

# Ficolin-2/A与炎症性疾病

施彤<sup>1,2</sup>, 张坤<sup>1,2</sup>, 田源<sup>1</sup>, 杨艳<sup>1</sup>, 王维<sup>1</sup>, 宋一男<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>云南中医药大学基础医学院, 云南 昆明

<sup>2</sup>云南省中西医结合慢病防治重点实验室, 云南 昆明

收稿日期: 2026年4月13日; 录用日期: 2026年5月7日; 发布日期: 2026年5月15日

## 摘要

慢性炎症性疾病的发生发展与固有免疫紊乱密切相关。Ficolin-2/A作为补体凝集素途径重要模式识别分子, 在炎症性疾病中发挥复杂且具有环境依赖性的调控作用。其在呼吸、消化、心血管、自身免疫及肿瘤相关炎症等疾病中表达与功能各异, 既可参与宿主防御、减轻病理损伤, 也能通过调控巨噬细胞极化、炎症小体活化等途径加重炎症反应, 其作用受疾病类型、病理阶段、组织微环境以及激活途径等多种因素影响。目前相关研究在方法学设计、机制解析和临床转化等方面仍存在局限性, 深入探究Ficolin-2/A的功能调控机制, 可为炎症性疾病的生物标志物筛选与靶向治疗提供新思路。

## 关键词

Ficolin-2/A, 炎症性疾病, 固有免疫, 补体系统, 巨噬细胞极化

# Ficolin-2/A and Inflammatory Diseases

Tong Shi<sup>1,2</sup>, Kun Zhang<sup>1,2</sup>, Yuan Tian<sup>1</sup>, Yan Yang<sup>1</sup>, Wei Wang<sup>1</sup>, Yinan Song<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>School of Basic Medical Sciences, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming Yunnan

<sup>2</sup>Yunnan Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional and Western Medicine for the Prevention and Treatment of Chronic Diseases, Kunming Yunnan

Received: April 13, 2026; accepted: May 7, 2026; published: May 15, 2026

## Abstract

The onset and progression of chronic inflammatory diseases are closely associated with dysregulation of the innate immune system. As a key pattern recognition molecule in the complement-opsonin pathway, Ficolin-2/A plays a complex and context-dependent regulatory role in inflammatory diseases. Its expression and function vary across respiratory, digestive, cardiovascular, autoimmune, and tumor-associated inflammatory diseases. It can participate in host defense and mitigate

\*通讯作者。

pathological damage, but it can also exacerbate inflammatory responses by regulating macrophage polarization and inflammasome activation. Its role is influenced by multiple factors, including disease type, pathological stage, tissue microenvironment, and activation pathways. Current research in this field still faces limitations in methodological design, mechanism elucidation, and clinical translation. In-depth investigation of the functional regulatory mechanisms of Ficolin-2/A could provide new insights for biomarker screening and targeted therapy in inflammatory diseases.

## Keywords

Ficolin-2/A, Inflammatory Diseases, Innate Immunity, Complement System, Macrophage Polarization

Copyright © 2026 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. 引言

慢性炎症性疾病是全球主要健康威胁，涵盖代谢相关脂肪性肝病、动脉粥样硬化等多种类型，其核心特征为持续炎症导致组织损伤与器官功能障碍，发病与固有免疫失衡、补体系统异常等密切相关[1]。补体作为固有免疫的重要组成部分，通过经典途径、替代途径和凝集素途径三条激活途径，在炎症启动、放大与消退过程中发挥关键调控作用[2]。近年来研究表明，凝集素途径的异常激活与多种慢性炎症性疾病密切相关，但其核心启动分子的具体作用机制仍未完全阐明。

Ficolin 作为补体凝集素途径的模式识别分子，自 1993 年被发现以来逐渐成为炎症与免疫研究的焦点。人类基因组编码三种 Ficolin 亚型，其中 Ficolin-2 主要由肝脏合成分泌，与小鼠 Ficolin-A 具有高度同源性，可通过与甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶形成复合物，识别病原体表面的乙酰化糖类结构，启动补体级联反应。除补体依赖性功能外，近年研究发现 Ficolin-2/A 还可通过非补体途径调控免疫细胞功能，参与炎症反应的多层次调控。越来越多的临床和基础研究显示，Ficolin-2/A 在多种慢性炎症性疾病中的表达水平发生显著变化，且与疾病活动度、组织损伤程度存在关联，提示其可能在疾病发生发展中扮演重要角色。

本综述旨在梳理 Ficolin-2/A 在慢性炎症性疾病中的研究进展，按器官系统分类阐述其在呼吸(感染性肺炎、急性肺损伤)、消化(代谢相关脂肪性肝病、病毒性肝炎、炎症性肠病)、心血管(动脉粥样硬化)等系统炎症性疾病及自身免疫性疾病、肿瘤相关炎症中的作用，探究其功能调控机制，评估其作为生物标志物和治疗靶点的可行性，指出研究局限并提出未来方向，为慢性炎症性疾病防治提供理论依据。

## 2. Ficolin-2/A 的结构与功能基础

### 2.1. Ficolin-2/A 结构特征与物种同源性

Ficolin 家族蛋白具有高度保守的三结构域架构，由 N 末端区域、胶原样结构域(collagen-like domain, CLD)和 C 端纤维蛋白原样结构域(fibrinogen-like domain, FBD)组成。N 末端区域含有两个半胱氨酸残基，通过二硫键连接形成多聚体结构，赋予 Ficolin 分子稳定性和功能多样性。胶原样结构域由重复的 Gly-X-Y 序列构成，可形成三螺旋结构，不仅负责稳定蛋白整体构象，还介导与甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶的结合，是补体激活功能的结构基础[3]-[5]。纤维蛋白原样结构域位于分子 C 端，负责识别和结合病原体表面或损伤组织中的特定分子模式，如 N-乙酰葡萄糖胺、N-乙酰半乳糖胺等乙酰化糖类结构，是

Ficolin 发挥模式识别受体功能的关键区域[6]。这种模块化结构设计使 Ficolin 既能精准识别配体,又能高效启动补体级联反应。

人类基因组编码三种 Ficolin 亚型,分别为 Ficolin-1 (M-ficolin)、Ficolin-2 (L-ficolin)和 Ficolin-3 (H-ficolin),其中 Ficolin-1 和 Ficolin-2 在氨基酸序列上具有约 80%的一致性,而 Ficolin-3 与前两者的一致性仅为 50% [7]。Ficolin-2 基因定位于 9 号染色体(9q34),编码 314 个氨基酸,主要由肝细胞合成并分泌至血液循环,作为血清凝集素存在[8]。小鼠基因组编码两种 Ficolin 亚型, Ficolin-A 和 Ficolin-B,二者在肝脏中的表达呈现发育阶段特异性模式[9]。研究表明,小鼠 Ficolin-A 与人 Ficolin-2 具有高度同源性[10],且在功能特性上也高度相似,包括识别相似的病原体相关分子模式、激活补体凝集素途径、调控免疫细胞功能等。这种结构和功能的保守性使小鼠 Ficolin-A 成为研究人 Ficolin-2 生物学功能的理想动物模型,为通过动物实验揭示 Ficolin-2 在人类疾病中的作用提供了重要工具。除人和小鼠外,猪、大鼠、非洲爪蟾等物种中也发现了 Ficolin 同源基因[11]-[13],提示 Ficolin 家族在进化过程中的功能重要性和保守性。

## 2.2. Ficolin-2/A 功能特性

Ficolin 作为补体凝集素途径的核心启动分子,可与甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶形成 Ficolin-MASP 复合物[14],特异性识别病原体表面或损伤组织的分子模式后,启动补体级联反应。在凝集素途径中, MASP-1 首先被激活,随后活化 MASP-2 和 MASP-3, MASP-2 切割 C4 和 C2 形成 C3 转化酶 C4b2a,进而裂解 C3 产生 C3a 和 C3b [15]-[17],最终形成膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC),直接裂解病原体或标记靶细胞供吞噬细胞清除。值得注意的是,与甘露糖结合凝集素途径不同, Ficolin 介导的凝集素途径激活不需要钙离子参与,体现其独特的激活特性。除凝集素途径外, Ficolin 还可通过两种方式参与补体系统的交互激活:一方面, Ficolin-MASP-1/3 复合物可激活 D 因子,将 B 因子裂解为 Ba 和 Bb,形成 C3 转化酶 C3Bb,启动替代途径[16];另一方面, Ficolin-1 和 Ficolin-2 可与五聚蛋白 3 (pentraxin 3, PTX3)相互作用,激活经典途径[18]-[20]。这种多途径激活能力使 Ficolin 在补体系统中扮演枢纽角色,可根据不同病理环境灵活调控免疫应答强度。

