

稽留流产中Furin、TGF- β 2、TNF-a因子作用机制的相关研究

王晓霞^{1*}, 邹存华¹, 李成斐², 赵淑萍^{1#}

¹青岛大学附属青岛市妇女儿童医院妇科中心, 山东 青岛

²中国人民解放军海军第九七一医院妇产科, 山东 青岛

Email: WKJ82868@163.com, #email:zhaosp66@126.com

收稿日期: 2021年3月7日; 录用日期: 2021年4月5日; 发布日期: 2021年4月12日

摘要

目的: 探讨Furin、TGF- β 2、TNF-a三种因子在稽留流产组织中的表达及临床意义。方法: 应用免疫组化法检测30例因稽留流产行人工流产的妊娠组织(实验组, 孕周6~10周)和30例正常妊娠行人工流产的妊娠组织(对照组, 孕周6~10周)中Furin、TGF- β 2、TNF-a三种因子的染色情况, 采用H-评分法评价三种因子在不同组织中的表达。结果: 1) 两组细胞滋养层细胞中, Furin表达无统计学差异($P > 0.05$); 而TGF- β 2、TNF-a两种因子在稽留流产组织中的表达明显高于正常妊娠组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。2) 两组合合体细胞滋养层细胞中, Furin、TGF- β 2、TNF-a三种因子均高表达, 三种因子在稽留流产组织中表达明显高于正常妊娠组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。3) 在蜕膜组织中, Furin在稽留流产组织中的表达明显高于正常妊娠组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 而TGF- β 2、TNF-a两种因子在正常妊娠组织中的表达明显高于稽留流产, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: Furin、TGF- β 2、TNF-a三种因子在稽留流产组织中不同程度的表达, 可能在胚胎植入、启动蜕膜化及抑制胚胎免疫排斥、阻碍流产过程中发挥重要作用。

关键词

Furin, TGF- β 2, TNF-a, 稽留流产, 正常妊娠

Mechanism of Furin, TGF- β 2 and TNF-a in Missed Abortion

Xiaoxia Wang^{1*}, Cunhua Zou¹, Chengfei Li², Shuping Zhao^{1#}

¹Gynecology Center of Qingdao Women and Children's Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Obstetrics and Gynecology, No. 971 Naval Hospital of PLA, Qingdao Shandong

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王晓霞, 邹存华, 李成斐, 赵淑萍. 稽留流产中 Furin、TGF- β 2、TNF-a 因子作用机制的相关研究[J]. 临床医学进展, 2021, 11(4): 1501-1508. DOI: 10.12677/acm.2021.114215

Abstract

Objective: To investigate the expression and clinical significance of Furin, transforming growth factor- β 2 (TGF- β 2) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in missed abortion. **Methods:** Immunohistochemical method was used to detect the staining of furin, TGF- β 2 and TNF-a in 30 cases of missed abortion (experimental group) and 30 cases of normal pregnancy (control group, gestational week less than 10 weeks). H-score was used to evaluate the expression of three factors in different tissues. **Results:** 1) There was no statistically significant difference in the expression of furin between the two groups of cytotrophoblast cells, while the expression of TNF-a and TGF- β 2 in the experimental group was significantly higher than that in the control group, with statistically significant differences. 2) Furin, TGF- β 2 and TNF-a were highly expressed in two groups of syncytiotrophoblast, the expression of three factors in missed abortion tissue was significantly higher than that in normal pregnancy tissue, the difference was statistically significant. 3) There was no significant difference in the expression of furin in decidual tissues between the two groups, while the expression of TNF-a and TGF- β 2 in normal pregnancy tissues was significantly higher than that in missed abortion tissues, the difference was statistically significant. **Conclusion:** The different expression degrees of furin, TGF- β 2 and TNF-a may play an important role in embryo implantation, initiation of decidualization, suppression of immune rejection of embryo and inhibition of abortion.

