

# 孕早期先兆流产合并绒毛膜下血肿患者血清 Th1/Th2 细胞因子与孕酮、β-HCG 水平及妊娠结局的关系

吴晓荣, 王双双, 曹意苒

安康市中心医院生殖医学科, 陕西 安康 725000

**【摘要】** 目的 探讨孕早期先兆流产合并绒毛膜下血肿(SCH)患者血清 Th1/Th2 细胞因子与孕酮、β-人绒毛膜促性腺激素(β-HCG)水平及妊娠结局的关系。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月期间安康市中心医院生殖医学科收治的 100 例孕早期先兆流产合并 SCH 患者为研究对象,按照妊娠 12 周超声检查妊娠结局将其分为治疗后正常妊娠组 65 例和难免流产组 35 例,以同期正常孕妇 100 例作为对照组。比较三组孕妇的血清 Th1 型细胞因子[肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白细胞介素(IL)-2]、Th2 型细胞因子(IL-4、IL-10)、孕酮、β-HCG 水平;采用 Pearson 相关系数分析上述指标的相关性;采用多元线性回归分析和 Spearman 相关系数分析血清 Th1/Th2 细胞因子水平与妊娠结局的相关性;绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析上述指标单独及联合检测对孕早期先兆流产合并 SCH 患者妊娠结局的评估价值。**结果** 治疗后正常妊娠组、难免流产组孕妇的血清 TNF-α、IL-2 水平明显高于对照组,血清 IL-4、IL-10、孕酮、β-HCG 水平明显低于对照组,而治疗后正常妊娠组孕妇的血清 TNF-α、IL-2 水平明显低于难免流产组,血清 IL-4、IL-10、孕酮、β-HCG 水平明显高于难免流产组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );孕早期先兆流产合并 SCH 患者血清 TNF-α、IL-2 水平与孕酮、β-HCG 水平及妊娠结局呈负相关( $P < 0.05$ ),而血清 IL-4、IL-10 水平与孕酮、β-HCG 水平及妊娠结局呈正相关( $P < 0.05$ );经多元线性回归分析结果显示,血清 TNF-α、IL-2、IL-4、IL-10、孕酮、β-HCG 均是影响孕早期先兆流产合并 SCH 患者妊娠结局的因素( $P < 0.05$ );经 ROC 分析结果显示,血清 TNF-α、IL-2、IL-4、IL-10、孕酮及 β-HCG 联合检测的曲线下面积(AUC)均大于上述指标单独检测的 AUC ( $P < 0.05$ )。**结论** 孕早期先兆流产合并 SCH 患者血清 Th1/Th2 细胞因子与孕酮、β-HCG 水平均呈现异常表达,血清 Th1/Th2 细胞因子与孕酮、β-HCG 水平及妊娠结局之间具有一定相关性,联合检测对患者妊娠结局具有良好评估价值。

**【关键词】** 早期先兆流产; Th1/Th2 细胞因子; 孕酮; β-人绒毛膜促性腺激素; 妊娠结局; 相关性

**【中图分类号】** R714.21 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2023)09-1290-05

**Relationship between serum Th1/Th2 cytokines and progesterone, β-human chorionic gonadotropin levels and pregnancy outcome in patients with early threatened abortion combined with subchorionic hematoma.** WU Xiao-rong, WANG Shuang-shuang, CAO Yi-ran. Department of Reproductive Medicine, Ankang Central Hospital, Ankang 725000, Shaanxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between serum Th1/Th2 cytokines and progesterone, β-human chorionic gonadotropin (β-HCG) levels and pregnancy outcome in patients with early threatened abortion combined with subchorionic hematoma (SCH). **Methods** One hundred patients with early threatened abortion combined with SCH admitted to the Department of Reproductive Medicine, Ankang Central Hospital between January 2021 and January 2022 were selected as the research objects. According to the pregnancy outcome of ultrasound examination at 12 weeks of pregnancy, they were divided into normal pregnancy group ( $n=65$ ) and inevitable abortion group ( $n=35$ ) after treatment. One hundred normal pregnant women in the same period were taken as control group. Serum Th1 cytokine

