

植物性神经对围着床期大鼠子宫中肥大细胞和组织胺含量的影响

黄丽波¹, 张秀霞², 范晓杰², 侯衍猛¹, 姜淑贞¹, 鲁璇¹, 袁学军^{3*}

(1. 山东农业大学动物科技学院, 山东省动物生物工程与疾病防治重点实验室, 山东省畜禽疫病防控工程技术研究中心, 泰安 271018; 2. 山东省农业科学院, 济南 250014; 3. 山东农业大学生命科学学院, 泰安 271018)

摘要: 本研究旨在以肥大细胞和组织胺为指标探讨大鼠围着床期植物性神经与子宫局部细胞免疫的关系。选择 180 日龄, 体重为 300~350 g 的性成熟 Wistar 雌性大鼠 90 只, 随机分为对照、假手术处理和手术处理 ($n=30$) 3 组, 手术处理为孕前切除支配子宫的植物性神经(肠系膜后神经节后纤维和盆神经丛节前纤维), 伤口愈合, 开始合笼试验。在妊娠 4~6 d, 无菌条件下, 取出大鼠子宫和卵巢, 观察排卵、胚胎着床情况变化, 通过细胞染色和 ELISA 方法测定肥大细胞数量和组织胺释放量。结果表明: 正常大鼠子宫中组织胺自发释放量和总含量在着床 (d5) 时最低。肥大细胞数量也呈现相似的变化。神经切除后, 自发释放组织胺量在妊娠 4~6 d 数值明显下降, 且在妊娠 4, 6 d 与对照组相比较差异显著 ($P<0.05$); 可释放组织胺总含量在着床前 (d4) 极显著降低 ($P<0.01$), 且胚胎着床数量明显减少或延迟; 肥大细胞数量在着床前后与组织胺总含量有相似的变化。这些结果说明, 切除神经降低了着床前肥大细胞数量和组织胺水平, 改变了子宫局部免疫水平, 进而引起了胚胎着床减少或延迟。综上所述, 支配子宫的植物性神经可在着床前上调子宫肥大细胞数量和组织胺水平, 控制子宫局部免疫水平, 在胚胎着床中起重要调控作用。

关键词: 大鼠; 子宫; 植物性神经; 肥大细胞; 组织胺

中图分类号: Q425

文献标志码: A

文章编号: 0366-6964(2018)11-2409-07

Effects of Autonomic Nerve on Mast Cell and Histamine Content in Rat Uterus during Peri-implantation

HUANG Li-bo¹, ZHANG Xiu-xia², FAN Xiao-jie², HOU Yan-meng¹,
JIANG Shu-zhen¹, LU Xuan¹, YUAN Xue-jun^{3*}

(1. Shandong Livestock and Poultry Disease Prevention and Control Engineering Technology Research Center, Shandong Key Laboratory of Animal Bioengineering and Disease Prevention and Control, College of Animal Science and Technology, Shandong Agricultural University, Tai'an 271018, China; 2. Shandong Academy of Agricultural Sciences, Ji'nan 250014, China; 3. College of Life Sciences, Shandong Agricultural University, Tai'an 271018, China)

Abstract: The objective of this study was to explore the relationship between autonomic nerve and cellular immune in uterus during peri-implantation based on mast cell (MC) count and histamine content. Ninety healthy female Wistar rats weighed 300-350 g were randomly assigned into 3 groups. One group as neurectomy (the autonomic nerves governing the uterus from the pelvis nerve and mesenteric caudal ganglion were amputated by surgical operation before pregnancy) experiment group, one group as sham operation group and the other as the control. After fully re-

收稿日期: 2018-01-30

基金项目: 山东省自然科学基金资助项目 (ZR2010CM052); 山东省教育厅高等学校科技计划资助项目 (J11LC26)

作者简介: 黄丽波 (1969-), 女, 黑龙江依安人, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事动物生殖与免疫研究, E-mail: huanglibo227@126.com

