

# NK 细胞在早孕期母-胎界面的功能

李芸芸<sup>1</sup>, 林懿空<sup>1</sup>, 李大金<sup>1, 2, 3</sup>, 杜美蓉<sup>1, 2, 3</sup>

(1. 复旦大学附属妇产科医院 研究所, 上海 200011; 2. 国家人口和计划生育委员会计划生育药具重点实验室, 上海 200032; 3. 上海市女性内分泌相关疾病重点实验室, 上海 200011)

**摘要:** 早孕期 NK 细胞在子宫蜕膜局部大量累积, 蜕膜 NK(decidual NK, dNK) 细胞具有独特表型与功能。有研究显示, dNK 细胞在子宫螺旋动脉重铸、局部免疫微环境维持和孕期母体抗病原体感染方面均发挥了重要作用, 但其具体机制尚未阐明。文章综述近年来 dNK 细胞在胎盘血管重铸和母-胎免疫耐受方面的新发现。

**关键词:** 蜕膜; 自然杀伤细胞; 子宫螺旋动脉; 母-胎界面; 免疫微环境

**中图分类号:** R392.12

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-2478(2019)02-0145-05

妊娠期母-胎免疫研究可以追溯到 20 世纪 50 年代。人们发现母体不排斥具有父系抗原的胎儿胎盘<sup>[1]</sup>, 这一现象与宿主抗非自身抗原的免疫学原理形成悖论, 这促使免疫学家和生殖医学家在过去的几十年间不断探索, 并取得了诸多发现, 如胎盘的免疫学特征、母体妊娠期间全身免疫系统的改变等。母-胎免疫研究得到了快速发展。

妊娠期母体和胎儿交界面的相互作用对妊娠成功与否至关重要, 即妊娠状态与胎盘、子宫这 2 个独立器官间的相互作用有关。首先, 胎儿通过胎盘从母体获取营养、交换气体、带走代谢废物。其次, 胎盘和子宫的相互作用使胎儿胎盘免疫豁免。因此, 研究母-胎界面的形成、维持以及细胞活动, 特别是局部免疫细胞的功能对于揭开早期生命孕育过程以及不良妊娠结局的免疫学病因具有重要的意义。

本文介绍母-胎界面的形成过程和组成成分, 以及蜕膜免疫细胞尤其是占绝对数量优势的 NK 细胞在母-胎界面形成和母-胎免疫调节中的作用。

## 1 母-胎界面的形成过程

子宫内膜和胚外组织之间的界面就是母-胎界面(图 1)。胚外组织主要指胚胎滋养层, 特别是靠近母体侧的绒毛干和绒毛外滋养层(extravillous trophoblast, EVT)细胞。母-胎界面形成的始发因素是胚泡着床, 又称植入, 即滋养层细胞侵入子宫内膜。母-胎界面的形成主要包括 2 个事件: 螺旋小动脉重铸和子宫内蜕膜化。

螺旋小动脉重铸主要包括以下 2 个阶段: (1) 血管平滑肌细胞肿胀、血管内皮细胞空泡化和连续性的缺失以及细胞外基质溶解; (2) 子宫螺旋小动脉和内皮细胞消失, EVT 细胞入侵小动脉, 替代内皮细胞。在胚胎发育过程中, 滋养层细胞分化为 2 种细胞谱系, 即绒毛滋养层(villous trophoblast, VT)细胞和 EVT 细胞<sup>[2]</sup>。VT 细胞形成绒毛干的最外层, 与母体血液作用, 通过脐带给胎儿输送营养与氧气, 带走代谢废物。EVT 细胞则迁移至蜕膜组织, 侵入子宫肌层螺旋动脉壁内, 替代螺旋小动脉内皮细胞。螺旋动脉穿过蜕膜板进入母体叶, 即绒毛间隙, 最终在母-胎之间形成一种高流量、低阻力的脉管系统, 完成子宫螺旋动脉重铸。

母-胎界面的形成还涉及子宫内蜕膜化。人类在月经周期的分泌期, 即使无胚泡植入, 整个子宫内蜕膜也发生一定程度的蜕膜化, 一旦有胚泡植入, 孕早期全部内蜕膜发生完全蜕膜化。胚胎植入完成, 子宫内蜕膜即称蜕膜。蜕膜化最大的特点是内膜基质细胞(endometrial stromal cell, ESC)分化为蜕膜基质细胞(decidual stromal cell, DSC)。