除激活补体外, Ficolin 还具有多种非补体依赖性功能,在免疫调控和组织稳态维持中发挥重要作用。作为模式识别受体, Ficolin-2 可识别广泛的配体谱,包括 N-乙酰氨基葡萄糖、脂多糖、 $\beta$ -1,3-D-葡聚糖、脂质胆酸及多种乙酰化分子,通过直接结合病原体表面成分发挥调理素样活性,增强吞噬细胞对病原体的识别和清除[21]-[23]。Ficolin 还可识别并结合凋亡细胞释放的损伤相关分子模式,包括线粒体成分,参与清除凋亡细胞碎片和维持线粒体稳态[24] [25],防止自身抗原暴露引发的异常免疫反应。在免疫细胞调控方面, Ficolin-2 可通过结合细胞表面受体(如 TLR4)调控巨噬细胞的活化与极化,影响促炎与抗炎因子的分泌平衡[26],还可增强树突状细胞的抗原递呈能力,连接固有免疫与适应性免疫[27]。这些多面向的免疫功能提示 Ficolin-2/A 不仅是病原防御的前线分子,更是炎症反应调控网络中的关键节点,其功能失调可能通过多种机制参与炎症性疾病的发生发展。

## 3. Ficolin-2/A 在呼吸系统炎症性疾病中的作用

### 3.1. Ficolin-2/A 与感染性肺炎

感染性肺炎是由病原微生物感染引发的严重呼吸系统炎症性肺实质病变,其中细菌和真菌感染是导致病情加重的关键因素,目前亟需更有效的诊疗方法与药物。Ficolin-A 作为新型研究对象,其在细菌、真菌感染性肺炎中的潜在治疗作用已受到广泛关注与深入研究。

肺炎链球菌作为全球范围内儿童细菌性肺炎的首要致病菌[28],其引发的感染机制及宿主先天免疫防御体系的调控作用一直是相关领域的研究热点。补体系统作为先天免疫的核心组成部分,在抵御肺炎

链球菌感染过程中发挥着不可替代的作用,而 Ficolin-A 作为凝集素补体途径的关键启动分子,已被证实是该防御机制中的核心调控因子。研究表明, Ficolin-A 可与 MASP、sMAP 形成复合物,特异性启动凝集素补体途径;  $Fcna^{-/-}$  小鼠(Ficolin-A 功能缺陷)血清补体 C4 沉积活性显著下降,凝集素途径激活受抑。经鼻感染肺炎链球菌 D39 后,  $Fcna^{-/-}$  小鼠存活率降低,而体内重构重组 Ficolin-A 可恢复凝集素途径,显著提升小鼠存活率[29]。上述结果证实,循环 Ficolin-A 通过激活凝集素补体途径为宿主提供肺炎链球菌感染保护性免疫,其功能缺陷会增加宿主感染易感性并降低存活率。

肺炎链球菌的细胞壁结构复杂,除主要致病成分荚膜多糖外,肽聚糖(peptidoglycan, PGN)与磷壁酸(teichoic acid, TA)作为细胞壁的重要组成部分[30],同样参与其致病过程的调控。其中,磷壁酸中的特征性成分磷酸胆碱(phosphorylcholine, PCho)是肺炎链球菌的关键毒力因子:一方面, PCho 能够帮助肺炎链球菌逃逸宿主免疫系统的识别与清除;另一方面,其可通过与宿主细胞表面特异性受体结合,增强细菌对宿主细胞的粘附与侵袭能力,为感染的发生与发展创造条件[31] [32]。人源 Ficolin-2 与肺炎链球菌相互作用的研究,揭示了该家族分子的特异性识别机制。天然及重组 Ficolin-2 均能特异性结合肺炎链球菌 D39 株及其无荚膜衍生物 R6 株;实验证实,其识别靶点与细菌细胞壁 TA 相关,去除 TA 后结合能力显著下降,而 TA 的特征性成分 PCho 是 Ficolin-2 的新型特异性配体。进一步研究表明, Ficolin-2 通过其 FBG 结构域 S3 位点的关键氨基酸残基,与 PCho 的磷酸基团形成特异性氢键和静电相互作用,实现对肺炎链球菌的精准识别并启动补体激活信号[33]。

当前关于 Ficolin 家族分子调控肺炎链球菌感染先天免疫防御的研究虽提供了重要理论支撑,但核心结论多基于小鼠模型及体外实验,物种差异和体外微环境的局限性导致研究结果向临床转化存在不确定性。基于此,未来研究应结合临床样本,开展多血清型肺炎链球菌与 Ficolin 家族分子的特异性结合实验,明确菌株识别差异及分子表达与感染结局的关联,提升临床转化价值。

### 3.2. Ficolin-2/A 与急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)及其进展后的急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),核心病理机制在于过度炎症反应介导的肺组织损伤。

革兰阴性菌感染相关的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激是诱发 ALI 的重要因素。在鼻内低剂量 LPS 攻击构建的小鼠 ALI 模型中,研究发现肺部炎症不同阶段存在特异性的 Ficolin-A 表达调控特征:早期(第 1~2 天)中性粒细胞与后期(第 5 天)巨噬细胞中 Ficolin-A 表达均显著上调。从关键机制来看, Ficolin-A 缺失会导致补体活化片段 C3a、C5a 的生成减少,同时 MAC 的沉积水平降低,最终加剧肺组织出血、炎症浸润等病理性损伤[34]。该研究首次明确证实,源自肺部巨噬细胞和中性粒细胞的 Ficolin-A 可通过激活补体凝集素途径,在 LPS 诱导的 ALI 中发挥关键保护作用,这一发现为开发靶向纤维凝集素的创新性治疗策略提供了重要的理论依据与全新思路。

在 ALI 的发病机制中,“肺-肠”微生物群稳态与其发生和发展密切相关。两者会相互影响,一方面,肠道微生物群通过“肺-肠”轴影响呼吸道疾病的病理和免疫功能;另一方面,当 ALI 发生时,炎性细胞因子水平升高和肺部微生物群变化可能导致肠道微生物群失调和肠粘膜屏障破坏。腹腔注射 LPS 诱导的小鼠重症 ALI 研究中发现,当 Ficolin-A 基因被敲除时,  $Fcna^{-/-}$  + LPS 组中小鼠的炎症浸润减少、促炎因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6)水平下降以及肠道屏障标志物 Muc-2 和 sIgA 改善。16SrDNA 测序显示 Ficolin-A 敲除重塑了肠道菌群稳态,特别显著提高了 Akkermansia 的丰度,抑制 S100A4 表达,而 S100A4 重组蛋白会逆转保护作用并激活 STAT3 磷酸化,加重 LPS 诱导的 ALI [35]。

Huang 等首次揭示, Ficolin-A 通过 gasdermin D (GSDMD)介导的细胞焦亡促进中性粒细胞胞外陷阱(Neutrophil extracellular traps, NETs)形成,进而加重脓毒症相关 ALI。临床中 ARDS 患者血清及支气管肺

泡灌洗液中 Ficolin-2 水平显著升高, 且与 NETs 标志物(Cit-H3、PAD4、NE)及焦亡相关分子(NLRP3、GSDMD-N、IL-1 $\beta$ )呈正相关; LPS 诱导小鼠 ARDS 模型中, Ficolin-A 敲除可显著缓解肺组织损伤、降低肺湿干重比及 NETs 标志物表达, DNase I 降解 NETs 可进一步减轻损伤; 细胞实验证实, Ficolin-A 敲除能抑制 LPS 诱导的中性粒细胞焦亡(NLRP3/caspase-1/GSDMD-N 通路激活受抑)及坏死, 敲低 GSDMD 或用 MCC950 抑制 NLRP3 可阻断 NETs 释放, 重组 Ficolin-2 蛋白可逆转该保护作用, 表明 Ficolin-A/2 通过 NLRP3/GSDMD 轴驱动 NETs 形成, 参与 ALI/ARDS 进展[36]。以上研究表明, Ficolin-A 主要通过两条途径加剧 LPS 诱导的肺损伤: 1) Ficolin-A 通过“肠-肺轴”调控 Akkermansia-S100A4/STAT3 轴加重脓毒症肺损伤; 2) Ficolin-A/2 通过 GSDMD 介导的上睑下垂调节 NET 形成而加剧 LPS 诱导的严重肺损伤。

