

子宫自然杀伤细胞及其与妊娠并发症关系的研究进展

杨春燕

黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年9月19日; 录用日期: 2023年10月13日; 发布日期: 2023年10月20日

摘要

子宫自然杀伤细胞(uterine natural killer cells, uNK)作为先天免疫系统的一员, 约占妊娠期淋巴细胞总数的70%, 在对宿主免受病原体侵袭方面起着重要作用, 并参与了一系列影响妊娠成功的生理过程。能通过分泌多种细胞因子, 促进滋养层侵袭, 重塑螺旋动脉, 保护胎儿发育, 维持正常妊娠。而失衡的uNK细胞会导致螺旋动脉重构不足和滋养层入侵受损, 并与产科并发症如子痫前期、复发性流产、胎儿生长受限密切相关。本篇综述对uNK细胞及其uNK细胞在生理或病理条件下对妊娠的作用进行了介绍, 为未来靶向妊娠相关并发症的治疗提供新的线索。

关键词

妊娠, 子宫自然杀伤细胞, 复发性流产, 子痫前期

Advances in the Study of Uterine Natural Killer Cells and Their Relationship with Pregnancy Complications

Chunyan Yang

Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Sep. 19th, 2023; accepted: Oct. 13th, 2023; published: Oct. 20th, 2023

Abstract

Uterine natural killer cells (uNK), as a member of the innate immune system, account for about 70% of the total number of lymphocytes during pregnancy, play an important role in protecting

the host from pathogens, and participate in a series of physiological processes that affect the success of pregnancy. It can promote trophoblast invasion, reshape spiral artery, protect fetal development, and maintain normal pregnancy by secreting a variety of cytokines. Unbalanced uNK cells can lead to inadequate spiral artery remodeling and impaired trophoblast invasion, and are closely associated with obstetric complications such as preeclampsia, recurrent abortion, and fetal growth restriction. This review introduces the role of uNK cells and uNK cells in pregnancy under physiological or pathological conditions and provides new clues for future therapies targeting pregnancy-related complications.

Keywords

Pregnancy, Uterine Natural Killer Cells, Recurrent Abortion, Preeclampsia

Copyright © 2023 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. 引言

母体与胎儿之间的神秘联系一直吸引着免疫学家，并对母体为什么没有对异体基因的胎儿进行排斥提出疑问。但随着近年来主动免疫串扰的概念越来越受欢迎，使植入部位免疫系统不受抑制的观点得到了肯定[1]。母体上 uNK 细胞的受体与绒毛外滋养细胞(extravillous trophoblasts, EVT)上的配体结合能够使母胎界面发生免疫耐受，维持妊娠。胎儿细胞与母体免疫细胞是能够进行双向免疫对话的[2]。uNK 是先天免疫系统的一员，在怀孕早期占有所有免疫细胞的 70%，在成功的怀孕中扮演促进滋养层侵袭、重塑螺旋动脉、保护胎儿发育的重要作用[3]。打破了我们传统 NK 细胞只具有较强细胞毒性能够杀死炎症细胞的认识，uNK 细胞似乎是实现成功着床和怀孕的必要调节因子。