收稿日期: 2018-01-15

**基金项目:** 国家自然科学基金重点项目(81630036); 国家自然科学基金重大项目培育计划(91542116); 国家自然科学基金面上项目(31570920); 上海市优秀学术带头人计划(17XD1400900); 国家人口和计划生育委员会计划生育药具创新导向项目(CX2017-0X)

**作者简介:** 李芸芸(1994—), 女, 硕士生, 主要从事母-胎免疫学研究

**通信作者:** 杜美蓉(E-mail: mrdm@fudan.edu.cn)

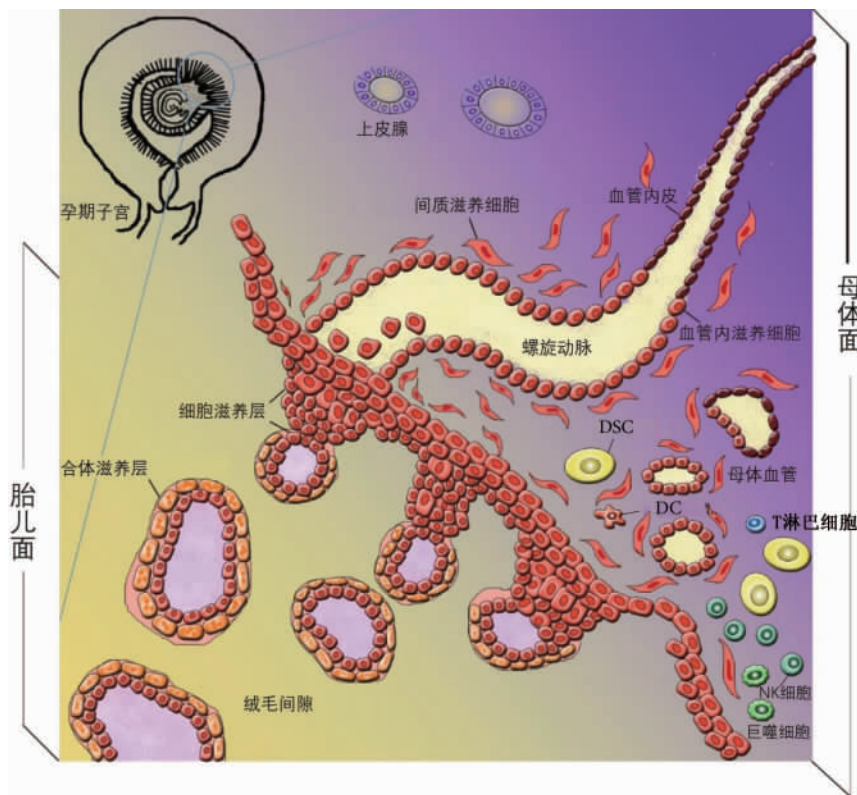


图 1 母-胎界面结构图

注:母-胎界面由胎儿面的细胞滋养层细胞、合体滋养层细胞、EVT 细胞和母体面的 DSC、蜕膜免疫细胞(decidual immune cell, DIC)组成, DIC 主要由蜕膜 NK(decidual NK, dNK)细胞、T 淋巴细胞、巨噬细胞和小部分其他免疫细胞,如蜕膜 DC 组成<sup>[3]</sup>

## 2 母-胎界面的 NK 细胞及其功能

母-胎界面形成特殊的免疫微环境,既能保证胎儿胎盘免受母体免疫系统的攻击,又能保持一定的免疫力,使母体免受有害病原体的侵害。母-胎界面的免疫微环境主要由 DSC、蜕膜腺上皮细胞(decidual epithelial cell, DEC)、胎儿滋养层细胞和蜕膜中的免疫细胞及其分泌的可溶性因子构成。它们能相互作用以维持母-胎界面的免疫稳态。孕早期, DIC 主要是 NK 细胞(50%~70%)、巨噬细胞(10%~20%)和 T 淋巴细胞(10%~20%),而 DC、B 淋巴细胞、NKT 细胞则非常少。由此可以看出, dNK 细胞是蜕膜中的主要免疫细胞,以下将重点论述最近发现的 dNK 细胞对妊娠的影响。

**2.1 dNK 细胞** 孕早期, dNK 细胞占 DIC 总数的 70%左右,而在外周血免疫细胞中, NK 细胞占比  $\leq 10\%$ ,提示 dNK 细胞对妊娠建立和维持具有重要作用。dNK 细胞表型为  $CD56^{bright}CD16^{-}$ ,而血液中约 90%的 NK 细胞表型为  $CD56^{dim}CD16^{+}$ ,约 10%为  $CD56^{dim}CD16^{-}$ 。除了表型不同外, dNK 细

