

CD226在子痫前期胎盘中的表达及其对滋养细胞功能的研究



余 洋¹, 白金博¹, 冯 丹¹, 徐晓艳¹, 王 博¹, 刘泽昆², 张 明¹

1. 西北妇女儿童医院妇产科 (西安 710061)

2. 空军军医大学国家分子医学转化中心/细胞生物学教研室 (西安 710032)

【摘要】目的 分析 CD226 分子在子痫前期 (PE) 患者胎盘组织中的表达特征, 及其在滋养层细胞中的生物学作用。**方法** 通过 qRT-PCR 和免疫组织化学染色技术检测 PE 孕妇和正常妊娠孕妇胎盘组织中 CD226 的 mRNA 转录水平和蛋白表达。在滋养层细胞系 HTR8/SVneo 和 JAR 中分别敲低或过表达 CD226 基因, 评估 CD226 表达变化对细胞增殖、凋亡、迁移及侵袭能力的影响。采用 Western blot 检测 CD226 对滋养层细胞 TNF- α 及 NF- κ B p65 蛋白表达的影响。**结果** 相比于正常妊娠组, PE 组胎盘组织中 CD226 表达水平显著上调。敲低 CD226 后, HTR8/SVneo 细胞增殖、迁移和侵袭能力均增强, 而细胞凋亡水平则受到抑制。过表达 CD226 则显著抑制 JAR 细胞的增殖、迁移与侵袭, 并促进细胞凋亡。Western blot 分析进一步揭示, 过表达 CD226 促进滋养层细胞中 TNF- α 和 NF- κ B p65 蛋白的表达。**结论** CD226 在 PE 胎盘组织中表达水平高于正常妊娠胎盘, 且具有抑制滋养层细胞增殖、迁移、侵袭以及促进其凋亡的作用。

【关键词】 子痫前期; CD226; 胎盘组织; 增殖; 侵袭

【中图分类号】 R714.24+5 **【文献标识码】** A

Expression of CD226 in preeclamptic placentas and its role in trophoblast function

YU Yang¹, BAI Jinbo¹, FENG Dan¹, XU Xiaoyan¹, WANG Bo¹, LIU Zekun², ZHANG Ming¹

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an 710061, China

2. National Translational Science Center for Molecular Medicine/Department of Cell Biology, School of Basic Medical Sciences, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: ZHANG Ming, Email: xbfyyy11@126.com

【Abstract】Objective To analyze the expression characteristics of CD226 in placental tissues from preeclampsia (PE) patients and its biological function in trophoblast cells. **Methods** CD226 mRNA transcript levels and protein expression in placental tissues from the PE patients and women with normal pregnancies were detected by qRT-PCR and immunohistochemical staining. In the trophoblast cell lines HTR8/SVneo and JAR, CD226 gene was knocked down or overexpressed, respectively, to evaluate the impact of its expression changes on cell proliferation, apoptosis, migration, and invasion. Western blot analysis was used to detect the effects of CD226 on

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202507023

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82203336); 西北妇女儿童医院院级一般项目 (2022YN06)

通信作者: 张明, 主任医师, Email: xbfyyy11@126.com

the protein expression of TNF- α and NF- κ B p65. **Results** Compared with the normal pregnancy group, the expression level of CD226 was significantly up-regulated in the placental tissues of the PE group. Knockdown of CD226 enhanced the proliferation, migration, and invasion, and suppressed apoptosis in HTR8/Svneo cells. Conversely, the overexpression of CD226 significantly inhibited the proliferation, migration, and invasion of JAR cells, while promoting apoptosis in these cells. Furthermore, Western blot analysis revealed that CD226 overexpression promoted the protein expression of TNF- α and NF- κ B p65 in trophoblast cells. **Conclusion** The expression level of CD226 in placental tissues of PE is higher than that in normal pregnancy group. CD226 exerts the inhibitory effects on the proliferation, migration, and invasion, and promotes apoptosis in trophoblast cells.

【**Keywords**】Preeclampsia; CD226; Placental tissue; Proliferation; Invasion

子痫前期 (preeclampsia, PE) 是妊娠期高血压疾病常见亚型之一, 发病率约为 2%~8%^[1-2]。PE 通常发生于妊娠 20 周后, 临床特征为新发高血压及蛋白尿^[3]。当前研究认为 PE 的发生发展主要涉及子宫螺旋动脉重塑异常、母胎界面免疫稳态失衡、血管内皮功能损伤以及孕早期滋养细胞侵袭能力受限等^[4-6]。而胎盘滋养细胞侵袭能力下降导致的“胎盘浅着床”, 会引发子宫螺旋小动脉重铸障碍, 被视为关键的始动因素^[7]。研究发现, PE 具有显著的免疫学发病特征, PE 母体外周血中调节性 T 细胞 (Treg) 比例及其表面 CD39 分子表达水平均显著降低, 提示 Treg 功能异常及 CD39 可能参与 PE 的病理过程^[8]。

