindle formation and induces apoptosis in trophoblast cells[J]. Oncogene, 2005, 24(54):7964-7975.

43 Straszewski-Chavez SL, Abrahams VM, Funai EF, et al. X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) confers human trophoblast cell resistance to Fas-mediated apoptosis[J]. Mol Hum Reprod, 2004, 10(1):33-41.

44 Shin S, Sung BJ, Cho YS, et al. An anti-apoptotic protein human survivin is a direct inhibitor of caspase-3 and-7[J]. Biochemistry, 2001, 40(4):1117-1123.

[收稿日期 2012-11-06][本文编辑 黄晓红 谭毅]

《中国临床新医学》杂志会员入会登记表 (复印填写后寄回本刊)

姓名		性别		出生年月		职务	
职称		学位		专业			
单位				地址			
电话		E-mail			邮编		