

子宫自然杀伤细胞在复发性流产中的作用研究进展

郭子彤, 方正, 陈书强, 王晓红

空军军医大学第二附属医院妇产科生殖医学中心, 陕西西安 710038

摘要:据世界卫生组织的定义,复发性流产是指与同一配偶连续发生2次及以上妊娠28周之前的妊娠丢失;40%~60%的复发性流产患者病因不明。在子宫内膜的增殖期,子宫自然杀伤(uterine natural killer, uNK)细胞占免疫细胞群总数的30%~40%,在分泌期高达70%,在维持母胎界面的免疫微环境方面发挥着关键作用。本文从诱导局部免疫耐受、促进子宫血管重构、调节滋养细胞分化与侵袭等方面介绍uNK细胞如何参与正常生理妊娠中母胎界面的免疫平衡的维持,并从配受体结合异常、干扰子宫动脉重塑、激素调节轴异常等方面介绍其功能异常在复发性流产中的作用途径,为进一步了解复发性流产发生机制、掌握预防手段和治疗方法、改善疾病预后提供参考。

关键词:子宫自然杀伤细胞;复发性流产;胚胎植入;免疫耐受;病理妊娠

中图分类号:R714.1; R714.2

文献标志码:A

文章编号:2095-5227(2025)03-0296-06

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.24120901

引用本文:郭子彤,方正,陈书强,等.子宫自然杀伤细胞在复发性流产中的作用研究进展[J].解放军医学院学报,2025,46(3):296-301.

Research advances in role of uterine natural killer cells in recurrent spontaneous abortion

GUO Zitong, FANG Zheng, CHEN Shuqiang, WANG Xiaohong

Obstetrics and Gynecology Reproductive Medicine Center, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China

Corresponding author: WANG Xiaohong. Email: wangxh-99919@163.com

Abstract: According to the definition of the World Health Organization (WHO), recurrent spontaneous abortion refers to two or more successive pregnancy losses with the same spouse before 28 weeks of pregnancy. The etiology remains unknown in 40% to 60% of patients with recurrent miscarriage. During the proliferative phase of the endometrium, uterine natural killer cells account for approximately 30%-40% of the total immune cell population, and up to 70% during the secretory phase, playing a critical role in maintaining the immune microenvironment at the maternal fetal interface. This review describes how uterine natural killer cells participate in maintaining the immune balance at the maternal fetal interface during normal physiological pregnancy, including inducing local immune tolerance, promoting uterine vascular remodeling, and regulating trophoblast differentiation and invasion, summarizes the functional pathways of uterine natural killer cells in recurrent miscarriage from aspects such as receptor binding abnormalities, interference with uterine artery remodeling, and hormone regulatory axis abnormalities. These findings provide critical insights into elucidating the pathogenesis of recurrent miscarriage, advancing preventive strategies and therapeutic interventions, and ultimately improving clinical outcomes.

Keywords: uterine natural killer cells; recurrent miscarriage; embryo implantation; immune tolerance; pathological pregnancy

Cited as: Guo ZT, Fang ZH, Chen SHQ, et al. Research advances in role of uterine natural killer cells in recurrent spontaneous abortion[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(3): 296-301.

据世界卫生组织的定义,复发性流产是指与同一配偶连续发生2次及以上妊娠28周之前的妊娠丢失,包括自然流产、生化妊娠和胚胎停育。妊娠妇女复发性流产的发生率为5%,40%~60%的复发性流产病因不明^[1]。复发性流产多数为早期

流产,由胚胎染色体异常、免疫因素、内分泌因素引起;少数为晚期流产,可由子宫解剖结构异常、免疫因素等引起。在正常妊娠过程中,胚胎作为特殊半同种“异体移植物”,母胎界面的免疫微环境以及母体和胎儿免疫耐受状态的维持对妊娠至足月是非常重要的^[2]。该平衡的维持主要依赖于子宫自然杀伤(uterine natural killer, uNK)细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞等,其中uNK细胞数量在子宫内膜增殖期占免疫