CD226 作为免疫调节的关键受体, 主要表达于血小板、自然杀伤 (NK) 细胞、活化 T 细胞和内皮细胞表面, 其表达水平与妊娠免疫稳态密切相关。研究发现, 妊娠晚期 CD4⁺ T 细胞表面 CD226 表达明显低于非妊娠状态, 提示 CD226 有助于妊娠后期母体免疫耐受^[9]。在妊娠期高血压疾病中, 活化的内皮细胞 CD226 表达显著升高, 与血小板源性生长因子协同促进血管内皮损伤^[10]。重度 PE 患者妊娠 16~20 周外周血白细胞中 CD226 表达显著上调, 与凝血纤溶异常、细胞黏附通路激活密切相关^[11]。然而 CD226 在 PE 胎盘组织中的表达及其对滋养层细胞生物学特性的影响缺乏系统研究。因此本研究分析 PE 与正常胎盘组织中 CD226 的表达差异, 并利用体外实验探究 CD226 对滋养层细胞功能的影响, 旨在阐明 CD226 在 PE 发病机制中的潜在作用, 为 PE 的临床治疗提供新的实验依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取 2024 年 9 月至 2025 年 5 月于西北妇女儿童医院产科住院分娩的孕妇为研究对象, 收集孕妇临床资料。纳入标准: ①孕期在西北妇女儿童医院规律产检并完成分娩; ②年龄 ≥ 18 岁; ③分娩孕周 ≥ 24 周。排除标准: ①辅助生殖技术助孕; ②多胎妊娠; ③合并糖尿病、慢性高血压、肾脏疾病、甲状腺疾病、自身免疫性疾病或全身性感染等。本研究已获西北妇女儿童医院医学伦理委员会批准 (批号: 2024-103)。

根据第 10 版《妇产科学》PE 诊断标准, 将研究对象分为正常妊娠组和 PE 组。产妇分娩后立即采集胎盘组织样本, 液氮速冻后转移至 -80°C 超低温冰箱保存。

1.2 细胞培养

人胎盘绒毛滋养层细胞 HTR8/SVneo 和人胎盘绒毛癌细胞 JAR 购自武汉尚恩生物技术有限公司, 并经 STR 分型鉴定。细胞培养于 1640 完全培养基 (含 10% 血清, 双抗) (武汉尚恩生物技术有限公司, No.SNM-001E) 中, 置于 37°C 、5% CO_2 恒温培养箱培养。

1.3 细胞转染

将滋养层细胞接种于 6 孔板, 待融合度达 60% 时, 按照 LipofectamineTM 2000 转染试剂 (赛默飞世尔科技有限公司, No.11668019) 说明书进行转染, 24 h 后提取 RNA, 48 h 后提取蛋白质。CD226 siRNA 的序列合成由擎科生物科技股份有限公司完成, 序列如下: 阴性对照 si-NC: 5'-UUCUCCGAACGUGUCACGU(dT)(dT)-3'; si1-CD226: 5'-CGUCAGAUCGACCUCUUA(dT)

(dT)-3'; si2-CD226: 5'-GAAUGUGUGUAUCC AUCAA(dT)(dT)-3'; si3-CD226: 5'-GAGAGGAU AUUUAUGUCAA(dT)(dT)-3'。空白质粒 pcDNA3.1 和过表达质粒 pcDNA3.1-CD226 由擎科生物科技股份有限公司构建合成。

1.4 qRT-PCR

利用 SteadyPure 快速 RNA 提取试剂盒 (艾科瑞生物工程有限公司, AG21023) 提取细胞或组织 RNA, 使用 PrimeScript™ RT 试剂盒 (TaKaRa, RR036A) 进行 cDNA 合成。CD226 mRNA 表达水平的定量检测通过 qRT-PCR 完成, 采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 mRNA 的相对表达量。引物序列: CD226 的正向引物: 5'-ATAGCCAC ATTGTTTCGGAACC-3', 反向引物: 5'-ATCTGAC GGGGCTGGATCTTT-3'; β -actin 的正向引物: 5'-AGCGAGCATCCCCAAAGTT-3'; 反向引物: 5'-GGGCACGAAGGCTCATCATT-3'。

1.5 Western blot

收集待测细胞后, 加入 100 μ L RIPA 裂解液 (碧云天生物技术股份有限公司, P0013B), 冰上裂解 20 min, 随后于 4 $^{\circ}$ C、12 000 g 条件下离心 20 min, 吸取上清即为总蛋白提取液, 用 BCA 蛋白定量试剂盒 (碧云天生物技术股份有限公司, P0012S) 测定蛋白浓度。蛋白样品经 $5\times$ loading buffer 煮沸变性, 经 SDS-PAGE 分离后, 转移至 PVDF 膜 (Millipore, IPVH00010)。使用 5% 脱脂牛奶封闭非特异性结合位点, 一抗 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。与辣根过氧化物酶标记的二抗在室温下孵育 1 h 后, 利用化学发光成像系统 (Bio-Rad) 进行检测。其中一抗包括: CD226 (Proteintech, 17842-1-AP, 1:1 000)、NF- κ B p65 (Proteintech, 66535-1-Ig, 1:1 000) 和 TNF- α (Proteintech, 17590-1-AP, 1:1 000), α -tubulin (Proteintech, 66031-1-Ig, 1:20 000)。二抗包括: 山羊抗兔 IgG (Invitrogen, 31460, 1:10 000), 山羊抗鼠 IgG (Invitrogen, 31430, 1:5 000)。

