DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240209

# 妊娠早期母胎界面NK细胞研究进展

陈思奥，魏海明*

（中国科学技术大学生命科学与医学部免疫学研究所，安徽 合肥 230027）

【摘要】蜕膜作为一种妊娠时特化的子宫内膜，在促进胚胎生长和维持免疫耐受方面起到至关重要作用。研究表明，蜕膜组织中富集以自然杀伤NK细胞和巨噬细胞为主的大量免疫细胞。在正常妊娠时，各种免疫细胞或非免疫细胞互相调节使母胎界面整体处于免疫平衡状态，而一旦该免疫平衡被打破则可能导致各种妊娠疾病，例如复发性自然流产、子痫前期和胚胎宫内生长受限等。本综述重点总结了妊娠前3个月蜕膜NK细胞的来源、亚群、生理功能和病理作用。

【关键词】母胎界面；蜕膜NK细胞；复发性自然流产；子痫；胎儿生长受限

**中图分类号**：R392.12　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096−8965（2024）02−0072−09

# Research progress on maternal-fetal interface NK cells in early pregnancy

Chen Siao, Wei Haiming*

(Institute of Immunology, Department of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, Anhui, China)

【**Abstract**】The decidua, a specialized endometrium during pregnancy, plays a crucial role in promoting embryonic growth and maintaining immune tolerance. Recent research shows that decidual tissue is enriched with a large number of immune cells, primarily natural killer (NK) cells and macrophages. During normal pregnancy, various immune and non-immune cells regulate each other to maintain an overall immune balance at the maternal-fetal interface. Disruption of this immune balance can lead to various pregnancy-related complications, such as recurrent spontaneous abortion, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. This review highlights the sources, subsets, physiological functions, and pathological roles of decidual NK cells during the first trimester of pregnancy.

【**Keywords**】Maternal-fetal interface; Decidual NK cell; Reccurent spontaneous abortion; Preeclampsia; Fetal growth restriction

## 0　前言

蜕膜化是指子宫内膜基质成纤维细胞转化为特化的分泌性蜕膜细胞的过程，这些细胞对胚胎着床和胎盘发育至关重要。人类子宫内膜的蜕膜化过程是由排卵后孕酮水平的升高和局部cAMP产生增加驱动的，而不需要胚胎着床[1]。母体蜕膜组织和胚胎滋养层细胞共同组成了母胎界面，在该界面中存

**收稿日期**：2024-05-02；**修回日期**：2024-05-24

**基金项目**：国家自然科学基金重点项目（81922028）

**通信作者**：魏海明（1963-），男，安徽合肥人，教授，主要从事肿瘤免疫和生殖免疫方面的研究，E-mail：ustcwhm@ustc.edu.cn

在着大量的免疫细胞（约占蜕膜细胞总数的40%）。在妊娠前3个月，自然杀伤（Natural Killer，NK）细胞是主要的免疫细胞亚群，约占总免疫细胞数量70%，巨噬细胞为第二大免疫细胞亚群，约占总免疫细胞数量20%，T细胞约占比10%，此外还存在极少量的树突状细胞（Dendritic Cell，DC）、B细胞和中性粒细胞等[2]。母体如何在如此大量的免疫细胞尤其是NK细胞存在的情况下，维持基因半相合的胎儿不被免疫排斥，是一个十分重要且复杂的科学问题。此前的研究表明，蜕膜NK细胞（decidual Natural Killer，dNK）可与蜕膜基质细胞或其余类型的免疫细胞相互作用[3]，通过不同的机制维持免疫耐受以支持正常妊娠[4]，当该免疫平衡被打破时则会导致各种妊娠相关疾病。此外，dNK细胞在对抗妊娠期不同病原微生物的感染中也起到至关重要的作用。

## 1 dNK细胞的来源

NK细胞是人妊娠早期蜕膜组织中含量最丰富的免疫细胞，约占蜕膜免疫细胞总数的70%。目前科学界对于dNK细胞的来源尚未达成共识，不同的实验证据表明，dNK细胞的来源可能是多样的。

一种观点认为，dNK细胞是由蜕膜中一群独特的$CD34^+$造血细胞前体分化而来[5]。与脐血和外周血中的$CD34^+$细胞不同，蜕膜$CD34^+$细胞高表达CD122、核因子白细胞介素-3调节因子（Nuclear Factor Interleukin-3 Regulated Factor，NFIL3）和DNA结合抑制因子2（Inhibitor of DNA Binding 2，ID2），暗示其向NK细胞谱系分化。在生长因子或蜕膜基质细胞存在的情况下，蜕膜$CD34^+$细胞能够分化为$CD56^{bright}CD16^-KIR^{+/-}$表型且能够产生IL-8和IL-22的功能性类dNK细胞。

另一种观点认为，dNK细胞由子宫中的组织居留NK细胞（tissue resident NK，trNK）扩增产生。Sojka等[6]利用了一种巧妙的NK细胞荧光报告小鼠追踪妊娠期间dNK细胞的来源。小鼠连体共生实验表明，虽然传统NK细胞（conventional NK，cNK）和trNK细胞在蜕膜组织中均有积累，但仅有trNK细胞发生了增殖，而cNK细胞并没有发生增殖和迁移，并且trNK细胞不会重新参与循环。近期的研究表明，IL-21R-STAT3信号轴能够启动trNK细胞的增殖分化[7]。通过在妊娠早期对小鼠静脉注射抗CD45抗体，排除了外周NK细胞迁移引起dNK细胞数量增加的可能性。这些结果表明，dNK细胞可能是由trNK细胞增殖来的。

