

综述

蜕膜NK细胞教育在复发性流产中的研究进展

李雅菁, 熊俞婧, 董杰, 王晓红*

空军军医大学唐都医院妇产科生殖医学中心, 陕西西安 710038

[中图分类号] R714.21 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0033.2025.0807

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 李雅菁, 熊俞婧, 董杰, 等. 蜕膜NK细胞教育在复发性流产中的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(10): 1332-1337.

[收稿日期] 2024-01-12 [录用日期] 2025-03-25 [上线日期] 2025-08-07

[摘要] 蜕膜自然杀伤(dNK)细胞是子宫蜕膜中的主要免疫细胞。dNK细胞发育过程中的功能获得, 依赖于NK细胞教育, 即dNK细胞所表达的具有高度多态性的杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)及CD94/NKG2s, 与绒毛外滋养层细胞(EVT)所表达的主要组织相容性复合体(MHC)-I类分子结合, 这一过程调控了NK细胞的效应功能强弱。dNK细胞通过调控母胎界面免疫耐受来参与妊娠建立与维持, dNK细胞教育缺陷介导的dNK功能异常则是复发性流产(RPL)等不良妊娠结局的潜在病理机制。本文从dNK细胞概述、dNK细胞教育及主要相关分子、教育不良dNK细胞介导RPL的病理机制等方面进行综述, 以期预测和改善dNK细胞相关的RPL患者妊娠结局提供参考。

[关键词] 蜕膜NK细胞; 复发性流产; 母胎界面; 主要组织相容性复合体; 人类白细胞抗原; 杀伤细胞免疫球蛋白样受体; CD94/NKG2

Research progress on decidual natural killer cell education in recurrent pregnancy loss

Li Ya-Jing, Xiong Yu-Jing, Dong Jie, Wang Xiao-Hong*

Department of Obstetrics and Gynecology, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China

[Abstract] Decidual natural killer (dNK) cells are the most abundant immune cells in the decidua. The functional acquisition during dNK cell development depends on NK cell education, a process in which the highly polymorphic killer cell immunoglobulin-like receptors (KIRs) and CD94/NKG2s expressed on dNK cells bind to major histocompatibility complex (MHC) class I molecules expressed by extravillous trophoblast (EVT) cells. This interaction regulates the effector functions of NK cells. dNK cells participate in the establishment and maintenance of pregnancy by modulating immune tolerance at the maternal-fetal interface. Defects in dNK cell education leading to dNK dysfunction are potential pathological mechanisms underlying adverse pregnancy outcomes such as recurrent pregnancy loss (RPL). This review summarizes the characteristics of dNK cells, dNK cell education and its key associated molecules, and the pathological mechanisms by which poorly educated dNK cells contribute to RPL, aiming to offer insights for predicting and improving pregnancy outcomes in RPL patients associated with dNK cell abnormalities.

[Key words] decidual natural killer cell; recurrent pregnancy loss; maternal-fetal interface; major histocompatibility complex; human leukocyte antigen; killer cell immunoglobulin-like receptor; CD94/NKG2

2022年复发性流产诊治专家共识将复发性流产(recurrent pregnancy loss, RPL)定义为与同一配偶连续发生2次及以上在妊娠28周前的妊娠丢失, 包括生化妊娠^[1]; 2018年欧洲人类生殖与胚胎学学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)指南则将RPL定义为连续2次及以上24周前的妊娠丢失^[2]。RPL在育龄期妇女中的发病率为2%~3%^[2], 其中50%以上为原因不明性

复发性流产(unexplained recurrent pregnancy loss, URPL)^[3], 主要与母胎界面免疫异常相关。通常, 妊娠被认为是一种同种异体移植过程; 对母体而言, 胚胎被视为一种半同种异体移植植物, 母体通过对胚胎及其附属物形成免疫耐受来维持正常妊娠。而在同种免疫型复发性流产的病理条件下, 母体未能对胚胎形成良好的免疫耐受, 免疫系统异常激活并攻击胚胎从而造成胚胎丢失。蜕膜自然杀伤(decidual