Keywords

Furin, TGF- β 2, TNF-a, Missed Abortion, Normal Pregnancy

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

稽留流产(Missed abortion, MA)是指胚胎或胎儿死亡但滞留在宫腔未及时自然排出。近年来 MA 发生率呈上升趋势,有报道称妊娠 10~14 周稽留流产的发生率约为 20% [1]。目前大家关注的焦点主要是稽留流产的诊断和治疗,但是对于发生稽留流产可能的原因及机制研究较少。

弗林蛋白酶(Furin)属于前蛋白转化酶(Proprotein convertases, PC)家族中第一个被确定的成员, TGF- β 2、TNF-a 是 Furin 相关蛋白,三者 在胚胎尤其是胎盘形成的过程中发挥重要作用。研究表明在胚胎发育第 7.5 天中胚层和外胚层均可以检测到 Furin 表达[2]。Kim W. [3]等人发现, Furin 基因全身敲除小鼠存在多种发育缺陷,具有胚胎致死性,孕 10.5~11.5 天会发生胚胎死亡。早期妊娠过程中胚泡植入是重要步骤,而滋养细胞对子宫肌层的适度浸润是早期妊娠是否成功的决定性因素。研究发现转化生长因子(Transforming growth factor- β , TGF- β)亚型(TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3)定位于胎母界面,在滋养细胞侵袭过程中发挥关键性作用。TGF- β 1 可以通过调控 Th1/Th2 型细胞因子的平衡产生抑制滋养细胞过度侵袭以及免疫抑制作用来维持母胎界面的免疫耐受状态,阻止胚胎被母体排斥而引发的流

产[4]; TGF- β 3 具有抗侵袭性以及正常妊娠绒毛滋养层细胞表达的时间调节, 并伴有妊娠合并子痫前期的失调[5], 而有关 TGF- β 2 在妊娠组织中的研究文献有限。Jovanovi [6]等人研究发现 TGF- β 2 可能通过下调滋养层细胞中诱导型一氧化氮合酶, 增强纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)来发挥作用的。肿瘤坏死因子-a (Tumor Necrosis Factor, TNF-a)是由单核巨噬细胞分泌的一类多肽类细胞因子, 研究证实 TNF-a 可通过免疫学机制调控妊娠过程中的多种生物学功能。动物模型实验表明, 发生流产的孕鼠胎盘中 TNF-a 表达明显增高, 但下调孕鼠母胎面 TNF-a 因子表达, 其流产率明显下降[7]。但目前有关 Furin 及其相关蛋白 TGF- β 2、TNF-a 在人类早期妊娠组织中的表达及其机制的研究少有报道。本研究旨在分析 Furin、TGF- β 2 及 TNF-a 在人类早期妊娠中的组织表达及变化趋势, 探讨稽留流产可能的发病机制, 以期指导临床。

2. 资料与方法

2.1. 资料

2.1.1. 研究对象

选取 2018.01~2019.01 期间青岛市妇女儿童医院行人工流产患者 60 例入组, 其中实验组为稽留流产 30 例, 对照组为正常妊娠 30 例。

2.1.2. 实验组(稽留流产组)入选标准

1) 初次就诊时血清 β -hCG、孕酮等检验结果支持宫内妊娠诊断; 妇科超声提示: 宫内可见典型孕囊, 或已见胎芽及心管搏动。

2) 在随后至孕 10 周内的任一次孕检中 B 超明确提示稽留流产。

早期妊娠稽留流产的超声诊断标准依据中华医学会儿科学分会编写的《早期妊娠稽留流产治疗专家共识(2020 年)》评判标准: 1) 超声检查提示胎芽 ≥ 7 mm, 但无心管搏动; 2) 宫腔内孕囊平均直径 ≥ 25 mm, 但无胎芽形成。3) 宫腔内未查见卵黄囊, 14 天后仍然未见胎芽及心管搏动。4) 宫腔内查见卵黄囊, 11 天后仍未见心管搏动。

2.1.3. 对照组(正常妊娠组)入选标准

1) 初次就诊时孕 6~10 周; 血清 β -hCG、孕酮等检验结果支持宫内妊娠诊断; 妇科超声提示: 宫内可见典型孕囊, 或已见胎芽及心管搏动。

2) 要求行人工流产术。

2.1.4. 排除标准

1) 合并有严重的心肝肾、血液系统疾病或不能耐受人工流产的其他疾病。

2) 急性盆腔炎、阴道炎等生殖道炎症。

3) 感染致畸性细菌及病毒(如 TORCH 病毒)等患者。

4) 诊断为异位妊娠及妊娠滋养细胞疾病等患者。

5) 借助辅助生殖技术妊娠及多胎妊娠的患者。

2.2. 方法

1) 免疫组化法检测不同组织中 Furin、TGF- β 2、TNF-a 的表达 按照免疫组化试剂盒说明书步骤进行实验。脱蜡水化: 在 pH 6.0 枸橼酸钠缓冲液中加热至 95°C 15 min 修复抗原, PBS 缓冲液洗 2 次; 3%过氧化氢 37°孵育 30 分钟, PBS 液洗 1 次消除内源性酶; 10%山羊血清室温孵育 1 小时抗原封闭; 加一抗