胞与血液中的 NK 细胞在功能上亦有很大差别。血液中 NK 细胞的主要功能是杀伤肿瘤和清除病原体, dNK 细胞则是在母-胎界面促进血管重铸、维持免疫微环境稳定,使胎儿健康成长,并通过适当的炎症反应使母体免受有害病原体侵扰。

**2.2 NK 细胞在胎盘血管重铸中的作用** EVT 细胞取代子宫蜕膜螺旋动脉内皮细胞的过程,称为胎盘血管重铸,胎盘血管重铸形成一种高流量、低阻力的脉管系统,有利于胎儿从母体获取营养。Zhang 等<sup>[4]</sup>最先发现 dNK 细胞参与血管重铸,证明 dNK 细胞通过分泌  $IFN-\gamma$  影响血管重铸。但具体通路尚不确定。

dNK 细胞可通过杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer immunoglobulin-like receptor, KIR)与滋养层细胞分泌的 HLA-C 配体相互作用影响蜕膜血管重铸<sup>[5]</sup>。滋养层细胞 HLA 等位基因可编码 HLA-C、HLA-E 和 HLA-G,但不表达 HLA-A、HLA-B。KIR 的主要配体是 HLA-C,且 HLA-C 仅在 EVT 细胞中表达<sup>[6]</sup>。

KIR 是 Ig 超家族成员,分为 KIR2D 和

KIR3D 2个亚类。其中 KIR2DS 和 KIR3DS 为活化性受体, KIR2DL 和 KIR3DL 为抑制性受体。KIR 基因分为 A、B 2个单倍体。KIR2DS1 位于单倍体 B 的端粒区(telomeric B, Tel-B), KIR2DL1 位于单倍体 A 的着丝粒区(centromeric A, Cen-A)和一部分单倍体 B 的着丝粒区(centromeric B, Cen-B), 两者对 HLA-C 配体的亲和力都很高。KIR2DS1 与 HLA-C2 结合, 活化 dNK 细胞, 使其产生细胞因子和趋化因子, 如 GM-CSF。GM-CSF 可以诱导滋养层细胞迁移至子宫, 有利于血管重铸<sup>[7]</sup>。如果母系 KIR 基因的 Tel-B 缺失, 同时 EVT 细胞表达 HLA-C2, 则 HLA-C2 与 KIR2DL1 结合, 对 dNK 细胞产生抑制性作用, 使蜕膜螺旋动脉重铸不足, 引发子痫前期<sup>[5, 8-9]</sup>。

位于单倍体 A 端粒区(telomeric A, Tel-A)的 KIR2DS4 有 KIR2DS4del 和 KIR2DS4wt 2 种形式。KIR2DS4del 不与 HLA I 类分子结合, 且与不良妊娠结局有关<sup>[8]</sup>。当用单克隆抗体激活 KIR2DS4wt 时, dNK 细胞会脱颗粒并产生一些细胞因子, 如 GM-CSF、CCL3、XCL1、CCL1。GM-CSF 可以诱导滋养层细胞迁移至子宫, 有利于血管重铸<sup>[7]</sup>。而 CCL3 可能会吸引 NK 细胞、单核细胞和 T 淋巴细胞<sup>[10]</sup>。XCL1 的受体 XCR1 分布于 VT 细胞、EVT 细胞和位于血管分支处(绒毛干内的血管和子宫内螺旋动脉)的 CD14<sup>+</sup>巨噬细胞表面。CCL1 的受体 CCR8 分布于蜕膜所有巨噬细胞和一部分 dNK 细胞表面。这表明, dNK 细胞的 KIR2DS4wt 被激活后, 会产生一些特定的细胞因子作用于其他细胞, 实现信号转导。此外, 有研究表明, KIR2DS1 是 KIR2DS4wt 的上位基因, 只有在 KIR2DS1 表达的情况下, KIR2DS4 对妊娠才有明显的保护作用。为什么 KIR2DS4wt 要以共受体形式存在? 其机制目前尚不清楚<sup>[11]</sup>。

