·论著·

梅毒感染孕妇外周血TLR/NF-κB信号通路相关基因水平与Th1/Th2平衡及妊娠结局的关系

张小芸，马凌花，齐鑫，周霞，葛佳欣
（银川市第一人民医院产科，银川 750001）

摘要 **目的** 探讨梅毒感染孕妇外周血Toll样受体（TLR）/核因子κB（NF-κB）信号通路相关基因水平与辅助性T细胞（Th）1/Th2平衡及妊娠结局的关系。**方法** 选取梅毒感染孕妇212例和健康孕妇212例，检测外周血TLR/NF-κB信号通路相关基因水平、$CD4^+$T细胞中Th1和Th2细胞比例以及Th1细胞因子［γ干扰素（IFN-γ）、白细胞介素（IL）-12］和Th2细胞因子（IL-10、IL-13）水平。采用Pearson相关和Spearman相关进行相关性分析，多因素logistic回归分析影响因素，受试者操作特征（ROC）曲线和决策曲线分析预测效能和净效益。**结果** 与健康孕妇比较，梅毒感染孕妇外周血*TLR2* mRNA、*TLR4* mRNA、*NF-κB* mRNA、IL-10水平、IL-13水平、Th2细胞比例升高，IFN-γ水平、IL-12水平、Th1细胞比例、Th1/Th2比值降低（$P < 0.05$）。梅毒感染孕妇外周血*TLR2* mRNA、*TLR4* mRNA、*NF-κB* mRNA与IFN-γ水平、IL-12水平、Th1细胞比例、Th1/Th2比值呈负相关（均$P < 0.001$），与IL-10水平、IL-13水平、Th2细胞比例呈正相关（均$P < 0.001$）。梅毒未规范治疗、梅毒滴度≥1∶8、*TLR2* mRNA升高、*TLR4* mRNA升高、*NF-κB* mRNA升高为梅毒感染孕妇不良妊娠结局的独立危险因素。外周血*TLR2* mRNA、*TLR4* mRNA、*NF-κB* mRNA三者联合预测梅毒感染孕妇不良妊娠结局的效能和净效益优于各指标单独预测。**结论** 梅毒感染孕妇外周血TLR/NF-κB信号通路相关基因水平升高与Th1/Th2失衡和不良妊娠结局风险增加密切相关，且对不良妊娠结局有较高的预测效能和净效益。

关键词 孕妇；梅毒感染；TLR/NF-κB信号通路；辅助性T细胞；妊娠结局
中图分类号 R759.15 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2026）09-0795-07
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260921.1355.010
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2026.09.005

Correlation of TLR/NF-κB signaling pathway-related gene levels in peripheral blood with Th1/Th2 balance and pregnancy outcomes in pregnant women with syphilis infection

ZHANG Xiaoyun，MA Linghua，QI Xin，ZHOU Xia，GE Jiaxin
（Department of Obstetrics，The First People's Hospital of Yinchuan，Yinchuan 750001，China）

Abstract **Objective** To investigate the correlation of the levels of Toll-like receptor（TLR）/nuclear factor-κB（NF-κB）signaling pathway-related genes in peripheral blood with helper T cell（Th）1/Th2 balance and pregnancy outcomes in pregnant women with syphilis infection. **Methods** A total of 212 pregnant women with syphilis infection and 212 healthy pregnant women were prospectively enrolled. The expression levels of TLR/NF-κB signaling pathway-related genes in peripheral blood，proportions of Th1 and Th2 cells among $CD4^+$T cells，and levels of Th1 cytokines including interferon-γ（IFN-γ）and interleukin（IL）-12 and Th2 cytokines including IL-10 and IL-13 were measured. Pearson and Spearman correlations were performed. In addition，multivariate logistic regression analysis was performed to identify the influencing factors. Receiver operating characteristic and decision curves were created to assess predictive performance and net benefit. **Results** The levels of *TLR2* mRNA，*TLR4* mRNA，*NF-κB* mRNA，IL-10，and IL-13 and the proportion of Th2 cells were significantly higher，and the levels of IFN-γ and IL-12，proportion of Th1 cells，and Th1/Th2 ratio were significantly lower in pregnant women with syphilis than in healthy pregnant women（all $P < 0.05$）. In pregnant women with syphilis infection，the levels of *TLR2* mRNA，*TLR4* mRNA，and *NF-κB* mRNA were negatively correlated with the levels of IFN-γ and IL-12，proportion of Th1 cells，and Th1/Th2 ratio（all $P < 0.001$），and positively correlated with the levels of IL-10 and IL-13 and proportion of Th2 cells（all $P < 0.001$）. Non-standardized treatment for syphilis；a syphilis titer of ≥1∶8；and elevated *TLR2* mRNA，*TLR4* mRNA，and *NF-κB* mRNA levels were identified as independent risk factors for adverse pregnancy outcomes in pregnant women with syphilis infection. The combination of *TLR2* mRNA，*TLR4* mRNA，and *NF-κB* mRNA revealed superior predictive performance and net benefit for adverse pregnancy outcomes compared with that of each indicator alone. **Conclusion** The levels of TLR/NF-κB signaling pathway-related genes in peripheral blood are elevated in pregnant

