

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.04.027

# HLA-C、HLA-E、HLA-G 在子痫前期孕妇胎盘中表达的研究进展

张悦<sup>1</sup>, 王鸿运<sup>1</sup>, 关亚平<sup>1</sup>综述, 徐爱群<sup>2△</sup>审校

1. 滨州医学院第二临床医学院, 山东烟台 264000; 2. 滨州医学院烟台附属医院产科, 山东烟台 264100

**摘要:**子痫前期(PE)是妊娠期高血压疾病的一种类型,也是一种常见的妊娠并发症,威胁孕妇和围生儿生命安全。PE发病机制复杂多样,目前普遍认为这是由于胎盘滋养层细胞的侵入不足导致子宫螺旋动脉重铸异常,进而导致胎盘血供不足、缺氧,从而引发多种胎盘因子释放进入母体,极大地激活了母体系统的炎症反应。妊娠期人类白细胞抗原(HLA)-C、HLA-E、HLA-G在绒毛外细胞的滋养层中表达,作用于免疫细胞,对母体免疫起到关键性的调节作用,当免疫失衡时,可引起PE的发生。该文旨在通过对正常妊娠及PE孕妇中HLA-C、HLA-E、HLA-G的免疫调节进行综述,进一步了解HLA分子在正常妊娠及PE孕妇中的不同作用,探讨PE患者的免疫失衡机制,为PE的早期诊断和干预提供更多参考,以期改善母婴结局。但该文有关PE具体作用机制方面未具体阐述,需要未来更多研究者们进一步深入研究。

**关键词:**子痫前期; 免疫失衡; 人类白细胞抗原-C; 人类白细胞抗原-E; 人类白细胞抗原-G

**中图分类号:**R714.7;R446.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)04-0568-05

## Research progress on the expression of HLA-C, HLA-E and HLA-G in the placenta of pregnant women with preeclampsia

ZHANG Yue<sup>1</sup>, WANG Hongyun<sup>1</sup>, GUAN Yaping<sup>1</sup>, XU Aiqun<sup>2△</sup>

1. Second Clinical Medical College, Binzhou Medical University, Yantai, Shandong 264000, China;

2. Department of Obstetrics, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai, Shandong 264100, China

**Abstract:** Preeclampsia (PE) is a type of hypertensive disorder in pregnancy and a common pregnancy complication that poses a threat to the life and health of both the mother and the fetus. The pathogenesis of PE is complex and multifactorial, and it is generally believed to result from insufficient invasion of trophoblasts, leading to abnormal remodeling of the uterine spiral arteries. This causes inadequate placental blood supply and hypoxia, which in turn triggers the release of various placental factors into the maternal circulation, significantly activating the maternal systemic inflammatory response. Human leukocyte antigen (HLA)-C, HLA-E and HLA-G are expressed in the trophoblast layer of the villous cytotrophoblasts during pregnancy, where they interact with immune cells and play a crucial role in regulating the maternal immune system. When immune imbalance occurs, it can lead to the development of PE. This article aims to review the immunoregulatory roles of HLA-C, HLA-E and HLA-G in normal pregnancy and PE women, further elucidating their distinct functions in both conditions. The article also explores the mechanisms of immune imbalance in PE women, providing insights for the early diagnosis and intervention of PE, with the goal of improving maternal and fetal outcomes. However, the specific mechanisms of PE remain insufficiently addressed in this review and will require further in-depth research by future studies to fully understand.