Fu 等<sup>[12]</sup>的研究发现, 子宫 CD49a<sup>+</sup>Eomes<sup>+</sup>组织居留 NK(tissue resident NK, trNK)细胞通过分泌促生长因子(growth-promoting factor, GPF)如多效素和骨钙素促进孕早期胎儿的生长发育。GPF 可能通过促进胎盘和血管的形成间接或直接发挥促胎儿生长作用, HLA-G-ILT2-KIR2DL4 轴是 trNK 细胞分泌 GPF 的关键, 进一步说明孕早期母-胎“对话”对于胎儿生长发育具有重要作用。

Li 等<sup>[13]</sup>的研究发现, 胎儿滋养层细胞产生的肾上腺髓质激素(adrenomedullin, AM)主要通过 2

个方面促进蜕膜血管重铸: (1)募集子宫底蜕膜 NK(uterine NK, uNK)细胞; (2)活化 uNK 细胞, 使其产生细胞因子、趋化因子和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)。AM 刺激 uNK 细胞产生 MMP9, 降解子宫螺旋动脉细胞外基质和基底膜, 利于血管重铸; uNK 细胞促凋亡 Bax 基因与抗凋亡 Bcl2 基因表达的比例增加, 有利于子宫动脉血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)凋亡, 促进血管重铸。此外, AM 也有可能因本身具有血管扩张的作用而促进血管重铸。体外实验显示, Adm<sup>-/-</sup>鼠表现出胎盘多方面的病变, 如胚胎血管分支减少、uNK 细胞数量减少、螺旋动脉重铸不足, 这些都与子痫前期的病理表现类似。鉴于香烟烟雾可以促进 AM 表达<sup>[14]</sup>, 滋养层细胞来源的 AM 对于妊娠的保护作用也许可以用来解释为什么适当吸烟可以预防子痫前期。

在生理情况下, HLA-G 主要由 EVT 细胞表达<sup>[15]</sup>。Rajagopalan 等<sup>[16]</sup>的研究显示, HLA-G 促进子宫螺旋动脉重铸: 在 dNK 细胞内, 可溶性 HLA-G 可激活 KIR2DL4, 通过 DNA-PKcs-Akt-NF- $\kappa$ B 通路产生衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)因子, 如 IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$  和 p21。SASP 因子可增强内皮细胞通透性, 诱导新生血管形成和组织重塑, 从而促进螺旋动脉重铸。在反复自然流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)患者中, EVT 细胞分泌 HLA-G 减少, 使 dNK 细胞 KIR2DL4 表达减少, SASP 因子如 IL-8、IP-10、血管内皮生长因子表达降低。由此, dNK 与 EVT 细胞交互“对话”发生障碍, EVT 细胞侵袭能力降低, 血管重铸障碍<sup>[17]</sup>。

### 2.3 NK 细胞在母-胎免疫耐受中的作用

母-胎免疫耐受的建立和维持是通过多种机制实现的, Th2 型免疫偏倚、抑制补体的激活、协同抑制信号(CTLA-4、PD-1)与活化信号(CD80、CD86)之间的精细平衡等都与母-胎免疫耐受的建立和维持有关。

HLA-G 不仅能促进子宫螺旋动脉重铸, 还参与 dNK 细胞功能状态的调节。在正常妊娠中, dNK 细胞多处于细胞毒性抑制状态, 但在炎症反应时, 则需要激活 dNK 细胞的毒性, HLA-G 循环可能促进了 dNK 细胞功能转换的实现。HLA-G

循环由 Tilburgs 等首次提出,即 dNK 细胞通过胞啃(trogocytosis)作用从 EVT 细胞处获得 HLA-G,内化、降解、缺失、重新胞啃 HLA-G 的过程称为 HLA-G 循环。dNK 细胞表面可表达可溶性 HLA-G 受体 KIR2DL4,通过突触以胞啃方式从 EVT 细胞处获得 HLA-G,使 dNK 细胞毒性降低,溶细胞效应被抑制;当受到病毒感染时,蜕膜分泌的促炎因子使 dNK 细胞表面和胞内的 HLA-G 迅速降解消失,同时恢复 dNK 细胞的细胞毒性和溶细胞效应<sup>[18]</sup>。而后, dNK 细胞重新从 EVT 细胞处获得 HLA-G,进入细胞毒性抑制状态。即 HLA-G 使 dNK 处于抑制状态,当促炎因子打破 HLA-G 循环时, dNK 细胞重新获得细胞毒性,对抗感染。早孕期滋养层细胞可通过抑制 dNK 细胞 IL-15/IL-12 受体的表达,降低胞内 IFN- $\gamma$ 、穿孔素、颗粒酶的产生,使 dNK 细胞处于低毒性状态<sup>[19]</sup>。