收稿日期:2024-12-09

基金项目:国家自然科学基金项目(82271734)

第一作者:郭子彤,在读博士。Email: Gzt001206@163.com

通信作者:王晓红,博士,主任医师,教授,博士生导师。Email: wangxh-99919@163.com

细胞群的30%~40%，在分泌期高达70%，被认为在妊娠过程中的滋养细胞侵袭、子宫螺旋动脉重塑和胎儿生长发育等方面发挥关键作用^[3]。目前，母胎界面uNK细胞的具体功能和作用机制未彻底阐明，本文介绍uNK细胞如何参与正常生理妊娠中母胎界面免疫平衡的维持，并介绍其在病理妊娠中增加复发性流产风险的作用机制，对进一步了解复发性流产发生机制、提供预防手段和治疗方法、改善疾病预后有一定的临床意义。

1 母胎界面免疫微环境中的uNK细胞

自然杀伤(natural killer cell, NK)细胞是先天免疫系统的效应淋巴细胞，参与控制微生物感染、消除应激和恶性细胞以及同种异体识别。关于NK细胞表型和功能的研究数据大部分来自脾或血液中循环的NK细胞，称为外周血NK(peripheral blood NK, pNK)细胞。此外，皮肤、肝和子宫等组织中还有组织驻留NK细胞。uNK细胞与pNK细胞在功能和表型上有显著差异，uNK主要为CD56brightCD16⁻，表现为低细胞毒性和高细胞因子分泌性；pNK主要为CD56dimCD16⁺，有较强的细胞毒性和低分泌性。在子宫内膜中，蜕膜化基质细胞可以调节uNK细胞分化为不同的功能和表型。一项使用流式细胞术的研究显示，uNK细胞产生1型、2型、3型和调节性细胞因子，根据其释放的细胞因子不同，将其分为NK1、NK2、NK3和NKr1^[4]。越来越多的证据表明，uNK细胞在调节子宫内膜基质细胞生物学、促进局部免疫耐受、促进子宫螺旋动脉重塑、胚胎着床等方面发挥重要作用，若其功能异常，会导致不孕、流产等异常妊娠结局。

2 uNK细胞在正常生理妊娠中的作用

在着床期，最突出的特征是大量uNK细胞在母胎界面积聚，提示uNK细胞在维持正常妊娠中起着重要作用。现有研究证实，在胚胎着床完成后，uNK细胞通过参与诱导局部免疫耐受、促进子宫血管重构、调节滋养细胞侵袭、参与子宫内膜蜕膜化、促进胚胎生长发育等方式继续维持妊娠。

在整个妊娠期，胎儿作为可以表达父亲抗原的特殊半同种异体移植体，易被母体免疫系统识别为非自身成分而被排斥，因此一个适当的免疫平衡对于维持妊娠至关重要。uNK细胞表达受体

KIRs和白细胞免疫球蛋白样受体，它们与绒毛外滋养细胞(extravillous trophoblasts, EVT)中的人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)配体进行受-配体结合，控制uNK细胞毒性和促炎反应。研究发现，uNK细胞通过分泌血管内皮生长因子-C(vascular endothelial growth factor, VEGF-C)保护EVT免受pNK的细胞毒性杀伤^[5]；uNK细胞通过分泌干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)诱导Treg细胞分化；CXCR4⁺uNK细胞通过产生IL-4，诱导Th2细胞的分化^[6]；CD56brightCD27⁺uNK细胞分泌IFN- γ 抑制炎症Th17细胞^[7]。Zhao等^[8]研究显示，蜕膜基质细胞可以产生胶原蛋白调节uNK细胞功能。另有文献认为，M2型巨噬细胞的IL-15生成减少会降低uNK细胞毒活性，从而诱导胚胎发育所需的免疫微环境形成^[9]。

在子宫螺旋动脉重塑过程中，最关键的步骤是EVT侵入并取代内皮细胞(endothelial cell, EC)和血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)的过程，uNK细胞通过分泌血管生成素1(angiotensin-1, Ang-1)、Ang-2、VEGF-C和多种金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)等重要因子作用于EC和VSMC的去分化、细胞外基质的降解、EVT的侵入这些关键步骤，促进子宫螺旋动脉重构^[10-11]。

