

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.031>

## 女性生殖道黏膜的先天性免疫研究进展

李兢 综述 李萍 审校

(南京医科大学附属南京妇幼保健院妇科, 南京 210004)

**[摘要]** 黏膜广泛分布于机体的肠道、泌尿生殖道及呼吸道的表面, 它们形成一道物理和免疫屏障, 抵御入侵的各种病原微生物。有关黏膜免疫的研究多集中在肠道和呼吸道, 而关于女性生殖道黏膜免疫的研究相对较少。本文就女性生殖道先天性黏膜免疫系统的组成和机制作一简要综述。

**[关键词]** 黏膜免疫; 女性生殖道; 免疫细胞; 先天性免疫; 人类免疫缺陷病毒

## Progress in the research on innate immunity at mucosal surfaces of the female reproductive tract

LI Jing, LI Ping

(Department of Gynecology, Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210004, China)

**Abstract** Including in the gastrointestinal, urogenital, and respiratory tracts, mucosal surfaces provide a physical and immunological barrier against a variety of pathogens. Many studies have been focused on gastrointestinal and respiratory mucosal sites. However, there has been little investigation of reproductive mucosal sites. The goal of this review is to focus on the diverse components and mechanisms of the innate immune systems throughout the female reproductive tract.

**Keywords** mucosal immunity; female reproductive tract; immune cells; innate immunity; human immunodeficiency virus

### 1 黏膜免疫系统

#### 1.1 黏膜免疫系统的组成

与黏膜表面相关的淋巴组织称为黏膜相关淋巴组织(mucosal-associated lymphoid tissue, MALT), 包括肠黏膜相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)、支气管黏膜相关淋巴组织(bronchus-associated lymphoid tissue, BALT)、眼结膜相关淋巴

组织(conjunctiva-associated lymphoid tissue, CALT)和泌尿生殖道相关淋巴组织。

按功能不同, 黏膜免疫系统可分为两个部位: 诱导部位和效应部位。诱导部位主要指MALT, 效应部位主要包括固有层淋巴细胞(lamina propria lymphocytes, LPLs)、上皮内淋巴细胞(intraepithelial lymphocytes, IELs)和一些相关的外分泌腺。

收稿日期 (Date of reception): 2015-01-12

通信作者 (Corresponding author): 李萍, Email: liping0099@126.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省自然科学基金面上研究项目 (BK20131077)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20131077), P. R. China.

## 1.2 黏膜免疫反应

MALT摄取外界抗原后, 其中的抗原递呈细胞(antigen-presenting cell, APC)递呈抗原给淋巴细胞, 活化的淋巴细胞在归巢受体的介导下到达效应组织, 因此有人把从黏膜诱导部位归巢到效应部位的系统称为共同黏膜免疫系统(common mucosal immune system, CMIS)。由于CMIS的存在, 其他部位的免疫也可在女性生殖道中产生免疫应答。如经鼻免疫的抗原不仅能在头部和呼吸道诱发免疫应答, 还能在泌尿生殖系统诱导特异性抗体反应<sup>[1-2]</sup>, 为生殖道黏膜疫苗的研究提供了理论基础。

黏膜免疫反应中既有体液免疫又有细胞免疫, 并以体液免疫为主。体液免疫的主要效应分子是sIgA。IgA在浆细胞内合成后, 在上皮细胞的细胞膜内与分泌片(secretory component, SC)结合形成sIgA, 通过黏膜上皮细胞转移到管腔起作用。sIgA阻止病原微生物对上皮细胞的粘附, 有中和病毒、细菌毒素和酶等有害物质的作用。

## 2 女性生殖道先天性黏膜免疫系统

在女性生殖道中, 黏膜免疫系统是抵御病原体的第一道防线, 包括先天免疫系统和适应性免疫系统。先天免疫系统由机械、化学和细胞成分所组成。黏液层和上皮细胞构成机械屏障。化学成分可分为天然抗菌肽(natural anti-microbial peptides, NAPs)和模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)。细胞成分包括免疫细胞、上皮细胞和基质纤维母细胞。

