



综述 • Review

母胎免疫耐受机制及研究进展

喻鑫杰¹ 杨励勤⁴ 潘文京^{2,3} 刘洪娜^{2,3}

(1. 湖南工业大学 医用纳米材料与器件湖南省重点实验室 湖南 株洲 412007; 2. 南华大学 衡阳医学院 湖南 衡阳 421001; 3. 南华大学 国家卫生健康委出生缺陷研究与预防重点实验室; 4. 南华大学 湖南省妇幼保健院 湖南 长沙 410008)

摘要 妊娠被认为是一种典型的免疫耐受状态，但是母体对表达父源抗原的胎儿组织产生选择性免疫耐受的机制，迄今尚未完全阐明。近年来，关于母胎界面免疫调控的研究持续增多，逐步揭示了免疫细胞在构建局部免疫耐受微环境中的潜在作用；胎盘滋养层细胞也被认为在调控母体免疫应答中发挥重要功能。然而，目前关于母胎免疫耐受的细胞协同模式、分子调控网络及其在妊娠各阶段动态建立与维持的机制尚不清晰。本文拟在整合现有证据基础上，系统梳理母胎免疫耐受的主要细胞与分子机制，展望未来发展与转化方向。

关键词 母胎免疫耐受；调节性T细胞；免疫检查点；蜕膜自然杀伤细胞；妊娠相关免疫并发症

文章编号 034-2025-0476

Maternal–Fetal Immune Tolerance: Cellular Mechanisms and Emerging Insights

Yu Xinjie¹, Yang Liqin⁴, Pan Wenjing^{2,3}, Liu Hongna^{2,3}

(1. Hunan Provincial Key Laboratory of Medical Nano Materials and Devices, Hunan University of technology, Zhuzhou, 412007; 2. Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang, 421001; 3. Key Laboratory of Rare Pediatric Diseases, Ministry of Education, University of South China; 4. The Maternal and Child Health Hospital of Hunan Province, University of South China, Changsha 410008, China)

Abstract Pregnancy is widely regarded as a physiological state of immune tolerance; however, the mechanisms by which the maternal immune system selectively tolerates fetal tissues expressing paternal antigens remain incompletely understood. In recent years, a growing body of research has focused on the immunoregulatory processes at the maternal–fetal interface, gradually uncovering the pivotal roles of immune cells in shaping a localized immune-tolerant microenvi-

收稿日期：2024-09-24 录用日期：2024-12-12

基金项目：基于宏基因组测序临床病原体全自动检测关键技术研究（22A0385）

通讯作者：潘文京 刘洪娜 单位：南华大学 国家卫生健康委出生缺陷研究与预防重点实验室

引用格式：喻鑫杰, 杨励勤, 潘文京, 等. 母胎免疫耐受机制及研究进展[J]. 环球医学进展, 2024, 3(1): 1-8.

ronment. Placental trophoblasts have also been implicated as active participants in modulating maternal immune responses. Despite these advances, the cellular crosstalk, regulatory molecular networks, and dynamic mechanisms underlying the establishment and maintenance of maternal-fetal immune tolerance throughout gestation remain to be fully elucidated. This review aims to systematically summarize the current understanding of key cellular and molecular mechanisms involved in maternal-fetal immune tolerance and to discuss future directions and translational prospects in this emerging field.

Keywords Maternal fetal immune tolerance; Regulatory T cells; Immune checkpoint; Decidual natural killer cells; Pregnancy related immune complications

母胎免疫耐受是指母体在妊娠期间对表达父源抗原的胎儿组织产生的选择性的免疫耐受机制。这一过程涉及多层次的调控机制，包括胎盘形成的物理屏障、趋化因子介导的白细胞迁移限制、调节性 T 细胞（Treg）和蜕膜自然杀伤细胞（dNK）的免疫抑制作用、免疫检查点分子的表达、特定的糖基化模式以及独特的代谢和激素调节等。

