

本文引用:周琼琼,薛秀珍. 纤维蛋白原样蛋白2和肿瘤坏死因子- α 在子痫前期发生发展中的作用研究进展[J]. 新乡医学院学报,2023,40(4):392-396. DOI:10.7683/xyxyxb.2023.04.018.

【综述】

纤维蛋白原样蛋白2和肿瘤坏死因子- α 在子痫前期发生发展中的作用研究进展

周琼琼¹, 薛秀珍²

(1. 河南科技大学临床医学院,河南 洛阳 471000;2. 河南科技大学第一附属医院妇产科,河南 洛阳 471000)

摘要: 子痫前期是一种妊娠期特有疾病,其病因和发病机制尚未明确。近年来随着研究的深入发现,免疫炎症在子痫前期中发挥重要作用。学者们逐渐认识到纤维蛋白原样蛋白2(FGL2)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)参与了免疫炎症过度激活导致的子痫前期。FGL2在子痫前期胎盘组织中发挥抗炎作用,通过抑制自身免疫及免疫排斥,保持免疫耐受。TNF- α 通过促进滋养细胞凋亡、炎症反应激活及内皮细胞的损伤等机制,促进子痫前期的发生。本文就FGL2和TNF- α 在子痫前期发生发展中的作用进行综述,为探讨其在子痫前期筛查和诊断中作为生物标志物的潜在用途提供新思路。

关键词: 子痫前期;纤维蛋白原样蛋白2;肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R651 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2023)04-0392-05

Research progress of the role of fibrinogen-like protein 2 and tumor necrosis factor- α in the occurrence and development of preeclampsia

ZHOU Qiongqiong¹, XUE Xiuzhen²

(1. College of Clinical Medicine, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, Henan Province, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, Henan Province, China)

Abstract: Preeclampsia is a special disease during pregnancy, and its etiology and pathogenesis are not yet clear. In recent years, with the deepening of research, immune inflammation plays an important role in preeclampsia. Scholars have gradually realized that fibrinogen-like protein 2 (FGL2) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) involved in preeclampsia caused by excessive activation of immune inflammation. FGL2 plays an anti-inflammatory role in the placenta of preeclampsia and maintains immune tolerance. TNF- α can promote the occurrence of preeclampsia by promoting trophoblast apoptosis, inflammatory reaction activation and endothelial cell damage. This paper reviews the roles of FGL2 and TNF- α in the occurrence and development of preeclampsia, and provide new ideas for exploring their potential use as biomarkers in the screening and diagnosis of preeclampsia.

Key words: preeclampsia; fibrinogen-like protein 2; tumor necrosis factor- α

子痫前期(preeclampsia, PE)是一种多系统疾病,其在妊娠期疾病中的发病率为3%~8%^[1]。PE的临床表现多为妊娠20周后出现的血压升高,伴蛋白尿或器官功能障碍^[2]。2020年版妊娠期高血压疾病诊治指南^[3]对PE的定义为:妊娠20周后孕妇出现收缩压 ≥ 140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和(或)舒张压 ≥ 90 mm Hg,伴有下列任意1项:24 h尿蛋白定量 ≥ 0.3 g,或尿蛋白/肌酐比值 ≥ 0.3 ,或随机尿蛋白 $\geq (+)$ (无条件进行蛋白定量时的检查

方法);无蛋白尿但伴有以下任何1种器官或系统受累:心、肺、肝、肾等重要器官,或血液系统、消化系统、神经系统的异常改变,胎盘-胎儿受到累及等。2020年版指南明确指出PE可以无蛋白尿^[4]。PE严重影响母婴健康,是导致孕产妇和围生儿病死率升高的主要原因之一^[5]。目前除了胎盘娩出外,尚无有效的治疗或者干预措施可治愈PE。迄今为止,对于PE的发病机制尚未完全阐明,但学者们普遍认为内皮细胞功能障碍、血管生成异常、滋养细胞浸润不足^[6]及子宫螺旋动脉重塑不足是导致PE发生的关键因素^[7]。近年来,人们对免疫系统的研究越来越多,发现免疫系统的不当激活和随后的炎症反应也会导致胎盘功能障碍或母体血管异常,从而导致PE的发生^[8-9]。研究表明,纤维蛋白原样蛋白2(fibrinogen-like protein 2, FGL2)和肿瘤坏死因子- α

