

代谢对母胎界面免疫细胞调节的研究进展

代素, 赵卫华*

¹ 汕头大学医学院 广东汕头

² 深圳市第二人民医院 深圳

³ 深圳中山妇产医院 深圳

【摘要】 免疫与代谢相互依存、相互协调, 它是维持生物体内部稳态的关键机制。在肿瘤免疫学领域, 这一主题已成为研究的焦点, 并在近年实现了重大突破。然而, 在母胎医学中, 关于免疫代谢的研究还相对落后。直接研究免疫代谢在子宫内膜微环境中的作用以及调控母胎免疫耐受的报道相对较少。本文综述了目前研究免疫代谢对母胎界面的免疫细胞及其功能实现所需的代谢特征, 在缺乏证据和线索的基础上探讨了免疫代谢与妊娠调节之间的相互作用, 并试图提出一些新的研究方向和观点。

【关键词】 免疫代谢; 母胎免疫耐受; 母胎界面的免疫细胞

【收稿日期】 2024 年 5 月 12 日

【出刊日期】 2024 年 6 月 15 日

【DOI】 10.12208/j.ijcr.20241196

Advances in metabolism regulation of immune cells at the mother-fetus interface

Su Dai, Weihua Zhao*

¹Shantou University Medical College, Shantou, Guangdong

²Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen

³Shenzhen Maternity Hospital, Shenzhen

【Abstract】 Immunity and metabolism are interdependent and coordinated, which is the key mechanism to maintain the homeostasis of the organism. In the field of tumor immunology, this topic has become the focus of research and has achieved major breakthroughs in recent years. However, in maternal-fetal medicine, the research on immune metabolism is still relatively backward. There are relatively few reports on the role of immune metabolism in endometrial microenvironment and the regulation of maternal and fetal immune tolerance. In this paper, we reviewed the metabolic characteristics of immune metabolism on the mother-fetal interface of immune cells and their functional realization, discussed the interaction between immune metabolism and pregnancy regulation on the basis of lack of evidence and clues, and tried to put forward some new research directions and viewpoints.

【Keywords】 Immune metabolism; Maternal fetal immune tolerance; Immune cells at the mother-fetal interface

前言

经典生殖免疫学认为, 怀孕可以理解为“同种异体移植”的一个模型。正常妊娠的建立与维持需依赖于母体与胚胎抗原之间的免疫识别和耐受^[1], 免疫细胞和细胞因子在母胎界面的相互作用创造了免疫耐受微环境, 防止胎儿受到母体免疫系统的攻击, 并保持一定程度的免疫力来保护母体免受有害病原体的侵害^[2,3]母胎界面上的免疫微环境主要由蜕膜间质细胞(DSC)、蜕膜上皮细胞(DEC)、滋养细胞、蜕膜免疫细胞(DIC)

和可溶性因子组成。妊娠的建立诱发了母体一系列免疫炎症反应及能量代谢的适应性变化^[4], 随着妊娠的发展, 母胎界面的免疫微环境也呈现出持续的动态平衡变化: 在妊娠初期, 母胎界面由有助于胚胎植入和妊娠初期建立的炎症微环境转化为利于妊娠维持和胎儿发育的免疫耐受微环境。直至妊娠晚期, 逐渐趋向炎症过渡, 从而为分娩做好准备。当母胎免疫耐受的调节受到干扰时, 其结果可能是对胎儿产生过度的免疫反应, 发生免疫排斥反应, 导致病理性妊娠甚至流产, 免疫细胞

*通讯作者: 赵卫华

代谢重编程描述了免疫细胞对环境重大变化的响应, 涵盖了关键代谢酶、代谢产物及代谢途径的调整。免疫细胞的代谢受各种细胞因子和抗原的调节。因此发生代谢重编程会影响免疫应答的结果, 同时细胞本身的代谢水平也与自身功能密切相关^[5-7]。在子宫内膜中, 众多免疫细胞如自然杀伤细胞(NK)、巨噬细胞(Mj)、T细胞和树突状细胞(DC)广泛存在, 它们通过特定的细胞分化展现独有的表型和功能, 与滋养细胞的互动在很大程度上决定了妊娠免疫的成败, 从而影响整个生殖过程的调控^[8,9]。