第一作者:吴晓荣(1981—),女,硕士,副主任医师,主要研究方向为生殖内分泌、生殖医学、辅助生殖技术。  
通讯作者:曹意苒(1990—),女,主治医师,主要研究方向为不孕症和生殖内分泌,E-mail:767180229@qq.com。

\*\*\*\*\*

[13] Yu L, Zhang KK, Wang J, et al. The clinical application study of platelet to lymphocyte ratio in type 2 diabetes-induced renal impairment in elderly patients [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2018, 37(8): 883-887.  
于璐,张珂珂,王静,等.血小板与淋巴细胞比值在老年人 2 型糖尿病致肾功能损伤患者中的相关性研究[J].中华老年医学杂志, 2018, 37(8): 883-887.

[14] Shi Q, Hu XF, Zhou XL, et al. Evaluation value of platelet to lymphocyte ratio for renal impairment and state of disease in elderly patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Progress in Modern Biomedicine,

2020, 20(8): 1481-1484, 1510.  
石群,胡晓峰,周熙琳,等.血小板/淋巴细胞比值在老年 2 型糖尿病患者肾功能损害及病情评估中的应用价值[J].现代生物医学进展, 2020, 20(8): 1481-1484, 1510.

[15] Dong Y, Wang NS. Progress of active vitamin D in pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy [J]. World Clinical Drugs, 2020, 41(10): 770-775.  
董杨,汪年松.活性维生素 D 在糖尿病肾病发病机制中的作用和治疗进展[J].世界临床药物, 2020, 41(10): 770-775.

(收稿日期:2022-08-17)

[tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL)-2], Th2 cytokine (IL-4, IL-10), progesterone, and  $\beta$ -HCG levels were compared among the three groups of pregnant women. Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between the above indicators. Multiple linear regression analysis and Spearman correlation coefficient were used to analyze the correlation between serum Th1/Th2 cytokines levels and pregnancy outcome. The value of the above indicators alone and in combination on the assessment of pregnancy outcome in patients with early threatened abortion combined with SCH in early pregnancy was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** After treatment, the serum TNF- $\alpha$  and IL-2 levels of pregnant women in the normal pregnancy group and the inevitable abortion group were significantly higher than those in the control group, and the serum IL-4, IL-10, progesterone, and  $\beta$ -HCG levels were significantly lower than those in the control group; the serum TNF- $\alpha$  and IL-2 levels of pregnant women in the normal pregnancy group after treatment were significantly lower than those in the inevitable abortion group, and the serum IL-4, IL-10, progesterone, and  $\beta$ -HCG levels were significantly higher than those in the inevitable abortion group; and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Serum TNF- $\alpha$  and IL-2 levels were negatively correlated with progesterone,  $\beta$ -HCG levels and pregnancy outcome in patients with early threatened abortion combined with SCH ( $P < 0.05$ ), while serum IL-4 and IL-10 levels were positively correlated with progesterone,  $\beta$ -HCG levels and pregnancy outcome ( $P < 0.05$ ). The results of multiple linear regression analysis showed that serum TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-10, progesterone, and  $\beta$ -HCG were all factors affecting pregnancy outcome in patients with early threatened abortion combined with SCH in early pregnancy ( $P < 0.05$ ). The results of ROC analysis showed that the area under the curve (AUC) of combined detection of serum TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-10, progesterone and  $\beta$ -HCG was greater than that of single detection of the above indicators ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum Th1/Th2 cytokines, progesterone, and  $\beta$ -HCG levels showed abnormal expression in patients with early threatened abortion combined with SCH. There was a certain correlation between serum Th1/Th2 cytokines with progesterone,  $\beta$ -HCG levels, and pregnancy outcome. Combined detection has good evaluation value for pregnancy outcome.