近年来，单细胞组学、空间组学和免疫组库等新兴技术的快速发展，为深入解析母胎界面免疫细胞的异质性及其相互作用提供了新的手段。例如，单细胞 RNA 测序（scRNA-seq）技术已被应用于分析妊娠早期和晚期母胎界面的细胞组成和功能，揭示了不同免疫细胞亚群的动态变化和相互作用。然而，这些技术在母胎免疫耐受机制研究中的应用仍处于起步阶段，相关潜在免疫通路、分子细胞机制有待进一步挖掘。

妊娠相关并发症（如先兆子痫、复发性流产等）与免疫耐受机制的失调密切相关，深入研究这些机制对于理解疾病发生发展并制定干预策略具有重要意义。本文旨在系统综述母胎免疫耐受的细胞与分子机制，重点探讨其在妊娠动态过程中的建立与维持方式，评估当前研究中的不足，并展望未来的发展方向与临床应用潜力。

1 母胎免疫耐受的细胞与分子机制

1.1 母胎界面的免疫微环境构成

（maternal-fetal interface）是指妊娠期间，母体蜕膜组织与胎儿来源的胎盘滋养层细胞相互接触并相互作用的区域。该界面不仅是物质交换的场所，也是免疫调节的重要区域，确保半同种异体的胎儿在母体内的成功发育。在妊娠早期，蜕膜组织约 30% 至 40% 的细胞为免疫细胞，主要包括：1) 蜕膜自然杀伤细胞（dNK），占蜕膜免疫细胞的 50% 至 70%，主要表现为 $CD3^{-}CD56^{dim}CD16^{+}$ cells 和 $CD3^{-}CD56^{bright}CD16^{-}$ cells，其在促进滋养层细胞侵袭和子宫螺旋动脉重塑方面发挥关键作用^[1-3]。2) 巨噬细胞：约占 20% 至 25%，主要为 M2 型，具有抗炎特性，参与抗原呈递、免疫调节和组织重塑^[4-6]。3) 调节性 T 细胞（Treg）：在免疫耐受的建立和维持中起重要作用^[7-9]。胎盘滋养层细胞，特别是侵入性的绒毛外滋养层细胞（EVTs），与蜕膜免疫细胞密切相互作用，形成独特的免疫微环境。EVTs 表达非经典 MHC 类分子 HLA-G，能够与 dNK 细胞和巨噬细胞相互作用，调节母体免疫反应，促进胎盘发育和胎儿生长^[5,10,11]。

1.2 关键免疫细胞的功能与机制 母胎界面由多种免疫细胞共同参与构建，彼此间通过直接或间接方式形成网络，维持局部的免疫稳态。研究表明，调节性 T 细胞（Treg）、蜕膜自然杀伤细胞（dNK）和 M2 型巨噬细胞是耐受机制的主力，但与此同时，树突状细胞（DCs）、

Th1/Th2/Th17 细胞群、母体 NKT 细胞和少量 B 细胞也在不同妊娠阶段参与微环境重塑和免疫调控。调节性 T 细胞 (Treg) 在母胎免疫耐受中起核心作用。其数量在妊娠早期显著上调, 分泌 IL-10、TGF- β 等抗炎因子, 抑制效应 T 细胞活化, 并在胚胎抗原的诱导下形成胎儿特异性 Treg 群体。其缺陷与复发性流产、子痫前期等免疫相关妊娠病理密切相关 [12,13]。蜕膜自然杀伤细胞 (dNK) 是母胎界面最丰富的免疫细胞类型, 功能与外周 NK 细胞不同, 表现为低细胞毒性和高免疫调节能力。dNK 通过分泌 VEGF、PlGF 等因子促进胎盘血管生成, 协助滋养层细胞侵袭 [14,15]; 同时其与 HLA-G 结合的抑制性受体 (如 KIR2DL4) 能有效避免对胎儿组织的攻击 [16,17]。M2 型巨噬细胞以免疫抑制和组织修复为主, 促进 Treg 招募并清除细胞凋亡产物, 参与子宫组织重塑。其活性与炎症分化状态之间的平衡被认为是妊娠成功与否的重要调控点 [4,6,18,19]。树突状细胞 (DCs) 在母胎界面多表现为耐受型 DCs, 抗原呈递能力较弱, 促炎性因子表达下降, 可诱导 Treg 分化并抑制 Th1 反应 [5,20,21]。其在妊娠早期的免疫“偏抑制”建立中具有先导性作用。Th1/Th2/Th17 细胞群构成免疫反应的核心平衡轴。妊娠成功依赖于 Th1/Th2 平衡向 Th2 偏移, 限制细胞毒性反应; 而 Th17 细胞的过度活化与妊娠病理密切相关, 如子痫前期和不明原因流产 [1,22,23]。NKT 细胞是一类兼具 T 细胞和 NK 细胞特性的免疫细胞, 在母胎界面数量较少但功能多样, 部分研究提示其可能通过调节 IL-4 和 IFN- γ 水平参与 Th1/Th2 平衡, 维持耐受环境 [24,25]。B 细胞虽然数量较少, 但在局部产生免疫调节性抗体 (如 IgG4) 和分泌 IL-10 等抗炎因子的过程中可能发挥辅助性调节作用; 此外, 调节性 B 细胞 (Breg) 的存在亦逐渐受到关注 [9,26-28]。