1.6 免疫组织化学染色

石蜡包埋的胎盘组织切片依次经过二甲苯、梯度乙醇后, 进行柠檬酸盐缓冲液 (pH=6.0) 抗原修复。切片经 0.3% H_2O_2 和正常山羊血清封闭, 于湿盒内 4 $^{\circ}$ C 一抗孵育过夜。随后, 使用通用二步法检测试剂盒 (北京中杉金桥生物技术有限公司, PV-9000) 进行染色, 并利用 DAB 试剂进

行显色 (北京中杉金桥生物技术有限公司, ZLI-9019)。CD226 的表达水平评估: 染色强度评分 (0: 无染色; 1: 弱阳性; 2: 中等阳性; 3: 强阳性) 与阳性染色面积评分 (0: 0%~25%; 1: 26%~50%; 2: 51%~75%; 3: 76%~100%) 相乘, 得到免疫组化评分。

1.7 细胞增殖实验

将转染 24 h 的人胎盘绒毛滋养层细胞消化后, 以 5 000 个/孔的密度接种于 96 孔板中。分别在 0、24、48 和 72 h 加入含 10% CCK-8 溶液 (南京恩晶生物科技有限公司, E1CK-000208) 的新鲜培养基 100 μ L, 37 $^{\circ}$ C 培养箱放置 2 h, 利用酶标仪测定 450 nm 波长下的吸光度。

1.8 细胞侵袭和迁移实验

将 100 μ L 稀释的基质胶 (Corning, 354234) 均匀铺于 Transwell 小室 (Millipore, PI8P01250) 的上室, 置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 培养箱中孵育 2 h 使其凝固。采用酶消化法收获滋养层细胞, 用无血清 1640 培养基重悬细胞, 并以 5×10^4 细胞/孔的密度铺种在凝胶层表面。下室加入 500 μ L 含 10% 胎牛血清的 1640 完全培养基。培养 48 h 后, 使用 4% 多聚甲醛固定小室 30 min, 0.1% 结晶紫染色 20 min。随机选取 5 个视野进行显微成像和细胞计数分析。细胞迁移实验的操作步骤与侵袭实验相同, 仅省略上室铺基质胶的步骤。

1.9 细胞凋亡实验

采用 FITC/Annexin V-PI 细胞凋亡检测试剂盒 (江苏凯基生物技术有限公司, KGA1102-100) 检测细胞凋亡。经 Annexin V 和 PI 染色后, 使用 Calibur 流式细胞仪 (美国 BD 公司) 分析细胞凋亡。

1.10 统计学分析

使用 GraphPad Prism 5.0 软件进行数据分析。计量资料采用均数和标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 采用独立样本 t 检验进行组间比较; 计数资料采用例数和百分比 ($n, \%$) 表示, 采用卡方检验进行组间比较。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CD226在正常妊娠和子痫前期孕妇胎盘组织中的表达

共纳入 100 例孕妇, 正常妊娠组 50 例, PE 组 50 例。与正常妊娠组相比, PE 组新生儿体重显著降低 ($P<0.05$), 其他 (年龄、孕前

BMI、孕次、产次、分娩孕周)差异无统计学意义,见表1。qRT-PCR 和免疫组织化学染色结果显示,PE 组胎盘组织中 CD226 的 mRNA (图 1-A) 和蛋白(图 1-B)呈高表达水平,显著高于正常妊娠组。CD226 表达主要呈现出胞浆与细胞核分布(图 1-B)。

2.2 滋养层细胞中敲低或过表达CD226表达效率验证

进一步检测人滋养层细胞系 HTR8/SVneo 和 JAR 中 CD226 表达水平,结果显示 HTR8/SVneo 细胞中 CD226 mRNA 和蛋白水平均高于 JAR 细胞(图 2-A 和图 2-B)。为研究 CD226 分子的功能,靶向设计 CD226 siRNA 转染高表达 CD226 的 HTR8/SVneo 细胞。结果显示,si1-CD226 和 si2-CD226 可降低 CD226 的 mRNA 和蛋白表达水平(图 2-C 和图 2-D)。同时,过表达质粒 pcDNA3.1-CD226 可显著提高 JAR 细胞的 CD226 mRNA 和蛋白表达(图 2-E 和图 2-F)。

2.3 敲低CD226对HTR8/SVneo细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响

CCK-8 实验结果表明,相较于对照组,敲低 CD226 48 h 和 72 h 后, HTR8/SVneo 细胞的增殖能力显著增强,差异具有统计学意义(图 3-A)。流式细胞术检测结果显示,敲低 CD226 显著抑制 HTR8/SVneo 细胞的凋亡水平(图 3-B)。Transwell 迁移和侵袭实验结果表明,敲低 CD226 后, HTR8/SVneo 细胞的迁移和侵袭能力均显著增强(图 3-C)。

2.4 过表达CD226对JAR细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响

CCK-8 实验结果表明,与对照组相比,过表达 CD226 的 JAR 细胞在培养 48 h 和 72 h 后增殖能力显著降低(图 4-A)。流式细胞术检测结果显示,过表达 CD226 显著增加 JAR 细胞凋亡水平(图 4-B)。Transwell 迁移和侵袭实验结果表明,过表达 CD226 显著抑制 JAR 细胞的迁

表1 正常妊娠组和PE组孕妇一般资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of general information between the PE group and the normal pregnancy group($\bar{x} \pm s$)