## 3 女性生殖道先天性黏膜免疫机制

女性生殖道先天性黏膜免疫机制包括紧密的上皮屏障、相关先天性免疫细胞的参与以及各种抗菌肽、细胞因子和趋化因子的分泌。

### 3.1 上皮细胞的屏障功能

女性下生殖道包括阴道和宫颈阴道部, 由复层鳞状上皮所覆盖。上生殖道包括子宫内膜、宫颈和输卵管。单层柱状上皮细胞及其间的紧密连接维持上生殖道黏膜的完整性。紧密连接使上皮细胞形成功能上的极化并充当某些物质定向运输的管道。例如, 贯穿上皮细胞的多聚免疫球蛋白受体(pIgA)将IgA从上皮细胞基底膜转运到顶膜, 并最终分泌到管腔中。鳞状上皮层中缺乏紧密连

接, 使小分子可以在上皮细胞间隙中运动, 这可能导致某些病原体(例如HIV)在上皮内传播, 进而与广泛分布在阴道上皮基底层的靶细胞接触, 包括朗格汉斯细胞和CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞<sup>[3]</sup>。Chung等人的最新研究<sup>[4]</sup>表明病毒抑制HIV阳性患者的结肠上皮有更少的紧密连接, 紧密连接的下降与细菌易位增加及全身炎症具有相关性。这一成果可以为研究女性生殖道黏膜在性传播疾病中所扮演的角色提供借鉴。除了物理屏障功能外, 子宫和阴道上皮细胞还表达模式识别受体, 包括Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)和NOD样受体(NOD-like receptors, NLRs)。模式识别受体与病原微生物表面的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)的相互识别和作用启动先天性免疫应答的关键。最近的研究<sup>[5-6]</sup>显示Toll样受体的激活在受精和着床失败中发挥重要作用。激活的Toll样受体通过启动先天性免疫系统降低精子活力、诱导精子凋亡以及减少滋养层细胞对子宫内膜细胞的黏附。

### 3.2 先天性免疫细胞

#### 3.2.1 巨噬细胞

巨噬细胞大约占女性生殖道白细胞总数的10%, 在子宫内膜基底层和子宫肌层的结缔组织中数量最多。巨噬细胞向子宫内膜中的迁移受雌激素和孕激素的调节, 而阴道组织中的巨噬细胞数在月经周期中保持稳定。不同组织的巨噬细胞有不同的表型特征, 反应其暴露的独特的局部微环境。例如, 与肠道相比, 阴道巨噬细胞表达更高水平的HIV-1受体CD4和协同受体CCR5、CXCR4<sup>[7-8]</sup>, 这一独特的表型使阴道巨噬细胞对HIV-1感染具有更高的敏感性<sup>[7]</sup>。蜕膜组织中的巨噬细胞在妊娠的许多过程中发挥作用。巨噬细胞按照其表型和分泌的细胞因子可以分为两种极化类型, 即M1型和M2型, 它们分别参与炎症反应过程和母胎界面的免疫耐受。巨噬细胞极化状态的平衡关系妊娠的维持<sup>[9]</sup>。

#### 3.2.2 树突状细胞(dendritic cells, DCs)

DCs是女性生殖道中的专职抗原递呈细胞, 能高效地摄取、加工处理和递呈抗原。子宫内膜中的DCs位于黏膜上皮层下的基底层, 而在阴道中主要位于上皮层内<sup>[10]</sup>。虽然HIV-1在女性生殖道黏膜感染的初始靶细胞还未明确, 但是新的研究<sup>[11-12]</sup>表明DCs表面表达的一类C型凝集素受体DC-SIGN可协助HIV-1的捕获, DCs通过“病毒突触”的形成将捕获的HIV-1转运给其他靶细胞, 包括CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞, 从而促进病毒在宿主体内的播散。许多研究表明女性生殖道黏膜免疫系统受性激素调

节, 即免疫保护作用随月经周期阶段的不同而发生变化, 在分泌期被抑制。Wira等人<sup>[13]</sup>提出月经周期中存在HIV-1的易感时间窗, 抗病毒因子在这一时间窗内被抑制。他们的研究还表明雌激素增加DC-SIGN的表达, 同样说明性激素对HIV-1的感染具有调节作用。