综上, 母胎免疫耐受依赖多种免疫细胞的协同调控。它们在数量比例、功能状态和相互作用上表现出妊娠阶段特异性, 构成一个高度动态的免疫调节系统。这一系统通过抑制致炎反应、增强耐受信号, 有效保障了半同种异体胎儿在母体内的存活。

1.3 关键免疫细胞的功能与机制 母胎界面的免疫耐受机制还涉及多个关键分子通路, HLA-G、PD-1/PD-L1 及细胞因子网络的作用尤为突出。非经典的 MHC-I 类分子 HLA-G 主要由胎盘滋养层细胞表达, 通过与蜕膜免疫细胞如 dNK 细胞和巨噬细胞上的抑制性受体 (如 ILT2、ILT4 和 KIR2DL4) 结合, 直接抑制其杀伤功能, 避免滋养层细胞遭到免疫攻击, 从而维持了局部的免疫耐受状态 [16,29-32]。

此外, 免疫检查点分子 PD-1 及其配体 PD-L1 也在母胎界面广泛表达。胎盘滋养层细胞、dNK 细胞和巨噬细胞表面的 PD-L1 能够结合母体 T 细胞表达的 PD-1 受体, 从而有效地抑制效应性 T 细胞活性, 进一步增强界面免疫耐受效果 [33-35]; 以 IL-10、TGF- β 为核心的细胞因子网络也发挥了重要作用。这些细胞因子广泛分泌于界面微环境, 具有显著的抗炎效应, 能够抑制炎症反应和免疫激活, 并促进 Treg 细胞的分化与功能维持, 进一步巩固了母胎免疫耐受的局部微环境 [18,36,37]。

母胎免疫耐受是一个多层次的调控体系, 由不同免疫细胞之间的协作、细胞与滋养层细胞之间的相互作用, 以及关键分子通路的协同参与共同完成。这些机制的深入研究, 将为理解妊娠相关免疫失衡疾病提供重要的理论基础和干预思路。

2 新兴技术在母胎免疫研究中的应用现状

母胎界面的免疫机制研究长期以来受到技

术瓶颈的制约。近年来，以单细胞组学、空间组学和免疫组库技术为代表的前沿技术逐渐兴起，为深入解析母胎界面的免疫细胞异质性、空间位置关系和抗原识别特异性提供了全新视角。然而，这些技术在母胎免疫领域的应用尚处初期阶段，相关研究结果较为初步且零散，进一步拓展和深入探索仍然面临诸多挑战。