项目	正常妊娠组 (n=50)	PE组 (n=50)	t/χ^2 值	P值
年龄(岁)	31.34 $\pm$ 0.61	30.64 $\pm$ 0.63	0.798	0.427
孕前BMI (kg/m ²)	22.95 $\pm$ 0.32	23.50 $\pm$ 0.35	1.167	0.246
孕次*			0.044	0.834
≥ 3	18 (36.00)	17 (34.00)		
< 3	32 (64.00)	33 (66.00)		
产次*			1.020	0.313
≥ 1	19 (38.00)	24 (48.00)		
初产	31 (62.00)	26 (52.00)		
分娩孕周	36.30 $\pm$ 0.34	35.68 $\pm$ 0.26	1.461	0.147
新生儿体重(kg)	3.00 $\pm$ 0.06	2.72 $\pm$ 0.08	2.813	0.006

注: *计数资料以例数和百分比(n, %)表示。

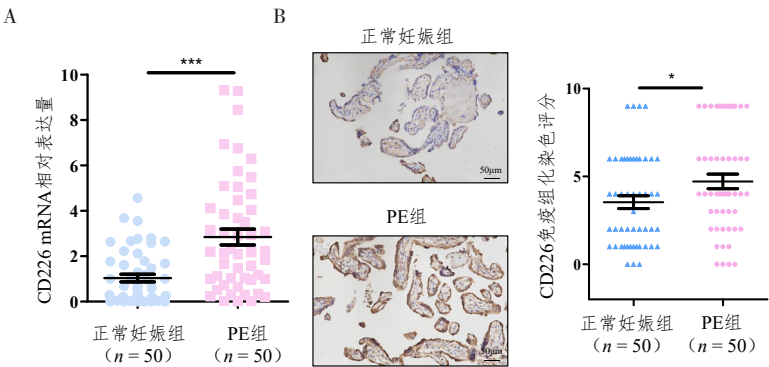


图1 正常妊娠组和PE组孕妇胎盘组织中CD226的表达

Figure 1. The expression of CD226 in placentas of normal pregnancy and PE

注: A.正常妊娠组和PE组孕妇胎盘组织中CD226 mRNA表达; B.正常妊娠组和PE组孕妇胎盘组织IHC染色代表图及定量分析(放大倍数: $\times 200$); 标尺: 50 μ m; * $P < 0.05$; *** $P < 0.001$ 。

移和侵袭能力(图4-C)。以上结果表明CD226促进人滋养层细胞的凋亡,抑制滋养层细胞的增殖和运动。

2.5 CD226对滋养层细胞中TNF- α /NF- κ B信号通路的影响

为探究CD226对TNF- α /NF- κ B信号通路的

调控作用,本研究分别在HTR8/SVneo和JAR细胞中敲低和过表达CD226并检测炎症相关蛋白的表达。结果显示,在HTR8/SVneo细胞中,敲低CD226可下调TNF- α 和NF- κ B p65的蛋白水平;而在JAR细胞中过表达CD226可上调TNF- α 和NF- κ B p65蛋白的表达(图5)。

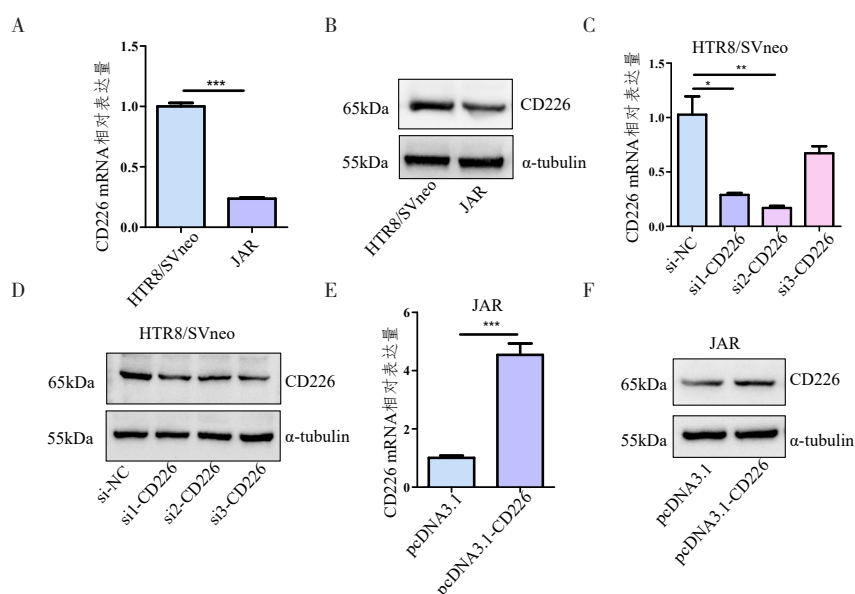


图2 CD226敲低和过表达效率的验证

Figure 2. Verification of the knockdown and overexpression efficiency of CD226

注: A.CD226在滋养层细胞HTR8/SVneo和JAR中的mRNA表达; B.CD226在滋养层细胞HTR8/SVneo和JAR中的蛋白表达; C.CD226在HTR8/SVneo细胞中敲低效率的mRNA检测; D.CD226在HTR8/SVneo细胞中敲低效率的蛋白检测; E.CD226在JAR细胞中过表达效率的mRNA检测; F.CD226在JAR细胞中过表达效率的蛋白检测; * $P<0.05$; ** $P<0.01$; *** $P<0.001$ 。