2. uNK 与 NK 细胞区别

自然杀伤细胞(nature killer cell, NK)作为免疫系统的一员，能够在未致敏的情况下自发的通过分泌细胞因子杀死病原体感染的细胞和肿瘤细胞，同时也因为拥有较强的细胞毒性而被人熟知。但不同的表型和功能将 NK 细胞分成不同亚群。如来自脾脏或血液循环中的常规 NK (Conventional nk, cNK)细胞或外周 NK 细胞(Peripheral nk cells, PNK)，亦或是来自于肝脏或子宫等组织中的组织常驻 NK 细胞(Tissue resident nk cells, trNK)。妊娠早期随着蜕膜化的进行，有大量 NK 细胞聚集于子宫内称为子宫自然杀伤细胞(uNK) [4]。在小鼠中的一些基因表达研究证明，小鼠 trNK 细胞专门从事组织重塑，而像 PNK 细胞与 cNK 细胞可能发挥免疫防御作用[5]。PNK 与 uNK 表型不同，细胞毒力也存在差别。PNK 细胞拥有较强的细胞毒性，其表型主要为 $CD56^{dim}CD16^{+}$ ，而处于子宫特殊环境中的 uNK 细胞表型主要为 $CD56^{bright}CD16^{-}$ ，细胞溶解活性弱，细胞毒性较差。但 uNK 细胞颗粒确实含有细胞毒性介质如穿孔素和颗粒酶，这颗粒极化到免疫突触才导致的毒性较弱[6]。也有研究表明，根据其位置和宿主的妊娠状态把 uNK 细胞分为子宫内膜 NK 细胞(Endometrial nk cells, eNK)或蜕膜 NK 细胞(Decidua nk cell, dNK)。在未怀孕的子宫中，eNK 在月经周期中更新，并参与子宫内膜蜕膜化和血管重建，为胚胎着床创造有利条件。而 dNK 细胞在妊娠的过程中发挥关键作用，包括母胎免疫耐受、促进外滋养细胞侵袭、推动子宫螺旋动脉重塑等[7] [8]。

3. uNK 细胞的起源

对于 uNK 细胞的起源并没有共识,越来越多的证据表明 uNK 可能存在多个来源。一种是 uNK 细胞起源于寄存于子宫内膜的造血前体细胞(HPCs),另一种是受子宫中趋化因子、细胞因子的影响, trNK 细胞在子宫局部通过增值而产生 uNK 细胞。同样有人通过早期妊娠模型中实验诱导的一种共生实验证实了在蜕膜化的开始,也就是怀孕的早期阶段,子宫内膜重塑是由局部 trNK 细胞增殖引起。还存在一种是外周 NK 细胞通过趋化迁移至子宫和蜕膜,比如由蜕膜基质细胞、子宫内皮细胞和胎儿滋养细胞产生的特定因子,趋化因子配体 12 (CXCL12)、CXCL9、CXCL10、CCL3、CCL4,诱导外周 NK 细胞产生趋化反应,并在母体与胎儿免疫对话的环境中分化获得 uNK 细胞的表型与功能[9] [10]。

4. uNK 细胞亚群及作用

dNK 细胞(定位于基底蜕膜的 uNK 细胞)在母胎界面产生约 50%~70%的免疫细胞,并在妊娠中起到重要作用。随着单细胞测序技术的发展, Vento-Tormo 等[8]人在子宫中发现了三个具有不同免疫调节特征的 dNK 细胞亚群(dNK1, dNK2, dNK3),并通过发现其细胞表达的组织常驻标记 CD49a 和 CD9 来支持这些发现。dNK1 主要亚群为 2 型辅助性 T 细胞(TH2),能够通过分泌生长促进因子来维持妊娠,并且可以表达调控 CD39 外的 atp 酶,该酶可以使促炎环境转变为免疫抑制环境。1 型辅助性 T 细胞(TH1)主要为 dNK2 和 dNK3 细胞的亚群,主要分泌炎症性细胞因子,对怀孕不利。而最新于小鼠的单细胞测序中发现一组新的 uNK 细胞亚群, (CYP26A1⁺uNK),有利于妊娠的建立和维持[11] [12]。还有研究发现, dNK1 细胞比 dNK2 与 dNK3 细胞含有更多的细胞质颗粒。例如穿孔素、颗粒溶素(GNLY)、颗粒酶 A 以及颗粒酶 B [13]。有趣的是,多次妊娠的 dNK 细胞中出现了记忆性 NK 细胞,称之为 PTdNKs 细胞,主要表现为 LILRB1⁺NKG2C^{high}的特征,与 dNK1 细胞相似[14]。这些记忆细胞的百分比在初次怀孕时很低,但在随后怀孕中迅速增加。PTdNKs 细胞可以在 NKG2C 与 HLA-E、LILRB1 与 HLA-G 相结合时,在白介素 15 (interleukin-15, IL-15)的诱导下通过分泌干扰素- γ (interon- γ , IFN- γ)和血管内皮生长因子-a (Vascular endothelial growth factor-a, VEGF-a)来支持血管化,比初次怀孕女性表现出更早的 EVT 侵袭功能[15]。综上所述, dNK 细胞有三个特异性亚群,根据其亚群不同被认为具有不同功能。dNK1 在多胎妊娠中可以识别胚胎和具有记忆功能。dNK 细胞的三种亚型也在免疫的调节和胎盘发育中与另外的细胞相互作用。