2.1 单细胞组学技术的应用现状 母胎界面是一个由多类细胞精细调控的复杂微环境，其动态性和细胞异质性为传统的群体水平研究带来了挑战。Vento-Tormo 等人于 2018 年首次对人类妊娠早期（孕 6–14 周）母胎界面组织进行了大规模单细胞转录组学分析，构建了首个母胎界面免疫细胞图谱，为研究母胎免疫耐受机制提供了强有力的基础数据和分析框架，建立了“CellPhoneDB”数据库，系统整合并预测了细胞之间基于配体-受体的通讯网络，进一步阐明了 EVT 细胞通过 HLA-G、PD-L1 等非经典 MHC 分子与 dNK 细胞上抑制性受体（如 LILRB1、KIRs）相互作用，调控局部免疫耐受状态的机制^[38]。研究还指出蜕膜中多种抑炎因子（如 IL10、TGFB1）的表达及其信号轴在滋养层细胞分化和免疫微环境维持中的潜在作用。尽管该项研究取得了突破性进展，但也存在一些局限。例如，研究集中于妊娠早期，未能覆盖整个妊娠周期；对免疫细胞功能的验证主要依赖推测性配体-受体表达关系，缺乏实验层面的功能验证。

2.2 空间组学技术的应用现状 空间组学技术的兴起使得研究者能够在组织结构完整保留的前提下，解析细胞在空间位置中的功能状态与相互作用，从而填补传统单细胞测序中“失位”的缺陷。2023 年，Greenbaum 等人发表的一项标志性研究首次系统构建了人类妊娠前半期母

胎界面的多模态空间图谱，为理解免疫耐受与子宫螺旋动脉重塑（SAR）的动态演变提供了极具参考价值的数据基础。结果显示，母体免疫细胞在妊娠进程中呈现出明显的时间依赖性与空间聚集性变化。随妊娠周数增加，蜕膜中 CD206⁺、CD163⁺ 的 M2 型巨噬细胞与 TIM-3⁺、GAL-9⁺ 的免疫调节型细胞亚群逐渐富集；与此同时，EVT 的浸润程度和动脉重塑进程紧密相关，局部的 NK 细胞亚群（特别是 CD57⁺ NK2 亚群）在螺旋动脉周围短暂聚集，可能在早期通过分泌 GrB 与 MMPs 参与平滑肌层破坏，引导 EVT 进入血管腔内^[10]。

尽管该项研究为空间组学技术在母胎免疫研究中开辟了新路径，但其应用仍存在一些局限性：其一，数据获取依赖终止妊娠组织，存在伦理限制和样本偏倚；其二，空间转录组当前分辨率仍难以覆盖全部细胞亚群；其三，空间组学结果的功能验证依赖后续实验整合，如类器官培养、细胞干预实验等。

2.3 新兴技术应用现状与挑战 尽管上述新兴技术在免疫研究领域展现出巨大潜力，但在母胎界面研究中尚未形成系统而成熟的应用模式。一方面，妊娠界面组织样本的获取困难和细胞数量有限显著限制了研究深度和规模；另一方面，不同组学数据的整合分析难度较高，妊娠动态过程中的多时间点样本收集与配对分析仍面临技术与伦理挑战。此外，细胞功能验证和空间分辨率不足等问题，也制约了研究的进一步深入。

未来研究亟待发展更高空间分辨率、单细胞与空间组学结合、多组学整合的技术体系，以期系统解析母胎界面的免疫网络，为免疫耐受机制研究及妊娠相关并发症的早期预测与临床干预提供更为精准的理论基础。

3 母胎免疫耐受机制的临床应用潜力与研究展望

母胎免疫耐受的建立与维持对于正常妊娠至关重要，其调控机制的失衡已被广泛认为是多种妊娠相关并发症（如先兆子痫、复发性流产、胎盘植入异常等）的关键致病基础。近年来，随着单细胞组学、空间组学的逐步应用，研究者对界面免疫失调的“细胞亚型 - 分子靶点 - 功能通路”层级理解不断加深，逐步推动了基础机制向早期诊断、生物标志物开发及干预策略转化的可能性。