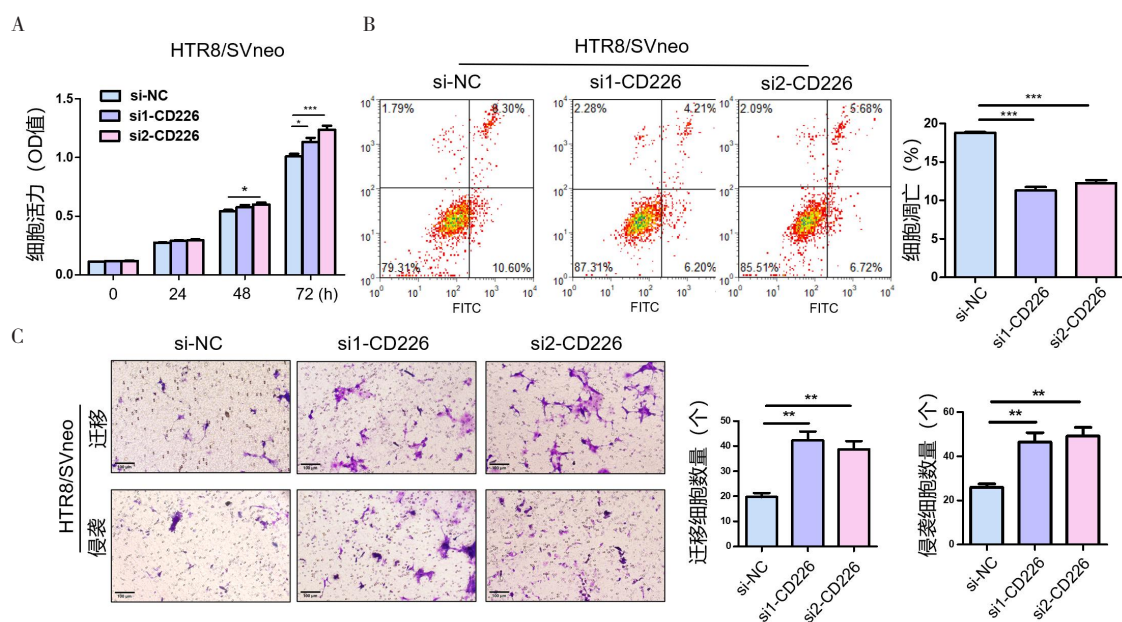


图3 敲低CD226对HTR8/SVneo细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭能力的影响

Figure 3. The impact of CD226 knockdown on the proliferation, apoptosis, migration and invasion capabilities of HTR8/SVneo cells

注: A.CCK-8法检测敲低CD226对HTR8/SVneo细胞增殖能力的影响; B.流式细胞术检测敲低CD226对HTR8/SVneo细胞凋亡的影响; C.Transwell实验检测敲低CD226对HTR8/SVneo细胞迁移和侵袭能力的影响; 标尺: 100 μ m; * $P<0.05$; ** $P<0.01$; *** $P<0.001$ 。

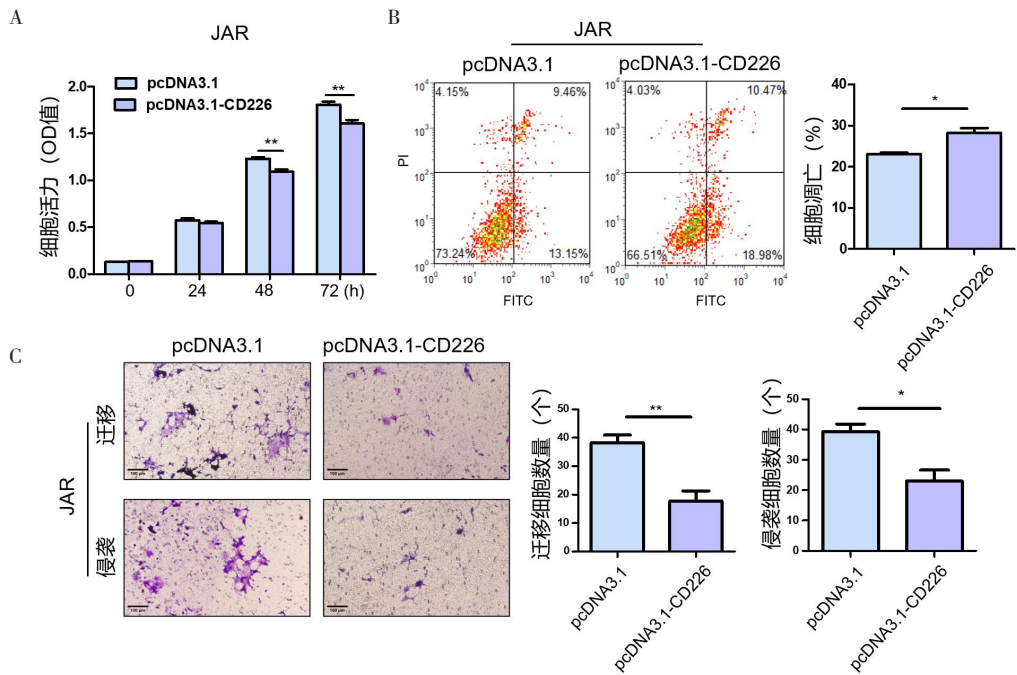


图4 过表达CD226对JAR细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭能力的影响

Figure 4. The impact of CD226 overexpressed on the proliferation, apoptosis, migration and invasion capabilities of JAR cells

