

血清TNF- α 、维生素D对不明原因复发性流产患者再次妊娠活产率的影响

韩冰, 朱宝菊*

郑州大学第二附属医院产科, 河南 郑州

收稿日期: 2024年2月19日; 录用日期: 2024年3月12日; 发布日期: 2024年3月19日

摘要

目的: 探讨不明原因复发性流产(URSA)患者再次妊娠孕早期外周血TNF- α 、维生素D水平对妊娠结局的影响。方法: 选取2022年1月至2023年6月于郑州大学第二附属医院收治的83例URSA再次妊娠早孕期患者作为研究对象, 根据妊娠结局分为妊娠成功组(n = 49)和妊娠失败组(n = 34), 检测TNF- α 水平和维生素D水平, 记录临床资料。采用logistic回归和ROC分析评估影响因素和预测效能。结果: 妊娠成功组TNF- α 低于妊娠失败组, 维生素D高于妊娠失败组(均P < 0.05)。TNF- α < 3.005 pg/ml、维生素D > 18.39 ng/ml是影响URPL再次妊娠活产率的因素(P < 0.05)。ROC分析显示TNF- α 和维生素D曲线下面积分别为0.778和0.704, 联合预测曲线下面积为0.819。结论: URPL再次妊娠患者血清TNF- α 、维生素D水平与活产率有关, TNF- α 低水平、维生素D高水平是妊娠成功的保护因素, 二者有望作为预测活产的有效指标。

关键词

不明原因复发性流产, TNF- α , 维生素D, 妊娠结局

The Impact of Serum TNF- α and Vitamin D on the Live Birth Rate of Patients with Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion in Subsequent Pregnancies

Bing Han, Baoju Zhu*

Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan

Received: Feb. 19th, 2024; accepted: Mar. 12th, 2024; published: Mar. 19th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 韩冰, 朱宝菊. 血清 TNF- α 、维生素 D 对不明原因复发性流产患者再次妊娠活产率的影响[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 686-691. DOI: 10.12677/acm.2024.143757

Abstract

Objective: To explore the impact of peripheral blood TNF- α and vitamin D levels during early pregnancy on pregnancy outcomes in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA). **Methods:** A total of 83 patients with URSA in early pregnancy, admitted to the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2022 to June 2023, were selected for the study. Patients were categorized into the successful pregnancy group (n = 49) and the pregnancy failure group (n = 34). Serum TNF- α levels and vitamin D levels were measured, and clinical data were recorded. Logistic regression and ROC analysis were employed to assess influencing factors and predictive efficacy. **Results:** The TNF- α level in the successful pregnancy group was lower than that in the pregnancy failure group, and the vitamin D level was higher in the successful pregnancy group (both $P < 0.05$). TNF- $\alpha < 3.005$ pg/ml and vitamin D > 18.39 ng/ml were factors influencing the live birth rate of URSA recurrent pregnancies ($P < 0.05$). ROC analysis showed TNF- α and vitamin D to have areas under the curves of 0.778 and 0.704, respectively, and the combined predictive curve had an area under the curve of 0.819. **Conclusion:** Serum TNF and vitamin D levels in patients with URSA recurrent pregnancies are associated with the live birth rate. Low TNF- α levels and high vitamin D levels are protective factors for successful pregnancy, and both have the potential to serve as effective indicators for predicting live births.

Keywords

Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion, TNF- α , Vitamin D, Pregnancy Outcome

Copyright © 2024 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

复发性流产(RPL)指的是与同一伴侣连续发生两次及以上的妊娠丢失, 包括生化妊娠, 影响了 1~5% 的育龄期女性[1]。RPL 的病因复杂, 目前已知可能导致 RPL 的因素涵盖高龄、夫妻染色体异常、内分泌代谢异常、血栓前状态、自身抗体、子宫异常、感染、精子质量和生活方式等多个方面[2]。尽管如此, 但仍有近 50% 的原因不明, 称为不明原因复发性流产(URPL) [3]。近年来研究指出 URPL 可能与免疫系统失调有关[4]。