3.1 妊娠并发症中的免疫耐受障碍及机制线索 复发性流产（recurrent miscarriage, RM）与先兆子痫（preeclampsia, PE）是两种典型的与免疫耐受破坏相关的妊娠并发症。研究发现，RM 患者蜕膜中 Treg 细胞数量显著减少，dNK 细胞从免疫调节型向杀伤型转化，炎症因子（如 IFN- γ 、IL-17）显著上调，提示免疫耐受建立失败是其核心机制之一^[39-41]。而在 PE 中，局部巨噬细胞趋于 M1 表型，Treg/Th17 比例失衡，PD-1/PD-L1、HLA-G 等免疫调节轴下调，与胎盘螺旋动脉重塑障碍、血管张力调节紊乱密切相关^[42,42-44]。

3.2 免疫相关生物标志物的开发潜力 以“免疫异常”为切入点寻找妊娠并发症早期预测和监测的生物标志物是当前研究的重要方向。在妊娠相关并发症的研究中，免疫耐受机制的失调不仅揭示了疾病的发病基础，也为临床生物标志物的开发提供了新方向。目前，调节性 T 细胞（Treg）与 Th17 细胞比例被广泛认为是预测复发性流产（RM）和先兆子痫（PE）风险的重要免疫参数；RM 患者中 Treg 数量下降、Th17 活性增强所导致的比例失衡，提示母胎免疫抑制状态的丧失。程序性死亡受体 PD-1 及其配体 PD-L1 作为免疫检查点分子，在 PE

患者蜕膜和胎盘中表达下调，提示其检测可能用于早期风险筛查。与此同时，HLA-G 这一胎盘特异性非经典 MHC-I 类分子的表达水平也被证明在多种不良妊娠中降低，尤其在免疫介导性胎盘发育障碍中具有提示作用。此外，母体 KIR 基因型与胎儿 HLA-C 的配对模式，已在多个研究中被证实可影响 NK 细胞的功能状态，成为评价妊娠免疫兼容性的重要遗传标志。其他如 CTLA-4、TIM-3 等免疫检查点分子在 PE 患者中也呈现表达异常，进一步拓展了免疫标志物的潜在范围。尽管上述免疫参数在临床应用中仍处于探索阶段，但其作为早期诊断与个体化干预的工具，显示出良好的前景，未来有望整合多组学信息构建多维风险评估模型，实现免疫机制向精准医疗的有效转化。

4 结论与展望

母胎免疫耐受是保障妊娠成功的核心免疫调控机制，其实现依赖母胎界面多类免疫细胞（如 Treg、dNK、M2 型巨噬细胞等）与胎盘滋养层细胞之间的高度协同，以及多重免疫抑制通路（如 HLA-G、PD-1/PD-L1、IL-10/TGF- β ）的精细调控。近年来，单细胞转录组、空间组学等前沿技术的引入，推动了母胎免疫耐受研究由群体平均向单细胞、空间精度和抗原特异性方向的跃升，揭示了妊娠早期界面细胞谱系、功能状态和互作网络的高度复杂性与动态性。这些研究为构建妊娠相关免疫疾病的全新理论框架和干预策略提供了重要线索。

尽管如此，当前母胎免疫耐受机制仍存在诸多未解之谜。其一，现有研究集中于妊娠早期，关于中晚期母胎界面免疫稳态的维持机制及分娩前免疫“激活转化”的过程尚不明确；其二，新兴组学技术虽提供了丰富的数据资源，但多组学间尚缺乏系统整合与功能验证，难以

形成稳定可重复的生物标志物体系；其三，临床应用转化仍受限于样本获取困难、干预时机难以界定和伦理规范限制等多重因素。

未来研究应进一步整合纵向时序样本与空间微环境信息，借助单细胞多组学联合分析、AI 辅助预测建模等技术手段，全面解析免疫耐受建立—维持—解构的动态过程。同时，推动界面特异性生物标志物在非侵入性检测体系中的转化应用，并探索以 Treg 增强、NK 功能调控、免疫检查点重塑等为靶点的个体化免疫干预策略，有望为改善妊娠结局、预防不良妊娠事件提供更具前瞻性的路径和工具。母胎免疫耐受研究正站在机制突破与临床转化交汇的关键节点，亟待基础免疫学、技术创新与临床需求的深度融合。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：①喻鑫杰负责设计论文框架，起草论文，修改论文；②杨励勤负责数据收集，论文修改；③刘洪娜负责论文意见提出并指导论文写作；④潘文京负责论文意见提出并指导论文写作及定稿。