5. uNK 在妊娠不同分化阶段的功能及影响分化的因素

5.1. 不同分化阶段的功能

虽然 uNK 细胞被认为属于 NK 细胞系,并含有大的细胞质颗粒,但是从小鼠怀孕子宫中分离出来时几乎没有杀死原 NK 细胞敏感靶细胞的细胞毒力,这与原有 NK 细胞能杀死病原微生物相矛盾。因此,怀疑可能存在一种短暂分泌期 dNK (s-dNK)表型,在着床前后具有独特血管发育特征。分泌期 dNK 细胞刺激螺旋动脉的生长和发育,来确保子宫内膜有充分的血管以供着床。但妊娠早期, dNK 细胞对血管细胞具有破坏稳定和促凋亡的作用以实现重塑螺旋动脉的过程,也是对发育中胎儿增加血供所必需的[16]。也有研究证实, uNK 细胞在着床期和怀孕早期起着重要的作用。在着床期,子宫在卵巢激素的作用下“启动”释放促炎激素、细胞因子、趋化因子,包括 IL-6、IL-15、IL-8、CXCL10、CXCL11,这些因子在着床时激活并招募大量的蜕膜免疫细胞到子宫内膜,其中 65%~70%是 uNK 细胞。所以, uNK 细胞在成功着床和为受孕建立血液供应中扮演重要角色[17]。uNK 细胞在胎盘形成及胎儿发育阶段也发挥重要作用,着床和蜕膜之后胎盘快速生长和胎儿快速发育。有研究发现,胎盘形成之前, CD49a⁺亚群被鉴定出,并通过分泌生长因子促进胎儿发育,而缺少这些因子时后代骨骼发育异常,生长也会受限[18]。同样, Zhou

等[19]人证明 dNK 细胞受转录因子 PBXhomeobox1 (PBX1)影响可以直接调节促生长因子的转录表达,并驱动胎儿生长。综上表明, uNK 不是一个静止的细胞群,无论是分泌期促进血管的生长还是妊娠早期对血管的破坏,以及在胎盘形成和胎儿发育中都发挥重要作用,有利于怀孕的进行,而 uNK 的异常激活与不良妊娠结局有关。

5.2. 影响分化的因素

IL-15 在分化中起到重要的作用,在分泌中期,子宫内膜开始表达高水平的 IL-15。随着蜕膜化的进展 IL-15 被孕酮上调,由于 uNK 细胞上缺乏孕酮受体,孕激素可以间接刺激子宫内膜基质细胞分泌 IL-15 促进 uNK 细胞的增殖分化[17]。有研究通过小鼠模型证实,在胚胎着床前就存在 IL-15 的诱导,并在妊娠中期到达峰值。胚胎着床后,为了有利于 uNK 细胞的分化,蜕膜基质细胞(DSCs)和巨噬细胞也会分泌更多的 IL-15。还有研究发现,蜕膜中转化生长因子 $\beta 1$ (Transform growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)的升高也可以导致 uNK 细胞亚群数量增加,并在调节免疫中发挥重要作用。综上表明 uNK 细胞分化受多种因素调控,IL-15 和 TGF- $\beta 1$ 的影响至关重要[20]。

