

· 短篇论著 ·

血清 YKL-40、CCL11、kisspeptin 水平与先兆流产患者 阴道微生态及其保胎后妊娠结局的相关性*

王云玲¹, 周娟², 马园园², 高阿妮^{2△}

延安市人民医院: 1. 妇科; 2. 产科, 陕西延安 716000

摘要:目的 探讨血清甲壳质酶蛋白 40(YKL-40)、CC 趋化因子配体 11(CCL11)、人吻素-1(kisspeptin) 水平与先兆流产(TA)患者阴道微生态及其保胎后妊娠结局的相关性。方法 选取 2022 年 1 月至 2024 年 10 月该院收治的 102 例 TA 患者作为 TA 组。另选取同期来该院进行产前检查的健康孕妇 110 例作为对照组。根据 TA 组保胎后妊娠结局分为妊娠失败组(37 例)、妊娠良好组(65 例)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 YKL-40、CCL11、kisspeptin 水平。采用 Pearson 相关性分析阴道微生物菌群相对丰度与血清 YKL-40、CCL11、kisspeptin 水平的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析影响保胎后不良妊娠结局的风险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 YKL-40、CCL11、kisspeptin 水平对保胎后妊娠失败的预测价值。结果 TA 组放线菌门、变形菌门、拟杆菌门、普氏菌属、加德纳菌属相对丰度高于对照组($P < 0.05$), 厚壁菌门、梭杆菌门、乳酸杆菌属相对丰度低于对照组($P < 0.05$)。与对照组相比, TA 组血清 YKL-40、CCL11 水平升高($P < 0.05$), kisspeptin 水平降低($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示, 血清 YKL-40、CCL11 水平与放线菌门、变形菌门、拟杆菌门、普氏菌属、加德纳菌属呈正相关($P < 0.05$), 与厚壁菌门、梭杆菌门、乳酸杆菌属呈负相关($P < 0.05$); kisspeptin 水平与放线菌门、变形菌门、拟杆菌门、普氏菌属、加德纳菌属呈负相关($P < 0.05$), 与厚壁菌门、梭杆菌门、乳酸杆菌属呈正相关($P < 0.05$)。与妊娠良好组相比, 妊娠失败组血清 YKL-40、CCL11 水平升高($P < 0.05$), 孕酮、kisspeptin 水平降低($P < 0.05$)。妊娠失败组放线菌门、变形菌门、拟杆菌门及链球菌属、普氏菌属、加德纳菌属相对丰度高于妊娠良好组($P < 0.05$), 厚壁菌门、梭杆菌门及乳酸杆菌属相对丰度低于妊娠良好组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, YKL-40、CCL11 是保胎后妊娠失败的危险因素($P < 0.05$), 孕酮、kisspeptin 是保胎后妊娠失败的保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线显示, 血清 YKL-40、CCL11、kisspeptin 单独及联合预测保胎后妊娠失败的曲线下面积分别为 0.780、0.801、0.832、0.915, 单独或联合均具有预测价值, 且联合预测效能更高($Z_{\text{YKL-40-三者联合}} = 3.014$, $Z_{\text{CCL11-三者联合}} = 3.090$, $Z_{\text{kisspeptin-三者联合}} = 2.576$, $P < 0.05$)。结论 TA 患者血清 YKL-40、CCL11 水平升高, kisspeptin 水平下降, 且与阴道微生态失衡、保胎后不良妊娠结局有关, 有望成为预测 TA 患者保胎后不良妊娠结局的有效指标。