DOI:10.7683/xyxyxb.2023.04.018

收稿日期:2021-05-27

作者简介:周琼琼(1995-),女,河南宜阳人,硕士研究生在读,研究方向:子痫前期。

通信作者:薛秀珍(1963-),女,河南洛阳人,硕士,教授,主任医师,硕士研究生导师,主要从事子痫前期的病因、发病机制、预防及监测的研究;E-mail: xuexzh@126.com。

(tumor necrosis factor- α , TNF- α)参与了PE免疫应答诱导的炎症反应。但FGL2和TNF- α 与PE的发生、发展之间的关系尚不明确。基于此,本文就PE的发病机制、FGL2和TNF- α 的生物学性质及其在PE发生、发展中的作用进行综述。

1 PE的发病机制

PE是具有异质性病因和多种表型的疾病,可表现出不同程度的靶器官损害。PE分为早发型PE(<34周)和晚发型PE(≥ 34 周)2种类型。早发型PE的发病原因主要是子宫螺旋动脉重塑不足导致孕产妇全身性炎症反应和血管内皮功能障碍^[10],导致胎盘发育异常和胎儿生长受限;晚发型PE的发病与母体内皮细胞功能障碍有关^[11],但具体病因尚不完全清楚^[12]。目前比较认同的发病机制是“两阶段学说”^[13]。随着对疾病发病机制研究的深入,REDMAN等^[14]认为,“两阶段学说”不能充分反映PE发病机制,在此基础上把子痫前期的发生、发展按时间顺序划分为以下6个阶段:(1)受精至胚胎着床时母体出现对胚胎父源基因的免疫耐受不良;(2)异常胎盘形成;(3)应激反应出现;(4)胎盘源性的损伤因子形成;(5)损伤因子释放进入母体血液循环,出现临床症状;(6)病情急剧加重,螺旋动脉迅速粥样硬化,胎盘灌注进一步减少并诱发螺旋动脉血栓形成以及胎盘梗死。此6个阶段的划分是对“两阶段学说”中时间的细化及内容的补充,强调了免疫应答诱导的炎症反应导致了PE的病理改变^[15]。除了上述学说外,杨蕊等^[16]研究表明,雌激素可降低机体对胰岛素的敏感性,高胰岛素可增加机体对钠的重吸收,使血压升高,诱发PE的发生。魏风云等^[17]研究认为,高雄性激素、脂代谢紊乱、高凝状态均参与了PE的发生。BALDUIT等^[18]研究发现,氧化锌可以降低炎症因子的表达,从而减轻蜕膜内皮细胞中炎症因子的释放,证实微量元素也可能参与了PE的发病。随着高通量基因测序技术的迅速发展,人们发现基因通过靶向调控参与了PE的发生、发展。段雅等^[19]研究显示,微RNA(miRNA)-205-5p可通过靶向调控血管内皮生长因子的表达来抑制肿瘤细胞的增殖和迁移,推测胎盘组织中miR-205-5p可能通过抑制胎盘滋养细胞的增殖和侵袭能力,导致滋养细胞侵入不足和螺旋动脉重塑异常。陈丹等^[20]研究表明,环状RNA多以miRNA海绵吸附作用参与肿瘤细胞迁移、侵袭和血管生成等。滋养细胞具有类似肿瘤细胞的高侵袭、高增殖特性,推测环状RNA可能参与了PE的发生发展。许晓红等^[21]研究认为,lncRNA可以通过抑制滋养细胞增殖、迁移和侵袭,参与免疫炎症的调节来影响PE的发生。但这些基因影响PE