代谢重编程不仅为胎儿的生长发育提供了必需的物质基础, 还在调节免疫状态方面发挥作用。最终, 在子宫内形成“免疫耐受”的微环境, 促使母体与胎儿达到和谐共存^[10]。然而, 子宫内膜中免疫细胞的分化及其调控机制尚需进一步详细探究。研究需验证免疫代谢如何影响免疫细胞的表型与功能, 并调控与生殖相关的生理变化, 也需要进一步探讨。本文综述免疫细胞在母胎界面的功能, 探讨了免疫细胞代谢重编程在母胎界面的潜在作用, 为临床妊娠相关疾病的诊断和治疗提供新思路。

1 子宫内膜和蜕膜中 NK 的代谢重编程

NK 细胞是胚胎着床和胎盘形成过程中子宫内膜中最丰富的免疫细胞。在妊娠早期, 蜕膜 NK 细胞(dNK 细胞)约占蜕膜淋巴细胞的 50%~90%, 在妊娠中后期逐渐减少^[11]。它们在子宫免疫中起着至关重要的作用, 促进母胎界面的血管重塑, 维持免疫微环境的稳定, 使胎儿健康生长, 并通过适当的炎症保护母亲免受有害病原体的侵害^[12,13]。

NK 细胞的代谢调节是由复杂的分子机制驱动的, 其中哺乳动物雷帕霉素(mTOR)信号通路是代谢调节中最重要、研究最广泛的靶点。在 NK 细胞激活过程中, 糖酵解和线粒体功能通过 mTOR 的激活而增强。雷帕霉素对 mTOR 的药理学抑制降低了小鼠 IL-2/il-12 刺激的糖酵解上调, null 降低 il-2 刺激的人 NK 细胞糖酵解水平^[14,15]。与 CD56 比较 dim nullNK 细胞, CD56bright nullNK 细胞对 IL-2 或 IL-12/IL-15 刺激表现出更强的代谢反应, 并且具有更高的 mTOR 活性。它以 mtor 依赖的方式优先上调营养受体 CD71 和 CD98, 表达更高水平的葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1) 以快速吸收葡萄糖^[16]。然而, mTOR 的过度激活可能导致线粒体断裂, 从而损害线粒体功能^[17]。尽管脂质合成对于 T 细胞的代谢重编程至关重要, 但抑制脂质合成途径对 NK 细胞效应器功能和增殖的影响是最微

不足道的^[18,19]。

脂肪酸(FA)是否能作为一种必需营养素为 NK 细胞提供能量, 目前尚不清楚。FA 和过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)激动剂抑制 mtor 介导的糖酵解, 抑制 NK 细胞效应功能和代谢^[20]。代谢激活对 NK 细胞至关重要, 效应蛋白(包括 IFN-g 和颗粒酶 B), 并与靶细胞形成正确的免疫突触^[15,20], 谷氨酰胺(Gln)是细胞代谢的另一个重要底物; 它进入 TCA 循环, 但在活化的 NK 细胞中不维持氧化磷酸化(OXPHOS)。它对氨基酸控制的 c-Myc 在 NK 细胞代谢和功能中起重要作用^[20]。

然而, 目前的研究主要集中在外周血 NK 细胞, 对 dNK 细胞代谢的研究相对有限。由于 dNK 细胞是母胎界面中最丰富的免疫细胞, 研究其代谢重编程可能会取得突破性成果。