Ficolin-A 在 LPS 诱导的 ALI/ARDS 中呈现“保护”与“损伤加重”的相反作用, 其核心原因可能与研究模型设定、Ficolin-A 作用的细胞特异性、疾病进展阶段及信号通路调控等多重因素相关。首先, 模型构建的差异性可能是关键诱因: 低剂量鼻内 LPS 诱导的轻中度 ALI 中, Ficolin-A 可能通过补体凝集素途径发挥保护作用; 而高剂量腹腔注射 LPS 诱导的重症 ALI 或脓毒症相关 ARDS 中, 其可能通过激活焦亡-NETs 轴或调控“肺-肠轴”菌群稳态, 放大过度炎症以加重损伤。其次, Ficolin-A 作用的细胞靶点与微环境差异不可忽视: 前序研究聚焦于肺部巨噬细胞和中性粒细胞来源的 Ficolin-A 对补体通路的调控, 而脓毒症相关研究中, Ficolin-A 不仅作用于中性粒细胞的焦亡过程, 还通过“肺-肠轴”影响肠道菌群及下游 S100A4/STAT3 信号通路, 肠道屏障破坏引发的二次炎症放大效应可能掩盖了其补体介导的保护作用。在目前的研究中, Ficolin-A 双重作用的具体调控节点尚未完全明确, 且临床样本量有限, 未充分探讨不同病情严重程度、不同人群中 Ficolin 家族分子表达与疾病结局的关联。未来可结合临床样本, 明确不同病情(轻中度 ALI、重症 ARDS)、不同人群中 Ficolin-A/2 的表达特征, 分析其与疾病预后、炎症标志物的相关性, 提升研究的临床转化价值。

## 4. Ficolin-2/A 在消化系统炎症性疾病中的作用

### 4.1. Ficolin-2/A 作为肝脏纤维化分期的诊断标志物价值

代谢相关脂肪性肝病(Metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)是一种由代谢功能障碍驱动的慢性肝脏炎症性疾病, 其核心特征为肝脂肪变性伴随肝脏内持续的免疫细胞浸润及炎症因子激活所导致的慢性低度炎症。

肝脏低度慢性炎症可诱导成纤维细胞分化为肌成纤维细胞, 沉积细胞外基质引发肝纤维化。临床研究表明, Ficolin-2 表达与 MAFLD 肝纤维化程度明确相关, 一项纳入 235 例 MAFLD 患者(含不同纤维化分期)及 40 例肝硬化患者的研究显示, 血浆 Ficolin-2 水平与肝纤维化分期呈显著负相关, 且独立于其他病理特征[37]。具体而言, 从 F0/F1 期到 F2~F4 期, 患者血浆 Ficolin-2 水平阶梯式下降(F0/F1 期中位数 4753 ng/mL, F2~F4 期 2760 ng/mL, 肝硬化患者 1418 ng/mL); 其鉴别中晚期纤维化(F $\geq$ 2)的效能优于传统指标 APRI, 与 APRI、HDL 联合构建的“FCNscore”AUROC 达 0.85, 提示其作为 MAFLD 纤维化无创诊断标志物的潜力。这一发现与 Ficolin-A 在肝脏的表达特性高度相关——人源 Ficolin-2 主要由肝细胞合成分泌, 当肝脏发生纤维化损伤时, 肝细胞功能受损可能直接导致其合成释放减少, 进而减弱对肝脏炎症的调控能力。这提示 Ficolin-2 的动态变化可反映 MAFLD 病程阶段, Ficolin-2 水平升高可能反应肝脏炎症状态, 其水平持续下降提示纤维化向终末期转化, 辅助临床诊断。

### 4.2. Ficolin-2/A 与病毒性肝炎

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是一种脂病毒颗粒, E1 和 E2 是病毒脂质包膜的糖蛋白成分[38], 两者在 HCV 进入靶细胞时介导膜融合。早期阶段, HCV 主要与 CD81 受体、清道夫受体 B 族 I 型(Scavenger

Receptor B Subtype I, SR-BI)和低密度脂蛋白受体(Low-density lipoprotein receptor, LDLR)结合进入细胞并引发感染[39]。而紧密连接蛋白-1(Close-linking protein-1, CLDN1)和闭锁蛋白(OCLN)在 HCV 进入细胞的后期步骤中起主要作用[40]-[42]。Ficolin-A 通过直接与间接双重机制参与 HCV 疾病进程。Ficolin-2 通过其纤维蛋白原样结构域与 HCV 表面糖蛋白 E1 和 E2 的 N-聚糖特异性结合[43], 并具有乙酰基依赖性和剂量依赖性, 且这种结合可被其配体(GlcNAc 和 CysNAc)竞争性抑制; 结合 E1/E2 后, 可有效阻断 HCV 与早期受体 LDLR 和 SR-B1 的结合, 同时弱阻断 HCV 与 CD81 的结合, 从而抑制病毒早期进入细胞的过程, 但 FCN-2 不影响 HCV 与晚期受体 CLDN1 和 OCLN 的相互作用[44]。Ficolin-A 与 E1/E2 结合还能直接降低病毒感染性, 重组 Ficolin-A 干预实验证实该中和作用呈钙依赖性特征, 且能激活补体凝集素途径, 增强 HCV 感染肝细胞的溶解活性[45]。临床研究中, HCV 患者的血清 Ficolin-2 蛋白的平均浓度显著高于健康人群, 且浓度与肝功能指标谷丙转氨酶(Alanine transaminase, ALT)呈正相关, 提示其参与 HCV 介导的肝脏炎症反应。所以早期拥有高 Ficolin-2 血清浓度的慢性丙型肝炎的患者抗病毒治疗的疗效和预后更好[46]。因此 Ficolin-2 有望成为一种新的治疗 HCV 早期阶段的抑制剂。

Ficolin 家族分子在 MAFLD 肝纤维化、HCV 感染中的研究仍有局限: 临床样本研究未明确不同病因 MAFLD、不同 HCV 基因型及治疗阶段对 Ficolin-2 表达的影响, 机制研究较浅且缺乏体内模型验证; 未来可扩大临床样本范围、优化“FCNscore”诊断效能, 并构建相关动物模型结合细胞实验, 解析其调控信号通路及分子机制, 为临床应用提供支撑。

### 4.3. Ficolin-2/A 与炎症性肠病

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类以肠道慢性非特异性炎症为核心特征的复杂性疾病, 主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 可引起腹痛、腹泻、血便及体重下降等临床症状, 严重影响患者生活质量。目前普遍认为, IBD 的发病与遗传易感性、肠道菌群失调及免疫系统功能紊乱密切相关, 其核心病理环节在于肠道免疫耐受的打破, 导致固有免疫与适应性免疫异常激活, 进而引发持续性炎症损伤。

临床队列研究证实, IBD 患者血清 Ficolin-2 水平显著高于健康对照人群, 且具有亚型特异性差异: UC 患者血清 Ficolin-2 均值为 5.78  $\mu\text{g/mL}$ , CD 患者为 6.20  $\mu\text{g/mL}$ , 而健康人群仅为 3.70  $\mu\text{g/mL}$ , 提示 Ficolin-2 可能与 CD 的炎症活性关联更为紧密。进一步分析显示, 血清 Ficolin-2 水平与传统炎症标志物 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)呈显著正相关, 且内镜下轻度活动期 CD 患者的 Ficolin-2 水平(中位数 3.26  $\mu\text{g/mL}$ )显著高于内镜缓解期患者(中位数 2.41  $\mu\text{g/mL}$ ,  $P = 0.015$ ), 表明其可反映肠道黏膜炎症的活动性[26]。值得注意的是, 尽管 Ficolin-2 与内镜疾病活动度的相关性弱于粪钙卫蛋白[47], 但其作为血清标志物的便捷检测特性仍具有临床应用价值, 尤其适用于无法获取粪便样本的患者。

葡聚糖硫酸钠(Dextran Sulfate Sodium, DSS)诱导的急性结肠炎小鼠模型中, 野生型小鼠血清 Ficolin-A 水平随疾病进展呈时间依赖性升高, 而 Ficolin-A 敲除小鼠疾病表型显著缓解, 结肠组织促炎因子、趋化因子表达下调且抗炎因子 IL-10 升高, 证实其促炎作用, 外源性补充重组 Ficolin-A 或人 Ficolin-2 可逆转该缓解表型; 其促炎机制为: Ficolin-A/2 通过结合巨噬细胞表面 TLR4, 启动 TLR4/MyD88 依赖型信号通路, 激活 MAPK 和 NF- $\kappa\text{B}$  磷酸化, 诱导巨噬细胞向 M1 型极化, 促进促炎因子转录、抑制 IL-10 表达, 且该效应依赖 TLR4/MyD88 通路完整性, 同时 M1 型巨噬细胞释放的 CXCL1/2 可结合中性粒细胞 CXCR2 受体, 增加结肠组织中性粒细胞浸润, 进一步加重 IBD [26]。

microRNA (miRNA)作为表观遗传调控分子, 在 IBD 炎症网络中发挥重要作用。研究发现, Ficolin-A 可通过抑制 miR-98 的表达, 解除其对靶基因 IL-6 的转录后抑制作用, 从而促进 IL-6 的合成与分泌。在 IBD 中, Ficolin-A 可能通过类似机制下调 miR-98 水平, 增强 IL-6 介导的炎症信号, 该假设需通过双荧

