

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.22.013  
文章编号: 1005-8982 (2022) 22-0069-06

综述

## 热休克蛋白在不明原因复发性流产中的研究进展\*

王士萌<sup>1</sup>, 韩昕宇<sup>1</sup>, 亓丁<sup>1</sup>, 冯晓玲<sup>2</sup>

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

**摘要:** 临床中常见不明原因复发性流产(URSA)。母胎界面免疫、子宫内膜蜕膜化、细胞自噬与凋亡、生殖细胞发育及男性精子因素、母体雌孕激素水平、同型半胱氨酸代谢等多种因素异常均与 URSA 有关。该文针对热休克蛋白在上述相关因素中的研究进行综述, 以期对 URSA 病理机制和临床干预技术的进一步研究提供参考。

**关键词:** 复发性流产; 热休克蛋白; 妊娠

**中图分类号:** R714.21

**文献标识码:** A

## Advances in the roles of heat shock proteins in unexplained recurrent spontaneous abortion\*

Shi-meng Wang<sup>1</sup>, Xin-yu Han<sup>1</sup>, Ding Qi<sup>1</sup>, Xiao-ling Feng<sup>2</sup>

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 2. The First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China)

**Abstract:** Unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA) is commonly seen in clinical practice. Multiple factors such as immune responses at the maternal-fetal interface, endometrial decidualization, autophagy and apoptosis, germ cell development, sperm abnormalities, maternal estrogen and progesterone levels and homocysteine metabolism are related to the occurrence of URSA. This review summarizes the studies on the roles of heat shock proteins in the aforementioned conditions, in order to provide references for the further investigation of the pathogenesis of and clinical intervention strategies for URSA.

**Keywords:** recurrent abortion; heat shock protein; pregnancy

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是生育期妇女的常见疾病,是指与同一性伴侣连续发生 $\geq 2$ 次孕龄 $< 20$ 周的自然流产,其发病率呈逐年上升的趋势,且风险会随着流产次数的上升而增加<sup>[1]</sup>。RSA 临床常见的致病因素常分为遗传因素(染色体异常、孕妇高龄等)、内分泌因素(甲状腺激素异常、肥胖等)、子宫解剖因素(先天或后天子宫畸形)、男性因素(精子异常、精索静脉曲张等)、感

染因素(全身或女性生殖道感染)及免疫紊乱因素等,除此之外仍有 40%~60% 的患者尚未明确病因,被称为不明原因复发性流产(unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)<sup>[2]</sup>。随着研究的不断深入,炎症反应<sup>[3]</sup>、氧化应激、自噬诱导的细胞凋亡<sup>[4]</sup>、母胎界面免疫失衡<sup>[5]</sup>等因素也会导致不良妊娠结局,造成 URSA 的发生。近年来关于热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)在女性生殖疾病母胎中的

收稿日期: 2022-01-24

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No.: 81973894)

[通信作者] 冯晓玲, E-mail: doctorfxl@163.com; Tel: 0451-82111401

作用已得到广泛认可<sup>[6]</sup>。本文就HSPs在妊娠中的作用机制以及其与URSA的研究进展进行综述,以期URSA疾病提供新的治疗靶点。

## 1 HSPs概述

HSPs是一类高度保守的分子家族,是生物细胞在应激状态下启动合成的蛋白质,最早是TISSIÈRES等<sup>[7]</sup>通过放射自显影技术在果蝇热休克反应状态下的唾液中分离出来。基于系统基因符号可将HSPs进一步分为以下家族,即HSPB(SmallHSP)、DNAJ(HSP40)、HSPD/E(HSP60/HSP10)和CCT(TRiC)、HSPA(HSP70)、HSPC(HSP90)和HSPH(HSP110)。目前大分子质量HSP以腺苷三磷酸依赖方式促进跨膜共翻译,而小分子质量HSP不依赖腺苷三磷酸。