滋养细胞侵袭不足或过度侵袭都会造成异常妊娠结局的发生，uNK在维持这一平衡过程中有十分重要的作用。研究表明，uNK细胞通过表达HLA-C、HLA-E、HLA-G抗原与EVT配体结合^[12]，尤其体现在通过激活KIR/C2+HLA-C配体组合来促进EVT的分化^[13]，分泌IL-8、IL-10、TGF- β 等细胞因子调节MMP-2和MMP-9的表达水平^[14]，调节滋养层浸润，影响蜕膜内蛋白酶水平，进而参与调节EVT细胞平衡与适度的浸润，以抑制过度的EVT侵入，避免危及胎儿和母亲。

在胚胎植入后，uNK细胞的数量急剧增加。Lu等^[15]研究显示，在激素刺激下，uNK细胞分泌的IL-25与子宫内膜基质细胞分泌的IL-25协同作用，促进内膜基质细胞增殖和子宫内膜基质细胞的蜕膜化，为胚胎的成功植入做准备。活化的uNK细胞会被衰老蜕膜细胞分泌的SASP因子吸引，并分泌穿孔素和颗粒酶迅速消除衰老的蜕膜细胞，调节胚胎着床后子宫内膜的年轻化和重塑，维持子宫内膜的稳态^[16-17]。这表明uNK细胞在防止妊娠早期子宫内膜过度衰老破坏中起关键作用，

有助于健康胚胎的选择。

uNK细胞可以直接产生与胚胎相关的生长促进因子(如多营养因子、骨生成诱导因子和骨桥蛋白),促进后代骨骼发育,通过KIR/HLA-C的配受体结合间接调控胚胎生长环境,促进胎儿的生长发育^[18-19]。在该方面的研究进一步证明uNK细胞具有胚胎生物感知与选择功能,为胚胎生长受限与早期胚胎停止生长提供了新的治疗角度。

3 uNK细胞在复发性流产中的作用

uNK细胞失衡可导致多种不良妊娠结局,如复发性流产、先兆子痫、宫内生长受限、早产和感染等,下面将重点讲述uNK在复发性流产中的作用机制。

3.1 uNK与EVT配受体的异常结合

uNK细胞提供KIRs,这些受体与EVT表达的HLA-C配体接触,发生特异性KIR/HLA-C结合。KIRs具有多态性(KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL3, KIR2DS1),HLA-C可分为HLA-C1和HLA-C2两种类型。HLA-C1分子与抑制性配体KIR2DL2和KIR2DL3结合,HLA-C2分子与抑制性配体KIR2DL1和激活性配体KIR2DS1结合配对。正常的妊娠过程依赖于KIR/HLA-C多态性组合的激活与抑制作用的平衡。

研究表明,复发性流产患者中激活性KIRs的频率显著增加^[20]。在早期妊娠中,uNK细胞的KIR2DS1受体从HLA-C2中获得激活信号,促进粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的分泌,从而增强滋养细胞的迁移和侵袭能力,在生理妊娠中调节胎盘发育^[21]。若KIR2DS1/HLA-C2异常结合,则会导致激活不足,引起复发性流产。KIR2DS2和KIR2DS3过高表达均能够获得激活信号,这是复发性流产的危险元素。一项临床试验分析复发性流产患者与正常妊娠女性的KIR基因型,发现复发性流产患者相比正常对照组有更多的激活性配体KIR,其生理原因可能归因于激活性KIR受体的广泛性,使uNK细胞识别到更多来自胎儿细胞的激活性配体,导致细胞毒性和凋亡信号的诱导增加,抑制了母胎界面对胎儿的免疫耐受功能,最终导致复发性流产的发生^[22]。

另有研究表明,复发性流产患者可能缺乏适当的抑制性KIR基因(如KIR2DL1和KIR2DL2),这些基因与滋养细胞的HLA-C结合,并传递抑制uNK细胞活性的信号^[23]。某项前瞻性队列研究证