2 巨噬细胞的代谢重编程及在母胎界面中发挥作用

巨噬细胞是子宫内膜和蜕膜中仅次于 NK 细胞的第二大免疫细胞群, 占淋巴细胞的 20-30%^[22]。一般根据巨噬细胞的激活状态, 将其分为促炎 M1 巨噬细胞和抗炎 M2 巨噬细胞^[23]。巨噬细胞的“可塑性”使其能够快速响应胚胎着床引发的免疫反应, 在免疫调节和促进血管生成中起着举足轻重的作用^[4]。在妊娠期间, 母胎界面 M1/M2 巨噬细胞的数量和比例会发生动态变化: 在胚胎着床初期, 蜕膜巨噬细胞主要为 M1 巨噬细胞, 伴随代谢重编程的发生, 大量的巨噬细胞被极化为 M2 巨噬细胞, 从而防止了胎儿的排斥反应。直到妊娠后期, 巨噬细胞的极化逐渐趋向于转变为炎症, 这是内源性的分娩准备^[24,25]。M1 和 M2 巨噬细胞之间的动态平衡对于正常妊娠的整个过程至关重要^[26]。在妊娠过程中, 巨噬细胞异常的分化, 都与病理的妊娠有关, 如自然流产^[27]、早产(PTL)^[28]、先兆子痫(PE)^[29]、胎儿生长受限(FGR)^[30]等。

在糖代谢途径中, 不同极化状态的巨噬细胞展现出显著的差异。具体来说, 促炎的 M1 型巨噬细胞主要依赖厌氧糖酵解过程, 这为它们提供快速的能量以对抗侵入的微生物, 而线粒体 OXPHOS 则持续产生能量进行抗炎, nullM2 巨噬细胞^[31]。研究显示, 巨噬细胞向 M2 巨噬细胞极化需要正常的线粒体功能^[32]。当巨噬细胞受到脂多糖(LPS)和干扰素- γ (IFN-g)的刺激时, 其线粒体功能会受到损害或抑制, 导致氧化磷酸化(OXPHOS)水平降低, 并增强厌氧糖酵解过程, 推动巨噬细胞向 M1 型极化。此外, OXPHOS 的减少也会

导致三羧酸循环 (TCA 循环) 的代谢产物, 如琥珀酸盐积累, 进而上调缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)^[33]。HIF-1 α 可以诱导核因子 κ B (NF- κ B) 等相关转录因子的转录, 并正调控相关关键酶 (如己糖激酶) 和转运蛋白 (如 GLUT1), 促进厌氧糖酵解和 PPP 的糖酵解。通过促使巨噬细胞与肿瘤细胞之间展开“葡萄糖竞争”, 可以在肿瘤周边建立一种强大且稳固的血管屏障, 有效阻断癌细胞的转移^[34]。这表明糖代谢的重编程能够影响巨噬细胞的极化状态, 影响其相关生物学功能。Van den Bossche J 等人也发现, 通过诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 抑制恢复线粒体功能可能有助于改善 M1 到 M2 的重编程, 从而控制炎症^[32]。因此糖代谢重编程, 从而影响巨噬细胞的极化和生物学功能^[5]。

近期, 众多研究者探索通过糖代谢重编程来调节巨噬细胞的状态, 进而改变其功能, 用作防治疾病的策略。Wenes M 等研究人员指出, 通过干预巨噬细胞中的 DNA 损伤反应 1 (DNA damage responses 1, REDD1) 的调控机制可以实现此目的, 可以改变巨噬细胞的代谢, 巨噬细胞的功能改变可通过刺激其代谢重编程来实现, 从而可被用作疾病的治疗靶点。在脂质代谢方面, 研究者在不同分化类型的巨噬细胞中观察到不同水平的花生四烯酸动员等 FA 的变化, 这表明脂质组可以反映细胞膜重塑和巨噬细胞极化的过程^[35]。OXPHOS 和氨基酸代谢在 M2 型极化和抗炎性能中扮演关键角色。抑制 OXPHOS 水平会减少精氨酸酶 1 的活性, 这可能对组织的修复和重塑产生不利影响^[36]。同时, 缺乏谷氨酰胺也会抑制 M2 型的极化^[37]。谷氨酰胺和葡萄糖一样, 被认为是免疫细胞的重要能量来源。Xiao W 等报道, 在大鼠的饮食中添加谷氨酰胺能显著改善巨噬细胞功能的损伤^[38]。相反, 抑制谷氨酰胺合成酶可以促进 M2 巨噬细胞的代谢重编程, 使其极化为 M1, 促进炎症。