光素酶报告基因实验及 miR-98 模拟物或抑制剂干预实验进一步验证[26]。

综上, Ficolin-A/2 作为固有免疫中的关键模式识别分子, 通过 TLR4/MyD88/MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路介导巨噬细胞 M1 极化、调控中性粒细胞募集及 miR-98/IL-6 轴等多重机制, 在 IBD 炎症反应的启动与放大中发挥核心作用。但目前的研究 IBD 模型依赖性较强, 核心结论多基于 DSS 诱导的急性结肠炎小鼠模型, 难以模拟人类 IBD 的慢性病程及异质性, 且缺乏体内实验验证 miR-98/IL-6 轴的调控机制, 因此未来可聚焦的研究方向之一是构建更贴近人类 IBD 慢性病程的动物模型, 结合双荧光素酶报告基因等实验, 验证 miR-98/IL-6 轴的调控机制及 Ficolin-A/2 与肠道菌群、补体系统的交互作用。

## 5. Ficolin-2/A 在心血管系统炎症中的作用

### 5.1. Ficolin-2/A 在动脉粥样硬化中的促炎机制

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是全球范围内导致心血管疾病死亡的主要病因, 其本质是一种由免疫介导的慢性炎症性疾病, 炎症反应贯穿斑块形成、进展及破裂的全过程。补体系统作为先天免疫与炎症反应的核心调控网络, 其凝集素激活途径在 AS 的病理机制中占据重要地位。Ficolin-2 作为凝集素途径的关键模式识别分子, 近年来被证实与 AS 的炎症调控及斑块稳定性密切相关, 但现有研究对其功能的认知存在显著分歧, 提示其可能具有“促炎致斑块易损”与“抗炎稳斑块”的双重作用。一项纳入 240 例严重颈动脉狭窄患者的血清学研究发现, Ficolin-2 循环水平与 AS 炎症进展及斑块破坏相关生物标志物(OPN、MMP-8、循环单核细胞)呈显著正相关, 且与斑块内巨噬细胞、中性粒细胞浸润程度密切相关。该研究进一步指出, 高循环水平的 Ficolin-2 可通过募集斑块内免疫细胞(巨噬细胞、中性粒细胞), 加剧局部炎症反应与斑块结构破坏, 增加斑块破裂风险[48]。

基础研究证实, Ficolin-2 可通过介导凝集素途径激活补体系统, 进而上调 NLRP3 炎症小体的活性。Ficolin-2 通过钙离子非依赖性方式结合动脉粥样硬化斑块中的胆固醇晶体(Cholesterol crystals, CC), 启动补体级联反应。补体激活产物可进一步激活巨噬细胞内 NLRP3 炎症小体, 促进 caspase-1 介导的 IL-1 $\beta$ 、IL-18 成熟与分泌[49] [50], 而 IL-1 $\beta$ 、IL-18 作为关键促炎因子, 可加速巨噬细胞对 Ox-LDL 的吞噬及泡沫化转化[51]-[53], 形成“补体激活 - 炎症小体活化 - 沫细胞形成”的恶性循环, 推动斑块脂质沉积与炎症放大[54]-[56]。细胞实验验证显示, 敲低 Ficolin-2 mRNA 表达后, 巨噬细胞内 NLRP3、caspase-1、IL-1 $\beta$ 、IL-18 的 mRNA 水平显著下降, 巨噬细胞泡沫化程度明显受抑, 直接证实 Ficolin-2 对该炎症通路的调控作用[57]。

此外, 研究证实 Ficolin-2 也可独立于补体凝集素途径激活, 干预 SMC 和巨噬细胞(Macrophage, M $\phi$ )之间的串扰, 通过特定的机制增强炎症, 促进动脉粥样硬化。Ficolin-2 在 SMC-M $\phi$  共培养体系中显著增加了 MCP-1、IL-6 的基因表达以及 TLR4 蛋白表达, 并激活 NF- $\kappa$ B 和 ERK/MAPK 信号通路。同时, Ficolin-2 能增强 M $\phi$  中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 MIP-1 $\beta$  的表达, 促进这些促炎细胞因子在条件培养基中的释放, 进而增强单核细胞的迁移能力[58]。同时, 人体颈动脉斑块的组织学研究证实, Ficolin-2 可特异性沉积于富含胆固醇晶体的斑块核心区域, 该区域恰为炎症反应的高发部位[49]。这些结果进一步支持 Ficolin-2 可能通过加剧局部炎症反应, 参与动脉斑块的病理进展过程。

### 5.2. Ficolin-2/A 在动脉粥样硬化中的保护机制

与上述促炎作用结论相反, 另一项针对易损斑块患者的临床研究显示, 易损斑块患者的血浆 Ficolin-2 水平显著降低, 且斑块内 Ficolin-2 沉积量与斑块易损性评分呈负相关。斑块内 Ficolin-2 沉积越多, 斑块易损性越低[59]。Ficolin-2 的保护作用可能通过补体非依赖途径实现。作为调理素分子, Ficolin-2 可识别斑块内凋亡细胞碎片、氧化脂质等“危险信号”, 并通过与吞噬细胞表面受体结合, 促进吞噬细胞对

这些致炎物质的清除。斑块内细胞碎片的累积是加剧局部炎症反应、破坏斑块结构稳定性的重要因素，而 Ficolin-2 介导的吞噬清除作用可减少细胞碎片堆积，降低炎症因子释放，从而抑制斑块炎症进展与不稳定性。这一机制独立于补体激活途径，为 Ficolin-2 的抗炎稳斑块作用提供了合理的解释，但仍需更多体外细胞实验与体内动物实验验证。

针对 Ficolin-2/A 在 AS 中双重作用的研究，其局限性在于：一是临床研究存在分歧且覆盖面不足，现有研究对 Ficolin-2 水平与斑块易损性的关联结论不一致，且未纳入不同危险因素(如高血压、高血脂)人群，难以明确人群差异对其作用的影响；二是机制研究不完善，Ficolin-2 补体非依赖的保护机制缺乏充足的体内外实验验证，其与 Ficolin-A 在 AS 中的协同或拮抗作用尚未探讨，双重作用的切换条件也未明确。未来研究可扩大临床样本，纳入不同危险因素、不同斑块类型的 AS 患者，明确 Ficolin-2/A 表达与疾病表型的关联，并构建 AS 动物模型结合细胞实验，验证 Ficolin-2 补体非依赖的保护机制，探讨 Ficolin-2 与 Ficolin-A 的交互作用及双重作用的切换调控因素，完善其在 AS 中的作用网络。

## 6. Ficolin-2/A 与自身免疫性疾病

自身免疫性疾病是机体因针对自身抗原产生异常免疫反应，进而造成组织损伤和炎症反应的一类疾病。类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮是其中两种常见且具有代表性的自身免疫病，二者均以慢性、全身性炎症为主要特征。

### 6.1. Ficolin-2/A 与类风湿性关节炎

类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种长期存在的全身性自身免疫性和炎症性疾病，以侵蚀性、对称性多关节炎为主要临床表现。多项临床研究显示，RA 患者血清中 Ficolin-2 浓度显著高于健康对照组。Ficolin-2 水平与疾病活动性指标呈显著正相关，包括肿胀关节计数、疾病活动评分(DAS28)、类风湿因子及血清 IgM 水平，并且在早期 RA 中尤其与 DAS28 和 IgM 显著相关[60]。这些结果表明，Ficolin-2 可能参与了 RA 的免疫炎症进程或可作为评估 RA 治疗应答的潜在血清标志物。在胶原诱导性关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)小鼠模型中，外源性给予 Ficolin-A 可显著加剧关节炎反应，表现为四肢关节红肿、爪厚度增加，组织学检查可见小鼠滑膜组织呈显著增生、固有层大量炎性细胞浸润，并出现明显的软骨侵蚀及骨破坏。相反，Ficolin-A 基因敲除小鼠经 CIA 诱导后表现出关节红肿程度减轻、滑膜炎程度下降，软骨与骨破坏显著缓解[61]。这些数据直接证实 Ficolin-A 在 RA 中具有促进炎症与组织损伤的作用。