**Key words:** preeclampsia; immune imbalance; human leukocyte antigen-C; human leukocyte antigen-E; human leukocyte antigen-G

子痫前期(PE)是妊娠期十分凶险的疾病,分为临床前阶段和临床阶段<sup>[1]</sup>。前者通常以胎盘发育不良为特征,后者发生在妊娠20周后,以血压升高并伴有蛋白尿为主要症状。临床前阶段亚临床变化包括胎盘氧化应激及内皮细胞活化。另外,该病会引起母体脏器功能损伤、弥散性血管内凝血(DIC)、胎盘早剥、早产,以及胎儿生长受限、母胎死亡等不良妊娠结局。

PE发病的高危因素包括高龄、大体质量指数(BMI)、多胎妊娠、慢性高血压、慢性肾病、糖尿病、既往PE史、家族PE史等。其发病机制复杂,至今没有明确结论,有研究显示,该病可能与胎盘免疫微环境、胎盘滋养细胞缺氧有关,这些因素导致机体免疫功能紊乱,加剧炎症反应,导致内皮细胞受损,最终引起PE发生<sup>[2-3]</sup>。子宫胎盘缺血、母体感染及炎症、母体肠道菌

△ 通信作者, E-mail: xuaiqun6666@163.com。

群失调、母体肥胖、胎儿疾病、自身免疫性疾病、胎盘老化、母胎免疫耐受破坏及内分泌失调等被证实与 PE 发病也有一定的关联<sup>[4-5]</sup>。胚泡滋养外胚层快速增殖产生细胞滋养层细胞(CTBs),其能与构成胎盘的子宫内膜共同参与形成胎盘绒毛,CTBs 快速增殖,融合形成合体滋养层细胞(STBs),STBs 参与组成绒毛膜绒毛的多核上皮外层,在绒毛的固定部位 CTBs 分化出绒毛外滋养细胞(EVTs),侵袭母体蜕膜组织,参与重要的生理过程,如子宫螺旋动脉重铸。EVTs 的分化和侵袭由细胞因子、生长因子、趋化因子和细胞黏附分子等的协调作用实现<sup>[6]</sup>。转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )信号转导被认为是驱动胎盘 EVTs 分化为蜕膜 EVTs 的关键途径<sup>[7]</sup>。滋养层细胞表达 I 类主要组织相容性复合物(MHC I)经典分子人类白细胞抗原(HLA)-C 和 MHC I 非经典分子 HLA-E、HLA-G,介导蜕膜自然杀伤(dNK)细胞调节局部免疫环境、促进滋养层细胞侵袭,对识别入侵的 EVTs 有重要作用。

## 1 正常妊娠的免疫调节

母胎界面的免疫力和耐受性失衡与 PE 关系密切。正常妊娠时,自然杀伤(NK)细胞、HLA 分子和 T 淋巴细胞一起对母胎的免疫界面进行调节。有研究表明,母胎界面免疫耐受障碍是 PE 发病的关键环节<sup>[8]</sup>。妊娠早期蜕膜富含 NK 细胞,其中 dNK 细胞对维持免疫耐受、诱导血管生成、促进滋养细胞入侵以及胚胎发育起到关键作用。dNK 细胞能够表达相关的受体来识别 HLA-C、HLA-E、HLA-G。dNK 细胞分为 3 个亚群(dNK1、dNK2、dNK3 细胞),含有较多的细胞质粒蛋白[穿孔素 1、粒溶素、颗粒素 A(GZMA)、颗粒酶 B(GZMB)],对胎盘感染和参与糖酵解的酶有增加免疫力的效果<sup>[9]</sup>。dNK1 细胞能表达杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)基因及白细胞免疫球蛋白样受体 B1(KIRB1)。dNK1、dNK2 和 dNK3 均可以表达 HLA-G 受体免疫球蛋白样转录子 2(ILT2),然而,仅由 dNK1 细胞亚群表达的 ILT2 具有更高的水平<sup>[10]</sup>。NK 细胞的活性通过整合来自应激配体、黏附分子和多态性人类白细胞抗原 I(HLA I)类分子的激活和抑制受体的信号来控制<sup>[11]</sup>。NK 细胞表达的程序性死亡受体 1(PD-1)是一个免疫检查点,通过将抑制信号传递给 T 淋巴细胞来限制免疫活性,从而参与母胎耐受的免疫抑制<sup>[12]</sup>。有研究表明,妊娠 8~10 周的 dNK 细胞主要产生血管生长因子,这些生长因子与妊娠早期的螺旋动脉重铸有关;在妊娠 12~14 周,dNK 细胞因子[白细胞介素(IL)-8 和干扰素- $\gamma$ (INF- $\gamma$ )、诱导蛋白 10(IP10)]通过增加基质金属蛋白酶(MMP)-9 分泌和减少 EVTs 凋亡来刺激 EVTs 入侵;同时,dNK 细胞还能释放肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、TGF- $\beta$  和 IFN- $\gamma$  等细胞因子,抑制妊娠后期 EVTs,以维持正常的免疫耐受能力。PE 患者单核细