6. uNK 细胞通过受体调节

抑制性和激活性受体

怀孕期间, uNK 细胞表达的受体可以与 EVT 上的配体相互作用影响妊娠。dNK1 细胞能够表达高水平的抑制和激活杀伤免疫球蛋白受体(KIRs) (KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL3, KIR2DS1, KIR2DS4)以及 LILRB1。KIR 的命名是根据细胞外免疫球蛋白样结构域(2D 或 3D)的数量和细胞质结构域的长度(长为 L,短为 S)而来[21]。是一种膜受体,可以和 EVTs 上存在的人类白细胞抗原(Human leukocyte antigen-C, HLA-C) (经典的 MHC-1 类抗原)结合。这也意味着受体对 EVTs 的识别性较高以及可以调节胎盘。LILRB1 是 LILRs 家族的一员,也是 HLA-G 二聚体的高亲和力受体,它们之间相互作用可以促进 uNK 细胞的生长促进因子分泌(Growth promoting factor, GPF),有研究表明 dNK 细胞是胎盘中 LILRB1 的来源之一。dNK1 细胞与 dNK2 细胞能共同表达激活性受体 NKG2C 和 NKG2E,以及抑制性受体 NKG2A,而 dNK3 细胞不表达[22]。表达激活性 KIRs 受体的 uNK 细胞能够增强胎盘,并对生殖和产科疾病提供帮助。KIR 基因型主要由 A 和 B 两种单倍型组成, KIR A 单倍型主要由 7 个基因组成,主要表达抑制性受体 KIR2DL1/3 和潜在的激活受体 KIR2DS4,尽管是激活受体,但由于 KIR2DS4 最常见的等位基因缺失,导致具有两个 A 单倍型个体没有激活受体。这也是 KIR AA 基因型女性在和 HLA-C2 基因型的 EVT 相互作用时容易发生子痫前期的原因。KIR B 单倍型包含多个激活 KIR。HLA-C 分子是 KIR 的配体,可分为两类,分别为 C1 表位和 C2 表位。C1 表位的 HLA-C 分子与抑制性受体 KIR2DL2 和 KIR2DL3 结合能够限制 uNK 细胞的细胞毒性。C2 表位的 HLA-C 分子与 KIR2DL1 相互作用可增加妊娠障碍的风险,而 KIR2DS1 通过与 HLA-C2 的相互作用保护妊娠[23]。综上表明, uNK 细胞的受体 KIR 及其配体 MHC-1 类分子具有高度多态性,特殊的相互作用会增加妊娠相关并发症的发生率。因此,加强对 KIR-MHC-1 相互作用的机制了解有助于疾病的治疗策略。

7. uNK 细胞在正常妊娠中的作用

首先,妊娠期间入侵的滋养细胞本是半同种异体, NK 细胞能靶向杀死异物。但由于在健康的怀孕中, uNK 细胞在 EVT 周围募集,使母体 uNK 细胞与滋养层表达的父亲遗传异体抗原 HLA-C 之间发生相互作用,并主动在母胎界面发生了免疫耐受,从而没有被免疫系统当作异物清除。其次,螺旋动脉的重塑对于胎儿能否正常发育至关重要,螺旋动脉本是由外层血管平滑肌细胞(Vascular smooth muscle cell, VSMC)和

内层内皮细胞(Endothelial cell, ECs)组成,而重塑是移除 VSMCs 和用 EVT 取代 ECs 的过程[10]。该过程中 EVT 能够在怀孕早期侵入蜕膜后使螺旋小动脉转变为大直径、高流量、低阻力的血管,实现母体与胎儿之间的营养运输。因此,适当的滋养层入侵有利于重塑螺旋动脉,维持妊娠。最后,滋养层的入侵与螺旋动脉重塑也离不开细胞因子的作用,在成功的怀孕中 uNK 细胞分泌多种细胞因子,即 IL-1 β 、IL-8、IL-4、TGF- β 1 以及多种血管生成因子,如 VEGF-A、VEGF-C、血管生成素来促进 EVT 的侵袭。所以综上所述, uNK 细胞在正常怀孕中具有参与母体免疫耐受、调节滋养层侵袭以及重塑螺旋动脉的作用[24] [25]。