基金项目：吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金（320.6750.2021-19-2）；银川市科技计划项目（2024SF016）
作者简介：张小芸（1981-），女，副主任医师，本科.
通信作者：齐鑫，E-mail：13895637793@163.com
收稿日期：2026-03-17
网络出版时间：2026-09-21 17:55:15

women with syphilis infection and closely associated with Th1/Th2 imbalance and an increased risk of adverse pregnancy outcomes. Moreover, these biomarkers exhibit favorable predictive performance and net benefits for adverse pregnancy outcomes.

Keywords　pregnant woman; syphilis infection; TLR/NF-κB signaling pathway; helper T cell; pregnancy outcome

梅毒是由梅毒螺旋体感染导致的系统性、慢性性传播疾病[1]。妊娠合并梅毒感染是指孕产妇在妊娠期发现梅毒螺旋体感染，梅毒螺旋体可通过垂直传播感染胎儿，进而造成胎儿生长受限、围产儿死亡、低出生体重儿、早产、死产、死胎等多种不良妊娠结局[2]。先天免疫识别是抵御梅毒螺旋体感染的关键环节，其中Toll样受体（Toll-like receptor，TLR）通过识别病原相关分子模式激活核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）信号通路，促进促炎性细胞因子释放，调控宿主抗感染免疫反应[3]。辅助性T细胞（helper T cell，Th）1/Th2平衡在控制梅毒螺旋体感染和调节妊娠免疫环境中起重要作用[4]。本研究旨在探讨梅毒感染孕妇外周血TLR/NF-κB信号通路相关基因水平与Th1/Th2平衡及不良妊娠结局的关系，为改善梅毒感染孕妇的妊娠结局提供理论依据。

1　材料与方法

1.1　研究对象和分组

选取2021年6月至2024年6月间我院收治的梅毒感染孕妇212例，年龄22~36岁，平均（29.04 ± 2.55）岁；孕13~38周，平均（25.05 ± 4.76）周；体重指数19.52~36.51 kg/m^2，平均（27.90 ± 3.80）kg/m^2；孕次：1次63例，2~3次107例，≥4次42例；产次：初产妇80例，经产妇132例。纳入标准：（1）年龄≥18岁；（2）符合梅毒感染诊断标准[5]；（3）单胎妊娠；（4）初次诊断为梅毒感染。排除标准：（1）合并其他传染性疾病，如艾滋病、病毒性肝炎、肺结核等；（2）近1个月内使用过免疫抑制剂、激素治疗；（3）研究过程中终止妊娠；（4）合并其他妊娠期疾病，如妊娠期高血压、妊娠期糖尿病等；（5）患恶性肿瘤；（6）重要器官功能障碍；（7）资料不完整。按照1 ∶ 1的比例选取健康孕妇212例，年龄22~35岁，平均（28.67 ± 2.63）岁；孕10~38周，平均（25.11 ± 4.50）周；体重指数19.72~34.17 kg/m^2，平均（27.47 ± 3.63）kg/m^2；孕次：1次66例，2~3次111例，≥4次35例；产次：初产妇85例，经产妇127例。2组研究对象的年龄、孕周、体重指数、孕次、产次均无统计学差异（$P > 0.05$），具有可比性。

收集梅毒感染孕妇的临床资料，包括年龄、孕周、孕次、产次、梅毒分期、梅毒治疗、梅毒滴度、分娩方式。根据妊娠结局，将梅毒感染孕妇分为不良妊娠结局组（APO组）与非不良妊娠结局组（非APO组）。不良妊娠结局定义为先天梅毒、新生儿死亡、死胎、死产、流产、低出生体重儿、早产、胎儿生长受限等。本研究经银川市第一人民医院伦理审查委员会批准［银一医伦理第（KY-2024-068）号］，患者及其家属均知情同意。