还有一种观点认为，蜕膜化发生的过程中，外周血NK细胞（peripheral Blood NK，pNK）迁移到子宫，并在子宫微环境的诱导下获得了dNK细胞的表型。转化生长因子（Transforming Growth Factor-β，TGF-β）能够将pNK细胞诱导为与dNK细胞表型功能类似的蜕膜样细胞[8]，进一步研究表明，TGF-β、去甲基化试剂和低氧条件的联合诱导[9]能够使pNK细胞呈现更加类似dNK细胞的表型。Strunz等[10]利用了罕见的子宫移植后成功妊娠的妇女的子宫内膜和外周血样本为这一观点提供了有力证据。通过染色体检测特异性HLA分子的表达，能够很好地区分移植后子宫中的细胞是来自供体还是受体。检测发现，移植子宫中几乎所有的NK细胞均源自受体本身。这表明子宫NK细胞是从循环中重新补充的，并且尽管这些细胞表达组织居留标志物，但可能只代表一种暂时性的组织居留细胞群。

## 2 dNK细胞的亚群

利用CD27和CD11b的表达情况区分NK细胞的不同发育阶段是目前较为公认的划分方法。在小鼠中，转录因子T-bet、Id2和NFIL3使NK细胞祖细胞（NK Progenitor，NKP）得到维持和发育[11]，之后CD122的表达使NKP细胞转化为精细化NK细胞祖细胞（refined NKP，rNKP），rNKP细胞能够分化成为未成熟的$CD27^+CD11b^-$ NK细胞，并表达活化性受体NK1.1、NKG2D和NKp46，这群细胞进一步分化为$CD27^+CD11b^+$ NK细胞，并表达鞘氨醇-1-磷酸受体5（Sphingosine-1-Phosphate Receptor 5，S1P5），使其能够从骨髓向外周转移。成熟的$CD27^-CD11b^+$ NK细胞通过表达杀伤细胞凝集素样受体G1（Killer Cell Lectin Like Receptor G1，KLRG1）而终止分化[12]。

研究表明，几乎所有pNK细胞都呈现$CD27^-CD11b^+$表型（占90%以上），而妊娠早期的dNK则大部分呈现$CD27^-CD11b^-$表型（约占70%），另有少量的$CD27^+CD11b^-$和$CD27^-CD11b^+$亚群（各约占10%），$CD27^+CD11b^+$细胞的含量极少[13]。以上每个亚群都可以通过独特的功能和表型特征表征，$CD27^-CD11b^-$ NK细胞显示出不成熟的表型和较强分化潜能，具有促胚胎生长功能[14]；$CD27^+CD11b^-$和$CD27^+CD11b^+$ NK细胞具有较强的细胞因子分泌能力，能够通过分泌IFN-γ抑制炎症性Th17的分化[15]；而$CD27^-CD11b^+$ NK细胞则表现出较高的细胞毒性，这群细胞能够通过下调miRNA-483促进胰岛素样生长因子1（Insulin-Like Growth Factor-1，

IGF-1）的分泌，和复发性流产的发生相关[16]。

根据单细胞测序得到的不同转录谱，dNK细胞也被划分为dNK1、dNK2和dNK3 3个亚群[17]。3个亚群均表达组织居留标志基因*CD49a*和*CD9*。dNK1细胞特异性表达CD39、CYP26A1和B4GALNT1，此外表达较高水平的KIR，如抑制性受体KIR2DL1、KIR2DL2和KIR2DL3以及激活性受体KIR2DS1和KIR2DS4，能够与EVTs表达的HLA-C结合。ILT2受体也仅由dNK1表达，该受体能够与EVTs表达的HLA-G结合，暗示dNK1细胞能够识别和响应滋养层细胞。dNK1细胞相较其他两群细胞也更高表达细胞质颗粒物，如GZMA、GZMB和GNLY。定义dNK2细胞的标志物是ANXA1和ITGB2，dNK2和dNK1细胞均表达抑制性受体NKG2A（能够结合HLA-E）及活化性受体NKG2C和NKG2E。dNK2能够招募EVTs和cDC1细胞。dNK3细胞占比相对较小，以*CD160*、*KLRB1*和*CD103*等为特征性基因，但不表达固有淋巴细胞的标志CD127。dNK3细胞高表达*CCL5*，能够与滋养层细胞表达的CCR1受体结合以调节滋养层侵袭。

绝大多数dNK细胞呈现$CD56^{bright}CD16^{-}CD49a^{+}$表型，展示出较低的细胞杀伤活性和较高的细胞因子分泌能力[18]；另有少部分dNK细胞呈现与pNK细胞相似的$CD56^{dim}CD16^{+}$ $CD49a^{-}$表型。巨大的表型差异使dNK展示出与pNK截然不同的生理功能。

## 3 dNK细胞的生理功能

### 3.1 dNK细胞维持免疫耐受

妊娠期间，母体必须保持对外界病原体的免疫防御，同时还要避免对胎儿的攻击，因为胎儿具有来自父本的异体抗原。这种平衡状态涉及多种免疫细胞和分子的复杂相互作用。作为妊娠早期蜕膜中数量最多的免疫细胞，dNK细胞对于维持这种免疫耐受至关重要。人类胎盘最外层不表达Ⅰ类人白细胞抗原（HLA-A、HLA-B和HLA-C）和Ⅱ类抗原（HLA-DR、HLA-DQ和HLA-DP）。这样虽然可以防止被母体T细胞识别，但使这些细胞易受NK细胞攻击。