4°孵育过夜, PBS 液洗 3 次; 加二抗室温孵育 1 小时, PBS 液洗 3 次; DAB 显色 5~10 分钟 PBS 液冲 10 分钟; 苏木精复染 1 分钟, 自来水冲洗 15 分钟; 脱水透明后中性树胶封片、镜检。切片常规脱蜡水化、抗原修复、敷一抗、显色、复染。该实验重复 3 遍。

2) 结果判定 根据阳性细胞比率和染色深度分别进行评估, 最后综合评定。采用 H-score 评分法, $H\text{-score} = \sum(\pi_i \times i)$, 式中 π_i 表示阳性细胞数量占切片中所有细胞数量的百分比, 范围从 0%~100%; i 代表着着色强度, 0 分(无着色), 1 分(淡黄色), 2 分(黄色), 3 分(棕褐色), 因此 H-score 的范围为 0~300, 以中位数为截断值(cut-off values), 可将按阳性表达程度各分为两组: 高表达组 > 中位数, 低表达组 \leq 中位数[16]。

2.3. 统计学处理

本次研究中所涉及到的数据均采用 SPSS 20.0 软件进行整理和分析。计数资料以百分率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2.4. 结果

Table 1. Expression of Furin, TGF- β 2 and TNF- α in missed abortion tissue and normal pregnancy tissue (H-score) [16]

表 1. Furin、TGF- β 2、TNF- α 因子在稽留流产和正常妊娠组织中表达情况(H-评分) [16]

	绒毛		蜕膜
	合体滋养层	细胞滋养层	
Furin			
正常妊娠	79.50 \pm 4.52*	12.51 \pm 0.56	119.75 \pm 3.71*
稽留流产	310.67 \pm 4.22*	14.46 \pm 2.12	201.25 \pm 5.72*
TGF-β2			
正常妊娠	56.24 \pm 4.02*	12.35 \pm 2.46*	291.43 \pm 5.47*
稽留流产	195 \pm 8.96*	21.38 \pm 3.46*	176.34 \pm 6.47*
TNF-α			
正常妊娠	150.33 \pm 3.26*	14.25 \pm 3.24*	232.47 \pm 3.45*
稽留流产	304.00 \pm 8.64*	52.41 \pm 5.62*	146.35 \pm 5.31*

