

# 母胎界面CD56bright自然杀伤细胞的免疫调节功能及其在妊娠中的作用

蔡仓庆\*, 黄钧豪\*

南京医科大学康达学院, 江苏 连云港

收稿日期: 2026年6月17日; 录用日期: 2026年7月11日; 发布日期: 2026年7月21日

## 摘要

自然杀伤细胞在母胎界面处的独特表现与功能是成功建立和维持妊娠的关键。与外周血中以细胞毒性为主的Cd56dim Nk细胞亚型不同, 孕期母胎界面中的Nk细胞主要为Cd56bright表型, 这一群体具有低细胞毒性、高分泌性的特点, 在母胎免疫耐受和胎盘形成中扮演着核心角色。本综述旨在系统阐述母胎界面Nk细胞, 特别是Cd56bright亚群, 在妊娠中的调节功能。首先, 我们将重点分析Cd56bright Nk细胞通过分泌多种细胞因子介导的免疫调节与促进螺旋动脉重铸的功能, 这是确保胎儿充足血供的基础。其次, 我们将深入探讨母胎界面的特殊微环境如何精细调控Nk细胞的功能, 其中, 胎盘滋养细胞特异性表达的非经典Mhc-I分子Hla-G通过与Nk细胞表面的抑制性受体的相互作用, 在建立局部免疫耐受中发挥至关重要的作用; 同时, 蜕膜基质细胞等通过分泌细胞因子共同构成了一个独特的免疫调节网络。此外, 本综述还将讨论当这些调节机制失衡时, 如何可能导致复发性流产、子痫前期等妊娠相关疾病的发生。最后, 我们将展望该领域未来的研究方向, 包括探索Nk细胞与其他免疫细胞的相互作用, 以及基于Nk细胞功能调控的潜在治疗策略。通过整合最新文献, 本文旨在为深入理解母胎免疫耐受的机制和妊娠疾病的病理生理提供全面的视角。

## 关键词

自然杀伤细胞, 免疫调节, 妊娠, 母胎免疫耐受

# The Immunoregulatory Function of CD56bright Natural Killer Cells at the Maternal-Fetal Interface and Their Role in Pregnancy

Cangqing Cai\*, Junhao Huang\*

\*共同一作。

文章引用: 蔡仓庆, 黄钧豪. 母胎界面 CD56bright 自然杀伤细胞的免疫调节功能及其在妊娠中的作用[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1633-1640. DOI: 10.12677/acm.2026.1672684

## Abstract

Natural killer (NK) cells at the maternal-fetal interface exhibit unique phenotypic and functional features that are essential for the successful establishment and maintenance of pregnancy. In contrast to peripheral blood CD56dim NK cells, which are primarily cytotoxic, decidual NK cells during pregnancy are predominantly of the CD56bright phenotype. This subset is characterized by low cytotoxicity and a high secretory capacity, playing a central role in maternal-fetal immune tolerance and placental development. This review aims to systematically summarize the regulatory functions of maternal-fetal interface NK cells, with a particular focus on the CD56bright subpopulation. First, we highlight how CD56bright NK cells mediate immune regulation and promote spiral artery remodeling through the secretion of diverse cytokines, thereby ensuring adequate uteroplacental blood flow. Second, we explore the specialized microenvironment of the maternal-fetal interface that finely tunes NK cell function. In this context, the non-classical MHC-I molecule HLA-G, selectively expressed by trophoblasts, engages inhibitory receptors on NK cells and plays a pivotal role in establishing local immune tolerance. Decidual stromal cells further contribute to this regulatory network via cytokine secretion. Furthermore, we discuss how dysregulation of these mechanisms may contribute to pregnancy-related complications, including recurrent miscarriage and preeclampsia. Finally, we outline future research directions, such as elucidating the interactions between NK cells and other immune populations and developing therapeutic strategies targeting NK cell functionality. By integrating recent advances, this review provides a comprehensive perspective on the mechanisms underlying maternal-fetal immune tolerance and the pathophysiology of pregnancy disorders.