研究表明，直接与母体接触的滋养层细胞表达HLA-G，能够与dNK细胞表面受体KIR2DL4和ILT2结合维持免疫耐受[19]。之后的一项研究表明，NK细胞可以通过“胞啃”的方式获得HLA-G。与EVTs细胞共培养后，约2.5%的dNK细胞表面含有HLA-G，其余表面HLA-G阴性的dNK细胞中也含有内化的HLA-G。dNK细胞中的HLA-G循环能够降低NK细胞毒性，提高NK细胞的耐受性[20]。此外，T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白3（T Cell Immunoglobulin Domain and Mucin Domain-3，Tim-3）$^{+}$dNK细胞通过识别Gal-$9^{+}$EVTs细胞降低自身的细胞毒性以维持免疫耐受[21]。dNK细胞自身分泌的血管内皮生长因子C（Vascular Endothelial Growth Factor C，VEGFC）能够诱导靶细胞的TAP-1表达和MHC-Ⅰ分子的组装，使dNK细胞维持较低的细胞毒性[22]。

dNK细胞也可以通过调节Treg/Th2与Th17/Th1维持免疫耐受。dNK细胞能够分泌IFN-γ促进蜕膜$CD14^{+}$髓系细胞的吲哚胺2,3-双加氧酶1（Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1，IDO1）的表达，从而间接诱导Treg细胞产生[23]；$CXCR4^{+}CD56^{bright}$ dNK细胞能产生IL-4和IL-10等细胞因子，直接诱导Th2细胞极化[24]。$CD56^{bright}CD27^{+}$ dNK亚群能够通过分泌IFN-γ抑制炎症性Th17细胞的产生，以维持免疫耐受和正常妊娠[15]。综上所述，dNK细胞能够直接通过自身的抑制性受体如ILT2、Tim-3等与靶细胞上的配体结合实现免疫耐受，也能够自分泌VEGFC等细胞因子降低自身细胞毒性，也可以通过直接或间接方式抑制Th2细胞或炎性Th17细胞的产生。

### 3.2 dNK细胞促进螺旋动脉重塑和血管生成

螺旋动脉重塑是将子宫螺旋动脉转变为高容量、低阻力的血管，并通过从胎盘迁移并侵入滋养层细胞替换这些血管内皮的过程[25]。在人类中的研究表明，螺旋动脉重塑具有两个不同的阶段。第一阶段发生在附近没有滋养层细胞的情况下，血管平滑肌细胞（Vascular Smooth Muscle Cells，VSMCs）被破坏，内皮发生肿胀并失去连续性，部分VSMCs和内皮细胞会发生凋亡。这些变化与局部dNK细胞和巨噬细胞的积累相关；第二阶段涉及绒毛外滋养层细胞迁移至血管腔内形成伪内皮，几乎完全失去相关的VSMCs和内皮细胞[26]。母体和胎儿间通过重塑后的螺旋动脉交换氧气和营养物质。胎盘灌注不足能够导致妊娠期高血压（Hypertension In Pregnancy，HIP）和胎儿生长受限（Fetal Growth Restriction，FGR）[27]，可能会对母婴双方产生致命后果[28]。

妊娠早期dNK细胞的培养上清能够诱导分娩后胎盘的绒毛膜血管和未妊娠子宫肌层螺旋动脉的VSMCs和胞外基质成分的破坏。血管生成素1（Ang-1）、Ang-2、IFN-γ和VEGFC及基质金属蛋白酶（Matrix Metalloproteinase，MMP）是其中关

键的效应分子，即dNK细胞是早期螺旋动脉重塑的启动者[29]。此外，dNK细胞通过分泌血管生长因子和胎盘生长因子促进血管生成[22]，也使得dNK细胞有较强的促肿瘤功能[30]。

### 3.3 dNK细胞控制滋养层细胞的侵袭和分化

滋养层细胞适当地侵袭对于正常妊娠的维持至关重要。滋养层细胞侵袭程度过浅，可导致HIP、子痫前期（Preeclampsia，PE）和FGR等多种妊娠疾病[27]；滋养层细胞过度侵袭使胎盘绒毛穿入部分宫壁肌层，可导致更加危险的胎盘植入，进而引发产妇大出血[31]。dNK细胞能够调节滋养层细胞的适度侵袭。NK细胞上的免疫球蛋白样受体（Killer cell Immunoglobulin-like Receptors，KIRs）能够与绒毛外滋养层细胞（Extravillous Trophoblast Cells，EVTs）上的HLA-C分子结合，而这一结合能够控制EVTs细胞的侵袭程度[32]。dNK细胞分泌的IFN-γ和TNF-α能够诱导滋养层细胞的凋亡以防止其过度侵袭[33-34]。dNK细胞还能够分泌趋化因子CXCL8和CXCL10以促进滋养层细胞向蜕膜组织的迁移[30]，这一过程是由滋养层细胞的HLA-G与dNK细胞的KIR2DL4结合所启动的[35]。

近期的一项研究确定了XCL1、CSF2、CSF1和CCL5这4个dNK细胞特异性的细胞因子能够通过调节上皮-间质转化、细胞融合和细胞侵袭等基因通路促进EVTs的分化[36]。因此，dNK细胞既能通过受配体相互作用或分泌细胞因子控制滋养层细胞的适度侵袭，也能够通过特定的细胞因子组合促进滋养层细胞的分化。

### 3.4 dNK细胞促进胚胎发育

$CD49a^{+}Eomes^{+}$的dNK细胞能够分泌大量不同类型的促生长因子，如多效生长因子（Pleiotrophin，PTN）、骨多糖（Osteoglycin，OGN）和骨桥蛋白（Osteopontin，OPN）等，而pNK细胞不分泌或极少分泌这些因子。将dNK细胞与EVTs细胞或转入不同HLA分子的721.221细胞进行共孵育实验，证明了EVTs所表达的HLA-G能够与dNK细胞表面Ig样转录因子2（Ig-Like Transcript 2，ILT2）相互作用，诱导dNK胞内生长因子PTN、OGN和OPN的表达。在*NFIL3*敲除小鼠模型中表现出分泌生长因子的dNK细胞比例降低，同时其子代出现了严重的FGR和骨组织发育迟缓现象[14]。进一步探究发现，转录因子前B细胞白血病转录因子1（Pre-B-Cell Leukemia Homeobox Transcription Factor 1，PBX1）是HLA-G和ILT2互作后下游的关键转录因子。HLA-G与ILT2结合后，通过PI3K-AKT信号通路上调dNK细胞PBX1的表达，而PBX1能够直接结合生长因子基因的启动子促进PTN和OGN的表达。NK细胞特异性敲除PBX1小鼠的子代出现了与*NFIL3*敲除小鼠子代类似的FGR和骨发育迟缓现象[37]。综上，在妊娠早期胎盘尚未形成时，分泌促生长因子的dNK细胞起到了供给胚胎养分以促进胚胎生长发育的作用。