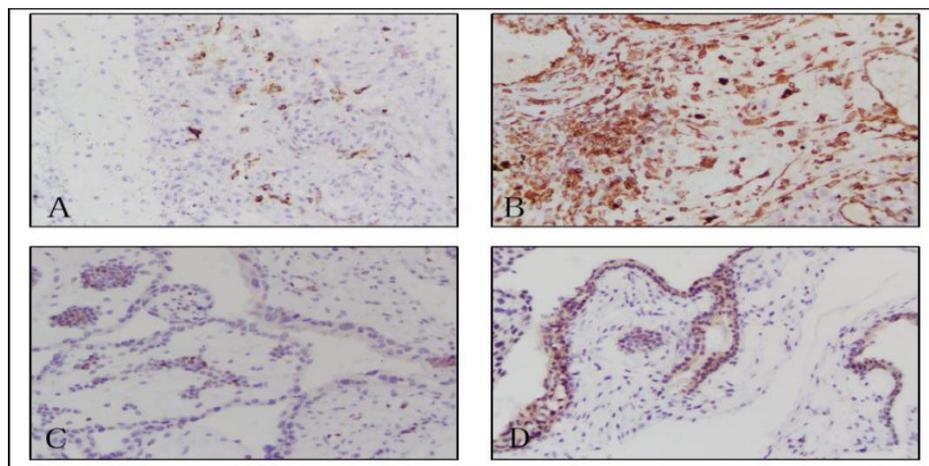
其中, *代表 $P < 0.05$ 。

Furin 在蜕膜组织中的表达, 稽留流产组明显高于正常妊娠组织(稽留流产组 201.25 \pm 5.72, 正常妊娠组 119.75 \pm 3.71)差异有统计学意义($P < 0.05$); 而在绒毛的细胞滋养层中, Furin 在稽留流产组织和正常妊娠组织中的表达基本一致(稽留流产组 14.46 \pm 2.12, 正常妊娠组 12.51 \pm 0.56); 在绒毛的合体细胞滋养层中, Furin 在稽留流产组织中的表达明显高于正常组织(稽留流产组 310.67 \pm 4.22, 正常妊娠组 79.50 \pm 4.52), 差异有统计学意义($P < 0.05$) (表 1)。

TGF- β 2 在蜕膜组织中的表达, 正常妊娠组织明显高于稽留流产组(正常妊娠组 291.43 \pm 5.47, 稽留流产组 176.34 \pm 6.47)差异有统计学意义($P < 0.05$); 而在绒毛的细胞滋养层和合体滋养层, TGF- β 2 在稽留流产组织中的表达明显高于正常妊娠组织, 差异均有统计学意义(细胞滋养层稽留流产组 21.38 \pm 3.46, 正常妊娠组 12.35 \pm 2.46; 合体滋养层稽留流产组 195 \pm 8.96, 正常妊娠组 56.24 \pm 4.02)。

TNF- α 在蜕膜组织中的表达, 正常妊娠组织明显高于稽留流产组(正常妊娠组 291.43 \pm 5.47, 稽留流

产组 176.34 ± 6.47) 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而在绒毛的细胞滋养层和合体滋养层, $TNF-\alpha$ 在稽留流产组织中的表达明显高于正常妊娠组织, 差异均有统计学意义(细胞滋养层稽留流产组 52.41 ± 5.62 , 正常妊娠组 14.25 ± 3.24 ; 合体滋养层稽留流产组 304.00 ± 8.64 , 正常妊娠组 150.33 ± 3.26)。

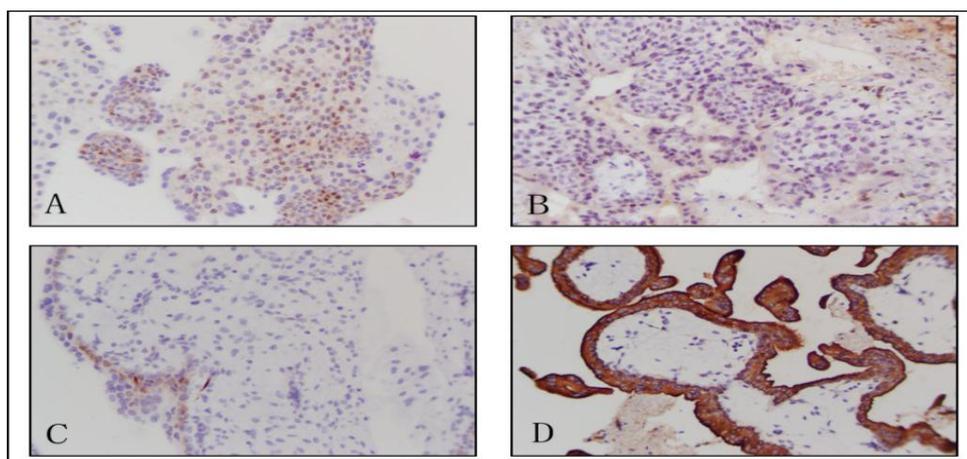


A: 正常妊娠蜕膜组织; B: 稽留流产蜕膜组织; C: 正常妊娠绒毛组织; D: 稽留流产绒毛组织

Figure 1. Expression of Furin protein in missed abortion tissue and normal pregnancy tissue ($\times 200$)

图 1. Furin 蛋白在稽留流产及正常妊娠组织中的表达($\times 200$)

在蜕膜组织中, Furin 蛋白在稽留流产组织(B,D)中的表达高于正常妊娠组织(A,C)。在绒毛的细胞滋养层中, 稽留流产和正常妊娠组织中 Furin 蛋白表达基本一致(C,D)。在绒毛的合体细胞滋养层中, 稽留流产组织中 Furin 蛋白表达明显高于正常妊娠组织(C,D), 见图 1。