## Keywords

Natural Killer Cells, Immune Regulation, Pregnancy, Maternal-Fetal Immune Tolerance

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 背景

妊娠的成功建立,本质上是一种独特的免疫学悖论:母体免疫系统不仅要耐受表达一半父系抗原的半同种异体胎儿,还要为其提供积极的支撑与保护。这一精妙的平衡主要发生在母胎界面——即由母体蜕膜与胚胎来源的胎盘滋养细胞共同构成的微环境。其中,母体免疫细胞,特别是Nk细胞,被证实是这一过程中的关键调控者[1]。在妊娠的特定环境中,自然杀伤细胞的行为和特性受到诸多信号分子的调控,包括Hla-G等重要免疫因子,这些信号对于建立局部免疫耐受至关重要[2]。同时,研究表明,母胎界面处Nk细胞与胎儿滋养层细胞的相互作用是维持胎盘功能和妊娠健康的重要保障[3]。

传统意义上的Nk细胞在循环系统中作为天然免疫的效应细胞,以快速杀伤病毒感染细胞和肿瘤细胞而闻名。然而,在母胎界面,Nk细胞却展现出了截然不同的表型和功能特征。最显著的差异在于其表型分布:在外周血中,占主导地位的是具有强细胞毒性的Cd56dimcd16+亚群;而在妊娠早期的母胎界面,

则富集了高达 70% 的 Cd56brightcd16-亚群。[4]这种 Cd56bright Nk 细胞在外周血中含量稀少, 主要以分泌细胞因子而非直接杀伤来行使免疫调节功能。相关研究深入探讨了这些 Nk 细胞的功能转变机制。例如, Glycodelin-A 通过促使外周 Nk 细胞向蜕膜特化的 Cd56bright 亚群转化, 调节细胞因子分泌以支持胎盘的形成与功能维持, 这一过程在妊娠成功中被证明至关重要[5]。这种特殊的表型分布强烈提示, 蜕膜 Nk 细胞的功能重心已从免疫防御转向了免疫滋养和组织重建。它们通过分泌丰富的细胞因子、趋化因子和生长因子, 深度参与了一系列至关重要的妊娠事件, 包括: 促进胎盘滋养细胞的侵袭、介导子宫螺旋动脉的重铸以保障胎儿血供、以及调控局部的免疫耐受微环境。其中, 分泌的细胞因子如 Vegf、Tgf- $\beta$  和 Il-10 参与了局部免疫环境的精细调节, 同时通过支持螺旋动脉扩张, 确保胎儿获得足够的氧气与营养供给[6]。

螺旋动脉重铸的异常在复发性流产和胎儿生长受限中起到了重要作用, 表现为局部血流灌注不足, 这进一步强调了 Nk 细胞的功能对于妊娠维持的重要性[7]。这种功能的转变受到母胎界面独特分子网络的精细调控, 其中, 胎盘滋养细胞特异性表达的 Hla-G 分子与母体基质细胞的旁分泌信号构成了这一调控体系的核心。实验表明, Hla-G 通过与 Nk 细胞抑制性受体结合, 不仅削弱 Nk 细胞的细胞毒性功能, 还能增强其免疫调节特性, 从而优化局部环境以实现免疫耐受和胎盘稳态[8]。这种相互作用在复发性流产患者中常常受到破坏, 涉及到免疫调节因子的分泌紊乱及 Hla-G 信号传导缺陷[9]。

随着各项研究对 Dnk 细胞的认识不断深入, 其精确的调控机制、功能异质性及其在妊娠相关疾病中的具体作用成为当前生殖免疫学领域的研究前沿。例如, 基于单细胞组学的研究已揭示, 母胎界面 Nk 细胞具有异质性和动态的跨时间分布特点, 这为进一步理解其在胎盘发育和母胎免疫耐受中的角色提供了重要线索[10]。随着对分子机制的不断深入探索, 我们将进一步回顾总结 Nk 细胞在复杂母胎对话中的系统性作用, 推动复发性流产、子痫前期等病症的精准干预和治疗策略的发展。

## 2. Cd56bright Nk 细胞在母胎界面的功能特性

### 1、细胞因子的抗炎性调节作用

Cd56bright Nk 细胞通过分泌关键细胞因子如白细胞介素-10 (Il-10)和转化生长因子- $\beta$  (Tgf- $\beta$ )在母胎界面建立免疫耐受状态[11]。这些因子能够抑制促炎因子(如 Tnf- $\alpha$  和 Il-6)的释放, 从而调控局部炎症反应, 保护胎儿免受母体免疫系统的攻击。此外, Tgf- $\beta$  通过增强调节性 T 细胞(Tregs)活性进一步维持免疫平衡, 其作用还包括调控巨噬细胞向抗炎 M2 表型分化, 优化母胎界面环境[12]。

