

•妇科专题

先兆流产患者相关细胞因子水平 与阴道微生物菌群分布的关系研究

王 丽

(成都双楠医院妇科, 四川 成都 610047)

摘要: **目的** 探讨先兆流产患者相关细胞因子水平与阴道微生物菌群分布的关系, 为后期临床防治提供一定的指导与依据。**方法** 回顾性分析 2018 年 9 月至 2021 年 9 月成都双楠医院收治的 50 例先兆流产患者的临床资料, 将其作为先兆流产组, 另回顾性分析同期进行体检的 50 例健康孕妇的体检资料, 将其作为健康组。比较健康组和先兆流产组阴道微生物菌群门水平相对丰度、属水平相对丰度, 以及相关细胞因子 [肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-22 (IL-22)、白细胞介素-23 (IL-23)] 水平; 分析相关细胞因子水平与阴道微生物菌群相对丰度的相关性。**结果** 与健康组比, 先兆流产组患者厚壁菌门、梭杆菌门、乳酸杆菌属的相对丰度及血清 IL-4 水平均显著降低, 放线菌门、变形菌门、拟杆菌门、加德纳菌属、奇异菌属、普氏菌属的相对丰度及血清 TNF- α 、IL-2、IL-22、IL-23 水平均显著升高 (均 $P<0.05$); 而两组研究对象链球菌属、梭杆菌属的相对丰度经比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$); 血清 TNF- α 、IL-2、IL-22、IL-23 水平分别与厚壁菌门、梭杆菌门、乳酸杆菌属的相对丰度均呈负相关, 与放线菌门、变形菌门、拟杆菌门、加德纳菌属、奇异菌属、普氏菌属的相对丰度均呈正相关; 血清 IL-4 水平分别与厚壁菌门、梭杆菌门、乳酸杆菌属的相对丰度均呈正相关, 与放线菌门、变形菌门、拟杆菌门、加德纳菌属、奇异菌属、普氏菌属的相对丰度均呈负相关 (均 $P<0.05$)。**结论** 血清 TNF- α 、IL-2、IL-22、IL-23、IL-4 水平与阴道微生物菌群相对丰度均可预测先兆流产的发生情况, 且阴道微生物菌群分布紊乱可能会导致相关细胞因子水平失调, 因此可通过调节阴道微生物菌群相对丰度有效预防先兆流产的发生, 为疾病的防治策略提供依据。

关键词: 先兆流产; 阴道微生物菌群; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-2; 白细胞介素-4; 白细胞介素-22; 白细胞介素-23

中图分类号: R714.21

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.07.0023.04

先兆流产的临床表现为阴道流血、下腹疼痛等, 若未能予以及时有效的治疗, 则可随着病情进展, 导致患者出现流产, 引发不良妊娠结局, 严重威胁女性的身体健康与家庭幸福。相关研究报道, 先兆流产的发生可与多种因素有关, 如母体免疫内分泌调控失调是其中一种较为重要的原因, 而肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-22 (IL-22)、白细胞介素-23 (IL-23) 作为免疫内分泌调控因子, 其水平异常时可介导机体免疫环境的失衡, 进而影响妊娠结局; 同时, 正常妊娠情况下, 女性阴道中存在着不同种类与数量的微生物, 其可与环境、宿主之间形成良好的动态平衡关系, 但当妊娠期阴道内菌群发生失衡时, 会导致各种阴道感染, 进而引发流产、早产、胎膜早破等不良妊娠结局^[1-2]。基于此, 本研究旨在探讨先兆流产患者相关细

胞因子水平与阴道微生物菌群分布的关系, 以期临床防治提供一定的指导与依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 9 月至 2021 年 9 月成都双楠医院收治的 50 例先兆流产患者的临床资料, 将其作为先兆流产组, 另回顾性分析同期进行体检的 50 例健康孕妇的体检资料, 将其作为健康组。其中先兆流产组患者年龄 20~40 岁, 平均 (27.85 \pm 5.53) 岁; 孕周 4~19 周, 平均 (12.38 \pm 3.36) 周; 流产次数 0~2 次, 平均 (1.23 \pm 0.16) 次; 初产妇 28 例, 经产妇 22 例。健康组研究对象年龄 19~40 岁, 平均 (27.36 \pm 5.86) 岁; 孕周 5~19 周, 平均 (12.56 \pm 3.48) 周; 流产次数 0~3 次, 平均 (1.26 \pm 0.22) 次; 初产妇 27 例, 经产妇 23 例。两组研究对象年龄、孕周、流产次数等一般资料经比较, 差异无统

作者简介: 王丽, 大学专科, 主治医师, 研究方向: 妇科相关疾病的诊治。

用价值 [J]. 中国实用医药, 2018, 13(9): 61-62.