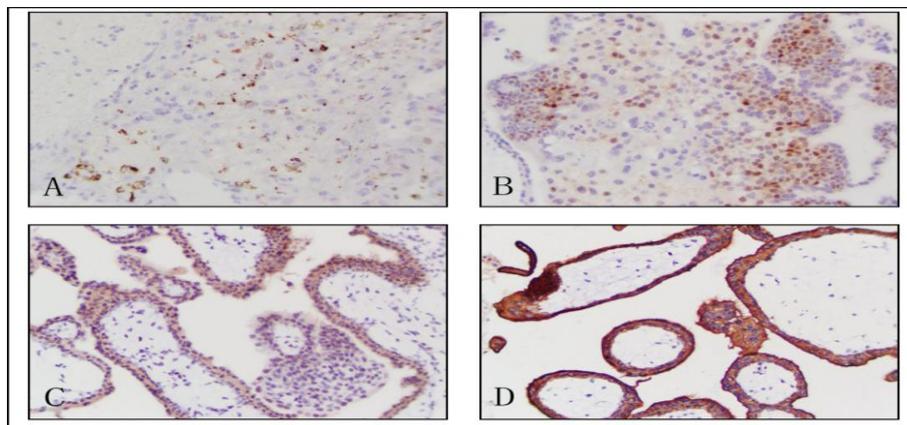
A: 正常妊娠蜕膜组织; B: 稽留流产蜕膜组织; C: 正常妊娠绒毛组织; D: 稽留流产绒毛组织

Figure 2. Expression of TGF- $\beta 2$ in missed abortion tissue and normal pregnancy tissue ($\times 200$)

图 2. TGF- $\beta 2$ 在稽留流产及正常妊娠组织中的表达($\times 200$)

在蜕膜组织中, TGF- $\beta 2$ 在正常妊娠组织中的表达高于稽留流产组织(A,B)。相反, 在绒毛的细胞滋养层和合体滋养层细胞中, TGF- $\beta 2$ 在稽留流产组织中的表达均高于正常妊娠组织(C,D), 见图 2。

在蜕膜组织中, $TNF-\alpha$ 在正常妊娠组织中的表达高于稽留流产组织(A,B)。相反, 在绒毛组织的细胞滋养层和合体滋养层细胞中, $TNF-\alpha$ 在稽留流产组织中的表达均高于正常妊娠组织(C,D), 见图 3。



A: 正常妊娠蜕膜组织; B: 稽留流产蜕膜组织; C: 正常妊娠绒毛组织; D: 稽留流产绒毛组织

Figure 3. Expression of TNF- α in missed abortion tissue and normal pregnancy tissue ($\times 200$)

图 3. TNF- α 在稽留流产及正常妊娠组织中的表达($\times 200$)

3. 讨论

妊娠是极为复杂而又受到精细调控的生命现象, 机体存在多重机制来维持妊娠过程。

其中最重要的机制就是免疫系统和内分泌的调节。细胞因子是由免疫细胞和某些非免疫细胞合成、分泌的一类小分子蛋白, 可介导和调控免疫、炎症反应及单核/巨噬细胞产生单核因子等过程。细胞因子作为一类具有广泛生物学活性的激素样多肽调控生殖过程, 通过调节卵巢内分泌或旁分泌, 影响卵泡成熟、胚胎发育及胚泡着床等环节来调控复杂的生殖过程[7]。肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)属于细胞因子之一, 主要有两种类型: 一种由单核/巨噬细胞产生 TNF- α ; 另一种是由致敏淋巴细胞产生的淋巴毒素 TNF- β , 两者具有相同的受体和生物学活性[8]。近年来, 有关妊娠过程中母体对胚胎半同种抗原的免疫耐受的研究成为热点。有学者认为流产是这种免疫耐受遭受破坏的结局。蜕膜、绒毛作为母胎之间交换的重要部位, 在妊娠的不同阶段发挥着不同的作用。随着胚胎的植入和发育, 蜕膜细胞分泌多种细胞因子如 TGF- β 、TNF- α 、LIF、CSF 等等, 这些细胞因子及相关蛋白形成复杂的内分泌网络, 发挥营养胚泡、调控细胞生长分化、滋养细胞植入、调整母胎面免疫反应、阻止母体排斥胚胎等多种生理过程[9]。本研究通过免疫组化法检测 30 例稽留流产组织及 30 例正常妊娠组织绒毛及蜕膜中 TGF- $\beta 2$ 、TNF- α 及其相关蛋白 Furin 的表达及变化, 探究三种因子在稽留流产发病机制中可能发挥的作用及临床意义。