明,与健康女性比较,复发性流产患者具有更高的KIR2DL2/HLA-C2异常组合,造成抑制性KIR配体KIR2DL1的减少,导致母体uNK细胞对滋养细胞的抑制不足,从而导致复发性流产的发病^[24]。Shreeve等^[25]发现,复发性妊娠流产患者外周血和蜕膜中所有NK细胞亚群中抑制性KIR和激活性KIR均异常升高。由此更加证实,过度或不足的配受体结合都会导致不良妊娠结局的发生。

除了KIR与HLA-C配受体结合异常之外,KIR与HLA-G的异常配受体结合也会造成复发性流产的发生。Guo等^[26]提供的证据表明,复发性流产患者的uNK细胞中KIR2DL4表达降低,滋养细胞中HLA-G表达降低,导致uNK细胞的促侵袭和促血管生成功能受损,影响螺旋动脉血管重塑的过程,诱发胎盘血管灌注不良、血管病变和胎盘解剖紊乱,从而导致胎盘胎母界面灌注减少和压力增加^[27]。

综上所述,uNK细胞与EVT配受体的异常结合会使母体细胞对滋养层细胞的激活与抑制作用失衡,使子宫内膜容受性时间病理性延长,从而造成异常或延迟的胚胎植入,导致复发性流产的发生。

3.2 uNK细胞穿孔素颗粒溶素的过度分泌

在静止状态下,由于uNK细胞自身结构的特殊性,不能使微管组织中心或穿孔素向靶细胞极化到突触,故其细胞毒性较低^[28]。正常妊娠早期,CD56brightCD16⁻ uNK细胞通过下调穿孔素、颗粒溶素的表达来限制其自身细胞毒性。大多数uNK细胞表达T细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域(T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3, Tim-3),多数蜕膜基质细胞和滋养层细胞表达Tim-3配体凝集素9(galectin-9, Gal-9),Gal-9/Tim-3信号通路可能参与了脱颗粒的阻碍,通过减少CD107a介导的脱粒来降低uNK细胞对滋养细胞的细胞毒性^[29]。此外,有临床研究发现RPL患者的Tim-3⁺ uNK细胞比例显著低于非复发性自然流产患者^[30]。因此, Tim3/Gal-9的异常识别与结合会影响uNK的脱颗粒过程,不利于免疫耐受的维持。还有临床研究证实,与年龄匹配的健康对照比较,发生复发性流产患者的uNK细胞CD49a水平较低,穿孔素、颗粒溶素的表达较高^[23]。

综上所述,uNK细胞穿孔素颗粒溶素的过度分泌会造成母胎界面的免疫环境破坏,产生不良的妊娠结局。

3.3 相关细胞因子的异常表达

在胚胎着床前,正常子宫内膜中uNK细胞分泌促炎性细胞因子,如TNF- α 、IL-6、IL-8,诱导局部炎症环境,促进胚胎成功着床。然而,当它们的水平升高时,会导致胚胎植入失败、胎盘功能障碍和流产。TNF- α 不仅能放大炎症反应,干扰子宫内膜的血供,对胚胎着床和生长产生不利影响,还能诱导胚胎和子宫内膜细胞过度凋亡,导致胚胎着床失败或早期流产。着床后,局部子宫内膜迅速从促炎环境转变为抗炎环境,尤其是IL-10、TGF- β 的分泌在母体免疫调节中起着关键作用,可以增强母体免疫耐受性,从而为胚胎提供安全的生长环境。分泌IL-25的uNK细胞积聚,诱导胚胎干细胞脱细胞化和血管重构,从而促进妊娠顺利进行^[31]。这些发现表明uNK细胞是分泌促炎和抗炎细胞因子的重要来源,扮演着细胞间广泛通信的重要角色。Tan等^[32]的研究证明高水平的IGF-2导致uNK细胞分化,这些具有高杀伤活性的uNK细胞在母胎界面攻击正常细胞,导致妊娠维持失败。在正常妊娠和自然流产小鼠模型以及NK细胞缺失小鼠模型中得到进一步证实,表达CXCR4趋化因子受体4的细胞(CXCR4⁺ uNK细胞)分泌较高水平的抗炎细胞因子(如IL-4和IL-10),较低水平的促炎细胞因子(如INF- γ 和TNF- α)以及穿孔素^[33]。某临床研究显示,CXCR4⁺ uNK细胞在妊娠早期通过分泌IL-4介导Th2的显性分化,促进Th2有利于抑制母体免疫反应以及耐受异体胎儿^[34]。在复发性流产患者中,CXCR4⁺ uNK细胞的百分比下降,引起IL-4表达下降以及介导的Th2分化受到抑制。因此,CXCR4⁺ uNK亚群的标志性细胞因子异常表达是引起复发性流产关键机制之一。

