

## 卵巢週期中卵巢與子宮內膜的免疫調控

*Xiuhua Yang<sup>1-3</sup> , Alice Gilman-Sachs<sup>2</sup> , Joanne Kwak-Kim<sup>1,2</sup>\**

>1 美國伊利諾州 Vernon Hills — Rosalind Franklin 大學醫學與科學院、芝加哥醫學院

### 期刊論文評論

#### 3.2 卵泡液中的免疫效應細胞、細胞激素與趨化因子（續）

臨床研究顯示，若卵泡液（follicular fluid, FF）中的可溶性 **ST2**（**sST2**，**IL-33** 受體）水平較高，則受精卵形成胚胎的機率顯著增加；然而，**sST2** 並不像 **G-CSF** 那樣可用於預測妊娠成功率（Shirasuna 等，2012）。在 **多囊卵巢症候群**（**PCOS**）患者的 FF 中，**TNF- $\alpha$** 、**IL-6** 與 **IL-10** 表達高於男性因素不孕對照組，而 **IL-23** 則較低，提示 **PCOS** 卵泡液中的樹突細胞（**DC**）數量下降，導致 **T** 細胞的募集與活化不足，最終使優勢卵泡的發育受阻（Field 等，2014）。

#### 3.3 黃體形成與黃體溶解

黃體期內，巨噬細胞、嗜酸性球、嗜中性球與 **T** 細胞 進入黃體（corpus luteum, CL），對其形成與退化發揮關鍵作用（Walusimbi & Pate, 2013）。外周血單核細胞（**PBMC**）具有黃體促進（luteotrophic）功效：與黃體細胞共培養可顯著提高 **IL-4** 與 **IL-10** 的分泌，而 **IL-4**、**IL-10** 又可促進孕早期黃體細胞合成黃體素，顯示 **Th2** 反應 參與黃體功能與分化（Hashii 等，1998）。恆河猴模型亦證實，CL 內可見 **CD3 $\epsilon$ <sup>+</sup>T** 細胞，其數目在晚黃體期高於中晚黃體期；雖然亦可檢測到 **CD20<sup>+</sup>B** 細胞，但數量極少（Bishop 等，2015）。

在同一猴模型中，當黃體素（**P<sub>4</sub>**）合成終止後 3–4 天（血清 **P<sub>4</sub>** < 0.3 ng/mL），CL 內 **CD11b<sup>+</sup>**、**CD14<sup>+</sup>**（嗜中性球、巨噬/單核）、**CD16<sup>+</sup>**（**NK** 細胞）與 **CD3 $\epsilon$ <sup>+</sup>**（**T** 細胞）數量均增加（Bishop 等，2015）。**CD16<sup>+</sup>** 細胞於功能性 CL 中位於血管周圍；至中晚黃體期，該細胞成為 CL 內最豐富之細胞並在退化的 CL 中廣泛分佈，提示當黃體素下降、CL 結構退化時，先天免疫細胞參與相關過程（Bishop 等，2015）。隨著黃體素減少，**CD11b<sup>+</sup>** 與 **CD16<sup>+</sup>** 細胞釋放大量細胞激素與趨化因子，調節黃體抑制與組織重塑（Bishop 等，2017）。其中 **TNF- $\alpha$**  與 **IFN- $\gamma$**  可直接誘導黃體血管內皮細胞凋亡（Friedman 等，2000；Komatsu 等，2003），並促進 **MCP-1** 分泌（Azmi & O'Shea, 1984）；此二細胞激素亦與內皮素-1（**ET-1**）與 **PGF<sub>2</sub> $\alpha$**  交互作用，抑制黃體類固醇生成（Ohtani 等，2004），並加強 **PGF<sub>2</sub> $\alpha$**  誘導的黃體溶解與血管回縮時 **MMP-1**、**-2**、**-9** 的表達（Ricke 等，2002）。