[作者简介] 李雅菁, 博士研究生, 主要从事生殖医学方面的研究

[通信作者] 王晓红, E-mail: wangxh919@fmmu.edu.cn

natural killer, dNK)细胞是母胎界面中的主要淋巴细胞亚群(70%)^[4],通过合成和分泌多种细胞因子发挥免疫调节功能,其功能获得和对不同环境的适应性主要依赖于NK细胞教育(NK cell education)。NK细胞受体基因随机表达形成多样性的受体库,dNK细胞与绒毛外滋养层细胞(extravillous trophoblast cell, EVT)间受体-配体组合的高度多态性和差异亲和力,共同实现了NK细胞功能的可塑性和异质性。教育缺陷而致功能异常的dNK细胞可使母胎界面发生免疫紊乱,并可通过调控EVT侵袭和螺旋动脉重塑等一系列妊娠早期关键事件影响胎盘功能和胎儿发育,导致RPL等不良妊娠结局。本文从dNK细胞概述、NK细胞教育、dNK细胞教育主要相关分子、dNK细胞教育缺陷介导流产4个方面,阐述子宫内膜免疫微环境中的dNK细胞教育机制、dNK细胞教育与RPL的关联,以期对RPL的个性化预后预测及靶向干预提供思路。

1 dNK细胞概述

dNK细胞是子宫蜕膜中的主要免疫细胞,占母胎界面中淋巴细胞的70%,在胚胎着床前后均发挥重要作用。dNK细胞内部存在异质性,依据人类dNK细胞单细胞测序结果可将dNK定义为dNKp、dNK1、dNK2、dNK3及dNK4共5个亚群^[5]。不同妊娠阶段间dNK细胞亦存在异质性,提示dNK细胞的来源可能是动态变化的^[6]。在妊娠早期dNK细胞集中分布于子宫蜕膜中的EVT和螺旋动脉周围^[7],dNK细胞数量在孕早期增多,晚期减少^[8-10]。dNK细胞的时空分布提示其在建立和维持早期妊娠中发挥着关键作用。

dNK细胞主要表达3类受体参与免疫调节,这3类受体是杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin-like receptor, KIR)、CD94/NKG2s和白细胞免疫球蛋白样受体(LIR)/免疫球蛋白样转录子(ILT)。同时,dNK细胞可分泌多种细胞因子、趋化因子和促血管生成因子参与胎盘的形,如分泌 γ 干扰素(IFN- γ)、转化生长因子 β (TGF- β)、白细胞介素-8(IL-8)、 γ 干扰素诱导蛋白10(IP-10)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、基质金属蛋白酶(MMP)、血管内皮生长因子(VEGF)、血管生成素1/2(Ang1/2)等因子^[11]。

母胎界面主要由母体来源的蜕膜免疫细胞(DIC)、蜕膜基质细胞(DSC)和胎儿来源的EVT3个部分组成。其中,dNK细胞是DIC的主要成分,主要作用是避免母体免疫细胞对胎儿的攻击排斥和胚胎对母体的过度侵袭^[12]。而胚胎植入主要涉及母体子宫内蜕膜化、胚胎滋养层侵入、胎盘形成与植

入,以及母胎之间子宫-胎盘循环的建立。dNK细胞主要通过促进螺旋动脉重塑、调节EVT的增殖和侵袭程度来调控妊娠结局^[13]。值得注意的是,在第一次妊娠期间接受过CD94/NKG2C“教育”的dNK细胞亚群可能具有记忆功能,在后续妊娠中可更好地支持胎盘血管的发育^[14]。

2 NK细胞教育

dNK细胞教育是指NK细胞在子宫内通过KIR等受体识别EVT的人类白细胞抗原(HLA)分子,获得活化性或抑制性信号刺激后,对自身抗原获得耐受性,同时习得对非自身抗原的响应性,这一教育过程可能与后续dNK细胞向不通过亚群分化并获得不同功能相关。NK细胞教育假说主要包括许可/武装模型(licensing/arming model)^[15]、解除武装模型(disarming model)^[16]、变阻器模型(rheostat model)^[17]、限制模型(confining model)^[18]、顺式-反式作用模型(cis-trans model)^[19-20]、调节模型(tuning model)^[21]等。dNK细胞教育中,母体来源的dNK细胞主要表达KIR和CD94/NKG2s两类抑制性受体,主要组织相容性抗原(MHC)-I类分子则主要表达于EVT,调控dNK细胞的发育^[20]。