dNK 细胞可通过 Galectin-9/Tim-3 通路诱导母-胎界面的免疫耐受<sup>[20]</sup>。约 60% 的 dNK 细胞表面表达 Tim-3,约 75% 的滋养层细胞表达 Galectin-9。Tim-3<sup>+</sup> dNK 细胞高表达抗炎细胞因子而低表达促炎细胞因子,向 Th2 型免疫偏倚;同时 Tim-3<sup>+</sup> dNK 细胞穿孔素表达水平较低,细胞杀伤毒性小,表现为免疫耐受表型;Tim-3<sup>+</sup> dNK 细胞还可以抑制炎症反应。在 LPS 诱导下,加入了 rh-Galectin-9 或与滋养层细胞共培养的 dNK 细胞, TNF- $\alpha$  和穿孔素含量上升水平低于对照组,即 LPS 诱导的炎症反应作用减弱。故当母-胎界面受到感染时, Galectin-9/Tim-3 信号可防止感染诱导的过度炎症反应及其不良影响,如自然流产。而在 RSA 患者中, Tim-3<sup>+</sup> dNK 细胞比例下降,且 Tim-3<sup>+</sup> dNK 细胞产生 Th1、Th2 型细胞因子紊乱,提示 Tim-3<sup>+</sup> dNK 细胞对正常妊娠的维持至关重要。此外,外周血免疫细胞与合体滋养层细胞的直接接触构成妊娠期第 2 个母-胎界面,正常早孕期外周血 Tim-3<sup>+</sup> NK 细胞产生抑炎性细胞因子,并诱导外周血 CD4<sup>+</sup> CD45RA<sup>+</sup> naïve T 淋巴细胞分化为 Treg,诱导母-胎免疫耐受和妊娠维持;而 RSA 患者外周血不仅 Tim-3<sup>+</sup> NK 细胞数量下降,其产生 IL-10 和转化生长因子  $\beta$ 1 障碍,不能诱导 Treg 分化,可能是其导致早期妊娠失败的重要原因<sup>[21]</sup>。

Fu 等<sup>[22]</sup>的研究显示, CD56<sup>bright</sup> CD27<sup>+</sup> dNK 细

胞通过分泌 IFN- $\gamma$  抑制 Th17 分化增殖,控制母-胎界面炎症反应,促进母-胎免疫耐受。孕早期子宫局部 NK 细胞与 DC 相互作用在母-胎免疫耐受的建立和维持中亦发挥重要作用。作为母-胎界面 IL-10 的主要来源细胞, NK 细胞分泌 IL-10 可抑制 DC 活化和炎症反应;过继转输 IL-10<sup>+/+</sup> NK 细胞而不是 IL-10<sup>-/-</sup> NK 细胞可减少 IL-10 敲除诱导的 DC 扩增、活化与胚胎丢失<sup>[23]</sup>。

DSC 作为母-胎界面主要组成细胞,可与 dNK 细胞相互作用调节其表型与功能。如 DSC 分泌吡啶-2,3-双加氧酶和趋化因子 CCL2,可降低 dNK 细胞毒性<sup>[24]</sup>。在孕早期,来自 DSC 的 IL-33 可与 dNK 细胞表面的 ST2 受体结合,通过 NF- $\kappa$ B 信号通路,抑制 dNK 细胞毒作用,增加抑制性受体/活化性受体比例,并调节 dNK 细胞因子的分泌,使其向 Th2 型免疫偏倚<sup>[25]</sup>。

### 3 结语

在孕早期, NK 细胞不但在 DIC 数量上占最大优势,而且在母-胎界面免疫中也发挥了非常重要的作用。dNK 细胞与 DSC、滋养层细胞以及蜕膜其他免疫细胞互相协调,共同参与正常妊娠的建立和维持。本文着重论述了母体 dNK 细胞和胎儿滋养层细胞通过多方面的相互作用,共同促进子宫螺旋动脉重铸以及母-胎界面免疫微环境的维持。此外,活化性 KIR 受体家族有利于妊娠,提示正常妊娠的维持需要的不是母-胎界面免疫细胞功能的完全抑制,而是活化与抑制功能达到微妙平衡的免疫细胞和免疫微环境。目前,对于 dNK 细胞表型与功能的研究尽管报道很多,但仍有大量基础而重要的问题需要回答。关于 dNK 细胞的来源也无确切证据,母-胎界面微环境如何诱导 dNK 细胞呈现独特表型? dNK 细胞如何协助滋养层细胞取代子宫螺旋动脉内皮细胞参与血管重铸? dNK 细胞在妊娠耐受与抗病原微生物感染过程中如何发挥作用? 未来工作应主要围绕这些科学问题,通过建立母-胎界面各细胞亚群共培养体系以及各种动物模型,利用 confocal 与活细胞工作站,对 dNK 细胞在妊娠耐受与胎盘发育中的确切作用机制展开研究。

### 参考文献

- [1] Medawar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates[J]. Symp Soc Exp Biol, 1953, 7: 320-337.