胞产生的 TNF- $\alpha$  诱导人滋养层细胞凋亡,激活内皮细胞,诱导 MMP-9 表达,破坏蜕膜细胞外基质以干扰正常的 EVTs 侵袭<sup>[13]</sup>。NK 细胞和 T 淋巴细胞等效细胞的调控是通过各种激活和抑制受体的信号转导来实现的,包括抑制性异二聚体受体自然杀伤细胞凝集素样受体亚家族 C 成员 1(CD94/NKG2A)和与非经典 HLA I 类分子 HLA-E 结合的激活性受体自然杀伤细胞活化性受体 2C 抗体(CD94/NKG2C)<sup>[14]</sup>。母体子宫螺旋动脉的重铸是保证胎儿在妊娠期间正常生长发育的关键一步,在妊娠的最初几周内,胎儿滋养层的细胞必须浸润蜕膜,调节血管内滋养细胞向螺旋动脉内腔迁移,取代血管内皮,成为保证有足够氧气和营养供应的胎盘床螺旋动脉,才能促进胎儿的正常生长发育。当血管再生不足时,就有可能造成胎盘的血液供应不足,从而造成子痫<sup>[15]</sup>。子宫自然杀伤(uNK)细胞诱导绒毛膜外滋养细胞渗透到子宫螺旋动脉中,使螺旋动脉的管径重新定型并扩张<sup>[16]</sup>,这一过程是通过释放趋化因子、细胞因子和血管生长因子来实现的。uNK 细胞拥有 KIR,通过与存在于 EVTs 上的经典 HLA-C 结合,从而保证胎盘得到充足的供血。研究发现,有些 KIR/HLA-C 的组合可能会使 PE 发病的概率升高<sup>[17]</sup>。VENTO-TORMO 等<sup>[18]</sup>根据关键基因的差异表达和形态差异描述了 3 个 uNK 细胞亚群(uNK1、uNK2 和 uNK3 细胞),uNK1 细胞是唯一表达白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 B 成员 1 重组蛋白(LILRB1)的 uNK 细胞(LILRB1 是 HLA-G 分子受体),并且能表达更高水平的 KIR;只有 uNK1 和 uNK2 细胞表达 NK 细胞受体 2C 抗体(NKG2C)或杀伤细胞凝集素样受体 C2(KLRC2)、自然杀伤细胞活化性受体 2E 抗体(NKG2E)或杀伤细胞凝集素样受体 C 亚家族成员 3(KLRC3)和 NK 细胞受体 2A 抗体(NKG2A)或杀伤细胞凝集素样受体 C1(KLRC1)。此外,相较于 uNK2 和 uNK3 细胞,uNK1 细胞含有的颗粒和参与糖酵解的酶更多,此发现证明了 uNK1 细胞是与 EVTs、淋巴细胞相互作用时最关键的细胞。因此,NK 细胞上相应的 HLA 分子与各自受体结合,激活受体途径或抑制受体途径,二者相互制约,促使绒毛膜外滋养细胞侵入子宫螺旋动脉,同时避免其过度入侵,使之重新熔铸成阻力较低的扩张血管,使胎儿得到充足的氧气和营养供应,保证胎盘和胎儿的正常生长发育,保持正常妊娠的免疫调节。因此,母胎免疫界面通过各类免疫细胞,尤其是 NK 细胞,与相应的配体结合来发挥激活或抑制作用从而维持正常免疫平衡,保证子宫螺旋动脉重铸正常来维持正常妊娠。