HSPs常作为分子伴侣广泛存在于原核生物和真核生物中,并参与其蛋白质的折叠<sup>[8]</sup>。HSPs在改善细胞对不利条件的抵抗力方面发挥着重要作用,例如,在生理应激期间(如组织分化、生长和激素刺激)保持蛋白质结构和功能,维持蛋白质稳态<sup>[9]</sup>;在病理应激期间(如高温、缺氧缺血、炎症反应等有害刺激),HSP家族成员及其释放出的热休克转录因子表达调控,协同免疫,减少细胞的损伤及凋亡<sup>[10]</sup>。

## 2 HSPs在妊娠生殖中的作用及与发生URSA的机制

HSPs已被发现与蜕膜、着床和胎盘有关,其失调与着床失败、妊娠丢失和其他母胎并发症的发生密切相关。有学者在回顾性研究中论述了HSP家族不同成员在妊娠期间的作用:HSP27促进蜕膜化及子痫前期发病;HSP40损害早产相关机制,促进子痫前期发病;HSP60诱导类固醇激素,特别是孕酮的合成,促进胚泡发育;HSP70保持蜕膜细胞完整性,在蜕膜树突状细胞中诱导“促炎症成熟程序”,促进胚泡发育,保护胚胎免受高温的致命影响;HSP90促进类固醇受体的成熟和识别;HSC70调节蜕膜化人胚胎干细胞的容受性,促进蜕膜化,诱导人胚胎干细胞内质网应激;GRP78应对内质网应激,促进激活合胞体;HSP105支持胚胎植入<sup>[11]</sup>。

### 2.1 HSPs调节母胎界面免疫细胞功能

妊娠过程可以说是同种半异型体胎儿的移植过程,母胎界面良好的免疫耐受状态可确保胎儿免受母体免疫系统对父系白细胞抗原携带抗原的攻击。蜕膜自然杀伤细胞、T淋巴细胞、巨噬细胞等共同构成母胎界面免疫耐受的免疫细胞。HSPs参与自然杀伤细胞的激活,并介导其对应激状态的反应,在免疫应答中发挥重要作用。

**2.1.1 HSPs对自然杀伤细胞的调节作用** 自然杀伤细胞又称NK细胞,其分为外周血NK细胞和蜕膜NK细胞,蜕膜NK细胞在妊娠早期迅速增加,促进胎盘发育过程中的血管生成和滋养层侵入,相反,外周血NK细胞在正常妊娠受精卵植入后呈下降趋势,而RSA患者外周血NK细胞CD56<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup>升高,细胞毒性增强,均可损伤妊娠组织,造成反复流产<sup>[12]</sup>。

HSP70衍生肽可诱导纯化NK细胞的趋化性和细胞毒性,膜结合型HSP70对NK细胞具有免疫刺激作用,而细胞质高水平HSP70会干扰细胞凋亡通路从而介导治疗抵抗<sup>[13]</sup>。NK细胞上HSP70的受体CD94,具有介导HSP70刺激NK细胞增殖和活性的能力<sup>[14]</sup>,在RSA患者和体外受精失败女性中的表达显著增加<sup>[15]</sup>。此外,有研究表明内质网驻留的GP96/GRP94(HSP96)能够触发NK细胞反应<sup>[16]</sup>,使外周血NK细胞活性增强,并伴随CD56<sup>+</sup>NK细胞群扩大及 $\gamma$ 干扰素分泌增加。

**2.1.2 HSPs对T淋巴细胞及巨噬细胞的调节作用** T淋巴细胞包括辅助性和调节性T淋巴细胞,抗原呈递细胞包括树突状细胞和巨噬细胞及其各自亚群,调节性T淋巴细胞在妊娠期间数量和活性的下调会导致流产,对母-胎免疫耐受的建立至关重要。HSP60通过激活Toll样受体4(Toll-like receptor 4,TLR4)和TLR2调节先天免疫系统,对调节性T淋巴细胞表现出抗炎功能,促进巨噬细胞M2表型功能及肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白细胞介素6(Interleukin-6,IL-6)、IL-12、IL-15等炎症因子分泌,在孕妇血清中含量增加,与增强胎儿耐受性的免疫抑制有关<sup>[17]</sup>。HSP70、HSP90亦可诱导巨噬细胞产生促炎因子调节免疫平衡。