### 2、支持螺旋动脉重铸血管生成因子

Cd56bright Nk 细胞是血管生成的重要调节者, 通过分泌血管内皮生长因子(Vegf)和胎盘生长因子(Plgf)促进胎盘绒毛和螺旋动脉的结构重塑。Vegf 能够诱导母体子宫内膜血管新生和扩展, 从而促进低阻力螺旋动脉的形成, 为高效胎盘灌注提供保障[13]。Plgf 则通过协同作用进一步增强血管形成, 同时对滋养层细胞行为加以调控, 确保母胎血流交换正常[14]。

### 3、对侵入性滋养层细胞的免疫保护

Cd56bright Nk 细胞鼓励滋养层细胞侵入母体蜕膜并参与螺旋动脉的改造, 其分泌的 Il-10 和其他抗炎因子可以抑制炎症信号并减弱母体免疫防御对滋养层细胞的不利影响, 从而支持螺旋动脉的彻底改造[15]。

### 4、螺旋动脉重铸的功能与保障

螺旋动脉的重铸是确保胎盘和胎儿正常发育的基础, 重铸过程依赖 Cd56bright Nk 细胞活性及其分泌因子的支持[16]。研究表明, 当母胎界面 Cd56bright Nk 细胞数量减少或功能异常时, 如细胞因子分泌失衡, 可能导致螺旋动脉重塑不良。这会影响胎盘有效灌注, 引发一系列妊娠病理状态, 包括子痫前期、

胎儿生长受限及复发性流产[17]。

胎盘滋养细胞特异性表达的非经典 Mhc-I 分子 Hla-G 在妊娠免疫耐受中扮演了重要角色。母胎界面的特殊微环境通过 Hla-G 细致调控 Nk 细胞功能, 其主要机制涉及 Hla-G 与 Nk 细胞表面的抑制性受体的高度特异性相互作用[18]。这种作用为妊娠早期免疫稳态的维持提供了核心保障, 同时通过多层机制优化母胎界面的适应性功能。

### 3. Hla-G 的免疫调节功能与母胎耐受机制

#### 1、Hla-G 与 Nk 细胞抑制性受体的相互作用

Hla-G 是一种分化自胎盘滋养细胞的非经典 Mhc-I 类分子, 特有的免疫调节作用使其成为母胎界面的“免疫安抚因子”。研究表明, Hla-G 通过配体形式与 Kir2Dl4、Ilt-2 等抑制性受体结合, 显著削弱 Nk 细胞的细胞毒性活性[19]。这样的机制调节不仅减少了母体 Nk 细胞对胎盘滋养层细胞的杀伤, 还引导这些 Nk 细胞向分泌性功能型转化, 从而分泌促血管生成和免疫调节因子, 例如 Vegf、Plgf、Il-10 与 Tgf- $\beta$ 。这些因子的协同作用对促进螺旋动脉的重铸、增强胎儿血液供应, 以及管理局部免疫微环境起到了举足轻重的作用[20]。

进一步的研究还揭示, Kir2Dl4 与 Hla-G 的结合不仅是单一性调节作用, 而是全局性调控母胎界面免疫的关键环节[21]。例如, 结合后的信号放大系统使母胎局部免疫的负反馈调节得以动态实现, 从而优化了胎盘的组织学发展和功能稳态。

#### 2、Hla-G 的旁分泌功能与免疫细胞调控网络

旁分泌作用是 Hla-G 影响母胎界面其它细胞的重要途径。首先, Hla-G 能够诱导巨噬细胞分化为具有促修复和抗炎性的 M2 型巨噬细胞[22]。根据实验数据, M2 表型巨噬细胞不仅抑制了促炎因子的释放, 还通过分泌强效细胞因子促进了局部血管新生。由此, 螺旋动脉改造得以保持高效、高速的血流适配性, 这种现象在健康妊娠中被高度再现[23]。

此外, Hla-G 还能通过调节性淋巴细胞(Tregs)的活化, 进一步加强局部免疫耐受。Tregs 通过高效抑制免疫细胞间的过度活化, 确保了胎盘免受过度炎症性免疫的破坏。与此密切相关的是, Hla-G 表达缺陷通常出现在子痫前期和复发性流产的患者中, 这些病理状态正是由于免疫耐受失常乃至滋养层细胞侵袭能力受阻所引发[24]。