的具体方式尚未明确,仍需要进一步研究探索。

近年来,随着复发性流产的增多,人们逐渐认识到免疫因素在妊娠中发挥着重要作用,在PE中无论是母胎界面还是全身均存在着免疫炎症反应过度激活的现象。HOU等^[22]研究结果表明,胎盘中FGL2可以通过抑制母胎界面免疫激活,减少炎症因子的产生,进而减轻PE的发生。因此,若能尽早发现胎盘中免疫及炎症因子水平异常,阻止免疫炎症过度激活,对PE的预测和诊治有重大意义。

2 FGL2与PE

2.1 FGL2的生物学性质 FGL2是一个含有439个氨基酸的蛋白质,与纤维蛋白原的 β 和 γ 链有36%的同源性^[23],人和鼠FGL2分别位于7号和5号染色体上,同源性为80%^[24]。FGL2最初是从细胞毒性T淋巴细胞克隆得到^[25]。FGL2主要由活化的巨噬细胞、T细胞和内皮细胞产生^[26-28],分为具有凝血活性的膜结合型纤维蛋白原样蛋白2(membrane fibrinogen-like protein 2, mFGL2)和具有免疫调节功能的可溶型纤维蛋白原样蛋白2(soluble fibrinogen-like protein 2, sFGL2)2大类^[28]。mFGL2不依赖传统凝血因子直接将凝血酶原切割成凝血酶^[29-30],导致级联反应并诱导血管生成^[31]。sFGL2通过多种机制发挥免疫调节作用。FGL2主要有卷曲螺旋段(coiled-coil, CC)和纤维蛋白原样蛋白相关区域段(fibrinogen-related domain, FRED)2个功能片段区域。FGL2的CC段对凝血酶原酶活性的调控起到了至关重要的作用;FRED段是sFGL2的特征片段,具有免疫调节功能。LIU等^[32]研究证明,当FRED片段发生突变后,sFGL2的免疫调节功能丧失。FGL2通过多种途径发挥其功能,参与病毒诱导的炎症反应、异种移植排斥、慢性阻塞性肺病、自身免疫性疾病、流产和肿瘤相关疾病的发生发展^[33-36]。

2.2 FGL2在PE中的作用 ROBINEAU-CHARRETTE等^[1]研究证实,不同亚型PE中FGL2的表达有差异,FGL2在病理性PE中呈低表达,在免疫性PE中呈高表达;研究者用重组FGL2处理免疫细胞后发现,胎盘组织中促炎细胞因子表达降低,抗炎细胞因子的表达增加。HU等^[24]研究表明,sFGL2在抑制辅助性T细胞(T helper cell, Th)1功能的同时可增强Th2的功能。有研究发现,Th1主要分泌促炎因子,Th2作为Th1的抑制细胞,主要分泌抗炎因子,sFGL2通过调控T细胞向Th1或Th2的分化来改变促炎和抗炎微环境的平衡。在PE中,Th1占优势,导致母体的炎症反应增加。YAN等^[37]研究显示,sFGL2可通过调控巨噬细胞向M1型或M2型的分化来影响PE的发生。在PE患者中,巨噬细胞向M1表型转移^[38]。M1型巨噬细胞可分泌抗血管

生成因子、促炎因子等,导致胎盘血管生成受损^[39]。有研究表明,FGL2 通过与纤维蛋白原样蛋白受体(fibrinogen-like protein receptor, FGFR)结合并导致FGFR 磷酸化,激活包含促分裂素原活化蛋白激酶信号通路进行信号转导,最终促进血管生成和肿瘤细胞生长^[40]。陈芳等^[41]研究表明,母胎界面中存在大量免疫细胞,如Treg 细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞等,这些免疫细胞聚集于滋养细胞周围,通过分泌免疫因子增加滋养细胞侵袭、子宫螺旋动脉重塑及血管生成。FGL2 是母胎界面免疫平衡的重要因子之一,主要由Treg 细胞、巨噬细胞等分泌。YAN 等^[42]研究证实,FGL2 可通过抑制CD103 树突细胞分化促进中枢神经系统中肿瘤进展;LATHA 等^[43]研究发现,FGL2 可通过发挥免疫抑制作用导致胶质母细胞瘤从低级向高级恶性转化。但FGL2 调控免疫细胞发挥作用的具体机制尚不清楚,仍需进一步研究。