Furin 是前蛋白转化酶(Proprotein convertases, PC)家族的成员之一, 广泛存在于哺乳动物体内。Furin 底物广泛, 可识别病毒膜糖蛋白、细菌外毒素、生长因子及其受体、基质金属蛋白酶及黏附因子等等, 发挥多种生物学效应[2]。有研究发现在胚胎发育的 10.5~11 天, Furin 可识别 TGF- $\beta 1$ 、BMP5 和 BMP7 等前体蛋白调控心血管发育[10]。Furin 高表达可激活其下游底物 TGF- $\beta 1$, 促进卵母细胞的成熟和分化。Furin 全身敲除小鼠, 可出现绒毛膜尿囊融合失败、卵黄囊血管缺失、心脏腹侧闭合缺陷、卵泡发育不良和女性不育等多种缺陷, 甚至死亡[11]。此外, 条件性敲低小鼠胎盘中的 Furin 基因, 将导致合胞体化和胚胎发育的严重缺陷, 并且胎盘侵袭性完全消失[12], 提示 Furin 在早期胚胎发育尤其是胎盘和合体滋养层形成过程中的发挥了关键性作用。也有文献报道, Furin 可调节 T 细胞产生 TGF- β 来维持免疫稳态和外周免疫耐受, 并且还参与调节 T 细胞受体诱导的转录和 T 辅助细胞的平衡, 通过调控巨噬细胞中发挥抗炎功能[13]。我们研究发现, Furin 在稽留流产组织中的表达明显高于正常妊娠组织, 这种趋势在稽留流产组织的蜕膜组织和合体细胞滋养层中表现的更加明显, 差异有统计学意义; 而细胞滋养层中 Furin

在稽留流产和正常组织中的表达基本一致, 差异无明显意义。究其原因, 我们推测: Furin 高表达可能引起母胎面免疫稳态和免疫耐受发生紊乱, 进而影响了早期胚胎植入、侵袭的过程。

为进一步研究稽留流产发生可能机制, 我们检测了不同组织中 TGF- β 2 的表达。众所周知, TGF- β 主要由子宫内皮细胞, 在妊娠期主要是由蜕膜细胞分泌表达, 在胚胎植入过程中发挥重要作用的一种细胞因子[14]。近年来, 有关 TNF- α 与生殖免疫调节的研究报道较多, 而有关 TGF- β , 尤其是 TGF- β 2 在生殖过程中的作用研究报道较少。有研究报道 TGF- β 在胚胎分化和发育过程中发挥重要调控作用, 主要作用于子宫内皮, 为胚胎的植入做准备[14]。TGF- β 在胚胎植入的过程中处于动态平衡的状态, 其表达过低或过高都会影响植入过程。Simpon [15]等人报道在蜕膜细胞间和细胞外肌层螺旋动脉周围中检测到 TNF- β 2 的表达, 并伴有转化的蜕膜细胞。当给予 SB431542 一种 TGF 表达抑制剂后, 检测到蜕膜化减少约 77%, 提示 TNF- β 2 在妊娠的蜕膜化和延续性方面发挥着重要作用[15]。我们的研究发现 TGF- β 2 在正常妊娠组织蜕膜中的表达高于稽留流产组织, 我们推测这种情况可能取决于蜕膜细胞、非胎盘绒毛细胞中的蜕膜淋巴细胞或妊娠的继发性反应的作用, 此外也不排除正常妊娠组织中部分区域轻微的退行性变引起局部氧化应激反应引起 TGF- β 2 免疫定位增加。有研究报道, TGF- β 家族在胎盘绒毛组织中的分布是不一致。血浆中 TGF- β 1 高水平与流产的发生密切相关; 胎盘中 TGF- β 3, 易发生子痫前期[16]。Ball [14]等研究发现在早期和非整倍体流产组织的合体滋养细胞中 TGF- β 2 表达增加, 这也我们的研究结果相一致。我们的研究发现在绒毛的细胞滋养层和合体滋养层细胞中, TGF- β 2 在稽留流产组织中的表达均高于正常妊娠组织。在合体滋养层细胞中 TGF- β 2 免疫原性更加明显一些(195 \pm 8.96), 提示我们 TGF- β 2 可能不参与调控稽留流产组织的蜕膜化过程, 稽留流产组织 TGF- β 2 高表达可能参与抑制流产和阻止胚胎排出的过程。