總括而言，黃體中的免疫效應細胞可能透過「清道夫」功能移除衰亡細胞；在類固醇產生停止時，這些細胞直接參與黃體細胞破壞，同時抑制過度發炎以保護周邊卵巢組織（Pate & Landis Keyes, 2001）。一旦著床啟動，黃體須被維持，可能透過阻斷免疫細胞介導的黃體溶解；孕期訊號或更高的黃體素濃度被認為

能抑制此過程（Pate & Landis Keyes, 2001；Shirasuna 等，2012）。

#### 4 結論

於卵巢週期關鍵時段——**排卵與著床／月經**——多種免疫效應細胞扮演要角。黃體期內，外周血免疫效應細胞被募集至卵巢與子宮內膜，參與排卵、黃體形成與溶解，以及隨後的著床準備。卵巢與內膜之免疫反應異常常導致生殖失敗，如卵泡生成不良、卵巢反應差、卵母細胞品質低下、反覆種植失敗（RIF）與反覆流產（RPL）。因此，深入了解卵巢週期期間的免疫反應極為重要。雖已有眾多基礎與臨床研究，卻仍未完全釐清週期中異常免疫反應的具體發病機制；對於**\*\*著床窗（WOI）\*\***及孕早期之免疫調控途徑，亟待進一步探討。全面而細緻的免疫學知識可望協助預測妊娠結局，並在孕早期即採取有效措施，預防潛在產科併發症。

#### 作者貢獻聲明

- **Xiuhua Yang** 與 **Joanne Kwak-Kim**：構思並撰寫本文。
- **Alice Gilman-Sachs** 與 **Joanne Kwak-Kim**：稿件編輯及撰寫監督。
- 全體作者審閱並同意最終版本。

婦產科生殖醫學與免疫學研究中心

2 同上，微生物暨免疫學系

3 中國遼寧省瀋陽 — 中國醫科大學附屬第一醫院婦產科

\* 通訊作者：[joanne.kwakkim@rosalindfranklin.edu](mailto:joanne.kwakkim@rosalindfranklin.edu)

#### 摘要

妊娠成功有賴於母體建立**免疫耐受**，同時仍須維持對病原體的防禦。**T、B** 與自然殺手（**NK**）細胞、單核球、巨噬細胞及樹突細胞等關鍵免疫效應細胞及其分泌物，除在母胎界面調節免疫反應外，亦參與**卵泡生成、排卵、黃體形成與退化**等卵巢內生殖過程，進而影響卵母細胞品質與發育。在週期性子宮內膜中，排卵後 **NK** 細胞迅速浸潤，並參與血管新生及螺旋動脈重塑。本文綜述卵巢週期中，外周血、卵巢與子宮內膜層面之免疫效應細胞及其產物的特徵與作用機制；透徹瞭解排卵與著床時期之免疫動態，有助於預測妊娠結果並及早防治潛在的產科併發症。

