

PGRN-TNF 轴在妊娠期肝内胆汁淤积症炎症调节中的作用*

王国兵¹综述,田 刚^{2△}审校

1. 宜宾市中医医院检验科,四川宜宾 644000;2. 西南医科大学第四附属医院检验医学科,四川眉山 620000

摘要:妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是妊娠中晚期特有的肝脏疾病,其发病机制涉及胆汁酸代谢异常、炎症反应及免疫失衡。近年来,颗粒蛋白前体(PGRN)与肿瘤坏死因子(TNF)构成的 PGRN-TNF 轴在 ICP 中的调控作用逐渐受到关注。文章系统综述了 PGRN 在母胎界面及肝脏中的表达特征,探讨其通过拮抗 TNF 信号、调节免疫细胞极化及保护胆汁酸转运体功能等机制缓解 ICP 病理进程的潜在作用,进一步分析了工程化 PGRN 衍生分子通过多受体靶向干预 TNF 通路的治疗前景,为 ICP 炎症免疫机制研究提供了新的视角,并为个体化干预提供参考。目前 ICP 相关临床研究仍较匮乏,未来需结合生物传感、单细胞测序等技术深化 PGRN-TNF 轴在 ICP 诊断标志物开发及靶向治疗中的转化价值。

关键词:妊娠期肝内胆汁淤积症; 颗粒蛋白前体; 肿瘤坏死因子; 炎症调节; 免疫微环境

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.06.018 **中图法分类号:**R714.255

文章编号:1673-4130(2026)06-0738-07 **文献标志码:**A

Role of the RN-TNF axis in the inflammatory regulation of intrahepatic cholestasis of pregnancy*

WANG Guobing¹, TIAN Gang^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Yibin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yibin, Sichuan 644000, China; 2. Department of Laboratory Medicine, the Forth Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Meishan, Sichuan 620000, China

Abstract: Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a liver disease specific to the middle and late stages of pregnancy. Its pathogenesis involves abnormal bile acid metabolism, inflammatory response, and immune imbalance. In recent years, the PGRN-TNF axis composed of the protein progranulin (PGRN) and tumor necrosis factor (TNF) has gradually attracted attention for its regulatory role in ICP. This article systematically reviews the expression characteristics of PGRN at the maternal-fetal interface and in the liver, explores its potential role in alleviating the pathological process of ICP through mechanisms such as antagonizing TNF signaling, regulating immune cell polarization, and protecting the function of bile acid transporters, and further analyzes the therapeutic prospects of engineered PGRN-derived molecules that target the TNF pathway through multiple receptor intervention. This provides a new perspective for the study of the inflammatory immune mechanism of ICP and offers a reference for individualized intervention. Currently, clinical research related to ICP is still scarce. In the future, it is necessary to deepen the translational value of the PGRN-TNF axis in the development of diagnostic markers and targeted treatment for ICP by combining technologies such as biosense and single-cell sequencing.

Key words: intrahepatic cholestasis of pregnancy; progranulin; tumor necrosis factor; inflammatory regulation; immune microenvironment

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是妊娠中晚期特有的胆汁淤积性肝病,其典型临床表现为夜间加重的皮肤瘙痒,常伴血清总胆汁酸(TBA)升高和(或)肝转氨酶异常^[1-2]。该病对母体远期预后影响有限,但却显著增加围生期不良结局的风险,易导致胎儿宫内窘迫、胎粪污染、早产等,严重者可发生不明原因的胎儿

宫内突然死亡^[3]。与此同时,临床主要依据典型瘙痒症状并结合 TBA 升高进行辅助诊断,其中空腹 TBA $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 或餐后 TBA $\geq 19 \mu\text{mol/L}$ 被广泛采纳为诊断阈值^[4]。荟萃分析证实,胎儿死亡风险与母体 TBA 水平呈剂量依赖关系,死胎风险在 TBA $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ 时可升高至 3.4%^[3]。基于这一风险分

* 基金项目:宜宾市科学与技术局 2022 年社会发展科研项目(2022SF004)。

△ 通信作者, E-mail: tiangang8888@126.com。

层理念,现有指南普遍采用 TBA 峰值进行疾病严重程度分级,将 ICP 分为轻度($19\sim 39\ \mu\text{mol/L}$)、中度($40\sim 99\ \mu\text{mol/L}$)和重度($\geq 100\ \mu\text{mol/L}$)^[5]。此外,血清自分泌运动因子作为新兴生物标志物,不仅与瘙痒严重程度相关,还可用于 ICP 的早期识别,其诊断灵敏度和特异度分别达到 70% 和 84%^[6]。