肿瘤坏死因子(TNF- α)作为一种多效性促炎细胞因子, 已被证实对胎盘着床和胚胎发育具有不利的影响[5], TNF- α 具有促凋亡的作用, 可以调节滋养层细胞的生长和分化, 在胎盘形成滋养层侵犯的过程中, 可加速细胞膜的降解和过早破裂, 从而导致流产的发生[6]。另一方面, 维生素 D 在免疫系统的调节中发挥作用, 并能够调节母胎耐受[7]。前期研究发现, RPL 患者孕前高水平的 TNF- α 和低水平的维生素 D 与 RPL 的发生密切相关[7] [8], 但目前关于血清 TNF- α 、维生素 D 与 URPL 以及其对妊娠结局的影响的研究尚显不足。因此, 本研究旨在深入探讨 TNF- α 和维生素 D 与 URPL 的关系, 并进一步评估它们对妊娠结局的潜在影响。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取 2021 年 12 月~2023 年 1 月本院收治的 URPL 再次妊娠并随访至妊娠终止患者 83 例作为研究对

象。纳入标准(1) 同一性伴侣并有连续两次或两次以上自然流产史; (2) 宫内单胎; (3) 首次就诊孕周小于 10 周。排除标准(1) 子宫解剖结构异常; (2) 自身免疫异常, 包括磷脂抗体, 狼疮抗凝物; (3) 内分泌异常; (4) 凝血异常; (5) 夫妻双方染色体异常; (6) 男方精液及精子异常; (7) 其他自身免疫性疾病。按照妊娠结局分为研究组(妊娠成功组, $n = 49$)和对照组(妊娠失败组, $n = 34$)。本研究获得院医学伦理委员会审核批准, 纳入者均签署知情同意书。

2.2. 方法

空腹抽取产妇肘静脉血 3~5 ml, 3000 r/min, 离心 10 min 后取上清液, 保存于 -20°C 下待检。采用免疫荧光法检测 TNF- α , 采用双抗体夹心法测定标本中 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 水平。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS 23.0 进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差表示, 采用两独立样本 t 检验进行两组间比较; 采用 logistic 回归分析影响活产的保护因素; 受试者工作曲线(ROC)分析血清 TNF- α 、维生素 D 对妊娠结局的预测价值。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 妊娠成功组与妊娠失败组一般资料比较

本次共纳入 83 例 URPL, 均随访至妊娠终止。其中有 49 例成功分娩, 34 例妊娠失败。妊娠失败组的患者年龄明显高于妊娠成功组, 差异有显著性($P < 0.05$), 两组既往自然流产次数比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

Table 1. Comparison of general information between two groups

表 1. 两组一般资料比较

	例数	年龄	自然流产次数
妊娠成功组	49	31.88 ± 3.59	2.94 ± 1.29
妊娠失败组	34	33.94 ± 4.84	2.91 ± 1.16
t		-2.228	0.097
p		0.029	0.923

3.2. 两组 TNF- α 、维生素 D 水平比较

妊娠成功组 TNF- α 水平低于对照组, 维生素 D 高于对照组, 差异有显著性($P < 0.05$); 见表 2。

Table 2. Comparison of TNF- α and vitamin D levels between two groups

表 2. 两组 TNF- α 、维生素 D 水平比较

数量	妊娠成功组	妊娠失败组	t	p
TNF- α	2.47 ± 0.79	3.23 ± 0.61	-4.633	<0.001
维生素 D	17.56 ± 3.34	15.25 ± 2.19	3.796	<0.001

3.3. TNF- α 、维生素 D 与妊娠成功风险关系分析

TNF- α 水平升高是妊娠成功的危险因素($\beta = -1.291$, $SE = 0.384$, Wald 值 = 11.307, OR (95% CI) = 0.275 (0.130~0.584), $P < 0.05$); 维生素 D 水平降低是妊娠成功的危险因素, $\beta = 0.25$, $SE = 0.095$, Wald 值 = 6.931, OR (95% CI) = 1.284 (1.066~1.546), $P < 0.05$, 见表 3。

Table 3. Analysis of the relationship between TNF- α , vitamin D, and the risk of successful pregnancy
表 3. TNF- α 、维生素 D 与妊娠成功风险关系分析