### 3.5 dNK细胞支持再次妊娠

长期以来，是否具有免疫记忆都被视作区分天然免疫应答和适应性免疫应答的关键因素。然而，最近的一些研究表明，dNK细胞同样可以表现出记忆样特征。这种天然免疫细胞在受到二次刺激时被快速激活，展现出记忆样细胞特征的现象也被称作训练免疫[38]。Gamliel等[39]的研究表明dNK细胞存在记忆功能，并且这种记忆性dNK细胞在再次妊娠中具有更强的妊娠支持功能。多次妊娠蜕膜组织中的$NKG2C^{high}$ NK细胞比例相比初次妊娠蜕膜显著增加，该群细胞被定义为妊娠训练的dNK细胞（Pregnancy Trained dNK，PTdNK）。PTdNK细胞高表达多种细胞因子、趋化因子受体、白细胞介素及激素调节蛋白，具有妊娠支持作用的ILT2分子[14]在该群细胞中也存在明显的上调表达。PTdNKs在*IFNG*和*VEGFA*基因的增强子周围染色质可及性增加，能够有效促进胎盘的血管生成。

## 4 dNK细胞的病理作用

### 4.1 dNK细胞在复发性自然流产（Recurrent Spontaneous Abortion，RSA）中的作用

RSA是一种令人痛苦的妊娠障碍，大约影响了2.5%的尝试妊娠女性。RSA为与同一配偶连续发生2次及以上在妊娠28周之前的妊娠丢失[40]。一半以上的RSA发生原因不明，其中又有一半以上的不明原因反复流产是母体免疫功能障碍导致的[41]。妊娠早期dNK的数量不足和表型异常（通常为细胞毒性增加）均可导致RSA。相比正常女性，有反复流产病史女性的$CD16^{+}CD56^{dim}$子宫NK细胞比例更高，且该群细胞表达更高水平的细胞毒性受体如NKp30、NKp44和NKp46[42]。此外在RSA女性dNK细胞中，*CD49a*组织居留标志基因表达较低，而颗粒酶B（Granzyme-B，GZMB）、穿孔素和IFN-γ的表达水平显著高于正常妊娠女性[43]。Tim-3在60%以上的dNK细胞上表达，$Tim\text{-}3^{+}$ dNK细胞表达更高水平的IL-4、较低水平的TNF-α和穿孔素。EVTs通过分泌半乳糖凝集素-9（Galectin-9，Gal-9）与Tim-3相互作用诱导pNK细胞向dNK样表型转

化。Tim-3$^+$ dNK细胞比例在人类流产和小鼠流产模型中降低。综上，EVTs和dNK细胞间Gal-9/Tim-3信号降低可能导致RSA[21]。RSA患者的trNK细胞减少且分泌生长因子能力受损[14]，已知生长因子上游的转录因子是PBX1，与之对应的是RSA患者CD49a$^+$PBX1$^+$ dNK细胞数量和比例均显著降低[37]。RSA患者中，CD56$^{bright}$CD27$^+$NK亚群分泌IFN-γ抑制炎性TH17细胞的功能丧失而导致免疫失衡[15]。子宫内膜蜕膜化过程中蜕膜基质细胞（Decidual Stromal Cells，DSCs）自噬水平显著升高，并进一步促进了dNK细胞在正常妊娠期蜕膜组织中的富集和驻留。不明原因反复流产患者DSCs的自噬水平减弱导致dNK细胞驻留不足。敲除NK细胞的孕鼠胎盘血管重塑较差，胚胎着床数量降低，胚胎丢失率显著升高。低剂量的雷帕霉素能够通过促进DSCs自噬促进dNK细胞的驻留，并改善自然流产孕鼠的胚胎丢失[44]。

### 4.2 dNK细胞在PE中的作用

PE是指妊娠20周后新发的或恶化的高血压和蛋白尿[45]，是一种严重的妊娠期疾病，可能导致FGR甚至死胎，也可造成母体缺血和多器官损伤[46]。早期一些研究认为，在胎盘发育过程中，EVTs细胞的侵袭和螺旋动脉重塑过程受损是子痫前期发病的关键原因[47-49]。dNK细胞在以上两个过程中起到关键作用，据此可以推测功能异常的dNK细胞可能是子痫前期发生的始动因素[50]。Shreeve等[51]的研究表明，NKG2A能够驱动NK细胞的教育。敲除*NKG2A*基因导致小鼠妊娠期母体血管应答不佳、胎盘基因表达紊乱、FDR和脑发育异常等在人类子痫前期综合征中常见的症状。在对7 219例子痫前期病例进行的全基因组关联研究中发现，与不利于NKG2A教育的母体*HLA-B*等位基因相关的风险大幅度增加。这些结果表明，未受到NKG2A良好教育的dNK细胞可能导致子痫前期的发生。还有研究表明，PE患者的早孕蜕膜组织中的Treg细胞或TGF-β能够降低dNK细胞的IFN-γ、IL-8和CD107a等活化性分子及血管生成因子的表达，使得血管生成受阻[52]。

dNK细胞表面KIRs受体的表达也会影响子痫的发生。例如在正常妊娠中，dNK细胞表面的抑制性受体KIR2DL4能够与EVTs细胞表达的HLA-G相互结合以阻止dNK细胞的杀伤，而胎盘中HLA-G下调表达使得dNK细胞以“丢失自我”的方式行使杀伤功能，导致PE[53]。而当dNK细胞丢失大部分或者全部活化性KIRs受体时，与EVTs细胞表达的HLA-C2相互作用时使dNK细胞的功能被过度抑制，从而导致PE[54]。

