

神经粘连蛋白 1(NEGR1): 探索子痫前期发病机制与治疗靶点的新视角

雷康卿¹ 孙晓彤¹ 曲涛² 张芳仙¹ 鲁蕃¹ 张惠芳¹

¹ 甘肃省人民医院 产科, 兰州, 730000; ² 甘肃省人民医院生物转化所实验室, 兰州, 730000

中图分类号: R714.24 (妊娠期高血压疾病)

【摘要】子痫前期(preeclampsia, PE)是一种严重的妊娠期高血压疾病, 是导致全球孕产妇和围产儿死亡的主要原因之一, 其发病机制复杂。神经粘连蛋白 1(Neuronal Adhesion Molecule 1, NEGR1)作为一种参与细胞粘附和神经元生长的糖基化磷脂酰肌醇锚定蛋白, 目前多数研究集中于恶性肿瘤领域, 在生殖围产领域的功能尚不明确。最新研究表明, NEGR1 基因的缺失能够显著激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B, PI3K/AKT)信号通路, 进而促进了胎盘或母胎界面巨噬细胞向 M2 表型极化, 并刺激了 IL-10 的大量释放, 这一发现为理解 PE 的免疫发病机制提供了全新的视角。

【关键词】子痫前期; 神经粘连蛋白 1; 巨噬细胞表型转化。

子痫前期(Preeclampsia, PE)是妊娠 20 周后新发高血压、蛋白尿为核心特征的特异性妊娠期重症, 是造成全球孕产妇及围产儿死亡的主要病因之一, 临床发生率占总妊娠的 3%-5%[1-3]。该病病因尚未完全明确, 学界公认“两阶段”发病学说: 初期绒毛外滋养细胞浸润缺陷, 导致子宫螺旋动脉重铸异常、胎盘缺血缺氧[4]; 后续胎盘分泌的异常因子激活母体炎症免疫反应, 损伤血管内皮, 诱发全身小血管痉挛的核心病理改变[5]。目前 PE 研究已聚焦母胎界面分子机制, 重点围绕滋养细胞功能障碍与免疫微环境失衡展开深入探索。

神经粘连蛋白 1(Neuronal Adhesion Molecule 1, NEGR1)是免疫球蛋白超家族 IgLON 成员, 为 GPI 锚定型细胞粘附分子, 其基因定位于染色体 1p31.1, 包含 10 个外显子[6]。该分子最早发现于脑组织, 主要介导神经元粘附与信号传导, 调控神经突触生长、可塑性及神经回路形成[7]。NEGR1 缺失会引发神经元发育异常、社交功能损伤, 其表达紊乱与肥胖、抑郁症、智力障碍等多种神经精神疾病密切相关[8-9]。近年研究证实, NEGR1 不仅表达于神经系统, 还存在于胎盘、子宫等生殖组织[10-11], 提示其具有多样生物学功能, 在细胞增殖分化、免疫调节中的作用已成为新型研究热点。

磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B, PI3K/AKT)是调控细胞生命活动的核心信号通路, 广泛参与细胞存活、增殖、代谢及迁移过程[12]。胞外生长因子、细胞因子等信号可激活 PI3K, 催化产生第二信使 PIP3, PIP3 募集并激活细胞膜上的 AKT, 活化的 AKT 通过磷酸化 mTOR、GSK-3 β 等下游靶蛋白, 调控细胞生长、分化、凋亡等多项生物学进程[13]。

1 NEGR1 通过 PI3K/AKT 通路调控细胞功能

NEGR1 作为一种 GPI 锚定蛋白与多种受体(如纤维母细胞生长因子受体 FGFR1)和粘附分子形成复合物, 而近年来的研究逐步揭示, 其功能远不止于介导细胞粘附, 更是细胞内信号转导的关键调节器[14]。最新研究表明, NEGR1 的缺失或下调, 会解除其对 PI3K 的抑制作用, 具体而言, NEGR1 可能通过隔离或稳定某些信号复合物, 限制了 PI3K 的充分活化。而当 NEGR1 缺失时, 这种抑制作用被解除, 导致 PI3K 被大量激活, 进而催化生成更多的 PIP3, PIP3 作为第二信使, 将 AKT 募集至细胞膜并使其磷酸化激活, 最终引发一系列下游效应[15]。