#### 關鍵詞

免疫、著床、卵巢週期、排卵

#### 1 緒論

免疫效應分子深度影響女性生殖生理，包括**卵泡生成、排卵、月經週期及著**

床。因此，明瞭卵巢週期中卵巢與子宮內膜的免疫反應，對理解人類生殖至關重要。卵巢週期受神經內分泌激素及相關因子調控；在非受孕週期中，**排卵與月經**為兩大事件，其生理表現類似炎症反應（Clancy 等，2013）。月經與著床皆具**組織水腫與大量炎性細胞浸潤**等炎症特徵（Finn，1986）；排卵亦屬生理性炎症。研究顯示，卵泡波數較多之女性，其血清 C 反應蛋白（CRP）水準較高（Clancy 等，2013）；CRP 隨週期升高且與黃體素濃度相關（Jilma 等，1997），提示正常卵巢週期與炎症相聯。與病理性炎症不同，排卵與月經等「生理性」炎症結束後並不產生自體免疫後果（Carlock 等，2014）。排卵後，子宮內膜白血球及其亞群組成劇變，以便為著床做準備（Gellersen 等，2007）。內膜接受期（排 LH 高峰後第 +6 至 +10 天）常稱為**著床窗（WOI）**；此時內膜需完成**免疫趨化與血管新生**兩大步驟（Ledee 等，2016）。胚胎尚未植入前，多種免疫效應細胞即已進駐內膜並透過組織重塑與血管新生促進著床（Liu 等，2017）。若未著床，則進入月經期。月經為卵巢週期最終生理過程，因黃體後期黃體素下降致內膜崩解、脫落與再生。黃體素具抗炎作用，其減少使內膜 NK 細胞、巨噬細胞及嗜中性球數目增加（Inoue 等，1996）。相對地，在受孕週期中，為避免胚胎排斥，內膜會啟動母胎免疫耐受機制。免疫耐受需貫穿整個妊娠，同時又要保護胎兒免受病原體侵襲。外周與蜕膜免疫效應細胞對妊娠結果均具重要影響（Fukui 等，2011）。維持**促炎與抗炎反應的平衡**對妊娠至關重要（Wegmann 等，1993）；平衡失調則可能導致反覆種植失敗（RIF）、反覆流產（RPL）、子癰前症等產科併發症（Kwak-Kim 等，2003；Saito 與 Sakai，2003；Lee 等，2011b）。例如，RPL 患者外周血 Th1/Th2 比值（TNF- $\alpha$ /IL-4、TNF- $\alpha$ /IL-10、IFN- $\gamma$ /IL-4）升高（Kwak-Kim 等，2003）；RIF 女性內膜 NK 細胞活化及 Th1/Th2 偏移亦已證實（Ledee 等，2016）。由此可見，適切免疫平衡對妊娠成功至為關鍵。本文聚焦於卵巢週期期間外周血、卵巢與子宮內膜之**免疫變化**，以期釐清其對排卵、月經與著床的影響。

---

## 2 卵巢週期中的免疫效應細胞變化

### 2.1 外周血免疫效應細胞：Th1/Th2 反應

在正常卵巢週期中，外周血免疫細胞數量與功能均顯著變化。Faas 等（2000）比較濾泡期與黃體期外周血，發現黃體期白血球總數、顆粒球、單核球、淋巴球及 CD3<sup>+</sup>T、Th、Tc、CD3<sup>-</sup>CD94<sup>+</sup>NK 細胞皆顯著上升。Th 細胞中 IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-10 產量無差異，但 IL-4 產量於黃體期升高，致 IFN- $\gamma$ /IL-4 比值下降，提示外周血呈 Th2 偏移。然而 Kempe 等（2018）於自然週期研究指出，黃體期 TBX21（Th1）基因略增而 CTLA-4 降低，GATA3、RORC、FOXP3 無變化，顯示免疫網絡更為複雜。

Lee 等（2010）將週期劃分為 5 階段，發現中黃體期 CD3<sup>+</sup>T、Th 及 Th/Tc 比

率較早濾泡期低，但 B、NKT、Th1、Th2 細胞與 Th1/Th2 比無顯著變化，因此未支持黃體期 Th2 偏移。外周血 Th1/Th2 結果不一，可能因樣本數、時間點、激素水平及性生活等差異（Lorenz 等，2015）。臨床上，類風濕關節炎症狀在排卵後常改善，而紅斑性狼瘡易於月經前惡化，是否與週期性免疫變化相關，尚待探討。

## 2.2 外周血 Treg 與 Th17

Arruvito 等（2007）報告 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg 在濾泡後期增多，黃體期顯著下降；孕早期亦增高（Somerset 等，2004）。然而 Prieto 與 Rosenstein（2006）未見 Treg 差異。以 Foxp3 標記時，Sereshki 等（2014）發現黃體期 CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> Treg 均上升。Th17 研究有限，同一研究顯示黃體期 Th17 傾向增加但未統計。Treg/Th17 失衡與 RPL、先兆子癇等併發症相關，故週期中之精準評估尤為重要。

## 2.3 外周血 NK 細胞與細胞毒性

Lee 等（2010）指出中黃體期 CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup> 與 CD56<sup>dim</sup> NK 及其細胞毒性升高；但 Souza 等（2001）報告相反結果，可能因週期分期與方法不同，需進一步研究。