参考文献

- [1] Yang F, Zheng Q, Jin L. Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells During Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface[J/OL]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10[2024-09-08]. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.02317/full>. DOI:10.3389/fimmu.2019.02317.
- [2] Tao Y, Li Y H, Piao H L, et al. CD56brightCD25+ NK cells are preferentially recruited to the maternal/fetal interface in early human pregnancy[J/OL]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2015, 12(1): 77-86. DOI:10.1038/cmi.2014.26.
- [3] Semmes E C, Coyne C B. Innate immune defenses at the maternal-fetal interface[J/OL]. *Current Opinion in Immunology*, 2022, 74: 60-67. DOI:10.1016/j.coi.2021.10.007.
- [4] Ding J, Zhang Y, Cai X, et al. Crosstalk Between Trophoblast and Macrophage at the Maternal-Fetal Interface: Current Status and Future Perspectives[J/OL]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12[2024-09-08]. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.758281/full>. DOI:10.3389/fimmu.2021.758281.
- [5] Ander S E, Diamond M S, COYNE C B. Immune responses at the maternal-fetal interface[J/OL]. *Science Immunology*, 2019, 4(31): eaat6114. DOI:10.1126/sciimmunol.aat6114.
- [6] Jiang X, Wang H. Macrophage subsets at the maternal-fetal interface[J/OL]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2020, 17(8): 889-891. DOI:10.1038/s41423-020-0435-6.
- [7] Arenas-Hernandez M, Romero R, St Louis D, et al. An imbalance between innate and adaptive immune cells at the maternal-fetal interface occurs prior to endotoxin-induced preterm birth[J/OL]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2016, 13(4): 462-473. DOI:10.1038/cmi.2015.22.
- [8] Dong S, Fu C, Shu C, et al. Development of a humanized mouse model with functional human maternal-fetal interface immunity[J/OL]. *JCI Insight*, 9(20): e176527. DOI:10.1172/jci.insight.176527.
- [9] Salvany-Celades M, Zwan A Van Der, Benner M, et al. Three Types of Functional Regulatory T Cells Control T Cell Responses at the Human Maternal-Fetal Interface[J/OL]. *Cell Reports*, 2019, 27(9): 2537-2547.e5. DOI:10.1016/j.celrep.2019.04.109.
- [10] Greenbaum S, Averbukh I, Soon E, et al. A spatially resolved timeline of the human maternal-fetal interface[J/OL]. *Nature*, 2023, 619(7970): 595-605. DOI:10.1038/s41586-023-06298-9.
- [11] Huang C C, Hsueh Y W, Chang C W, et al. Establishment of the fetal-maternal interface: developmental events in human implantation and placentation[J/OL]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2023, 11[2024-09-08]. <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2023.1200330/full>. DOI:10.3389/fcell.2023.1200330.