1.2　外周血TLR/NF-κB信号通路相关基因水平检测

所有孕妇体检时采集6 mL空腹外周静脉血。取部分外周静脉血，以3 000 r/min离心10 min，分离上清液，置于EP管中。使用总RNA提取试剂提取血清总RNA，采用反转录试剂进行反转录，反应体系总量20 μL，包括5 × 反转录缓冲液4 μL、dNTP混合液2 μL、逆转录酶2 μL、RNA模板4 μL，DEPC水补足至20 μL。反应程序为37 ℃ 60 min，95 ℃ 5 min，终止反应。采用SYBR Green PCR Kit和ABI 7500实时荧光定量PCR仪进行实时定量PCR。PCR反应体系总量20 μL，包括2 × SYBR Green PCR Master Mix 10 μL、上下游引物各2 μL、cDNA模板2 μL，DEPC水补足至20 μL。反应程序为95 ℃ 2 min 1次，95 ℃ 15 s、60 ℃ 15 s、60 ℃ 30 s 40次。每个样本设置3个复孔。以*β-actin*为内参，采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算基因的相对表达量。引物序列：*β-actin*，正向5'-CCTAGACTTCGAGCAAGAGA-3'，反向5'-GGAAGGAAGGCTGGAAGA-3'；*TLR2*，正向5'-ACAGGGCTTTCGCTTCAGT-3'，反向5'-AGGTCACCTCGACGTTTGG-3'；*TLR4*，正向5'-ATCAGTGTATCGGTGGTCAGT-3'，反向5'-AGCCAGCAATAAGTATCAGGT-3'；*NF-κB*，正向5'-GCGTGTTCATCCGTTCTCTACC-3'，反向5'-TACTTCAGCGTCTCGTGTGTTTCT-3'。

1.3　外周血Th1和Th2细胞因子检测

取剩余外周静脉血，用PBS稀释后，置于含抗凝剂的EDTA管中，采用FACSCanto Ⅱ型流式细胞仪检测外周血Th1细胞和Th2细胞比例。使用相应荧光标记的人源单克隆抗体进行染色，人源单克隆抗体包括CD3–异硫氰酸荧光素、CD4–藻红蛋白、CD8抗体偶联多甲藻黄素–叶绿素蛋白复合物、γ干扰素（interferon-γ，IFN-γ）–抗原呈递细胞、白细胞介素（interleukin，IL）–4–藻红蛋白。细胞染色后用1 × PBS洗涤2次，固定后上机检测，计算Th1（$CD4^+IFN\text{-}\gamma^+$）细胞、Th2（$CD4^+IL\text{-}4^+$）细胞在$CD4^+$T细胞中的比例，并计算Th1/Th2比值。采用酶联免疫吸附试验检测Th1细胞因子（IFN-γ和IL-12）和Th2细胞因子（IL-10和IL-13）水平。

1.4　统计学分析

采用SPSS28.0软件和R软件（4.5.1）进行统计分析。计数资料以率（%）表示，采用χ^2检验进行比较。正态分布的计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，采用*t*检验进行比较；非正态分布的计量资料用$M(P_{25}\sim P_{75})$表示，采用*U*检验进行比较。正态分布的计量资料相关分析采用Pearson相关分析，非正态分布的计量资料相关分析采用Spearman相关分析。采用多因素logistic回归分析梅毒感染孕妇不良妊娠结局的影响因素。采用受试者操作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线和决策曲线分析外周血TLR/NF-κB信号通路相关基因水平对梅毒感染孕妇不良妊娠结局的预测效能和净效益。检验水准α=0.05。

2　结果

2.1　外周血TLR/NF-κB信号通路相关基因水平以及Th1和Th2细胞因子水平的比较

与健康孕妇比较，梅毒感染孕妇外周血*TLR2* mRNA、*TLR4* mRNA、*NF-κB* mRNA、IL-10水平、IL-13水平、Th2细胞比例升高，IFN-γ水平、IL-12水平、Th1细胞比例、Th1/Th2比值降低（$P < 0.05$），见表1。

表1　孕妇外周血TLR/NF-κB信号通路相关基因水平以及Th1和Th2细胞因子水平的比较

Tab.1　Comparison of TLR/NF-κB signaling pathway-related gene levels in peripheral blood and Th1 and Th2 cytokine levels in pregnant women