注：A.CCK-8法检测过表达CD226对JAR细胞增殖能力的影响；B.流式细胞术检测过表达CD226对JAR细胞凋亡的影响；C.Transwell实验检测过表达CD226对JAR细胞迁移和侵袭能力的影响；标尺：100 μm；* $P<0.05$ ；** $P<0.01$ 。

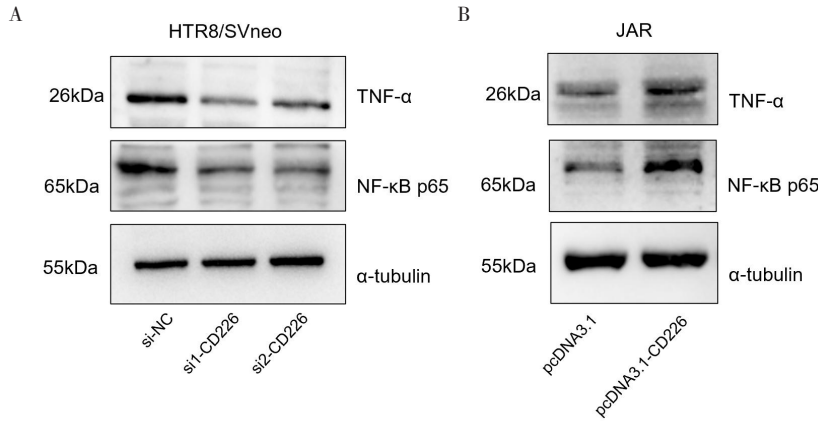


图5 敲低或过表达CD226对滋养层细胞中TNF-α和NF-κB p65蛋白表达的影响

Figure 5. The effect of knockdown or overexpression of CD226 on the protein expression of TNF-α and NF-κB p65 in trophoblast cells

注：A.Western blot检测敲低CD226后HTR8/SVneo细胞中TNF-α和NF-κB p65蛋白表达的变化；B.Western blot检测过表达CD226后JAR细胞中TNF-α和NF-κB p65蛋白表达的变化。

3 讨论

PE发病机制复杂，其病因具有异质性，严重危害母胎健康。研究表明，PE主要与母胎界面免疫过度激活、胎盘滋养层细胞增殖和侵袭受阻相关，导致子宫螺旋动脉重塑不足及胎盘浅着床^[12-13]。此外，炎性介质介导的血管内皮损伤及血管痉挛也参与其发生发展^[13-14]。

CD226是免疫球蛋白超家族分子，为I型跨膜糖蛋白，其胞外区含两个V样结构域，胞内区则包含多个功能基序：结合蛋白酪氨酸磷酸酶2（PTP2）的EDIYVNY基序、被酪蛋白激酶II和蛋白激酶C（PKC）识别的S/T结构域，以及结合PDZ结构域蛋白的KTRV基序，共同介导活化信号传导，对CD226的功能至关重要^[15]。CD226广泛表达于T细胞、NK细胞、巨噬细胞和内皮

细胞等,通过与T细胞免疫球蛋白和CD96竞争性结合配体CD155和CD112参与免疫调节^[16-17]。CD226可促进巨噬细胞M1型极化,并通过VAV1/Akt/Foxo1/PPAR γ 信号通路参与肥胖相关脂肪组织炎症^[18]。在内皮细胞中,CD226通过抑制Glut1表达和葡萄糖摄取影响糖代谢^[19]。同时,CD226通过活化CD8⁺T细胞功能参与多种自身免疫性疾病的免疫损伤过程^[20]。虽有研究表明重度PE患者外周血CD226表达上调,但其在PE胎盘组织中的表达和功能尚不清楚^[11]。本研究发现CD226在PE患者胎盘组织中表达升高,抑制胎盘滋养细胞的增殖、侵袭和迁移能力,并促进其凋亡,其可能是导致胎盘浅着床和子宫螺旋动脉重铸不足的关键分子。

既往研究发现,PE与母体及母胎界面炎症因子异常表达和活化密切相关^[21-22]。炎症因子TNF- α 表达上调可激活包括NF- κ B和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路在内的炎症信号,促进炎症因子级联反应^[23-24]。多项研究证实PE患者外周血和胎盘组织中TNF- α 和NF- κ B表达显著升高,其介导的过度炎症反应通过减弱滋养细胞侵袭能力参与PE发病^[25-26]。本研究发现,CD226通过促进胎盘滋养细胞产生TNF- α 等炎症因子,激活NF- κ B通路,使胎盘源性的炎症介质进入母体循环,激活母体内皮细胞和免疫细胞,导致广泛的血管内皮损伤、炎症级联反应和血管痉挛^[13]。因此,CD226可能是连接PE发病两阶段的关键分子:在胎盘局部加剧滋养细胞功能障碍和炎症启动;通过调控炎症因子释放,驱动和放大母体系统性炎症反应。