8. uNK 在病理性妊娠中的作用

复发性流产(Recurrent spontaneous abortion, RSA)、子痫前期(preeclampsia, PE)以及胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)都属于大产科综合征(GOS), EVT 入侵缺陷导致的胎盘功能障碍是 GOS 最常见的发病机制。免疫细胞的紊乱也与其密切相关,而 uNK 细胞是子宫内膜中数量最多的免疫细胞, uNK 细胞失衡可能是导致妊娠并发症的原因。

8.1. 子痫前期

PE 是一种严重的妊娠并发症,其特点是妊娠 20 周后出现高血压,蛋白尿。最近发现, PE 与 uNK 细胞关系最为密切, 2%~7% 的妊娠疾病由此引起,并与胎盘灌注缺陷和 FGR 相关。分娩是治疗该疾病唯一方法。有研究人员证实,在与健康孕妇相比时 PE 妇女的血清可溶性 HLA-G (sHLA-G)水平显著降低,而正常情况下 HLA-G 可以在胎盘中广泛表达,因此低浓度的 sHLA-G 与 PE 增加有关[26]。在英国进行的一项研究发现 PE 患者于正常分娩女性相比, PE 女性的 KIRAA 基因型频率会显著增加,而该基因的存在会使 uNK 细胞发生强烈的抑制,使胎儿拥有比母亲更多的 HLA-C2 基因,从而使动脉转化发生障碍,不利于胎盘形成进而导致疾病的发生[27]。也有报道称, PE 患者毒性 NK 细胞数量增加,与 uNK 细胞相比 PE 患者穿孔素和颗粒酶 B 表达升高。因此,过度的细胞毒性导致孕早期滋养细胞层的凋亡并抑制了螺旋动脉的侵袭和迁移[28]。蜕膜 TGF- β 是蜕膜化的重要细胞因子, Zhang 等[29]人发现 PE 患者 TGF- β 升高,并通过对 IL-8、CD107a、IFN-g 的表达水平下调使 uNK 细胞发生抑制引起胎盘功能受损诱发 PE。综上所述, PE 发病与 uNK 细胞受体、毒性细胞数量、细胞因子及细胞功能发生了改变有关。PE 与 FGR 关系密切,高阻力的血管血流以及炎性的子宫微环境是 PE 引起的,而 PE 会导致 FGR 的发生。胎盘功能障碍引起的螺旋动脉重塑失败是 FGR 的主要原因。有研究通过对妊娠早期 uNK 细胞的一个子集的鉴定发现,这些细胞能够表达 CD49a 和 Eomes,并可以产生生长促进因子(GPFs),如骨桥蛋白、骨糖素、多营养素来促进胎儿的发育,而 RSA 患者 GPF⁺uNK 细胞缺乏,在小鼠中该细胞减少会导致 FGR [30]。

8.2. 复发性流产

RSA 是指在妊娠 20 周之前与同一性伴侣发生连续两次或两次以上的妊娠失败。可能由多种因素导致,如染色体异常、遗传因素、解剖异常、免疫因素[31]。Giuliani 等[32]人发现, RSA 患者免疫系统异常活跃, uNK 细胞在 RSA 中影响深远。位于蜕膜中的 CD56^{dim}CD16⁺NK 细胞明显高于非毒性 CD56^{bright}CD16⁻NK 细胞,而 CD56^{bright}CD16⁻的表型与细胞因子的分泌相关,所以 RSA 的发生与 uNK 细胞较强的细胞毒性和缺乏足够数量的细胞因子来支持胎盘引起。有研究发现,与正常怀孕女性相比, RSA 患者体外分离的 uNK 细胞能分泌更高水平的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)阻碍子宫内膜蜕膜化,而蜕膜化是成功妊娠的关键[33]。因此,蜕膜化功能障碍导致了 RSA 的发生。由于螺旋动脉重构与滋养层入侵在妊娠中扮演重要角色,而血管重塑过程是由 uNK 细胞产生的旁分泌系统调节的,所以血管生成与 uNK 细胞之间的关系会引起两种截然相反的妊娠障碍风险。一方面是动脉转化不足会导致血管