其中,经典的许可/武装模型认为具有自身MHC-I类分子特异性抑制性受体的NK细胞经“许可”激活下游活化性受体获得功能成熟,而缺乏此类受体未经许可的NK细胞则表现为无活性。与此相反,解除武装模型认为抑制性受体缺失导致慢性活化状态,NK细胞活化性受体耗竭后进入低反应状态。变阻器模型则将NK细胞教育视为可定量调节的连续过程,即NK细胞在教育过程中接收的抑制性信号强度决定了NK细胞反应性的强弱。限制模型则从空间维度推测NK细胞表面受体的区室化分布决定了细胞黏附和NK细胞顺序激活,即黏附信号可使dNK细胞的抑制性和活化性信号达成功能协调。顺式-反式作用模型则认为表达于NK细胞的MHC-I类分子通过顺式作用短暂捕获空闲的抑制性受体来降低激活阈值,而表达于非NK细胞的MHC-I类分子可通过反式作用传递相对持久的信号以平衡NK细胞教育过程中的慢性解除武装信号。

3 dNK细胞教育主要相关分子

3.1 人类MHC-I类分子的主要受体

3.1.1 KIR KIR的编码基因是由16个基因和假基因组成的高度多态性家族,分为A、B两种单倍型,包含4个框架基因(KIR3DL3、KIR3DP1、KIR2DL4和KIR3DL2),A单倍型主要包括KIR2DL1、KIR2DL3、KIR3DL1在内的抑制性受体基因和一个无活性的

KIR2DS4 基因, B单倍型则主要包括 *KIR2DS1*、*KIR2DS2*、*KIR2DS3*、*KIR2DS5* 和 *KIR3DS1* 在内的活化性受体^[22]。总体来看, A单倍型的基因分布总体表现为抑制性, 而B单倍型的基因分布总体表现为活化性。*KIR* 基因在NK细胞发育过程中随机表达, 一方面, *KIR* 等位基因和基因型存在高度多态性, 另一方面, *KIR* 基因的结构存在高度同源性, 提示 *KIR* 各个基因的表达组合具有高度自由度, 这也是 *KIR* 介导NK细胞教育的关键。

dNK细胞主要表达包括 *KIR2DL1/2/3*^[23-24] 在内的一系列抑制性 *KIR*, 也表达 *KIR2DS1/2*^[25] 等活化性受体, 其中 *KIR2DL4* 较为特殊, 兼具较弱的抑制性和促细胞因子分泌功能^[26]。在母胎界面的抑制性 *KIR* 中, *KIR2DL1* 与 HLA-C C2 高亲和力结合, *KIR2DL2/3* 与 HLA-C C1 高亲和力结合, 而与 HLA-C C2 呈低亲和力结合; *KIR2DL4* 结合 HLA-G, 而 *KIR3DL2* 结合 HLA-F。在活化性受体中, *KIR2DS1* 结合 HLA-C C2, *KIR2DS2* 结合 HLA-C C1, *KIR2DS4* 和 *KIR3DS1* 可结合 HLA-F^[26-29]。总之, dNK细胞通过抑制性、活化性及双功能的 *KIR* 分子与特定配体结合, 可动态调节母胎界面的免疫平衡, 提示 dNK细胞在正常妊娠维持中具有重要作用。

3.1.2 CD94/NKG2s dNK识别MHC-I类分子的另一类抑制性受体是C型凝集素样受体CD94/NKG2s, 其由恒定的CD94与抑制性NKG2A或活化性NKG2C组成异源二聚体, 以HLA-E为配体。NKG2s具有共同的胞外段, NKG2A胞内段存在ITIM, 而NKG2C胞内段为ITAM^[30]。这一教育机制较*KIR*更为保守。值得注意的是, 在母胎界面中, HLA-G表达的肽段可能上调EVT细胞表面HLA-E的表达, 并介导dNK通过CD94/NKG2C与HLA-E的强亲和力结合, 从而发挥细胞毒性作用^[31-32]。