**【Key words】** Early threatened abortion; Th1/Th2 cytokines; Progesterone;  $\beta$ -human chorionic gonadotropin; Pregnancy outcome; Correlation

早期先兆流产发生率高达 20%~25%，多数患者经过休息或保胎治疗后症状消失，可继续妊娠，但仍有少部分患者后期会发展为不可避免的流产<sup>[1]</sup>。先兆流产患者常合并绒毛膜下血肿(subchorionic hematoma, SCH), SCH 的持续存在会引起反复的阴道流血和子宫收缩，最终导致难免流产或胎盘早剥等不良妊娠结局<sup>[2]</sup>。先兆流产合并 SCH 的发生与免疫功能失调有关，其中辅助 T 细胞(Th)1/Th2 型细胞因子平衡在免疫妊娠过程中具有重要作用<sup>[3]</sup>。孕酮和  $\beta$ -绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -human chorionic gonadotropin,  $\beta$ -HCG)均与胚胎的正常发育关系密切，对早期妊娠具有重要的支持作用，已被研究证实是妊娠的特异性标志物，对早期妊娠诊断具有重要价值<sup>[4-5]</sup>。目前，已有报道分析血清孕酮、 $\beta$ -HCG 联合检测或血清 Th1/Th2 细胞因子联合  $\beta$ -HCG 检测对先兆流产结局的预测价值，但未见有关孕早期先兆流产合并 SCH 患者血清 Th1/Th2 细胞因子与孕酮、 $\beta$ -HCG 及妊娠结局的相关性研究。本研究主要探讨孕早期先兆流产合并 SCH 患者血清 Th1/Th2 细胞因子与孕酮、 $\beta$ -HCG 及妊娠结局的关系，并分析其联合检测对该类患者妊娠结局的评估价值。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月安康市中心医院生殖医学科收治的 100 例孕早期先兆流产合并 SCH 患者为研究对象(研究组)。纳入标准：(1)先兆流产诊断符合《妇产科学·第 9 版》<sup>[6]</sup>中相关标准；(2) SCH 诊断符合《妇产科超声学》<sup>[7]</sup>中相关标准；(3)年龄 21~39 岁，妊娠 5~7 周，均为单胎；(4)患者有强

烈的保胎意愿；(5)均为初次确诊，本次就诊前未服用过相关治疗药物；(6)无其他相关内外科疾病及自身免疫性疾病。排除标准：(1)夫妻双方染色体异常或有遗传性疾病者；(2)双胎妊娠、多胎妊娠、异位妊娠、葡萄胎者；(3)合并生殖道畸形、卵巢肿瘤、子宫肌瘤、子宫内膜息肉等疾病者；(4)合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者。以同期健康的正常孕妇 100 例作为对照组。研究组孕妇年龄 22~39 岁，平均(28.96 $\pm$ 5.52)岁；孕周 5~7 周，平均(6.57 $\pm$ 0.39)周；体质指数(BMI) 19.69~25.88 kg/m<sup>2</sup>，平均(22.36 $\pm$ 2.25) kg/m<sup>2</sup>；初产妇 55 例，经产妇 45 例。对照组孕妇年龄 21~38 岁，平均(29.22 $\pm$ 5.84)岁；孕周 5~7 周，平均(6.32 $\pm$ 0.25)周；BMI 19.22~25.96 kg/m<sup>2</sup>，平均(23.03 $\pm$ 2.34) kg/m<sup>2</sup>；初产妇 60 例，经产妇 40 例。两组孕妇的上述一般资料比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )，具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 治疗方法 参照《妇产科学·第 9 版》<sup>[6]</sup>给予研究组患者口服天然维生素 E 胶丸和叶酸片和地屈孕酮(20 mg/次, 2 次/d)保胎治疗，如有阴道出血采用止血合剂(5%葡萄糖注射液 500 mL、酚磺乙胺和维生素 C 各 3.0 g、止血芳酸 0.3 g)静脉滴注止血。治疗期间患者阴道出血停止，腰酸或小腹坠痛症状消失，复查 B 超可见正常胎心搏动且胎儿成长状态好时停止保胎治疗。