ICP 的发病呈现显著的地域和种族差异,全球 ICP 总体发病率为 0.2%~2.0%,其中智利等南美国家发病率最高(可达 5%~15%),亚洲次之(1%~2%),而欧洲和北美相对较低(0.4%~1.0%)^[7-8]。研究表明,这种地域差异可能与遗传背景、饮食习惯和环境因素密切相关,例如,智利印第安人群的 ICP 发病率高达 27.6%,提示遗传易感性在疾病发生中起重要作用^[9-10]。ICP 的发病机制涉及复杂的遗传-环境相互作用。分子遗传学研究发现,编码胆汁酸转运体的基因突变,包括 ABCB4 (MDR3)、ABCB11 (BSEP)、ATP8B1 (FIC1) 和 TJP2 等,在 15%~20% 的 ICP 患者中可检出^[10]。其次,激素因素在 ICP 发病中扮演关键角色,具体表现为 ICP 多发生于雌激素和孕激素水平最高的妊娠晚期,且在多胎妊娠和体外受精妊娠中发病率更高^[8,10-11]。更重要的是,孕激素代谢产物特别是硫酸化孕酮代谢物(PM4S、PM3S)水平显著升高,这些代谢物可竞争性抑制胆汁酸转运体功能,从而加重胆汁淤积^[10]。

颗粒蛋白前体-肿瘤坏死因子(PGRN-TNF)轴为一个功能性信号调控网络,而非单一线性通路。该轴并不局限于 PGRN-TNF 之间的一条直接通路,而是涵盖二者在多层次、多节点上的相互作用及调控关系,主要机制体现在直接作用、间接调控和共同信号 3 个方面:其一,PGRN 与肿瘤坏死因子受体(TNFR)直接相互作用机制,TANG 等^[12]研究提示 PGRN 可与 TNFR1/2 结合并拮抗 TNF- α 。其二,间接调控为主体:PGRN 可增强调节性 T 细胞(Treg)功能、伴随白细胞介素(IL)-10 等抗炎介质上调,从而抑制核因子 κB (NF- κB)驱动的促炎级联^[13];同时,分泌性白细胞蛋白酶抑制因子(SLPI)抑制中性粒细胞弹性酶裂解,维持全长 PGRN 并避免促炎颗粒蛋白(GRN)片段积累^[14]。其三,二者在 NF- κB /MAPK 等下游通路交汇,构成“轴”的整合点^[13,15]。就 ICP 而言,胆汁酸可经 TGR5 激活胎盘 NF- κB 并上调 TNF- α ,并且外周/胎盘免疫耐受轴受损(Treg 下降、Th17/Treg 失衡)^[15-16]。据此推测,PGRN 可能通过 Treg/IL-10 与 SLPI 抗蛋白酶两条间接路径缓冲 TNF- α 过度活化并改善 ICP 炎症表型,亟须在 ICP 特异模型中以标准化蛋白制备与敏感检测直接验证。

炎症反应在 ICP 病理生理中占据核心地位。研究表明,胆汁酸可通过激活胎盘 G 蛋白偶联胆汁酸受

体 1(GPBAR1/TGR5)触发下游 NF- κB 信号通路,进而诱导 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子的表达^[16]。这一炎症级联反应不仅损伤胎盘屏障功能,还会干扰胆汁酸转运体的表达和定位,例如,雌激素及炎症因子可通过法尼醇 X 受体(FXR)/TGR5 相关通路调控胆汁输出泵(BSEP)与多药耐药相关蛋白 2(MRP2)的转录及蛋白水平,其中,IL-1 β 被证实可抑制 FXR 介导的 BSEP 转录激活,并与 TNF- α 一同抑制胆汁酸诱导的 BSEP 表达,从而加重胆汁淤积^[17]。因此,炎症转运平衡失调构成了 ICP 恶性循环的关键环节。在此背景下,PGRN 作为重要的免疫调节分子引起了研究者的关注^[14]。PGRN 是一种含有 593 个氨基酸残基的分泌型糖蛋白,可被中性粒细胞弹性蛋白酶和多种基质金属蛋白酶裂解生成颗粒蛋白(GRN)片段。全长 PGRN 主要通过竞争性结合 TNFR1/2 抑制 TNF- α 触发的 NF- κB 通路、促进 Treg 介导的 IL-10 产生等发挥抗炎和促修复作用,而其裂解产物 GRN 片段则可促进炎症因子分泌,二者的动态平衡共同维持炎症稳态^[14]。PGRN 在胎盘组织中高表达,对母胎界面血管生成和免疫微环境稳态具有重要调节作用;在 PGRN 基因敲除小鼠中,胎盘迷路区血管生成明显受损,伴随滋养层细胞侵袭能力下降及螺旋动脉重塑不良^[18]。此外,在多种肝脏疾病模型中,外源性 PGRN 通过抑制 NF- κB p65 磷酸化、减少 TNF- α 和 IL-6 等促炎因子产生,显著减轻肝脏炎症与纤维化程度^[19-20]。这些证据提示 PGRN 可能在 ICP 的炎症调控中发挥保护作用。