CD94/NKG2s与*KIR*这两套NK细胞教育体系之间存在复杂的交互作用网络, 在实现dNK细胞的环境适应性过程中互为补充、维持平衡。

3.2 MHC-I分子 MHC-I类分子由主要组织相容性复合体(MHC)编码, 人类中的MHC又称为HLA。母胎界面中, 主要由EVT细胞表达经典MHC-I (HLA-I a)中的HLA-C与非经典MHC-I (HLA-I b)中的HLA-E、HLA-F及HLA-G^[33-34]。当前对dNK细胞教育的研究主要集中于胎儿EVT细胞表达的MHC-I类分子与母体dNK细胞表达的*KIR*及CD94/NKG2s。

HLA-C是母胎界面中唯一由EVT表达的经典MHC分子, 包括C1及C2两种同种异型体, 可来源于环境中的EVT等细胞及dNK细胞的自身表达。HLA-C1结合*KIR2DL2/L3*、HLA-C2结合*KIR2DL1*传

递的抑制性信号, 与HLA-C1结合*KIR2DS2*、HLA-C2结合*KIR2DS1*传递的活化性信号, 共同促进dNK的功能获得^[20]。此外, 相对保守的HLA-E与CD94/NKG2s结合, HLA-G则与LILRB1或*KIR2DL4*结合^[35], 这3种受体-配体组合共同参与NK细胞教育, 共同调节dNK细胞的功能效应方向和强度。

有研究通过复发性流产小鼠模型发现, 在非经典MHC-I类分子中, 细胞外囊泡可递送分泌型HLA-E, 以促进dNK细胞分泌IFN- γ 和VEGF- α 以维持妊娠^[36]。HLA-F与HLA-G均表达于滋养层细胞中, 其中HLA-F主要存在于子宫内膜基质层, 而分泌型HLA-G(sHLA-G)主要表达于子宫内膜腺体中。HLA-G包括膜结合型(HLA-G1、HLA-G2、HLA-G3、HLA-G4)及分泌型(HLA-G5、HLA-G6、HLA-G7)^[37]。研究发现, AGG/GTA基因型较GTA/GTA基因型的HLA-F表达量更低、妊娠等待时间更长、单次体外受精妊娠成功率更低^[38-39]。但目前尚未发现HLA-G单倍型差异与复发性流产风险差异存在相关性。

此外, 多种HLA同种异型体之间存在复杂的调节网络, MHC基因特定位点表达的氨基酸多态性, 可调控MHC基因表达。例如, HLA-B的前导序列可编码HLA-E结合肽, HLA-B 21T/M可分别编码苏氨酸/甲硫氨酸, 这一位点上的氨基酸二态性可调节HLA-E的表达丰度, HLA-B-21M单倍型可促进HLA-E的表达^[32,40]。由于胎盘不表达HLA-B, 推测EVT可能通过表达HLA-G前导序列来调控HLA-E的表达^[41]。

4 dNK细胞教育缺陷介导RPL的机制

4.1 RPL患者中HLA和*KIR*基因型组合频率的改变 有研究发现, RPL患者中*KIR* BB基因型频率增高, 其蜕膜呈现为免疫激活状态^[42]。高加索人群中RPL妇女*KIR2DL2*与HLA-C2的基因型组合频率增高, 而HLA-C2组合频率则相应降低^[29,43]。一项回顾性队列研究提示, *KIR* A单倍型与HLA-C1组合相较于*KIR* A与HLA-C2组合的流产风险增加; *KIR* B单倍型人群的流产风险增加, 且与胚胎HLA-C1/C2基因型无关^[44], 提示HLA-C1/C2基因型之间可能存在相互调节制衡的机制。但是, 另有研究表明, *KIR* A单倍型与HLA-C2、*KIR* B单倍型与HLA-C1是两种妊娠丢失的高风险组合^[32]。以上研究提示, 抑制性信号除了参与dNK细胞教育介导dNK细胞的功能成熟, 也可能造成dNK细胞过度抑制而增加复发性流产的风险。