### 4. 蜕膜基质细胞与 Dnk 细胞的相互作用

#### 1、Il-15 的关键作用

Il-15 是一种促进 Nk 细胞存活与激活的重要细胞因子, 它在蜕膜内的微环境中起到增强 Nk 细胞续存与功能的作用[25]。其中一项作用便是促进 Nk 细胞的分化。Il-15 可以通过与受体 Il-15R 结合, 刺激蜕膜基质细胞对 Cd56bright Nk 细胞的支持, 从而维持 Nk 细胞的分泌表型, 这对于调节母胎界面的免疫环境至关重要[26]。

并且, 它还可以调控 Nk 细胞活性。Il-15 能够增强蜕膜 Nk 细胞分泌血管内皮生长因子(Vegf)和胰岛素样生长因子结合蛋白 1(Igfbp-1), 促进子宫螺旋动脉的重铸和胎盘的血液供应[27]。

#### 2、Gm-Csf 的免疫调节作用

粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(Gm-Csf)作为一种重要的免疫调节因子, 参与了母胎界面的组织重塑与细胞间信号调控。首先, Gm-Csf 支持蜕膜巨噬细胞的分化。蜕膜内 Gm-Csf 可以引导巨噬细胞向抗炎性 M2 表型转化, 从而抑制炎症信号, 保护胎盘滋养层细胞免受免疫攻击[28]。并且, Gm-Csf 可以间接调控 Nk 细胞功能。它通过增强调节性巨噬细胞对 Nk 细胞的旁分泌支持, 进一步巩固母胎免疫耐受网

络[29]。

在妊娠过程中, 母胎界面的免疫调节网络精密而复杂, 但当调节机制出现失衡时, 可能对妊娠造成严重影响, 尤其是引发复发性流产和子痫前期等妊娠相关疾病。这些疾病与母胎界面免疫细胞的紊乱密切相关, 特别是 Nk 细胞的功能失调及其调控信号网络异常。其中, 复发性流产与母胎界面免疫耐受的破坏直接相关。研究表明, Dnk 细胞的数量、活性或分泌细胞因子的能力受到干扰时, 蜕膜区的免疫微环境可能无法维持耐受状态。当 Nk 细胞分泌血管生成因子不足时, 子宫螺旋动脉的适应性重塑可能受损, 从而导致胎盘灌注障碍。Hla-G 分子的表达下调或与 Nk 抑制性受体的相互作用失效也是一个关键因素, 这种失效通常伴随胎盘侵袭性滋养细胞功能的削弱和蜕膜微环境的促炎性转变[30]。

## 5. 异常母胎 Nk 细胞功能与病理状态

### 1、子痫前期与 Nk 细胞功能障碍

子痫前期是一种严重的妊娠并发症, 其特征为母体高血压、蛋白尿及胎盘灌注不足。研究表明, Hla-G 表达不足或者其功能失调显著削弱了 Nk 细胞与其抑制性受体的关键交互, 例如 Kir 或 Lilrb1。这一变化增加了 Nk 细胞的活化状态, 使其毒性增强, 进一步扰乱螺旋动脉的正常适应性重塑过程, 从而造成胎盘局部缺血及灌注不良[31]。此外, 这一孕期免疫失调可导致促炎性细胞因子的过量分泌(如 Il-6 和 Tnf- $\alpha$ ), 强化了全身炎症并加剧疾病进展[32]。针对这一病理机制的研究已集中于开发靶向 Hla-G 动态调控的干预策略。例如, 提高其表达或通过外源性分子增强 Hla-G 与 Nk 细胞抑制性受体的功能性相互作用, 可能对改善螺旋动脉血管重塑及母胎界面的健康产生积极效果。

### 2、胎儿生长受限与局部免疫调控紊乱

胎儿生长受限(Fgr)是另一种与 Nk 细胞功能失调密切相关的病理状态。研究证据明确表明, 胎盘组织的血管生成因子(如 Vegf 和 Plgf)分泌显著降低, 与胎盘的灌注不足状态直接相关[33]。这种低灌注状态不仅影响了胎盘血流的营养输送效率, 还导致胎儿生育环境中的氧气供给不足, 引发生长发育迟缓。在 Nk 细胞调节功能异常的情况下, 其分泌的促血管生成因子受到显著抑制, 例如缺乏足够的 Vegf 使得子宫血管无法完全扩张。这不仅牵涉到 Nk 细胞的分泌活性问题, 还因 Hla-G 信号传导缺陷使胎盘滋养层侵袭减弱, 进而进一步加剧 Fgr 的发生风险。