关键词: 先兆流产; 甲壳质酶蛋白 40; CC 趋化因子配体 11; 人吻素-1; 妊娠结局; 阴道微生态

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.01.020

中图法分类号: R446.1; R714.21

文章编号: 1673-4130(2026)01-0114-06

文献标志码: A

先兆流产(TA)的临床表现为妊娠 28 周前出现阴道出血、子宫痉挛、宫颈口闭合、无妊娠产物排出等^[1]。TA 是妊娠早期最常见的并发症之一, 且患者伴随阴道微生态失衡、免疫功能紊乱, 增加了不良妊娠结局风险, 对孕妇身体、心理均造成一定的伤害^[2-3]。目前, 经产妇、高龄产妇比例呈上升趋势, 卵巢功能下降及与妊娠相关的妇科疾病增加均可能会导致 TA 发病率升高^[4]。寻找与 TA 患者阴道微生态、预后有关的生物标志物具有重要的临床意义。甲壳质酶蛋白 40(YKL-40)是一种分泌型糖蛋白, 参与细胞侵袭、血管生成、抑制细胞凋亡等多种病理过程, 在多种肿瘤中高表达^[5]。有研究显示, YKL-40 也可作为炎症标志物, 通过血管生成与激活单核细胞、巨

噬细胞促进炎症反应参与子痫前期的发生与发展^[6]。CC 趋化因子配体 11(CCL11)是一种募集嗜酸性粒细胞的细胞因子, 参与炎症反应^[7]。有研究发现, CCL11 水平升高与妊娠晚期生殖道 B 族链球菌感染孕妇的不良妊娠结局有关^[8]。人吻素-1(kisspeptin)是一种神经肽, 通过调节下丘脑促性腺激素释放激素/促性腺激素分泌, 介导正反馈与负反馈^[9]。健康孕妇体内 kisspeptin 呈高表达, 当 kisspeptin 异常低表达时, 流产、异位妊娠、早产、妊娠糖尿病等妊娠并发症风险增加^[10]。以上研究提示, YKL-40、CCL11、kisspeptin 水平与多种妊娠并发症相关。目前, 尚不清楚 YKL-40、CCL11、kisspeptin 与 TA 的关系。鉴于此, 本研究通过测定血清 YKL-40、CCL11、kisspep-

* 基金项目: 中华国际科学交流基金会检验检测科技专项基金项目(Z2020LSXB001)。

△ 通信作者, E-mail: 534851185@qq.com。

tin 水平变化,分析三者与 TA 患者阴道微生态及保胎后妊娠结局的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2024 年 10 月本院收治的 102 例 TA 患者作为 TA 组。另选取同期来本院进行产前检查的健康孕妇 110 例作为对照组。两组孕妇年龄、入组孕周、流产次数、孕产史比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。TA 组纳入标准:(1)符合 TA 相关诊断标准^[11];(2)

出现少量阴道出血,下腹疼痛或腰痛;(3)自然妊娠;(4)单胎妊娠;(5)子宫口未开,胎膜未破,无妊娠物排出;(6)临床资料完整。对照组纳入标准:(1)B 超检查显示胚胎发育正常;(2)临床资料完整。排除标准:(1)妊娠前患性疾病;(2)传染性疾病;(3)染色体异常导致 TA;(4)伴心脏病、肝肾衰竭等严重疾病;(5)凝血功能异常。本研究已通过本院伦理委员会审批[批号:2021 伦理审查 KY(067)号]。所有入组人员均签署知情同意书。

表 1 两组基本资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

| 组别 | n | 年龄(岁) | 入组孕周(周) | 流产次数(次) | 孕产史 | |
|------------|-----|------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| | | | | | 初产妇 | 经产妇 |
| TA 组 | 102 | 27.17±6.28 | 14.56±2.35 | 1.16±0.19 | 56(54.90) | 46(45.10) |
| 对照组 | 110 | 27.04±3.95 | 14.52±2.18 | 1.15±0.17 | 58(52.73) | 52(47.27) |
| t/χ^2 | | 0.179 | 0.128 | 0.403 | 0.101 | |
| P | | 0.858 | 0.898 | 0.688 | 0.751 | |

1.2 方法

1.2.1 阴道微生物菌群检测 TA 患者入组当日、健康孕妇体检当日,由专业的妇产科医生进行操作,使用一次性无菌采样棉签置入阴道内旋转采取分泌物,置于无菌管内,随后加入缓冲液,离心(半径 10 cm, 10 000 r/min, 8 min)处理并收集菌体沉淀。利用细菌 DNA 提取试剂盒[货号:DP302,天根生化科技(北京)有限公司]提取阴道微生物 DNA,检测合格后,采用聚合酶链反应(PCR)扩增样本 DNA,经纯化后送至北京擎科生物科技有限公司测序,根据测序结果分析菌群种类及其相对丰度。