## 2.4 外周血細胞激素與趨化因子

多項研究顯示 IFN- $\gamma$ 、IL-6、IL-10、IL-17A、CXCL 系列等在週期中無明顯變化（Sereshki 等，2014；Kempe 等，2018）。然而單核球於排卵後內源性產 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\alpha/\beta$  上升（Willis 等，2003）。性生活亦影響激素：性活躍女性黃體期 Th2 比例顯著增高（Lorenz 等，2015）。

## 2.5 子宮內膜免疫細胞變化（見表 1）

內膜 Th1 比例自濾泡期 40–50% 降至黃體期 30–35%，孕早期降至 10–15%；Th2 則自 0.5% 升至 1.4%，孕早期達 15–20%（Richman & Naftolin，2006）。CD8<sup>+</sup> T 細胞比率穩定，但黃體期細胞毒性降低（White 等，1997）。內膜 NK 細胞於中黃體期開始激增，孕早期達高峰（King 等，1991），參與血管重塑。樹突細胞、肥大細胞、ILC 等亦在著床與血管新生中扮演要角。

## 2.6 子宮頸與陰道沖洗液

Pudney 等（2005）發現宮頸黏膜 T 細胞與 DC 於週期中穩定。Gargiulo 等（2004）於陰道沖洗液檢測得 IL-1 $\beta$  於月經期高於排卵前；TGF- $\beta$ 2 亦於月經期較高。

---

# 3 排卵期間的免疫反應

## 3.1 排卵與免疫

排卵將週期分為濾泡與黃體兩相。卵巢主要免疫細胞為 T 細胞與巨噬細胞（Best 等，1996）。巨噬細胞、顆粒-黃體細胞等分泌 TNF- $\alpha$ ，可調節卵泡生成與孕酮合成；過高則誘發細胞凋亡（Morrison & Marcinkiewicz，2002）。排卵前，CD11c<sup>+</sup>F4/80<sup>-</sup>（樹突細胞）進駐卵泡與新生黃體，

促進卵泡破裂與黃體形成 (Jiang 等, 2014)。排卵亦呈典型炎症：血管擴張、膠原降解與細胞生長 (Ashkar 等, 2003)。hCG 促排後血清 CRP 升高 (Orvieto 等, 2004)。趨化因子及細胞激素 (諸如 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8、IL-33 等) 在卵泡液內調控卵泡成熟、血管新生與黃體功能。

### 3.2 卵泡液中的免疫效應細胞與細胞激素

卵泡液 (FF) 含血漿成分及卵泡細胞分泌物。良好卵巢反應者 FF **CD56<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>**「促血管型」NK 細胞比例高，**CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>**「細胞毒型」\*\*較低 (Fainaru 等, 2010)。PCOS 女性 FF 中活化 T 細胞減少，可能影響卵泡選擇 (Gallinelli 等, 2003)。FF 內 **TNF- $\alpha$** 、**IL-6**、**IL-8**、**M-CSF**、**GM-CSF** 等由顆粒層與免疫細胞分泌；其濃度與卵泡品質、受孕率相關。例如 FF **TNF- $\alpha$**  過高與妊娠不良相關 (Carlberg 等, 2000)，**IL-6** 過低則預示較佳妊娠率 (Altun 等, 2011)。

### 3.2 卵泡液中的免疫效應細胞、細胞激素與趨化因子 (續)

臨床研究顯示，若卵泡液 (follicular fluid, FF) 中的可溶性 **ST2 (sST2, IL-33 受體)** 水平較高，則受精卵形成胚胎的機率顯著增加；然而，sST2 並不像 **G-CSF** 那樣可用於預測妊娠成功率 (Shirasuna 等, 2012)。在 **多囊卵巢症候群 (PCOS)** 患者的 FF 中，**TNF- $\alpha$** 、**IL-6** 與 **IL-10** 表達高於男性因素不孕對照組，而 **IL-23** 則較低，提示 PCOS 卵泡液中的樹突細胞 (DC) 數量下降，導致 T 細胞的募集與活化不足，最終使優勢卵泡的發育受阻 (Field 等, 2014)。