- [12] Tsuda S, Nakashima A, Shima T, et al. New Paradigm in the Role of Regulatory T Cells During Pregnancy[J/OL]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10[2024-09-08]. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.00573/full>. DOI:10.3389/fimmu.2019.00573.
- [13] Aluvihare V R, Kallikourdis M, Betz A G. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus[J/OL]. *Nature Immunology*, 2004, 5(3): 266-271. DOI:10.1038/ni1037.
- [14] Ma L, Li G, Cao G, et al. dNK cells facilitate the interaction between trophoblastic and endothelial cells via VEGF-C and HGF[J/OL]. *Immunology & Cell Biology*, 2017, 95(8): 695-704. DOI:10.1038/icb.2017.45.
- [15] Zhang J, Dunk C E, Shynlova O, et al. TGF β 1 suppresses the activation of distinct dNK subpopulations in preeclampsia[J/OL]. *eBioMedicine*, 2019, 39: 531-539. DOI:10.1016/j.ebiom.2018.12.015.
- [16] Ferreira L M R, Meissner T B, Tilburgs T, et al. HLA-G: At the Interface of Maternal–Fetal Tolerance[J/OL]. *Trends in Immunology*, 2017, 38(4): 272-286. DOI:10.1016/j.it.2017.01.009.
- [17] 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/OL]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015, 112(43): 13312-13317. DOI:10.1073/pnas.1517724112.
- [18] Erlebacher A. Immunology of the Maternal-Fetal Interface[J/OL]. *Annual Review of Immunology*, 2013, 31(Volume 31, 2013): 387-411. DOI:10.1146/annurev-immunol-032712-100003.
- [19] Wang X Q, Zhou W J, Hou X X, et al. Trophoblast-derived CXCL16 induces M2 macrophage polarization that in turn inactivates NK cells at the maternal–fetal interface[J/OL]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2018, 15(12): 1038-1046. DOI:10.1038/s41423-018-0019-x.
- [20] Tagliani E, Erlebacher A. Dendritic cell function at the maternal–fetal interface[J/OL]. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2011[2024-09-08]. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/eci.11.52>. DOI:10.1586/eci.11.52.
- [21] Blois S M, 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/OL]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 2189. DOI:10.1038/s41598-017-02333-8.
- [22] Zhang Y, Liu Z, Sun H. Fetal-maternal interactions during pregnancy: a ‘three-in-one’ perspective[J/OL]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14[2024-09-08]. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1198430/full>. DOI:10.3389/fimmu.2023.1198430.
- [23] Li X, Zhou ,Jiayi, Fang ,Min, et al. Pregnancy immune tolerance at the maternal-fetal interface[J/OL]. *International Reviews of Immunology*, 2020, 39(6): 247-263. DOI:10.1080/08830185.2020.1777292.
- [24] Boyson J E, Aktan ,I., Barkhuff ,D. A., et al. NKT Cells at the Maternal-Fetal Interface[J/OL]. *Immunological Investigations*, 2008, 37(5-6): 565-582. DOI:10.1080/08820130802191409.
- [25] Boyson J E, Rybalov B, Koopman L A, et al. CD1d and invariant NKT cells at the human maternal–fetal interface[J/OL]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002, 99(21): 13741-13746. DOI:10.1073/pnas.162491699.
- [26] Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa A L, et al. IgG Placental Transfer in Healthy and Pathological Pregnancies[J/OL]. *Journal of Immunology Research*, 2012, 2012(1): 985646. DOI:10.1155/2012/985646.
- [27] Du M R, Wang S C, Li D J. The integrative roles of chemokines at the maternal–fetal interface in early pregnancy[J/OL]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2014, 11(5): 438-448. DOI:10.1038/cmi.2014.68.
- [28] Wiley K S, Martínez L E, Kwon D, Et al. Regulatory B-Cells Are Associated Negatively With Regulatory T-Cells and Positively With Cytokines in Peripheral Blood of Pregnant Women[J/OL]. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2025, 93(2): e70027. DOI:10.1111/aji.70027.
- [29] Costa M L, Robinette M L, Bugatti M, et al. Two Distinct Myeloid Subsets at the Term Human Fetal–Maternal Interface[J/OL]. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8[2024-09-08]. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2017.00843/full>. DOI:10.3389/fimmu.2017.00843.