Item	Syphilis-infected pregnant women (n = 212)	Healthy pregnant women (n = 212)	*t*/*U*	*P*
TLR2 mRNA	2.37 ± 0.70	1.16 ± 0.33	22.765	<0.001
TLR4 mRNA	2.76 ± 0.86	1.36 ± 0.44	21.101	<0.001
NF-κB mRNA	3.18 ± 0.89	1.84 ± 0.57	18.461	<0.001
IFN-γ (pg/mL)	5.93 ± 1.37	10.11 ± 2.85	−19.247	<0.001
IL-12 (pg/mL)	9.51 ± 2.50	15.23 ± 4.17	−17.129	<0.001
IL-10 (pg/mL)	15.74 ± 4.82	8.40 ± 2.04	20.419	<0.001
IL-13 (pg/mL)	7.36 ± 2.23	3.97 ± 1.38	18.822	<0.001
Proportion of Th1 cells (%)	5.27 ± 1.03	8.54 ± 2.47	−17.860	<0.001
Proportion of Th2 cells (%)	8.29 ± 1.54	5.80 ± 1.25	18.278	<0.001
Th1/Th2 ratio	0.63 (0.53–0.79)	1.45 (1.11–1.87)	1 883.500	<0.001

2.2　梅毒感染孕妇外周血TLR/NF-κB信号通路相关基因水平与Th1和Th2细胞因子水平的相关性

Pearson相关和Spearman相关分析结果显示，梅毒感染孕妇外周血*TLR2* mRNA、*TLR4* mRNA、*NF-κB* mRNA与IFN-γ水平、IL-12水平、Th1细胞比例、Th1/Th2比值呈负相关（*TLR2* mRNA：r/r_s = −0.572、−0.637、−0.625、−0.644，均$P < 0.001$；*TLR4* mRNA：r/r_s = −0.549、−0.513、−0.603、−0.662，均$P < 0.001$；*NF-κB* mRNA：r/rs = −0.514、−0.660、−0.592、−0.682，均$P < 0.001$），与IL-10水平、IL-13水平、Th2细胞比例呈正相关（*TLR2* mRNA：r/r_s = 0.634、0.570、0.556，均$P < 0.001$；*TLR4* mRNA：r/r_s = 0.566、0.546、0.581，均$P < 0.001$；*NF-κB* mRNA：r/r_s = 0.553、0.596、0.624，均$P < 0.001$）。

2.3　不同妊娠结局梅毒感染孕妇临床资料的比较

212例梅毒感染孕妇中，不良妊娠结局发生率为24.06%（51/212）。与非APO组比较，APO组中梅毒未规范治疗、梅毒滴度≥1 ： 8的患者比例增加，外周血*TLR2* mRNA、*TLR4* mRNA、*NF-κB* mRNA、IL-10水平、IL-13水平、Th2细胞比例升高，IFN-γ水平、IL-12水平、Th1/Th2比值降低（$P < 0.05$）。见表2。

2.4　梅毒感染孕妇不良妊娠结局的多因素分析

表2　不同妊娠结局梅毒感染孕妇临床资料的比较

Tab.2　Comparison of clinical characteristics among syphilis-infected pregnant women with different pregnancy outcomes

Item	APO group (n = 51)	Non-APO group (n = 161)	$\chi^2/t/U$	P
Age (year)	29.45 ± 2.81	28.91 ± 2.46	1.329	0.185
Gestational age (week)	24.27 ± 4.73	25.30 ± 4.75	−1.342	0.181
Body mass index (kg/m^2)	27.27 ± 3.53	28.10 ± 3.87	−1.355	0.177
Gravidity [n (%)]				
1 time	14 (27.45)	49 (30.43)	2.479	0.290
2–3 times	23 (45.10)	84 (52.17)		
≥4 times	14 (27.45)	28 (17.39)		
Parity [n (%)]				
Primipara	16 (31.37)	64 (39.75)	1.157	0.282
Multipara	35 (68.63)	97 (60.25)		
Syphilis stage [n (%)]				
Latent	40 (78.43)	114 (70.81)	1.492	0.474
Stages 1–3	1 (1.96)	8 (4.97)		
Unknown	10 (19.61)	39 (24.22)		
Syphilis treatment [n (%)]				
Standard treatment	24 (47.06)	110 (68.32)	7.531	0.006
Non-standard treatment	27 (52.94)	51 (31.68)		
Syphilis titer [n (%)]				
≤1 ： 4	31 (60.78)	139 (86.34)	15.917	<0.001
≥1 ： 8	20 (39.22)	22 (13.66)		
Delivery mode [n (%)]				
Vaginal delivery	19 (37.25)	71 (44.10)	0.743	0.389
Cesarean section	32 (62.75)	90 (55.90)		
IFN-γ (pg/mL)	5.22 ± 1.25	6.16 ± 1.33	−4.465	<0.001
IL-12 (pg/mL)	8.22 ± 2.52	9.92 ± 2.35	−4.420	<0.001
IL-10 (pg/mL)	18.11 ± 4.04	14.99 ± 4.81	4.191	<0.001
IL-13 (pg/mL)	8.49 ± 1.98	7.01 ± 2.19	4.308	<0.001
Proportion of Th1 cells (%)	4.71 ± 1.15	5.44 ± 0.92	−4.633	<0.001
Proportion of Th2 cells (%)	9.04 ± 1.41	8.06 ± 1.51	4.129	<0.001
Th1/Th2 ratio	0.53 (0.43–0.63)	0.66 (0.55–0.81)	2 017.000	<0.001
TLR2 mRNA	2.85 ± 0.68	2.21 ± 0.63	6.158	<0.001
TLR4 mRNA	3.37 ± 0.76	2.57 ± 0.80	6.351	<0.001
NF-κB mRNA	3.80 ± 0.82	2.98 ± 0.82	6.224	<0.001