### 2.2 HSPs调节子宫内蜕膜化

子宫内蜕膜间质室中细长的成纤维间充质细胞

转变为特殊的圆形上皮蜕膜细胞称为蜕膜化。妊娠母体子宫内膜广泛重塑,胚胎干细胞通过卵巢类固醇激素作用,发生形态学、生化和代谢改变,对胚胎识别和黏附、滋养层侵袭、胎盘形成至关重要,保护发育中的胚胎免受母体免疫监测,并为其提供营养援助,蜕膜化异常可导致子宫内膜和妊娠并发症,致使流产发生。HSPs在蜕膜化过程中以改变子宫内膜容受性和诱导结合蜕膜细胞的相关受体为主。

HSPA8(即HSC70/HSC71/HSP71/HSP73)在正常蜕膜化人胚胎干细胞中高表达,而与发育受损的胚胎相互作用期间,微阵列分析发现HSPA8基因下调最为显著,致使蜕膜化时子宫内膜容受性降低<sup>[18]</sup>。HSP70诱导结合蜕膜CD1a<sup>+</sup>树突状细胞上的CD91和TLR4受体,参与促炎性成熟程序,诱导蜕膜细胞成熟,并同时合成IL-15<sup>[19]</sup>。

李慧芳等<sup>[20]</sup>研究发现RSA小鼠蜕膜中HSP27表达相比于正常小鼠明显升高,使用中药寿胎丸调控其表达可降低胚胎丢失率。GULIC等<sup>[21]</sup>发现稽留流产和胚胎停育患者蜕膜组织切片中内质网驻留蛋白GP96侵入滋养层细胞,免疫荧光染色结果显示GP96蛋白表达强于正常早孕女性,与受体CD91和TLR4结合后可能诱导有害免疫反应。母胎界面释放GP96后,滋养层和蜕膜细胞中CD91和TLR4的表达在分娩起始和病理性早孕终止的生理机制中发挥重要作用,抗原呈递CD1a<sup>+</sup>未成熟树突状细胞、CD83<sup>+</sup>成熟树突状细胞、CD14<sup>+</sup>巨噬细胞及早孕蜕膜中CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>T和CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>NK细胞可能是GP96的相关作用靶点。

### 2.3 HSPs参与自噬、细胞凋亡

HSPs在子宫内膜、蜕膜、输卵管、胎盘等生殖组织中均有表达<sup>[22]</sup>。在妊娠过程中HSP70广泛存在于滋养层细胞、内皮细胞的细胞核和细胞质中,抑制妊娠母体过度自噬,其浓度与预防细胞衰老和凋亡密切相关。

自噬是一种高度保守的进化过程,可清除受损的细胞器和外来病原体以维持细胞稳态,自噬失调是导致自然流产的机制之一。有研究通过酶联免疫吸附试验检测212例孕妇外周血单核细胞中p62的浓度以反映自噬程度,结果显示p62浓度与自噬程度呈负相关,且随着先前活产、早产或足月分娩次数的增加而增加,细胞内HSP70浓度与

p62水平存在强相关性,提示HSP70可作为自噬抑制剂调节妊娠期间外周血单核细胞的自噬程度<sup>[23]</sup>。此外,经产妇外周血单核细胞中HSP70的水平高于未产妇,说明与首次暴露于胎儿抗原的未产妇相比,经产妇妊娠相关免疫和生理反应的重新激活可能会引发更强烈的应激反应,通过诱导外周血单核细胞产生HSP70以限制妊娠期间的自噬能力,具有下调促炎免疫和维持胎儿健康的重要作用。