1.3 检测方法 采集对照组孕妇和治疗开始 1 d 前研究组孕妇晨起空腹肘正中静脉血 5 mL, 3 000 r/min (离心半径 10 cm)离心 5 min, 留取上清液。采用 Thermo 赛默飞世尔 Multiskan GO 全波长酶标仪(ELISA 双

抗体夹心法)检测所有孕妇血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-4、IL-10 表达水平。采用德国罗氏 Elecsys 2010 型全自动电化学发光免疫分析仪(化学免疫发光法)检测所有孕妇血清孕酮、 $\beta$ -HCG 水平。本研究所用试剂盒由武汉博士德生物工程有限公司提供,均严格按照标准程序操作。

1.4 妊娠结局 随访所有孕妇至妊娠 12 周,根据 B 超检查妊娠结局将研究组患者分为治疗后正常妊娠组 65 例和难免流产组 35 例。

1.5 统计学方法 应用 SPSS26.0 软件分析数据。计量资料符合正态分布,以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验。相关性采用 Pearson 相关系数和 Spearman 相关系数分析;影响因素采用多元线性回归分析。采用受试者工

作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析各项指标单独检测和联合检测对孕早期先兆流产合并 SCH 患者妊娠结局的评估价值。以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组孕妇的血清 Th1/Th2 细胞因子、孕酮、 $\beta$ -HCG 水平比较 治疗后正常妊娠组、难免流产组、对照组孕妇的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-4、IL-10、孕酮、 $\beta$ -HCG 水平比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );其中正常妊娠组、难免流产组孕妇的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平明显高于对照组,血清 IL-4、IL-10、孕酮、 $\beta$ -HCG 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );而治疗后正常妊娠组孕妇的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平明显低于难免流产组,血清 IL-4、IL-10、孕酮、 $\beta$ -HCG 水平明显高于难免流产组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 三组孕妇的血清 Th1/Th2 细胞因子、孕酮、 $\beta$ -HCG 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of serum Th1/Th2 cytokines, progesterone, and  $\beta$ -HCG levels among the three groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	Th1 细胞因子(pg/mL)		Th2 细胞因子(pg/mL)		孕酮(ng/mL)	$\beta$ -HCG (U/L)
		TNF- $\alpha$	IL-2	IL-4	IL-10		
治疗后正常妊娠组	65	4.39 $\pm$ 0.44 <sup>ab</sup>	0.77 $\pm$ 0.08 <sup>ab</sup>	0.62 $\pm$ 0.06 <sup>ab</sup>	5.64 $\pm$ 0.57 <sup>ab</sup>	16.36 $\pm$ 1.65 <sup>ab</sup>	9 488.82 $\pm$ 922.56 <sup>ab</sup>
难免流产组	35	4.88 $\pm$ 0.51 <sup>a</sup>	0.96 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>	0.51 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>	5.11 $\pm$ 0.52 <sup>a</sup>	15.11 $\pm$ 1.52 <sup>a</sup>	8 903.96 $\pm$ 969.47 <sup>a</sup>
对照组	100	3.26 $\pm$ 0.33	0.31 $\pm$ 0.04	2.38 $\pm$ 0.24	12.26 $\pm$ 1.34	26.83 $\pm$ 3.72	10 158.45 $\pm$ 3 122.36
F 值		277.387	1 592.640	2 651.722	1 100.978	363.229	4.309
P 值		0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.015

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与难免流产组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with the control group, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; compared with the inevitable miscarriage group, <sup>b</sup> $P<0.05$ .