	β	Se	Wald	p	OR	OR 0.95 CI
常量	1.984	2.812	0.498	0.480	7.273	-
年龄	-0.059	0.065	0.837	0.36	0.942	0.830~1.070
TNF- α	-1.291	0.384	11.307	0.001	0.275	0.130~0.584
维生素 D	0.250	0.095	6.931	0.008	1.284	1.066~1.546

3.4. TNF- α 、维生素 D 对于 URPL 妊娠结局的 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析结果可知, TNF- α 、维生素 D 对预测 URPL 妊娠结局具有一定的价值。其曲线下面积分别为 0.778、0.704。TNF- α 、维生素 D 联合预测 URPL 妊娠结局示: AUC = 0.819, 对于 URPL 患者妊娠结局预测的敏感度为 0.796, 特异度为 0.824, 约登指数为 0.619, 最佳截断值为 0.5473, 见表 4, 图 1。

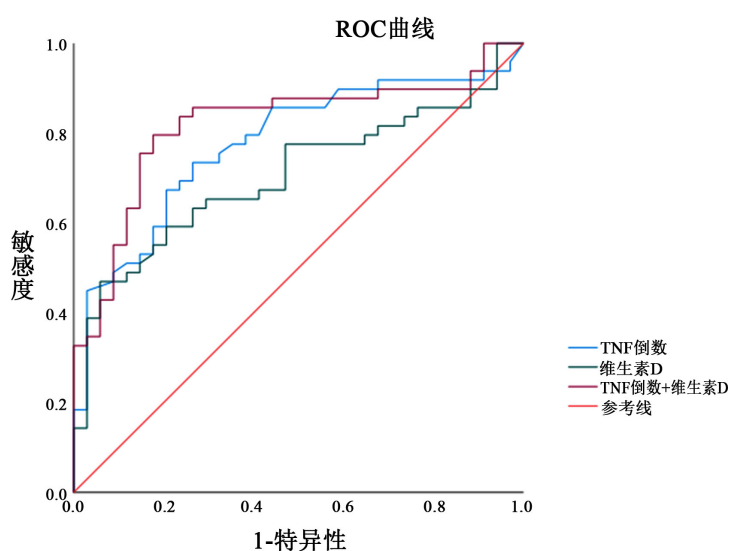


Figure 1. ROC curves for TNF- α , vitamin D, and combined prediction of URPL pregnancy outcomes
图 1. TNF- α 、维生素 D 及联合预测 URPL 妊娠结局的 ROC 曲线

Table 4. ROC curve analysis of TNF- α and vitamin D for URPL pregnancy outcomes
表 4. TNF- α 、维生素 D 对于 URPL 妊娠结局的 ROC 曲线分析

	AUC	95% CI	P 值	最佳截断值	敏感性	特异性	约登指数
TNF- α	0.778	0.677~0.878	0.000	3.005	0.735	0.735	0.470
维生素 D	0.704	0.593~0.816	0.002	18.390	0.469	0.941	0.411

4. 讨论

URPL 的发病机制比较复杂, 迄今为止尚无明确定论。随着我国生育年龄的推迟和生育政策的宽松, 高龄产妇数量不断增加, 导致 URPL 呈现上升趋势, 这为患者带来了巨大的精神压力和身体创伤。积极寻找 URPL 的病因以及能够预测患者妊娠结局的相关因子, 对于改善预后具有积极的意义。尤其是在高龄产妇中, URPL 的发病机制更显得复杂多变, 因此更需要深入研究。免疫炎症因素一直是 URPL 研究的热点领域, 越来越多的研究表明 URPL 可能与免疫系统失调有关, 尤其是辅助性 T 细胞 1 和辅助性 T 细胞 2 的平衡在妊娠过程中起着至关重要的作用[2] [8]。及时采取措施以积极寻找可靠、合适的指标用于 URPL 再次妊娠的评估, 对于在临床环境中预测 URPL 的结局并及时采取干预措施, 以提高妊娠结局的