综上所述, 孕期巨噬细胞的动态稳态和功能受到体内各种代谢物的影响, 因此, 巨噬细胞的代谢重编程对维持母胎界面微环境起着至关重要的调节作用。

3 T 细胞代谢重编程对母胎界面建立的影响

T 细胞有许多亚群, 它们在建立和维持妊娠过程中发挥着不同的作用。蜕膜中的 T 细胞占蜕膜淋巴细胞的 10%到 20%。在蜕膜中, 与外周血相比, CD4+ null 和 CD8+ null T 细胞的比例呈现反向趋势, 以 CD8+ null T 细胞为主, 其比例在 45%到 75%之间^[40]。妊娠的发展, 使得母胎界面处的 T 细胞数量逐步上升。到了妊娠后期, T 细胞成为蜕膜淋巴细胞中的主要成分, 大约

占到 60%^[41]。CD4+ null 细胞子群包括辅助性 T 细胞 (Th) 和调节性 T 细胞 (Treg), 它们可以进一步被划分为 Th1、Th2 和 Th17 亚型^[42,43]。这些细胞通过分泌各种细胞因子进行免疫调节。

维持母胎免疫耐受的关键之一是 Th1 与 Th2 细胞介导的免疫平衡。在正常妊娠的环境中, 这种平衡倾向于 Th2, 因为 Th2 型细胞因子 (如 IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13) 有助于抑制炎症, 减轻组织损伤, 促进滋养细胞的生长和侵袭, 提高子宫的接受性。如果这种 Th2 优势的免疫状态受到破坏^[44], 自然流产的风险将显著提高。

Th17/Treg 是继 Th1/Th2 之后又一个独立的细胞因子网络。有报道称 Th17 和 Treg 都是从初始 CD4 细胞分化而来的 + null 转化生长因子- β (TGF- β) 浓度依赖性的 T 细胞, 在高浓度的 TGF- β 环境下, 初始 CD4+ null T 细胞倾向于分化为 Treg 细胞, 而在低浓度下则倾向于分化为 Th17 细胞。Th17 细胞与 Treg 细胞分泌的 IL-17 共同作用, 促进滋养细胞的增殖及对蜕膜组织的侵袭, 这在母胎界面的免疫微环境中发挥正向作用^[98]。在妊娠早期, 母胎界面的丰富 Treg 细胞通过旁分泌作用或直接接触方式抑制 Th17 细胞的过度活化, 并降低 IL-17 的生成。当 Treg 细胞的数量减少或其功能受到损害时, Th17 细胞的过度增生可能会导致过强的炎症反应, 从而引起多种不良妊娠。如不明原因复发性自然流产 (URSA) 和 PE^[46,47]。

CD8+ null 子宫内 T 细胞在非孕妇中与外周血中的 CD8+ null T 细胞功能相似, 展现出显著的细胞毒性, 通过释放细胞毒性颗粒提供免疫保护。然而, 在怀孕期间, 这些 CD8+ null T 细胞通常表现出临时的功能障碍, 表现为 IFN- γ 的高表达和穿孔素及颗粒酶 B 的低表达^[48,49]。滋养细胞能够促使蜕膜中的 CD8+ null T 细胞表达 CTLA-4 和 Tim-3 分子, 这一过程依赖于 HLA-C/g。表达 Tim-3、CTLA-4 或 PD-1 的 CD8+ null T 细胞显示出较高的增殖能力, 并能分泌大量的 Th2 型细胞因子, 这对于维护母胎耐受起到关键作用^[49-51]。

T 细胞根据其激活状态表现出不同的代谢谱。幼稚 T 细胞主要依靠 OXPHOS 维持静息状态, 而活化 T 细胞则通过转换为糖脂代谢来维持其生长。传统观点认为, 增殖细胞的有氧糖酵解速率非常高, 即使有足够的氧气来支持 OXPHOS。这种现象^[52]被称为 Warburg 效应。底物水平的磷酸化在糖酵解过程中产生 ATP, 丙酮酸转化为乳酸, 并合成生物大分子用于细胞生长和分裂^[53]。这些代谢变化可由 T 细胞受体 (TCR) 直接

触发。在初始 T 细胞中, 共刺激分子 CD28 与抗原呈递细胞 (APC) 的 TCR 协同, 通过 mTOR 途径上调 GLUT1 的膜表达, 促进葡萄糖吸收^[54,55]。这些作用可以被免疫抑制分子抵消, 包括 CTLA4 和 PD-1, 它们通过抑制葡萄糖摄取和促进内源性脂肪酸氧化来阻止免疫反应^[56]。