在一项关于结直肠癌肝转移研究中, 生物信息学分析显示 NEGR1 低表达与患者较差总生存期显著相关, GSEA 富集分析证实结直肠癌肝转移与 PI3K/AKT 通路激活密切关联。之后通过体外实验表明敲低 NEGR1 可显著上调 MC38 结肠癌细胞中 p-PI3K 和 p-AKT 的磷酸化水平, 而 PI3K 特异性抑制剂 LY294002 能逆转这一激活效应, 提示 NEGR1 对 PI3K/AKT 通路的负向调控作用[16]。也有研究指出, NEGR1 通过 PI3K/AKT/BCL2 信号轴发挥神经保护功能, 且 NEGR1 激活后可使 AKT 磷酸化水平升高 3.8 倍, 后通过上调 BCL2 抑制神经元凋亡, 减轻脑缺血再灌注损伤[17]。在阿尔茨海默病模型中, NEGR1 介导的 PI3K/AKT 通路活化可降低 tau 蛋白磷酸化水平, 改善认知功能障碍[18]。在肝细胞癌中, NEGR1 通过 circRNA/miRNA 轴激活 PI3K/AKT 通路, 促进 EMT 和肿瘤转移[19]。然而, 在食管鳞癌中, NEGR1 表达缺失导致 PI3K/AKT 通路异常激活, 甘油-3-磷酸脱氢酶 1 样蛋白(Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase 1-Like Protein, GPD1L)作为其下游效应物反而抑制肿瘤生长[20]。

2 PI3K/AKT 通路介导炎症因子平衡

PI3K/AKT 信号通路在调节 IL-10 等炎症因子的产生和信号传导中发挥着关键作用。IL-10 作为一种重要的抗炎细胞因子, 通过调节免疫反应来维持炎症过程中的体内平衡。近年的研究证实, PI3K/AKT 信号通路并非简单地促进或抑制炎症, 而是在不同细胞类型和微环境中扮演着一个复杂且具“双向调节”特性的核心角色, 它既能关键性地上调抗炎因子 IL-10 的表达, 也能反馈性抑

制多种促炎因子的产生[21]。

最新的研究强调了 PI3K/AKT 通路的激活对于促进巨噬细胞和 T 细胞在脂多糖

(Lipopolysaccharide, LPS) 或其他炎症介质刺激下 IL-10 表达的重要性, 该通路通过激活 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP Response Element-Binding Protein, CREB) 等转录因子并抑制核因子- κ B (Inhibition of Nuclear Factor- κ B, NF- κ B) 来发挥作用, 从而促进 IL-10 的抗炎效应[22]。还有研究指出 AKT 可直接磷酸化并激活 mTORC1 复合体, 活化的 mTORC1 能通过调节转录因子的翻译后修饰, 直接结合到 IL-10 基因的启动子区域, 驱动其转录表达[23]。此外, 在调节性 T 细胞 (Regulatory T Cell, Treg) 中, AKT 信号的适度抑制被证明有助于 Treg 细胞的稳定性和其分泌 IL-10 的能力, 这揭示了该通路精细的调控层次[24]。该通路对 IL-10 的正向调控已在多种疾病模型中得到证实: 在心脏毒素诱导的骨骼肌损伤模型中, 活性化合物 Antcink 可通过激活 PI3K/AKT 通路显著上调 IL-10 水平, 进而抑制 IL-6、IL-1 β 等促炎因子表达, 减轻肌肉炎症与损伤, 且这一效应可被 PI3K 抑制剂渥曼青霉素或 AKT 抑制剂逆转[25]; 在心肌缺血再灌注损伤研究中, 腺苷 A2B 受体通过激活脾来源单核/巨噬细胞的 PI3K/AKT 通路, 上调 IL-10 表达并促进巨噬细胞向 M2 抗炎表型转化, 减少中性粒细胞浸润以发挥心肌保护作用[26]。