成功率, 具有重要的意义。

在本研究中, 我们观察到妊娠成功组的 TNF- α 水平低于对照组, 而维生素 D 水平高于对照组, 这为我们提供了新的研究方向, 提示 TNF- α 、维生素 D 可能参与了 URPL 的发展。TNF- α 是由自然杀伤细胞、单核巨噬细胞和 T 淋巴细胞产生的多效性促炎细胞因子, 先前的研究表明 TNF- α 的异常升高与致病性炎症性疾病状态相关[9]。在正常妊娠生理状态下, 母胎免疫保持动态平衡, 而 TNF- α 的异常升高可能导致不良的妊娠并发症。在正常妊娠中[8], TH1 表型会转变为 TH2 表型, TH1 和 TH2 产生的细胞因子的相互作用在维持妊娠中起着核心作用, 而 TNF- α 作为 TH1 分泌的强有力的促炎因子在其中发挥着重要作用。这一研究深化了我们对 TNF- α 在妊娠中的调节机制的理解。Kwak [5]等的一项研究表明, TNF- α 具有促凋亡作用, 如胎盘形成过程中滋养层的侵袭, 可加速细胞膜的降解造成过早破裂, TNF- α 的表达增加是受精和着床失败的主要影响因素。一项荟萃分析研究[8], TNF- α 的浓度和 RPL 有关, TNF- α 基因的多态性也与 RPL 相关。Afrah [10]等对 65 名 URPL 患者血清 TNF- α 分析发现, URPL 组中有着更高水平的 TNF- α 。提示 TNF- α 作为预测 URPL 妊娠结局可靠因子的可行性。TNF- α 作为 TH1 分泌的强有力的促炎因子, 能有效反应母体的免疫状态。本研究结果显示, 妊娠成功组 TNF- α 水平低于妊娠失败组, 差异有统计学意义, 提示高水平 TNF 可能是导致妊娠失败的危险因素。

维生素 D 作为一种固醇类生物, 其活性形式为 1,25(OH)₂D₃, 不仅广泛调节先天免疫和适应性免疫, 还在多种细胞类型的增殖和分化中发挥作用, 并可减少全身炎症[11]。维生素 D 在妊娠期间被证明是重要的调节剂, 具有调节免疫细胞分化、细胞因子分泌和增加子宫内膜容受性的功能, 为妊娠创造有利的环境, 可作为预测辅助生殖的良好指标[12], 维生素 D 可以维持 TH1/TH2 平衡, 阻碍原始 T 细胞向 TH1 分化, 促进 TH2 免疫反应, 还可下调 NK 细胞受体, 从而降低 NK 细胞毒性和脱颗粒[13]。当维生素 D 缺乏时, 细胞免疫功能亢进, 促使 T 淋巴细胞向 TH1 偏移, 造成流产[14]。Li [15]等通过研究 URPL 女性中血清维生素 D 和蜕膜维生素 D 的表达情况, 发现维生素 D 的缺乏与不良妊娠有关。惠凌云[16]等发现, 早期自然流产的患者中, 维生素 D 水平降低, 提示维生素 D 能够增加早期流产的风险。本研究结果显示, 妊娠成功组的维生素 D 水平明显升高, 这与先前的研究结果相符, 强调了维生素 D 在保护妊娠成功方面的重要性。

通过 ROC 分析和多因素 logistic 回归, 我们确认了 TNF- α 和维生素 D 在预测 URPL 方面的重要性, 且联合预测效果更为显著。在 URPL 患者再次妊娠结局的影响因素中, 血清 TNF < 3.005 pg/ml 和维生素 D > 18.39 ng/ml 被确定为具有显著影响的关键因素。这些结果推测了 TNF- α 和维生素 D 通过影响母胎免疫平衡, 从而影响妊娠结局的可能机制。异常的 TNF- α 和维生素 D 水平可能破坏免疫平衡, 导致不良妊娠结局的发生。

总体而言, 本研究结果深化了我们对于 TNF- α 和维生素 D 在 URPL 患者再次妊娠结局中的相关性的认识。高表达 TNF- α 和低表达维生素 D 的患者妊娠不良妊娠结局发生率较高, 这为预测 URPL 妊娠结局提供了实质性的参考。未来的研究需要进行更多中心、前瞻性的验证, 以进一步巩固和扩展我们的认知, 为临床干预提供更可靠的依据。

基金项目

河南省科技攻关项目(172102310085)。

参考文献

- [1] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 复发性流产诊治专家共识编写组. 复发性流产诊治专家共识(2022) [J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(9): 653-667.