正常妊娠依赖于胎盘和蜕膜组织细胞增殖、凋亡之间的动态平衡,由多种原因引起的细胞凋亡异常可能会导致妊娠失败或病理妊娠<sup>[24]</sup>。1项关于HSP70异常表达与自然流产关系的临床研究中,分别收集50例自然流产和人工流产患者的蜕膜组织,观察到自然流产组的细胞凋亡率、HSP70蛋白及mRNA表达量均显著高于人工流产组<sup>[25]</sup>。HSP70的过度表达可引发蜕膜组织缺血、胚胎生长受限和免疫细胞过度刺激,其介导凋亡的机制是经线粒体信号通路形成凋亡小体或激活JNK信号通路<sup>[26]</sup>。HSP70还可保护细胞免受活性氧诱导的DNA链断裂和脂质过氧化的影响,抑制凋亡介导的细胞死亡过程,保护细胞免受肿瘤坏死因子 $\alpha$ 介导的炎症效应和细胞毒性作用。

### 2.4 HSPs调节内质网应激

任何引起蛋白分泌负荷增加的因素及病理状态下突变蛋白的存在,均可使细胞质中蓄积错误折叠或未折叠蛋白,此状态为内质网应激。妊娠女性内质网应激状态会诱发胎盘滋养细胞生物学行为异常,影响内质网维持胎盘转运代谢的功能。

GALGANI等<sup>[27]</sup>在内质网应激与子宫内膜容受性缺陷的研究中发现,子宫内膜中葡萄糖调节蛋白78水平升高是URSA胚胎植入缺陷的原因之一,其隶属HSP70家族,是未折叠蛋白反应的主要调节者,与 $\alpha$ 2-巨球蛋白相互作用调节滋养层细胞融合<sup>[28]</sup>,促进胎盘形成的合胞化过程,在应激和缺氧条件下,与p53蛋白共表达于滋养层细胞表面,并作为分子伴侣参与p53的失活和稳定,从而调控下游靶基因,引起细胞周期停滞及凋亡。

HSP47是定位在内质网上的胶原蛋白特异性分子伴侣,由SERPINH1基因编码,属于丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族,通过与免疫球蛋白结合蛋白的竞争或结合,促进肌醇酶1 $\alpha$ 的激活以减少内质网应激的发生<sup>[29]</sup>。HSP47生成障碍会导致胶原蛋白合

成异常或错误折叠,使基底膜发生不连续断裂,此外,HSP47基因敲除可导致细胞凋亡标志物CHOP的表达上调<sup>[30]</sup>,均可致胚胎死亡。

## 2.5 HSPs参与生殖细胞发育及精子调节

精液参数水平影响胚胎早期分化发育。有前瞻性研究通过蛋白印迹法比对16例反复妊娠丢失男性和20例正常男性的精液样本差异表达蛋白,结果显示反复妊娠丢失男性精子中睾丸富集热休克蛋白(HSPA2)呈低表达<sup>[31]</sup>。这归因于精子内非正常组蛋白修饰导致氧化应激<sup>[32]</sup>,使HSPA2蛋白化学烷基化,与重组蛋白SPAM1和ARSA协同作用,使精子透明带结合或穿透异常,造成受精后胚胎发育障碍。HSPA2在精索静脉曲张或弱精症患者精子中表达不足,提示与射精浓度存在强相关性,可影响精子在女性生殖道上升过程中的功能转化,造成特发性精子-卵母细胞识别障碍<sup>[33]</sup>。HSPA2通过聚集丝裂原活化激酶级联的特定成分,选择性介导JNK信号通路,使支架蛋白JIP4在反复妊娠丢失男性精子中过表达<sup>[31]</sup>,提示热休克蛋白突变的信号转导途径可能是早期胚胎发育质量的影响因素。