82-84.

[12] 易俊秀, 段海珊, 郭燕丽. 经阴道彩色多普勒超声诊断子宫肌瘤、腺肌症及腺肌瘤的临床价值 [J]. 局解手术学杂志, 2020, 29(1):

[13] 万艳, 徐光国. 经阴道彩色多普勒超声血流显像诊断子宫肌瘤的应用分析 [J]. 影像科学与光化学, 2021, 39(5): 768-772.

计学意义 ($P>0.05$), 组间具有可比性。纳入标准: 先兆流产组患者均符合《妇产科临床指南》^[3] 中的相关诊断标准, 且经临床检查确诊; 伴有阴道流血、下腹痛等症状者; 无其他妇科疾病者等。排除标准: 非免疫因素导致的先兆流产者; 伴有严重肝、肾等功能疾病者; 有内分泌代谢疾病者; 近 2 个月服用抗生素或激素类药物者; 有凝血功能障碍者; 感染性疾病者等。本研究经成都双楠医院医学伦理委员会批准通过。

1.2 检测方法 于先兆流产组患者入院时与健康组孕妇体检时, 分别采集其阴道内分泌物, 置于无菌管内, 缓冲液震荡悬浮, 并进行离心 (12 000 r/min, 5 min), 得到下层沉淀, 提取细菌 DNA, 使用聚合酶链式反应 (PCR) 法进行扩增细菌 DNA 并纯化产物, 使用基因测序仪 (因美纳股份有限公司, 型号:NextSeq 550) 在 97% 相似水平下对所有序列进行操作分类单元归类, 并根据操作分类单元归类对菌群物种间的亲缘关系和物种间的差异进行分析, 获得菌群分类和菌群相对丰度。于先兆流产组患者入院时与健康组孕妇体检时采集空腹静脉血 5 mL, 以 3 000 r/min 的转速离心 10 min 取上层血清, 使用酶联免疫吸附实验法检测血清 TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-22、IL-23 水平。

1.3 观察指标 ①比较健康组和先兆流产组研究对象的阴道微生物菌群门水平相对丰度。②比较健康组和先兆流产组研究对象的阴道微生物菌群属水平相对丰度。③比较健康组和先兆流产组研究对象血清 TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-22、IL-23 水平。④分析血清 TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-22、IL-23 水平与阴道微生态菌群相对丰度的相关性。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 22.0 统计软件分析数据, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行 t 检验。使用 Pearson 相关系数法分析血清 TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-22、IL-23 水平与阴道微生态菌群相对丰度的相关性。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康组和先兆流产组研究对象阴道微生物菌群门水平相对丰度 与健康组比, 先兆流产组患者厚壁菌门、梭杆菌门的相对丰度均显著降低, 放线菌门、变形菌门、拟杆菌门的相对丰度均显著升高, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 1。

2.2 健康组和先兆流产组研究对象阴道微生物菌群属水平相对丰度 与健康组比, 先兆流产组患者乳酸杆菌属的相对丰度显著降低, 加德纳菌属、奇异菌属、普氏菌属的相对丰度均显著升高, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$); 而两组研究对象链球菌属、梭杆菌属的相对丰度经比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$), 见表 2。

2.3 健康组和先兆流产组研究对象血清 TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-22、IL-23 水平 与健康组比, 先兆流产组患者血清 TNF- α 、IL-2、IL-22、IL-23 水平均显著升高, 血清 IL-4 水平显著降低, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 3。

2.4 相关性分析 血清 TNF- α 、IL-2、IL-22、IL-23 水平分别与厚壁菌门、梭杆菌门、乳酸杆菌属门的相对丰度均呈负相关 ($r=-0.458$ 、 -0.685 、 -0.542 、 -0.658 、 -0.559 、 -0.448 、 -0.647 、 -0.623 、 -0.527 、 -0.555 、 -0.624 、 -0.666), 与放线菌