本研究存在一定局限性。首先,样本量较小且为单中心研究,未来需进行大样本、多中心研究以增加结果的客观性,并深入探讨CD226与PE严重程度的关系。其次,CD226调控TNF- α 和NF- κ B p65等炎症因子表达的具体分子机制仍需进一步阐明。

综上所述,本研究初步证实CD226在PE胎盘组织中高表达,通过抑制滋养层细胞增殖、侵袭和迁移功能及促进凋亡参与疾病进程,其机制可能与TNF- α /NF- κ B通路活化有关,本研究聚焦的CD226分子有望成为PE干预的新靶点。

伦理声明: 本研究已获西北妇女儿童医院医学伦

理委员会批准(批号:2024-103)

作者贡献: 研究设计:张明、余洋;实验操作:余洋、白金博、冯丹;样本收集:徐晓艳、王博;数据分析:余洋、刘泽昆、徐晓艳;论文审定:张明;经费支持:张明、刘泽昆

数据获取: 本研究中使用和(或)分析的数据可联系通信作者获取

利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

参考文献

- 1 Poon L, Shennan A, Hyett J, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 146(3): 390-391. DOI: [10.1002/ijgo.12802](https://doi.org/10.1002/ijgo.12802).
- 2 Zhou S, Zhou N, Zhang H, et al. A prospective multicenter birth cohort in China: pregnancy health atlas[J]. *Eur J Epidemiol*, 2024, 39(11): 1297-1310. DOI: [10.1007/s10654-024-01157-x](https://doi.org/10.1007/s10654-024-01157-x).
- 3 Hayes-ryan D, Khashan A, Hemming K, et al. Placental growth factor in assessment of women with suspected pre-eclampsia to reduce maternal morbidity: a stepped wedge cluster randomised control trial (PARROT Ireland)[J]. *BMJ*, 2021, 374: n1857. DOI: [10.1136/bmj.n1857](https://doi.org/10.1136/bmj.n1857).
- 4 Alhaddad O, Elsabaawy M, Rewisha E, et al. Survival of a case of pre-eclampsia complicated with acute fatty liver of pregnancy and acute pancreatitis[J]. *Trop Doct*, 2022, 52(1): 205-208. DOI: [10.1177/00494755211041870](https://doi.org/10.1177/00494755211041870).
- 5 Toloza F, Derakhshan A, Männistö T, et al. Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data Meta-analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(4): 243-252. DOI: [10.1016/S2213-8587\(22\)00007-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00007-9).
- 6 黄洁, 韩健, 郭建新, 等. 子痫前期发病机制研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2025, 50(3): 351-357. [Huang J, Han J, Guo JX, et al. Research progress in the pathogenesis of preeclampsia[J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2025, 50(3): 351-357.] DOI: [10.11855/j.issn.0577-7402.0891.2024.1225](https://doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.0891.2024.1225).
- 7 刘惺, 王浩, 丁志刚, 等. ARRDC3对子痫前期中滋养层细胞侵袭的调控作用及机制分析[J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(7): 3241-3248. [Liu X, Wang H, Ding ZG, et al. The regulatory effect and mechanism of ARRDC3 on trophoblast cell invasion in preeclampsia[J]. *Genomics and Applied Biology*, 2020, 39(7): 3241-3248.] DOI: [10.13417/j.gab.039.003241](https://doi.org/10.13417/j.gab.039.003241).
- 8 胡鑫童, 凌佳怡, 苏秋弟, 等. CD39分子在子痫前期患者外周血CD4⁺T细胞及脐静脉内皮细胞的表达及临床意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(11): 2361-2367. [Hu XT, Ling JY, Su QD, et al. Expressions and clinical significance of CD39 in CD4⁺T cells in peripheral blood and umbilical vein endothelial cells of patients with preeclampsia[J]. *Chinese Journal*