- [2] Arck PC, Hecher K. Fetomaternal immune crosstalk and its consequences for maternal and offspring's health[J]. *Nat Med*, 2013, 99(5): 548-556.
- [3] Xu YY, Wang SC, Li DJ, et al. Co-signaling molecules in maternal-fetal immunity[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(1): 46-58.
- [4] Zhang J, Chen Z, Smith GN, et al. Natural killer cell-triggered vascular transformation: Maternal care before birth? [J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8(1): 1-11.
- [5] Chazara O, Xiong S, Moffett A. Maternal KIR and fetal HLA-C: A fine balance[J]. *J Leukocyte Biol*, 2011, 90(4): 703-716.
- [6] Parham P, Norman PJ, Abi-Rached L, et al. Immunogenetics of human placentation[J]. *Placenta*, 2012, 33: S71-S80.
- [7] Xiong S, Sharkey AM, Kennedy PR, et al. Maternal uterine NK cell-activating receptor KIR2DS1 enhances placentation [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(10): 4264-4272.
- [8] 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.
- [9] Hiby SE, Walker JJ, O'shaughnessy KM, 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.
- [10] Drake PM, Gunn MD, Charo IF, et al. Human placental cytotrophoblasts attract monocytes and CD56(bright) natural killer cells via the actions of monocyte inflammatory protein 1alpha[J]. *J Exp Med*, 2001, 193(10): 1199-1212.
- [11] Kennedy PR, Chazara O, Gardner L, et al. Activating KIR2DS4 is expressed by uterine NK cells and contributes to successful pregnancy[J]. *J Immunol*, 2016, 197(11): 4292-4300.
- [12] Fu BQ, 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.
- [13] Li M, Schwerbrock NMJ, Lenhart PM, et al. Fetal-derived adrenomedullin mediates the innate immune milieu of the placenta[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(6): 2408-2420.
- [14] Portal-Núñez S, Shankavaram UT, Rao M, et al. Aryl hydrocarbon receptor-induced adrenomedullin mediates cigarette smoke carcinogenicity in humans and mice[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(22): 5790-5800.
- [15] Kovats S, Main EK, Librach C, et al. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts [J]. *Science*, 1990, 248(4952): 220-223.
- [16] Rajagopalan S, Long EO. Cellular senescence induced by CD158d reprograms natural killer cells to promote vascular remodeling[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2012, 109(50): 20596-20601.
- [17] 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.
- [18] Tilburgs T, Evans JH, Crespo AC, et al. The HLA-G cycle provides for both NK tolerance and immunity at the maternal-fetal interface [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2015, 112(43): 13312-13317.
- [19] Park SY, Yun S, Ryu BJ, et al. Trophoblasts regulate natural killer cells via control of interleukin-15 receptor signaling [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2017, 78(2): e12628.
- [20] Li YH, Zhou WH, 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.
- [21] Li Y, Zhang J, Zhang D, et al. Tim-3 signaling in peripheral NK cells promotes maternal-fetal immune tolerance and alleviates pregnancy loss [J]. *Sci Signal*, 2017, 10(498): eaah4323.
- [22] Fu BQ, 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*, 2013, 110(3): E231-E240.
- [23] Blois SM, Freitag N, Tirado-González I, et al. NK cell-derived IL-10 is critical for DC-NK cell dialogue at the maternal-fetal interface[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2189.
- [24] Croxatto D, Vacca P, Canegallo F, et al. Stromal cells from human decidua exert a strong inhibitory effect on NK cell function and dendritic cell differentiation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89006.
- [25] Hu WT, Huang LL, Li MQ, et al. Decidual stromal cell-derived IL-33 contributes to Th2 bias and inhibits decidual NK cell cytotoxicity through NF- $\kappa$ B signaling in human early pregnancy[J]. *J Reprod Immunol*, 2015, 109: 52-65.