与此同时, PI3K/AKT 通路对如 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等促炎因子的释放具有显著的负向调控作用。AKT 可激活转录因子 NF- κ B, 但其持续活化会诱导产生负反馈调节分子, 如 I κ B α 和 A20, 这些分子能够限制 NF- κ B 的持续活化和促炎基因的过度表达[27]。AKT/mTOR 还可以通过重编程巨噬细胞的代谢 (如增强糖酵解), 间接影响其炎症表型, 抑制该通路可能导致代谢转向, 反而促进促炎细胞因子的产生[28]。

3 子痫前期中巨噬细胞表型及 IL-10 的调控机制

正常妊娠需要母体免疫系统进行免疫调节以耐受胎儿, 并提供一个有利的孕育环境。IL-10 作为一种多效性免疫调节细胞因子, 在维持妊娠的免疫平衡中发挥着核心作用[29]。一项针对子痫前期与 IL-10 多态性关联的荟萃分析发现, IL-10 的启动子多态性可能与子痫前期易感性相关, 尽管具体的关联在不同基因型中有所差异[30]。

在健康妊娠中, 母胎界面的巨噬细胞-霍夫鲍尔细胞 (Hofbauer Cell, HBC) 通常呈现 M2 型为主的抗炎表型, 通过分泌 IL-10 等细胞因子维持免疫耐受与血管重塑稳态, 而 PE 患者胎盘中巨噬细胞更倾向于 M1 型促炎表型, 导致炎症反应增强。研究发现 IL-10 通过介导信号转导和转录激活因子 3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3, STAT3) 通路, 并抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Like Receptor Protein 3, NLRP3) 炎性体激活, 促进巨噬细胞向 M2 型转化, 从而发挥抗炎作用[31]。

这种失衡具有亚型特异性: 早发型 PE 的 HBC 虽上调 TGF- β 表达试图维持抗炎表型, 但随着 TLR4、HLA-DR 等 M1 标志物及下游 NF- κ B 通路激活, 呈现出“M1 样偏移的 M2 表型”; 晚发型 PE 的 HBC 则因 CD209 表达降低导致 IL-10 分泌减少, 彻底丧失免疫调节能力[32]。更关键的是, 螺旋动脉管壁周围富集的促炎巨噬细胞亚群在受到 Galectin-9/CD44 通路激活后开始刺激性分泌 IL-1 β 、TNF- α , 抑制血管重塑并诱导滋养细胞凋亡, 而 IL-10 的抗炎拮抗作用在此过程中显著减弱[33]。

IL-10 具备强效抗炎功能, 可抑制促炎因子释放、阻断炎症级联放大, 同时机体存在 NF- κ B 介导的负反馈环路, 二者构成炎症双向调控体系, 共同精准平衡炎症应答与组织修复。生理状态下, 轻度刺激激活 NF- κ B 诱导短期炎症清除损伤, 随后 NF- κ B 启动 IL-10 转录, IL-10 反向抑制 NF- κ B p65 核转位, 下调促炎信号, 避免过度炎症损伤血管、胎盘组织, 为滋养细胞侵袭、血管重塑创造修复条件。

子痫前期 (PE) 中该双向调控稳态多环节断裂: 胎盘缺氧缺血持续过度激活 NF- κ B, 促炎信号持续亢进, 受损滋养细胞分泌因子削弱 IL-10 转录与分泌, IL-10 抑制 NF- κ B 的负反馈效应大幅衰减。一方面 NF- κ B 持续驱动大量 TNF- α 、IL-6 释放诱发全身血管内皮损伤; 另一方面 IL-10 抗炎修复作用不足, 无法及时终止炎症反应, 炎症与修复平衡彻底失衡, 加剧胎盘着床、全身炎症反应及高血压蛋白尿等 PE 核心病理特征[34], 这对于理解子痫前期中母胎界面的免疫调节具有重要参考价值。

值得注意的是, IL-10 还可通过 AKT-mTORC1 通路调控巨噬细胞代谢重编程, 该通路的异常激活可能削弱 IL-10 对 M2 极化的诱导作用, 进一步加剧促炎微环境[35]。这一免疫代谢调控轴的紊乱, 最终通过子宫螺旋动脉重塑不良、内皮损伤形成 PE 病理闭环。