此外,精子DNA的完整性决定受精后胚胎形成、着床及子代健康,精子DNA损伤机制主要为凋亡、氧化应激及核染色质“浓缩”异常。睾丸过热或病理及应激状态下睾丸中活性氧浓度升高也会破坏精子细胞核的完整性。HSP90参与调控生精细胞减数分裂,对阻碍生殖功能的内、外源性生物活性物质具有清除能力,可避免因DNA损伤而引起精子细胞周期阻滞。HSP90家族成员TRAP1可影响活性氧的产生部位或加快其分解,抑制浓度过量引发的精子细胞死亡<sup>[34]</sup>。HSP90还可激活一氧化氮合酶,产生在细胞信号肽中充当抗氧化剂或自由基作用的一氧化氮以保护精子<sup>[35]</sup>。

## 2.6 HSPs与雌孕激素水平相关

体外受精和胚胎移植时期高浓度血清雌二醇可损伤子宫内膜容受性,干扰内膜成熟并降低胚胎植入率,可能是由于超生理水平的雌二醇下调子宫内膜上皮细胞核转录因子NF- $\kappa$ B的激活状态所致。CHEN等<sup>[36]</sup>实验证明HSP70是子宫内膜上皮细胞高雌二醇信号通路中NF- $\kappa$ B的上游调节蛋白。分离子宫内膜上皮细胞并培养于高浓度雌二醇中,发现高浓度雌二醇可结合雌激素受体,增强热休

克因子HSF-1活性,增加HSP70表达。诱导型HSP70与I $\kappa$ B激酶 $\gamma$ 形成复合物并降低激酶活性,抑制子宫内膜上皮细胞中I $\kappa$ B激酶 $\alpha$ 磷酸化,抑制核内转化生长因子 $\beta_1$ 介导NF- $\kappa$ B活化,导致子宫内膜上皮细胞凋亡。

孕酮是一种类固醇激素,由胆固醇从细胞质运输到线粒体内膜合成,胎盘中孕酮的合成可为胚胎植入子宫内膜做准备,并维持妊娠至足月,早孕母体血清中孕酮值过低是先兆流产的征兆。人胎盘绒毛膜癌细胞系可高表达特定的类固醇生成酶,目前被广泛用于胎盘类固醇生成。JESSICA等<sup>[37]</sup>发现HSP60定位于人胎盘线粒体接触位点,与STARD3和P450<sub>scc</sub>蛋白相互作用,以剂量依赖性方式结合胆固醇,在人胎盘绒毛膜癌细胞中过表达,刺激孕酮合成,此结果在非类固醇生成的人胚胎肾293细胞系中被证实。

## 2.7 HSPs参与同型半胱氨酸代谢

妊娠女性叶酸缺乏或叶酸代谢基因异常可引起同型半胱氨酸堆积,高同型半胱氨酸血症对胚胎有毒性作用,可破坏机体凝血功能及纤溶系统,损伤血管内皮形成微血栓,抑制绒毛膜形成,引起胚胎着床不良而致流产<sup>[38]</sup>。HSP27在同型半胱氨酸代谢途径中发挥保护机体的正向作用。血清HSP27水平与动脉粥样硬化程度呈负相关,田欣<sup>[39]</sup>研究发现HSP27可减弱同型半胱氨酸对内皮细胞表达一氧化氮的影响,抑制黏附分子和趋化因子mRNA表达,减弱同型半胱氨酸诱导的内皮细胞损伤。此外,高水平HSP27可促进线粒体凋亡相关蛋白B淋巴细胞瘤-2表达,抑制Bax、下游Caspase-3活化和PARP裂解,抑制同型半胱氨酸引起的内皮细胞凋亡,起到细胞保护作用。

## 3 HSPs与妊娠相关疾病

HSPs是哺乳动物受精后最先产生的蛋白质之一,可促进胚胎线粒体中的孕酮合成或与胚胎存活相关的植入前因子结合<sup>[40]</sup>,在妊娠早期胚胎和母体蜕膜中持续表达以维持细胞内蛋白质的完整性。HSP70随着妊娠进展而逐渐增加,参与并调节适应性免疫应答过程,触发胎儿免疫耐受,这在一定程度上对胎儿有利。但当HSP70增加达到阈值后,会大量沉积于胎盘绒毛膜中,使自噬失调而致流