生成因子产量低, 滋养层入侵不足。另一方面是增加血管生成因子, 会引起母胎界面过度氧化应激反应从而造成妊娠失败。综上所述, 螺旋动脉转化不充分和滋养层侵袭不良与 RSA 有关, 母体与胎儿界面只有严格的平衡发育才能够维持妊娠[34]。同样 guo 等[35]人也发现, RSA 中高表达的 miR-133a 会使 EVT 中的 HLA-G 表达下调, 导致 uNK 细胞分泌功能受损而引起细胞促侵袭和促血管生成功能抑制。综上所述表明, uNK 细胞在 RSA 中严重失调, RSA 患者的细胞表型、细胞因子和受体可能是引起发病的主要机制, uNK 细胞可能会作为靶向标志物用于治疗研究。但目前为止, 没有可靠数据能够说明 uNK 细胞与 RSA 之间存在因果关系。

9. 总结与展望

uNK 细胞在妊娠早期发挥关键的作用, 和以往我们对 NK 细胞了解的不同, uNK 细胞不仅没有对胚胎产生细胞毒性反应, 反而在 uNK 细胞与 EVT 上表达的 HLA-C 配体相互作用下参与了母胎耐受, 保护了胎儿, 并在滋养层入侵与血管重塑中起着重要作用[36]。对 uNK 细胞受体 KIR 与滋养层 HLA-C 相互作用的研究有利于我们预防妊娠并发症, 如 PE、RSA、FGR。母体 KIR AA 型基因与父系 HLA-C2 纯合子的结合不利于妊娠, 所以加大对该方向的研究可以有效提高活产率[37]。PE 大多数发生在妊娠晚期, 但 uNK 细胞在妊娠早期血管重塑中发挥作用, 而采集 PE 早期妊娠蜕膜样本很难实现, 所以对于 PE 早期发病机制仍需进一步研究。