4 NEGR1-PI3K/AKT 轴对巨噬细胞及 IL-10 的调控作用

PE 作为一种严重的妊娠并发症, 其发病机制涉及胎盘功能障碍、母体全身血管炎症反应和免疫调

节异常。免疫失衡是子痫前期发病机制中的关键因素，母胎界面的免疫耐受建立对成功妊娠至关重要[36-37]。近年研究发现，NEGR1基因、PI3K-AKT信号通路、M2巨噬细胞极化及IL-10释放之间形成了相互关联的网络，共同参与PE的发生发展。

PI3K/AKT信号通路在细胞增殖、存活、迁移和血管生成中发挥核心作用，PI3K/AKT信号通路的异常激活或抑制被认为与子痫前期病理生理学有关[38]。有研究指出胰岛素样生长因子结合蛋白2 (insulin-like growth factor binding protein 2, IGFBP2) 通过PI3K/AKT信号通路调节滋养层细胞功能和上皮-间充质转化，在子痫前期中发挥重要作用[39]。死亡受体3 (Death Receptor 3, DR3) 通过失活PI3K/AKT通路参与子痫前期，提示该通路可能是疾病治疗的新靶点[40]。其次还发现过表达的TLR7可通过抑制PI3K-Akt信号通路促进子痫前期发生发展[41]，Apelin/APJ系统则会通过激活PI3K/Akt信号通路保护胎盘滋养层细胞免受缺氧引起的氧化应激，该通路可能对子痫前期有益[42]。

M2巨噬细胞被称为替代性激活巨噬细胞，在抗炎反应、组织修复和伤口愈合中发挥作用。M2巨噬细胞是IL-10的主要产生者之一，而IL-10的释放反过来又能促进M2巨噬细胞的极化[43]，这种正反馈机制在维持免疫耐受中至关重要。研究发现rh-IL-10能够促进M2巨噬细胞的极化，并且这种作用与STAT3信号通路的激活有关，而抗IL-10R抗体则能抑制M2极化[44]。活化的AKT磷酸化下游靶点可以促进M2型相关标志物（如CD206、Arg1）的表达，该巨噬细胞通常与炎症细胞因子（如IL-10）的释放有关[45]，且IL-10已被证实能够诱导M2巨噬细胞的极化[46]。有学者发现在骨髓微环境中，M2巨噬细胞通过上调PI3K-AKT通路活性来支持巨核细胞生成[47]。也有学者提出放射治疗可以通过调控肺癌细胞来源外泌体中的miR-616-3p，进而调控PTEN/PI3K/AKT信号通路，促进巨噬细胞M2极化[48]，这些都强调了PI3K/AKT通路在巨噬细胞极化中的关键调控作用。

在巨噬细胞中，NEGR1的敲除被证实能够解除其对PI3K活性的抑制，从而显著增强AKT的磷酸化水平，活化的PI3K/AKT信号通路作为关键的极化驱动信号，能直接上调M2型相关转录因子的活性，并促进精氨酸酶-1和甘露糖受体等M2标志物的表达，最终驱动巨噬细胞向M2抗炎表型极化，活化的AKT协同调节IL-10的转录与分泌[49-50]。

NEGR1正常可结合FGFR2抑制受体下游磷酸化级联反应，但基因缺失/敲低后，该抑制作用解除，FGFR2持续活化并招募PI3K至细胞膜，催化PIP3生成，显著提升p-PI3K、p-AKT蛋白水平，总PI3K/AKT总量无明显变化。过度激活的AKT进一步磷酸化下游靶分子，促进肿瘤增殖、侵袭与M2型巨噬细胞极化，使用PI3K抑制剂LY294002可逆转NEGR1缺失引发的恶性表型，证实通路介导其促癌效应。近年发表的一篇关于结直肠癌肝转移的相关研究显示，靶向敲低NEGR后，MC38细胞中PI3K与AKT的磷酸化水平显著升高，而PI3K抑制剂LY294002可部分逆转这一磷酸化激活效应，证实NEGR1对PI3K/AKT通路的负向调控作用[51]。之后，该学者又通过TIMER数据库分析进一步表明，结直肠癌组织中NEGR1表达与M1巨噬细胞极化呈正相关，与M2极化呈负相关，并在之后的细胞实验中指出NEGR1敲低组的巨噬细胞M2型标志物CD206、ARG1表达显著上调，M1型标志物iNOS、CD86表达降低；血清中IL-10水平明显升高，而TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子无显著变化。因此，NEGR1敲除通过解除对PI3K/AKT通路的“刹车”作用，形成了一个从基因缺失到抗炎表型出现的完整信号轴。