### 4.3 dNK细胞在妊娠期糖尿病（Gestational Diabetes Mellitus，GDM）中的作用

GDM是妊娠期最常见的并发症之一，其特征是在妊娠期间首次检测或识别到的血糖水平升高，并且大多数异常的葡萄糖代谢在分娩后会恢复正常[55-56]。妊娠早期的GDM可能导致自然流产，而妊娠晚期的GDM会增加PE和巨大胎儿的风险[57]。研究显示，链脲霉素诱导的GDM小鼠子代出现FGR，小鼠蜕膜中CD27$^-$CD11b$^+$细胞毒性dNK细胞的比例显著增加，而滋养型CD27$^-$CD11b$^-$ dNK细胞的比例显著减少。同样的趋势也出现在GDM患者的外周血NK细胞中。用正常dNK细胞对GDM小鼠宫腔灌注后，胎儿生长受限得到缓解，dNK细胞的比例也得到恢复[58]。综上，以CD27和CD11b划分的各dNK细胞亚群比例失调与GDM的发生密切相关，正常dNK细胞的宫腔灌注对于GDM有一定的治疗潜力。

### 4.4 dNK细胞在病原体感染中的作用

在妊娠过程中，李斯特菌（*Listeria monocytogenes*，Lm）、人类巨细胞病毒（Human Cytomegalovirus，HCMV）、寨卡病毒和弓形虫等多种病原体均能通过胎盘垂直感染，对胎儿发育产生毁灭性的影响[59]。dNK细胞可以识别并消除某些病原体以维持正常妊娠，也可能由于某些感染产生表型的改变而导致不良妊娠结局。

#### 4.4.1 Lm感染

人通常通过摄入受污染的食物而导致Lm感染，妊娠期间该感染能够导致流产和新生儿败血症等严重疾病[60]。dNK细胞中高表达抗菌肽颗粒溶素（Granulysin，GNLY）（表达水平甚至高于颗粒酶和穿孔素），此前其功能一直未被阐明。近期研究表明，dNK细胞能够伸出碳纳米管，将GNLY有选择性地递送至Lm感染的滋养层细胞中，并精准地杀死胞内的Lm，而不损伤滋养层细胞本身[61]。进一步研究发现，dNK细胞在杀死胞内Lm时，能够合成大量的脂质运载蛋白（Apolipoprotein D，ApoD），通过LRP1将脂质递送至滋养层细胞以阻止滋养层细胞的凋亡[62]。因此，dNK细胞能够巧妙地将杀伤性颗粒精确递送至滋养层细胞内部杀死胞内菌而不破坏EVTs本身的完整性，并通过给滋养层细胞输送脂质维持其存活。

#### 4.4.2 HCMV感染

0.5%~4%的产妇妊娠期间会初次感染HCMV。

产妇妊娠初期感染HCMV可能导致婴儿大脑复杂的后脑炎性损伤，导致运动和智力发育迟缓、脑瘫、癫痫、视网膜缺陷和进行性听力丧失[63]。蜕膜和胎盘中的成纤维细胞、内皮细胞、巨噬细胞和细胞滋养层细胞是妊娠中HCMV感染的主要对象[64]。dNK细胞在暴露于HCMV感染的蜕膜成纤维细胞或滋养层类器官后会发生功能转换，增加免疫突触的形成和脱颗粒效应，成为细胞毒效应细胞，这种细胞毒作用是TRAIL和FasL非依赖的。这些结果表明，dNK细胞可能以非死亡受配体的方式控制HCMV宫内感染[65]。妊娠早期的dNK细胞能够通过KIR2DS1识别HCMV感染后表达HLA-C2的蜕膜基质细胞，增加CD107a表达并产生IFN-γ、TNF-α和GM-CSF，以杀伤被感染的蜕膜基质细胞，但无法对HCMV感染的原代滋养层细胞或滋养层细胞系产生如上反应[66]。而妊娠晚期的dNK细胞无法对蜕膜基质细胞产生脱颗粒反应，这可能是由于妊娠晚期dNK细胞对HLA-C识别的减弱导致的[67]。

**4.4.3** 弓形虫感染

妊娠早期的弓形虫感染可能导致母体免疫失调，最终导致不良的妊娠结果，如流产、死胎或胎儿畸形[68]。弓形虫经常被用作研究Th1细胞介导的抗胞内感染免疫机制的模型生物。然而，最近的发现表明，产生IFN-γ的NK细胞和中性粒细胞的Ⅰ型天然免疫应答，而不是产生IFN-γ的T细胞，决定了对弓形虫的宿主抵抗力[69]。弓形虫的感染通过多种机制改变dNK细胞表型，导致不良妊娠结局。研究发现，弓形虫感染后dNK细胞表达的Tim-3显著下调。相比于WT鼠，Tim-3敲除孕鼠感染弓形虫后展现出更差的妊娠结局。机制上，弓形虫感染诱导的Tim-3下调显著激活了PI3K-AKT和JAK-STAT信号通路，进而上调了Granzyme-B、Perforin、IFN-γ和IL-10的产生，从而导致dNK细胞功能的紊乱和不良妊娠结局[70]。类似地，弓形虫感染后dNK细胞表达2B4水平显著下调。与感染的WT孕鼠相比，感染的2B4敲除孕鼠显示出更差的妊娠结局。感染导致的2B4下调激活了dNK细胞TNF-α和IFN-γ表达，dNK细胞毒性增强[71]。此外，弓形虫感染也能够通过损害dNK细胞的生长因子分泌能力导致FGR[72]。

弓形虫还能够通过感染的$CD1c^+$ DC细胞间接增强dNK细胞的IFN-γ产生和NKG2D表达，从而导致dNK细胞的细胞毒性增加[73]。TGF-β1的治疗能够降低弓形虫感染所导致的dNK细胞毒性增加，从而改善妊娠结局[74]。总的来说，弓形虫感染能够通过直接或间接的方式增强dNK细胞的细胞毒性，导致不良妊娠结局，而TGF-β1可能是治疗弓形虫感染引起的异常妊娠结局的潜在免疫保护方法。妊娠早期dNK细胞的功能总结见图1。