在胎儿出生体重及大脑容量增加的进化趋势及妊娠分娩相关胎儿死亡风险增加的生殖压力双重作用下, MHC-C1、C2与*KIR*基因的A、B单倍型的频

率达成了平衡,并相互制约^[45]。然而,目前KIR单倍型对妊娠结局的影响研究结论尚未达成一致。

4.2 RPL患者中dNK细胞的功能异常 RPL患者与正常妊娠患者的蜕膜单细胞测序结果显示,dNK细胞亚群组成和基因表达存在明显差异,总体呈现出促炎特征^[5];其中,细胞毒性活跃的dNK3和dNK4细胞亚群比例增高,对滋养层细胞存在保护作用的dNKp、dNK1细胞比例降低,IFN- γ 、巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)、趋化因子配体(CCL)、核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)信号通路上调,而VEGF、神经生长因子(NGF)、肝细胞生长因子(HGF)、白细胞介素-1(IL-1)和集落刺激因子(CSF)的信号通路受到抑制^[5]。dNK4细胞亚群可能承担了妊娠的“记忆”功能,与再次妊娠的不良结局密切相关^[5]。此外,还有测序结果显示,复发性流产患者蜕膜中异常激活的dNK细胞可上调凋亡相关因子配体-凋亡相关因子(FASL-FAS)和TRAIL信号通路,从而导致部分子宫内膜基质细胞死亡^[46]。综合基因测序和细胞表型分析,推测RPL患者中dNK细胞的功能异常一方面体现为细胞毒性增强,诱导母胎界面免疫微环境的炎症状态,破坏免疫耐受;另一方面,dNK细胞与蜕膜基质细胞间的通信受损,导致子宫内膜蜕膜化受损,从而影响后续的胚胎植入及胎盘形成。

4.3 早期妊娠关键环节中dNK细胞的“失职” 在妊娠期间,母胎界面局部免疫微环境对胎儿及其附属物形成了免疫耐受,并呈现出促炎与抗炎的动态变化,贯穿胚胎种植、胎儿生长和分娩全过程^[47];而从整体来看,母体的固有免疫功能仍可正常发挥免疫防御作用以抵抗病原体感染。在RPL病理情况下,子宫内免疫失衡可导致胚胎遭受母体免疫系统的攻击,从而引发流产等不良妊娠结局。在正常妊娠中,dNK细胞通过作用于早期妊娠关键环节,包括促EVT增殖与侵袭,以及促子宫螺旋动脉重塑,二者共同决定了胎盘植入程度和胎盘功能,而完善的子宫-胎盘循环为胎儿生长发育奠定了生理基础。在病理情况下,EVT过度侵袭与胎儿高出生体重和难产相关,而EVT侵袭不足则与RPL、先兆子痫、胎儿低出生体重相关。

4.3.1 螺旋动脉重塑不良 在NKG2A基因敲除小鼠中可观察到螺旋动脉重塑不足和子宫动脉阻力增加^[28],与人类研究中的结果^[48]一致;提示NKG2A教育可促进dNK细胞的功能获得,在建立健全的子宫-胎盘循环中可发挥重要作用。Shreeve等^[28]发现,在病理过程中,dNK细胞功能的过度抑制与螺旋动脉重塑不足、胎盘基因表达及血流动力学异常相关,并引发下游的不良妊娠结局如胎儿生长受限(FGR),

并增加子痫前期(PE)的风险,经“教育”而适度活化的dNK细胞则有利于改善妊娠结局;该研究还发现,短期阻断母体NKG2A受体对以上过程无明显影响,而NKG2A基因组成性表达缺失的dNK细胞则可导致螺旋动脉重塑不足;同时,在NKG2A教育过程中是母体而非胎儿的基因型主导以上缺陷的发生^[28]。该研究结果提示,在孕前经过“教育”或者经过补充“教育”的dNK细胞可能在母体dNK细胞NKG2A表达不足或信号阻断时,仍可提供足够的有功能的dNK细胞,以改善妊娠结局。