## 2 HLA-C 与 PE

HLA-C 在预防癌症和病毒感染方面起着至关重要的作用,是一种编码 MHC I 的多态性膜蛋白,与同一种异体移植排斥反应、PE 和自身免疫性疾病有

关<sup>[19]</sup>,它通过向 T 淋巴细胞传递抗原和结合 NK 细胞上的激活性或抑制性受体而发挥作用,但目前尚未完全清楚 HLA-C 位点对自身免疫的确切作用机制。滋养层细胞中母体 KIR 与 HLA-C 之间存在的相关性构成了 PE 遗传因素的有力证据<sup>[20]</sup>,KIR/HLA-C 不匹配可能容易增加 PE 风险。抑制性或激活性的 KIR 可以调节孕期 uNK 细胞的活动,使母胎界面的免疫调节发挥作用。HLA-C 受体包括:杀伤细胞免疫球蛋白受体 2DS1(KIR2DS1)、杀伤细胞免疫球蛋白受体 2DS4(KIR2DS4)、杀伤细胞免疫球蛋白受体 2DL1(KIR2DL1)、杀伤细胞免疫球蛋白受体 2DL2(KIR2DL2)和杀伤细胞免疫球蛋白受体 2DL3(KIR2DL3)。HLA-C 有 HLA-C1 和 HLA-C2 2 个主要的亚型,HLA-C2 和 KIR 的组合作用要强于 HLA-C1。不同的受体结合 2 个亚型分别起到激活和抑制的作用,当滋养层表面的 HLA-C1 亚型与蜕膜 NK 细胞表面的白细胞免疫球蛋白样受体 B(KIRB)结合时,激活 NK 细胞,驱动滋养层被渗透更深;相反,当 HLA-C2 亚型在蜕膜 NK 细胞表面与白细胞免疫球蛋白样受体 A(KIRA)结合时,NK 细胞的活动就会受到抑制,从而使滋养细胞受到的侵袭减少<sup>[17]</sup>。抑制型的 KIR2DL2/3 以及激活型的 KIR2DS4 分别能与 HLA-C1 亚型结合发挥相应的激活或抑制效应;同样,抑制型的 KIR2DL1 和激活型的 KIR2DS1/S4 分别与 HLA-C2 亚型结合发挥相应的效应<sup>[21]</sup>。遗传学研究显示,当胎儿携带 C2+HLA-C 基因时,母亲缺乏 KIR2DS1 基因,会增加子痫的患病概率;然而,当胎儿携带 C2+HLA-C 基因,母亲不缺乏 KIR2DS1 时母体是受到保护的,因为 HLA-C2 与 KIR2DS1/S4 结合后的激活作用可以帮助促进子宫动脉的重铸,诱导 dNK 细胞释放粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),使得滋养细胞迁移能力增强<sup>[22]</sup>。当 HLA-C2 与 KIR2DL1 之间的相互作用导致的抑制效果增强,或者 HLA-C2 与 KIR2DS1/S4 之间的相互作用导致的激活效果减弱时,免疫系统会出现失衡,从而增加 PE 发生的可能性。如上所述,HLA-C 的不同亚型与各自对应的 KIR 结合发挥各自效应来维持免疫平衡,但任意受体与配体结合之间的平衡被打破,便会增加 PE 的发病风险。