研究发现 TNF- α 具有调节滋养层细胞正常增殖、分化和凋亡的作用, 非孕妇、正常早孕妇女血清中 TNF 常呈低值水平, 随着孕周增加其表达水平略有增加, 其主要机制为滋养细胞侵入子宫蜕膜的过程中起调节作用[17]。在胚胎植入时, TNF- α 产生抑制细胞分裂、增殖的作用, 增强 T 淋巴细胞的细胞毒性作用, 导致蜕膜产生 Th1 型免疫反应, 表现为免疫杀伤、滋养细胞凋亡, TNF- α 过度表达不利于妊娠维持[17]。动物实验发现直接输入 TNF- α 可引起兔、鼠的胎盘出血和流产[18]。有研究曾报道 20%~73% 的宫内感染羊水中均可测到相当量的 TNF- α [19]。有文献报道滋养细胞中 TNF- α 的表达是以一种自分泌的方式在滋养层细胞的生长和分化过程中发挥作用的[20]。TNF 基因在恶性滋养细胞肿瘤的细胞中高表达, 并在胎盘形成过程中过度增殖和侵袭转移[21]。我们研究也发现了相似的事实, 在蜕膜组织中, TNF- α 在正常妊娠组织中的表达高于稽留流产组织。相反, 在绒毛组织的细胞滋养层和合体滋养层细胞中, TNF- α 在稽留流产组织中的表达均高于正常妊娠组织。我们研究结果提示, 在正常妊娠组织和稽留流产组织的细胞滋养层 TNF- α 均有较强的表达, 我们认为高水平的 TNF- α 表达是滋养层功能的一个标志。在稽留流产组织合体滋养层细胞中表达出更强的免疫原性, 我们推测稽留流产组织可能在感染、缺氧等不良因素刺激下引发 TNF- α 异常表达, 尤其是母胎交界面中 TNF- α 表达增加, 刺激蜕膜细胞分泌释放异常细胞因子, 如 TGF- β 、PGE2、Fg12 等等, 多种细胞因子的共同作用引起胎盘滋养层血管血栓形成, 出现绒毛滋养细胞尤其合体滋养细胞的凋亡增加, 最终影响胎盘绒毛的正常发育。

4. 结论

总之, 在妊娠组织中的蜕膜、滋养细胞层均检测到 Furin、TGF- β 2、TNF- α 不同程度的表达, 三种因子在妊娠不同阶段发挥不同的生物学作用, 是维持妊娠不可或缺的角色。其中任何一种因子异常表达均可能导致流产的发生。