* 通信作者: 袁学军, 副教授, 硕士生导师, E-mail: xjyuan@sdau.edu.cn

covering from the surgery, female rat was cohabited with male rat in ovulatory period. On day 4, 5, 6 of pregnancy(d4, d5, d6), the females were killed by neck dislocation, uteri and ovary were surgically removed in abacterial condition. The number of ovulation sites was observed under an anatomy microscope and the quantity of embryos was counted, MC count was determined by cell staining, and histamine was assayed using histamine ELISA kits. The results showed that the spontaneous release and content of histamine in the uterus of normal rats were the lowest level at the time of implantation (d5). The MC count presented the similar changes to histamine. Compared with the control, spontaneous release of histamine from uterus in operated rat showed a significant decrease at d4, d6 of pregnancy ($P<0.05$), amputation of the nerve innervating uterus very significantly decreased the total content of histamine ($P<0.01$) before embryo implantation (d4), meanwhile the number of implanted embryo was also markedly decreased or delay. There were similar changes in the number of uterine MC and histamine content during implantation after neurectomy. These results suggested that resection of the nerve innervating uterus decreased MC counts and histamine level in the period of pre-implantation, changed uterine local immunity level, leading to reduction or delay of implantation. Taken together, our results imply that the autonomic nerve innervating uterus can up-regulate the local immune level in the the uterus through the proliferation of MC and histamine releasing, and play an important regulating role in embryo implantation.

Key words: rats; uterus; autonomic nerve; mast cell; histamine

肥大细胞(mast cell, MC)是一种包含异嗜颗粒的多功能免疫活性细胞和免疫调节细胞^[1],能分泌和释放几十种介质和细胞因子,包括组织胺、蛋白酶、炎性因子等^[2],在多种生理和病理过程中发挥重要作用。肥大细胞在体内广泛分布,子宫中肥大细胞在发情周期、着床、妊娠和分娩过程中具有重要作用^[3],子宫中肥大细胞数量和组织胺水平与发情周期中子宫内免疫水平密切相关^[4],肥大细胞比 T 细胞更能代表子宫免疫水平^[5]。

胚胎着床是由神经、内分泌和免疫系统共同参与的复杂的生理过程,包括胚泡定位、附着和滋养层浸润^[6]。胚胎着床中滋养层浸润是一个可控的炎症反应,在着床前需要在子宫内局部炎症扩张,在附着浸润后又要降低免疫水平避免免疫排斥。在围着床期大鼠子宫内组织胺浓度升高,增加了子宫血管的通透性,为着床做好准备^[7]。组织胺是胚胎着床所需的炎性介质。来源于胚胎的组织胺释放因子可诱导子宫肥大细胞释放组织胺,作用到囊胚的组织胺受体上而启动着床^[7],防止母体的免疫排斥^[8]。组织胺通过 H₁ 受体抑制滋养层细胞凋亡^[9-10],进而影响滋养层细胞分化^[11]和浸润。子宫内组织胺可来源于肥大细胞^[12]和子宫上皮细胞^[13];子宫上皮细胞内组织胺通过组氨酸脱羧酶转化生成^[13]。肥

大细胞可以存储已合成的组织胺,当细胞活化后释放。

孕前切除支配子宫的植物性神经导致的大鼠胚胎着床抑制或延迟,并且与孕 5 d 子宫中肥大细胞数目增加及组织胺的释放密切相关^[14]。但是在着床前、后肥大细胞和组织胺的动态变化规律还不清楚。本研究通过切除植物性神经,观察神经对胚胎着床影响、检测着床前后子宫中肥大细胞数量和组织胺的含量变化,从而揭示植物性神经对着床和子宫局部细胞免疫的调节作用。

1 材料与方法

1.1 试验动物

选择健康的性成熟 Wistar 雌性大鼠为试验动物(购自山东大学实验动物中心),180 日龄,采取自繁自养的模式建立试验所需的雌鼠 90 只,体重为 300~350 g,自由采食、饮水,在恒温条件下进行饲养。

1.2 试验设计

将 90 只雌性性成熟大鼠随机分为对照、假手术和手术处理($n=30$)3 组,组间初始体重差异不显著($P>0.05$)。假手术处理组大鼠在腹壁切下一块脂肪;手术组大鼠先进行手术切除支配子宫的植物性

神经(肠系膜后神经节后纤维和盆神经丛节前纤维),20 d 后,伤口愈合,开始试验。各组内再分为妊娠 4、5、6 d 3 组($n=10$)。

1.3 测定指标及方法

1.3.1 样本采集 待大鼠妊娠 4、5、6 d,将其麻醉致死,剖腹迅速取出卵巢、子宫,称重,观察排卵、着床情况,并采集子宫样品,加入台氏液,用于肥大细胞计数和组织胺含量分析。