表 1 健康组和先兆流产组研究对象阴道微生物菌群门相对丰度比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

组别	例数	厚壁菌门	放线菌门	变形菌门	拟杆菌门	梭杆菌门
健康组	50	82.68 \pm 7.24	7.28 \pm 2.35	3.81 \pm 0.62	1.96 \pm 0.36	2.69 \pm 0.18
先兆流产组	50	60.36 \pm 7.55	21.34 \pm 2.59	10.18 \pm 2.44	6.11 \pm 0.55	0.42 \pm 0.16
t 值		15.088	28.428	17.892	44.642	66.649
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 健康组和先兆流产组研究对象阴道微生物菌群属相对丰度比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

组别	例数	乳酸杆菌属	加德纳菌属	链球菌属	奇异菌属	普氏菌属	梭杆菌属
健康组	50	72.62 \pm 8.23	12.25 \pm 2.32	8.36 \pm 2.64	1.96 \pm 0.34	1.64 \pm 0.38	0.23 \pm 0.06
先兆流产组	50	56.37 \pm 7.52	24.38 \pm 2.54	7.98 \pm 2.47	7.15 \pm 1.32	3.19 \pm 0.45	0.22 \pm 0.07
t 值		10.307	24.933	0.743	26.923	18.609	0.767
P 值		<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05

表 3 健康组和先兆流产组研究对象血清 TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-22、IL-23 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF- α (pg/mL)	IL-2(pg/mL)	IL-4(pg/mL)	IL-22(ng/L)	IL-23(ng/L)
健康组	50	80.56 \pm 12.38	133.48 \pm 10.62	42.52 \pm 5.26	99.62 \pm 10.76	34.98 \pm 4.65
先兆流产组	50	117.62 \pm 12.57	215.25 \pm 21.35	20.45 \pm 3.63	132.24 \pm 12.68	52.87 \pm 6.36
t 值		14.853	24.248	24.419	13.870	16.056
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-2: 白细胞介素-2; IL-4: 白细胞介素-4; IL-22: 白细胞介素-22; IL-23: 白细胞介素-23。

门、变形菌门、拟杆菌门、加德纳菌属、奇异菌属、普氏菌属的相对丰度均呈正相关 ($r=0.647、0.588、0.539、0.528、0.572、0.556、0.586、0.594、0.635、0.569、0.647、0.685、0.654、0.652、0.678、0.663、0.641、0.632、0.628、0.721、0.752、0.645、0.752、0.725$)；血清 IL-4 水平分别与厚壁菌门、梭杆菌门、乳酸杆菌属的相对丰度均呈正相关 ($r=0.636、0.634、0.678$)，与放线菌门、变形菌门、拟杆菌门、加德纳菌属、奇异菌属、普氏菌属的相对丰度均呈负相关 ($r=-0.485、-0.456、-0.596、-0.697、-0.735、-0.789$)，差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)，见表 4。

3 讨论

先兆流产主要是指孕妇在妊娠早期出现阴道出血、腹痛及腰酸等表现的一种疾病，该疾病诱发因素相当复杂，包括遗传因素、免疫排斥因素、解剖因素、内分泌因素、感染、环境因素等，若得不到及时有效治疗，阴道出血时间长，极易引起宫腔感染，从而影响胎儿的生长发育，甚至会导致流产^[4]。因此，通过分析先兆流产患者病情变化相关的生物学指标，以得出早期诊断结果，对患者后期防治具有非常重要的指导意义。

女性阴道与外界相通的腔道内存在数量庞大的不同种类微生物，正常情况下阴道微生态对病原体的侵入有自然的防御功能且能营造良好的妊娠环境。多种微生物菌群参与阴道微生态平衡，临床研究中主要从菌群的优势种类、菌群密集度、菌群的多样性、机体内炎症反应及病原菌来判断阴道微生态的情况，一定程度上能够反映微生态演变和疾病的关系，其中乳酸杆菌是阴道菌群中的益生菌，通过调节机体免疫功能维持阴道酸性环境，而加德纳菌属、奇异菌属及普氏菌属是阴道中的致病菌，这些致病菌过度繁殖，容易导致流产、早产及胎膜早破等不良结局^[5]。本研究中，先兆流产组患者厚壁菌门、梭杆菌门、乳酸杆菌属的相对丰度均显著降低，放线菌门、变形菌门、拟杆菌