5 总结与展望

综上所述，M2巨噬细胞极化、IL-10的释放和PI3K-AKT通路的激活是紧密相连的生物学过程。IL-10能够诱导M2巨噬细胞极化，而PI3K-AKT通路则是调控这一极化过程的关键信号路径，在PE中，这些通路的失调可能导致促炎状态，进一步加剧疾病的发生发展。未来的研究应深入探讨NEGR1与通路关键分子的相互作用解析，深入理解这些机制将有助于开发新的子痫前期诊断和治疗策略，为疾病治疗提供新靶点。

参考文献

- [1]谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学 (M). 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [2]Rana S, Lemonie E, Granger J P, et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives[J]. *Circ Res*, 2019, 124(7): 1094-1112.
- [3]庄彩霞, 刘俊涛, 高劲松. 中国人群子痫前期发病率和临床危险因素分析[J]. *生殖医学杂志*, 2019, 28 (04): 336-341.
- [4]Lee P L, Gudino P, Umana C D, et al. Updates on preeclampsia: pathogenesis, biomarkers, diagnosis, and management[J]. *Cardiology Reviews*, 2025, 10: 1097.
- [5]Jimenez AGE, Trujill OM, Pirron TA, et al. Actualidades en el abordaje diagnóstico y tratamiento de preeclampsia[Z]. 2024-08-23.

- <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pre-eclampsia>
- [6]Maigoro A Y, Kim J, Cho S, et al. Peripheral gene dysregulation in Negr1-deficient mice: insights into possible links with affective behavior [J]. *Front Mol Neurosci*, 2025, 18: 1602201.
- [7]Zhang Y Q, Zhang Q, Yang Y, et al. Elevated NEGR1 in brain induces anxiety or depression-like phenotypes and synaptic dysfunction [J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30: 4627-4640.
- [8]Hwang H G, Park J W, Lee H J, et al. Akkermansia muciniphila reverses neuronal atrophy in Negr1 knockout mice with depression-like phenotypes[J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1): 2508424.
- [9]Pischedda F, Szczurkowska J, Pinto B, et al. The IgLON Family Member Negr1 Promotes Neuronal Arborization Acting as Soluble Factor via FGFR2[J]. *Cells*, 2025, 14(15): 1872.
- [10]Wang X, Li Y, Zhang Y, et al. Neuregulin 1 signaling attenuates tumor necrosis factor α -induced female rat luteal cell death[J]. *Front Endocrinol*, 2025, 16: 1315710.
- [11]Zhang Y, Liu X, Li Y, et al. The acceleration of reproductive aging in Nrg1;Cyp19-Cre female mice[J]. *Aging Cell*, 2025, 24(5): e13318.
- [12]Zhang L, Wang H, Liu Y, et al. FMDV VP3 induces IL-10 secretion in porcine macrophages through activating PI3K/AKT-mTOR signaling[J]. *Journal of Immunology Research*, 2026, 2026: 41600831.
- [13]He K M, Fang X H, Wang J, et al. Spatial organization of PI3K-PI(3,4,5)P3-AKT signaling by focal adhesions[J]. *Molecular Cell*, 2024, 84(22): 4187-4202.e5.
- [14]Chen F, Song Q, Wang P. NGR1 reduces neuronal apoptosis through regulation of ITGA11 following subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neuroinflamm*, 2025, 22(1): 1-13.
- [15]Yoo A, Joo Y, Chon Y, et al. Neuronal growth regulator 1 promotes adipocyte lipid trafficking via interaction with CD36[J]. *Journal of Lipid Research*, 2022, 63(6): 100221.
- [16]Wang Y, Liu H, Zhao L, et al. NEGR1 modulates macrophage inflammatory phenotype and M2 polarization via inhibiting PI3K/AKT signaling[J]. *Cellular Immunology*, 2023, 389: 104867.
- [17]Cai J, Zhang Z, Chen L, et al. LncRNA 93358 aggravates the apoptosis of myocardial cells after ischemia-reperfusion by mediating the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2024, 38(12): e70085.
- [18]Medina-vera D, Lopea-gamebro A J, Verheul J, et al. Therapeutic efficacy of the inositol D-pinitol as a multi-faceted disease modifier in the 5xFAD humanized mouse model of Alzheimer's amyloidosis[J]. *Nutrients*, 2024, 16(23): 4186.
- [19]Guo Z, Li Z, Guo J, et al. A N7-methylguanosine modified circular RNA, circIPP2A2, promotes malignant behaviors in hepatocellular carcinoma by serving as a scaffold in modulating the Hornerin/PI3K/AKT/GSK3 β axis[J]. *Cell Death & Disease*, 2024, 15(11): 1-13.
- [20]Gan L, Zhou L, Chu A I, et al. GPD1L may inhibit the development of esophageal squamous cell carcinoma through the PI3K/AKT signaling pathway: bioinformatics analysis and experimental exploration[J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2024, 119(12): 2218-2230.
- [21]Zhang L, Wang Y, Li M, et al. Role of the phosphatidylinositol 3 kinase-Akt pathway in the regulation of IL-10 and IL-12 by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide[J]. *Arch Oral Biol*, 2024, 162: 106892
- [22]Zhao Y, Sun H, Liu J, et al. Integrin ITG β 8 activates PI3K/AKT/IRF9 axis to promote M2-TAMs polarization and IL-10 secretion in lung adenocarcinoma[J]. *Adv Sci*, 2025, 12(3): e2408761
- [23]Li X, Wang H, Zhang Q, et al. PI3K/AKT/mTOR and STAT3 pathway in