PGRN-TNF 轴是 PGRN 发挥抗炎作用的关键机制之一。TANG 等^[12]报道,PGRN 可直接结合 TNFR1/2,并竞争性拮抗 TNF- α 的促炎信号。随后,研究者基于 PGRN 的 TNFR 结合域设计了工程化片段 Atsttrin,该片段在关节炎、皮炎等多种炎症模型中显示出显著的治疗效果^[13]。PGRN 能否直接结合 TNFR 关系到对其抗炎机制的理解,目前这一问题尚存争议。TANG 等^[12]通过共免疫沉淀和表面等离子体共振(SPR)实验报道 PGRN 可直接结合 TNFR,阻断 TNF- α 与受体结合,从而拮抗 TNF 的促炎作用。另外,有研究在结直肠癌细胞中观察到 PGRN 需通过 TNFR2 才能激活蛋白激酶 B(AKT)和细胞外信号调节激酶(ERK)信号促进肿瘤血管生成,提示 PGRN 在该背景下确实以 TNFR2 为功能性受体^[21]。相反,CHEN 等^[22]采用类似方法未检测到 PGRN 与 TNFR 直接相互作用,且未观察到其对 TNF 信号的拮抗效应,由此质疑上述结论。有研究指出,这一分歧可能源于蛋白品质、SPR 平台和实验体系等差异^[23]。目前 PGRN 是否直接结合 TNFR 仍需要更多的实践技术加以验证;建议在严格控制蛋白质质量和统一检测条

件的基础上,结合多种高灵敏度技术进一步验证二者的相互作用。综合现有证据, PGRN-TNF 轴在 ICP 中可能通过以下 3 个层面发挥保护作用:首先, PGRN 抑制 NF- κ B-TNF 促炎级联反应,维持肝细胞和胎盘滋养层细胞的功能稳态;其次, PGRN 促进巨噬细胞 M2 型极化和 Treg 分化,重塑母胎界面免疫微环境;最后, PGRN 缓解 TNF- α 对胆汁酸转运体 (BSEP、MRP2、OATP 等) 和胎盘血管功能的抑制作用。然而,这些机制主要基于体外实验和动物模型研究,在 ICP 患者中的验证仍然缺乏。因此,本文将系统评价 PGRN-TNF 轴在 ICP 炎症调节中的作用机制及其临床转化潜力,为疾病的精准诊疗提供理论依据。

2 PGRN/GRN 在母胎界面及胎盘-肝脏炎症中的表达特征

2.1 母胎界面 PGRN 的时空表达动态

PGRN 在正常妊娠母胎界面呈现特异性时空表达模式。免疫组织化学分析显示, PGRN 在早孕期胎盘绒毛滋养层

(尤其合体滋养层) 的表达显著高于晚孕期,且主要定位于合体滋养层而非侵入型滋养层或蜕膜基质;细胞模型证实外源 PGRN 显著促进细胞增殖 ($P < 0.05$),支持其在胎盘早期发育中的重要作用^[24]。病理妊娠中 PGRN 表达发生适应性改变。先兆子痫 (PE) 和胎儿生长受限 (FGR) 患者胎盘绒毛滋养层 PGRN 蛋白水平较正常妊娠显著升高 ($P < 0.05$),但 mRNA 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$),且蛋白升高与缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 表达相关^[25]。妊娠期 PM_{2.5} 暴露通过激活 PGRN/mTOR 通路抑制滋养层融合导致胎儿宫内生长受限, PGRN 中和抗体可部分逆转这些病理改变^[26]。肝脏组织中,胆管结扎模型显示阻塞性胆汁淤积时胆管上皮细胞通过 Sirtuin-1/FOXO1 通路上调 PGRN 表达促进增殖性修复^[27]。这些证据表明 PGRN 在炎症环境中具有双重作用:适度上调发挥保护作用,过度表达则可能介导病理过程见表 1。

表 1 PGRN 在母胎界面及胎盘-肝脏炎症中的表达调控

| 模型/研究对象 | 主要发现 | 关键数据 | 参考文献 |
|------------------------|--------------------------------------|--|------|
| 人胎盘组织+BeWo 细胞 | PGRN 主要在合体滋养层高表达,早孕期高于晚孕期 | 免疫组化:合体滋养层强阳性;PGRN 促进 BeWo 细胞增殖 ($P < 0.05$) | [24] |
| PE/FGR 胎盘 | 病理妊娠胎盘 PGRN 蛋白上调,与 HIF-1 α 相关 | PE 组 PGRN 蛋白较对照组上调 ($P < 0.05$);mRNA 无明显差异 | [25] |
| PM _{2.5} 暴露孕鼠 | PGRN/mTOR 通路介导滋养层融合障碍 | 抗 PGRN 抗体改善胎盘质量/胎儿质量比值,缓解胎儿宫内生长受限 (IUGR) | [26] |
| 胆管结扎小鼠 | 胆汁淤积诱导胆管 PGRN 表达 | PGRN 通过 Sirtuin-1/FOXO1 促进胆管细胞增殖 | [27] |
| PGRN ^{-/-} 小鼠 | PGRN 缺失致胎盘血管生成异常 | 迷路层血管密度降低 30%,胎鼠体重降低 20% | [20] |