3 TNF- α 与 PE

3.1 TNF- α 的生物学性质 TNF- α 是炎症细胞因子之一,由活化的巨噬细胞、淋巴细胞和中性粒细胞产生^[44]。TNF- α 以二聚体、三聚体和五聚体形式存在,其中三聚体的TNF- α 具有生物学活性^[45]。TNF- α 通过与细胞膜表面的肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)相结合来实现其生物学功能^[46]。TNFR 一般存在2种形式:TNFR1(CD120a)和TNFR2(CD120b)。TNFR1 表达于大多数的细胞及组织中(包括羊水细胞和胎盘组织),主要发挥促炎、诱导细胞程序性死亡等作用;TNFR2 主要表达于免疫细胞和内皮细胞^[47],在信号传递和T细胞增殖方面发挥重要作用。TNF- α 通过与细胞膜上的TNFR1 结合,激活下游3种不同的通路:(1)激活核因子- κ B(nucleus factor- κ B, NF- κ B),参与细胞增殖迁移和分化、炎症反应及抗凋亡因子产生^[48];(2)激活有丝分裂原活化蛋白激酶,介导细胞凋亡、变性、分化和增殖;(3)通过级联裂解反应激活下游的重要凋亡蛋白的活化裂解导致细胞发生凋亡。TNF- α 在人体中具有多种生物学功能,包括影响激素合成、胎盘结构和胚胎发育^[9],还可以刺激免疫系统产生抗肿瘤和抗血管生成的作用,也参与炎症反应及调控细胞周期中细胞的生长、分化和凋亡等环节^[49]。

3.2 TNF- α 在 PE 中的作用 TNF- α 参与了PE 的发生和发展。正常妊娠时,蜕膜和胎盘组织中巨噬细胞、单核细胞和内皮细胞分泌TNF- α 以维持妊娠。在孕早期TNF- α 分泌量较少,随着孕周增加TNF- α 水平逐渐增高。有研究发现,PE 患者胎盘、脐血、母血中TNF- α 水平均高于正常妊娠者^[50]。

RITTER 等^[51]研究发现,绒毛外滋养细胞的初级纤毛参与了滋养细胞的运动和迁移。TNF- α 在不干扰细胞周期或细胞增殖的情况下可使妊娠早期绒毛外滋养细胞的初级纤毛长度缩短,提示TNF- α 的浓度越高,绒毛外滋养细胞的初级纤毛长度越短。TNF- α 还可显著降低滋养细胞的迁移距离和速度^[52-53],推测TNF- α 可能通过缩短绒毛外滋养细胞的初级纤毛长度影响滋养细胞的迁移和侵袭。PALEI 等^[54]研究发现,TNF- α 可以通过调节基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)的表达影响胎盘着床。在正常胚胎植入过程中,MMPs 通过降解和重塑细胞外基质,协助滋养细胞的侵袭、预防“胎盘浅着床”,在PE 中TNF- α 可抑制MMPs 的表达,导致血管重塑不足和动脉硬化增加,血管阻力和血压进一步升高。TNF- α 还可以通过级联裂解反应激活下游的凋亡蛋白,导致滋养细胞发生凋亡,进而导致子宫螺旋动脉重塑不足、胎盘缺血和子宫灌注压降低,引起血管紧张素增加、抗血管生成因子(可溶性fms 样酪氨酸激酶-1 及内皮素-1)与促血管生成因子(血管内皮生长因子、胎盘生长因子)之间的失衡,导致血管生成减少,通透性增大^[55],进而加重血管的缺血、缺氧。TNF- α 还可以激活机体炎症反应,导致血管内皮细胞功能紊乱,使一氧化氮等舒张血管的物质分泌减少,引起血管痉挛^[56]。综上,TNF- α 可作为PE 预测及诊治的一个良好筛选指标。