产<sup>[41]</sup>。MATSUDA 等<sup>[42]</sup>探究 RSA 非妊娠女性血管功能障碍的严重程度与抗 HSPs 抗体的相关性, 发现抗磷脂抗体阳性的 RSA 患者或抗磷脂综合征患者的抗 HSP60、HSP70 抗体水平均显著升高, 但与血管僵硬指数(臂踝脉搏波速度、颈动脉增强指数)无相关性, 还需进一步探究抗 HSPs 抗体在 RSA 血管功能中的病理、生理机制。

MAKRI 等<sup>[43]</sup>研究发现妊娠 12 周前, HSP60/HSP70 的比值  $\geq 6$ , 流产风险增加, 且 HSP60 和 HSP70 的比例失衡是由于母体或胚胎组织自身释放失调所致, 与后期其他因素所致的生物合成无关。有研究发现未足月胎膜早破患者的胎盘中央区 HSP60 和 HSP70 的基因表达水平明显高于正常妊娠女性, 而胎膜完整早产患者和正常妊娠女性之间未发现类似差异<sup>[44]</sup>, 提示妊娠晚期 HSP60 与 HSP70 的增高可能会可诱发胎膜破裂导致早产。

#### 4 总结

综上所述, HSPs 可调节母胎界面免疫、细胞自噬与凋亡、子宫内膜蜕膜化等多种维持成功妊娠的相关因素, 在滋养细胞侵袭、胎盘形成及胚胎植入等生理妊娠过程中发挥重要作用。HSPs 可作为一种反映胚胎生育能力、预测妊娠结局的生物学指标, 具有成为治疗反复妊娠失败新靶点的潜在作用。目前关于 HSPs 与 URSA 的直接研究较少, 需要进一步探索以明确和证实其参与病理妊娠的分子机制, 同时为其他妊娠相关疾病的机制研究和预防治疗提供新思路。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 高莉洁. 原因不明自然流产影响因素研究[D]. 济南: 山东大学, 2013.
- [2] TOTH B, JESCHKE U, ROGENHOFER N, et al. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment[J]. J Reprod Immunol, 2010, 85(1): 25-32.
- [3] LEE S K, KIM J Y, LEE M, et al. Th17 and regulatory T cells in women with recurrent pregnancy loss[J]. Am J Reprod Immunol, 2012, 67(4): 311-318.
- [4] YANG P, LI Z, TYE K D, et al. Effects of an orally supplemented probiotic on the autophagy protein LC3 and Beclin1 in placentas undergoing spontaneous delivery during normal pregnancy[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2020, 20(1): 216.
- [5] 崔蓉, 钟兴明. 免疫因素与复发性流产[J]. 中国医刊, 2020, 55(3): 241-244.
- [6] MOFFETT-KING A. Natural killer cells and pregnancy[J]. Nat Rev Immunol, 2002, 2(9): 656-663.
- [7] TISSIÈRES A, MITCHELL H K, TRACY U M. Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: relation to chromosome puffs[J]. J Mol Biol, 1974, 84(3): 389-398.
- [8] LACKIE R E, MACIEJEWSKI A, OSTAPCHENKO V G, et al. The Hsp70/Hsp90 chaperone machinery in neurodegenerative diseases[J]. Front Neurosci, 2017, 11: 254.
- [9] de MAIO A, VAZQUEZ D. Extracellular heat shock proteins: a new location, a new function[J]. Shock, 2013, 40(4): 239-246.
- [10] MUSCHOL-STEINMETZ C, FRIEMEL A, KREIS N N, et al. Function of survivin in trophoblastic cells of the placenta[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e73337.