以梅毒治疗（是=1，否=0）、确诊时梅毒滴度（≥1 ： 8=1，≤1 ： 4=0）、*TLR2* mRNA（原值录入）、*TLR4* mRNA（原值录入）、*NF-κB* mRNA（原值录入）为自变量（Th1细胞因子和Th2细胞因子与*TLR2* mRNA、*TLR4* mRNA、*NF-κB* mRNA存在多重共线性，故不纳入模型），妊娠结局（不良=1，良好=0）为因变量，建立多因素logistic回归模型，多重共线性较弱（方差膨胀因子均<5）。结果显示，梅毒未规范治疗、梅毒

滴度≥1∶8、*TLR2* mRNA升高、*TLR4* mRNA升高、*NF-κB* mRNA升高为梅毒感染孕妇不良妊娠结局的独立危险因素（$P<0.05$）。见表3。

2.5　梅毒感染孕妇外周血TLR/NF-κB信号通路相关基因水平对不良妊娠结局的预测效能和净效益

以APO组孕妇为阳性样本，非APO组孕妇为阴性样本，绘制ROC曲线。结果显示，外周血*TLR2* mRNA、*TLR4* mRNA、*NF-κB* mRNA三者联合预测梅毒感染孕妇不良妊娠结局的效能优于各指标单独预测（Delong检验，$Z=4.701$、4.279、4.405，均$P<0.001$）。决策曲线显示，在阈值0.10~0.85范围内，外周血*TLR2* mRNA、*TLR4* mRNA、*NF-κB* mRNA三者联合预测梅毒感染孕妇不良妊娠结局的净效益大于各指标单独预测。见表4、图1。

表3　梅毒感染孕妇不良妊娠结局的多因素分析

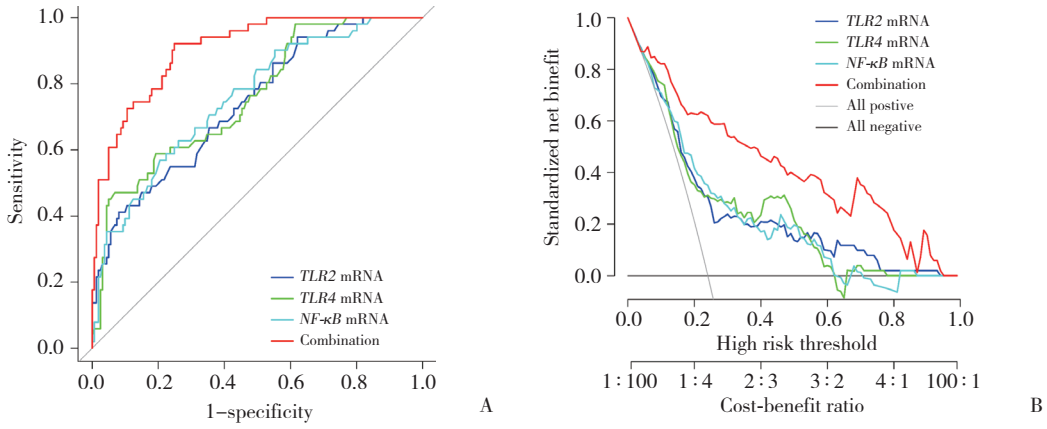
Tab.3　Multivariate analysis of adverse pregnancy outcomes in syphilis-infected pregnant women