2.2 炎症-胆汁转运轴的 PGRN/GRN 平衡

炎症介质通过下调肝细胞胆汁酸转运体导致胆汁淤积。大鼠阻塞性胆汁淤积模型中, TNF- α /IL-1 β 介导门管区肝细胞 BSEP 区域性抑制,抗 TNF- α 抗体可部分恢复其表达^[28]。体外实验证实, TNF- α 激活 NF- κ B 抑制 FXR 及下游靶基因 BSEP、SHP 的转录 ($P < 0.01$)^[14]。PGRN/GRN 平衡是炎症调控的关键。完整 PGRN 具有抗炎作用,而其被中性粒细胞弹性蛋白酶裂解产生的 GRN 片段(相对分子质量 6 000)呈促炎活性;SLPI 可保护 PGRN 免于裂解维持其抗炎功能^[29]。PGRN 通过直接结合 TNFR1/2 竞争性拮抗 TNF- α 信号, PGRN^{-/-} 小鼠对 TNF- α 诱导的肝损伤更敏感 (ALT 峰值高 2 倍),重组 PGRN 或 Atsttrin 治疗可显著减轻炎症^[15]。ICP 大鼠模型中,GPBAR1 拮抗剂或 NF- κ B 抑制剂可降低胎盘炎症浸润,胎儿死亡率从 40% 降至 10%^[30]。

3 PGRN 工程分子在 ICP 治疗中的机制进展

鉴于 PGRN 在炎症调控和免疫稳态中的多重作

用,其衍生的工程分子(如 Atsttrin)被寄予厚望,作为潜在的治疗手段用于干预 ICP 等炎症相关妊娠并发症。Atsttrin 是一种由 PGRN 蛋白的 3 个非连续片段(分别来自 granulin F、granulin A 和 granulin C)重新组合形成的融合蛋白,其设计旨在保留 PGRN 与 TNFR 结合的关键结构域,同时剔除其可能具有的肿瘤促增殖活性,从而成为一种高效且安全的 TNF 拮抗剂^[15]。

在作用机制方面, Atsttrin 主要通过多受体途径拮抗 TNF 家族信号来发挥抗炎效果:它能够以高亲和力和同时结合 TNFR1 和 TNFR2,与 TNF- α 竞争受体,从而阻断经典的促炎信号通路^[15]。此外, WANG 等^[31] 研究发现, Atsttrin 还能直接结合死亡受体 3 (DR3、TNFRSF25),阻断其配体 TL1A 与 DR3 的作用。由于 TNFR2 和 DR3 在调节 Treg 细胞的存活和扩增中扮演重要角色(刺激 TNFR2 可扩增 Treg; DR3 信号亦影响 Treg/效应 T 细胞平衡), Atsttrin 有可能双重促进免疫耐受:一方面,通过阻断 TNFR1 来

减轻炎症,另一方面,通过调控 TNFR2/DR3 来有利于 Treg 功能^[32]。在炎症性关节炎模型中,给予 Atsttrin 可显著降低关节肿胀和组织破坏,其疗效与常规抗 TNF 抗体相当^[33]。这些作用机制非常契合 ICP 的病理特点:ICP 既需要抑制 TNF- α 介导的转运体抑制和组织损伤,又需要增强 Treg 介导的抗炎效应以恢复母胎耐受,理论上可以同时实现这两个目标。

现有证据虽然尚无直接针对 ICP 的研究,但从相关领域可以推测其潜在作用。在肝脏方面:PGRN 或 Atsttrin 在肝纤维化和肝损伤模型中展现出抗炎和抗纤维化作用。研究证明,给予外源 PGRN 可减少 CCL₄ 诱导肝损伤小鼠的肝脏炎症和纤维化^[20]。据此推测,Atsttrin 同样能够减轻肝脏炎症并维护转运功能,从而为改善 ICP 中肝细胞胆汁淤积提供理论支持。在胎盘方面:尽管尚鲜见 Atsttrin 用于妊娠模型报道,但抗 TNF 治疗提供了佐证。前述在 PE 大鼠中的抗 TNF 单抗疗效(改善胎盘血流和胎儿生长)表明阻断 TNF 对胎盘功能有正面作用^[34]。作为新型 TNF 阻断剂,Atsttrin 预计可产生类似甚至更强的效果,因其同时作用于 TNFR1 和 TNFR2。在免疫耐受方面:Atsttrin 作用于 TNFR2/DR3 提示其可促进 Treg 增殖。已有研究表明,Atsttrin 可下调促炎的辅助性 T 细胞 17(Th17)反应并减少自身免疫性损伤^[34]。如果将其用于 ICP,或能纠正 ICP 中的 Th17/Treg 比例失衡,恢复母胎界面的免疫耐受状态,从而减轻炎症对胎儿的影响。

4 PGRN 与 ICP 严重程度的潜在关联

4.1 PGRN 缺失严重影响胎盘血管发育 有研究表明,PGRN^{-/-}小鼠胎盘迷路层血管密度降低 30%,胎鼠体重下降 20%^[20]。血管内皮功能研究,显示 TNF- α 抑制 NO 生成,PE 患者血清 NO 代谢产物显著降低^[35]。ICP 胎盘中 M1 型巨噬细胞增多,M2/M1 比值仅为正常对照的一半^[36]。另外,抗 TNF 治疗可改

善胎盘功能,PE 大鼠模型中治疗组胎儿体重增加 15%^[34]。ICP 患者 Th17/Treg 比例失衡明显,重度 ICP 组 Th17 细胞比例高 2 倍,Treg 降低 30%^[16]。