3.4 激素 - NK 细胞调节轴的信号异常

在女性整个生理周期的不同阶段都离不开激素的调控与平衡,在此主要总结雌激素和孕激素对于uNK细胞在复发性流产中作用的相关研究。在历年所发表的研究文章中,均有证据表明雌激素可以通过直接和间接作用对uNK的募集、增殖、分化和功能发挥调节作用,但其所产生的影响也有所争议。在uNK细胞募集方面,已有研究证明雌激素可以通过上调CD56bright uNK细胞 α -整合素的表达来增强归巢^[35]。相反, Ma等^[36]发现雌激素刺激可显著降低妊娠小鼠体内uNK细胞的密度和成熟度,提示雌激素信号上调对uNK细胞的积累和成熟有抑制作用。关于uNK的功能, Jaillon

等^[37]报道雌激素可逆转绝经后促炎细胞因子的产生和NK细胞活性增加。另有研究表明,雌激素也会增加uNK细胞中CCL2的分泌,从而促进子宫内膜血管的构建^[38]。Yang等^[4]总结了雌激素对uNK细胞的间接作用是通过影响子宫内膜周围细胞中的趋化因子和细胞因子实现的,主要是上调CXCL10和CXCL11,下调CXCL12、CXCL14、CX3CL1、IL-15和TGF- β 等,从而调节uNK细胞的募集、增殖和分化。以上不同结果的研究揭示了雌激素对uNK细胞的影响可能因细胞类型、给药方法和雌激素暴露时间的不同而不同,这需要充分的研究进一步理解并解释这些复杂的相互作用。另外,有研究发现孕激素可通过糖皮质激素受体抑制uNK细胞产生IFN-g,并在妊娠早期诱导免疫耐受^[39]。虽然uNK细胞中不存在孕酮受体,但Gordon^[40]进行了小鼠模型实验并指出,孕酮可以间接刺激子宫内膜基质细胞分泌IL-15,促进uNK细胞的增殖和分化。

综上所述,在复发性流产中,激素 - NK细胞调节轴介导的信号异常可能导致子宫内膜容受性下降、子宫内膜血管的重建失败、炎症环境的异常改变,从而影响胚胎着床,导致复发性流产。

4 uNK细胞在复发性流产治疗中的新进展

复发性流产的病因筛查及发病机制是临床分类、分型以及指导临床治疗的关键,本部分将重点介绍目前关于干预uNK细胞从而改善妊娠率和活产率的治疗方法。临床上对复发性流产患者缺乏统一有效的治疗方法,目前的免疫疗法包括类固醇、G-CSF、肝素、阿司匹林、静脉注射免疫球蛋白G、TNF- α 抑制剂、脂质内注射和孕酮等,旨在减少uNK细胞可能的促炎状态,同时降低其细胞毒性^[41]。

由于糖皮质激素受体在uNK细胞中的表达,有学者提出可以使用皮质类固醇(如泼尼松)治疗来调节免疫反应,并通过单盲随机对照试验证明治疗组的活产率显著高于安慰剂组^[42];近年来已证实G-CSF治疗不仅可以修复受损子宫内膜、促进血管生成,还可以调节母胎界面的免疫平衡;在一项随机对照试验中,TNF- α 抑制剂用于妊娠期间uNK细胞活性升高的复发性流产妇女,最终结果显示实验组(注射TNF- α)的活产率高于安慰剂组,证明TNF- α 抑制剂是治疗免疫性复发性流产的一种很有前景的策略^[43];一项前瞻性随机对照试验