- of Immunology, 2023, 39(11): 2361–2367.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-484X.2023.11.020](#).
- 9 Meggyes M, Nagy DU, Feik T, et al. Examination of the TIGIT-CD226-CD112-CD155 immune checkpoint network during a healthy pregnancy[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10776. DOI: [10.3390/ijms231810776](#).
- 10 许瑞环,尹学念,宋世军,等.妊娠高血压综合征患者血清对内皮细胞 CD226 分子表达和 PDGF 黏附分子的研究[J].中国实验诊断学, 2005, 9(3): 376–379. [Xu RH, Yin XN, Song SJ, et al. The study of CD226 and PDGF in PIH serum treated endothelial cell[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2005, 9(3): 376–379.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-4287.2005.03.024](#).
- 11 徐丽南,王子莲,张颖,等.子痫前期重度患者孕 16~20 周外周血白细胞差异基因的表达及意义[J].中华围产医学杂志, 2011, 14(7): 390–395. [Xu LN, Wang ZL, Zhang Y, et al. Expression and significance of differential genes in peripheral blood leukocytes of patients with severe preeclampsia at 16–20 weeks of gestation[J]. Chinese Journal of Perinatal Medicine, 2011, 14(7): 390–395.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2011.07.002](#).
- 12 梁结明,刘国成.子痫前期发病机制的研究进展[J].国际妇产科学杂志, 2023, 50(4): 405–408, 420. [Liang JM, Liu GC. Research progress on the pathogenesis of preeclampsia[J]. J Int Obstet Gynecol, 2023, 50(4): 405–408, 420.] DOI: [10.12280/jgfkx.20230106](#).
- 13 Deer E, Herrock O, Campbell N, et al. The role of immune cells and mediators in preeclampsia[J]. Nat Rev Nephrol, 2023, 19(4): 257–270. DOI: [10.1038/s41581-022-00670-0](#).
- 14 童彤,程蔚蔚.胎盘微环境改变与子痫前期[J].中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(4): 330–334. [Tong T, Cheng WW. Alteration of placental micro-environment and preeclampsia[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2016, 32(4): 330–334.] DOI: [10.7504/fk2016030111](#).
- 15 张慧媛,刘睿言,张宇丝,等. CD226、TIGIT 和 CD96 调节 NK 细胞功能参与机体抗肿瘤免疫[J].细胞与分子免疫学杂志, 2023, 39(9): 852–856. [Zhang HY, Liu RY, Zhang YS, et al. CD226, TIGIT and CD96 regulate NK cell function and participate in anti-tumor immunity[J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2023, 39(9): 852–856.] DOI: [10.13423/j.cnki.cjemi.009625](#).
- 16 Ding Q, Chauvin J, Zarour H. Targeting novel inhibitory receptors in cancer immunotherapy[J]. Semin Immunol, 2020, 49: 101436. DOI: [10.1016/j.smim.2020.101436](#).
- 17 Martinet L, Smyth M. Balancing natural killer cell activation through paired receptors[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(4): 243–254. DOI: [10.1038/nri3799](#).
- 18 Ma J, Hu W, Zhang D, et al. CD226 knockout alleviates high-fat diet induced obesity by suppressing proinflammatory macrophage phenotype[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 477. DOI: [10.1186/s12967-021-03150-4](#).
- 19 Zhou S, Xie J, Yu C, et al. CD226 deficiency promotes glutaminolysis and alleviates mitochondria damage in vascular endothelial cells under hemorrhagic shock[J]. FASEB J, 2021, 35(11): e21998. DOI: [10.1096/fj.202101134R](#).
- 20 Shapiro M, Yeh W, Longfield J, et al. CD226 deletion reduces type 1 diabetes in the NOD mouse by impairing thymocyte development and peripheral T cell activation[J]. Front Immunol, 2020, 11: 2180. DOI: [10.3389/fimmu.2020.02180](#).
- 21 Eddy A, Howell J, Chapman H, et al. Biopolymer-delivered, maternally sequestered NF- κ B (nuclear factor- κ B) inhibitory peptide for treatment of preeclampsia[J]. Hypertension, 2020, 75(1): 193–201. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13368](#).
- 22 周琼琼,薛秀珍. FGL2 与 TNF- α 在子痫前期胎盘组织中的表达及临床意义[J]. 联勤军事医学, 2023, 37(10): 849–852. [Zhou QQ, Xue XZ. Expression and clinical significance of FGL2 and TNF- α in placental tissues of preeclampsia[J]. Military Medicine of Joint Logistics, 2023, 37(10): 849–852.] DOI: [10.13730/j.issn.2097-2148.2023.10.007](#).
- 23 Koper-Lenkiewicz O, Sutkowska K, Wawrusiewicz-Kurylonek N, et al. Proinflammatory cytokines (IL-1, -6, -8, -15, -17, -18, -23, TNF- α) single nucleotide polymorphisms in rheumatoid arthritis—a literature review[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(4): 2106. DOI: [10.3390/ijms23042106](#).
- 24 Woznicki J, Saini N, Flood P, et al. TNF- α synergises with IFN- γ to induce caspase-8-JAK1/2-STAT1-dependent death of intestinal epithelial cells[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(10): 864. DOI: [10.1038/s41419-021-04151-3](#).
- 25 姜璐璐,朱晓琴,王慧,等. p38 MAPK 在子痫前期患者外周血及胎盘组织中的表达及对 TNF- α 、IFN- γ 的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(8): 1604–1609. [Jiang LL, Zhu XQ, Wang H, et al. Expression of p38 MAPK in peripheral blood and placenta of patients with preeclampsia and its effect on TNF- α and IFN- γ [J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2023, 31(8): 1604–1609.] DOI: [10.13404/j.cnki.cjbhh.2023.08.029](#).
- 26 庄万祝,戚怀钻,张果,等. 早发重度子痫前期患者子宫动脉血流动态监测对胎儿生长受限的预测效能[J]. 中国妇产科临床杂志, 2023, 24(5): 526–527. [Zhuang WZ, Qi HZ, Zhang G, et al. The predictive efficacy of dynamic monitoring of uterine artery blood flow in patients with early-onset severe preeclampsia for fetal growth restriction[J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology, 2023, 24(5): 526–527.] DOI: [10.13390/j.issn.1672-1861.2023.05.027](#).

收稿日期: 2025 年 07 月 03 日 修回日期: 2025 年 10 月 14 日
本文编辑: 杨室淞 曹 越

引用本文: 余洋, 白金博, 冯丹, 等. CD226 在子痫前期胎盘中的表达及其对滋养细胞功能的研究[J]. 医学新知, 2025, 35(12): 1398–1405. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202507023](#).
Yu Y, Bai JB, Feng D, et al. Expression of CD226 in preeclamptic placentas and its role in trophoblast function[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2025, 35(12): 1398–1405. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202507023](#).