2.2 血清 Th1/Th2 细胞因子与血清孕酮、 $\beta$ -HCG 的相关性 经 Pearson 相关性分析结果显示,孕早期先兆流产合并 SCH 患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平与孕酮、 $\beta$ -HCG 水平呈负相关性( $P<0.05$ );血清 IL-4、IL-10 水平与孕酮、 $\beta$ -HCG 水平呈正相关性( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 血清 Th1/Th2 细胞因子与患者血清孕酮、 $\beta$ -HCG 的相关性

Table 2 Correlation of serum Th1/Th2 cytokines with serum progesterone and  $\beta$ -HCG in patients

Th1/Th2 细胞因子	孕酮		$\beta$ -HCG	
	r 值	P 值	r 值	P 值
TNF- $\alpha$	-0.493	0.016	-0.486	0.021
IL-2	-0.512	0.009	-0.503	0.010
IL-4	0.509	0.011	0.497	0.012
IL-10	0.488	0.019	0.469	0.023

2.3 影响孕早期先兆流产合并 SCH 患者妊娠结局的因素 将孕早期先兆流产合并 SCH 患者血清 TNF- $\alpha$  (X1)、IL-2 (X2)、IL-4 (X3)、IL-10 (X4)、孕酮 (X5)、 $\beta$ -HCG (X6)作为自变量(X),妊娠结局作为因变量(Y:1=正常妊娠,2=难免流产),经多元线性回归分析结果显示,血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-4、IL-10、孕酮、 $\beta$ -HCG 均是影响孕早期先兆流产合并 SCH 患者妊娠结局的相关因素( $P<0.05$ ),见表 3。

2.4 血清 Th1/Th2 细胞因子水平与患者妊娠结

局的相关性 经 Spearman 相关性分析结果显示,孕早期先兆流产合并 SCH 患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平与妊娠结局呈负相关性( $P<0.05$ );血清 IL-4、IL-10 水平与妊娠结局呈正相关性( $P<0.05$ ),见表 4。

表 3 影响孕早期先兆流产合并 SCH 患者妊娠结局的因素

Table 3 Factors affecting pregnancy outcome in patients with early threatend abortion combined with SCH

指标	B	SE	$\beta$	t 值	P 值
TNF- $\alpha$	-0.184	-0.051	-0.269	-3.642	0.001
IL-2	-0.175	-0.047	-0.304	-3.869	0.001
IL-4	0.689	0.271	0.304	3.368	0.001
IL-10	0.744	0.260	0.211	2.857	0.005
孕酮	0.802	0.311	0.035	2.967	0.003
$\beta$ -HCG	0.726	0.298	0.312	3.384	0.001
常数项	65.788	6.498	-	10.124	0.001

表 4 血清 Th1/Th2 细胞因子水平与患者妊娠结局的相关性分析

Table 4 Correlation analysis between serum Th1/Th2 cytokine levels and pregnancy outcome of patients

Th1/Th2 细胞因子	妊娠结局	
	r 值	P 值
TNF- $\alpha$	-0.502	0.005
IL-2	-0.487	0.012
IL-4	0.496	0.009
IL-10	0.491	0.011

2.5 血清Th1/Th2细胞因子、孕酮、 $\beta$ -HCG单独及联合检测对患者妊娠结局的评估价值 血清TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-4、IL-10、孕酮、 $\beta$ -HCG联合检测的AUC均大于上述指标单独检测的AUC ( $P < 0.05$ ), 见图1、表5。

表5 血清Th1/Th2细胞因子、孕酮、 $\beta$ -HCG单独及联合检测对患者妊娠结局的评估价值

指标	截断值	AUC	95%CI	P值	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数
TNF- $\alpha$	4.45 pg/mL	0.742	0.653~0.831	0.001	65.7	75.5	0.412
IL-2	0.80 pg/mL	0.770	0.683~0.856	0.001	68.6	79.6	0.482
IL-4	0.55 pg/mL	0.753	0.665~0.841	0.001	65.7	76.1	0.418
IL-10	5.25 pg/mL	0.776	0.678~0.874	0.001	70.0	73.2	0.432
孕酮	15.25 ng/mL	0.792	0.707~0.877	0.001	70.3	72.5	0.418
$\beta$ -HCG	9 000.00 U/L	0.800	0.712~0.887	0.001	71.4	78.6	0.432
联合	-	0.938	0.892~0.984	0.001	85.7	71.4	0.571