Variable	Allowance	VIF	β	*SE*	Wald χ^2	*P*	*OR*	95%*CI*
Non-standard syphilis treatment	0.951	1.051	0.739	0.343	4.643	0.031	2.094	1.069–4.100
Syphilis titer ≥1∶8	0.947	1.056	1.158	0.456	6.436	0.011	3.183	1.301–7.788
Elevated *TLR2* mRNA	0.285	3.508	0.785	0.304	6.652	0.010	2.192	1.207–3.980
Elevated *TLR4* mRNA	0.275	3.643	1.300	0.304	18.222	<0.001	3.669	2.020–6.663
Elevated *NF-κB* mRNA	0.208	4.801	0.553	0.239	5.336	0.021	1.738	1.087–2.778
Constant	–	–	–7.937	1.461	29.503	<0.001	<0.001	–

表4　梅毒感染孕妇外周血TLR/NF-κB信号通路相关基因水平对不良妊娠结局的预测效能

Tab.4　Predictive performance of TLR/NF-κB signaling pathway-related gene levels in peripheral blood for adverse pregnancy outcomes in syphilis-infected pregnant women

Item	Area under the curve	95%*CI*	*P*	Cutoff value	Sensitivity	Specificity	Youden index
TLR2 mRNA	0.740	0.675–0.797	<0.001	3.03	0.412	0.919	0.331
TLR4 mRNA	0.758	0.694–0.814	<0.001	3.61	0.471	0.932	0.402
NF-κB mRNA	0.756	0.692–0.812	<0.001	3.54	0.628	0.739	0.367
Combination	0.905	0.857–0.941	<0.001	0.16	0.922	0.752	0.673



A，ROC curve；B，decision curve.

图1　梅毒感染孕妇外周血TLR/NF-κB信号通路相关基因水平预测不良妊娠结局的ROC曲线和决策曲线

Fig.1　Receiver operating characteristic and decision curves of TLR/NF-κB signaling pathway-related gene levels in peripheral blood for adverse pregnancy outcomes in syphilis-infected pregnant women

3　讨论

机体免疫紊乱在梅毒感染中具有双重效应。一方面，梅毒螺旋体感染激活的过度炎症反应能够导致皮肤、血管和中枢神经系统破坏；另一方面，免疫抑制使机体难以有效清除梅毒螺旋体，导致慢性感染、阴道微生态失衡和疾病反复迁延；炎症与免疫抑制失衡不仅能维持梅毒螺旋体感染，还能加重宿主组织损伤，从而促进梅毒感染的发生和发展[6]。Th1和Th2细胞在梅毒感染中的作用尤为重要。Th1细胞能分泌IFN-γ、IL-12等细胞因子，促进细胞免疫，增强巨噬细胞吞噬功能，对清除梅毒螺旋体具有积极作用；Th2细胞能分泌IL-10、IL-13等细胞因子，增强体液免疫并抑制过度炎症，降低机体对梅毒螺旋体的清除能力[7]。妊娠合并梅毒时，母体免疫环境本身偏向Th2细胞优势以维持胎儿免疫耐受，而梅毒感染可进一步增加Th2细胞因子释放，减少Th1细胞因子释放，促进妊娠合并梅毒感染的进展[8]。本研究结果显示，梅毒感染孕妇外周血IFN-γ水平、IL-12水平、Th1细胞比例、Th1/Th2比值降低，IL-10水平、IL-13水平、Th2细胞比例升高。这说明梅毒感染孕妇体内存在显著的Th1/Th2失衡，其免疫应答模式由保护性Th1细胞免疫逐渐向Th2细胞优势转变。虽然这种转变有助于维持妊娠状态，但同时削弱了机体对梅毒螺旋体的清除能力，使病原体持续存在并不断刺激炎症反应，最终形成“持续感染–免疫失衡–组织损伤”的恶性循环。