T 细胞根据其激活状态表现出不同的代谢谱。幼稚 T 细胞主要依靠 OXPHOS 维持静息状态, 而活化 T 细胞则通过转换为糖脂代谢来维持其生长。传统观点认为, 增殖细胞的有氧糖酵解速率非常高, 即使有足够的氧气来支持 OXPHOS。这种现象^[52]被称为 Warburg 效应。底物水平的磷酸化在糖酵解过程中产生 ATP, 丙酮酸转化为乳酸, 并合成生物大分子用于细胞生长和分裂^[53]。这些代谢变化可由 T 细胞受体 (TCR) 直接触发。在初始 T 细胞中, 共刺激分子 CD28 与抗原呈递细胞 (APC) 的 TCR 协同, 通过 mTOR 途径上调 GLUT1 的膜表达, 促进葡萄糖吸收^[54,55]。这些作用可以被免疫抑制分子抵消, 包括 CTLA4 和 PD-1, 它们通过抑制葡萄糖摄取和促进内源性脂肪酸氧化来阻止免疫反应^[56]。

Th1、Th2 和 Th17 在线粒体代谢中表现出强烈的糖酵解偏好, 而 Treg 细胞表现出糖酵解、脂质氧化和 OXPHOS 混合代谢^[57]。特别是, Th17 细胞对糖酵解的依赖性增加。HIF-1 α 作为氧敏感转录因子, 可调控 Th17 细胞中糖酵解基因的表达^[58]。阻断糖酵解会减少 Th17 的分化细胞, 促进 Tregs 的形成^[59]。此外, 研究表明细胞外盐 (如 NaCl)^[60,61] 和短链 FA^[62] 影响 Th17 和 Treg 的内稳态。这表明代谢微环境 (即营养和氧气的可用性) 可能影响 T 细胞极化。这可能有助于解释代谢如何决定 Th1, Th2, Th17, Treg 和 CD8 的分化和功能 + nullT 细胞。

4 树突状细胞代谢重编程对母胎界面建立的影响

DCs 与其他免疫成分和内分泌系统密切相互作用, 以维持妊娠友好环境^[63]。DCs 作为免疫系统中最有效的抗原呈递细胞, 可以调节 T 细胞的分化^[64,65]。此外, 它们还能抑制 NK 细胞的增殖^[66], 并可能影响巨噬细胞的极化^[67]。nullDC 活动异常与多种妊娠相关疾病有关, 如 RIF^[68]、早产 (PTB)^[69]、PE^[70]、围产期心肌病 (PPCM)^[71] 等。DCs 主要分为四个亚群, 包括常规 DCs (cdc)、浆细胞样 DCs (树突状细胞)、朗格汉斯细胞 (LCs) 和炎性单核细胞源性^[72] DCs (infDCs)。然而, 对妊娠期免疫变化的研究主要集中在 cDC 和 pDC。目前大多数研究表明, 孕妇的 cDC/pDC

比值高于非孕妇^[69,73], 表明 cDC 可能在母胎耐受过程中发挥重要作用。根据其成熟度, DC 可分为未成熟 DC (imDC) 和成熟 DC (mDC)。观察性研究发现, 较高水平的成熟外周或蜕膜 DC 与不良妊娠 (如 PE 和流产) 的发生呈正相关^[74,75]。这意味着需要在成熟 dDC 和未成熟 dDC 之间达到微妙的平衡, 以确保妊娠成功。