### 3.2.3 自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK 细胞)

作为重要的先天性免疫细胞, NK细胞通过多种效应机理促进宿主防御, 分泌杀伤介质和细胞因子清除病毒感染细胞和肿瘤细胞<sup>[14]</sup>。子宫内膜中的NK细胞数呈月经周期依赖性, 在分泌晚期达到峰值, 大约占白细胞总数的70%<sup>[15]</sup>。Sentman等人<sup>[16]</sup>推测子宫中NK细胞的招募和/或扩增受性激素的调节。NK细胞不表达雌激素和孕激素的功能性受体, 所以激素的作用可能是间接的, 即不是直接作用于NK细胞, 而是作用于基质细胞和上皮细胞, 产生细胞因子来招募NK细胞。和血液NK细胞不同, 女性生殖道NK细胞表达CD9。而在女性生殖道中的不同部位NK细胞又表现出不同的表型, 例如宫颈内膜和子宫内膜中的NK细胞均表达CD69和CD94, 而宫颈阴道部的NK细胞均不表达<sup>[17]</sup>。另外, 子宫NK细胞还产生血管生长因子和白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)。LIF被认为是小鼠胚泡着床过程中的重要细胞因子<sup>[18]</sup>。Mselle等人的研究<sup>[19]</sup>指出, 不同于血液NK细胞, 子宫NK细胞通过分泌趋化因子CXCL12来抑制HIV-1(X4型病毒株)对靶细胞的感染。和血液NK细胞类似, 子宫NK细胞可产生多种细胞因子, 如IFN- $\gamma$ 、GM-CSF、IL-10、TGF- $\beta$ 1和IL-8, 促进炎症反应, 诱导巨噬细胞的活化和细胞毒性T细胞的增殖<sup>[20]</sup>。

### 3.2.4 中性粒细胞

中性粒细胞遍及女性的生殖系统, 在输卵管中数量最多, 从上生殖道至阴道, 其数量逐渐减少。中性粒细胞数在月经周期中相对恒定, 但子宫内膜的中性粒细胞数在月经期显著升高, 在此之前往往能检测到IL-8水平的激增, 而IL-8是中性粒细胞的主要趋化剂。在月经期, 中性粒细胞释放的弹性蛋白酶激活基质金属蛋白酶, 从而协助子宫内膜的崩解<sup>[21]</sup>。受精过程引起大量中性粒细胞进入子宫腔, 清除微生物和多余的精子, 这一过程伴随巨噬细胞、DCs和淋巴细胞在子宫内膜基质的积聚, 从而维持子宫的无菌状态。除了吞噬作用和合成各种杀菌物质, 中性粒细胞还通过形成名为neutrophil extracellular traps (NETs)的胞外结构捕杀入侵的微生物。近来有研究<sup>[22]</sup>推测NETs

参与妊娠过程的多个环节, 可能与不孕、子痫前期和复发性流产的发生有关。

### 3.3 抗菌肽

女性生殖道分泌物中可以分离出多种抗菌肽, 包括防御素、弹性蛋白酶抑制剂、分泌性白细胞蛋白酶抑制剂(secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI)、溶菌酶和乳铁蛋白等。

根据空间结构的不同, 人防御素可分为 $\alpha$ 防御素和 $\beta$ 防御素两大类。迄今为止, 已发现了6种人 $\alpha$ 防御素(HNP1-4, HD5,6)和6种人 $\beta$ 防御素(HBD1-6)。 $\alpha$ 防御素具有抗G<sup>+</sup>细菌、G<sup>-</sup>细菌和抗真菌活性, 以及抗被膜病毒活性, 包括抗HIV-1、HSV-1和HSV-2<sup>[23]</sup>。但HD5和HD6却加强HIV的病毒复制<sup>[24]</sup>, 其机制还有待进一步研究。健康女性的宫颈阴道灌洗液被证明对HIV-1和HSV-2有抑制作用<sup>[25]</sup>。抗HSV-2活性与宫颈阴道灌洗液中 $\alpha$ 防御素的浓度有关。HNP1-3和HD5对通过性传播的人乳头状瘤病毒的感染有抑制作用, 这也许可以解释为什么大多数被感染的女性能自动清除病毒<sup>[26]</sup>。 $\beta$ 防御素HBD1-6和 $\alpha$ 防御素结构相似, 也有抗多种细菌、真菌和抗病毒活性。在已发现的6种 $\beta$ 防御素中, 有4种在女性生殖道中表达<sup>[22,27-28]</sup>。HBD1-3有直接的和间接的抗病毒活性。与其他抗菌剂类似, 它们直接作用于病毒被膜。此外, 它们还降低靶细胞HIV-1协同受体CXCR4的水平以及抑制病毒复制的早期阶段<sup>[29-30]</sup>。