显示脂肪乳剂中的有效成分可降低Th1细胞因子和uNK细胞的活性,并促进滋养层细胞的侵袭性,创造更耐受的免疫环境,从而促进胚胎的存活和发育^[44]。此外,脂肪乳剂还可以通过减少炎症细胞因子的释放来减少炎症反应,进一步支持妊娠的维持^[45];对复发性流产患者,可以使用口服、经阴道或注射补充孕酮来支持子宫内膜的稳定性和胚胎的正常发育。孕酮治疗的目的是提供足够的激素支持,维持正常的激素-NK细胞调节轴,为胚胎植入准备良好的子宫内膜环境^[46]。目前免疫疗法已被提出用于复发性流产的治疗,2023年一篇评估免疫疗法治疗复发性流产有效性的Meta分析显示,根据总体偏倚风险,静脉注射免疫球蛋白、淋巴细胞免疫疗法、脂质乳剂和皮质类固醇治疗复发性流产的效果有所提高^[47]。

需要强调的是,任何免疫治疗方法的安全性和有效性都有一定的争议,如免疫调节剂有时仅以“NK细胞增加”为标准使用,而没有考虑到患者的KIR-HLA相容性;如在探究皮质类固醇的作用时,使用肝素联合阿司匹林干预会使泼尼松对预后影响的评估复杂化等。如何安全高效地预防与治疗复发性流产仍是我们需要进一步探讨和研究的内容。

5 结语

母胎界面的免疫学是极其复杂的,因为参与的成分种类繁多,且胎儿与母体细胞之间的相互作用也多种多样。本文强调了uNK细胞在病理妊娠中增加复发性流产风险的作用机制,虽然有充分的证据表明uNK细胞在复发性流产的母胎免疫耐受失衡中起重要作用,但导致这种失衡的具体原因和机制尚不明确,且目前对uNK细胞亚群的功能研究仍有很大的空白。深入研究uNK细胞在复发性流产中的作用机制是十分必要的,这可以丰富免疫耐受理论,并为寻找和建立新的免疫检查点和复发性流产患者的治疗策略提供重要见解。未来的研究应该更多关注uNK细胞亚群,并尽量在采样时间、实验方法和检测技术上做到均匀,以减少实验结果的差异。随着实验技术的发展和相关分子机制的研究,将进一步阐明uNK细胞在母胎界面微环境中的生理功能,这有助于更好地研究uNK细胞在复发性流产中的作用机制,将理论真正应用于指导临床病理妊娠的预防和治疗工作。