### 3、复发性流产中的免疫耐受障碍

复发性流产(Rm)的发生机制高度复杂, 其中母胎界面 Nk 细胞的过度活化与失调被认为是重要原因。健康妊娠状态下, 蜕膜 Nk 细胞主要通过分泌 Il-10 和 Tgf- $\beta$  等免疫抑制因子维持母胎界面的局部免疫耐受, 而在 Rm 患者中, 这种耐受状态常因 Nk 细胞功能紊乱而被破坏[33]。研究发现, 在 Hla-G 表达不足的情况下, Nk 细胞存在过度杀伤行为并释放高水平的促炎因子, 从而增加了滋养层细胞的凋亡速率, 最终导致胚胎无法正常植入或早期妊娠失败[34]。此外, Nk 细胞调节网络中与巨噬细胞和 Tregs 相互作用的紊乱, 进一步加重了非正常免疫反应的发生。

## 6. 争议与矛盾

母胎界面 CD56bright 自然杀伤(NK)细胞的研究虽已取得显著进展, 但该领域仍存在诸多争议、矛盾性发现及关键知识空白。深入剖析这些未解之谜, 对于全面理解妊娠免疫生物学及开发相关疾病的诊疗策略至关重要。

首先, 关于 CD56bright NK 细胞的起源与分化路径存在根本性争议。传统观点认为蜕膜 NK (dNK)细胞主要由外周血中的 CD56bright NK 细胞募集而来。然而, 新兴研究提出了替代性假说, 即部分 dNK 细胞可能源于组织驻留前体或在局部微环境中由其他亚群转化而成。例如, 有研究指出蜕膜化过程中产生

的环磷酸腺苷(cAMP)能够驱动 CD56dimCD16<sup>-</sup> NK 细胞向具有 dNK 特征的表型和功能转化[35]。另一项研究则发现糖蛋白 A 主导的胚胎发育(Glycodelin-A, GdA)能将外周血 CD16<sup>-</sup> CD56bright NK 细胞诱导为 dNK 样细胞[2]。这些看似矛盾的发现并非完全互斥, 反而提示 dNK 细胞池的形成可能是一个多途径并行的复杂过程, 其主导机制可能随妊娠阶段或个体差异而变化。这一知识空白直接关系到我们能否精准靶向调控 dNK 细胞功能。

其次, dNK 细胞的功能异质性及其亚群划分尚无统一标准。尽管 CD56bright 是 dNK 细胞的主要表型, 但其内部存在显著的功能多样性。研究已鉴定出多个潜在的功能亚群, 如表达 CD49a 的 NK 细胞被证明能促进胎儿生长[36], 而 CD56brightCD25<sup>+</sup> NK 细胞则被发现优先定位于母胎界面。此外, 单细胞测序技术揭示了外周血 NK 细胞存在 NK1、NK2、NK3 等新亚群[37], 但这些分类是否适用于组织驻留的 dNK 细胞仍是未知数。缺乏一个被广泛接受的、基于功能而非单一表面标志物的 dNK 细胞亚群定义体系, 导致不同研究间的结论难以直接比较, 甚至产生矛盾。

## 7. 总结与展望

为研究母胎免疫调控研究中 Dnk 细胞的关键作用, 以及妊娠相关疾病的潜在诊断和治疗策略, 我们可以通过丰富的方法和技术手段揭示新的生物学机制, 并强化针对性治疗开发的可靠性。

首先, 在临床标志物分析方面, 扩展对母体血液和胎盘局部微环境中的细胞因子动态的研究, 可能进一步提高对妊娠相关疾病的早期预警水平。最新研究显示, 与子痫前期和复发性流产病理密切相关的细胞因子如肝细胞生长因子(Hgf)和集落刺激因子 1 (Csf-1)也在母胎界面中具有调控功能, 通过多维分析技术(如单细胞多组学、液相质谱平台)能够深化对这些因子在调节血管生成和免疫平衡方面作用的理解[38]。基于先进的检测技术开发动态、多点时间曲线分析, 将有助于揭示在不同时期这些因子如何影响健康妊娠过程及其紊乱表型。

其次, 在基因编辑技术的创新和应用上, 利用 Crispr/Cas9 系统靶向调控 Dnk 细胞特异性受体, 如 Kir 与 Hla-G 配对蛋白复合体, 可以调节关键信号, 恢复母胎界面的免疫耐受环境。在 Hla-C/Kir 分类不匹配受体母体中, 通过定向编辑 Kir2Ds1 受体表达, 可能减少蜕膜区炎症反应并增强胎盘螺旋动脉血管生成适应性[39]。