---

### 3.3 黃體形成與黃體溶解

黃體期內，巨噬細胞、嗜酸性球、嗜中性球與 T 細胞 進入黃體 (corpus luteum, CL)，對其形成與退化發揮關鍵作用 (Walusimbi & Pate, 2013)。外周血單核細胞 (PBMC) 具有黃體促進 (luteotrophic) 功效：與黃體細胞共培養可顯著提高 **IL-4** 與 **IL-10** 的分泌，而 **IL-4**、**IL-10** 又可促進孕早期黃體細胞合成黃體素，顯示 **Th2 反應** 參與黃體功能與分化 (Hashii 等, 1998)。恆河猴模型亦證實，CL 內可見 **CD3 $\epsilon$ <sup>+</sup>T** 細胞，其數目在晚黃體期高於中晚黃體期；雖然亦可檢測到 **CD20<sup>+</sup>B** 細胞，但數量極少 (Bishop 等, 2015)。

在同一猴模型中，當黃體素 (**P<sub>4</sub>**) 合成終止後 3–4 天 (血清 **P<sub>4</sub>** < 0.3 ng/mL)，CL 內 **CD11b<sup>+</sup>**、**CD14<sup>+</sup>** (嗜中性球、巨噬/單核)、**CD16<sup>+</sup>** (NK 細胞) 與 **CD3 $\epsilon$ <sup>+</sup>** (T 細胞) 數量均增加 (Bishop 等, 2015)。**CD16<sup>+</sup>** 細胞於功能性 CL 中位於血管周圍；至中晚黃體期，該細胞成為 CL 內最豐富之細胞並在退化的 CL 中廣泛分佈，提示當黃體素下降、CL 結構退化時，先天免疫細胞參與相關過程 (Bishop 等, 2015)。隨著黃體素減少，**CD11b<sup>+</sup>** 與 **CD16<sup>+</sup>** 細胞釋放大量細胞激素與趨化因子，調節黃體抑制與組織重塑 (Bishop 等, 2017)。其中 **TNF- $\alpha$**  與 **IFN- $\gamma$**  可直接誘導黃體血管內皮細胞凋亡 (Friedman 等, 2000；Komatsu 等, 2003)，並促進 **MCP-1** 分泌 (Azmi & O'Shea, 1984)；此二細胞激素亦與內皮素-1 (**ET-1**) 與 **PGF<sub>2</sub> $\alpha$**  交互作用，抑制黃體類固醇生成 (Ohtani 等,

2004)，並加強  $\text{PGF}_2\alpha$  誘導的黃體溶解與血管回縮時 **MMP-1、-2、-9** 的表達（Ricke 等，2002）。

總括而言，黃體中的免疫效應細胞可能透過「清道夫」功能移除衰亡細胞；在類固醇產生停止時，這些細胞直接參與黃體細胞破壞，同時抑制過度發炎以保護周邊卵巢組織（Pate & Landis Keyes, 2001）。一旦著床啟動，黃體須被維持，可能透過阻斷免疫細胞介導的黃體溶解；孕期訊號或更高的黃體素濃度被認為能抑制此過程（Pate & Landis Keyes, 2001；Shirasuna 等，2012）。

---

#### 4 結論

於卵巢週期關鍵時段——**排卵與著床／月經**——多種免疫效應細胞扮演要角。黃體期內，外周血免疫效應細胞被募集至卵巢與子宮內膜，參與排卵、黃體形成與溶解，以及隨後的著床準備。卵巢與內膜之免疫反應異常常導致生殖失敗，如卵泡生成不良、卵巢反應差、卵母細胞品質低下、反覆種植失敗（RIF）與反覆流產（RPL）。因此，深入了解卵巢週期期間的免疫反應極為重要。雖已有眾多基礎與臨床研究，卻仍未完全釐清週期中異常免疫反應的具體發病機制；對於**\*\*著床窗（WOI）\*\***及孕早期之免疫調控途徑，亟待進一步探討。全面而細緻的免疫學知識可望協助預測妊娠結局，並在孕早期即採取有效措施，預防潛在產科併發症。