4.3.2 促EVT增殖侵袭不足 dNK“教育”不足可造成螺旋动脉重塑不足,以及继发的胎盘形成及植入缺陷,子宫-胎盘循环异常,继而引发胎盘氧化应激和损伤^[49];在此病理基础上,可发生包括RPL及PE、反复种植失败(RIF)、FGR、胎盘早剥等一系列的不良妊娠结局^[50]。此外,在RPL患者中观察到,dNK细胞抑制性细胞因子分泌不足和抑制性受体表达低下可能导致螺旋小动脉和子宫内膜小动脉的血管平滑肌细胞(VSMC)过度发育,母胎界面的氧化应激水平增加,最终使妊娠结局恶化^[51]。dNK细胞通过调节母胎界面氧张力来调控滋养层的侵入程度,适当低氧有利于EVT侵袭、胎盘植入和胚胎发育,而教育水平不足的dNK细胞氧张力调节功能失常可能造成蜕膜血流异常增加,是RPL的可能机制^[52]。此外,EVT增殖侵袭不足也可能导致螺旋动脉重塑不良,二者互为因果,从而调节母胎界面的氧化应激水平,影响胎盘功能。

综上,MHC-I类分子与KIR、CD94/NKG2A互作用,共同调控dNK细胞的反应性,并调节母胎界面螺旋动脉重塑和子宫-胎盘循环建立,从而控制胎盘植入和胎儿发育,最终影响妊娠结局。

5 总结与展望

一直以来,由于RPL患者间存在较大的异质性,临床上对于RPL患者的预后预测缺乏有效的免疫相关检测指标,相应地,免疫治疗的开展也缺乏指导依据;而dNK教育机制的阐明提示了RPL患者子宫内免疫微环境中dNK细胞发生的异常改变,为实现RPL个性化诊治提供了新思路。一方面,KIR单倍型可作为同种免疫型生殖失败的生物标志物,同时有研究提示,相较于经典的KIR分型,着丝粒KIR分型能够更精准地预测同种免疫型复发性流产不良结局^[53];另一方面,对于RPL患者的治疗,基于KIR准确分型指导的主动免疫治疗,有望通过阻断特定的KIR分子,从而改善RPL患者的妊娠结局。在妊娠过程中,母胎界面上的多种免疫细胞之间存在复杂的相互作用,且细胞数量和功能均可随妊娠

阶段的发展而发生动态变化。dNK细胞教育可调控dNK细胞的功能分化和成熟,而教育缺陷的dNK细胞的促螺旋动脉重塑和促EVT侵袭能力下降是RPL的潜在病理机制。目前,对于dNK细胞教育的分子机制及其在病理妊娠中临床意义的认识尚不充分,抑制性受体对dNK细胞的教育与抑制功能的区别尚存空白。随着对dNK细胞教育认识的不断深入,HLA-KIR基因型检测有望应用于RPL患者以预测、评估母胎界面的免疫状态,有利于个性化诊治的开展,改善RPL患者的妊娠结局。