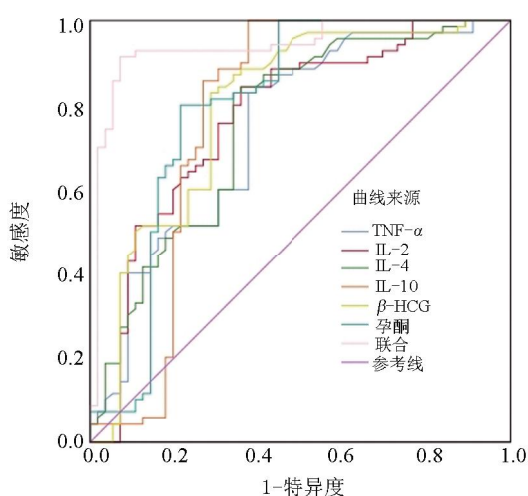


图1 血清Th1/Th2细胞因子、孕酮、 $\beta$ -HCG单独及联合检测评估患者妊娠结局的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of serum Th1/Th2 cytokines, progesterone,  $\beta$ -HCG alone and in combination to evaluate the pregnancy outcome of patients

### 3 讨论

临床研究发现先兆流产患者中SCH的检出率为4%~22%, SCH的存在导致早期先兆流产患者的自然流产率以及严重产科并发症发生风险显著提高<sup>[8]</sup>。早期先兆流产合并SCH患者不良妊娠结局的形成多与免疫异常、母体内分泌失调、胚胎发育异常、遗传、病毒感染、生殖器官畸形等因素有关, 其中免疫系统和内分泌系统相互作用构成了一个独特的调节网络, 对妊娠结局起主导作用<sup>[9-10]</sup>。

现代生殖免疫学认为, 在正常妊娠过程中母胎间免疫关系平衡, 母体免疫系统不会对胚胎产生排斥, 而这种平衡一旦被打破将影响妊娠结局<sup>[11]</sup>。Th1/Th2型细胞因子平衡对于维持正常妊娠极为重要, 其中Th1细胞分泌的IL-2、TNF- $\alpha$ 等因子的主要功能是促进巨噬细胞活化, 引起局部炎症反应和细胞免疫, 具有细胞毒作用; Th2细胞分泌的IL-4、IL-10等因子主要介导体液免疫和同种排斥反应耐受, 抑制Th1细胞因子的生成, 一旦出现“Th1或Th2漂移”, 则可能导致

妊娠失败<sup>[12-13]</sup>。在本研究中, 相较于对照组, 治疗后正常妊娠组和难免流产组孕妇TNF- $\alpha$ 、IL-2水平更高, IL-4、IL-10更低, 说明孕早期先兆流产合并SCH患者血清Th1/Th2细胞因子水平失衡, 向远离Th2型细胞因子的方向移动, 但具体是Th1/Th2细胞因子水平失衡导致疾病的发生, 还是疾病的发展影响了Th1/Th2细胞因子的平衡, 其因果关系仍有待进一步研究明确。此外, 内分泌失调是导致先兆流产的另一关键因素。孕酮和 $\beta$ -HCG是正常妊娠过程中必备物质, 在妊娠早期 $\beta$ -HCG刺激卵巢内的妊娠黄体产生孕酮, 二者含量均会明显增加, 其中孕酮每日产量约为25 mg, 血清 $\beta$ -HCG水平2 d即可增加1倍, 以维持胚胎正常发育, 一旦黄体功能不足, 孕酮水平降低, 均有可能引起不良妊娠结局<sup>[14-15]</sup>。在本研究中, 治疗后正常妊娠组和难免流产组孕妇血清孕酮、 $\beta$ -HCG水平低于对照组, 说明孕早期先兆流产合并SCH患者黄体功能不足, 导致孕酮、 $\beta$ -HCG水平降低。但当早期正常妊娠孕妇个体之间血清孕酮、 $\beta$ -HCG浓度本身就存在很大差异时, 可能导致孕早期先兆流产合并SCH患者血清孕酮、 $\beta$ -HCG水平与正常妊娠孕妇之间无明显差异。