4 FGL2 调控 TNF- α 在 PE 中的作用

FGL2 可能通过多种途径调控TNF- α 表达进而影响PE 的发生、发展。sFGL2 可通过NF- κ B 途径调节TNF- α 的生成。sFGL2 与其低亲和力受体CD32B 特异性结合时,可导致受体细胞表面主要组织相容性抗原II(major histocompatibility II, MHC-II)及共刺激分子CD80 的表达降低,从而阻断NF- κ B 核转移,使TNF- α 生成减少。sFGL2 通过调控T 细胞向Th2 的分化,导致促炎细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-2、TNF- α 等表达显著减少,抗炎细胞因子IL-10、IL-6 的表达显著增加。HOU 等^[22]研究发现,sFGL2 通过抑制M 向M1 转化,减少下游TNF- α 等促炎细胞因子的产生。总之,FGL2 可能通过多种途径调节减少TNF- α 的表达,进而减轻PE 的发生。FGL2 与TNF- α 的表达可能对PE 的发生有一定预测价值,有望成为PE 诊断及病情监测的指标。

5 结语与展望

综上所述,FGL2 通过调控T 细胞及巨噬细胞的分化,调控母体炎症反应及胎盘血管的生成。TNF- α 通过调控滋养细胞侵袭和迁移、调节MMP 及

激活凋亡蛋白,导致子宫螺旋动脉重塑不足、胎盘缺血、子宫灌注压降低及内皮细胞的损伤。FGL2通过多种途径调节TNF-α生成进而减轻PE的发生、发展。FGL2与TNF-α作为生物标志物在PE可能有一定的预测价值。但FGL2与TNF-α能否较好地预测PE的发生,需要更大规模的基础和临床研究来评估。FGL2与TNF-α是否在PE的病理生理及预测价值中起决定性作用,同时是否可以作为治疗PE的生物靶点,需进一步研究来验证。

参考文献:

[1] ROBINEAU-CHARETTE P,GRYNSPAN D,BENTON S J, *et al.* Fibrinogen-like protein 2-associated transcriptional and histopathological features of immunological preeclampsia[J]. *Hypertension*, 2020,76(3):910-921.

[2] SAKOWICZ A,BRALEWSKA M,PIETRUCHA T, *et al.* Canonical,non-canonical and atypical pathways of nuclear factor kb activation in preeclampsia[J]. *Int J Mol Sci*,2020,21(15):5574.

[3] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4):227-238.

PREGNANCY-INDUCED HYPERTENSION DISEASE GROUP, CHINESE SOCIETY OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY. Diagnosis and treatment of hypertension and pre-eclampsia in pregnancy:a clinical practice guideline in China(2020)[J]. *Chin J Obstet Gynecol*,2020,55(4):227-238.

[4] 林建华,吕鑫. 妊娠期高血压疾病的处理难点和困惑——妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)解读[J]. 四川大学学报(医学版),2022,53(6):1007-1011.

LIN J H,LYU X. Difficulties and confusion concerning the management of hypertensive disorders in pregnancy: interpretation of the guidelines for the diagnosis and treatment of hypertensive disorders in pregnancy (2020) [J]. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2022, 53(6):1007-1011.

[5] HANNAN N J,BINDER N K,BEARD S, *et al.* Melatonin enhances antioxidant molecules in the placenta, reduces secretion of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFLT) from primary trophoblast but does not rescue endothelial dysfunction:an evaluation of its potential to treat preeclampsia[J]. *PLoS One*,2018,13(4):e187082.

[6] MCNALLY R,ALQUDAH A,OBRADOVIC D, *et al.* Elucidating the pathogenesis of pre-eclampsia using *in vitro* models of spiral uterine artery remodelling[J]. *Curr Hypertens Rep*,2017,19(11):93.

[7] 杨双燕,杨琦芳,李银凤. 子痫前期病因及发病机制的研究[J]. 医学信息,2021,34(4):52-56.

YANG S Y,YANG Q F,LI Y F. Study on the etiology and pathogenesis of preeclampsia [J]. *Med Inform*,2021,34(4):52-56.