4.2 PGRN-TNF-TNFR 信号轴的调控机制 基于 PGRN 和 TNF 在不同疾病中存在相互关联的轴性机制,在疾病诊断和治疗研究中应同时关注二者的相互表达模式,故提出“PGRN-TNF 轴”的观点。研究表明 PGRN 在多种免疫介导的疾病的发展中具有保护作用,包括类风湿关节炎(RA)、炎症性肠病(IBD)、1 型糖尿病(T1DM)和多发性硬化症(MS)调节已知对免疫学至关重要的信号通路,特别是 TNF- α /TNFR 信号通路^[14]。同时,多项研究证明了 PGRN 和 TNF 在多种炎症反应性疾病中存在相互关联的轴性作用,如系统性硬化症(SSc)、自身免疫性结缔组织病(CTD)、高血压(HT)、多囊性卵巢综合征(PCOS)、银屑病(GPP)等^[37-39,14]。有研究表明,TNF- α 和 PGRN 之间的失衡导致睡眠不足引起的记忆障碍和趋向性/焦虑性^[40]。TNFR1、PGRN 与 DN 的进展危险因素有相关关系,可能成为预测糖尿病肾病进展的生物学标志物^[41]。TNFR 基因多态性位点 rs4149570 和 rs4149569 的变异可能与阿尔茨海默病相关,全基因组甲基化水平降低可能与阿尔茨海默病相关^[42-43]。TNFR2 在 Treg 表面高表达,适度 TNF-TNFR2 信号促进其扩增。TNFR2 激动剂治疗后小鼠 Foxp3⁺ Treg 增加 50%,AST/ALT 下降,炎症浸润减少。Atsttrin 选择性结合 TNFR2 增强 Treg 功能,在自身免疫模型中 Th1/Th17 比例下降^[44]。关节炎模型证明 PGRN 和 Atsttrin 均可显著减轻炎症,促进软骨修复且安全性良好^[44]。PGRN 促进巨噬细胞 M2 极化,PD-L1 表达上调 2 倍,CD8⁺ T 细胞增殖受抑^[45]。Atsttrin 不仅结合 TNFR1/2,还可结合 DR3 阻断 TL1A 信号^[31]。见表 2。

表 2 PGRN/TNF 轴对胎盘血管与炎症的影响研究

| 模型/研究对象 | 主要发现 | 关键数据 | 参考文献 |
|--------------|------------------------------------|--|------|
| PE 大鼠+抗 TNF | TNF 阻断改善胎盘血流 | 胎儿体重增加 15%,血管密度改善 | [34] |
| ICP 胎盘 | 胆汁酸激活 NF- κ B/TNF- α | TNF- α mRNA 上调,VCAM-1 增加 | [15] |
| ICP vs. 正常胎盘 | M1/M2 巨噬细胞失衡 | M2/M1 比值为正常的 50% | [36] |
| 乳腺癌 TAM | PGRN 促 M2 极化上调 PD-L1 | PD-L1 上调 2 倍,CD8 ⁺ T 细胞增殖下降 | [46] |
| 关节炎模型 | Atsttrin 抗炎效果 | 关节肿胀降低,与抗 TNF 抗体相当 | [44] |

4.3 母胎免疫微环境的重塑 近年来的研究表明,TNF- α 本身已被证实能通过激活 mTORC1 或抑制 AMPK 来影响免疫自噬^[46-47]。然而,不同研究对 PGRN-TNF 轴的作用存在争议:部分研究认为 PGRN 通过抑制 TNF- α 介导的 NF- κ B 信号间接促进

自噬^[47],而另一些研究则发现 PGRN 在某些条件下可能通过激活 mTORC1 抑制自噬。这种差异可能源于细胞类型、微环境或实验条件的差异,提示 PGRN-TNF 轴对自噬的调控具有高度情境依赖性^[48]。目前,关于 PGRN-TNF 轴如何精确调控自噬的分子机

制仍不清楚。PGRN 与 ULK1 或 Beclin-1 等自噬核心蛋白的直接作用机制尚无定论。因现有研究多聚焦于间接调控(如通过 TNF- α /mTORC1/AMPK 轴),但 PGRN 是否与自噬体形成相关蛋白直接互动尚不明确^[48]。PGRN-TNF 轴在不同疾病模型中的自噬调控机制的差异性和组织特异性,在癌症、神经退行性疾病和代谢性疾病中,PGRN 可能发挥截然不同的作用,需进一步比较研究。ICP 患者 Th17/Treg 比

例失衡与疾病严重程度相关,TNFR2 激动剂扩增 Treg 缓解炎症^[32]。巨噬细胞研究显示 PGRN 促进 M2 极化和免疫耐受^[45,49]。Atsttrin 通过抑制 TL1A-DR3 信号减少致炎性 T 细胞激活^[48]。在关节炎模型中,Atsttrin 疗效与抗 TNF 抗体相当但无免疫抑制效应^[44]。肝纤维化模型中外源 PGRN 减少炎症和纤维化^[18]。工程改造的 Atsttrin 具有更高 TNF- α 拮抗活性和体内稳定性。见表 3。