【参考文献】

- [1] 中华医学会妇产科学分会产科学组,复发性流产诊治专家共识编写组,张建平,等.复发性流产诊治专家共识(2022)[J].中华妇产科杂志,2022,57(9):653-667.
- [2] ESHRE Guideline Group on RPL, Atik RB, Christiansen OB, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss[J]. Hum Reprod Open, 2018, 2018(2): hoy004.
- [3] Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, et al. Recurrent pregnancy loss[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 98.
- [4] Koopman LA, Kopcow HD, Rybalov B, et al. Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential[J]. J Exp Med, 2003, 198(8): 1201-1212.
- [5] Wang F, Jia W, Fan M, et al. Single-cell immune landscape of human recurrent miscarriage[J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2021, 19(2): 208-222.
- [6] Sojka DK, Yang L, Yokoyama WM. Uterine natural killer cells[J]. Front Immunol, 2019, 10: 960.
- [7] Wells AI, Coyne CB. Uterine NK cell education: Learning the ropes in pregnancy[J]. Immunity, 2021, 54(6): 1102-1104.
- [8] Hofmann AP, Gerber SA, Croy BA. Uterine natural killer cells pace early development of mouse decidua basalis[J]. Mol Hum Reprod, 2014, 20(1): 66-76.
- [9] Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface[J]. Ann Rev Immunol, 2013, 31: 387-411.
- [10] de Mendonça Vieira R, Meagher A, Crespo AC, et al. Human term pregnancy decidual NK cells generate distinct cytotoxic responses[J]. J Immunol, 2020, 204(12): 3149-3159.
- [11] Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface[J]. Nat Med, 2006, 12(9): 1065-1074.
- [12] Liu YF, Gao SJ, Zhao YJ, et al. Decidual natural killer cells: a good nanny at the maternal-fetal interface during early pregnancy[J]. Front Immunol, 2021, 12: 663660.
- [13] 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.
- [14] Goldman-Wohl D, Gamliel M, Mandelboim O, et al. Learning from experience: cellular and molecular bases for improved outcome in subsequent pregnancies[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 221(3): 183-193.
- [15] Kim S, Poursine-Laurent J, Truscott SM, et al. Licensing of natural killer cells by host major histocompatibility complex class I molecules[J]. Nature, 2005, 436(7051): 709-713.
- [16] Raulat DH, Vance RE. Self-tolerance of natural killer cells[J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6(7): 520-531.
- [17] Joncker NT, Fernandez NC, Treiner E, et al. NK cell responsiveness is tuned commensurate with the number of inhibitory receptors for self-MHC class I: the rheostat model[J]. J Immunol, 2009, 182(8): 4572-4580.
- [18] He Y, Tian Z. NK cell education via nonclassical MHC and non-MHC ligands[J]. Cell Mol Immunol, 2017, 14(4): 321-330.
- [19] Bessoles S, Angelov GS, Back J, et al. Education of murine NK cells requires both cis and trans recognition of MHC class I molecules[J]. J Immunol, 2013, 191(10): 5044-5051.
- [20] Goodson-Gregg FJ, Krepel SA, Anderson SK. Tuning of human NK cells by endogenous HLA-C expression[J]. Immunogenetics, 2020, 72(4): 205-215.
- [21] Kadri N, Thanh TL, Höglund P. Selection, tuning, and adaptation in mouse NK cell education[J]. Immunol Rev, 2015, 267(1): 167-177.
- [22] Colucci F, Traherne J. Killer-cell immunoglobulin-like receptors on the cusp of modern immunogenetics[J]. Immunology, 2017, 152(4): 556-561.
- [23] Sharkey AM, Xiong SQ, Kennedy PR, et al. Tissue-specific education of decidual NK cells[J]. J Immunol, 2015, 195(7): 3026-3032.
- [24] Marin MLC, Coelho V, Visentainer JEL, et al. Inhibitory KIR2DL2 gene: risk for deep endometriosis in euro-descendants[J]. Reprod Sci, 2021, 28(1): 291-304.
- [25] Yang Y, Bai H, Wu Y, et al. Activating receptor KIR2DS2 bound to HLA-C1 reveals the novel recognition features of activating receptor[J]. Immunology, 2022, 165(3): 341-354.
- [26] Bai Y, Liang J, Liu W, et al. Possible roles of HLA-G regulating immune cells in pregnancy and endometrial diseases via KIR2DL4[J]. J Reprod Immunol, 2020, 142: 103176.
- [27] Le Luduec JB, Boudreau JE, Freiberg JC, et al. Novel approach to cell surface discrimination between KIR2DL1 subtypes and KIR2DS1 identifies hierarchies in NK repertoire, education, and tolerance[J]. Front Immunol, 2019, 10: 734.
- [28] 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. e4.
- [29] Hiby SE, Apps R, Sharkey AM, et al. Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA-C2[J]. J Clin Invest, 2010, 120(11): 4102-4110.
- [30] Sullivan LC, Clements CS, Beddoe T, et al. The heterodimeric assembly of the CD94-NKG2 receptor family and implications for human leukocyte antigen-E recognition[J]. Immunity, 2007, 27(6): 900-911.
- [31] Llano M, Lee N, Navarro F, et al. HLA-E-bound peptides influence recognition by inhibitory and triggering CD94/NKG2 receptors: preferential response to an HLA-G-derived nonamer[J]. Eur J Immunol, 1998, 28(9): 2854-2863.
- [32] Horowitz A, Djaoud Z, Nemat-Gorgani N, et al. Class I HLA haplotypes form two schools that educate NK cells in different ways[J]. Sci Immunol, 2016, 1(3): eaag1672.
- [33] Boudreau JE, Hsu KC. Natural killer cell education in human health and disease[J]. Curr Opin Immunol, 2018, 50: 102-111.