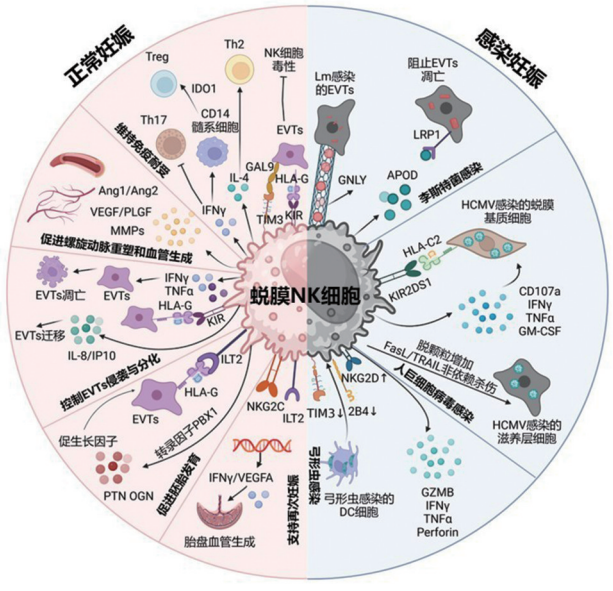



**图1 妊娠早期dNK细胞的生理和病理功能**
**Figure 1 Physiological and pathological functions of decidual NK cells in early pregnancy**

## 5 总结

NK细胞是妊娠早期蜕膜中含量最丰富的免疫细胞，在维持正常妊娠中起到决定性作用。dNK细胞可能是由$CD34^+$造血细胞前体分化而来，也可能是由组织居留的NK细胞扩增得到，还可能是从外周血pNK细胞迁移而来。与$CD56^{dim}CD16^+$的外周血NK细胞不同，$CD56^{bright}CD16^-$的dNK细胞大部分呈现$CD27^-CD11b^-$表型，展现出较强的促胚胎生长功能。在正常妊娠中，dNK细胞主要起到维持免疫耐受、促进螺旋动脉重塑和血管生成、控制滋养层细胞侵袭和分化、促进胚胎发育等功能。NK细胞的数量和功能异常均可导致RSA、PE和GDM等妊娠疾病。dNK细胞在对抗病原体垂直感染的过程中起到了一定的作用，但病原体对dNK细胞的改变也可导致不良的妊娠结局。

人们对dNK细胞与蜕膜基质细胞及其他蜕膜免疫细胞的相互调节作用已经有一定的了解，但还有很多细胞之间的相互作用类型仍然被忽略，如dNK细胞对于另一大免疫细胞亚群——巨噬细胞的调控目前研究还相对较少。虽然dNK细胞在多种妊娠疾病中的作用机制已经被破解，但由于很多分子无法局部干预，导致仍然缺少真正有效的治疗靶

点。已经有研究人员开发了将脐血NK细胞、骨髓NK细胞和pNK细胞诱导成为dNK样细胞的方法[75]，诱导得到的细胞在小鼠模型中展现了较好的促胚胎生长效果。通过对经血NK细胞的检测能够部分反映出子宫NK细胞的状态[76]，将这种无创检测和自体外周血诱导的dNK样细胞的宫腔灌注相结合，将成为一种十分具有前景的妊娠疾病治疗方法。

## 参考文献


[1] GELLERSEN B, BROSENS J J. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure[J]. Endocrine Reviews, 2014, 35(6): 851-905.

[2] ERLEBACHER A. Immunology of the maternal-fetal interface[J]. Annu Rev Immunol, 2013, 31(1): 387-411.

[3] ANDER S E, DIAMOND M S, COYNE C B. Immune responses at the maternal-fetal interface[J]. Sci Immunol, 2019, 4(31): eaat6114.

[4] XU Y Y, WANG S C, LI D J, et al. Co-signaling molecules in maternal-fetal immunity[J]. Trends in Molecular Medicine, 2017, 23(1): 46-58.

[5] VACCA P, VITALE C, MONTALDO E, et al. $CD34^+$ hematopoietic precursors are present in human decidua and differentiate into natural killer cells upon interaction with stromal cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108 (6): 2402-2407.

[6] SOJKA D K, YANG L, PLOUGASTEL-DOUGLAS B, et al. Cutting edge: Local proliferation of uterine tissue-resident NK cells during decidualization in mice[J]. The Journal of Immunology, 2018, 201(9): 2551-2556.

[7] HAN M, HU L, WU D, et al. IL-21R-STAT3 signalling initiates a differentiation program in uterine tissue-resident NK cells to support pregnancy[J]. Nat Commun, 2023, 14 (1): 7109.

[8] KESKIN D B, ALLAN D S J, RYBALOV B, et al. TGFβ promotes conversion of $CD16^+$ peripheral blood NK cells into $CD16^-$ NK cells with similarities to decidual NK cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(9): 3378-3383.

[9] CERDEIRA A S, RAJAKUMAR A, ROYLE C M, et al. Conversion of peripheral blood NK cells to a decidual NK - like phenotype by a cocktail of defined factors[J]. The Journal of Immunology, 2013, 190(8): 3939-3948.

[10] STRUNZ B, BISTER J, JÖNSSON H, et al. Continuous human uterine NK cell differentiation in response to endometrial regeneration and pregnancy[J]. Sci Immunol, 2021, 6(56): eabb7800.

[11] XU W, CHERRIER D E, CHEA S, et al. An Id2RFP-reporter mouse redefines innate lymphoid cell precursor potentials[J]. Immunity, 2019, 50(4): 1054-1068. e3.

[12] CRINIER A, NARNI-MANCINELLI E, UGOLINI S, et al. SnapShot: Natural killer cells[J]. Cell, 2020, 180(6): 1280-1281.

[13] FU B, WANG F, SUN R, et al. CD11b and CD27 reflect distinct population and functional specialization in human natural killer cells[J]. Immunology, 2011, 133(3): 350-359.

[14] FU B, ZHOU Y, NI X, et al. Natural killer cells promote fetal development through the secretion of growth-promoting factors[J]. Immunity, 2017, 47(6): 1100-1113. e6.