门、加德纳菌属、奇异菌属、普氏菌属的相对丰度均显著升高，提示机体的阴道微生态菌群分布稳态被破坏，使得致病菌比例增加，进而诱发多种疾病发生，影响胎儿的发育，提高先兆流产发生率。

血清 TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-22、IL-23 可用于反映机体的免疫内分泌调控情况，其中血清 TNF- α 是一种促炎细胞因子，其主要来源于巨噬细胞、单核细胞，可参与机体的炎症反应、免疫反应过程，故其水平升高可提示机体的炎症反应加剧，免疫功能失调，进而不利于胚胎的生长、发育，易引发先兆流产^[6]；IL-2 是一种调节免疫因子，主要来源于 CD4⁺ 细胞，其在正常水平下，可诱导、激活免疫网络中的相关细胞，以发挥免疫应答效应，进而调节免疫功能，但其水平过高时，可促使机体发生排斥反应，进而损伤胎盘细胞的分化和生长，不利于胚胎发育，易发生先兆流产^[7]；IL-4 主要来源于单核细胞、活化的 T 细胞等，其可介导 B 细胞增殖抗体生成，参与机体的体液免疫与适应性免疫过程，进而在其中发挥重要的调节作用，故其水平降低可提示患者的免疫内分泌失调，进而增加先兆流产发生的风险^[8]；IL-22 主要来源于 CD4⁺T 细胞亚群，其可参与机体的免疫炎症反应，当其水平升高时，机体的免疫调节平衡发生失调，使得母体胎盘的免疫排斥反应增强，免疫抑制作用减弱，进而诱发先兆流产发生；IL-23 是一种促炎细胞因子，主要来源于抗原提呈细胞，其可诱导机体分泌、合成大量的炎症因子，加快炎症反应进程，并激活细胞免疫反应，故其水平升高时，易使机体胚胎造成排斥反应，从而导致先兆流产发生^[9]。本研究结果显示，与健康组相比，先兆流产组患者血清 TNF- α 、IL-2、IL-22、IL-23 水平均显著升高，血清 IL-4 水平均显著降低，提示免疫细胞因子不仅具有免疫杀伤作用，能介导细胞免疫，调节相关的炎症反应，抑制胚胎着床、滋养细胞生长和胚胎发育，引发不良妊娠结局，还能刺激 B 淋巴细胞增殖，

表 4 血清 TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-22、IL-23 水平与阴道微生态菌群相对丰度的相关性

指标	厚壁菌门		放线菌门		变形菌门		拟杆菌门		梭杆菌门	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
TNF- α (pg/mL)	-0.458	<0.05	0.647	<0.05	0.588	<0.05	0.539	<0.05	-0.559	<0.05
IL-2(pg/mL)	-0.685	<0.05	0.528	<0.05	0.572	<0.05	0.556	<0.05	-0.448	<0.05
IL-4(pg/mL)	0.636	<0.05	-0.485	<0.05	-0.456	<0.05	-0.596	<0.05	0.634	<0.05
IL-22(ng/L)	-0.542	<0.05	0.586	<0.05	0.594	<0.05	0.635	<0.05	-0.647	<0.05
IL-23(ng/L)	-0.658	<0.05	0.569	<0.05	0.647	<0.05	0.685	<0.05	-0.623	<0.05

指标	乳酸杆菌属		加德纳菌属		奇异菌属		普氏菌属	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
TNF- α (pg/mL)	-0.527	<0.05	0.654	<0.05	0.652	<0.05	0.678	<0.05
IL-2(pg/mL)	-0.555	<0.05	0.663	<0.05	0.641	<0.05	0.632	<0.05
IL-4(pg/mL)	0.678	<0.05	-0.697	<0.05	-0.735	<0.05	-0.789	<0.05
IL-22(ng/L)	-0.624	<0.05	0.628	<0.05	0.721	<0.05	0.752	<0.05
IL-23(ng/L)	-0.666	<0.05	0.645	<0.05	0.752	<0.05	0.725	<0.05