并且, 结合新型递送机制, 有望在靶组织特异性和系统安全性之间达成更佳平衡。进一步的研究方向也应包括对母胎界面动态免疫调控网络的跨学科探索[40]。通过集成机械建模、生物力学测量和免疫遗传学, 可将生物物理作用整合入 Nk 细胞与巨噬细胞、调节性 T 细胞(Tregs)之间的分子信号传导研究[41]。例如, 最新单细胞水平的研究揭示了胎盘间质细胞通过 Il-34/Tam 受体信号轴在免疫调节中的基础作用, 该机制可能为诊断特异性免疫紊乱提供新材料[42]。

最后, 未来的临床应用不仅在于疾病的预测和早期诊断, 还在于精准干预的介入。基于免疫调节疗法的个性化护理平台将成为可能, 通过对特定妊娠异常的分子机制、个体免疫谱及诊断标志物的整合分析制定个性化的治疗策略[43]。这既包括针对 Nk 细胞功能的药物调节, 也可能包括利用细胞疗法直接恢复母胎界面稳态。通过以上途径的结合发展, 研究将不仅深化对妊娠免疫耐受机制的整体知识, 还可能为妊娠相关疾病提供临床上更安全有效的干预方法, 最终改善母婴健康的长期预后。

## 参考文献

- [1] Mao, J., Feng, Y., Zhu, X. and Ma, F. (2023) The Molecular Mechanisms of HLA-G Regulatory Function on Immune Cells during Early Pregnancy. *Biomolecules*, 13, Article 1213. <https://doi.org/10.3390/biom13081213>
- [2] Rajagopalan, S. (2014) HLA-G-Mediated NK Cell Senescence Promotes Vascular Remodeling: Implications for Reproduction. *Cellular & Molecular Immunology*, 11, 460-466. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.53>