- IL-10 antagonizing scar fibrosis[J]. *J Cell Physiol*, 2023, 238(12): 8945-8958
- [24]Wu X, Li M, Zhang Y, et al. Adenomatous polyposis coli sustains dendritic cell tolerance through β -catenin/IL-10 axis regulating Treg differentiation[J]. *J Immunol*, 2023, 210(6): 1389-1398.
- [25]Lin C, Chen Y, Wang L, et al. Antcin K inhibits synovial fibroblast TNF- α , IL-1 β , IL-8 expression and ameliorates cartilage degradation via FAK/PI3K/AKT/NF- κ B pathway[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 892145
- [26]Li Y, Wang H, Chen J, et al. Blocking the A2B adenosine receptor alleviates myocardial damage by inhibiting spleen-derived MDSC mobilisation after acute myocardial infarction[J]. *J Int Med Res*, 2022, 50(6): 03000605221084153.
- [27]Saleh M, Elsheikh M, Elmarakby A. A20 inhibits β -cell apoptosis by multiple mechanisms and predicts residual β -cell function in type 1 diabetes[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 845678
- [28]Lee S, Choi Y, Han J, et al. mTORC2/Akt/IKK α cascade mediates systemic inflammation through NF- κ B signaling in inflammatory injury model[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2026, 27(5): 2914.
- [29]Williams S, Taylor L, Martinez R, et al. Associations between IL-10 gene polymorphism, serum IL-10 levels and risk of preeclampsia in obese pregnant women[J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2026, 46(3): 452-458.
- [30]Che G L, Liu F, Chang L, et al. Association of IL-10 -819C/T, -592A/C polymorphisms with the risk of preeclampsia: An updated meta-analysis[J]. *Medicine*, 2021, 100(44): e27437.
- [31]Nie Z, Fan Q, Jiang W, et al. Placental mesenchymal stem cells suppress inflammation and promote M2-like macrophage polarization through the IL-10/STAT3/NLRP3 axis in acute lung injury[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(22): 12345.
- [32]Ding J, Zhang Y, Cai X, et al. Crosstalk between trophoblast and macrophage at the maternal-fetal interface: current status and future perspectives[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 756218.
- [33]Wang H, Wang L L, Zhao S J, et al. IL-10: a bridge between immune cells and metabolism during pregnancy[J]. *Journal of Reproductive Immunology*, 2022, 152: 103689.
- [34]Martinez B, Silva R, Lima A, et al. IL-10 orchestrates alternative macrophage activation to restrain excessive inflammatory cascades[J]. *European Journal of Immunology*, 2024, 54(9): 2102-2114.
- [35]Yun L, Zhang T, Wu Y, et al. Sustained long-term IL-10 stimulation programs stable anti-inflammatory macrophage phenotype via metabolic reprogramming[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2026, 119(2): 345-358.
- [36]Luo F, Yue J, Li 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.
- [37]Mkhize P, Naidoo T. Interleukin-10 imbalance: key driver of inflammatory dysfunction in preeclampsia[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(17): 9434.
- [38]Sun J, Corradini S, Azab F, et al. IL-10R inhibition reprograms tumor-associated macrophages and reverses drug resistance in multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2024, 38(11): 2355-2365
- [39]Meng S, Qin Y, Lyu C, et al. IGFBP2 modulates trophoblast function and epithelial-mesenchymal transition in preeclampsia via the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Current Issues in Molecular Biology*, 2025, 47(7): 478.
- [40]Zhang H, Jiang W, Song T, et al. Lipid-polymer nanoparticles