[15] FU B, LI X, SUN R, et al. Natural killer cells promote immune tolerance by regulating inflammatory Th17 cells at the human maternal-fetal interface[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(3).

[16] NI F, SUN R, FU B, et al. IGF-1 promotes the development and cytotoxic activity of human NK cells[J]. Nature Communications, 2013, 1479: 4.

[17] VENTO-TORMO R, EFREMOVA M, BOTTING R A, et al. Single-cell reconstruction of the early maternal – fetal interface in humans[J]. Nature, 2018, 563(7731): 347-353.

[18] KOPCOW H D, ALLAN D S J, CHEN X, et al. Human decidual NK cells form immature activating synapses and are not cytotoxic[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102 (43): 15563-15568.

[19] PAZMANY L, MANDELBOIM O, VALÉS-GÓMEZ M, et al. Protection from natural killer cell-mediated lysis by HLA - G expression on target cells[J]. Science, 1996, 274 (5288): 792-795.

[20] TILBURGS T, EVANS J H, CRESPO Â C, et al. The HLA-G cycle provides for both NK tolerance and immunity at the maternal-fetal interface[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(43): 13312-13317.

[21] LI Y H, ZHOU W H, TAO Y, et al. The Galectin-9/Tim-3 pathway is involved in the regulation of NK cell function at the maternal-fetal interface in early pregnancy[J]. Cell Mol Immunol, 2016, 13(1): 73-81.

[22] KALKUNTE S S, MSELLE T F, NORRIS W E, et al. Vascular endothelial growth factor C facilitates immune tolerance and endovascular activity of human uterine NK cells at the maternal-fetal interface[J]. J Immunol, 2009, 182(7): 4085-4092.

[23] VACCA P, CANTONI C, VITALE M, et al. Crosstalk between decidual NK and $CD14^+$ myelomonocytic cells results in induction of Tregs and immunosuppression[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(26): 11918-11923.

[24] TAO Y, LI Y H, 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.

[25] KAM E P, GARDNER L, LOKE Y W, et al. The role of trophoblast in the physiological change in decidual spiral arteries[J]. Hum Reprod, 1999,14(8): 2131-2138.

[26] SMITH S D, DUNK C E, APLIN J D, et al. Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy[J]. Am J Pathol, 2009, 174(5): 1959-1971.

[27] KHONG T Y, DE WOLF F, ROBERTSON W B, et al. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants[J]. Br J Obstet Gynaecol, 1986, 93(10): 1049-1059.

[28] YOUNG B C, LEVINE R J, KARUMANCHI S A. Pathogenesis of preeclampsia[J]. Annu Rev Pathol, 2010, 5: 173-192.

[29] ROBSON A, HARRIS L K, INNES B A, et al. Uterine natural killer cells initiate spiral artery remodeling in human pregnancy[J]. FASEB J, 2012, 26(12): 4876-4885.

[30] 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.

[31] HUPPERTZ B. Traditional and new routes of trophoblast invasion and their implications for pregnancy diseases[J]. Int J Mol Sci, 2019, 21(1): 289.

[32] CHAZARA O, XIONG S, MOFFETT A. Maternal KIR and fetal HLA-C: A fine balance[J]. J Leukoc Biol, 2011, 90(4): 703-716.

[33] LASH G E, OTUN H A, INNES B A, et al. Interferon-gamma inhibits extravillous trophoblast cell invasion by a mechanism that involves both changes in apoptosis and protease levels[J]. FASEB J, 2006, 20(14): 2512-2518.

[34] OTUN H A, LASH G E, INNES B A, et al. Effect of tumour necrosis factor-α in combination with interferon-γ on first trimester extravillous trophoblast invasion[J]. Journal of Reproductive Immunology, 2011, 88(1): 1-11.

[35] RAJAGOPALAN S, BRYCESON Y T, KUPPUSAMY S P, et al. Activation of NK cells by an endocytosed receptor for soluble HLA-G[J]. PLoS Biol, 2006, 4(1): e9.

[36] LI Q, SHARKEY A, SHERIDAN M, et al. Human uterine natural killer cells regulate differentiation of extravillous trophoblast early in pregnancy[J]. Cell Stem Cell, 2024, 31(2): 181-195. e9.

[37] ZHOU Y, FU B, XU X, et al. PBX1 expression in uterine natural killer cells drives fetal growth[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(537): eaax1798.

[38] NETEA M G, DOMÍNGUEZ-ANDRÉS J, BARREIRO L B, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(6): 375-388.

[39] GAMLIEL M, GOLDMAN-WOHL D, ISAACSON B, et al. Trained memory of human uterine NK cells enhances their function in subsequent pregnancies[J]. Immunity, 2018, 48(5): 951-962. e5.

[40] DIMITRIADIS E, MENKHORST E, SAITO S, et al. Recurrent pregnancy loss[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 98.

[41] BAEK K H, LEE E J, KIM Y S. Recurrent pregnancy loss: The key potential mechanisms[J]. Trends Mol Med, 2007, 13(7): 310-317.

[42] EL-AZZAMY H, DAMBAEVA S V, KATUKURUND-AGE D, et al. Dysregulated uterine natural killer cells and vascular remodeling in women with recurrent pregnancy losses[J]. Am J Reprod Immunol, 2018, 80(4): e13024.

[43] LI H, HOU Y, ZHANG S, et al. CD49a regulates the function of human decidual natural killer cells[J]. Am J Reprod Immunol, 2019, 81(4): e13101.

[44] LU H, YANG H L, ZHOU W J, et al. Rapamycin prevents spontaneous abortion by triggering decidual stromal cell autophagy-mediated NK cell residence[J]. Autophagy, 2021, 17(9): 2511-2527.

[45] J ESPINOZA, A VIDAEFF, C PETTKER, et al. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, number 222[J]. Obstet Gynecol, 2020, 135(6): 1492-1495.

[46] JUNG E, ROMERO R, YEO L, et al. The etiology of preeclampsia[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2022, 226(2): S844-S866.