1.3.2 肥大细胞计数和组织胺含量分析 子宫称重,置台氏液中剪碎,用胰酶(浓度: $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,加 $10 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 子宫重的胰酶)消化,放入 CO_2 培养箱($37 \text{ }^\circ\text{C}$, 5% 的 CO_2) 消化 1 h, 150 目细胞筛过滤, $2700 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min, 弃上清, 加入含 BSA 的台氏液 $3\sim 5 \text{ mL}$, $2700 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min, 弃上清, 留沉淀加入 2 mL 台氏液, 混匀后进行甲苯胺蓝染色, 肥大细胞计数。用台氏液稀释细胞液按 $(5\sim 10) \times 10^5 \cdot \text{mL}^{-1}$ 分装, 一部分 $3068 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 8 min, 取上清, 用于测肥大细胞自发释放组织胺的量。另一部分煮沸 10 min, 再离心, 取上清, 测子宫组织胺总含量。组织胺含量检测按照 rat histamine ELISA 检测试剂盒(CSB:E07862r, 购自 CASABIO

公司)说明书进行操作。

1.4 数据分析

用 SPSS 软件进行统计学分析相关数据, 试验结果用“平均值±标准误”表示。 $P<0.05$ 表示差异显著, $P<0.01$ 表示差异极显著。

2 结果

2.1 大鼠子宫着床点和卵巢排卵点数量

切除植物性神经后, 大鼠子宫内着床点明显减少, 而卵巢排卵点无明显变化。卵巢的排卵点数量统计结果(表 1)显示, 双侧排卵点基本维持在 14~16 个, 切除植物性神经后无显著变化($P>0.05$), 表明植物性神经对卵巢排卵无显著影响。

对照组大鼠在妊娠 4 d 时基本观察不到着床点, 因为大鼠胚胎着床开启是在妊娠第 5 天, 可以看到略微突起的着床点。对照组和假手术组子宫的着床点同一时期差异不显著($P>0.05$)。切除植物性神经对大鼠着床点的影响较为强烈, 手术组在妊娠 5、6 d 着床点很少或观察不到, 仅个别鼠有少数胚胎着床, 与对照组和假手术组比均差异极显著($P<0.01$)(表 1)。

表 1 切除植物性神经后大鼠子宫着床点和卵巢排卵点数

Table 1 Consequence of uterine autonomic nerve amputation on the number of implantation sites and ovulated sites

组别 Group	着床点 No. of implantation			排卵点 No. of ovulation		
	d4	d5	d6	d4	d5	d6
对照组 Control	0.00±0.00	12.00±1.73	12.0±1.83	14.00±2.00	14.50±0.58	15.25±1.71
手术组 Operation	0.00±0.00	0.80±1.40**	0.67±1.15**	15.67±1.53	14.00±1.73	14.00±1.83
假手术组 Sham operation	0.00±0.00	11.00±2.00	13.00±1.73	13.75±1.71	14.75±1.71	15.00±1.41

表内同一列数据进行差异显著性比较, * . $P<0.05$; ** . $P<0.01$

Difference significance is compared in the same column in the table, * . $P<0.05$; ** . $P<0.01$

2.2 大鼠子宫组织胺含量的检测

ELISA 检测子宫组织中组织胺含量, 结果表明: 对照组大鼠子宫自发释放组织胺含量表现为在妊娠 4、6 d 高, 5 d 最少的波动变化(表 2)。子宫可释放的组织胺总量在妊娠 4 d 最高, 到妊娠 5 d 明显降低($P<0.05$), 妊娠 6 d 略有升高(表 2)。这说明在着床前子宫自发释放组织胺量和可释放总量处于

较高水平, 为胚胎着床提供微环境。假手术组变化趋势同对照组基本一致。

切除支配子宫的植物性神经后, 虽然子宫自发释放组织胺量在妊娠 4~6 d 表现出与正常对照一致的波动变化(表 2), 但同期数值明显下降, 尤其是在妊娠 4、6 d 差异显著, 在妊娠 4 d 由 $(13.75 \pm 0.67) \text{ pg} \cdot \text{g}^{-1}$ 子宫重降至 $(8.12 \pm 1.51) \text{ pg} \cdot \text{g}^{-1}$ 子