产生抗体,调节体液免疫,维持正常妊娠,因此免疫细胞因子平衡对于维持正常妊娠起着重要的核心作用。

当妊娠期妇女阴道的微生物菌群失调时,可导致致病菌大量的繁殖,并合成、分泌内毒素,进而促使免疫调节因子、炎症因子大量释放,促进环氧化酶和磷脂酶水平升高,从而增加宫缩力,升高宫腔内压力,造成先兆流产发生^[10]。本研究中,血清 TNF- α 、IL-2、IL-22、IL-23 水平分别与厚壁菌门、梭杆菌门、乳酸杆菌属门的相对丰度均呈负相关,与放线菌门、变形菌门、拟杆菌门、加德纳菌属、奇异菌属、普氏菌属的相对丰度均呈正相关,而血清 IL-4 水平分别与厚壁菌门、梭杆菌门、乳酸杆菌属的相对丰度均呈正相关,与放线菌门、变形菌门、拟杆菌门、加德纳菌属、奇异菌属、普氏菌属的相对丰度均呈负相关,提示先兆流产患者阴道微生物菌群分布紊乱可能会导致相关细胞因子水平失调,与熊文栋等^[11]研究结果基本相符。

综上,血清 TNF- α 、IL-2、IL-22、IL-23、IL-4 水平与阴道微生物菌群相对丰度均可检测先兆流产的发生情况,且其阴道微生物菌群分布紊乱可能会导致相关细胞因子水平失调,因此可通过调节阴道微生物菌群相对丰度与上述相关细胞因子水平,为疾病的防治策略提供依据。

参考文献

[1] 吴林玲,闫颖,陈婉珍,等.先兆流产患者阴道微生态与局部免疫 Th1/Th2 失衡研究[J].中国妇幼保健,2019,34(16):3748-3751.

[2] 张帝开,梁茂连.妊娠早期阴道微生态改变的影响因素与阴道炎[J].实用妇产科杂志,2018,34(10):723-725.

[3] 张晓薇,朱壮彦.妇产科学[M].北京:人民军医出版社,2013:59.

[4] 邓飞涛,欧阳为相,朱剑文,等.早期先兆流产细胞因子的检测及临床价值分析[J].医学分子生物学杂志,2019,16(5):483-486.

[5] 杨晓帆,黄美霞,闵羨蕙.妊娠中晚期阴道菌群紊乱对妊娠结局的影响[J].海南医学,2018,29(5):641-642.

[6] 邱德稳,钟师,汤旭,等.1935例妊娠期女性阴道微生态及B族链球菌检测结果分析[J].检验医学与临床,2021,18(22):3274-3277.

[7] 席珍珍,周荣生,柯旭.CMV-DNA、IL-1、IL-6、TNF- α 水平与早期妊娠流产的相关性研究[J].现代医学,2019,47(11):1410-1413.

[8] 伍金华,谢志威,车小群,等.原因不明复发性流产患者外周血PD-1、Th1/Th2型细胞因子水平测定及其相关性研究[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2014,8(9):1592-1596.

[9] 张世娇,赵威.艾灸结合免疫疗法对改善先兆流产患者妊娠结局及Th17/Treg细胞作用的机制研究[J].世界中西医结合杂志,2021,16(2):350-354.

[10] 林雪珊,何晓芳,陈秀娟.先兆流产患者阴道微生态与Th1及Th2细胞因子的关系探讨[J].中国微生态学杂志,2020,32(12):1460-1464.

[11] 熊文栋,王连云,易宝珠.Th17/Th22/Treg细胞及其细胞因子在先兆流产发病中的作用[J].中国卫生检验杂志,2017,27(10):1479-1481,1486.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《现代医学与健康研究电子杂志》专题栏目约稿通知

为了更好地服务读者,加强各个学科的学术交流,2022年《现代医学与健康研究电子杂志》继续开设专题栏目,内容包括该专题所涉及领域或学科的临床研究论著,以及对学科研究现状、进展的综述等,来稿要求请登录本刊网站(<http://xdyx.ijournals.cn>)查询。我们会在杂志上提前预告部分重点专题,希望各学科的专家、学者以及相关的人员踊跃投稿,我们将优先安排(特别提示:专题的刊出不影响其他来稿的出版)。期待各个专题相关领域的同行能在此分享研究心得,共同促进我国医学学术繁荣。

《现代医学与健康研究电子杂志》2022年部分重点专题

第1期	骨伤科专题	第4期	肝胆疾病专题	第7期	妇科专题
第2期	医工结合专题	第5期	产科专题	第8期	肺病专题
第3期	牙科专题	第6期	检验医学专题	第9期	甲状腺疾病专题