[47] MCMASTER M T, ZHOU Y, FISHER S J. Abnormal placentation and the syndrome of preeclampsia[J]. Seminars in Nephrology, 2004, 24(6): 540-547.

[48] ZHOU Y, DAMSKY C H, CHIU K, et al. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts[J]. J Clin Invest, 1993, 91 (3): 950-960.

[49] OPICHKA M A, RAPPELT M W, GUTTERMAN D D, et al. Vascular dysfunction in preeclampsia[J]. Cells, 2021, 10(11): 3055.

[50] DEER E, HERROCK O, CAMPBELL N, et al. The role of immune cells and mediators in preeclampsia[J]. Nat Rev Nephrol, 2023, 19(4): 257-270.

[51] 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.

[52] ZHANG J, DUNK C E, SHYNLOVA O, et al. TGFb1 suppresses the activation of distinct dNK subpopulations in preeclampsia[J]. EBioMedicine, 2019, 39: 531-539.

[53] WEDENOJA S, YOSHIHARA M, TEDER H, et al. Fetal HLA-G mediated immune tolerance and interferon response in preeclampsia[J]. EBioMedicine, 2020, 59: 102872.

[54] HIBY S E, WALKER J J, O'SHAUGHNESSY K M, et al. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success [J]. J Exp Med, 2004, 200(8): 957-965.

[55] XIE J, LI L, XING H. Metabolomics in gestational diabetes mellitus: A review[J]. Clin Chim Acta, 2023, 539: 134-143.

[56] MOON J H, JANG H C. Gestational diabetes mellitus: Diagnostic approaches and maternal-offspring complications [J]. Diabetes Metab J, 2022, 46(1): 3-14.

[57] ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational diabetes mellitus[J]. Obstet Gynecol, 2018,131(2): e49-e64.

[58] XIONG Y, WANG Y, WU M, et al. Aberrant NK cell profile in gestational diabetes mellitus with fetal growth restriction[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1346231.

[59] ARORA N, SADOVSKY Y, DERMODY T S, et al. Microbial vertical transmission during human pregnancy [J]. Cell Host Microbe, 2017, 21(5): 561-567.

[60] KOOPMANS M M, BROUWER M C, VÁZQUEZ-BOLAND J A, et al. Human listeriosis[J]. Clin Microbiol Rev, 2023, 36(1): e0006019.

[61] CRESPO Â C, MULIK S, DOTIWALA F, et al. Decidual NK cells transfer granulysin to selectively kill bacteria in trophoblasts[J]. Cell, 2020, 182(5): 1125-1139. e18.

[62] FANG X, ZHOU Y, CHEN S, et al. Natural killer cells promote intra-cellular-infected trophoblasts survival via APOD-LRP1 axis[J]. Immunology, 2023, 13621:1-15.

[63] BUXMANN H, HAMPRECHT K, MEYER-WITTKOPF M, et al. Primary human cytomegalovirus (HCMV) infection in pregnancy[J]. Dtsch Arztebl Int, 2017, 114(4): 45-52.

[64] WEISBLUM Y, PANET A, ZAKAY-RONES Z, et al. Modeling of human cytomegalovirus maternal-fetal transmission in a novel decidual organ culture[J]. J Virol, 2011, 85(24): 13204-13213.

[65] SIEWIERA J, EL COSTA H, TABIASCO J, et al. Human cytomegalovirus infection elicits new decidual natural killer cell effector functions[J]. PLoS Pathog, 2013, 9(4): e1003257.

[66] CRESPO Â C, STROMINGER J L, TILBURGS T. Expression of KIR2DS1 by decidual natural killer cells increases their ability to control placental HCMV infection [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(52): 15072-15077.

[67] DE MENDONÇA VIEIRA R, MEAGHER A, CRESPO Â C, et al. Human term pregnancy decidual NK cells generate distinct cytotoxic responses[J]. J Immunol, 2020, 204(12): 3149-3159.

[68] DOUDOU Y, RENAUD P, CORALIE L, et al. Toxoplasmosis among pregnant women: High seroprevalence and risk factors in Kinshasa, Democratic Republic of Congo [J]. Asian Pac J Trop Biomed, 2014, 4(1): 69-74.

[69] YAROVINSKY F. Innate immunity to Toxoplasma gondii infection[J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(2): 109-121.

[70] LI T, CUI L, XU X, et al. The role of Tim-3 on dNK cells dysfunction during abnormal pregnancy with toxoplasma gondii infection[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 587150.

[71] XU X, ZHENG G, REN Y, et al. A novel 2B4 receptor leads to worse pregnancy outcomes by facilitating TNF-α and IFN-γ production in dNK cells during Toxoplasma gondii infection[J]. Parasites Vectors, 2022, 15(1): 337.

[72] ZHANG F, SUN W, ZHAO J, et al. *Toxoplasma gondii* causes adverse pregnancy outcomes by damaging uterine tissue-resident NK cells that secrete growth-promoting factors[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2024, 229 (2): 547-557.

[73] LIU X, ZHAO M, YANG X, et al. Toxoplasma gondii infection of decidual $CD1c^+$ dendritic cells enhances cytotoxicity of decidual natural killer cells[J]. Inflammation, 2014, 37(4): 1261-1270.

[74] XU X, ZHANG J, ZHAN S, et al. TGF-β1 improving abnormal pregnancy outcomes induced by Toxoplasma gondii infection: Regulating NKG2D/DAP10 and killer subset of decidual NK cells[J]. Cellular Immunology, 2017, 317: 9-17.

[75] DU X, ZHU H, JIAO D, et al. Human-induced $CD49a^+$ NK cells promote fetal growth[J]. Front Immunol, 2022, 13: 821542.

[76] TONG X, GAO M, DU X, et al. Analysis of uterine $CD49a^+$ NK cell subsets in menstrual blood reflects endometrial status and association with recurrent spontaneous abortion[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(7): 1838-1840.