### 3 HLA-E 与 PE

周静等<sup>[23]</sup>选择了 113 例 PE 患者,对其胎盘组织中的 HLA-E、HLA-F、HLA-G 的表达水平进行了测定,发现妊娠胎盘组织 HLA-E、HLA-F、HLA-G 阳性细胞率及表达水平在对照组、轻度 PE 组、重度 PE 组逐次降低,这表明妊娠期高血压疾病的发生与胎盘组织中的 HLA-E、HLA-F 和 HLA-G 表达水平下降密切相关,并且其表达水平下降或与不良妊娠结局关系密切。妊娠是同种半异体移植,HLA-E 在妊娠免疫机制中的功能主要通过 NK 细胞实现。NK 细胞依靠

抑制性受体 CD94/NKG2A 以及激活性受体 CD94/NKG2C 的相互制约作用,但 HLA-E 可与这些受体特异性结合,使 NK 细胞的功能受到制约。HLA-E 的主要功能是将高度保守的肽 VL9 呈递给自然 NK 细胞上的 CD94/NKG2 受体<sup>[24]</sup>。关于 HLA-E 与其结合的研究报道并不多见,有研究对 PE 患者蜕膜 NK 细胞激活性受体 NKG2C 和抑制性受体 NKG2A 的表达水平进行了详细分析,结果发现在重度 PE 患者中,抑制性受体的增加明显低于激活性受体的增加<sup>[25]</sup>。这种蜕膜 NK 细胞上的激活性受体与抑制性受体的表达不平衡,引起细胞因子分泌量改变或发挥细胞毒性的作用,引起 NK 细胞功能的改变,从而导致 PE 发生。HLA-E 是一种通过多种途径产生免疫调节和保护作用、作用于胎儿表达的亲源性抗原的免疫抑制因子。正常妊娠时,大量的 HLA-G 和 HLA-E 在滋养层细胞表面表达,后者可结合 NK 细胞上的抑制性受体 CD94/NKG2A,抑制其细胞溶解活性<sup>[26]</sup>。HLA-E 在妊娠期高血压疾病中表达水平下降,在减弱对 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的抑制作用的同时,还会导致 NK 细胞激活,使胎儿免疫平衡在母体内遭到破坏<sup>[27]</sup>;此外,由于 HLA-E 表达水平下降,可能会出现胎盘着床过浅问题,造成滋养细胞对子宫内膜的侵入不足,对子宫螺旋动脉的侵袭能力减弱,引起重铸障碍,造成母体供血减少、胎盘缺氧、滋养细胞缺血等问题。减少的 HLA-E 表达可能与 PE 的发病有很大关系,但仍需要进行大量的实验来探索其与疾病严重程度之间的关联。

### 4 HLA-G 与 PE

正常胎盘组织中,绒毛外滋养层细胞特异性表达的 HLA-G,能够协同 NK 细胞、T 淋巴细胞、巨噬细胞表面受体共同建立并维持母胎界面的免疫耐受。研究表明,在妊娠期间,侵入的 HLA-G+EVTs 在胎盘发育、子宫螺旋动脉重塑以及预防母体对胎盘和胎儿抗原的有害免疫反应中起关键作用<sup>[28]</sup>。目前,关于 HLA-G 的作用是研究热点之一。有研究指出,在 NK 细胞上表达的抑制性受体复合物 CD94/NKG2A 通过 HLA-E 结合 HLA-G 的信号肽,抑制细胞裂解<sup>[29]</sup>。HLA-E 是通过呈递 HLA-G 信号肽来实现与激活的 CD94/NKG2C dNK 细胞受体高度结合。因此,母胎界面的 HLA-G 直接与 dNK 细胞相互作用,通过其信号肽呈递到 HLA-E 表面间接发挥作用。子宫内的 NK 细胞在妊娠过程中扮演着重要的角色,与外周血中的 NK 细胞不同,在蜕膜下高度表达 CD56。当与其细胞表面的抑制性受体杀伤细胞免疫球蛋白受体 DL4(KIR2DL4)结合时,dNK 细胞具有细胞因子高分泌能力和低细胞毒性,然而,HLA-G 可抑制其杀伤活性,对调节因子分泌起到作用。HLA-G 选择性高表达于 EVT<sub>s</sub>,主要执行浸润功能,对胚胎着床和子宫螺旋动脉重铸有重要意义,也是妊娠期高血压疾病发病