代谢过程对 DC 功能有精确的影响, 操纵这些途径可以以特定的方式显著改变 DC 功能。由于体内 DC 的稀缺, 体外实验模型主要用于 DC 代谢微环境的研究。

在包括 DC 在内的免疫细胞活化过程中, 一个常见的现象是从以脂肪酸氧化和线粒体呼吸为特征的分解代谢过渡到合成代谢。免疫细胞激活后, 糖酵解增加, 氧化磷酸化减少^[76]。DC 调节 mTOR 信号, 稳定 HIF1 α , 提升 iNOS 表达以促进内源性一氧化氮 (NO) 的生成。这一机制通过抑制电子传递链并降低线粒体氧化磷酸化, 从而增强糖酵解过程以维持细胞内的 ATP 水平^[77,78]。有迹象表明, 一旦细胞与 T 细胞相互作用, 葡萄糖在 DC 启动 T 细胞反应中的作用将发生变化。激活的 T 细胞显著增加葡萄糖和氨基酸的摄取速率, T 细胞簇中 DC 周围的即时微环境变得缺乏营养。这种对葡萄糖或氨基酸的竞争导致 T 细胞反应时间延长^[77]。

imDC 主要依靠 FAO 提供能量, 这使得它们具有更长的寿命^[78]。 ω -3 多不饱和脂肪酸在体外能抑制树突状细胞 (DC) 的免疫表型表达和细胞因子的释放, 减弱其激活 T 细胞增殖的能力。饱和和脂肪酸代谢产物前列腺素可以调节 mDCs, 在低浓度下上调共刺激分子和促炎细胞因子的表达, 而在高浓度下抑制表达^[5]。然而, 这些数据大多来自体外研究, DC 与附近细胞竞争营养的代谢环境在体外难以模仿, 在体内也难以测量。但不可否认的是, DC 的代谢重编程对其功能至关重要。

5 展望

免疫稳态依赖于免疫细胞通过适应性调节其代谢偏好来重新平衡其免疫微环境, 从而获得适当的功能。母胎免疫细胞代谢重编程研究胎儿界面可以帮助我们了解妊娠的机制, 并为开发妊娠相关疾病的诊断和治疗方法提供见解。然而, 由于临床伦理和技术发展的原因, 对妊娠期免疫代谢的研究仍然滞后。

首先, 在大多数情况下, 研究人员只关注在血液或骨髓中发现的最丰富的细胞群, 而不是组织居民或积极参与宿主防御和组织稳态的招募细胞。其次, 目前的

研究尚缺乏对免疫细胞系的多样性或组织特异性功能的研究。他们只考虑单个或一组免疫细胞的代谢重编程, 忽略了组织中各种免疫细胞之间可能再次引起代谢重编程的相互作用。第三, 尽管已经确定了许多用于诱导免疫细胞的激活和传感器, 但我们缺乏对这些信号如何整合到支持细胞效应器功能的内聚代谢程序中的理解。最后但并非不重要的一点是, 在代谢组学中确定“所有代谢物”的相对数量在技术上具有挑战性。因此, 需要使用多个平台来生成完整的代谢数据集。

随着应用这些新技术的成本降低, 应用变得更加全面、更有价值, 可以在这一领域取得原创性的突破。关于生殖免疫学, 有许多迫切问题需要深入研究和思考。比如哪一方在发挥作用 null 妊娠建立期间母胎免疫界面建立的主导作用? 母胎免疫系统如何启动免疫耐受, 使胚胎免于侵袭行为? 可以用什么方法来检测免疫耐受发生的时空临界点, 以确定在何时何地采取适当的临床决策来预防风险? 因此, 开发新的工具和实验模型势在必行。我们可以相信, 研究人员很快就会在理解生殖、免疫代谢方面取得相当大的进展。