基金项目

山东省自然科学基金资助项目(项目编号: ZR2015HM035)。

参考文献

- [1] 毕颖, 董明慧, 刘晓丽, 等. 稽留流产患者绒毛组织中 TNF- α 、NF- κ B 以及 caspase-3 的表达及其相关性[J]. 中国生育健康杂志, 2019, 30(5): 460-462.
- [2] 张友义, 刘伟娜, 赵慧娜, 等. Furin 的生物学功能[J]. 生命的化学, 2019, 39(2): 353-359.
- [3] Kim, W., Essalmani, R., Szumska, D., et al. (2012) Loss of Endothelial Furin Leads to Cardiac Malformation and Early Postnatal Death. *Molecular and Cellular Biology*, **32**, 3382-3391. <https://doi.org/10.1128/MCB.06331-11>
- [4] 钭晓珍, 吴红莲, 闫贵. 习惯性流产患者血清 TGF- β 1、EmAb、TNF- α 及红细胞免疫、细胞免疫的变化研究[J]. 实用预防医学, 2014, 21(12): 1500-1501.
- [5] Zhang, X.Y., Chang, H.M., Zhu, H., et al. (2019) BMP6 Increases TGF- β 1 Production by Up-Regulating Furin Expression in Human Granulosa-Lutein Cells. *Cellular Signalling*, **55**, 109-118. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2019.01.002>
- [6] Jovanovi, A. and Kramer, B. (2010) The Effect of Hyperstimulation on Transforming Growth Factor β 1 and β 2 in the Rat Uterus: Possible Consequences for Embryo Implantation. *Fertility and Sterility*, **93**, 1509-1517. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.092>
- [7] 刘承波, 杨德红, 闫雪兰, 等. 肿瘤坏死因子- α 与不孕症关系的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2017, 7(30): 114-117.
- [8] Micha, C., Marta, W., Małgorzata, W., et al. (2017) Role of Transforming Growth Factor β in Uterine Fibroid Biology. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, 2435. <https://doi.org/10.3390/ijms18112435>
- [9] Bao, L.R., Chen, X.J., Wang, L.Y., et al. (2016) Cytokines in Follicular Fluid Were Related to Follicle Development and Pregnancy Outcomes. *J Int Rep Health/Fam Plan*, **35**, 47-50.
- [10] Zhou, Z., Zhang, Q., Lu, X., et al. (2013) The Proprotein Convertase Furin Is Required for Trophoblast Syncytialization. *Cell Death & Disease*, **4**, e593. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.106>
- [11] Zhang, X.Y., Chang, H.M., Taylor, E.L., Liu, R.Z. and Leung, P.C.K. (2018) BMP6 Downregulates GDNF Expression through SMAD1/5 and ERK1/2 Signaling Pathways in Human Granulosa-Lutein Cells. *Endocrinology*, **159**, 2926-2938.
- [12] Meng, T.G., Hu, M.W., Ma, X.S., et al. (2017) Oocyte-Specific Deletion of *Furin* Leads to Female Infertility by Causing Early Secondary Follicle Arrest in Mice. *Cell Death & Disease*, **8**, e2846. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.231>
- [13] Li, Y., Liu, W., Guan, X., et al. (2018) STAT6 and Furin Are Successive Triggers for the Production of TGF- β by T Cells. *The Journal of Immunology*, **201**, 2612-2623. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700808>
- [14] Ball, E., Robson, S.C., Ayis, S., et al. (2007) Expression of TGF Beta in the Placental Bed Is Not Altered in Sporadic Miscarriage. *Placenta*, **28**, 965-971. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2007.03.004>
- [15] Simpson, H., Robson, S.C., Bulmer, J.N., Barber, A. and Lyall, F. (2002) Transforming Growth Factor Beta Expression in Human Placenta and Placental Bed during Early Pregnancy. *Placenta*, **23**, 44-58. <https://doi.org/10.1053/plac.2001.0746>
- [16] Ozbilgin, K., Turan, A., Kahraman, B., et al. (2015) Distribution of Furin, TNF- α , and TGF- β 2 in the Endometrium of Missed Abortion and Voluntary First Trimester Termination Cases. *Analytical and Quantitative Cytopathology and Histopathology*, **37**, 123-133.
- [17] Nagaera, O., Johson, L. and Minchem-Nilsson, L. (2002) Dominant IL-10 and TGF-Beta mRNA Expression in Gamma-delta T Cells of Human Early Pregnancy Decidua Suggests Immunoregulatory Potential. *American Journal of Reproductive Immunology*, **48**, 9-17. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0897.2002.01131.x>
- [18] 张素萍, 郑艳, 聂颖, 等. 子痫前期生物标记的研究及进展[J]. 中国医药指南, 2019, 17(10): 56-57.
- [19] 陈丹丹, 卢丹. 肿瘤坏死因子受体相关因子 6、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 4 在未足月胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎发病中的机制[J]. 中华临床医师杂志, 2016, 10(21): 3296-3299.
- [20] 邓飞涛, 欧阳为相, 朱剑文, 等. 早期先兆流产细胞因子的检测及临床价值分析[J]. 医学分子生物学杂志, 2019, 16(5): 483-486.
- [21] Huber, A.V., Saleh, L., Bauer, S., Husslein, P. and Knöfler, M. (2006) TNFalpha-Mediated Induction of PAI-1 Restricts Invasion of HTR-8/SVneo Trophoblast Cells. *Placenta*, **27**, 127-136. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2005.02.012>