的主要途径<sup>[23]</sup>。国外的一项研究发现, Fms 样酪氨酸激酶 1 (FLT1) 是孕产妇在 PE 出现高血压的主要驱动因素, 其亚型  $\alpha$ -1 (IFNA1) 在 PE 上调最多, 而 HLA-G 在 PE 胎盘中下调, 二者可能是引起 PE 发病的关键分子<sup>[30]</sup>。但 FLT1 升高的机制尚不明确。KIR 家族中存在 KIR2DL4, 由 NK 细胞表达并激活 IFN- $\gamma$  的产生, KIR2DL4 可与 HLA-G 结合来发挥效应。HLA-G 存在可变剪接的信使 RNA (mRNA) 形式, 可产生 7 种不同的 HLA-G 蛋白亚型, 包括常规的膜结合 G1~G4 亚型和 G5~G7 分泌型可溶性蛋白 (SHLA-G)。其中, SHLA-G5 通过结合 KIR2DL4 和 LILRB1 (又称 ILT2), 激活细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 信号通路, 增加组织重铸相关蛋白酶尿激酶型纤溶酶原激活物 (UPA) 和 MMP 的产生, 刺激体外滋养层入侵<sup>[31]</sup>。SHLA-G 已被证明能激活 NK 细胞, 分泌 IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-8、IL-23、巨噬细胞炎性蛋白 (MIP)-1 $\alpha$  和 MIP-3 $\alpha$  等炎症因子和趋化因子<sup>[32]</sup>, 高水平的 SHLA-G 导致同种异体细胞毒性 T 淋巴细胞反应受到抑制, 并诱导辅助性 T 淋巴细胞 2 型细胞因子反应<sup>[33]</sup>。当 HLA-G 表达减少时, 血管生成受到影响, 胎盘释放的炎症信号分子可能诱发母体血管过度炎症, 最终导致 PE 发作; 表达 HLA-G 的 EVT<sub>s</sub> 促使 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞在胎盘组织中分化为调节性 T 淋巴细胞 (Treg), 而 Treg 与抑制同种异体反应性的 T 淋巴细胞反应有关, 证明了胎儿 HLA-G 潜在地通过 Treg 诱导促进免疫耐受的机制。有研究发现母体 Treg 在建立对侵入 EVT<sub>s</sub> 的免疫耐受性并防止胎盘抗原的炎症反应方面作用至关重要<sup>[34]</sup>。由此可知, HLA-G 主要通过 7 种蛋白亚型激活不同的蛋白酶信号通路来影响滋养层入侵, 并通过各种炎症因子和趋化因子的释放来影响血管生成、激发母体过度炎症来影响免疫耐受。

## 5 小 结

绒毛外细胞滋养层表达的 HLA-C、HLA-E、HLA-G 在妊娠时母胎免疫界面起到了关键作用, 它们各自结合 NK 细胞表面所表达的相应受体, 激发一系列炎症反应来维持免疫平衡, 当这种平衡被打破时极大地诱导了 PE 的发生。目前关于 HLA 的研究存在以下局限性: (1) HLA-E 目前相关研究较少; (2) HLA-E 和 HLA-G 表达减少都会增加 PE 发病风险, 但机制不明; (3) 胎儿 HLA-G 通过 Treg 诱导促进免疫耐受的潜在机制还有待发掘。

未来可针对 HLA-E 开展更多研究, 为 PE 机制研究打下更多基础; 对于 HLA-E 和 HLA-G 表达减少导致 PE 发生的具体机制未来可以通过更多研究探讨, 并且对于胎儿 HLA-G 如何影响免疫耐受也需更多研究者们深入挖掘, 希望未来能为进一步找到 PE 发病机制、更早期干预 PE 提供新的研究方向及靶点, 更好地改善母婴预后。