表 3 PGRN/TNF 轴对母胎免疫微环境的调控

| 模型/研究对象 | 主要发现 | 关键数据 | 局限性 | 参考文献 |
|-------------|------------------|---|------------------------------|------|
| ICP 外周血 | Th17/Treg 比例失衡 | 重度 ICP: Th17 增加 2 倍, Treg 下降 30% | 未涉及 PGRN, 系免疫表型观察 | [16] |
| TNFR2 激动剂 | 扩增 Treg 缓解炎症 | Treg 增加 50%, 炎症浸润减轻 | 模型为肿瘤/自身免疫性疾病, 与妊娠生理有差异 | [32] |
| Atsttrin 治疗 | 抑制 TL1A-DR3 信号 | Th1/Th17 比例下降 | 作用于 DR3 通路, 与 ICP 免疫失衡的关联需验证 | [48] |
| 乳腺癌 TAM 治疗 | PGRN 促巨噬细胞 M2 极化 | CD206 比例上升, PD-L1 表达升高 2 倍, CD8 T 细胞增殖率下降 | 肿瘤环境与胎盘不同, 但免疫机制有可借鉴性 | [45] |

总体而言,PGRN-TNF-TNFR 轴影响着母胎免疫微环境的各个层面:Treg/Th17 比例平衡、巨噬细胞 M1/M2 极化及 PD-L1 介导的细胞间相互作用。PGRN 有助于重塑一个偏向耐受和修复的环境(Treg 和 M2 占优势,PD-L1 充分表达),而 TNF- α 则驱动微环境向排斥和炎症转化(Th17 和 M1 占优势,PD-L1 功能受损)。ICP 的免疫病理正体现了后者的倾向,因此增强 PGRN 或抑制 TNF- α 被视为有潜力纠正此失衡的策略。例如,除了抗 TNF 药物之外,激活 TNFR2 或补充 Atsttrin 也许可以扩增 Treg 和 M2 细胞,恢复免疫耐受。当然,在妊娠期直接操作免疫轴需谨慎评估安全性,过度抑制免疫可能增加感染风险。未来研究应聚焦于精确的调控策略:如在胎盘局部提高 PGRN 水平或靶向递送 Atsttrin,仅在母胎界面恢复耐受而不过度抑制全身免疫,从而改善 ICP 的妊娠结局。

5 小结与展望

PGRN/GRN 在 ICP 炎症调控中具有重要作用,但其具体机制尚未完全阐明。当前研究仍存在以下局限:临床样本中 PGRN/GRN 水平缺乏系统研究,其动态变化规律不明,ICP 特异性动物模型验证亦不足;PGRN/GRN 与 ICP 严重程度及妊娠结局的相关性尚待临床证实。未来可从前沿诊疗研究思路出发,以 PGRN/GRN-TNF 轴为研发主线,进一步利用生物传感器、外泌体、直接质谱、单细胞测序等技术针对炎症性、免疫性相关疾病早期诊断开发新型生物标志物或建立精准诊断模型。另外,可采用条件性基因敲除或单细胞测序技术,解析 PGRN-TNF 轴在不同炎症疾病中的调控机制;结合类器官或体内模型,探究

其在疾病(如 ICP、癌症、神经退行性疾病)中的动态作用。综上所述,可依托解析 PGRN-TNF 轴在 ICP 胎盘组织中的时空表达特征,阐明其调控免疫微环境的具体分子途径,并评估其作为治疗靶点的临床转化潜力。这些研究方向的推进将有助于改善 ICP 患者的母婴预后,并为相关临床干预措施的制订提供科学依据。

PGRN-TNF 轴在 ICP 的炎症调控机制研究中可从以下两个新的视角出发:一方面,PGRN 作为内源性炎症制动元素,在 ICP 肝脏和胎盘中可能发挥保护作用:抑制 NF- κ B 介导的炎症放大,促进免疫耐受型细胞(M2 巨噬细胞、Treg)的作用,减轻 TNF- α 对胆汁酸转运和胎盘血流的抑制,从整体上维护母胎系统的稳态。另一方面,TNF- α 过度激活则驱使炎症和组织损伤不断升级,是 ICP 恶性循环的重要推手。当前对 PGRN-TNF 轴的研究主要基于细胞和动物模型,在真实 ICP 患者中的证据仍然薄弱,这是今后需要重点突破的领域。未来的研究应更多地关注 ICP 患者的 PGRN 和 TNF 水平变化、PGRN 基因多态性,以及轴上其他分子(如 TNFR2、下游信号)的作用。此外,还需进一步阐明 PGRN 与 TNF- α 是否存在间接互作途径,例如,PGRN 是否通过影响其他介质(如 IL-10、SLPI 等)间接调控 TNF 信号等。此外,建议开展 PGRN 或 Atsttrin 在大动物妊娠模型中的安全性和有效性评价,并探索合适的给药途径(如局部给药、短效制剂)以避免对胎儿的不良影响。总而言之,PGRN-TNF 轴在 ICP 炎症调节中扮演了至关重要的角色,对其机制的深入研究将有助于揭示 ICP 的发病奥秘,为该疾病的诊断标志物开发和创新治疗策略奠