宫重,在妊娠 6 d 由 $(16.56 \pm 1.19) \text{ pg} \cdot \text{g}^{-1}$ 子宫重降至 $(8.84 \pm 0.83) \text{ pg} \cdot \text{g}^{-1}$ 子宫重($P < 0.05$)。子宫可释放组织胺的总量在妊娠 4 d 极显著降低($P < 0.01$),由对照组的 $(43.04 \pm 2.99) \text{ pg} \cdot \text{g}^{-1}$ 子宫重降至 $(20.32 \pm 3.17) \text{ pg} \cdot \text{g}^{-1}$ 子宫重($P < 0.001$);在妊娠 5、6 d 数值与对照相近(表 2)。这说明植物性神经可影响着床前子宫内释放组织胺。

2.3 围着床期大鼠 MC 数量统计

子宫组织经酶消化细胞染色后获得肥大细胞数量统计结果见表 3。结果表明,对照组妊娠 4、6 d 大

鼠子宫肥大细胞数量较高,在妊娠 5 d 数量最少,为 $6.57 \times 10^6 \cdot \text{g}^{-1}$ 子宫重,与妊娠 4、6 d 相比差异显著($P < 0.05$)。切除支配子宫的植物性神经后,手术组的肥大细胞数量在妊娠 4~6 d 表现为不同于对照组,在妊娠 4 d 显著低于对照组($P < 0.05$),妊娠 5 d 肥大细胞数量显著高于对照组同期水平($P < 0.05$),到妊娠 6 d 还低于对照组同期数量(表 3)。切除神经后,手术组的子宫肥大细胞数在妊娠 4~6 d 的变化与子宫组织胺总含量变化呈现相同的变化趋势(表 2、3)。5~6 d 假手术组结果同对照组基本一致,差异不显著(表 3)。

表 2 围着床期子宫组织胺含量变化

Table 2 The changes in histamine content in uterus during peri-implantation

$\text{pg} \cdot \text{g}^{-1}$

组别 Group	组织胺自发释放量 The spontaneous release of histamine			组织胺总量 The total content of histamine		
	d4	d5	d6	d4	d5	d6
	对照组 Control	13.75 ± 0.67^{bc}	8.54 ± 0.89^c	16.56 ± 1.19^a	43.04 ± 2.99^a	23.67 ± 1.37^c
手术组 Operation	$8.12 \pm 1.51^*$	5.03 ± 0.34	$8.84 \pm 0.83^*$	$20.32 \pm 3.17^{**}$	23.01 ± 0.09	23.63 ± 3.58
假手术组 Sham operation	14.13 ± 0.68^a	8.23 ± 0.99^c	16.13 ± 0.87^a	36.28 ± 2.38^a	22.78 ± 0.87^c	20.70 ± 1.70^c

组间数据差异显著性比较用 * 表示, * . $P < 0.05$; * * . $P < 0.01$; 组内数据差异显著性比较用不同字母表示差异显著($P < 0.05$)。下同

Difference significance in data between groups is expressed in signal " * ", * . $P < 0.05$; * * . $P < 0.01$; Difference significance of data in group is expressed in different superscript letters($P < 0.05$). The same as below

表 3 围着床期大鼠子宫肥大细胞的数量

Table 3 The number of mast cell in rat uterus during peri-implantation

$(\times 10^6 \cdot \text{g}^{-1})$

组别 Group	d4	d5	d6
对照组 Control	14.90 ± 1.03^a	6.57 ± 0.87^c	15.34 ± 2.23^a
手术组 Operation	$9.35 \pm 0.83^*$	$10.71 \pm 0.69^*$	11.64 ± 1.30
假手术组 Sham operation	12.12 ± 1.09^b	7.94 ± 0.95^c	16.19 ± 0.76^a

3 讨论

3.1 植物性神经影响胚胎着床与子宫中肥大细胞的关系

本试验结果发现,在妊娠 4~6 d,子宫中肥大细胞数量呈现明显波动,而且切除植物性神经后,数量发生明显变化,同时胚胎着床出现延迟和减少,提示,在着床窗口期,肥大细胞数量的显著改变可能与