- [11] JEE B, DHAR R, SINGH S, et al. Heat shock proteins and their role in pregnancy: redefining the function of "old rum in a new bottle"[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 648463.
- [12] FU J H, LI L, QI L J, et al. A randomized controlled trial of etanercept in the treatment of refractory recurrent spontaneous abortion with innate immune disorders[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2019, 58(5): 621-625.
- [13] GOSWAMI S, WALLE T, CORNISH A E, et al. Immune profiling of human tumors identifies CD73 as a combinatorial target in glioblastoma[J]. Nat Med, 2020, 26(1): 39-46.
- [14] GROSS C, SCHMIDT-WOLF I G H, NAGARAJ S, et al. Heat shock protein 70-reactivity is associated with increased cell surface density of CD94/CD56 on primary natural killer cells[J]. Cell Stress Chaperones, 2003, 8(4): 348-360.
- [15] GHAFOURIAN M, KARAMI N, KHODADADI A, et al. Increase of CD69, CD161 and CD94 on NK cells in women with recurrent spontaneous abortion and in vitro fertilization failure[J]. Iran J Immunol, 2014, 11(2): 84-96.
- [16] YANG Y, LI Z H. Roles of heat shock protein gp96 in the ER quality control: redundant or unique function? [J]. Mol Cells, 2005, 20(2): 173-182.
- [17] ZININGA T, RAMATSUI L, SHONHAI A. Heat shock proteins as immunomodulators[J]. Molecules, 2018, 23(11): 2846.
- [18] BROSENS J J, SALKER M S, TEKLENBURG G, et al. Uterine selection of human embryos at implantation[J]. Sci Rep, 2014, 4: 3894.
- [19] REDZOVIC A, GULIC T, LASKARIN G, et al. Heat-shock proteins 70 induce pro-inflammatory maturation program in decidual CD1a+ dendritic cells[J]. Am J Reprod Immunol, 2015, 74(1): 38-53.
- [20] 李慧芳, 雷磊, 谭展望, 等. 寿胎丸对复发性流产模型小鼠子宫蜕膜 HSP27 和 Tf 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(3): 745-748.
- [21] GULIC T, LASKARIN G, REDZOVIC A, et al. The significance of heat-shock protein GP96 and its receptors' CD91 and Toll-like receptor 4 expression at the maternal foetal interface[J]. Am J Reprod Immunol, 2013, 70(1): 10-23.
- [22] ZHAO H F, LI X, JIANG X Z. Heat shock protein 9-mediated