### 6.2. Ficolin-2/A 与系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)是一种以产生多种自身抗体为特征的多系统炎症性疾病。可累及皮肤、肾脏、关节、中枢神经系统等多个脏器，其中狼疮性肾炎(Lupus Nephritis, LN)是最常见且最严重的并发症，显著增加患者死亡率。与 RA 相反，SLE 患者血清 Ficolin-2 水平相比健康对照组显著降低，且活动期 SLE 患者(SLEDAI > 4)的 Ficolin-2 水平显著低于非活动期患者[62]。更为关键的是，SLE 患者血清中抗 Ficolin-2 自身抗体的检出率显著升高：活动期 SLE 患者抗 Ficolin-2 抗体阳性率显著高于健康对照组，且抗体滴度与 SLEDAI 评分呈正相关。在 LN 患者中，抗 Ficolin-2 抗体的临床价值尤为突出：活动性增殖性 LN 患者(肾活检示III/IV型狼疮肾炎)的抗体滴度显著高于非增殖性 LN 患者，且该抗体阳性患者的肾脏受累风险明显增加[63]。

肾活检组织免疫荧光检测证实，Ficolin-2 与 C3、C1q、MBL 及免疫球蛋白(IgG、IgM)共同沉积于肾小球系膜区及毛细血管祥，形成免疫复合物，提示其参与 LN 的病理损伤过程[64]。以上结果表明，抗

ficolin-2 抗体可能是区分活动性 LN 和活动性非肾性 SLE 发作的额外参数。

当前, Ficolin-2/A 在 RA 和 SLE 中的机制研究仍较浅: RA 中 Ficolin-A 加剧关节炎与组织损伤的具体分子通路尚未明确; SLE 中 Ficolin-2 沉积形成免疫复合物、参与 LN 病理损伤的分子细节, 以及抗 Ficolin-2 抗体调控疾病进展的机制, 均有待深入解析。基于上述研究空白, 未来可构建更贴近人类 RA 及 SLE 的动物模型, 结合细胞实验与肾活检样本分析, 系统解析 Ficolin-2/A 调控 RA 关节损伤、SLE 及 LN 病理进程的具体分子机制, 为其作为疾病标志物及治疗靶点提供实验支撑。

## 7. Ficolin-2/A 在肿瘤相关炎症中的作用

肿瘤的发生发展是遗传因素与微环境因素交互作用的复杂过程, 其中慢性炎症作为关键驱动因素, 通过塑造免疫抑制性微环境、激活促癌信号通路, 推动“炎癌转化”进程。据统计, 全球约 20% 的人类恶性肿瘤与慢性炎症直接相关, 如炎症性肠病相关性结直肠癌、慢性肝炎相关性肝癌、盆腔炎性疾病相关性卵巢癌等[65]。

临床研究发现 Ficolin-2 水平降低与肿瘤发生密切相关。多种肿瘤患者的血清 Ficolin-2 浓度明显低于健康者。(Ficolin-2 蛋白平均浓度在其他肿瘤病人血清中为 1.482  $\mu\text{g/mL}$ ; 在健康人血清中为 4.707  $\mu\text{g/mL}$ 。)这些结果表明 Ficolin-2 的低浓度与肿瘤疾病的发生有相关性。但未观察到 Ficolin-2 蛋白的低表达与肿瘤的发展程度及分期有明显关联[66]。

固有免疫与适应性免疫协同激活是抗肿瘤免疫核心, Ficolin-A/2 主要通过调控巨噬细胞极化、增强抗原递呈及促进 CD8<sup>+</sup>T 细胞活化构建抗肿瘤免疫微环境。巨噬细胞 M1/M2 极化平衡影响肿瘤进展, Ficolin-2 可结合巨噬细胞表面 TLR4, 诱导其向 M1 型极化; 体外实验证实, 重组 Ficolin-2 处理 BMDM M0 和 M2 后, 可上调 M1 型标志物表达、下调 M2 型标志物表达, 促进促炎细胞因子分泌, 还能诱导巨噬细胞高表达 CCL5、CCL4 以招募 M1 型巨噬细胞浸润肿瘤。此外, Ficolin-2 激活的巨噬细胞分泌的 IL-6 和 TNF- $\alpha$  可直接抑制肿瘤细胞增殖, 该效应可被相应中和抗体部分逆转, 证实二者是其抗肿瘤效应的关键介质[67]。

Ficolin-2 的抗肿瘤效应还与抗原递呈细胞(antigen presenting cells, APCs)介导的 CD8<sup>+</sup>T 细胞活化密切相关。在巨噬细胞清除的小鼠荷瘤模型中, Ficolin-2 的抗肿瘤作用几乎完全丧失, 提示其抗肿瘤功能依赖巨噬细胞参与, 推测 Ficolin-2 可通过增强巨噬细胞的抗原递呈能力, 促进抗原特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞活化并放大其肿瘤杀伤效应。为进一步明确 Ficolin-2 对 APCs 的调控作用, 后续研究聚焦于树突状细胞(dendritic cells, DCs)的功能响应: 体外实验显示, Ficolin-2 可直接促进 DCs 成熟及抗原递呈功能强化, 经其孵育后, DCs 表面共刺激分子(CD80、CD86)及抗原递呈分子(MHC II)表达水平显著上调, 胞内促炎细胞因子 IL-12 分泌量明显增加; 混合淋巴细胞反应(MLR)实验进一步证实, 与谷胱甘肽 S-转移酶对照组相比, Ficolin-2 处理后的 DCs 可更高效地诱导抗原特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞增殖[27]。上述结果共同表明, Ficolin-2 可通过双重调控巨噬细胞和 DCs 这两类关键 APC 的功能。既依赖巨噬细胞维持抗肿瘤效应的基础, 又直接促进 DCs 成熟与抗原递呈能力, 最终协同活化抗原特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞, 进而发挥抗肿瘤免疫作用。

Ficolin-A/2 可通过直接作用于肿瘤细胞, 抑制促癌信号通路活化, 进而调控肿瘤细胞的增殖、EMT 及转移能力, 其核心机制集中于 TGF- $\beta$ /Smad 通路与 Wnt 通路的抑制。上皮-间充质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肿瘤细胞获得迁移与侵袭能力的关键生物学过程[68], 其核心特征为上皮标志物(如 E-钙粘蛋白)表达降低、间充质标志物(如 N-钙粘蛋白、波形蛋白)表达升高。经典 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路的异常激活是诱发 EMT 的关键驱动因素: TGF- $\beta$ 1 与肿瘤细胞表面的 TGF- $\beta$  受体(T $\beta$ RI/T $\beta$ RII)结合后, 激活 Smad2/3 磷酸化, 形成 Smad2/3-Smad4 复合物并转运至细胞核, 调控 EMT 相关转录因子(Snail、Slug、ZEB1)的表达, 显著增强肿瘤细胞的侵袭性与转移性[69][70]。在肝癌中, Ficolin-2 通过负

向调控 TGF- $\beta$ /Smad 通路抑制 EMT 进程：体外实验显示，在肝癌细胞系 HCCLM-3 中过表达 Ficolin-2，细胞内 TGF- $\beta$ 1、p-Smad2、p-Smad3 的表达显著减弱，同时增加了上皮标记物(E-钙粘蛋白)表达，并抑制了间充质标记物(N-钙粘蛋白与波形蛋白)的表达，细胞迁移与侵袭能力显著增强；临床样本分析显示，肝癌组织中 Ficolin-2 表达水平与 TGF- $\beta$ 1 呈显著负相关，且与 E-钙粘蛋白呈正相关，与 N-钙粘蛋白呈负相关，进一步证实 Ficolin-2 可通过抑制 TGF- $\beta$ /Smad 通路阻断 EMT，发挥抗转移作用[71]。

Wnt 信号通路的稳态调控是维持细胞正常增殖、分化与组织稳态的关键，其异常激活可驱动肿瘤细胞异常增殖、上皮间质转化及侵袭转移，是多种肿瘤发生发展的核心驱动因素，同时也是肿瘤靶向治疗的重要潜在靶点[72]。实验数据进一步证实 Ficolin-A 与 Wnt 信号通路激活呈负向调控关系：与 C57BL/6 野生型(WT)小鼠相比，Fcna<sup>-/-</sup>小鼠肝细胞中 Wnt9a 表达显著上调，结肠细胞中 Wnt9a、经典 Wnt 通路核心分子  $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)及下游促增殖靶基因 CyclinD1 表达均明显上调；而 CT26 结肠癌细胞过表达 Ficolin-2 后，Wnt9a、 $\beta$ -catenin 及 CyclinD1 表达则显著提高[68]。上述跨组织(肝脏、结肠)及细胞模型(CT26 细胞)的实验证据共同表明：Wnt 信号通路的激活状态与 Ficolin-A 的表达水平呈显著负相关，Ficolin-A 可通过直接抑制 Wnt9a 介导的肿瘤信号通路活化发挥调控作用，而 Ficolin-A 基因的缺失则会解除这一抑制效应，为 Wnt9a 通路的持续激活创造条件。