## 参考文献

- [1] DJURISIC S, HVIID T V. HLA class Ib molecules and immune cells in pregnancy and preeclampsia[J]. *Front Immunol*, 2014, 5:652.
- [2] 谢晓梅, 门贺伟, 刘倩, 等. 系统炎症指数与子痫前期患者胎盘免疫微环境及妊娠结局的关系[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2023, 31(9):1789-1794.
- [3] VIANNA P, MONDADORI A G, BAUER M E, et al. HLA-G and CD8<sup>+</sup> regulatory T cells in the inflammatory environment of pre-eclampsia[J]. *Reproduction*, 2016, 152(6):741-751.
- [4] JUNG E, ROMERO R, YEO L M, et al. The etiology of preeclampsia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2 Suppl):S844-S866.
- [5] KIM C J, ROMERO R, CHAEMSAITHONG P, et al. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213(4 Suppl):S53-S69.
- [6] CHIANG Y T, SEOW K M, CHEN K H. The pathophysiological, genetic, and hormonal changes in preeclampsia: a systematic review of the molecular mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8):4532.
- [7] HAIDER S, LACKNER A I, DIETRICH B, et al. Transforming growth factor- $\beta$  signaling governs the differentiation program of extravillous trophoblasts in the developing human placenta[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(28):e2120667119.
- [8] LUO F Y, YUE J, LI L L, et al. Narrative review of the relationship between the maternal-fetal interface immune tolerance and the onset of preeclampsia[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(12):713.
- [9] LUO F Y, LIU F L, GUO Y Z, et al. Single-cell profiling reveals immune disturbances landscape and HLA-F-mediated immune tolerance at the maternal-fetal interface in preeclampsia[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1234577.
- [10] ZHANG X H, WEI H M. Role of decidual natural killer cells in human pregnancy and related pregnancy complications[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:728291.
- [11] SHARKEY A M, XIONG S Q, KENNEDY P R, et al. Tissue-specific education of decidual NK cells[J]. *J Immunol*, 2015, 195(7):3026-3032.
- [12] WEI X Q, YANG X H. The central role of natural killer cells in preeclampsia [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1009867.
- [13] WANG W J, SUNG N, GILMAN-SACHS A, et al. T helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh cells [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:2025.
- [14] LIN Z, BASHIROVA A A, VIARD M, et al. HLA class I signal peptide polymorphism determines the level of CD94/NKG2-HLA-E-mediated regulation of effector cell responses[J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(7):1087-1097.
- [15] DÍAZ-HERNÁNDEZ I, ALECSANDRU D, GARCÍA-VE-