胚胎着床关系密切,且与支配子宫的植物性神经有关。这一结果与笔者前期工作结果^[14]是一致的。本试验结果显示,子宫中肥大细胞在妊娠 4 d 有一个高峰。肥大细胞作为免疫功能和免疫调节细胞^[15-16],可释放炎性介质,引起局部黏膜血管扩张,有利于炎性细胞的募集,肥大细胞还可以释放趋化因子^[17]、TNF- α ^[18]、IL^[19]等炎性介质募集血液中白细胞、免疫细胞到子宫内,维持子宫内膜局部着床

所需的免疫环境。到妊娠 5 d 子宫肥大细胞数量明显降下来,可以避免过度的免疫刺激,与其他免疫细胞一起参与胎母界面免疫耐受^[20]。而切除植物性神经后,肥大细胞在妊娠 4 d 明显低于正常,不足以刺激局部炎症反应,不利于胚囊附着和浸润,而妊娠 5 d 时,肥大细胞数量又明显高于正常,可能会引起免疫排斥,导致着床延迟或不能着床。

关于肥大细胞在胚胎着床中的作用,文献报道中存有争议,Salamonsen 等^[21]、Menzies 等^[22]报道认为肥大细胞在鼠类胚胎着床中不起作用。Salamonsen 等^[21]发现,在妊娠 7 d 大鼠子宫内着床点与非着床点之间肥大细胞数量没有变化,而且肥大细胞主要分布在子宫肌层;而小鼠研究结果证实,在孕 1~8 d 小鼠子宫内着床点附近蜕膜内没有肥大细胞,因而认为肥大细胞对着床不起作用^[13]。但是检测肥大细胞时间已过了大、小鼠胚胎着床窗口期(4~5 d),其结论有待进一步验证。Menzies 等^[22]发现,用肥大细胞缺陷小鼠(C57BL/6J-KitW-sh/W-sh,表现为 c-Kit 限制性基因表达)同源交配后产生的后代,与野生型后代在初生重和胎母界面指数无明显差别,由此也认为肥大细胞对着床影响不大。但同源杂交本身就有遗传稳定性的问题,Woidacki 等^[23]用同样的基因鼠(C57BL/6J-KitW-sh/W-sh)发现通过异源交配后胚囊着床明显减少,而移植野生型的小鼠肥大细胞后可正常着床。Treg 诱导出现小鼠胎母界面免疫耐受后肥大细胞相关基因(*Thp1*、*Mcpt1* 和 *Mcpt5*)表达出现上调,提示肥大细胞可能参与胎母界面免疫耐受^[20]。而且肥大细胞对着床期间组织重构,以及后来胎盘和胎儿生长都有重要作用^[24]。

3.2 植物性神经影响胚胎着床与组织胺释放的关系

切除支配子宫的植物性神经可以延迟或减少胚胎着床,并且明显改变了大鼠妊娠 4~6 d 子宫内组织胺水平,推测植物性神经影响胚胎着床可能是通过组织胺释放改变了子宫免疫水平和胚胎着床所需的微环境来实现的^[14]。因为正常情况下,妊娠 4 d 组织胺水平有一高峰,组织胺可使子宫内局部肿胀,利于胚泡浸润和侵入,维持着床所需微环境,这一结果与 Paria 等^[13]相关报道是一致的。而切除植物性神经后,组织胺水平在妊娠 4 d 明显低于正常,不足以刺激局部炎症反应,不利于胚囊附着和浸润,导致着床延迟或不能。