- [2] Yu, N., Kwak-Kim, J. and Bao, S. (2023) Unexplained Recurrent Pregnancy Loss: Novel Causes and Advanced Treatment. *Journal of Reproductive Immunology*, **155**, Article 103785. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103785>
- [3] Diejomaoh, M.F.E. (2015) Recurrent Spontaneous Miscarriage Is still a Challenging Diagnostic and Therapeutic Quagmire. *Medical Principles and Practice*, **24**, 38-55. <https://doi.org/10.1159/000365973>
- [4] Krieg, S. and Westphal, L. (2015) Immune Function and Recurrent Pregnancy Loss. *Seminars in Reproductive Medicine*, **33**, 305-312. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1554917>
- [5] Kwak-Kim, J.Y.H., Chung-Bang, H.S., Ng, S.C., *et al.* (2003) Increased T Helper 1 Cytokine Responses by Circulating T Cells Are Present in Women with Recurrent Pregnancy Losses and in Infertile Women with Multiple Implantation Failures after IVF. *Human Reproduction*, **18**, 767-773. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg156>
- [6] Li, S., Wang, L., Xing, Z., Huang, Y. and Miao, Z. (2017) Expression Level of TNF- α in Decidual Tissue and Peripheral Blood of Patients with Recurrent Spontaneous Abortion. *Central European Journal of Immunology*, **42**, 156-160.
- [7] Gonçalves, D.R., Braga, A., Braga, J., *et al.* (2018) Recurrent Pregnancy Loss and Vitamin D: A Review of the Literature. *American Journal of Reproductive Immunology*, **80**, e13022. <https://doi.org/10.1111/aji.13022>
- [8] Kim, J.A., Bang, C.H., Song, G.G., *et al.* (2020) Tumour Necrosis Factor Alpha Gene Polymorphisms in Women with Recurrent Pregnancy Loss: A Meta-Analysis. *Human Fertility*, **23**, 159-169. <https://doi.org/10.1080/14647273.2018.1543899>
- [9] Sethi, J.K. and Hotamisligil, G.S. (2021) Metabolic Messengers: Tumour Necrosis Factor. *Nature Metabolism*, **3**, 1302-1312. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00470-z>
- [10] Alkhuriji, A.F., Alhimaidi, A.R., Babay, Z.A., *et al.* (2013) The Relationship between Cytokine Gene Polymorphism and Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion in Saudi Females. *Saudi Medical Journal*, **34**, 484-489.
- [11] Chen, Y.-C., Sung, H.-C., Chuang, T.-Y., *et al.* (2022) Vitamin D3 Decreases TNF- α -Induced Inflammation in Lung Epithelial Cells Through a Reduction in Mitochondrial Fission and Mitophagy. *Cell Biology and Toxicology*, **38**, 427-450. <https://doi.org/10.1007/s10565-021-09629-6>
- [12] 徐玉庭, 王华伟, 苏梦驰, 等. 维生素 D 缺乏与复发性流产的相关性及补充维生素 D 对防治复发性流产的作用机制[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(17): 3103-3107.
- [13] Tavakoli, M., Jeddi-Tehrani, M., Salek-Moghaddam, A., *et al.* (2011) Effects of 1,25(OH)₂ Vitamin D3 on Cytokine Production by Endometrial Cells of Women with Recurrent Spontaneous Abortion. *Fertility and Sterility*, **96**, 751-757. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.06.075>
- [14] 成静, 俞梦春, 惠艳. 体外受精-胚胎移植孕妇血清维生素 D 水平与妊娠结局的相关性研究[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(12): 80-82, 86.
- [15] Li, N., Wu, H.M., Hang, F., *et al.* (2017) Women with Recurrent Spontaneous Abortion Have Decreased 25(OH) Vitamin D and VDR at the Fetal-Maternal Interface. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **50**, e6527. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20176527>
- [16] 惠凌云, 斌利, 侯伟, 等. 妊娠期血清维生素 D 水平与早期自然流产的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(15): 3539-3541.