定基础。

参考文献

- [1] MAJSTEREK M, WIERZCHOWSKA-OPOKA M, MAKOSZ I, et al. Bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Diagnostics*, 2022, 12(11):2746.
- [2] HAGUE W M, BRILEY A, CALLAWAY L, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-Diagnosis and management; a consensus statement of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (SOMANZ); executive summary[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2023, 63(5):656-665.
- [3] DI MASCIO D, QUIST-NELSON J, RIEGEL M, et al. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy; a systematic review[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(21):3614-3622.
- [4] MITCHELL A L, OVADIA C, SYNGELAKI A, et al. Re-evaluating diagnostic thresholds for intrahepatic cholestasis of pregnancy; case-control and cohort study[J]. *BJOG*, 2021, 128(10):1635-1644.
- [5] GIRLING J, KNIGHT C L, CHAPPELL L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy; green-top guideline No. 43 June 2022[J]. *BJOG*, 2022, 129(13):10.
- [6] SÜZEN ÇAYPINAR S, OĞLAK S C, BEHRAM M, et al. Serum autotaxin levels correlate with the severity of pruritus in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2022, 48(12):3093-3102.
- [7] HUANG X, GU H, SHEN P, et al. Systematic review and meta-analysis; evaluating the influence of intrahepatic cholestasis of pregnancy on obstetric and neonatal outcomes[J]. *PLoS One*, 2024, 19(6):e0304604.
- [8] LI P, JIANG Y, XIE M, et al. Factors associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy and its influence on maternal and infant outcomes[J]. *Medicine*, 2023, 102(1):e32586.
- [9] RUBAGUMYA D, MGONJA M, KAGUTA M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy; case series of a rare disease in an African setting[J]. *SAGE Open Med Case Rep*, 2022, 10:2050313X221105832.
- [10] NICULAE L E, PETCA A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy; neonatal impact through the lens of current evidence[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(9):2066.
- [11] ZHU Y, XU L, BEEJADHURSING R, et al. Maternal and neonatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy after in vitro fertilization[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2024, 24(1):44.
- [12] TANG W, LU Y, TIAN Q Y, et al. The growth factor progranulin binds to TNF receptors and is therapeutic against inflammatory arthritis in mice[J]. *Science*, 2011, 332(6028):478-484.
- [13] CHEN Y, GUO M, XIE K, et al. Progranulin promotes regulatory T cells plasticity by mitochondrial metabolism through AMPK/PGC-1 α pathway in ARDS[J]. *Clin Immunol*, 2024, 261:109940.
- [14] LAN Y J, SAM N B, CHENG M H, et al. Progranulin as a potential therapeutic target in immune-mediated diseases[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14:6543-6556.
- [15] TERRY N J, VERFAILLIE C M, VAN DAMME P. Tweaking progranulin expression: therapeutic avenues and opportunities[J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14:713031.
- [16] XIAO J, LI Z, SONG Y, et al. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 2021:6679322.
- [17] ANGENDOHR C, MISSING L, EHLTING C, et al. Interleukin 1 β suppresses bile acid-induced BSEP expression via a CXCR2-dependent feedback mechanism[J]. *PLoS One*, 2024, 19(12):e0315243.
- [18] XU B, CHEN X, DING Y, et al. Abnormal angiogenesis of placenta in progranulin-deficient mice[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(4):3482-3492.
- [19] XU K, ZHANG Y, ILALOV K, et al. Cartilage oligomeric matrix protein associates with granulin-epithelin precursor (GEP) and potentiates GEP-stimulated chondrocyte proliferation[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(15):11347-11355.
- [20] YOO W, LEE J, NOH K H, et al. Progranulin attenuates liver fibrosis by downregulating the inflammatory response[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10):758.
- [21] VENTURA E, DUCCI G, BENOT DOMINGUEZ R, et al. Progranulin oncogenic network in solid tumors[J]. *Cancers*, 2023, 15(6):1706.
- [22] CHEN X, CHANG J, DENG Q, et al. Progranulin does not bind tumor necrosis factor (TNF) receptors and is not a direct regulator of TNF-dependent signaling or bioactivity in immune or neuronal cells[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(21):9202-9213.
- [23] WANG B C, LIU H, TALWAR A, et al. New discovery rarely runs smooth; an update on progranulin/TNFR interactions[J]. *Protein Cell*, 2015, 6(11):792-803.
- [24] STUBERT J, RICHTER D U, GERBER B, et al. Expression pattern of progranulin in the human placenta and its effect on cell proliferation in the choriocarcinoma cell line BeWo[J]. *J Reprod Dev*, 2011, 57(2):229-235.
- [25] STUBERT J, SCHATTEBERG F, RICHTER D U, et al. Trophoblastic progranulin expression is upregulated in cases of fetal growth restriction and preeclampsia[J]. *J Perinat Med*, 2012, 40(5):475-481.
- [26] WANG Y, CHEN Z, LI J, et al. Gestational exposure to PM_{2.5} disrupts fetal development by suppressing placental trophoblast syncytialization via progranulin/mTOR signaling[J]. *Sci Total Environ*, 2024, 921:171101.
- [27] FRAMPTON G, UENO Y, QUINN M, et al. The novel growth factor, progranulin, stimulates mouse cholangiocyte proliferation via sirtuin-1-mediated inactivation of