- [3] Dogra, P. and Farber, D.L. (2020) Stealth Killing by Uterine NK Cells for Tolerance and Tissue Homeostasis. *Cell*, **182**, 1074-1076. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.018>
- [4] Lee, C., Vijayan, M., Wang, X., Lam, K.K.W., Koistinen, H., Seppala, M., *et al.* (2018) Glycodelin—A Stimulates the Conversion of Human Peripheral Blood Cd16-CD56<sup>bright</sup> NK Cell to a Decidual NK Cell-Like Phenotype. *Human Reproduction*, **34**, 689-701. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey378>
- [5] Fu, B., Li, X., Sun, R., Tong, X., Ling, B., Tian, Z., *et al.* (2012) Natural Killer Cells Promote Immune Tolerance by Regulating Inflammatory T<sub>H</sub>17 Cells at the Human Maternal-Fetal Interface. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **110**, E231-E240. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206322110>
- [6] Chen, S., Zhu, H. and Jounaidi, Y. (2024) Comprehensive Snapshots of Natural Killer Cells Functions, Signaling, Molecular Mechanisms and Clinical Utilization. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 302. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02005-w>
- [7] Liu, S., Liang, J., Yang, D., Yang, L., Cai, S., Wang, L., Yin, T. and Diao, L. (2025) Trained Immunity in Pregnancy: Impact on Maternal-Fetal Outcomes and Mechanistic Insights. *Placenta*, **180**, 79-86.
- [8] Vikberg, S., Lindau, R., Stikvoort, A., Solders, M., Gorchs, L., Oudshoorn, J., *et al.* (2025) Placental Intervillous Blood Harbors NK Cells with Distinct Tissue-Resident Characteristics. *Mucosal Immunology*, **19**, 1561-1572.
- [9] Niehrs, A., Hertwig, L., Buggert, M., Nordström, I., Statzu, M., Pampena, M.B., *et al.* (2025) Transient Tissue Residency and Lymphatic Egress Define Human CD56<sup>bright</sup> NK Cell Homeostasis. *Nature Immunology*, **26**, 2004-2015. <https://doi.org/10.1038/s41590-025-02290-9>
- [10] Solt, I., Dominsky, O., Ben David, C., Admati, I., Cohen, S.M. and Yagel, S. (2025) Genomic Insights at the Maternal-Fetal Interface: Preeclampsia Subtypes and Clinical Implications. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **45**, 1724-1731. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.125.321710>
- [11] 李芸芸, 林懿空, 李大金, 杜美蓉. NK 细胞在早孕期母-胎界面的功能[J]. 现代免疫学, 2019, 39(2): 145-149.
- [12] Horwitz, D.A., Kim, D., Kang, C., Brion, K., Bickerton, S. and La Cava, A. (2025) CD2-Targeted Nanoparticles Encapsulating IL-2 Induce Tolerogenic Tregs and TGF- $\beta$ -Producing NK Cells That Stabilize Tregs for Long-Term Therapeutic Efficacy in Immune-Mediated Disorders. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1587237. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1587237>
- [13] Vacca, P., Chiossone, L., Mingari, M.C. and Moretta, L. (2019) Heterogeneity of NK Cells and Other Innate Lymphoid Cells in Human and Murine Decidua. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 170. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00170>
- [14] Andraweera, P.H., Dekker, G.A. and Roberts, C.T. (2012) The Vascular Endothelial Growth Factor Family in Adverse Pregnancy Outcomes. *Human Reproduction Update*, **18**, 436-457. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms011>
- [15] Melsen, J.E., Lugthart, G., Lankester, A.C. and Schilham, M.W. (2016) Human Circulating and Tissue-Resident CD56<sup>bright</sup> Natural Killer Cell Populations. *Frontiers in Immunology*, **7**, Article ID: 262. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00262>
- [16] Hanna, J., Goldman-Wohl, D., Hamani, Y., Avraham, I., Greenfield, C., Natanson-Yaron, S., *et al.* (2006) Decidual NK Cells Regulate Key Developmental Processes at the Human Fetal-Maternal Interface. *Nature Medicine*, **12**, 1065-1074. <https://doi.org/10.1038/nm1452>
- [17] Emmer, P.M. (2003) HLA-G, Immunocompetent Cells and Pregnancy Outcome: A Case of Modulation. Doctoral Dissertation, Katholieke Universiteit Nijmegen.
- [18] Zhu, Y., Liu, X., Xu, Y. and Lin, Y. (2023) Hyperglycemia Disturbs Trophoblast Functions and Subsequently Leads to Failure of Uterine Spiral Artery Remodeling. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1060253. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1060253>
- [19] Yull, S. (2025) Pregnancy Success Is Dependent on Nodal Expression during The Pre-Implantation Period and the Establishment of a Tolerant Maternal Immune Environment. Master's Thesis, McGill University.
- [20] Rouas-Freiss, N., Moreau, P., LeMaoult, J., Papp, B., Tronik-Le Roux, D. and Carosella, E.D. (2021) Role of the HLA-G Immune Checkpoint Molecule in Pregnancy. *Human Immunology*, **82**, 353-361. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.01.003>
- [21] Li, W., Zheng, G. and Zhang, S. (2025) Emerging Roles of KIR2DL4 in Cancer Immunotherapy. *Breast Cancer*, **32**, 885-891. <https://doi.org/10.1007/s12282-025-01738-y>
- [22] Li, C., Houser, B.L., Nicotra, M.L. and Strominger, J.L. (2009) HLA-G Homodimer-Induced Cytokine Secretion through HLA-G Receptors on Human Decidual Macrophages and Natural Killer Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 5767-5772.
- [23] 栗一帆, 梁志伟. 人类白细胞抗原-G 与免疫耐受的研究进展[J]. 器官移植, 2012, 3(2): 108-111.
- [24] Gan, J. and Yan, W. (2018) Roles of Human Leukocyte Antigen G (HLA-G) in MDSC Proliferation, M1/M2