参考文献

- [1] 张维平, 王文文, 张调平, 等. 主动免疫治疗对原因不明性复发性流产患者 Treg/Th17 免疫平衡的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(3): 249-251.
- [2] Mahajan, D., Sharma, N.R., Kancharla, S., et al. (2022) Role of Natural Killer Cells during Pregnancy and Related Complications. *Biomolecules*, **12**, Article 68. <https://doi.org/10.3390/biom12010068>
- [3] Yang, F., Zheng, Q. and Jin, L. (2019) Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells during Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 2317. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02317>
- [4] Arachchige, A.S.P.M. (2021) Human NK Cells: From Development to Effector Functions. *Innate Immunity*, **27**, 212-229. <https://doi.org/10.1177/17534259211001512>
- [5] Filipovic, I., Chiossone, L., Vacca, P., et al. (2018) Molecular Definition of Group 1 Innate Lymphoid Cells in the Mouse Uterus. *Nature Communications*, **9**, Article No. 4492. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06918-3>
- [6] Huhn, O., Ivarsson, M.A., Gardner, L., et al. (2020) Distinctive Phenotypes and Functions of Innate Lymphoid Cells in Human Decidua during Early Pregnancy. *Nature Communications*, **11**, Article No. 381. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14123-z>
- [7] Fu, Y.Y., Ren, C.E., Qiao, P.Y., et al. (2021) Uterine Natural Killer Cells and Recurrent Spontaneous Abortion. *American Journal of Reproductive Immunology*, **86**, e13433. <https://doi.org/10.1111/aji.13433>
- [8] Jin, F.F., Liu, W., Cheng, G., Cai, S.C., Yin, T.L. and Diao L.H. (2023) The Function of Decidua Natural Killer Cells in Physiology and Pathology of Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, **90**, e13755. <https://doi.org/10.1111/aji.13755>
- [9] 单亚莉, 倪鑫. 母胎界面自然杀伤细胞的研究进展[J]. 生理学报, 2021, 73(1): 103-114.
- [10] Sojka, D.K., Yang, L., Plougastel-Douglas, B., et al. (2018) Cutting Edge: Local Proliferation of Uterine Tissue-Resident NK Cells during Decidualization in Mice. *The Journal of Immunology*, **201**, 2551-2556. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800651>
- [11] Zhao, H., Bo, C., Kang, Y., et al. (2017) What Else Can CD39 Tell Us? *Frontiers in Immunology*, **8**, 727. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00727>
- [12] 马蓉, 陈书强, 王晓红. 子宫 NK 细胞的异质性及其功能研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2022, 38(7): 657-660.
- [13] Vento-Tormo, R., Efremova, M., Botting, R.A., et al. (2018) Single-Cell Reconstruction of the Early Maternal-Fetal Interface in Humans. *Nature*, **563**, 347-353. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0698-6>