关于肥大细胞与组织胺的关系,组织胺是肥大细胞的一种主要组成的活性介质^[25],有报道证实小鼠子宫肥大细胞数量与组织胺浓度变化是平行的^[26],本试验结果显示,正常妊娠大鼠 4~6 d 子宫中自发释放组织胺含量与肥大细胞数量的变化趋势基本一致,这表明在妊娠 4~6 d,子宫局部胚胎着床微环境中组织胺水平与肥大细胞活化密切相关。肥大细胞组织学方面的证据也支持这一推论,在系膜三角区有大量肥大细胞可直接释放组织胺经血液循环到达子宫内,因为子宫的所有血管和神经支配都经过系膜进入子宫内部^[27]。切除植物性神经后,妊娠 4~6 d 大鼠子宫中组织胺可释放量与肥大细胞数量的变化趋势基本一致,尤其在妊娠 4 d,子宫组织胺总浓度与肥大细胞数量一样都显著低于正常水平。这一结果说明植物性神经可以调节子宫内组织胺的释放,在妊娠 4 d 大鼠子宫中肥大细胞是神经影响组织胺释放的主要来源,或者说神经可通过肥大细胞影响组织胺释放的。这和笔者前期的体外试验证明大鼠子宫肥大细胞组织胺的释放能够被神经肽 SP 调节的报道^[14]是相吻合的。在皮肤和肠道组织已发现神经-肥大细胞形态功能联系,植物性神经可调节肥大细胞功能^[28-29]。但是在子宫内还未见有类似的资料报道。已有的研究资料表明子宫中肥大细胞组织胺的释放受生殖激素影响^[26,30],那么本试验结果中神经对组织胺释放的影响是通过神经的直接作用,还是间接作用还有待于进一步研究验证。

4 结论

本研究结果表明,大鼠子宫中肥大细胞和组织胺含量在妊娠 4~6 d 呈现波动变化,这种变化对维持胚胎着床所需的免疫环境有重要作用。支配子宫的植物性神经可调节着床期子宫中肥大细胞数量和组织胺释放,改变子宫局部免疫水平和微环境,参与胚胎着床调控。

致谢:感谢山东省自然科学基金资助项目(ZR2010CM052),山东省教育厅高等学校科技计划资助项目(J111LC26)和山东省“双一流”奖补资金对本研究的经费支持。

参考文献(References):

- [1] KRISTEL-WHITTEMORE M, DILEEPAN K N, WOOD J G. Mast cell: a multi-functional master cell

- [J]. *Front Immunol*, 2016, 6:620-630.
- [2] MOON T C, BEFUS A D, KULKA M. Mast cell mediators; their differential release and the secretory pathways involved [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 569-586.
- [3] RUDOLPH M I, ROJAS I G, PENISSI A B. Uterine mast cells: a new hypothesis to understand how we are born[J]. *Biocell*, 2004, 28(1):1-11.
- [4] JEZIORSKA M, SALAMONSEN L A, WOOLLEY D E. Mast cell and eosinophil distribution and activation in human endometrium throughout the menstrual cycle[J]. *Biol Reprod*, 1995, 53(2):312-320.
- [5] DENG Z P, LIU Y W, ZHOU Z X. Quantitative studies of mast cells and histamine in the endometrium of cow and sheep [J]. *China Vet Sci*, 1994, 1: 50-55.
- [6] VAN MOURIK M S, MACKLON N S, HEIJNEN C J. Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment [J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 85(1):4-19.
- [7] ZHAO X M, MA W G, DAS S K, et al. Blastocyst H₂ receptor is the target for uterine histamine in implantation in the mouse [J]. *Development*, 2000, 127(12):2643-2651.
- [8] COCCHIARA R, DI TRAPANI G, AZZOLINA A, et al. Early embryonic histamine-releasing factor: a new model for human implantation [J]. *Hum Reprod*, 1986, 1(7):445-448.
- [9] PYZLAK M, SZEWCZYK G, SZUKIEWICZ D, et al. Histamine influence on apoptosis in trophoblast cell cultures [J]. *Inflamm Res*, 2010, 59 (Suppl 2): 213-215.
- [10] LIU Z T, KILBURN B A, LEACH R E, et al. Histamine enhances cytotrophoblast invasion by inducing intracellular calcium transients through the histamine type-1 receptor [J]. *Mol Reprod Dev*, 2004, 68(3): 345-353.
- [11] SZEWCZYK G, SZUKIEWICZ D, KLIMKIEWICZ J, et al. Influence of histamine on the process of human trophoblast differentiation [J]. *Inflamm Res*, 2005, 54 (Suppl 1):S78-S79.
- [12] LEBER A, ZENCLUSSEN M L, TELES A, et al. Pregnancy: tolerance and suppression of immune responses [M]//CUTURI M C, ANEGON I. *Suppression and Regulation of Immune Responses; Methods and Protocols*. Totowa, NJ: Humana Press, 2011; 397-417.
- [13] PARIA B C, DAS N, DAS S K, et al. Histidine decarboxylase gene in the mouse uterus is regulated by progesterone and correlates with uterine differentiation for blastocyst implantation [J]. *Endocrinology*, 1998, 139(9):3958-3966.
- [14] YUAN X J, HUANG L B, QIAO H L, et al. Uterine autonomic nerve innervation plays a crucial role in regulating rat uterine mast cell functions during embryo implantation [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2009, 90(3-4):94-97.
- [15] DA SILVA E Z M, JAMUR M C, OLIVER C. Mast cell function: a new vision of an old cell [J]. *J Histochem Cytochem*, 2014, 62(10):698-738.
- [16] CARDAMONE C, PARENTE R, DE FEO G, et al. Mast cells as effector cells of innate immunity and regulators of adaptive immunity [J]. *Immunol Lett*, 2016, 178:10-14.
- [17] FROSSI B, GRI G, TRIPODO C, et al. Exploring a regulatory role for mast cells: 'MCregs'? [J]. *Trends Immunol*, 2010, 31(3):97-102.
- [18] SUTO H, NAKAE S, KAKURAI M, et al. Mast cell-associated TNF promotes dendritic cell migration [J]. *J Immunol*, 2006, 176(7):4102-4112.
- [19] DRUBE S, KRAFT F, DUDECK J, et al. MK2/3 are pivotal for IL-33-induced and mast cell-dependent leukocyte recruitment and the resulting skin inflammation [J]. *J Immunol*, 2016, 197(9):3662-3668.
- [20] POPOVIC M, TELES A, STANCIC O, et al. Mast cell-associated genes Thp1, Mcpt1 and Mcpt5 are up-regulated after Treg-induced tolerance at the fetal-maternal interface: new role for mast cells in tolerance? [J]. *J Reprod Immunol*, 2007, 75(1):A16-A16.
- [21] SALAMONSEN L A, JEZIORSKA M, NEWLANDS G F, et al. Evidence against a significant role for mast cells in blastocyst implantation in the rat and mouse [J]. *Reprod Fertil Dev*, 1996, 8(8): 1157-1164.
- [22] MENZIES F M, HIGGINS C A, SHEPHERD M C, et al. Mast cells reside in myometrium and cervix, but are dispensable in mice for successful pregnancy and labor [J]. *Immunol Cell Biol*, 2012, 90(3): 321-329.
- [23] WOIDACKI K, POPOVIC M, METZ M, et al. Mast cells rescue implantation defects caused by c-kit deficiency [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4:e462-e472.
- [24] WOIDACKI K, JENSEN F, ZENCLUSSEN A C.