- mu.2017.01357/full. DOI:10.3389/fimmu.2017.01357.
- [30] Joo J S, Lee D, Hong J Y. Multi-Layered Mechanisms of Immunological Tolerance at the Maternal-Fetal Interface[J/OL]. Immune Network, 2024, 24(4): e30. DOI:10.4110/in.2024.24.e30.
- [31] Alexandrova M, Manchorova D, Dimova T. Immunity at maternal-fetal interface: KIR/HLA (Allo) recognition[J/OL]. Immunological Reviews, 2022, 308(1): 55-76. DOI:10.1111/imr.13087.
- [32] Ma Y, Qian Y, Jiang H, et al. Combined maternal KIR2DL4 and fetal HLA-G polymorphisms were associated with preeclampsia in a Han Chinese population[J/OL]. Frontiers in Genetics, 2024, 15[2024-09-08]. <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2024.1442938/full>. DOI:10.3389/fgene.2024.1442938.
- [33] Wang S, Liu Y, Liang Y, et al. Excessive Immune Activation and the Correlation with Decreased Expression of PD-1 at the Maternal-Fetal Interface in Preeclampsia[J/OL]. Reproductive Sciences, 2023, 30(1): 192-202. DOI:10.1007/s43032-022-01003-z.
- [34] Meggyes M, Miko E, Szigeti B, et al. The importance of the PD-1/PD-L1 pathway at the maternal-fetal interface[J/OL]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2019, 19(1): 74. DOI:10.1186/s12884-019-2218-6.
- [35] Moore A R, Gonzalez N V, Plummer K A, et al. Gestationally dependent immune organization at the maternal-fetal interface[J/OL]. Cell Reports, 2022, 41(7)[2024-09-08]. [https://www.cell.com/cell-reports/abstract/S2211-1247\(22\)01522-4](https://www.cell.com/cell-reports/abstract/S2211-1247(22)01522-4). DOI:10.1016/j.celrep.2022.111651.
- [36] Yang D, Dai F, Yuan M, et al. Role of Transforming Growth Factor- β 1 in Regulating Fetal-Maternal Immune Tolerance in Normal and Pathological Pregnancy[J/OL]. Frontiers in Immunology, 2021, 12[2024-09-08]. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.689181/full>. DOI:10.3389/fimmu.2021.689181.
- [37] Osokine I, Siewiera J, Rideaux D, et al. Gene silencing by EZH2 suppresses TGF- β activity within the decidua to avert pregnancy-adverse wound healing at the maternal-fetal interface[J/OL]. Cell Reports, 2022, 38(5)[2024-09-08]. [https://www.cell.com/cell-reports/abstract/S2211-1247\(22\)00045-6](https://www.cell.com/cell-reports/abstract/S2211-1247(22)00045-6). DOI:10.1016/j.celrep.2022.110329.
- [38] Vento-Tormo R, Efremova M, Botting R A, et al. Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans[J/OL]. Nature, 2018, 563(7731): 347-353. DOI:10.1038/s41586-018-0698-6.
- [39] Bansal A S. Joining the Immunological Dots in Recurrent Miscarriage[J/OL]. American Journal of Reproductive Immunology, 2010, 64(5): 307-315. DOI:10.1111/j.1600-0897.2010.00864.x.
- [40] Wang F, Jia W, Fan M, Et al. Single-Cell Immune Landscape of Human Recurrent Miscarriage[J/OL]. Genomics, Proteomics & Bioinformatics, 2021, 19(2): 208-222. DOI:10.1016/j.gpb.2020.11.002.
- [41] Yamamoto M, Fukui A, Mai C, et al. Evaluation of NKp46 expression and cytokine production of decidual NK cells in women with recurrent pregnancy loss[J/OL]. Reproductive Medicine and Biology, 2022, 21(1): e12478. DOI:10.1002/rmb2.12478.
- [42] Deer E, Herroek O, Campbell N, et al. The role of immune cells and mediators in preeclampsia[J/OL]. Nature Reviews Nephrology, 2023, 19(4): 257-270. DOI:10.1038/s41581-022-00670-0.
- [43] Li M, Piao L, Chen C P, et al. Modulation of Decidual Macrophage Polarization by Macrophage Colony-Stimulating Factor Derived from First-Trimester Decidual Cells: Implication in Preeclampsia[J/OL]. The American Journal of Pathology, 2016, 186(5): 1258-1266. DOI:10.1016/j.ajpath.2015.12.021.
- [44] Pourakbari R, Parhizkar F, Soltani - Zangbar M S, et al. Preeclampsia-Derived Exosomes Imbalance the Activity of Th17 and Treg in PBMCs from Healthy Pregnant Women[J/OL]. Reproductive Sciences, 2023, 30(4): 1186-1197. DOI:10.1007/s43032-022-01059-x.