位于20号染色体上的SLPI和弹性蛋白酶抑制剂是乳清酸性蛋白家族的成员。它们是内源性的蛋白酶抑制剂, 参与炎症反应和细胞增殖。细菌性阴道炎患者宫颈阴道分泌物中的SLPI和弹性蛋白酶抑制剂水平降低而乳铁蛋白水平增加<sup>[31-33]</sup>。大部分微生物促进SLPI的分泌, 而Fakioglu等人<sup>[34]</sup>观察到HSV下调SLPI, 并推测这是一种免疫逃避机制, 下调的SLPI与NF- $\kappa$ B信号通路的激活有关, 并进一步促进HSV的感染。SLPI在多种肿瘤中高表达。研究<sup>[35-36]</sup>表明, SLPI在卵巢癌和子宫内膜癌中的表达较正常组织和良性肿瘤明显增高, 因此有望成为一种可用的妇科肿瘤标记物。

### 3.4 细胞因子和趋化因子

细胞因子是一类具有广泛生物学活性的小分子蛋白质, 通过结合特定的受体发挥免疫调节等功能。趋化因子是能使细胞发生趋化运动的小分子细胞因子。许多研究<sup>[37-38]</sup>证明子宫、宫颈和输卵管的极化上皮细胞分泌多种细胞因子, 包括

GM-CSF、G-CSF、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、LIF和TGF- $\beta$ ，以及多种趋化因子：MIP-1 $\beta$ 、MCP-1和IL-8。MCP-1和MIP-1 $\beta$ 分别是单核细胞和T细胞的趋化剂。子宫上皮细胞分泌的IL-8诱导中性粒细胞穿越上皮屏障。除了趋化作用外，IL-8还参与分泌期早期至中期的细胞增殖和血管生成以及月经期的细胞凋亡<sup>[38]</sup>。除了受自分泌和旁分泌调节外，细胞因子和趋化因子的分泌还受性激素的直接或间接的调节。例如，孕激素的撤退导致子宫内膜IL-8、MCP-1和COX-2的上调<sup>[39]</sup>；用雌激素处理后的子宫基质细胞上调肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)的分泌，从而调节子宫上皮细胞TNF- $\alpha$ 和MIP-3 $\alpha$ /CCL20的分泌<sup>[40-41]</sup>。子宫上皮细胞的细胞因子和趋化因子的分泌可能与某些病理妊娠有关，如自发性早产伴羊膜腔感染患者的羊水和宫颈分泌物中的IL-6、IL-8和MCP-1升高。所以有学者<sup>[42]</sup>提出女性生殖道中特定的细胞因子和趋化因子水平可以用作早孕的预测。

#### 4 结语

生殖道黏膜免疫系统是一个结构独立、功能复杂的免疫网络，在机体免疫防护中具有重要意义，是免疫接种探索的新靶点。深入研究生殖道黏膜免疫反应涉及的细胞和分子、局部与系统免疫的机制有利于阐明黏膜相关疾病的发病机制，为防治性传播疾病和研制有效黏膜疫苗提供新的思路。