在本研究中, 孕早期先兆流产合并SCH患者血清TNF- $\alpha$ 、IL-2水平与孕酮、 $\beta$ -HCG水平呈负相关性, 血清IL-4、IL-10水平与孕酮、 $\beta$ -HCG水平呈正相关性, 说明免疫因素和内分泌因素相互影响。TNF- $\alpha$ 、IL-2低水平能促进妊娠女性能量代谢及胚胎发育, 提高孕酮、 $\beta$ -HCG等孕激素的合成, 有助于妊娠的正常进行, 一旦分泌过量会杀伤胎盘细胞, 直接诱发胚胎流产<sup>[16]</sup>。而IL-4、IL-10主要作用是抑制淋巴细胞增殖, 减轻淋巴细胞对滋养层细胞的攻击, 诱导孕妇形成免疫耐受状态, 一旦分泌不足则可能导致胚胎停育甚至流产<sup>[17]</sup>。一项关于复发性流产的临床研究显示, 经相关治疗后患者血清孕酮、 $\beta$ -HCG及IL-4、IL-10浓度均较治疗前显著升高, 说明保胎治疗可以上调复发性流产患者体内妊娠激素表达水平, 促进血清Th1/Th2细胞因子平衡向Th2方向偏移, 这也从侧面反映出Th1/Th2细胞

因子与孕酮、 $\beta$ -HCG 之间存在关系<sup>[18]</sup>。本研究中治疗后正常妊娠组血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平低于难免流产组,血清 IL-4、IL-10、孕酮、 $\beta$ -HCG 水平高于难免流产组,说明不同妊娠结局的孕早期先兆流产合并 SCH 患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-4、IL-10、孕酮、 $\beta$ -HCG 水平存在差异,将上述指标纳入多元线性回归方程分析显示均是影响孕早期先兆流产合并 SCH 患者妊娠结局的相关因素,其中血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平与妊娠结局呈负相关性,血清 IL-4、IL-10 水平与妊娠结局呈正相关性,再一次表明 Th1/Th2 细胞因子表达失衡可能是先兆流产的关键因素。当黄体酮介导的免疫调节机制失败时,Th1 细胞因子(损伤性细胞因子)超过 Th2 细胞因子(保护性细胞因子)起主导作用,造成胎盘损伤,抑制胎盘滋养层细胞的增殖和分泌,导致流产<sup>[19]</sup>。而 ROC 曲线显示,血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-4、IL-10、孕酮、 $\beta$ -HCG 检测的 AUC 均大于上述指标单独检测,且敏感度有所提高,这说明血清 Th1/Th2 细胞因子联合孕酮、 $\beta$ -HCG 联合检测有助于孕早期先兆流产合并 SCH 患者妊娠结局的评估。这是因为联合检测将多种指标整合成一组敏感性和特异性都较高的标志物体系,从而提高评估效能。

综上所述,孕早期先兆流产合并 SCH 患者血清 Th1/Th2 细胞因子与孕酮、 $\beta$ -HCG 水平及妊娠结局均存在一定相关性,上述指标联合检测可在一定程度上提高对孕早期先兆流产合并 SCH 患者妊娠结局的评估价值。后续将会纳入更多观察指标,开展大样本、多中心的前瞻性研究,以进一步提高 SCH 的诊断率。