Ficolin-2/A 抗肿瘤作用的研究已明确其核心调控机制，但其模型与机制研究不够深入，基础研究多依赖体外细胞实验及单一基因敲除小鼠模型，难以模拟人类肿瘤复杂的免疫微环境，且 Ficolin-2 调控巨噬细胞、DCs 功能的精细分子细节未完全阐明，Ficolin-A 抑制 Wnt9a 通路的具体作用方式及 Ficolin-2/A 在不同肿瘤中的作用差异也有待明确。未来研究可结合多组学技术，解析 Ficolin-2 调控 APC 细胞功能的精细分子机制及 Ficolin-A 抑制 Wnt9a 通路的具体方式，明确其在不同肿瘤中的作用差异，为靶向 Ficolin-2/A 的抗肿瘤治疗策略提供实验支撑。

## 8. 讨论

Ficolin-2/A 作为补体凝集素途径核心模式识别分子，在慢性炎症性疾病中呈现环境依赖性双重调控作用，既是宿主防御的关键分子，也是炎症失衡与疾病进展的重要介导因子，其功能受疾病类型、病理阶段、组织微环境及信号通路共同影响。在多系统疾病中，Ficolin-2/A 的作用呈现高度特异性：呼吸系统感染性肺炎中，Ficolin-2/A 通过识别肺炎链球菌磷壁酸磷酸胆碱发挥保护作用；而在 ALI/ARDS 中，其功能呈模型依赖性，轻中度损伤时通过补体激活减轻病理破坏，重症脓毒症肺损伤则通过 NLRP3/GSDMD-NETs 轴与“肺-肠轴”加剧炎症。消化系统疾病中，Ficolin-2 可作为 MAFLD 肝纤维化无创标志物，水平随纤维化进展降低；在 HCV 感染中发挥直接中和与补体依赖的抗病毒作用；在 IBD 中则通过 TLR4/MyD88/MAPK/NF- $\kappa$ B 通路驱动巨噬细胞 M1 极化，促进肠道炎症。心血管系统中，Ficolin-2 在动脉粥样硬化中双向调控，既可通过补体-NLRP3 轴促进斑块炎症与不稳定，也可作为调理素清除致炎物质、稳定斑块。自身免疫病中，其表达模式具有疾病特异性：RA 中升高并促炎，SLE 中降低且伴随抗 Ficolin-2 自身抗体升高，后者可作为狼疮肾炎活动性评估指标。肿瘤相关炎症中，Ficolin-2/A 通过诱导 M1 型巨噬细胞、增强抗原递呈、活化 CD8<sup>+</sup>T 细胞发挥抗肿瘤免疫，并抑制 TGF- $\beta$ /Smad 与 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路阻断肿瘤 EMT 与转移。

但当前关于 Ficolin-2/A 的研究仍存在局限：细胞膜受体与信号轴尚未完全阐明；临床转化中标志物临界值、联合诊断效能及靶向干预安全性缺乏大样本验证；与肠道菌群、代谢、表观遗传的交互调控机制仍待完善。未来研究方向应聚焦于利用特异性敲除或过表达模型解析细胞来源功能，鉴定关键受体以完善信号网络，开展多中心临床研究确立标准化应用方案以及结合多组学解析微环境交互调控，推动基础研究向临床转化。

## 基金项目

云南省中西医结合慢病重点实验室开放课题基金项目(YPKLG2024-003, YPKLG2024-017); 云南省科技厅科技计划项目(NO. 202101AZ070001-219, NO. 202301AZ070001-035, NO. 202301AZ070001-124)。

## 参考文献

- [1] Zhang, R., Xie, Q., Lu, X., Fan, R. and Tong, N. (2024) Research Advances in the Anti-Inflammatory Effects of SGLT Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **16**, Article No. 99. <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01325-9>
- [2] Parsons, N., Annamalai, B., Obert, E., Schnabolk, G., Tomlinson, S. and Rohrer, B. (2019) Inhibition of the Alternative Complement Pathway Accelerates Repair Processes in the Murine Model of Choroidal Neovascularization. *Molecular Immunology*, **108**, 8-12. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.02.001>
- [3] Ohashi, T. and Erickson, H.P. (1998) Oligomeric Structure and Tissue Distribution of Ficolins from Mouse, Pig and Human. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **360**, 223-232. <https://doi.org/10.1006/abbi.1998.0957>
- [4] Yokota, Y., Arai, T. and Kawasaki, T. (1995) Oligomeric Structures Required for Complement Activation of Serum Mannan-Binding Proteins. *Journal of Biochemistry*, **117**, 414-419. <https://doi.org/10.1093/jb/117.2.414>
- [5] Yae, Y., Inaba, S., Sato, H., Okochi, K., Tokunaga, F. and Iwanaga, S. (1991) Isolation and Characterization of a Thermolabile  $\beta$ -2 Macroglycoprotein ('Thermolabile Substance' or 'Hakata Antigen') Detected by Precipitating (Auto) Antibody in Sera of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Biochimica et Biophysica Acta—Protein Structure and Molecular Enzymology*, **1078**, 369-376. [https://doi.org/10.1016/0167-4838\(91\)90158-v](https://doi.org/10.1016/0167-4838(91)90158-v)
- [6] Garlatti, V., Martin, L., Lacroix, M., Gout, E., Arlaud, G.J., Thielens, N.M., *et al.* (2010) Structural Insights into the Recognition Properties of Human Ficolins. *Journal of Innate Immunity*, **2**, 17-23. <https://doi.org/10.1159/000233475>
- [7] Kilpatrick, D.C. and Chalmers, J.D. (2012) Human L-Ficolin (Ficolin-2) and Its Clinical Significance. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, **2012**, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2012/138797>
- [8] Endo, Y., Sato, Y., Matsushita, M. and Fujita, T. (1996) Cloning and Characterization of the Human Lectin P35 Gene and Its Related Gene. *Genomics*, **36**, 515-521. <https://doi.org/10.1006/geno.1996.0497>
- [9] Liu, Y., Endo, Y., Homma, S., Kanno, K., Yaginuma, H. and Fujita, T. (2005) Ficolin A and Ficolin B Are Expressed in Distinct Ontogenic Patterns and Cell Types in the Mouse. *Molecular Immunology*, **42**, 1265-1273. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2004.11.019>
- [10] Garred, P., Honoré, C., Ma, Y.J., Rørvig, S., Cowland, J., Borregaard, N., *et al.* (2010) The Genetics of Ficolins. *Journal of Innate Immunity*, **2**, 3-16. <https://doi.org/10.1159/000242419>
- [11] Ohashi, T. and Erickson, H.P. (1997) Two Oligomeric Forms of Plasma Ficolin Have Differential Lectin Activity. *Journal of Biological Chemistry*, **272**, 14220-14226. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.22.14220>
- [12] Girija, U.V., Mitchell, D.A., Roscher, S. and Wallis, R. (2011) Carbohydrate Recognition and Complement Activation by Rat Ficolin-B. *European Journal of Immunology*, **41**, 214-223. <https://doi.org/10.1002/eji.201040612>
- [13] Kakinuma, Y., Endo, Y., Takahashi, M., Nakata, M., Matsushita, M., Takenoshita, S., *et al.* (2003) Molecular Cloning and Characterization of Novel Ficolins from *Xenopus laevis*. *Immunogenetics*, **55**, 29-37. <https://doi.org/10.1007/s00251-003-0552-2>
- [14] Matsushita, M. and Fujita, T. (1992) Activation of the Classical Complement Pathway by Mannose-Binding Protein in Association with a Novel C1s-Like Serine Protease. *The Journal of Experimental Medicine*, **176**, 1497-1502. <https://doi.org/10.1084/jem.176.6.1497>
- [15] Takahashi, M., Iwaki, D., Kanno, K., Ishida, Y., Xiong, J., Matsushita, M., *et al.* (2008) Mannose-Binding Lectin (MBL)-Associated Serine Protease (MASP)-1 Contributes to Activation of the Lectin Complement Pathway. *The Journal of Immunology*, **180**, 6132-6138. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.9.6132>
- [16] Takahashi, M., Ishida, Y., Iwaki, D., Kanno, K., Suzuki, T., Endo, Y., *et al.* (2010) Essential Role of Mannose-Binding Lectin-Associated Serine Protease-1 in Activation of the Complement Factor D. *Journal of Experimental Medicine*, **207**, 29-37. <https://doi.org/10.1084/jem.20090633>
- [17] Matsushita, M., Endo, Y. and Fujita, T. (2013) Structural and Functional Overview of the Lectin Complement Pathway: Its Molecular Basis and Physiological Implication. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, **61**, 273-283. <https://doi.org/10.1007/s00005-013-0229-y>
- [18] Nauta, A.J., Bottazzi, B., Mantovani, A., Salvatori, G., Kishore, U., Schwaeble, W.J., *et al.* (2003) Biochemical and Functional Characterization of the Interaction between Pentraxin 3 and C1q. *European Journal of Immunology*, **33**, 465-473. <https://doi.org/10.1002/immu.200310022>

- [19] Wu, Q., Cao, F., Tao, J., Li, X., Zheng, S.G. and Pan, H. (2020) Pentraxin 3: A Promising Therapeutic Target for Auto-immune Diseases. *Autoimmunity Reviews*, **19**, Article 102584. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102584>
- [20] Gout, E., Moriscot, C., Doni, A., Dumestre-Pérard, C., Lacroix, M., Pérard, J., *et al.* (2011) M-Ficolin Interacts with the Long Pentraxin PTX3: A Novel Case of Cross-Talk between Soluble Pattern-Recognition Molecules. *The Journal of Immunology*, **186**, 5815-5822. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100180>
- [21] Le, Y., Lee, S.H., Kon, O.L. and Lu, J. (1998) Human I-Ficolin: Plasma Levels, Sugar Specificity, and Assignment of Its Lectin Activity to the Fibrinogen-Like (FBG) Domain. *FEBS Letters*, **425**, 367-370. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(98\)00267-1](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(98)00267-1)
- [22] Liu, Y., Endo, Y., Iwaki, D., Nakata, M., Matsushita, M., Wada, I., *et al.* (2005) Human M-Ficolin Is a Secretory Protein That Activates the Lectin Complement Pathway. *The Journal of Immunology*, **175**, 3150-3156. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.5.3150>
- [23] Kwon, S., Kim, M., Kim, D., Lee, K., Choi, S., Park, J., *et al.* (2007) Identification of a Functionally Relevant Signal Peptide of Mouse Ficolin A. *BMB Reports*, **40**, 532-538. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2007.40.4.532>
- [24] Kuraya, M., Ming, Z., Liu, X., Matsushita, M. and Fujita, T. (2005) Specific Binding of L-Ficolin and H-Ficolin to Apoptotic Cells Leads to Complement Activation. *Immunobiology*, **209**, 689-697. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2004.11.001>
- [25] Brinkmann, C.R., Jensen, L., Dagnæs-Hansen, F., Holm, I.E., Endo, Y., Fujita, T., *et al.* (2013) Mitochondria and the Lectin Pathway of Complement. *Journal of Biological Chemistry*, **288**, 8016-8027. <https://doi.org/10.1074/jbc.m112.430249>
- [26] 杨一菲. Ficolin-A/2 在炎症性肠病中的作用及相关机制研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 武汉大学, 2017.
- [27] 丁荃荃. Ficolin-2/A 在体内发挥抗肿瘤效应及其激活免疫细胞机制的研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 武汉大学, 2017.
- [28] O'Brien, K.L., Wolfson, L.J., Watt, J.P., Henkle, E., Deloria-Knoll, M., McCall, N., *et al.* (2009) Burden of Disease Caused by *Streptococcus pneumoniae* in Children Younger than 5 Years: Global Estimates. *The Lancet*, **374**, 893-902. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)61204-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61204-6)
- [29] Gisch, N., Kohler, T., Ulmer, A.J., Müthing, J., Pribyl, T., Fischer, K., *et al.* (2013) Structural Reevaluation of *Streptococcus pneumoniae* Lipoteichoic Acid and New Insights into Its Immunostimulatory Potency. *Journal of Biological Chemistry*, **288**, 15654-15667. <https://doi.org/10.1074/jbc.m112.446963>
- [30] Gehre, F., Spisek, R., Kharat, A.S., Matthews, P., Kukreja, A., Anthony, R.M., *et al.* (2009) Role of Teichoic Acid Choline Moieties in the Virulence of *Streptococcus pneumoniae*. *Infection and Immunity*, **77**, 2824-2831. <https://doi.org/10.1128/iai.00986-08>
- [31] Kharat, A.S. and Tomasz, A. (2006) Drastic Reduction in the Virulence of *Streptococcus pneumoniae* Expressing Type 2 Capsular Polysaccharide but Lacking Choline Residues in the Cell Wall. *Molecular Microbiology*, **60**, 93-107. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2006.05082.x>
- [32] Endo, Y., Takahashi, M., Iwaki, D., Ishida, Y., Nakazawa, N., Kodama, T., *et al.* (2012) Mice Deficient in Ficolin, a Lectin Complement Pathway Recognition Molecule, Are Susceptible to *Streptococcus pneumoniae* Infection. *The Journal of Immunology*, **189**, 5860-5866. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200836>
- [33] Vassal-Stermann, E., Lacroix, M., Gout, E., Laffly, E., Pedersen, C.M., Martin, L., *et al.* (2014) Human L-Ficolin Recognizes Phosphocholine Moieties of Pneumococcal Teichoic Acid. *The Journal of Immunology*, **193**, 5699-5708. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400127>
- [34] Wu, X., Yao, D., Bao, L., Liu, D., Xu, X., An, Y., *et al.* (2020) Ficolin a Derived from Local Macrophages and Neutrophils Protects against Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury by Activating Complement. *Immunology & Cell Biology*, **98**, 595-606. <https://doi.org/10.1111/imcb.12344>
- [35] Wu, X., Xuan, W., Yang, X., Liu, W., Zhang, H., Jiang, G., *et al.* (2023) Ficolin a Knockout Alleviates Sepsis-Induced Severe Lung Injury in Mice by Restoring Gut Akkermansia to Inhibit S100A4/STAT3 Pathway. *International Immunopharmacology*, **121**, Article 110548. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110548>
- [36] Huang, L., Tan, X., Xuan, W., Luo, Q., Xie, L., Xi, Y., *et al.* (2024) Ficolin-A/2 Aggravates Severe Lung Injury through Neutrophil Extracellular Traps Mediated by Gasdermin D-Induced Pyroptosis. *The American Journal of Pathology*, **194**, 989-1006. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2024.02.011>
- [37] Giraudi, P.J., Salvoza, N., Bonazza, D., Saitta, C., Lombardo, D., Casagrande, B., *et al.* (2022) Ficolin-2 Plasma Level Assesses Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 2813. <https://doi.org/10.3390/ijms23052813>
- [38] Herrscher, C., Roingard, P. and Blanchard, E. (2020) Hepatitis B Virus Entry into Cells. *Cells*, **9**, Article 1486. <https://doi.org/10.3390/cells9061486>