- [34] 张万生, 谢华, 薛智欣, 等. 母体免疫系统及血液系统基因多态性与复发性自发流产相关性的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(11): 1190-1195.
- [35] 肖漓, 石炳毅. HLA-G: 移植免疫相关的新分子[J]. 解放军医学杂志, 2005, 30(5): 453-454.
- [36] Jiang L, Fei H, Jin X, *et al.* Extracellular vesicle-mediated secretion of HLA-E by trophoblasts maintains pregnancy by regulating the metabolism of decidual NK cells[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(15): 4377-4395.
- [37] Barbaro G, Inversetti A, Cristodoro M, *et al.* HLA-G and recurrent pregnancy loss[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2557.
- [38] Papúchová H, Saxtorph MH, Hallager T, *et al.* Endometrial HLA-F expression is influenced by genotypes and correlates differently with immune cell infiltration in IVF and recurrent implantation failure patients[J]. *Hum Reprod*, 2022, 37(8): 1816-1834.
- [39] Langkilde CH, Nilsson LL, Jørgensen N, *et al.* Variation in the HLA-F gene locus with functional impact is associated with pregnancy success and time-to-pregnancy after fertility treatment[J]. *Hum Reprod*, 2020, 35(3): 705-717.
- [40] Lin Z, Bashirova AA, Viard M, *et al.* HLA class I signal peptide polymorphism determines the level of CD94/NKG2-HLA-E-mediated regulation of effector cell responses[J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(7): 1087-1097.
- [41] Rölle A, Meyer M, Calderazzo S, *et al.* Distinct HLA-E peptide complexes modify antibody-driven effector functions of adaptive NK cells[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(8): 1967-1976.e4.
- [42] Faridi RM, Das V, Tripathi G, *et al.* Influence of activating and inhibitory killer immunoglobulin-like receptors on predisposition to recurrent miscarriages[J]. *Hum Reprod*, 2009, 24(7): 1758-1764.
- [43] Yang X, 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.
- [44] Morin SJ, Treff NR, Tao X, *et al.* Combination of uterine natural killer cell immunoglobulin receptor haplotype and trophoblastic HLA-C ligand influences the risk of pregnancy loss: a retrospective cohort analysis of direct embryo genotyping data from euploid transfers[J]. *Fertil Steril*, 2017, 107(3): 677-683.e2.
- [45] Parham P, Moffett A. Variable NK cell receptors and their MHC class I ligands in immunity, reproduction and human evolution[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(2): 133-144.
- [46] Du L, Deng W, Zeng S, *et al.* Single-cell transcriptome analysis reveals defective decidual stromal niche attributes to recurrent spontaneous abortion[J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(11): e13125.
- [47] Devanesan A. Pregnancy, a test case for immunology[J]. *Synthese*, 2024, 203(1): 22.
- [48] 罗方媛, 刘兴会, 杨悦, 等. NKG2A、NKG2C受体及其配体HLA-E在子痫前期患者蜕膜中的表达[J]. 四川大学学报(医学版), 2014, 45(4): 582-586.
- [49] Geldenhuys J, Rossouw TM, Lombaard HA, *et al.* Disruption in the regulation of immune responses in the placental subtype of preeclampsia[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1659.
- [50] Yang X, 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.
- [51] Zhu L, Aly M, Wang H, *et al.* Increased natural killer cell subsets with inhibitory cytokines and inhibitory surface receptors in patients with recurrent miscarriage and decreased or normal subsets in kidney transplant recipients late post-transplant[J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 193(2): 241-254.
- [52] Chakraborty D, Karim Rumi MA, Konno T, *et al.* Natural killer cells direct hemochorial placentation by regulating hypoxia-inducible factor dependent trophoblast lineage decisions[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(39): 16295-16300.
- [53] Laborda RG, de Frías ER, Subhi-Issa N, *et al.* Centromeric AA motif in KIR as an optimal surrogate marker for precision definition of alloimmune reproductive failure[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 3354.

(责任编辑: 张小利)

解放军医学杂志®