[8] PIERIK E,PRINS J R,VAN GOOR H, *et al.* Dysregulation of complement activation and placental dysfunction: a potential target to treat preeclampsia[J]. *Front Immunol*,2019,10:3098.

[9] ROMANOWSKA-PROCHNICKA K,FELIS-GIEMZ A, OLESINSKA M, *et al.* The role of TNF-alpha and anti-TNF-alpha agents during preconception, pregnancy, and breastfeeding[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(6):2922.

[10] GARDINER C,VATISH M. Impact of haemostatic mechanisms on pathophysiology of preeclampsia[J]. *Thromb Res*,2017,151(Suppl 1):S48-S52.

[11] ORGUL G,AYDIN H D,OZTEN G, *et al.* First trimester complete blood cell indices in early and late onset preeclampsia[J]. *Turk J Obstet Gynecol*,2019,16(2):112-117.

[12] ANEMAN I,PIENAAR D,SUVAKOV S, *et al.* Mechanisms of key innate immune cells in early- and late-onset preeclampsia[J]. *Front Immunol*,2020,11:1864.

[13] 孟皓怡,王宇光. 脂代谢、血小板聚集功能、孕酮与子痫前期的相关性[J]. 中国生育健康杂志,2021,32(3):286-288.

MENG H Y,WANG Y G. Correlation of lipid metabolism, platelet aggregation function, progesterone and preeclampsia [J]. *Chin J Reproduct Health*, 2021, 32(3):286-288.

[14] REDMAN C W,SARGENT I L. Placental stress and pre-eclampsia:a revised view[J]. *Placenta*,2009,30(Suppl A):S38-S42.

[15] 漆洪波,童超. 从母胎界面着眼探究子痫前期的发病机制[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2020,36(1):61-64.

QI H B,TONG C. Exploring the pathogenesis of preeclampsia from the mother-to-fetus interface[J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2020,36(1):61-64.

[16] 杨蕊,王永红. MAPK 信号传导通路子痫前期关系研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(34):74-76.

YANG R,WANG Y H. Advanced progress of the relationship between MAPK signaling pathway and preeclampsia[J]. *World Latest Med Inform*,2018,18(34):74-76.

[17] 魏风云,王悦华,魏成,等. 子痫前期病因学研究进展[J]. 中国医学创新,2018,15(22):145-148.

WEI F Y,WAGN Y H,WEI C, *et al.* Research progress of etiology in preeclampsia [J]. *Med Inn China*,2018,15(22):145-148.

[18] BALDUIT A,MANGOGNA A,AGOSTINIS C, *et al.* Zinc oxide exerts anti-inflammatory properties on human placental cells[J]. *Nutrients*,2020,12(6):1822.

[19] 段稚,孙明霞,李思思,等. 子痫前期患者胎盘组织中 microRNA-205-5p 的表达及其对血管内皮生长因子 A 的影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2021,37(3):353-356.

DUAN Y,SUN M X,LI S S, *et al.* Expression of miR-205-5p and its effect on VEGFA in preeclampsia [J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*,2021,37(3):353-356.

[20] 陈丹,杨星宇,程蔚蔚. 环状 RNA 与子痫前期发病机制的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科,2020,12(4):11-14.

CHEN D,YANG X Y,CHENG W W. Research progress of circrnas and pathogenesis of preeclampsia[J]. *Chin J Fam Plan Obstet Gynecol*,2020,12(4):11-14.

[21] 许晓红,关红琼. 子痫前期中长链非编码 RNA 相关研究新进展[J]. 国际妇产科学杂志,2020,47(6):648-652.

XU X H,GUAN H Q. New progress in the research of long non-coding RNA in pre-eclampsia [J]. *J Int Obstet Gynecol*,2020,47(6):648-652.

[22] HOU X,WANG X,ZHOU W, *et al.* Regulatory T cells induce polarization of pro-repair macrophages by secreting sFGL2 into the endometriotic milieu[J]. *Commun Biol*,2021,4(1):499.

[23] RUEGG C,PYTELA R. Sequence of a human transcript expressed in T-lymphocytes and encoding a fibrinogen-like protein [J]. *Gene*,1995,160(2):257-262.

[24] HU J,YAN J,RAO G, *et al.* The duality of Fgl2-secreted immune checkpoint regulator versus membrane-associated procoagulant: therapeutic potential and implications [J]. *Int Rev Immunol*, 2016,35(4):325-339.

[25] CHAN C W,KAY L S,KHADAROO R G, *et al.* Soluble fibrinogen-like protein 2/fibroleukin exhibits immunosuppressive properties; suppressing T cell proliferation and inhibiting maturation of

- bone marrow-derived dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2003, 170 (8): 4036-4044.
- [26] SONGG Z, WANG Y, DU Y, *et al.* Identification of integrative molecular and clinical profiles of fibrinogen-like protein 2 in gliomas using 1 323 samples [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106894.
- [27] SU K, CHEN F, YAN W M, *et al.* Fibrinogen-like protein 2/fibroleukin prothrombinase contributes to tumor hypercoagulability via IL-2 and IFN- γ [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14 (39): 5980-5989.
- [28] HU J, YAN J, RAO G, *et al.* The duality of Fgl2 -secreted immune checkpoint regulator versus membrane-associated procoagulant: therapeutic potential and implications [J]. *Int Rev Immunol*, 2016, 35 (4): 325-339.
- [29] RABIZADEH E, CHERNY I, LEDERFEIN D, *et al.* The cell-membrane prothrombinase, fibrinogen-like protein 2, promotes angiogenesis and tumor development [J]. *Thromb Res*, 2015, 136 (1): 118-124.
- [30] RABIZADEH E, CHERNY I, WOLACH O, *et al.* Increased activity of cell membrane-associated prothrombinase, fibrinogen-like protein 2, in peripheral blood mononuclear cells of B-cell lymphoma patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (10): e109648.
- [31] LEVY G A, LIU M, DING J, *et al.* Molecular and functional analysis of the human prothrombinase gene (HFGL2) and its role in viral hepatitis [J]. *Am J Pathol*, 2000, 156 (4): 1217-1225.
- [32] LIU H, YANG P S, ZHU T, *et al.* Characterization of fibrinogen-like protein 2 (FGL2): monomeric FGL2 has enhanced immunosuppressive activity in comparison to oligomeric FGL2 [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45 (2): 408-418.
- [33] LIU J, TAN Y, ZHANG J, *et al.* C5aR, TNF- α , and FGL2 contribute to coagulation and complement activation in virus-induced fulminant hepatitis [J]. *J Hepatol*, 2015, 62 (2): 354-362.
- [34] GHANEKAR A, MENDICINO M, LIU H, *et al.* Endothelial induction of fgl2 contributes to thrombosis during acute vascular xenograft rejection [J]. *J Immunol*, 2004, 172 (9): 5693-5701.
- [35] LIU Y, XU S, XIAO F, *et al.* The FGL2/fibroleukin prothrombinase is involved in alveolar macrophage activation in COPD through the MAPK pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 396 (2): 555-561.
- [36] CLARK D A, FOERSTER K, FUNG L, *et al.* The fgl2 prothrombinase/fibroleukin gene is required for lipopolysaccharide-triggered abortions and for normal mouse reproduction [J]. *Mol Hum Reprod*, 2004, 10 (2): 99-108.
- [37] YAN J, KONG L Y, HU J, *et al.* FGL2 as a multimodality regulator of tumor-mediated immune suppression and therapeutic target in gliomas [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107 (8): 1107-1115.
- [38] FAAS M M, SPAANS F, DE VOS P. Monocytes and macrophages in pregnancy and pre-eclampsia [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 298.
- [39] SCHONKEREN D, VAN DER HOORN M L, KHEDOE P, *et al.* Differential distribution and phenotype of decidual macrophages in preeclamptic versus control pregnancies [J]. *Am J Pathol*, 2011, 178 (2): 709-717.
- [40] RABIZADEH E, CHERNY I, LEDERFEIN D, *et al.* The cell-membrane prothrombinase, fibrinogen-like protein 2, promotes angiogenesis and tumor development [J]. *Thromb Res*, 2015, 136 (1): 118-124.
- [41] 陈芳, 杜娟, 韩磊. 免疫-炎症反应在子痫前期病理过程中的作用新进展 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2017, 9 (8): 13-17.
- CHEN F, DU J, HAN L. New progress in the role of immune-inflammatory response in the pathological process of preeclampsia [J]. *Chin J Fam Plan Obstet Gynecol*, 2017, 9 (8): 13-17.
- [42] YAN J, ZHAO Q, GABRUSIEWICZ K, *et al.* FGL2 promotes tumor progression in the CNS by suppressing CD103 (+) dendritic cell differentiation [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 448.
- [43] LATHA K, YAN J, YANG Y, *et al.* The role of fibrinogen-like protein 2 on immunosuppression and malignant progression in glioma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111 (3): 292-300.
- [44] OLSZEWSKI M B, GROOT A J, DASTYCH J, *et al.* TNF trafficking to human mast cell granules: mature chain-dependent endocytosis [J]. *J Immunol*, 2007, 178 (9): 5701-5709.
- [45] 冯馨锐, 崔雨舒, 何志涛, 等. 肿瘤坏死因子- α 的生物学功能研究进展 [J]. *吉林医药学院学报*, 2019, 40 (1): 66-68.
- FEN X R, CUI Y S, HE Z T, *et al.* Advances in biological functions of tumor necrosis factor- α [J]. *J Jilin Med Coll*, 2019, 40 (1): 66-68.
- [46] 高俐. 肿瘤坏死因子受体研究进展 [J]. *白求恩医科大学学报*, 1998, 24 (1): 111-113.
- GAO L. Advances in tumor necrosis factor receptor research [J]. *J N Bethune Univ Sci*, 1998, 24 (1): 111-113.
- [47] LOCKSLEY R M, KILLEEN N, LENARDO M J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology [J]. *Cell*, 2001, 104 (4): 487-501.
- [48] GILMORE T D. Introduction to NF- κ B: players, pathways, perspectives [J]. *Oncogene*, 2006, 25 (51): 6680-6684.
- [49] CIEBIERA M, WLODARCZYK M, ZGLICZYNSKA M, *et al.* The role of tumor necrosis factor alpha in the biology of uterine fibroids and the related symptoms [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (12): 3869.
- [50] 杨扬, 高建华, 孙敬霞, 等. 肿瘤坏死因子 α 与子痫前期的关系 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15 (13): 2558-2561.
- YANG Y, GAO J H, SUN J X, *et al.* The relationship between tumor necrosis factor- α and preeclampsia [J]. *Prog Mod Biomed*, 2015, 15 (13): 2558-2561.
- [51] RITTER A, ROTH S, KREIS N, *et al.* Primary cilia in trophoblastic cells: potential involvement in preeclampsia [J]. *Hypertension*, 2020, 76 (5): 1491-1505.
- [52] NISHIMURA Y, KASAHARA K, SHIROMIZU T, *et al.* Primary cilia as signaling hubs in health and disease [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6 (1): 1801138.
- [53] RITTER A, KREIS N N, ROTH S, *et al.* Restoration of primary cilia in obese adipose-derived mesenchymal stem cells by inhibiting Aurora A or extracellular signal-regulated kinase [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10 (1): 255.
- [54] PALEI A C, GRANGER J P, TANUS-SANTOS J E. Matrix metalloproteinases as drug targets in preeclampsia [J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14 (3): 325-334.
- [55] JARDIM L L, RIOS D R, PERUCCI L O, *et al.* Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors associated with preeclampsia [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 447: 34-38.
- [56] 尹洁, 史丽, 赵喜娃, 等. 孕妇血中可溶性细胞分化抗原 40L、肿瘤坏死因子 α 水平变化与早发型子痫前期的关系 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2013, 29 (7): 570-573.
- YIN J, SHI L, ZHAO X W, *et al.* Relation of plasma level of sCD40L and serum level TNF- α with early onset preeclampsia [J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2013, 29 (7): 570-573.