- FOXO1[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(11):G1202-G1211.
- [28] DONNER M G, SCHUMACHER S, WARSKULAT U, et al. Obstructive cholestasis induces TNF- α and IL-1-mediated periportal downregulation of Bsep and zonal regulation of Ntcp, Oatp1a4, and Oatp1b2 [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 293(6):G1134-G1146.
- [29] WANG Y D, CHEN W D, WANG M, et al. Farnesoid X receptor antagonizes nuclear factor κ B in hepatic inflammatory response [J]. *Hepatology*, 2008, 48(5):1632-1643.
- [30] TRAUNER M, MEIER P J, BOYER J L. Molecular pathogenesis of cholestasis[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(17):1217-1227.
- [31] LIU C, LI X X, GAO W, et al. Progranulin-derived Atstrin directly binds to TNFRSF25 (DR3) and inhibits TNF-like ligand 1A (TL1A) activity [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e92743.
- [32] CHEN Y, JIANG M, CHEN X. Therapeutic potential of TNFR2 agonists: a mechanistic perspective[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1209188.
- [33] ZALEVSKY J, SECHER T, EZHEVSKY S A, et al. Dominant-negative inhibitors of soluble TNF attenuate experimental arthritis without suppressing innate immunity to infection [J]. *J Immunol*, 2007, 179(3):1872-1883.
- [34] WALLACE K, RICHARDS S, DHILLON P, et al. CD4+ T-helper cells stimulated in response to placental ischemia mediate hypertension during pregnancy[J]. *Hypertension*, 2011, 57(5):949-955.
- [35] SHIBUYA M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis: a crucial target for anti- and pro-angiogenic therapies [J]. *Genes Cancer*, 2011, 2(12):1097-1105.
- [36] BRENØE J E, VAN HOORN E G M, BECK L, et al. Altered placental macrophage numbers and subsets in pregnancies complicated with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) compared to healthy pregnancies[J]. *Placenta*, 2024, 153:22-30.
- [37] KLEMM P, ASSMANN G, PREUSS K D, et al. Progranulin autoantibodies in systemic sclerosis and autoimmune connective tissue disorders: a preliminary study [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2019, 7(4):271-275.
- [38] KAUR J, MUKHEJA S, VARMA S, et al. Serum progranulin/tumor necrosis factor- α ratio as independent predictor of systolic blood pressure in overweight hypertensive patients: a cross-sectional study [J]. *Egypt Heart J*, 2020, 72(1):25.
- [39] UZDOGAN A, KURU PEKCAN M, CIL A P, et al. Progranulin and tumor necrosis factor- α in lean polycystic ovary syndrome patients [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(10):925-929.
- [40] ZHANG K, LI Y J, FENG D, et al. Imbalance between TNF- α and progranulin contributes to memory impairment and anxiety in sleep-deprived mice [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:43594.
- [41] MURAKOSHI M, GOHDA T, SAKUMA H, et al. Progranulin and its receptor predict kidney function decline in patients with type 2 diabetes [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13:849457.
- [42] PILLAI J A, BEBEK G, KHRESTIAN M, et al. TNFRSF1B gene variants and related soluble TNFR2 levels impact resilience in Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:638922.
- [43] SHIREBY G, DEMPSTER E L, POLICICCHIO S, et al. DNA methylation signatures of Alzheimer's disease neuropathology in the cortex are primarily driven by variation in non-neuronal cell-types [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):5620.
- [44] GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ M, AIT EDJOUDI D, CORDERO BARREAL A, et al. Progranulin in musculoskeletal inflammatory and degenerative disorders, focus on rheumatoid arthritis, lupus and intervertebral disc disease: a systematic review [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(12):1544.
- [45] FANG W, ZHOU T, SHI H, et al. Progranulin induces immune escape in breast cancer via up-regulating PD-L1 expression on tumor-associated macrophages (TAMs) and promoting CD8⁺ T cell exclusion [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):4.
- [46] WU W, WANG X, SUN Y, et al. TNF-induced necroptosis initiates early autophagy events via RIPK3-dependent AMPK activation, but inhibits late autophagy [J]. *Autophagy*, 2021, 17(12):3992-4009.
- [47] PANWAR V, SINGH A, BHATT M, et al. Multifaceted role of mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway in human health and disease [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):375.
- [48] LIU L, XIANG M, ZHOU J, et al. Progranulin inhibits autophagy to facilitate intracellular colonization of *Helicobacter pylori* through the PGRN/mTOR/DCN axis in gastric epithelial cells [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14:1425367.
- [49] TU W C, HE Y K, WANG D W, et al. Progranulin enhances M2 macrophage polarization and renal fibrosis by modulating autophagy in chronic kidney disease [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2025, 82(1):186.