TLR2和TLR4是机体识别病原微生物的重要模式识别受体，在先天免疫启动过程中发挥关键作用。梅毒螺旋体侵入机体后，其表面脂蛋白和相关抗原成分可被TLR2和TLR4识别，继而激活下游NF-κB信号转导通路，引发炎症和免疫调节反应[9]。本研究发现，梅毒感染孕妇外周血*TLR2* mRNA、*TLR4* mRNA和*NF-κB* mRNA水平均明显升高，并与IFN-γ水平、IL-12水平、Th1细胞比例、Th1/Th2比值呈负相关，与IL-10水平、IL-13水平、Th2细胞比例呈正相关；同时，多因素logistic回归分析显示，*TLR2* mRNA、*TLR4* mRNA和*NF-κB* mRNA升高均为不良妊娠结局的独立危险因素。这提示TLR/NF-κB信号通路不仅参与梅毒感染后的炎症应答，而且可能是Th1/Th2失衡和不良妊娠结局的重要枢纽。其原因可能是持续激活的TLR/NF-κB信号通路可诱导大量炎症介质和免疫调节因子释放，在疾病早期有助于宿主抵御病原体侵袭，但长期过度激活则会导致免疫调控失衡，使IL-10、IL-13等Th2细胞因子水平持续升高，并抑制IFN-γ、IL-12等Th1细胞因子的表达，推动Th1/Th2平衡向Th2细胞方向偏移[10]。与此同时，持续存在的炎症状态可能损伤胎盘滋养细胞功能，诱导胎盘局部炎症浸润和血管内皮功能障碍，影响胎盘血流灌注和母胎物质交换[11]。当胎盘长期处于炎症和低灌注状态时，胎儿生长发育所需氧气和营养供给减少，可进一步增加流产、死胎、早产和低出生体重儿等不良妊娠结局风险。既往研究[12]表明，TLR/NF-κB信号通路激活可促进$CD4^+$T细胞向Th2细胞方向分化，并导致Th1/Th2失衡。结合本研究结果推测，TLR/NF-κB信号通路异常激活可能是梅毒感染孕妇发生Th1/Th2失衡和不良妊娠结局的重要机制之一。

本研究还发现，梅毒未规范治疗、梅毒滴度≥1 ∶ 8是梅毒感染孕妇不良妊娠结局的独立危险因素。未经规范治疗的梅毒感染可导致梅毒螺旋体持续存在，持续激活母体免疫系统，从而增加不良妊娠结局风险[13]；高滴度梅毒螺旋体反映体内病原体负荷高，可增强母体炎症因子释放和免疫紊乱，损伤胎盘结构和功能，导致不良妊娠结局风险增加[13]。本研究中ROC曲线和决策曲线显示，梅毒感染孕妇外周血*TLR2* mRNA、*TLR4* mRNA、*NF-κB* mRNA三者联合预测不良妊娠结局的效能和净效益优于各指标单独预测，三者联合预测梅毒感染孕妇不良妊娠结局具有更高的效能和临床获益。

综上所述，梅毒感染孕妇外周血TLR/NF-κB信号通路相关基因水平升高，与Th1/Th2失衡和不良妊娠结局风险增加密切相关，且对不良妊娠结局有较高的预测效能和净效益。

参考文献：

[1] 陈泽伟，梁诗晴，岳晓丽，等. 2010—2023年中国梅毒流行趋势及时空分布特征[J]. 中华皮肤科杂志，2024，57（11）：1045-1050. DOI：10.35541/cjd.20240073.

[2] DUAN B，ZHOU Y，WANG X，et al. Congenital syphilis：adverse pregnancy outcomes and neonatal disorders[J]. Infection，2025，53（6）：2303-2319. DOI：10.1007/s15010-025-02591-z.

[3] GERBER-TICHET E，BLANCHET FP，MAJZOUB K，et al. Toll-like receptor 4–a multifunctional virus recognition receptor[J]. Trends