参考文献

- [1] Moffett A, Loke C. Immunology of Placentation in Eutherian Mammals. *Nat Rev Immunol* (2006) 6:584–94.
- [2] Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of Implantation: Strategies for Successful Pregnancy. *Nat Med* (2012) 18:1754–67.
- [3] Prabhu Das M, Bonney E, Caron K, Dey S, Erlebacher A, Fazleabas A, et al. Immune Mechanisms at the Maternal-Fetal Interface: Perspectives and Challenges. *Nat Immunol* (2015) 16:328–34.
- [4] Newton E, RMay L. Adaptation of Maternal-Fetal Physiology to Exercise in Pregnancy: The Basis of Guidelines for Physical Activity in Pregnancy. *ClinMed Insights Womens Health* (2017) 10.
- [5] O'Neill L, A Pearce EJ. Immunometabolism Governs Dendritic Cell and Macrophage Function. *J Exp Med* (2016) 213:15–23.
- [6] Ip W, K E Hoshi N, Shouval D, S S napper S, Medzhitov R. Anti-Inflammatory Effect of IL-10 Mediated by Metabolic Reprogramming of Macrophages. *Science* (2017) 356:513–9.
- [7] Kabat A, M Pearce EJ. Inflammation by Way of Macrophage Metabolism. *Science* (2017) 356:488–9.
- [8] Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic Decidualization of the Human Endometrium in Reproductive Health and Failure. *Endocrine Rev* (2014) 35:851–905.
- [9] Schumacher A, Sharkey D, Robertson S, A Z enclussen AC. Immune Cells at the Fetomaternal Interface: How the Microenvironment Modulates Immune Cells To Foster Fetal Development. *Ji* (2018) 201:325–34.
- [10] Thiele K, Diao L, Arck PC. Immunometabolism, Pregnancy, and Nutrition. *Semin Immunopathol* (2018) 40:157–74.
- [11] Bulmer JN, Williams P, Lash GE. Immune Cells in the Placental Bed. *Int J Dev Biol* (2010) 54:281–94.
- [12] Moffett-King A. Natural Killer Cells and Pregnancy. *Nat Rev Immunol* (2002) 2:656–63.
- [13] Cartwright J, E James-Allan L, Buckley R, J Wallace AE. The Role of Decidual NK Cells in Pregnancies With Impaired Vascular Remodelling. *J Reprod Immunol* (2017) 119:81–4.
- [14] Slattery K, Woods E, Zaiatz-Bittencourt V, Marks S, Chew S, Conroy M, et al. Tgfb Drives NK Cell Metabolic Dysfunction in Human Metastatic Breast Cancer. *J Immunother Cancer* (2021) 9(2):e002044.
- [15] Donnelly R, P Loftus R, M Keating S, E Liou K, T Biron C, A Gardiner CM, et al. Mtorc1-Dependent Metabolic Reprogramming is a Prerequisite for NK Cell Effector Function. *J Immunol* (2014) 193:4477–84.
- [16] Keating S, E Zaiatz-Bittencourt V, Loftus R, M Keane C, Brennan K, Finlay DK, et al. Metabolic Reprogramming Supports IFN-g Production by CD56bright NK Cells. *J Immunol* (2016) 196:2552–60.
- [17] Zheng X, Qian Y, Fu B, Jiao D, Jiang Y, Chen P, et al. Mitochondrial Fragmentation Limits NK Cell-Based Tumor Immunosurveillance. *Nat Immunol* (2019) 20:1656–67.
- [18] Assmann N, O'Brien K, L Donnelly R, P Dyck L, Zaiatz-Bittencourt V, Loftus RM, et al. Srebp-Controlled Glucose Metabolism is Essential for NK Cell Functional Responses.

- Nat Immunol (2017) 18:1197–206.
- [19] Kidani YE, Elsaesser HH, Hock MB, Vergnes L, Williams K, J Argus JP, et al. Sterol Regulatory Element-Binding Proteins are Essential for the Metabolic Programming of Effector T Cells and Adaptive Immunity. *Nat Immunol* (2013) 14:489–99.
- [20] Michelet X, Dyck LH, Hogan A, Loftus R, M Duquette D, Wei K, et al. Metabolic Reprogramming of Natural Killer Cells in Obesity Limits Antitumor Responses. *Nat Immunol* (2018) 19:1330–40.
- [21] Loftus R, M Assmann N, Kedia-Mehta N, O'Brien K, L Garcia A, Gillespie C, et al. Amino Acid-Dependent Cmyc Expression is Essential for NK Cell Metabolic and Functional Responses in Mice. *Nat Commun* (2018) 9:2341.
- [22] Williams PJ, Searle RF, Robson SC, Innes BA, Bulmer JN. Decidual Leucocyte Populations in Early to Late Gestation Normal Human Pregnancy. *J Reprod Immunol* (2009) 82:24–31.
- [23] Murray PJ. Macrophage Polarization. *Annu Rev Physiol* (2017) 79:541–66.
- 版权声明:** ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS