

维生素 D 与早期先兆流产孕妇免疫微环境的关系及对妊娠结局的预测价值

于娟娟¹, 苑春红¹, 于洋洋²

(1. 河北省廊坊市人民医院产科, 河北 廊坊 065000; 2. 河北省廊坊市香河县人民医院, 河北 廊坊 065000)

[摘要]目的 探讨维生素 D(VD)与早期先兆流产(TA)孕妇免疫微环境的相关性及对妊娠结局的预测价值。方法 选择 2021 年 1 月至 2022 年 9 月于在河北省廊坊市人民医院治疗的早期 TA 孕妇 110 例为研究对象,纳入训练集;按随机数字表法,将其分为研究组(口服黄体酮+VD,55 例)与对照组(口服黄体酮,55 例),根据早期 TA 孕妇的妊娠情况,将其分为妊娠失败组(38 例)与继续妊娠组(72 例)。另选择 2020 年 1 月至 2021 年 1 月在该院治疗的早期 TA 孕妇 36 例纳入验证集。收集孕妇的临床资料、免疫微环境及 VD 水平。采用 Pearson 进行相关性分析;采用多因素 Logistic 回归分析影响妊娠失败的危险因素,并构建列线图预测模型进行评价;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 VD 水平对妊娠结局的预测价值。结果 研究组孕妇的白细胞介素(IL)-4、IL-10、转化生长因子 β (TGF- β)及 VD 水平均明显高于对照组(t 值分别为 2.186、6.809、2.648、5.780, $P < 0.05$),研究组孕妇的 IL-17、IL-23 及干扰素 γ (IFN- γ)水平均明显低于对照组(t 值分别为 3.521、3.777、4.330, $P < 0.05$)。相关性分析显示,VD 与 IL-4、IL-10 及 TGF- β 均呈正相关(r 值分别为 0.569、0.709、0.602, $P < 0.05$),与 IL-17、IL-23 及 IFN- γ 均呈负相关(r 值分别为 -0.537、-0.584、-0.634, $P < 0.05$)。妊娠失败组孕妇流产次数 ≥ 2 次、生殖道支/衣原体感染及黄体功能不全的比例,以及 IL-17、IL-23 和 IFN- γ 水平均明显高于继续妊娠组(χ^2 值分别为 5.609、8.399、16.082, t 值分别为 4.668、4.793、3.919),而妊娠失败组孕妇 IL-4、IL-10、TGF- β 及 VD 水平均明显低于继续妊娠组(t 值分别为 8.019、12.362、9.131、4.755),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,流产次数 ≥ 2 次($OR = 1.720, 95\%CI: 1.488 \sim 2.376$)、生殖道支/衣原体感染($OR = 1.301, 95\%CI: 1.164 \sim 1.597$)、IL-17 ≥ 35 pg/mL($OR = 2.088, 95\%CI: 1.649 \sim 2.577$)及 VD < 25 ng/mL($OR = 2.634, 95\%CI: 1.548 \sim 3.870$)均是早期 TA 孕妇妊娠失败的独立危险因素($P < 0.05$)。经 ROC 曲线分析显示,VD 水平预测孕妇妊娠失败的曲线下面积(AUC)为 0.815($95\%CI: 0.779 \sim 2.069$),最佳截断值为 25ng/mL,灵敏度为 96.04%,特异度为 60.31%。预测妊娠失败的列线图模型的评估结果显示,其具有较高的精准度,且有效性较好、安全可靠、实用性强。结论 VD 与 IL-4、IL-10 及 TGF- β 均呈正相关,与 IL-17、IL-23 及 IFN- γ 均呈负相关。流产 ≥ 2 次、生殖道支/衣原体感染、IL-17 ≥ 35 pg/mL 及 VD < 25 ng/mL 均是早期 TA 孕妇妊娠失败的独立危险因素。VD 水平对孕妇妊娠失败具有一定的预测价值。

[关键词]维生素 D;先兆流产;免疫微环境;妊娠结局

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.08.008

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)08-0051-10

The relationship between vitamin D and immune microenvironment of pregnant women with early threatened abortion and its predictive value for pregnancy outcome

YU Juanjuan¹, YUAN Chunhong¹, YU Yangyang²

(1. Department of Obstetrics, Langfang People's Hospital, Hebei Langfang 065000, China;

2. Xianghe County People's Hospital, Hebei Langfang 065000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between vitamin D (VD) and the immune microenvironment of early threatened abortion (TA) in pregnant women, and to assess its predictive value on pregnancy outcomes. **Methods** A total of 110 early TA pregnant women treated at Langfang People's Hospital, Hebei Province, from January 2021 to September 2022 were selected as the research subjects and included in the training set. They were divided into a study group (oral progesterone + VD, 55 cases) and a control group (oral progesterone only, 55 cases) using a random number table method. Based on the pregnancy outcome of early TA pregnant women, they were categorized into pregnancy failure group (38 cases) and continued pregnancy group (72 cases). Additionally, 36 early TA pregnant women treated at the same hospital from January 2020 to January 2021 were selected as the validation set. Clinical data, immune microenvironment, and VD levels of pregnant women were collected. Pearson correlation

[收稿日期]2023-04-21

[基金项目]廊坊市科技支撑计划项目(2022013036)

[作者简介]于娟娟(1981—),女,副主任医师,主要从事产科及产科合并症并发病的诊疗工作。

analysis was used to assess correlations. Multivariable logistic regression analysis was employed to identify the risk factors affecting pregnancy failure, and a nomogram prediction model was constructed for evaluation. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate the predictive value of VD levels on pregnancy outcomes. **Results** In the research group, levels of interleukin (IL)-4, IL-10, transforming growth factor β (TGF- β), and VD in pregnant women were significantly higher compared to the control group ($t=2.186, 6.809, 2.648$ and 5.780 respectively, $P<0.05$). Conversely, levels of IL-17, IL-23, and interferon γ (IFN- γ) were significantly lower in the research group compared to the control ($t=3.521, 3.777$ and 4.330 respectively, $P<0.05$). Correlation analysis showed positive associations of VD with IL-4, IL-10, and TGF- β ($r=0.569, 0.709$ and 0.602 respectively, $P<0.05$), and negative associations with IL-17, IL-23, and IFN- γ ($r=-0.537, -0.584$ and -0.634 respectively, $P<0.05$). In the group of pregnant women with pregnancy failure, a history of ≥ 2 abortions, genital tract mycoplasma/chlamydia infection, and luteal insufficiency, as well as the levels of IL-17, IL-23, and IFN- γ , were significantly higher compared to the group with continuing pregnancies ($\chi^2=5.609, 8.399$ and 16.082 respectively; $t=4.668, 4.793$ and 3.919 respectively). Conversely, in the pregnancy failure group, the levels of IL-4, IL-10, TGF- β , and VD were significantly lower compared to the continuing pregnancy group ($t=8.019, 12.362, 9.131$ and 4.755 respectively), with statistically significant differences ($P<0.05$). Multivariable logistic regression analysis showed that a history of ≥ 2 abortions ($OR=1.720, 95\%CI: 1.488-2.376$), genital tract mycoplasma/chlamydia infection ($OR=1.301, 95\%CI: 1.164-1.597$), IL-17 levels ≥ 35 pg/mL ($OR=2.088, 95\%CI: 1.649-2.577$), and VD levels <25 ng/mL ($OR=2.634, 95\%CI: 1.548-3.870$) were independent risk factors for early pregnancy failure in women with TA ($P<0.05$). ROC curve analysis indicated that VD level predicting pregnancy failure had an area under the curve (AUC) of 0.815 ($95\%CI: 0.779-2.069$), with an optimal cutoff value of 25 ng/mL, sensitivity of 96.04% , and specificity of 60.31% . The predictive model evaluation of pregnancy failure demonstrated high accuracy, effectiveness, safety, and practicality. **Conclusion** VD is positively correlated with IL-4, IL-10, and TGF- β , and negatively correlated with IL-17, IL-23, and IFN- γ . History of ≥ 2 abortions, genital tract mycoplasma/chlamydia infection, IL-17 levels ≥ 35 pg/mL, and VD <25 ng/mL are independent risk factors for early pregnancy failure in women with TA. VD levels have a certain predictive value for pregnancy failure.

[Key words] vitamin D; threatened abortion; immune microenvironment; pregnancy outcomes

先兆流产(threatened abortion, TA)是指在妊娠28周前孕妇阴道少量出血并伴阵发性下腹痛或腰背痛的症状,但宫口未开且胎膜完好,没有妊娠物排出,子宫大小与孕周相符^[1-2]。早期TA则是指妊娠12周前出现的TA症状。早期TA是一种临床常见的不良妊娠事件,在全部妊娠事件中占 $10\% \sim 15\%$ ^[3]。大多数研究认为黄体功能、胚胎发育异常、母体内环境及抗磷脂抗体阳性等均是造成TA的因素^[4-5]。若孕早期出现TA相应症状而未能及时进行治疗,有 $20\% \sim 25\%$ 的患者最终进展为自然流产,其严重影响着孕妇的身心健康^[6]。

妊娠期妇女是维生素D(vitamin D, VD)缺乏的高发人群。VD对免疫、血液及神经系统均有影响,VD水平过低可能导致机体免疫失衡^[7]。若免疫平衡被打破,导致炎性反应状态提前,引起TA发生。目前,国内外相关研究已经证实VD与多种自身免疫性疾病密切相关^[8-9],但尚缺乏其与TA孕妇免疫微环境的相关性报道。因此,本研究以早期TA的孕妇为研究对象,并给予VD辅助黄体酮进行治疗,

观察妊娠结局,从而为早期TA孕妇获得最佳治疗方案提供依据,现将结果报道如下。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选择2021年1月至2022年9月在河北省廊坊市人民医院就诊并确诊为早期TA孕妇110例为研究对象,将其纳入训练集;孕妇年龄为 $25 \sim 40$ 岁,平均(29.89 ± 6.73)岁;孕周为 $6 \sim 12$ 周,平均(10.15 ± 2.04)周;孕前体质质量指数(body mass index, BMI)为 $22.50 \sim 23.80$ kg/m²,平均(23.37 ± 6.28) kg/m²;孕次 ≥ 2 次者54例(49.09%),流产次数 ≥ 2 次者26例(23.64%),早产次数 ≥ 1 次者7例(6.36%)。按随机数字表法,将其分为研究组(55例)与对照组(55例);根据早期TA孕妇的妊娠情况,将其分为妊娠失败组(38例)与继续妊娠组(72例)。

按照相同标准,另选2020年1月至2021年1月在本医院治疗的早期TA孕妇36例纳入验证集,以验证预测模型的有效性;孕妇年龄为 $24 \sim 39$ 岁,平均(28.88 ± 6.34)岁;孕周为 $6 \sim 12$ 周,平均($10.10 \pm$

2.13)周;孕前 BMI 为 $22.80 \sim 23.90 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(23.45 \pm 6.71) \text{ kg/m}^2$;孕次 ≥ 2 次者 19 例(52.78%), 流产次数 ≥ 2 次者 7 例(19.44%), 早产次数 ≥ 1 次者 2 例(5.56%)。训练集与验证集孕妇的年龄($t = 0.793, P = 0.429$)、孕周($t = 0.126, P = 0.900$)、孕前 BMI($t = 0.065, P = 0.948$), 以及孕次 ≥ 2 次($\chi^2 = 0.147, P = 0.701$)、流产次数 ≥ 2 次($\chi^2 = 0.272, P = 0.602$)和早产次数 ≥ 1 次($\chi^2 = 0.031, P = 0.861$)的比例比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①年龄 > 18 岁; ②既往无不良妊娠史、无多囊卵巢综合征等内分泌疾病; ③2 周内未服用过叶酸以外的其他药物; ④超声见宫内孕囊, 有胚芽及心管搏动; ⑤符合《妇产科学》^[10] 中早期 TA 的诊断标准; ⑥孕妇及家属均签署知情同意书。排除标准: ①受到外力撞击导致流产; ②既往存在免疫功能障碍; ③有全身性疾病, 如高血压、心血管疾病、肝肾疾病等; ④有精神疾病; ⑤有遗传性疾病家族史; ⑥治疗依从性差; ⑦临床资料不全; ⑧有重大不良反应, 难以继续参与研究。

本研究经廊坊市人民医院医学伦理委员会审批通过(编号: 20211016)。

1.3 研究方法

1.3.1 收集一般资料

通过查阅医院电子病历系统及病案室信息收集资料, 包括孕妇的年龄、初潮年龄、月经量(一次月经的总失血量, 正常: $20 \sim 60 \text{ mL}$, 多: $> 80 \text{ mL}$, 少: $< 20 \text{ mL}$; 按照相同规格卫生巾浸透 80% 的吸血量为 10 mL 计算, 出血浸透面积 $< 80\%$ 则按照实际面积比例换算^[11])、月经周期(正常: 周期为 $21 \sim 35$ 天; 先期: 连续 3 个周期提前 7 天以上; 后期: 连续 3 个周期延后 7 天以上; 先后不定期: 连续 3 个周期以上提前或延迟, 无固定规律)、孕次、流产次数、早产次数、孕周、吸烟、饮酒、阴道出血量, 以及有无阴道炎、是否生殖道支/衣原体感染、有无子宫畸形、有无子宫肌瘤、是否黄体功能不全、有无宫内大血肿、是否甲状腺功能减退、免疫微环境指标[包括转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)、白细胞介素 (interleukin, IL)-4、IL-10、IL-17、IL-23、干扰素 γ

(interferon- γ , IFN- γ)]。

1.3.2 治疗方法

所有患者均遵医嘱, 严禁性生活, 卧床休息, 保障营养摄入。给予对照组黄体酮胶囊治疗 (H20041902, 规格: 50 mg), 每次 100 mg , 每日 2 次, 口服; 在此基础上, 给予研究组加用 VD 治疗 (H35021450, 规格: 400 IU), 每次 400 IU , 每日 1 次, 口服。研究组和对照组均治疗 2 周。

1.3.3 诊断标准

参考《妇产科学》^[10] 中早期 TA 的诊断标准: ①停经 12 周以内, 阴道少量出血, 伴阵发性下腹痛或腰背痛, 未排出妊娠物; ②实验室检查示人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotrophin, hCG) 水平提升或尿妊娠试验结果呈阳性; ③宫口未开, 胎膜完好, 子宫大小与停经时长相符; ④B 超显示宫内妊娠, 子宫大小正常; ⑤持续高温 ($> 38.5^\circ\text{C}$), 维持黄体水平。满足上述所有诊断标准才可确诊。

安胎成功标准: ①阴道出血、下腹或腰背痛症状消失; ②hCG 水平正常增长, 孕酮 (progesterone, P) 及雌二醇 (estradiol, E_2) 水平正常; ③B 超显示胎心搏动正常; ④随访结果显示正常妊娠 ≥ 12 周。上述标准均满足判断为妊娠成功。安胎失败标准: ①阴道出血、下腹或腰背痛症状未见好转或加重; ②发展为难免流产、不全流产或完全流产; ③B 超显示胚胎发育不良; ④hCG 水平下降或长时间未见升高。上述标准中满足任一项即可判断为妊娠失败。

1.3.4 检测的指标

抽取孕妇空腹外周静脉血 5 mL , 离心处理 20 min , 转速为 $3\ 500 \text{ r/min}$, 取上清液 -80°C 保存待检。采用全自动生化分析仪和 ELISA 试剂盒检测上清液 TGF- β 、IL-4、IL-10、IL-17、IL-23、IFN- γ 及血清 VD 水平。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行分析, 正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料用频数 (百分率) [$n(\%)$] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析影响妊娠失败的危险因素。依据各危险因素的 β 值进行赋分, 构建列线图预测模型。采用 R 3.5.3 软件包和 rms 程序包计算一致

性指数(C-index),并绘制校正曲线和受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线评估模型的预测效能。采用临床决策曲线分析法(decision curve analysis,DCA)评估模型的精准度。采用Pearson 进行相关性分析。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组孕妇一般资料的对比

研究组与对照组孕妇年龄、初潮年龄、月经量、月经周期、孕次、流产次数及早产次数的比例比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 研究组与对照组孕妇一般资料的比较 [n(%)]

指标	研究组(n=55)	对照组(n=55)	χ^2	P
年龄(岁)			1.587	0.208
<35	42(76.36)	36(65.45)		
≥35	13(23.64)	19(34.55)		
初潮年龄(岁)			0.719	0.698
9~10	4(7.27)	3(5.45)		
11~15	44(80.00)	42(76.36)		
16~17	7(12.73)	10(18.18)		
月经量			0.823	0.663
少	10(18.18)	11(20.00)		
正常	43(78.18)	40(72.73)		
多	2(3.64)	4(7.27)		
月经周期			0.426	0.935
先期	1(1.82)	1(1.82)		
正常	37(67.27)	40(72.73)		
后期	13(23.64)	11(20.00)		
先后不定期	4(7.27)	3(5.45)		
孕次(次)			0.582	0.446
<2	30(54.55)	26(47.27)		
≥2	25(45.45)	29(52.73)		
流产次数(次)			0.806	0.369
<2	44(80.00)	40(72.73)		
≥2	11(20.00)	15(27.27)		
早产次数(次)			0.153	0.696
0	51(92.73)	52(94.55)		
≥1	4(7.27)	3(5.45)		

2.2 研究组与对照组孕妇免疫微环境及 VD 水平的对比

研究组孕妇的 IL-4、IL-10、TGF- β 及 VD 水平均明显高于对照组,而研究组孕妇的 IL-17、IL-23 及 IFN- γ 水平均明显低于对照组,差异均有统计学意

义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 免疫微环境各指标与 VD 的相关性分析

经 Pearson 相关性分析显示,VD 与 IL-4、IL-10 及 TGF- β 均呈正相关($P < 0.05$),与 IL-17、IL-23 及 IFN- γ 均呈负相关($P < 0.05$),见表 3、图 1。

表 2 研究组与对照组孕妇免疫微环境及 VD 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of immune microenvironment and VD levels between the study group and the control group of pregnant women ($\bar{x} \pm s$)

指标	研究组 (n=55)	对照组 (n=55)	t	P
IL-4(ng/L)	2.49±0.83	2.17±0.70	2.186	0.031
IL-10(pg/mL)	37.66±4.65	31.70±4.53	6.809	<0.001
IL-17(pg/mL)	30.37±8.70	36.49±9.51	3.521	0.001
IL-23(pg/mL)	23.15±6.91	28.21±7.14	3.777	<0.001
TGF-β(pg/mL)	54.72±5.96	51.69±6.04	2.648	0.009
IFN-γ(ng/L)	0.85±0.27	1.09±0.31	4.330	<0.001
VD(ng/mL)	27.61±5.42	22.11±4.52	5.780	<0.001

2.4 妊娠失败组与继续妊娠组孕妇临床资料的对比

研究组与对照组早期 TA 孕妇中共有妊娠失败者 38 例(34.55%)。

妊娠失败组孕妇流产次数≥2 次、生殖道支/衣原体感染及黄体功能不全的比例,以及 IL-17、IL-23 和 IFN-γ 水平均明显高于继续妊娠组,而妊娠失败组孕妇 IL-4、IL-10、TGF-β 及 VD 水平均明显低于继续妊娠组,差异均有统计学意义($P<0.05$);妊娠失败组与继续妊娠组孕妇的年龄、初潮年龄、月经量、月经周期、孕次、早产次数、吸烟、饮酒、阴道出血量、阴道炎、子宫畸形、子宫肌瘤、宫内大血肿、甲状

腺功能减退的比例及孕周比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 3 免疫微环境各指标与 VD 的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between immune microenvironment indicators and VD

指标	VD	
	r	P
IL-4	0.569	0.002
IL-10	0.709	<0.001
IL-17	-0.537	0.003
IL-23	-0.584	0.001
TGF-β	0.602	<0.001
IFN-γ	-0.634	<0.001

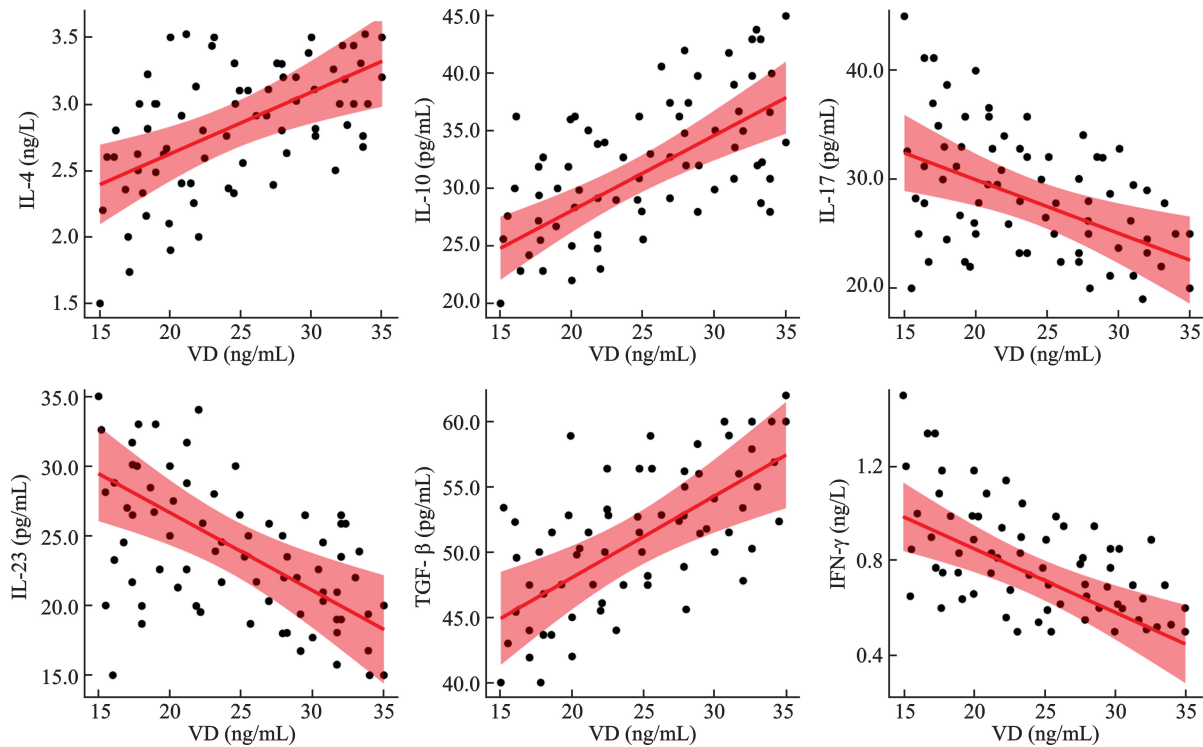


图 1 免疫微环境各指标与 VD 的相关性分析

Fig.1 Correlation analysis between immune microenvironment indicators and VD

表 4 妊娠失败组与继续妊娠组孕妇临床资料的比较 $[n(\%), \bar{x} \pm s]$ Table 4 Comparison of clinical data between pregnant women in the pregnancy failure group and the continuing pregnancy group $[n(\%), \bar{x} \pm s]$

指标	妊娠失败组(n=38)	继续妊娠组(n=72)	χ^2/t	P
年龄(岁)			0.174	0.676
<35	26(68.42)	52(72.22)		
≥35	12(31.58)	20(27.78)		
初潮年龄(岁)			0.119	0.942
9~10	2(5.26)	5(6.94)		
11~15	30(78.95)	56(77.78)		
16~17	6(15.79)	11(15.28)		
月经量			0.961	0.618
少	6(15.79)	15(20.83)		
正常	28(73.68)	55(76.39)		
多	3(7.89)	3(4.17)		
月经周期			1.955	0.582
先期	1(2.63)	1(1.39)		
正常	25(65.79)	52(72.22)		
后期	8(21.05)	16(22.22)		
先后不定期	4(10.53)	3(4.17)		
孕次(次)			3.038	0.081
<2	15(39.47)	41(56.94)		
≥2	23(60.53)	31(43.06)		
流产次数(次)			5.609	0.018
<2	24(63.16)	60(83.33)		
≥2	14(36.84)	12(16.67)		
早产次数(次)			1.688	0.194
0	34(89.47)	69(81.94)		
≥1	4(10.53)	3(4.17)		
孕周(周)	10.27±2.12	10.18±2.20	0.207	0.837
吸烟	7(18.42)	18(25.00)	0.613	0.434
饮酒	5(13.16)	11(15.28)	0.090	0.764
阴道出血量			0.511	0.475
多(≥50mL)	18(47.37)	29(40.28)		
少(<50mL)	20(52.63)	43(59.72)		
阴道炎	14(36.84)	29(40.28)	0.123	0.725
生殖道支/衣原体感染	20(52.63)	18(25.00)	8.399	0.004
子宫畸形	13(34.21)	24(33.33)	0.009	0.926
子宫肌瘤	11(28.95)	25(34.72)	0.377	0.539
黄体功能不全	29(76.32)	26(36.11)	16.082	<0.001
宫内大血肿	10(26.32)	21(29.17)	0.100	0.752
甲状腺功能减退	14(36.84)	30(41.67)	0.241	0.623
IL-4(ng/L)	1.75±0.50	2.93±0.83	8.019	<0.001
IL-10(pg/mL)	29.45±3.85	39.14±3.94	12.362	<0.001
IL-17(pg/mL)	38.51±8.75	30.35±8.70	4.668	<0.001
IL-23(pg/mL)	28.67±6.94	22.68±5.83	4.793	<0.001
TGF-β(pg/mL)	47.83±5.91	58.59±5.86	9.131	<0.001
IFN-γ(ng/L)	1.08±0.33	0.86±0.25	3.919	<0.001
VD(ng/mL)	22.82±4.39	26.90±4.22	4.755	<0.001

2.5 影响妊娠失败的多因素 Logistic 回归分析

以表 4 中妊娠失败组与继续妊娠组比较差异有统计学意义($P<0.05$)的指标为自变量,以孕妇是否妊娠失败为因变量,纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,流产次数 ≥ 2 次、生殖道支/衣原体感染、IL-17 $\geq 35\text{pg/mL}$ 及 VD $<25\text{ng/mL}$ 均是早期 TA 孕妇妊娠失败的独立危险因素($P<0.05$),见表 5、表 6。

表 5 赋值情况表

Table 5 Assignment table

指标	VD	
	0 分	1 分
流产次数	<2 次	≥ 2 次
生殖道支/衣原体感染	否	是
IL-17	$<35\text{pg/mL}$	$\geq 35\text{pg/mL}$
VD	$\geq 25\text{ng/mL}$	$<25\text{ng/mL}$

表 6 影响妊娠失败的多因素 Logistic 回归分析

Table 6 Multivariate logistic regression analysis of factors affecting pregnancy failure

因素	β	S.E.	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
流产次数 ≥ 2 次	0.542	0.997	1.087	1.720(1.488~2.376)	0.024
生殖道支/衣原体感染	0.263	0.340	1.547	1.301(1.164~1.597)	0.012
IL-17 $\geq 35\text{pg/mL}$	0.736	0.632	2.329	2.088(1.649~2.577)	0.005
VD $<25\text{ng/mL}$	0.969	0.565	2.941	2.634(1.548~3.870)	0.001

2.6 VD 水平对妊娠结局的预测价值

经 ROC 曲线分析,结果显示,VD 水平预测孕妇妊娠失败的曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.815(95%CI:0.779~2.069),最佳截断值为 25ng/mL,灵敏度为 96.04%,特异度为 60.31%,约登指数为 0.564,见图 2。

2.7 建立列线图预测模型

依据各危险因素的 β 值进行赋分,构建预测妊娠失败发生概率的列线图模型,流产次数 ≥ 2 次赋予 54 分、生殖道支/衣原体感染赋予 30 分、IL-17 $\geq 35\text{pg/mL}$ 赋予 70 分、VD $<25\text{ng/mL}$ 赋予 80 分,总分为 234 分,见图 3。

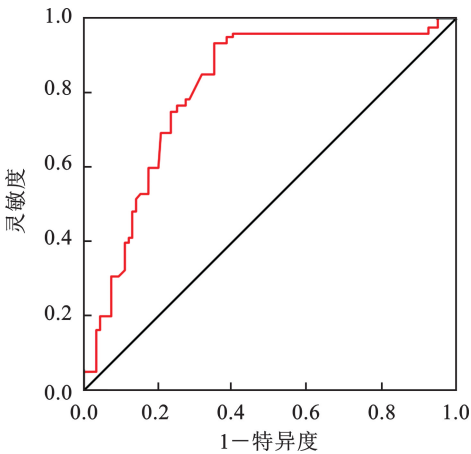


图 2 VD 水平预测孕妇妊娠失败的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve for predicting pregnancy failure in pregnant women using VD levels

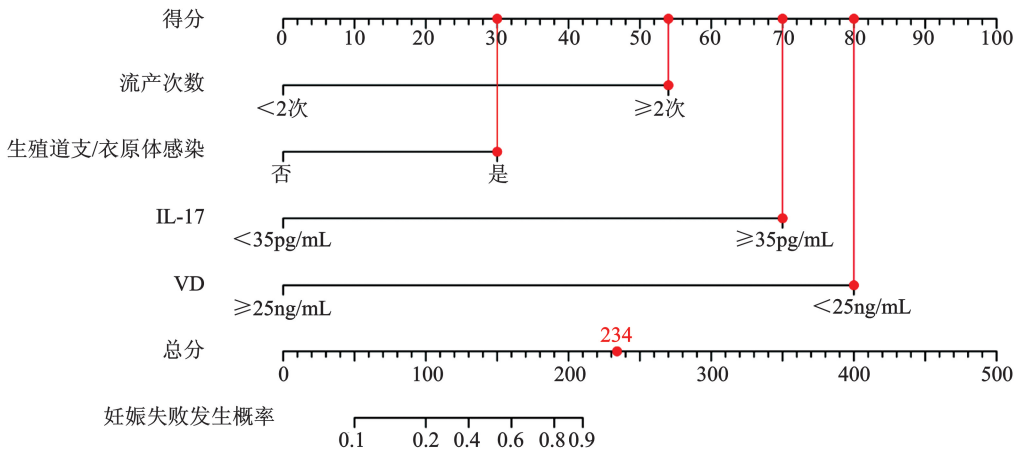


图 3 预测妊娠失败发生概率的列线图模型

Fig.3 Nomogram model for predicting the probability of pregnancy failure

2.8 列线图预测模型的评估

采用 Bootstrap 法(原始数据重复抽样 1 000 次后)对预测妊娠失败发生概率的列线图模型进行内部验证,通过验证集进行外部验证,结果显示,训练集与验证集的 C-index 分别为 0.791(95%CI:0.727~0.855)和 0.779(95%CI:0.685~0.873);训练集与验证集的校正曲线均与理想曲线拟合良好,见图 4。训

练集与验证集 ROC 的 AUC 分别为 0.807(95%CI:0.742~0.872)、0.797(95%CI:0.725~0.869),见图 5。列线图预测模型的 DCA 曲线显示阈值概率在 1%~91%时,净获益率 >0 ,见图 6。以上结果均显示该列线图预测模型具有较高的精准度,且有效性较好,安全可靠,实用性强。

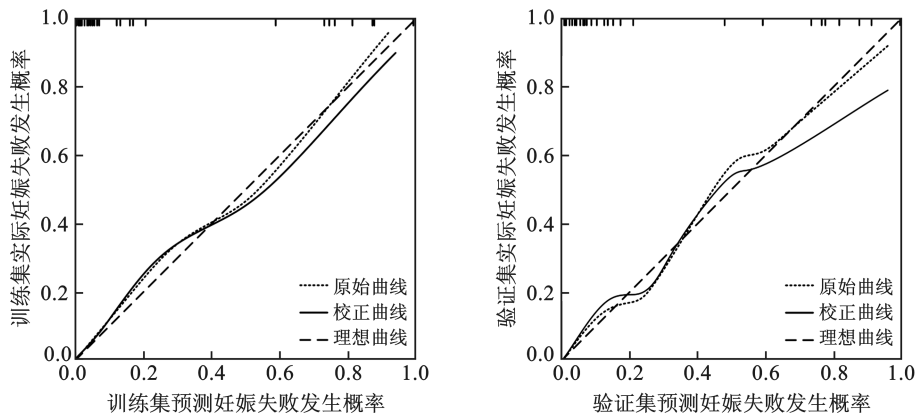


图 4 列线图预测模型的校正曲线

Fig.4 Calibration curve for the nomogram predictive model

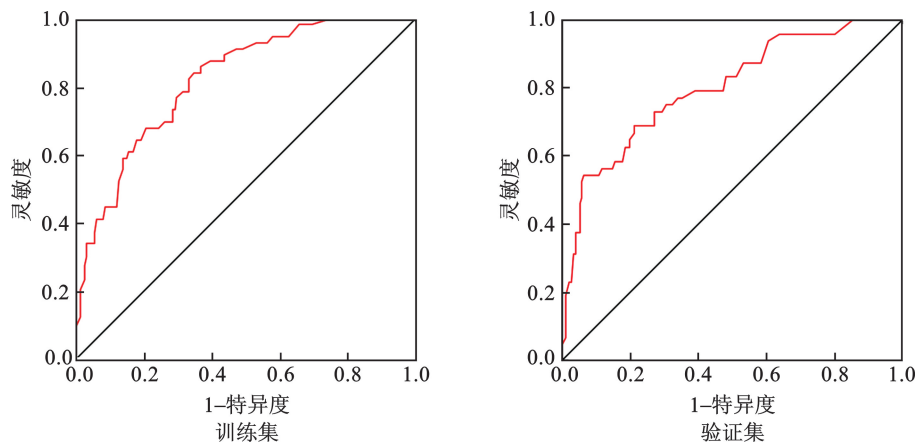


图 5 列线图预测模型的 ROC 曲线

Fig.5 ROC curve for the nomogram predictive model

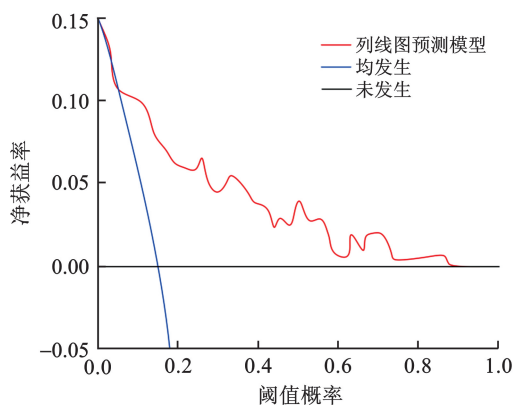


图 6 列线图预测模型的 DCA 曲线

Fig.6 DCA curve for the nomogram predictive model

3 讨论

引发早期 TA 的因素较多,除遗传、环境、内分泌等,还与机体免疫功能有关。孕期前 12 周是胚胎发育的重要时期,心脏和各器官开始形成和分化,同时绒毛、蜕膜发育成胎盘,继而发挥运转营养物、代谢物的作用;另外,该阶段也是母体适应妊娠状态的主要时期^[12]。妊娠早期蜕膜化的子宫内膜和发育中的滋养细胞层有大量免疫细胞聚集,以调控母胎耐受,从而使母体不排斥植入的胚胎^[13]。因此,对于母体而言,妊娠过程是一次特殊的免疫挑战,若免

疫过程中任一环节出现失衡均会影响妊娠结局。

3.1 免疫微环境各指标与 VD 的相关性分析

本研究显示,VD 与 IL-4、IL-10 及 TGF- β 均呈正相关,与 IL-17、IL-23 及 IFN- γ 均呈负相关。辅助性 T 细胞(helper T cell,Th)的 Th1 和 Th2 型细胞主要在机体免疫平衡中起作用,IFN- γ 主要由 Th1 型细胞分泌,以介导细胞免疫反应;IL-4 和 IL-10 主要由 Th2 型细胞分泌,以介导体液免疫反应。相关研究表明,与正常孕妇相比,流产孕妇的 IFN- γ 水平更高,IL-4 和 IL-10 水平均更低^[14]。Th17 是一种新发现的 Th 型细胞,其能够分泌 IL-17,在自身免疫性疾病和机体防御反应中具有重要作用。调节性 T 细胞(regulatory T cells,Treg)以主动调节的方式发挥免疫抑制和免疫稳态方面的特性,在自身免疫性疾病中发挥着重要作用。Treg/Th17 失衡与多种免疫相关疾病的发展有关,这种平衡失调会导致自身免疫性疾病^[15]。IL-23 由活化的树突及巨噬细胞分泌,其能促进 Th 细胞分泌 IL-17,促进炎症反应。大量研究表明,IL-23/IL-17 炎症轴在多种慢性炎症性疾病、自身免疫性疾病中具有重要作用^[16-17]。TGF- β 对于干细胞分化及 T 细胞调节和分化具有十分重要的作用,可有效维持机体免疫稳态。有研究显示,与正常孕妇相比,流产孕妇血清中 TGF- β 水平更低^[18]。Shen 等^[19]的研究显示,VD 对于机体内 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞及单核/巨噬细胞等具有调节作用,在免疫微环境中发挥着重要作用,与本研究结果一致。

3.2 早期 TA 孕妇妊娠失败的独立危险因素分析

周浒等^[20]的研究表明,缺乏 VD 会导致不良妊娠结局和妊娠合并症风险增加,影响胎儿正常生长发育,因此有效预防孕妇 VD 缺乏非常重要。本研究显示,流产次数 ≥ 2 次、生殖道支/衣原体感染、IL-17 ≥ 35 pg/mL 及 VD < 25 ng/mL 均是早期 TA 孕妇妊娠失败的独立危险因素。目前,临床上认为多次发生自然流产主要是由于胚胎染色体异常、免疫功能及内分泌失调所致^[21]。因此,该类女性再次妊娠前应接受相关检查,明确原因,及时治疗,确保正常妊娠。而多次人工流产患者妊娠失败的原因可能是由于临床上常用的方式为钳刮流产术,多次对宫腔钳刮会损害子宫内膜微循环,破坏内膜容受性,

降低其容纳、承受胚胎的能力,进而影响受精卵着床,导致早期胚胎发育异常^[22]。另外,多次进行宫腔操作可能会引发宫腔感染及宫颈、宫腔粘连,损害其内部环境;衣原体感染可致蜕膜绒毛膜炎,阻碍孕卵着床和早期胚胎发育;机体感染后可引起超敏反应,产生大量炎症因子,触发巨噬细胞炎症递质释放,从而增强免疫反应,危及胚胎发育;支原体产生的磷脂酶 A、C 可使细胞中游离的花生四烯酸释放,引起宫缩而致流产。VD 对妊娠有多个方面的影响,相关研究显示,妊娠期妇女 VD 缺乏可造成免疫力低下,引起细菌性阴道炎等并发症,从而影响机体糖和钙离子代谢,诱发妊娠期糖尿病和妊娠期高血压疾病等,影响胎儿发育,增加妊娠失败风险^[23]。还有研究显示,VD 水平越高,Th1/Th2 细胞向 Th1 偏移,Treg/Th17 比例升高,IL-17 水平下降^[24]。本研究中经 ROC 曲线评估结果显示,VD 水平预测孕妇妊娠失败的 AUC 为 0.815,最佳截断值为 25ng/mL,灵敏度为 96.04%,特异度为 60.31%。这提示 VD 可作为临床预测 TA 孕妇妊娠结局的有效指标,孕期应尽早补充 VD,以预防 TA 的发生及维持妊娠。本研究基于流产次数 ≥ 2 次、生殖道支/衣原体感染、IL-17 ≥ 35 pg/mL 及 VD < 25 ng/mL 危险因素构建了预测妊娠失败发生概率的列线图模型,评估结果显示,其区分度良好、准确度较高、有效性较好。

综上所述,VD 与 IL-4、IL-10 及 TGF- β 均呈正相关,与 IL-17、IL-23 及 IFN- γ 均呈负相关;流产次数 ≥ 2 次、生殖道支/衣原体感染、IL-17 ≥ 35 pg/mL 及 VD < 25 ng/mL 均是早期 TA 孕妇妊娠失败的独立危险因素。孕前及妊娠早期均应定期检测 VD 水平,对 VD 缺乏者应积极给予指导,合理补充 VD,以降低孕期不良妊娠结局的发生率。VD 水平对孕妇妊娠失败具有一定的预测价值。

[参考文献]

- [1]Cai R,Shao L,Zhu Y,et al.Association of central arterial blood pressure and left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease [J]. Nephrology (Carlton),2022,27(12):57-65.
- [2]张慧鹏,董彤,张丽,等.低分子肝素钠联合孕激素治疗妊娠早期先兆流产的临床效果分析[J].中国妇幼健康研究,2022,33(12):120-126.

- [3]邵锐锋,何驰华,王莹.夫精人工授精妊娠成功后早期先兆流产的危险因素分析[J].中国性科学,2020,29(3):57-60.
- [4]Battaglia C, Morotti E, Montaguti E, et al. Plasma and amniotic fluid concentrations of nitric oxide; effects on uterine artery and placental vasculature in women who underwent voluntary pregnancy termination and in women with missed and threatened abortion. A pilot study[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2022, 270: 105-110.
- [5]Zhao H, He W, Yang Z, et al. A pairwise and network meta-analysis comparing the efficacy and safety of progestogens in threatened abortion[J]. Int J Gynecol Obstet, 2022, 156(3):383-393.
- [6]刘超,方亚平,李斌,等.早孕期经阴道超声联合孕酮、 β -绒毛膜促性腺激素检测诊断先兆流产发生价值[J].中国计划生育学杂志,2022,30(6):1311-1314.
- [7]Baer R, Tene L, Weintraub A Y, et al. The effect of vitamin D deficiency and supplementation on urinary incontinence: scoping review [J]. Int Urogynecol J, 2022, 33(5):1083-1090.
- [8]李丽容,董高宏.白癜风患者血清中 25-羟维生素 D 的表达水平及其临床意义[J].医学临床研究,2022,39(2):219-221.
- [9]Fathi H M, Khalil R E, Omirah M H A, et al. Potential association between serum 25-hydroxy vitamin D levels and symptomatic neuropathic pain in rheumatoid arthritis patients[J]. Egyptian Rheumatologist, 2022, 44(3):203-208.
- [10]谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013;26,47.
- [11]李嘉慧,欧妍.定坤丹结合激素治疗肾虚肝郁证月经过少患者的临床疗效及对子宫内膜厚度的影响[J].世界中医药,2018,13(3):669-671,675.
- [12]孙红芳.早期先兆流产安胎结局的影响因素分析[J].中国妇幼保健,2020,35(4):706-709.
- [13]袁建强,王元辰,王志明,等.母胎界面免疫微环境在分娩启动和早产发生中的作用和机制[J].生理学报,2020,72(1):1-10.
- [14]Arenas-Hernandez M, Romero R, Xu Y, et al. Effector and activated T cells induce preterm labor and birth that is prevented by treatment with progesterone[J]. J Immunol, 2019, 202(9):2585-2608.
- [15]贾丹,张杨,陈璐,等. Th1/Th2 和 Th17/Treg 模式与复发性流产相关性的研究进展[J].现代免疫学,2021,41(3):244-248.
- [16]王宁,张卫宁,陈雨婕,等. IL-23/IL-17 炎症轴与炎症性肠病的关系研究进展[J].细胞与分子免疫学杂志,2021,37(3):271-277.
- [17]李清林,章煌杰,葛明华,等.基于 Th17/Treg 平衡和 IL-23/IL-17 炎症轴探讨淫羊藿总黄酮防治桥本甲状腺炎的作用机制[J].中华中医药学刊,2021,39(8):71-77.
- [18]Verma P, Verma R, Nair R R, et al. Altered crosstalk of estradiol and progesterone with myeloid-derived suppressor cells and Th1/Th2 cytokines in early miscarriage is associated with early breakdown of maternal-fetal tolerance[J]. Am J Reprod Immunol, 2019, 81(2): e13081.
- [19]Shen Y, Pu L, Si S, et al. Vitamin D nutrient status during pregnancy and its influencing factors[J]. Clin Nutr, 2020, 39(5):1432-1439.
- [20]周许,王晨曦.212 例孕妇维生素 D 水平及妊娠结局分析[J].中国计划生育学杂志,2019,27(2):237-240.
- [21]刘素菊,刘卫艳,兰红贺,等.黄体酮对妊娠绒毛表达肝素结合性表皮生长因子的影响[J].中国实验诊断学,2016,20(8):1329-1330.
- [22]杨梅琴,叶慧,江剑平.大学生的人工流产现状、认知与态度调查分析[J].中国性科学,2016,25(12):127-131.
- [23]Doosti R, Jahangiry L, Mirghafourvand M. The relationship between vitamin D and abortion: a systematic review and meta-analysis[J]. Iran J Obstet Gyn Infertil, 2021, 24(3):85-94.
- [24]贾亦鸿,王丽丽,赵敏.肿瘤坏死因子- α 、白介素-10 及肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白-2 在母胎免疫调节中作用的研究[J].中国计划生育学杂志,2019,27(11):1552-1554.

[专业责任编辑:李 力]

[中文编辑:王 懿;英文编辑:牛 惠]