#### 参考文献

- [1] Feng QT, Chen C, Yu QY, et al. The benefits of higher LMR for early threatened abortion: A retrospective cohort study [J]. PLoS One, 2020, 15(4): e0231642.
- [2] Khan RI, Taimoor A, Nazir A, et al. Association of subchorionic hematoma with preterm labour in patients with threatened abortion [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2021, 33(3): 451-455.
- [3] Arefieva A, Nikolaeva M, Stepanova E, et al. Association of CD200 expression in paternal lymphocytes with female Th1/Th2 balance and pregnancy establishment at immunotherapy of recurrent spontaneous abortion [J]. Am J Reprod Immunol, 2021, 85(3): e13355.
- [4] Deng Y, Chen C, Chen S, et al. Baseline levels of serum progesterone and the first trimester pregnancy outcome in women with threatened abortion: a retrospective cohort study [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 8780253.
- [5] Li Y, Zhang J, Zhang K, et al. Significance of dynamically monitoring serum estrogen and  $\beta$ -human chorionic gonadotropin in early pregnancy assessment [J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(1): e23559.
- [6] Xie X, Kong BH, Duan T. Obstetrics and gynecology [M]. 9<sup>th</sup> edition. Beijing: People's Health Publishing House, 2018: 70-74.
- [7] Callen PW. Ultrasound in obstetrics and gynecology [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2010: 310-317.
- [8] Naert MN, Khadraoui H, Muniz Rodriguez A, et al. Association between first-trimester subchorionic hematomas and pregnancy loss in singleton pregnancies [J]. Obstet Gynecol, 2019, 134(2): 276-281.
- [9] San Lazaro Campillo I, Meaney S, et al. Risk factors for miscarriage among women attending an early pregnancy assessment unit (EPAU): a prospective cohort study [J]. Ir J Med Sci, 2019, 188(3): 903-912.
- [10] Meng L, Wang Z, Reilly M, et al. Amniotic immune biomarkers as risk factors in women with different symptoms of threatened late miscarriage [J]. Am J Reprod Immunol, 2020, 83(5): e13232.
- [11] Li D, Zheng L, Zhao D, et al. The role of immune cells in recurrent spontaneous abortion [J]. Reprod Sci, 2021, 28(12): 3303-3315.
- [12] Abdullhussain G, Azizieh F, Makhseed M, et al. Effects of progesterone, dydrogesterone and estrogen on the production of Th1/Th2/Th17 cytokines by lymphocytes from women with recurrent spontaneous miscarriage [J]. J Reprod Immunol, 2020, 140(140): 103132.
- [13] Wang P, Jiang G, Ju W, et al. Influence of bushen tiaochong cycle therapy on Th1/Th2 deviation, sex hormone level, and pregnancy outcome of alloimmune recurrent spontaneous abortion [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 8624414.
- [14] Labarta E, Mariani G, Paoletti S, et al. Impact of low serum progesterone levels on the day of embryo transfer on pregnancy outcome: a prospective cohort study in artificial cycles with vaginal progesterone [J]. Hum Reprod, 2021, 36(3): 683-692.
- [15] Wang Z, Gao Y, Zhang D, et al. Predictive value of serum  $\beta$ -human chorionic gonadotropin for early pregnancy outcomes [J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 301(1): 295-302.
- [16] Lan Y, Li Y, Yang X, et al. Progesterone-induced blocking factor-mediated Th1/Th2 balance correlates with fetal arrest in women who underwent *in vitro* fertilization and embryo transfer [J]. Clin Immunol, 2021, 232: 108858.
- [17] Verma P, Verma R, Nair RR, 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.
- [18] Qu XH, Ma M, Zhang L, et al. Clinical study of Bushen Yangxue Antai Decoction in treating recurrent abortion [J]. Chin J Human Sexuality, 2021, 30(1): 129-132.
- [19] 屈小会, 马萌, 张利, 等. 补肾养血安胎汤治疗复发性流产的临床研究[J]. 中国性科学, 2021, 30(1): 129-132.
- [19] Tao Y, Huang F, Zhang Z, et al. Probiotic *Enterococcus faecalis* Symbioflor 1 ameliorates pathobiont-induced miscarriage through bacterial antagonism and Th1-Th2 modulation in pregnant mice [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2020, 104(12): 5493-5504.

(收稿日期:2022-08-17)