- inflammation reaction in patients with chronic prostatitis with erectile dysfunction[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(20): 4185-4189.
- [23] JAYARAM A, KANNINEN T, SISTI G, et al. Pregnancy history influences the level of autophagy in peripheral blood mononuclear cells from pregnant women[J]. *Reprod Sci*, 2018, 25(9): 1376-1381.
- [24] ATALAY M A, UGURLU N, ZULFIKAROGLU E, et al. Clinical significance of maternal serum vascular endothelial growth factor (VEGF) level in idiopathic recurrent pregnancy loss[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(14): 2974-2982.
- [25] PENG Y B, LIU H, HUANG S H, et al. The study of the relationship between aberrant expression of heat shock protein 70 (HSP70) and spontaneous abortion[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(4): 652-656.
- [26] SHUKLA A K, PRAGYA P, CHAOUHAN H S, et al. Heat shock protein-70 (Hsp-70) suppresses paraquat-induced neurodegeneration by inhibiting JNK and caspase-3 activation in *Drosophila* model of Parkinson's disease[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e98886.
- [27] GALGANI M, INSABATO L, CALÌ G, et al. Regulatory T cells, inflammation, and endoplasmic reticulum stress in women with defective endometrial receptivity[J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(6): 1579-1586.
- [28] BASTIDA-RUIZ D, WUILLEMIN C, PEDERENCINO A, et al. Activated  $\alpha 2$ -macroglobulin binding to cell surface GRP78 induces trophoblastic cell fusion[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9666.
- [29] SEPULVEDA D, ROJAS-RIVERA D, RODRÍGUEZ D A, et al. Interactome screening identifies the ER luminal chaperone Hsp47 as a regulator of the unfolded protein response transducer IRE1 $\alpha$ [J]. *Mol Cell*, 2018, 69(2): 238-252.
- [30] 高辉, 王艺琛, 张昌军, 等. 热休克蛋白 47 与哺乳动物生殖[J]. *生殖医学杂志*, 2020, 29(10): 1393-1398.
- [31] MOHANTY G, JENA S R, NAYAK J, et al. Proteomic signatures in spermatozoa reveal the role of paternal factors in recurrent pregnancy loss[J]. *World J Mens Health*, 2020, 38(1): 103-114.
- [32] MOHANTY G, SWAIN N, GOSWAMI C, et al. Histone retention, protein carbonylation, and lipid peroxidation in spermatozoa: possible role in recurrent pregnancy loss[J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2016, 62(3): 201-212.
- [33] NIXON B, BROMFIELD EG, CUI J W, et al. Heat shock protein A2 (HSPA2): regulatory roles in germ cell development and sperm function[J]. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 2017, 222: 67-93.
- [34] 周乐乐, 黄建豪, 陈云, 等. 热休克蛋白 90 在雄性生殖中的研究进展[J]. *中华男科学杂志*, 2021, 27(4): 351-355.
- [35] 李瑞, 李坤, 杨岳, 等. 小鼠精子热休克蛋白 90 的棕榈酰化[J]. *生理学报*, 2017, 69(3): 298-304.
- [36] CHEN C D, CHEN S U, CHOU C H, et al. High estradiol concentrations induce heat shock protein 70 expression and suppress nuclear factor kappa B activation in human endometrial epithelial cells[J]. *Biol Reprod*, 2016, 95(4): 87.
- [37] JESSICA M, MARÍA T E, ALEJANDRO G, et al. The heat shock protein 60 promotes progesterone synthesis in mitochondria of JEG-3 cells[J]. *Reprod Biol*, 2017, 17(2): 154-161.
- [38] 朱长玲, 卢帅军, 史颖姣, 等. 同型半胱氨酸及叶酸代谢基因 MTHFR 多态性与复发性流产发病风险的关联性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(19): 3026-3030.
- [39] 田欣. 热休克蛋白 27 对同型半胱氨酸诱导的内皮细胞损伤的作用及机制[D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [40] BARNEA E R, LUBMAN D M, LIU Y H, et al. Insight into PreImplantation Factor (PIF\*) mechanism for embryo protection and development: target oxidative stress and protein misfolding (PDI and HSP) through essential RIPK binding site[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e100263.
- [41] SISTI G, KANNINEN T T, RAMER I, et al. Interaction between the inducible 70-kDa heat shock protein and autophagy: effects on fertility and pregnancy[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2015, 20(5): 753-758.
- [42] MATSUDA M, SASAKI A, SHIMIZU K, et al. Increased anti-HSP60 and anti-HSP70 antibodies in women with unexplained recurrent pregnancy loss[J]. *Acta Med Okayama*, 2017, 71(3): 201-208.
- [43] MAKRI A, SIRISTATIDIS C, CHRELIAS C, et al. Early changes of the heat-shock protein 60 to 70 ratio as prediction of miscarriage in pregnancy[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 81(3): e13087.
- [44] DVORAKOVA L, IVANKOVA K, KROFTA L, et al. Expression profile of heat shock proteins in placental tissues of patients with preterm prelabor rupture of membranes and spontaneous preterm labor with intact membranes[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2017, 78(4): e12698.

(李科 编辑)

本文引用格式: 王士萌, 韩昕宇, 亓丁, 等. 热休克蛋白在不明原因复发性流产中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(22): 69-74.

Cite this article as: WANG S M, HAN X Y, QI D, et al. Advances in the roles of heat shock proteins in unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(22): 69-74.