#### 参考文献

1. Fu YH, He JS, Zheng XX, et al. Intranasal vaccination with a helper-dependent adenoviral vector enhances transgene-specific immune responses in BALB/c mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1): 857-861.
2. Xue G, Yu L, Li S, et al. Intranasal immunization with GBS surface protein Sip and ScpB induces specific mucosal and systemic immune responses in mice[J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2010, 58(2): 202-210.
3. Hladik F, Sakchalathorn P, Ballweber L, et al. Initial events in establishing vaginal entry and infection by human immunodeficiency virus type-1[J]. *Immunity*, 2007, 26(2): 257-270.
4. Chung CY, Alden SL, Funderburg NT, et al. Progressive proximal-to-distal reduction in expression of the tight junction complex in colonic epithelium of virally-suppressed HIV+ individuals[J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(6): e1004198.
5. Caballero I, Al Ghareeb S, Basatvat S, et al. Human trophoblast cells modulate endometrial cells nuclear factor  $\kappa$ B response to flagellin in vitro[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e39441.
6. Fujita Y, Mihara T, Okazaki T, et al. Toll-like receptors (TLR) 2 and 4 on human sperm recognize bacterial endotoxins and mediate apoptosis[J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(10): 2799-2806.
7. Shen R, Richter HE, Clements RH, et al. Macrophages in vaginal but not intestinal mucosa are monocyte-like and permissive to human immunodeficiency virus type 1 infection[J]. *J Virol*, 2009, 83(7): 3258-3267.
8. Cassol E, Cassetta L, Alfano M, et al. Macrophage polarization and HIV-1 infection[J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 87(4): 599-608.
9. Nagamatsu T, Schust DJ. The contribution of macrophages to normal and pathological pregnancies[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 63(6): 460-471.
10. Iijima N, Thompson JM, Iwasaki A. Dendritic cells and macrophages in the genitourinary tract[J]. *Mucosal Immunol*, 2008, 1(6): 451-459.
11. Gringhuis SI, van der Vlist M, van den Berg LM, et al. HIV-1 exploits innate signaling by TLR8 and DC-SIGN for productive infection of dendritic cells[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(5): 419-426.
12. Piguet V, Steinman RM. The interaction of HIV with dendritic cells: outcomes and pathways[J]. *Trends Immunol*, 2007, 28(11): 503-510.
13. Wira CR, Fahey JV, Rodriguez-Garcia M, et al. Regulation of mucosal immunity in the female reproductive tract: the role of sex hormones in immune protection against sexually transmitted pathogens[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2014, 72(2): 236-258.
14. Lee JY, Lee M, Lee SK. Role of endometrial immune cells in implantation[J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2011, 38(3): 119-125.
15. Wira CR, Fahey JV, Sentman CL, et al. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions[J]. *Immunol Rev*, 2005, 206: 306-335.
16. Sentman CL, Meadows SK, Wira CR, et al. Recruitment of uterine NK cells: induction of CXC chemokine ligands 10 and 11 in human endometrium by estradiol and progesterone[J]. *J Immunol*, 2004, 173(11): 6760-6766.
17. Mselle TF, Meadows SK, Eriksson M, et al. Unique characteristics of NK cells throughout the human female reproductive tract[J]. *Clin Immunol*, 2007, 124(1): 69-76.
18. 孟彬, 吕淑兰, 曹缙孙. 白血病抑制因子与生殖[J]. *国外医学妇幼保健分册*, 2005, 16(2): 97-100.
19. MENG Bin, LU Shulan, GAO Zuansun. Leukemia inhibitory factor and female reproduction[J]. *Foreign Medical Sciences Section of Maternal and Child Health*, 2005, 16(2): 97-100.
20. Mselle TF, Howell AL, Ghosh M, et al. Human uterine natural killer cells but not blood natural killer cells inhibit human immunodeficiency