作者贡献 郭子彤:论文撰写;方正、陈书强:审读和修订;王晓红:监督指导。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- 1 Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, et al. Recurrent pregnancy loss [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6 (1): 98.
- 2 Barbaro G, Inversetti A, Cristodoro M, et al. HLA-G and recurrent pregnancy loss [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (3): 2557.
- 3 Béquet YLBN, Lashley EELO, Goddijn M, et al. The role of uterine natural killer cells in recurrent pregnancy loss and possible treatment options [J]. *Fertil Steril*, 2023, 120 (5): 945-947.
- 4 Yang SL, Wang HY, Li DJ, et al. An estrogen-NK cells regulatory axis in endometriosis, related infertility, and miscarriage [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (6): 3362.
- 5 Cuadrado-Torroglosa I, Garcia-Velasco JA, Alecsandru D. Maternal-fetal compatibility in recurrent pregnancy loss [J]. *J Clin Med*, 2024, 13 (8): 2379.
- 6 Bos M, Colucci F. A new look at immunogenetics of pregnancy: maternal major histocompatibility complex class I educates uterine natural killer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (16): 8869.
- 7 Wei XW, Zhang YC, Wu F, et al. The role of extravillous trophoblasts and uterine NK cells in vascular remodeling during pregnancy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 951482.
- 8 Zhao YT, Liang Y, Cai LY, et al. Comprehensive proteomic analysis reveals distinct features and a diagnostic biomarker panel for early pregnancy loss in histological subtypes [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2024, 23 (11): 100848.
- 9 Leroux LP, Chaparro V, Plouffe A, et al. Toxoplasma gondii infection induces the expression of the chemokine CXCL16 in macrophages to promote chemoattraction of CXCR6+ cells [J]. *Infect Immun*, 2024, 92 (11): e0030924.
- 10 Joo JS, Lee D, Hong JY. Multi-layered mechanisms of immunological tolerance at the maternal-fetal interface [J]. *Immune Netw*, 2024, 24 (4): e30.
- 11 Wang CY, Zhao XD, Zhang HB, et al. Comprehensive analysis of immune-related genes associated with the microenvironment of patients with unexplained infertility [J]. *Ann Transl Med*, 2023, 11 (2): 84.
- 12 Qin H. Detection and assessment of immune and stromal related risk genes to predict preeclampsia: a bioinformatics analysis with dataset [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103 (26): e38638.
- 13 Chen SM, Zhu HT, Jounaidi Y. Comprehensive snapshots of natural killer cells functions, signaling, molecular mechanisms and clinical utilization [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9 (1): 302.
- 14 Li QH, Zhao QY, Yang WJ, et al. Beyond immune balance: the pivotal role of decidual regulatory T cells in unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 2697-2710.
- 15 Lu H, Yang HL, Zhou WJ, et al. Rapamycin prevents spontaneous abortion by triggering decidual stromal cell autophagy-mediated NK cell residence [J]. *Autophagy*, 2021, 17 (9): 2511-2527.
- 16 Tao Y, Li YH, Zhang D, et al. Decidual CXCR4+ CD56bright NK cells as a novel NK subset in maternal-foetal immune tolerance to alleviate early pregnancy failure [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11 (10): e540.
- 17 Horvat Mercnik M, Schliefssteiner C, Sanchez-Duffhues G, et