- LASCO J A, et al. Uterine natural killer cells: from foe to friend in reproduction[J]. *Hum Reprod Update*, 2021, 27(4):720-746.
- [16] 余亮,冯翰,俞颖慧. 妊娠期高血压疾病发生的免疫学机制[J]. *中国当代医药*, 2016, 23(24):11-14.
- [17] TAO S D, KICHULA K M, HARRISON G F, et al. The combinatorial diversity of KIR and HLA class I allotypes in Peninsular Malaysia[J]. *Immunology*, 2021, 162(4):389-404.
- [18] 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.
- [19] SIEGEL R J, BRIDGES S L J, AHMED S. HLA-C: an accomplice in rheumatic diseases[J]. *ACR Open Rheumatol*, 2019, 1(9):571-579.
- [20] YANG X H, YANG Y H, YUAN Y R, et al. The roles of uterine natural killer (NK) cells and KIR/HLA-C combination in the development of preeclampsia: a systematic review[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:4808072.
- [21] KENNEDY P R, 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.
- [22] 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.
- [23] 周静,欧荣英,周美茜,等. 妊娠期高血压胎盘组织 HLA-I 类分子的表达意义及其与妊娠结局的关系[J]. *中华全科医学*, 2018, 16(10):1670-1673.
- [24] HE W, GEA-MALLORQUÍ E, COLIN-YORK H, et al. Intracellular trafficking of HLA-E and its regulation[J]. *J Exp Med*, 2023, 220(8):e20221941.
- [25] 罗方媛,刘兴会,杨悦,等. NKG2A、NKG2C 受体及其配体 HLA-E 在子痫前期患者蜕膜中的表达[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2014, 45(4):582-586.
- [26] BOULANGER H, BOUNAN S, MAHDHI A, et al. Immunologic aspects of preeclampsia[J]. *AJOG Glob Rep*, 2024, 4(1):100321.
- [27] 林春晓,周丽. 子痫前期胎盘中人类白细胞抗原-E 表达异常与疾病的关系及其作用机制研究[J]. *实用医学杂志*, 2014, 43(10):1593-1595.
- [28] PAPUCHOVA H, KSHIRSAGAR S, XU L, et al. Three types of HLA-G<sup>+</sup> extravillous trophoblasts that have distinct immune regulatory properties[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(27):15772-15777.
- [29] NILSSON L L, HVIID T V F. HLA class I b-receptor interactions during embryo implantation and early pregnancy[J]. *Hum Reprod Update*, 2022, 28(3):435-454.
- [30] WEDENOJA S, YOSHIHARA M, TEDER H, et al. Fetal HLA-G mediated immune tolerance and interferon response in preeclampsia [J]. *EBioMedicine*, 2020, 59:102872.
- [31] AISAGBONHI O, MORRIS G P. Human leukocyte antigens in pregnancy and preeclampsia [J]. *Front Genet*, 2022, 13:884275.
- [32] XU X, ZHOU Y, WEI H. Roles of HLA-G in the maternal-fetal immune microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:592010.
- [33] PERSSON G, STAHR C S, KLOK F S, et al. Evidence for a shift in placental HLA-G allelic dominance and the HLA-G isoform profile during a healthy pregnancy and preeclampsia[J]. *Biol Reprod*, 2021, 105(4):846-858.
- [34] TERSIGNI C, MELI F, NERI C, et al. Role of human leukocyte antigens at the feto-maternal interface in normal and pathological pregnancy: an update[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13):4756.
- (收稿日期:2024-08-21 修回日期:2024-11-26)
- (上接第 567 页)
- [35] MACAREÑO-CASTRO J, SOLANO-SALAZAR A, DONG L T, et al. Fecal microbiota transplantation for Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review[J]. *J Infect*, 2022, 84(6):749-759.
- [36] VENDRIK K E W, TERVEER E M, KUIJPER E J, et al. Periodic screening of donor faeces with a quarantine period to prevent transmission of multidrug-resistant organisms during faecal microbiota transplantation: a retrospective cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(5):711-721.
- [37] LEITÃO J H. Microbial virulence factors[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15):5320.
- [38] LU L, LI M, YI G, et al. Screening strategies for quorum sensing inhibitors in combating bacterial infections[J]. *J Pharm Anal*, 2022, 12(1):1-14.
- [39] YIN L J, WANG Y J, XIANG S L, et al. Tyramine, one quorum sensing inhibitor, reduces pathogenicity and restores tetracycline susceptibility in *Burkholderia cenocepacia*[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 218:115906.
- [40] POURJAFARI M, GHANE M, KABOOSI H, et al. Antibacterial properties of Ag-Cu alloy nanoparticles against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* through inhibition of quorum sensing pathway and virulence-related genes[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2022, 18(4):1196-1204.
- [41] WEST K H J, GAHAN C G, KIERSKI P R, et al. Sustained release of a synthetic autoinducing peptide mimetic blocks bacterial communication and virulence in vivo[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2022, 61(24):e202201798.
- (收稿日期:2024-08-12 修回日期:2024-11-18)