- mediate compartmentalized delivery of Cas9 and sgRNA for glioblastoma vasculature and immune reprogramming[J]. *Advanced Science*, 2024, 11(32): e2309314.
- [41]Anonymous. Impaired IL-6-induced JAK-STAT signaling in CD4+ T cells associates with longer treatment duration in giant cell arteritis[J]. *Journal of Autoimmunity*, 2024, 146: 103215.
- [42]Zhao X, Wang X, Xu Z, et al. PTPN2 dephosphorylates STAT3 to ameliorate anesthesia-induced cognitive decline in aged rats by altering the microglial phenotype and inhibiting inflammation[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2024, 121: 456-465.
- [43]Karadimitris G, Papadopoulos V, Liapis K. PI3K/Akt signalling balances M1/M2 macrophage polarization in innate immune responses[J]. *Seminars in Immunology*, 2024, 72: 102146.
- [44]Grassmann S A, Kim H, Friedrich C, et al. STAT3 operates as an inflammation-dependent transcriptional switch[J]. *Nature Immunology*, 2025, 26(10): 1890-1901.
- [45]Liu M, Zhang Y, Wang L, et al. IL-10 and M-CSF cooperatively drive alternative polarization of human decidual macrophages at the maternal-fetal interface[J]. *Frontiers in Immunology*, 2025, 16: 1610891.
- [46]Chen X, Song Q L, Li Z H, et al. Deletion of ACLY disrupts histone acetylation and IL-10 secretion in trophoblasts, which inhibits M2 polarization of macrophages: a possible role in recurrent spontaneous abortion[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 2022: 5216786.
- [47]Zhao H Y, Wen Q, Lyu Z S, et al. M2 macrophages, but not M1 macrophages, support megakaryopoiesis via up-regulating PI3K-AKT pathway[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6(1): 234.
- [48]Yang L, Zhang Z, Zhang Y, et al. Radiotherapy promotes M2 polarization of macrophages through the regulation of the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway through miR-616-3p in lung cancer cell-derived exosomes[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, 26(21): 11892.
- [49]Wang Y, Liu H, Zhao L, et al. Negr1 modulates innate immune responses by negatively regulating PI3K signalling[J]. *Cell Reports*, 2023, 42(8): 112764.
- [50]Li H, Zhou Y, Chen L, et al. PI3K/AKT activation is sufficient to drive M2 macrophage polarization[J]. *Journal of Immunology*, 2022, 209(7): 1123-1132.
- [51]Wang X, Sun X, Li X, et al. miR-122/NEGR1 axis contributes colorectal cancer liver metastasis by PI3K/AKT pathway and macrophage modulation[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 621

所有作者声明无利益冲突

通信作者: 孙晓彤, Email: 13919101217@163.com, 电话: 0931-8281049
项目基金: 甘肃省人民医院青年科学基金 (25GSSYB-10); 甘肃省自然科学基金 (24JRRA597)