- Mast cells as novel mediators of reproductive processes[J]. *Front Immunol*, 2013, 4:29-35.
- [25] KABASHIMA K, NAKASHIMA C, NONOMURA Y, et al. Biomarkers for evaluation of mast cell and basophil activation[J]. *Immunol Rev*, 2018, 282(1): 114-120.
- [26] PADILLA L, REINICKE K, MONTESINO H, et al. Histamine content and mast cells distribution in mouse uterus; the effect of sexual hormones, gestation and labor[J]. *Cell Mol Biol*, 1990, 36(1):93-100.
- [27] 袁学军, 乔惠理. 支配子宫的植物性神经对子宫免疫的影响 I. 切断支配子宫的植物性神经对 SD 大鼠子宫肥大细胞的影响 [J]. *中国兽医学报*, 2000, 20(3): 290-292.
- YUAN X J, QIAO H L. Effect of cutting autonomic nerves controlling uterus on the rat mast cells in uterus [J]. *Chinese Journal of Veterinary Science*, 2000, 20(3):290-292. (in Chinese)
- [28] BUHNER S, BARKI N, GREITER W, et al. Calcium imaging of nerve-mast cell signaling in the human intestine[J]. *Front Physiol*, 2017, 8:971-982.
- [29] FORSYTHE P. The parasympathetic nervous system as a regulator of mast cell function[M]. HUGHES M R, MCNAGNY K M. *Mast Cells: Methods and Protocols*. New York, NY: Humana Press, 2015: 141-154.
- [30] ZHU T H, DING S J, LI T T, et al. Estrogen is an important mediator of mast cell activation in ovarian endometriomas [J]. *Reproduction*, 2018, 155(1): 73-83.

(编辑 程金华)