- virus type 1 infection by secretion of CXCL12[J]. *J Virol*, 2009, 83(21): 11188-11195.
20. Eriksson M, Meadows SK, Wira CR, et al. Unique phenotype of human uterine NK cells and their regulation by endogenous TGF-beta[J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 76(3): 667-675.
21. Hickey DK, Patel MV, Fahey JV, et al. Innate and adaptive immunity at mucosal surfaces of the female reproductive tract: stratification and integration of immune protection against the transmission of sexually transmitted infections[J]. *J Reprod Immunol*, 2011, 88(2): 185-194.
22. Hahn S, Giaglis S, Hoesli I, et al. Neutrophil NETs in reproduction: from infertility to preeclampsia and the possibility of fetal loss[J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 362.
23. Klotman ME, Chang TL. Defensins in innate antiviral immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(6): 447-456.
24. Klotman ME, Rapista A, Teleshova N, et al. Neisseria gonorrhoeae-induced human defensins 5 and 6 increase HIV infectivity: role in enhanced transmission[J]. *J Immunol*, 2008, 180(9): 6176-6185.
25. Keller MJ, Zerhouni-Layachi B, Cheshenko N, et al. PRO 2000 gel inhibits HIV and herpes simplex virus infection following vaginal application: a double-blind placebo-controlled trial[J]. *J Infect Dis*, 2006, 193(1): 27-35.
26. Wira CR, Patel MV, Ghosh M, et al. Innate immunity in the human female reproductive tract: endocrine regulation of endogenous antimicrobial protection against HIV and other sexually transmitted infections[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2011, 65(3): 196-211.
27. Cole AM, Cole AL. Antimicrobial polypeptides are key anti-HIV-1 effector molecules of cervicovaginal host defense[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2008, 59(1): 27-34.
28. Cole AM. Innate host defense of human vaginal and cervical mucosae[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2006, 306: 199-230.
29. Sun L, Finnegan CM, Kish-Catalone T, et al. Human beta-defensins suppress human immunodeficiency virus infection: potential role in mucosal protection[J]. *J Virol*, 2005, 79(22): 14318-14329.
30. Weinberg A, Quiñones-Mateu ME, Lederman MM. Role of human beta-defensins in HIV infection[J]. *Adv Dent Res*, 2006, 19(1): 42-48.
31. Novak RM, Donoval BA, Graham PJ, et al. Cervicovaginal levels of lactoferrin, secretory leukocyte protease inhibitor, and RANTES and the effects of coexisting vaginosis in human immunodeficiency virus (HIV)-seronegative women with a high risk of heterosexual acquisition of HIV infection[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2007, 14(9): 1102-1107.
32. Balkus J, Agnew K, Lawler R, et al. Effects of pregnancy and bacterial vaginosis on proinflammatory cytokine and secretory leukocyte protease inhibitor concentrations in vaginal secretions[J]. *J Pregnancy*, 2010, 2010: 385981.
33. Stock SJ, Duthie L, Tremaine T, et al. Elafin (SKALP/Trappin-2/proteinase inhibitor-3) is produced by the cervix in pregnancy and cervicovaginal levels are diminished in bacterial vaginosis[J]. *Reprod Sci*, 2009, 16(12): 1125-1134.
34. Fakioglu E, Wilson SS, Mesquita PM, et al. Herpes simplex virus downregulates secretory leukocyte protease inhibitor: a novel immune evasion mechanism[J]. *J Virol*, 2008, 82(19): 9337-9344.
35. Rein DT, Breidenbach M, Kirby TO, et al. A fiber-modified, secretory leukoprotease inhibitor promoter-based conditionally replicating adenovirus for treatment of ovarian cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(3): 1327-1235.
36. Velarde MC, Parisek SI, Eason RR, et al. The secretory leukocyte protease inhibitor gene is a target of epidermal growth factor receptor action in endometrial epithelial cells[J]. *J Endocrinol*, 2005, 184(1): 141-151.
37. Ochiel DO, Fahey JV, Ghosh M, et al. Innate Immunity in the Female Reproductive Tract: Role of Sex Hormones in Regulating Uterine Epithelial Cell Protection Against Pathogens[J]. *Curr Womens Health Rev*, 2008, 4(2): 102-117.
38. Kayisli UA, Mahutte NG, Arici A. Uterine chemokines in reproductive physiology and pathology[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2002, 47(4): 213-221.
39. Critchley HO, Kelly RW, Brenner RM, et al. Antiprogestins as a model for progesterone withdrawal[J]. *Steroids*, 2003, 68(10-13): 1061-1068.
40. Coleman KD, Wright JA, Ghosh M, et al. Estradiol modulation of hepatocyte growth factor by stromal fibroblasts in the female reproductive tract[J]. *Fertil Steril*, 2009, 92(3): 1107-1109.
41. Haddad SN, Wira CR. Keratinocyte Growth Factor Stimulates Macrophage Inflammatory Protein 3 $\alpha$  and Keratinocyte-derived Chemokine Secretion by Mouse Uterine Epithelial Cells[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 64(3): 197-211.
42. Romero R, Chaiworapongsa T, Kuivaniemi H, et al. Bacterial vaginosis, the inflammatory response and the risk of preterm birth: a role for genetic epidemiology in the prevention of preterm birth[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 190(6): 1509-1519.

本文引用: 李兢, 李萍. 女性生殖道黏膜的先天性免疫研究进展 [J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(3): 495-499. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.031

Cite this article as: LI Jing, LI Ping. Progress in the research on innate immunity at mucosal surfaces of the female reproductive tract[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2015, 35(3): 495-499. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.031