- [14] Schuster, I.S., Sng, X.Y.X., Lau, C.M., *et al.* (2023) Infection Induces Tissue-Resident Memory NK Cells That Safeguard Tissue Health. *Immunity*, **56**, 531-546, e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.01.016>
- [15] Goldman-Wohl, D., Gamliel, M., Mandelboim, O., *et al.* (2019) Learning from Experience: Cellular and Molecular Bases for Improved Outcome in Subsequent Pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **221**, 183-193. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.037>
- [16] Fraser, R. and Zenclussen, A.C. (2022) Killer Timing: The Temporal Uterine Natural Killer Cell Differentiation Pathway and Implications for Female Reproductive Health. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 904744. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.904744>
- [17] Zhang, X. and Wei, H. (2021) Role of Decidual Natural Killer Cells in Human Pregnancy and Related Pregnancy Complications. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 728291. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.728291>
- [18] Fu, B., Zhou, Y., Ni, X., *et al.* (2017) Natural Killer Cells Promote Fetal Development through the Secretion of Growth-Promoting Factors. *Immunity*, **47**, 1100-1113, e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.11.018>
- [19] Zhou, Y., Fu, B., Xu, X., *et al.* (2020) PBX1 Expression in Uterine Natural Killer Cells Drives Fetal Growth. *Science Translational Medicine*, **12**, eaax1798. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax1798>
- [20] Xie, M., Li, Y., Meng, Y.Z., *et al.* (2022) Uterine Natural Killer Cells: A Rising Star in Human Pregnancy Regulation. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 918550. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.918550>
- [21] Chen, Y., Lu, D., Churov, A., *et al.* (2020) Research Progress on NK Cell Receptors and Their Signaling Pathways. *Mediators Inflammation*, **2020**, Article ID: 6437057. <https://doi.org/10.1155/2020/6437057>
- [22] Jabrane-Ferrat, N. (2019) Features of Human Decidual NK Cells in Healthy Pregnancy and During Viral Infection. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 1397. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01397>
- [23] Alexandrova, M., Manchorova, D. and Dimova, T. (2022) Immunity at Maternal-Fetal Interface: KIR/HLA (Allo) Recognition. *Immunological Reviews*, **308**, 55-76. <https://doi.org/10.1111/imr.13087>
- [24] Abbas, Y., Turco, M.Y., Burton, G.J., *et al.* (2020) Investigation of Human Trophoblast Invasion *In Vitro*. *Human Reproduction Update*, **26**, 501-513. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa017>
- [25] Sfakianoudis, K., Rapani, A., Grigoriadis, S., *et al.* (2021) The Role of Uterine Natural Killer Cells on Recurrent Miscarriage and Recurrent Implantation Failure: From Pathophysiology to Treatment. *Biomedicines*, **9**, Article 1425. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101425>
- [26] Alecsandru, D., Barrio, A., Garrido, N., *et al.* (2020) Parental Human Leukocyte Antigen-C Allotypes Are Predictive of Live Birth Rate and Risk of Poor Placentation in Assisted Reproductive Treatment. *Fertility and Sterility*, **114**, 809-817. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.008>
- [27] Yang, X., Yang, Y., Yuan, Y., *et al.* (2020) The Roles of Uterine Natural Killer (NK) Cells and KIR/HLA-C Combination in the Development of Preeclampsia: A Systematic Review. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 4808072. <https://doi.org/10.1155/2020/4808072>
- [28] Du, M., Wang, W., Huang, L., *et al.* (2022) Natural Killer Cells in the Pathogenesis of Preeclampsia: A Double-Edged Sword. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **35**, 1028-1035. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1740675>
- [29] Zhang, J., Dunk, C.E., Shynlova, O., *et al.* (2019) TGFβ1 Suppresses the Activation of Distinct dNK Subpopulations in Preeclampsia. *EBioMedicine*, **39**, 531-539. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.015>
- [30] Kanter, J.R., Mani, S., Gordon, S.M., *et al.* (2021) Uterine Natural Killer Cell Biology and Role in Early Pregnancy Establishment and Outcomes. *F&S Reviews*, **2**, 265-286. <https://doi.org/10.1016/j.xfnr.2021.06.002>
- [31] Qiu, J., Du, T., Li, W., *et al.* (2023) Impact of Recurrent Pregnancy Loss History on Reproductive Outcomes in Women Undergoing Fertility Treatment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **228**, e1-66, e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.08.014>
- [32] Giuliani, E., Parkin, K.L., Lessey, B.A., *et al.* (2014) Characterization of Uterine NK Cells in Women with Infertility or Recurrent Pregnancy Loss and Associated Endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology* **72**, 262-269. <https://doi.org/10.1111/aji.12259>
- [33] Fonseca, B.M., Cunha, S.C., Gonçalves, D., *et al.* (2020) Decidual NK Cell-Derived Conditioned Medium from Miscarriages Affects Endometrial Stromal Cell Decidualisation: Endocannabinoid Anandamide and Tumour Necrosis Factor-α Crosstalk. *Human Reproduction*, **35**, 265-274. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez260>
- [34] Díaz-Hernández, I., Alecsandru, D., García-Velasco, J.A., *et al.* (2021) Uterine Natural Killer Cells: From Foe to Friend in Reproduction. *Human Reproduction Update*, **27**, 720-746. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa062>
- [35] Guo, W., Fang, L., Li, B., *et al.* (2017) Decreased Human Leukocyte Antigen-G Expression by miR-133a Contributes to Impairment of Proinvasion and Proangiogenesis Functions of Decidual NK Cells. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 741. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00741>

- [36] Andreescu, M., Frîncu, F., Plotogea, M., *et al.* (2023) Recurrent Abortion and the Involvement of Killer-Cell Immunoglobulin-Like Receptor (KIR) Genes, Activated T Cells, NK Abnormalities, and Cytokine Profiles. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 1355. <https://doi.org/10.3390/jcm12041355>
- [37] Di, X., Duan, Z., Ma, Y., Song, X., Hao, Y., Li, G., Tan, Z., Lou, Y. and Lin, X. (2024) Jiawei Shoutai Pill Promotes Decidualization by Regulating the SGK1/ENaC Pathway in Recurrent Spontaneous Abortion. *Journal of Ethnopharmacology*, **318**, Article ID: 116939. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116939>