- al. TGF β signalling: a nexus between inflammation, placental health and preeclampsia throughout pregnancy [J]. *Hum Reprod Update*, 2024, 30 (4): 442-471.
- 18 Nobrega GM, Jones BR, Mysorekar IU, et al. Preeclampsia in the context of COVID-19: mechanisms, pathophysiology, and clinical outcomes [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2024, 92 (2): e13915.
- 19 Deryabin PI, Borodkina AV. The role of the endometrium in implantation: a modern view [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (17): 9746.
- 20 Nörenberg J, Vida P, Bösmeier I, et al. Decidual $\gamma\delta$ T cells of early human pregnancy produce angiogenic and immunomodulatory proteins while also possessing cytotoxic potential [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1382424.
- 21 Du XH, Zhu HP, Jiao DF, et al. Human-induced CD49a+ NK cells promote fetal growth [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 821542.
- 22 Santiago-Lamelas L, Castro-Santos P, Carracedo Á, et al. Unveiling the significance of HLA and KIR diversity in underrepresented populations [J]. *Biomedicines*, 2024, 12 (6): 1333.
- 23 Yang XH, Meng T. Killer-cell immunoglobulin-like receptor/human leukocyte antigen-C combination and 'great obstetrical syndromes' (Review) [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22 (4): 1178.
- 24 Chen SA, Zhang JH, Chen J, et al. Compromised C3b-VSIG4 axis between decidual NK cells and macrophages contributes to recurrent spontaneous abortion [J]. *J Transl Med*, 2024, 22 (1): 1017.
- 25 Shreeve N, Depierreux D, Hawkes D, et al. The CD94/NKG2A inhibitory receptor educates uterine NK cells to optimize pregnancy outcomes in humans and mice [J]. *Immunity*, 2021, 54 (6): 1231-1244.
- 26 Guo C, Cai PF, Jin LY, et al. Single-cell profiling of the human decidual immune microenvironment in patients with recurrent pregnancy loss [J]. *Cell Discov*, 2021, 7 (1): 1.
- 27 Wang FY, Qualls AE, Marques-Fernandez L, et al. Biology and pathology of the uterine microenvironment and its natural killer cells [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18 (9): 2101-2113.
- 28 Khorami-Sarvestani S, Vanaki N, Shojaeian S, et al. Placenta: an old organ with new functions [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1385762.
- 29 He YX, Mao YL, Chen YM, et al. Effects of embryo microbial contamination on ART and neonatal outcomes [J]. *Infect Drug Resist*, 2024, 17: 4137-4148.
- 30 Kong CS, Ordoñez AA, Turner S, et al. Embryo biosensing by uterine natural killer cells determines endometrial fate decisions at implantation [J]. *FASEB J*, 2021, 35 (4): e21336.
- 31 Yang XH, Yang E, Wang WJ, et al. Decreased HLA-C1 alleles in couples of KIR2DL2 positive women with recurrent pregnancy loss [J]. *J Reprod Immunol*, 2020, 142: 103186.
- 32 Tan HX, Yang SL, Li MQ, et al. Autophagy suppression of trophoblast cells induces pregnancy loss by activating decidual NK cytotoxicity and inhibiting trophoblast invasion [J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18 (1): 73.
- 33 Von Woon E, Greer O, Shah N, et al. Number and function of uterine natural killer cells in recurrent miscarriage and implantation failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2022, 28 (4): 548-582.
- 34 Guo WW, Fang L, Li B, et al. Decreased human leukocyte antigen-G expression by miR-133a contributes to impairment of proinvasion and proangiogenesis functions of decidual NK cells [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 741.
- 35 Gyselaers W. Origins of abnormal placentation: why maternal veins must not be forgotten [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2023, 228 (6): 613-621.
- 36 Ma R, Jin N, Lei H, et al. Ovarian stimulation in mice resulted in abnormal placentation through its effects on proliferation and cytokine production of uterine NK cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (6): 5907.
- 37 Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual dimorphism in innate immunity [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019, 56 (3): 308-321.
- 38 Oravec O, Romero R, Tóth E, et al. Placental galectins regulate innate and adaptive immune responses in pregnancy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1088024.
- 39 Zhang XH, Wei HM. Role of decidual natural killer cells in human pregnancy and related pregnancy complications [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 728291.
- 40 Gordon SM. Interleukin-15 in outcomes of pregnancy [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (20): 11094.
- 41 Tao Y, Li YH, Zhang D, et al. Decidual CXCR4+ CD56bright NK cells as a novel NK subset in maternal-foetal immune tolerance to alleviate early pregnancy failure [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11 (10): e540.
- 42 Li HR, Cheng LH, Su SY, et al. Pyruvate dehydrogenase kinase 1 regulates the function of human decidual natural killer cells [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2023, 90 (4): e13765.
- 43 Mousavi A. CXCL12/CXCR4 signal transduction in diseases and its molecular approaches in targeted-therapy [J]. *Immunol Lett*, 2020, 217: 91-115.
- 44 Parisi F, Fenizia C, Introini A, et al. The pathophysiological role of estrogens in the initial stages of pregnancy: molecular mechanisms and clinical implications for pregnancy outcome from the periconceptional period to end of the first trimester [J]. *Hum Reprod Update*, 2023, 29 (6): 699-720.
- 45 Chakraborty S, Pramanik J, Mahata B. Revisiting steroidogenesis and its role in immune regulation with the advanced tools and technologies [J]. *Genes Immun*, 2021, 22 (3): 125-140.
- 46 Shi JW, Lai ZZ, Zhou WJ, et al. TNFSF14+ natural killer cells prevent spontaneous abortion by restricting leucine-mediated decidual stromal cell senescence [J]. *EMBO J*, 2024, 43 (21): 5018-5036.
- 47 Cavalcante MB, Alcântara da Silva PH, Sampaio OGM, et al. The use of immunotherapies for recurrent miscarriage: an overview of systematic reviews and meta-analysis [J]. *J Reprod Immunol*, 2023, 158: 103986.

(责任编辑:孟晓彤)