Microbiol,2025,33(1):34-47. DOI:10.1016/j.tim.2024.07.001.
[4] ESPARVARINHA M,MADADI S,ASLANIAN-KALKHORAN L,et al. Dominant immune cells in pregnancy and pregnancy complications:T helper cells(TH1/TH2,TH17/Treg cells),NK cells,MDSCs,and the immune checkpoints[J]. Cell Biol Int,2023,47(3):507-519. DOI:10.1002/cbin.11955.
[5] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 妊娠合并梅毒的诊断和处理专家共识[J].中华妇产科杂志,2012,47(2):158-160. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2012.02.021.
[6] PAPPAS CJ,HAMOND C,PĚTROŠOVÁ H,et al. Editorial:spirochetal diseases(syphilis,Lyme disease,and leptospirosis):transmission,pathogenesis,host-pathogen interactions,prevention,and treatment[J]. Front Microbiol,2024,15:1510000. DOI:10.3389/fmicb.2024.1510000.
[7] 李维. 梅毒血清固定机制的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展,2018,46(3):82-85. DOI:10.13309/j.cnki.pmi.2018.03.015.
[8] 杨茜,杨春艳,杨文信,等. 氨苄西林对孕晚期梅毒患者免疫功能和氧化应激及Th1/Th2因子水平的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(2):261-265. DOI:10.11816/cn.ni.2022-210416.
[9] FISCH D,ZHANG T,SUN H,et al. Molecular definition of the endogenous Toll-like receptor signalling pathways[J]. Nature,2024,631(8021):635-644. DOI:10.1038/s41586-024-07614-7.
[10] HUANG P,HU F,YANG ZB,et al. Matrine regulates Th1/Th2 inflammatory responses by inhibiting the Hsp90/NF-κB signaling axis to alleviate atopic dermatitis[J]. Kaohsiung J Med Sci,2023,39(5):501-510. DOI:10.1002/kjm2.12655.
[11] MA X,CHEN X,MU X,et al. Epigenetics of maternal-fetal interface immune microenvironment and placental related pregnancy complications[J]. Front Immunol,2025,16:1549839. DOI:10.3389/fimmu.2025.1549839.
[12] PIAO CH,FAN Y,VAN NGUYEN TV,et al. PM2.5 exposure regulates Th1/Th2/Th17 cytokine production through NF-κB signaling in combined allergic rhinitis and asthma syndrome[J]. Int Immunopharmacol,2023,119:110254. DOI:10.1016/j.intimp.2023.110254.
[13] 肖纯荣,张帅,黎雪彬,等. 梅毒感染孕产妇不良妊娠结局危险因素分析[J]. 中国计划生育学杂志,2025,33(4):891-895. DOI:10.3969/j.issn.1004-8189.2025.04.027.

(编辑　陈　姜)

(上接第794页)

mental glomerulosclerosis after kidney transplantation:a systematic review and meta-analysis[J]. World J Transplant,2021,11(7):303-319. DOI:10.5500/wjt.v11.i7.303.
[3] SUGIMURA M,MAEDA K,SHIBATA K,et al. Dysregulated anaerobic glycolysis in podocytes is relevant to the progression of focal segmental glomerulosclerosis[J]. Kidney Int Rep,2025,10(9):3239-3254. DOI:10.1016/j.ekir.2025.06.022.
[4] IBRAHIM MM,OSMAN A,HELAL AI,et al. Celastrol mitigates acetaminophen-induced nephrotoxicity in rats via targeting renal oxidative stress,inflammation,apoptosis with enhancement in aquaporin 1 level[J]. Rep Biochem Mol Biol,2024,13(2):204-217. DOI:10.61186/rbmb.13.2.204.
[5] 方虹,宋纯东,张守琳,等. 雷公藤多苷调节SIRT1/NRF2/HO-1通路改善IgA肾病大鼠肾损伤的机制[J]. 医药导报,2025,44(6):847-853. DOI:10.3870/j.issn.1004-0781.2025.06.002.
[6] 宋珂,宋纯东,宋丹,等. 基于内质网应激探讨雷公藤多苷治疗IgA肾病作用机制[J]. 世界中医药,2025,20(2):246-251. DOI:10.3969/j.issn.1673-7202.2025.02.009.
[7] JIANG H,ALTHOBAITI S,PINKERTON B,et al. Refining the adriamycin-induced focal segmental glomerulosclerosis mouse model to improve reproducibility and animal welfare[J]. Anim Model Exp Med,2025,8(5):854-863. DOI:10.1002/ame2.12564.
[8] SUN X,WANG H,LIU Y,et al. 5-methoxytryptophan alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by regulating NRF2-mediated mitophagy[J]. J Inflamm Res,2024,17:9857-9873. DOI:10.2147/JIR.S474040.
[9] 卢健明,杨冠琦,吕静. 通络兰白饮通过激活NRF2/HO-1/NQO1信号通路减轻肾病综合征大鼠肾纤维化[J]. 中国医科大学学报,2026,55(1):20-26. DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2026.01.004.
[10] HUANG Q,SHI Z,ZHENG D,et al. Shikonin inhibits endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis to attenuate renal ischemia/reperfusion injury by activating the Sirt1/NRF2/HO-1 pathway[J]. Kidney Blood Press Res,2025,50(1):131-146. DOI:10.1159/000542417.
[11] 吴雅君. 基于NRF2/HO-1/NQO1信号通路探讨雷公藤内酯三醇对急性肝损伤大鼠的保护机制[J]. 新中医,2024,56(19):199-203. DOI:10.13457/j.cnki.jncm.2024.19.038.

(编辑　陈　姜)