- [39] Catanese, M.T., Ansuini, H., Graziani, R., Huby, T., Moreau, M., Ball, J.K., *et al.* (2010) Role of Scavenger Receptor Class B Type I in Hepatitis C Virus Entry: Kinetics and Molecular Determinants. *Journal of Virology*, **84**, 34-43. <https://doi.org/10.1128/jvi.02199-08>
- [40] Evans, M.J., von Hahn, T., Tscherne, D.M., Syder, A.J., Panis, M., Wölk, B., *et al.* (2007) Claudin-1 Is a Hepatitis C Virus Co-Receptor Required for a Late Step in Entry. *Nature*, **446**, 801-805. <https://doi.org/10.1038/nature05654>
- [41] Ploss, A., Evans, M.J., Gaysinskaya, V.A., Panis, M., You, H., de Jong, Y.P., *et al.* (2009) Human Occludin Is a Hepatitis C Virus Entry Factor Required for Infection of Mouse Cells. *Nature*, **457**, 882-886. <https://doi.org/10.1038/nature07684>
- [42] Benedicto, I., Molina-Jiménez, F., Bartosch, B., Cosset, F., Lavillette, D., Prieto, J., *et al.* (2009) The Tight Junction-Associated Protein Occludin Is Required for a Postbinding Step in Hepatitis C Virus Entry and Infection. *Journal of Virology*, **83**, 8012-8020. <https://doi.org/10.1128/jvi.00038-09>
- [43] Liu, J., Ali, M.A.M., Shi, Y., Zhao, Y., Luo, F., Yu, J., *et al.* (2009) Specifically Binding of L-Ficolin to N-Glycans of HCV Envelope Glycoproteins E1 and E2 Leads to Complement Activation. *Cellular & Molecular Immunology*, **6**, 235-244. <https://doi.org/10.1038/cmi.2009.32>
- [44] Hamed, M.R., Brown, R.J.P., Zothner, C., Urbanowicz, R.A., Mason, C.P., Krarup, A., *et al.* (2014) Recombinant Human L-Ficolin Directly Neutralizes Hepatitis C Virus Entry. *Journal of Innate Immunity*, **6**, 676-684. <https://doi.org/10.1159/000362209>
- [45] Zhao, Y., Ren, Y., Zhang, X., Zhao, P., Tao, W., Zhong, J., *et al.* (2014) Ficolin-2 Inhibits Hepatitis C Virus Infection, Whereas Apolipoprotein E3 Mediates Viral Immune Escape. *The Journal of Immunology*, **193**, 783-796. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302563>
- [46] Hu, Y.L., Luo, F.L., Fu, J.L., Chen, T.L., *et al.* (2013) Early Increased Ficolin-2 Concentrations Are Associated with Severity of Liver Inflammation and Efficacy of Anti-Viral Therapy in Chronic Hepatitis C Patients. *Scandinavian Journal of Immunology*, **77**, 144-150. <https://doi.org/10.1111/sji.12014>
- [47] Schaffer, T., Schoepfer, A.M. and Seibold, F. (2014) Serum Ficolin-2 Correlates Worse than Fecal Calprotectin and CRP with Endoscopic Crohn's Disease Activity. *Journal of Crohn's and Colitis*, **8**, 1125-1132. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.02.014>
- [48] Carbone, F., Valente, A., Perego, C., Bertolotto, M., Pane, B., Spinella, G., *et al.* (2021) Ficolin-2 Serum Levels Predict the Occurrence of Acute Coronary Syndrome in Patients with Severe Carotid Artery Stenosis. *Pharmacological Research*, **166**, Article 105462. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105462>
- [49] Formanowicz, D., Gutowska, K. and Formanowicz, P. (2018) Theoretical Studies on the Engagement of Interleukin 18 in the Immuno-Inflammatory Processes Underlying Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 3476. <https://doi.org/10.3390/ijms19113476>
- [50] Sprong, T., Jack, D.L., Klein, N.J., Turner, M.W., van der Ley, P., Steeghs, L., *et al.* (2004) Mannose Binding Lectin Enhances IL-1 $\beta$  and IL-10 Induction by Non-Lipopolysaccharide (LPS) Components of *Neisseria Meningitidis*. *Cytokine*, **28**, 59-66. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2004.06.007>
- [51] Bi, X., Vitali, C. and Cuchel, M. (2015) ABCA1 and Inflammation: From Animal Models to Humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **35**, 1551-1553. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.115.305547>
- [52] Tumurkhuu, G., Dagvadorj, J., Porritt, R.A., Crother, T.R., Shimada, K., Tarling, E.J., *et al.* (2018) Chlamydia Pneumoniae Hijacks a Host Autoregulatory IL-1 $\beta$  Loop to Drive Foam Cell Formation and Accelerate Atherosclerosis. *Cell Metabolism*, **28**, 432-448.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.05.027>
- [53] Yu, X., Jiang, H., Chen, W., Yin, K., Zhao, G., Mo, Z., *et al.* (2012) Interleukin-18 and Interleukin-12 Together Down-regulate ATP-Binding Cassette Transporter A1 Expression through the Interleukin-18R/Nuclear Factor- $\kappa$ B Signaling Pathway in THP-1 Macrophage-Derived Foam Cells. *Circulation Journal*, **76**, 1780-1791. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-11-1338>
- [54] Khan, R., Rheaume, E. and Tardif, J. (2018) Examining the Role of and Treatment Directed at IL-1 $\beta$  in Atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*, **20**, Article No. 53. <https://doi.org/10.1007/s11883-018-0754-6>
- [55] Grebe, A., Hoss, F. and Latz, E. (2018) NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis. *Circulation Research*, **122**, 1722-1740. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.311362>
- [56] Elhage, R., Jawien, J., Rudling, M., Ljunggren, H.G., *et al.* (2003) Reduced Atherosclerosis in Interleukin-18 Deficient Apolipoprotein E-Knockout Mice. *Cardiovascular Research*, **59**, 234-240. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(03\)00343-2](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(03)00343-2)
- [57] 刘艾婷. 纤维蛋白胶凝素-2 通过上调巨噬细胞 NLRP3 炎症小体活性促进巨噬细胞泡沫化[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2020.
- [58] Macarie, R.D., Tucureanu, M.M., Ciortan, L., Gan, A., Butoi, E. and Mânduțeanu, I. (2023) Ficolin-2 Amplifies Inflammation in Macrophage-Smooth Muscle Cell Cross-Talk and Increases Monocyte Transmigration by Mechanisms

- Involving IL-1 $\beta$  and IL-6. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 19431. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46770-0>
- [59] Fumagalli, S., Perego, C., Zangari, R., De Blasio, D., Oggioni, M., De Nigris, F., *et al.* (2017) Lectin Pathway of Complement Activation Is Associated with Vulnerability of Atherosclerotic Plaques. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 288. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00288>
- [60] Cheng, Y., Chen, Y., Sun, X., Li, Y., Huang, C., Deng, H., *et al.* (2014) Identification of Potential Serum Biomarkers for Rheumatoid Arthritis by High-Resolution Quantitative Proteomic Analysis. *Inflammation*, **37**, 1459-1467. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-9871-8>
- [61] Zhu, L., Li, Z., Dong, X., Wu, H., Cheng, Y., Xia, S., *et al.* (2024) Ficolin-A Induces Macrophage Polarization to a Novel Pro-Inflammatory Phenotype Distinct from Classical M1. *Cell Communication and Signaling*, **22**, Article No. 271. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01571-4>
- [62] Watanabe, H., Saito, R., Asano, T., Sato, S., Iwadate, H., Kobayashi, H., *et al.* (2012) Serum L-Ficolin Levels in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Modern Rheumatology*, **22**, 899-902. <https://doi.org/10.3109/s10165-012-0616-y>
- [63] Colliard, S., Jourde-Chiche, N., Clavarino, G., Sarrot-Reynauld, F., Gout, E., Deroux, A., *et al.* (2018) Autoantibodies Targeting Ficolin-2 in Systemic Lupus Erythematosus Patients with Active Nephritis. *Arthritis Care & Research*, **70**, 1263-1268. <https://doi.org/10.1002/acr.23449>
- [64] Nisihara, R.M., Magrini, F., Mocelin, V. and Messias-Reason, I.J. (2013) Deposition of the Lectin Pathway of Complement in Renal Biopsies of Lupus Nephritis Patients. *Human Immunology*, **74**, 907-910. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2013.04.030>
- [65] Xie, Y., Liu, F., Wu, Y., Zhu, Y., Jiang, Y., Wu, Q., *et al.* (2025) Inflammation in Cancer: Therapeutic Opportunities from New Insights. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02243-8>
- [66] Ding, Q., Shen, Y., Li, D., Yang, J., Yu, J., Yin, Z., *et al.* (2017) Ficolin-2 Triggers Antitumor Effect by Activating Macrophages and CD8+ T Cells. *Clinical Immunology*, **183**, 145-157. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.08.012>
- [67] Sica, A. and Mantovani, A. (2012) Macrophage Plasticity and Polarization: *In Vivo* Veritas. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 787-795. <https://doi.org/10.1172/jci59643>
- [68] Larocca, C., Cohen, J.R., Fernando, R.I., Huang, B., Hamilton, D.H. and Palena, C. (2013) An Autocrine Loop between TGF- $\beta$ 1 and the Transcription Factor Brachyury Controls the Transition of Human Carcinoma Cells into a Mesenchymal Phenotype. *Molecular Cancer Therapeutics*, **12**, 1805-1815. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-12-1007>
- [69] Heldin, C., Vanlandewijck, M. and Moustakas, A. (2012) Regulation of EMT by TGF $\beta$  in Cancer. *FEBS Letters*, **586**, 1959-1970. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.02.037>
- [70] Padua, D. and Massagué, J. (2009) Roles of TGF $\beta$  in Metastasis. *Cell Research*, **19**, 89-102. <https://doi.org/10.1038/cr.2008.316>
- [71] Yang, G., Liang, Y., Zheng, T., Song, R., Wang, J., Shi, H., *et al.* (2016) FCN2 Inhibits Epithelial-Mesenchymal Transition-Induced Metastasis of Hepatocellular Carcinoma via TGF- $\beta$ /Smad Signaling. *Cancer Letters*, **378**, 80-86. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.05.007>
- [72] Liang, J., Pan, Y., Yang, J., Zeng, D. and Li, J. (2025) WNT Signaling in Cancer: Molecular Mechanisms and Potential Therapies. *Molecular Biomedicine*, **6**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1186/s43556-025-00327-x>