- Macrophage Differentiation and Tumor Immune Evasion. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **22**, Article 1076263.
- [25] Jabrane-Ferrat, N. (2019) Features of Human Decidual NK Cells in Healthy Pregnancy and during Viral Infection. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article ID: 1397. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01397>
- [26] Harris, L.K. (2011) IFPA Gabor than Award Lecture: Transformation of the Spiral Arteries in Human Pregnancy: Key Events in the Remodelling Timeline. *Placenta*, **32**, S154-S158. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.11.018>
- [27] Pashazadeh, M. (2024) Investigation of Immune Cell Interactions to Promote Maternal and Fetal Health in a Healthy Pregnancy. *Comprehensive Health and Biomedical Studies*, **3**, 158-176. <https://doi.org/10.5812/chbs-158826>
- [28] Zhang, P. (2018) CD56 Expression of Intravascular Trophoblasts Defines a Class of Vasculopathy in Preeclampsia and Other Pregnancy Complications. *bioRxiv*.
- [29] Rajagopalan, S. and Long, E.O. (1999) A Human Histocompatibility Leukocyte Antigen (HLA)-G-Specific Receptor Expressed on All Natural Killer Cells. *The Journal of Experimental Medicine*, **189**, 1093-1100. <https://doi.org/10.1084/jem.189.7.1093>
- [30] Poli, A., Michel, T., Thérésine, M., Andrès, E., Hentges, F. and Zimmer, J. (2009) Cd56bright Natural Killer (NK) Cells: An Important NK Cell Subset. *Immunology*, **126**, 458-465. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.03027.x>
- [31] Ma, Y., Qian, Y., Jiang, H., Meng, H., Wang, Y. and Yang, Y. (2024) Combined Maternal KIR2DL4 and Fetal HLA-G Polymorphisms Were Associated with Preeclampsia in a Han Chinese Population. *Frontiers in Genetics*, **15**, Article ID: 1442938. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1442938>
- [32] Yamamoto, M., Fukui, A., Mai, C., Saeki, S., Takayama, R., Wakimoto, Y., *et al.* (2022) Evaluation of NKp46 Expression and Cytokine Production of Decidual NK Cells in Women with Recurrent Pregnancy Loss. *Reproductive Medicine and Biology*, **21**, e12478. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12478>
- [33] Zheng, G., Jia, L. and Yang, A. (2022) Roles of HLA-G/KIR2DL4 in Breast Cancer Immune Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **13**, 791975. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.791975>
- [34] Abramova, M.Y. and Churnosov, M.I. (2021) Modern Concepts of Etiology, Pathogenesis and Risk Factors for Preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, **70**, 105-116. <https://doi.org/10.17816/jowd77046>
- [35] Jin, X., Cui, L., Zhao, W., Li, X., Liu, L., Li, Y., *et al.* (2021) Decidualization-Derived cAMP Regulates Phenotypic and Functional Conversion of Decidual NK Cells from CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>NK Cells. *Cellular & Molecular Immunology*, **18**, 1596-1598. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00675-y>
- [36] Rebuffet, L., Melsen, J.E., Escalière, B., Basurto-Lozada, D., Bhandoola, A., Björkström, N.K., *et al.* (2024) High-Dimensional Single-Cell Analysis of Human Natural Killer Cell Heterogeneity. *Nature Immunology*, **25**, 1474-1488. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-01883-0>
- [37] Wong, F. and Cox, B. (2024) Proteomics Analysis of Preeclampsia, a Systematic Review of Maternal and Fetal Compartments. *Journal of Proteomics & Bioinformatics*, **15**, 1-25.
- [38] Bartocci, A., Pollard, J.W. and Stanley, E.R. (1986) Regulation of Colony-Stimulating Factor 1 during Pregnancy. *The Journal of Experimental Medicine*, **164**, 956-961. <https://doi.org/10.1084/jem.164.3.956>
- [39] Su, J., Wang, Y., Li, Q., Yin, Z., Liu, Q., Yang, L., *et al.* (2025) Deconvoluting the Heterogeneities of Immune Cells at the Maternal-Fetal Interface of Mice across Pregnancy. *Reproduction*, **170**. <https://doi.org/10.1530/rep-25-0090>
- [40] Xiong, S., Sharkey, A.M., Kennedy, P.R., Gardner, L., Farrell, L.E., Chazara, O., *et al.* (2013) Maternal Uterine NK Cell-Activating Receptor KIR2DS1 Enhances Placentation. *Journal of Clinical Investigation*, **123**, 4264-4272. <https://doi.org/10.1172/jci68991>
- [41] Hartweger, H. and Nussenzweig, M.C. (2022) CRISPR Comes A-Knock-In to Reprogram Antibodies in Vivo. *Nature Biotechnology*, **40**, 1183-1184. <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01299-x>
- [42] Dai, Y., Yuan, Z., Fan, W. and Lin, Z. (2025) Molecular Mechanism of Aberrant Decidualization in Adenomyosis Leading to Reduced Endometrial Receptivity. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article ID: 1435177. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1435177>
- [43] Zhou, M., *et al.* (2025) Spatial-Transcriptomic and Biomechanical Modeling of the Early Maternal-Fetal Interface. *Science Advances*, **11**.