1.2.2 血清 YKL-40、CCL11、kisspeptin 水平检测 取 TA 患者入院当日、健康孕妇体检当日空腹静脉血 5 mL,经离心(2 500 r/min, 10 min)处理后,吸取血清。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 YKL-40(货号:CSB-E13608h,武汉华美生物工程有限公司)、CCL11(货号:ML-EA-A06142,上海酶联生物科技有限公司)、kisspeptin(货号:JL32362,上海江莱生物科技有限公司)水平,操作步骤按照说明书严格进行。

1.2.3 保胎治疗及妊娠结局评估 根据本院治疗规程嘱咐患者卧床休息,同时接受地屈孕酮联合黄体酮治疗。患者阴道出血、下腹疼痛等症状缓解后,继续服药 1 周即可停药。评估妊娠结局:将妊娠反应消失、阴道出血增加、下腹疼痛加重、妊娠产物排出,以及流产(妊娠不足 28 周、胎儿体重 < 1 000 g 即终止妊娠)孕妇纳入妊娠失败组(37 例),反之则纳入妊娠良好组(65 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件处理和分析

数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较行 χ^2 检验;采用 Pearson 法分析阴道微生物菌群相对丰度与血清 YKL-40、CCL11、kisspeptin 水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析影响保胎后不良妊娠结局的风险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 YKL-40、CCL11、kisspeptin 水平对保胎后不良妊娠结局的预测价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组阴道微生物菌群组成 在门水平中,TA 组放线菌门、变形菌门、拟杆菌门相对丰度高于对照组($P < 0.05$),厚壁菌门、梭杆菌门相对丰度低于对照组($P < 0.05$)。在属水平中,TA 组普氏菌属、加德纳菌属相对丰度高于对照组($P < 0.05$),乳酸杆菌属相对丰度低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组阴道微生物菌群水平相对丰度($\bar{x} \pm s, \%$)

| 菌群 | TA 组 (n=102) | 对照组 (n=110) | t | P |
|-------|-----------------|----------------|--------|--------|
| 门水平 | | | | |
| 厚壁菌门 | 64.87±9.05 | 81.24±9.98 | 12.524 | <0.001 |
| 放线菌门 | 17.28±1.95 | 8.62±1.03 | 39.974 | <0.001 |
| 变形菌门 | 9.05±1.18 | 4.27±0.65 | 36.138 | <0.001 |
| 梭杆菌门 | 0.35±0.05 | 1.89±0.24 | 65.788 | <0.001 |
| 拟杆菌门 | 5.72±0.84 | 2.19±0.32 | 39.840 | <0.001 |
| 属水平 | | | | |
| 乳酸杆菌属 | 57.46±7.28 | 72.04±9.16 | 12.876 | <0.001 |
| 链球菌属 | 7.75±1.02 | 7.98±1.06 | 1.160 | 0.109 |

续表 2 两组阴道微生物菌群水平相对丰度($\bar{x} \pm s, \%$)

| 菌群 | TA 组 (n=102) | 对照组 (n=110) | t | P |
|-------|-----------------|----------------|--------|--------|
| 梭杆菌属 | 0.26±0.07 | 0.25±0.06 | 1.113 | 0.267 |
| 普氏菌属 | 2.65±0.37 | 0.94±0.13 | 44.208 | <0.001 |
| 加德纳菌属 | 22.03±3.06 | 13.05±1.84 | 22.647 | <0.001 |

2.2 两组血清 YKL-40、CCL11、kisspeptin 水平比较 TA 组血清 YKL-40、CCL11 高于对照组 ($P < 0.05$), kisspeptin 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组血清 YKL-40、CCL11、kisspeptin 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | YKL-40 (ng/mL) | CCL11 (pg/mL) | kisspeptin (ng/L) |
|------|-----|-------------------|------------------|----------------------|
| TA 组 | 102 | 84.92±20.42 | 40.90±9.24 | 25.58±5.96 |
| 对照组 | 110 | 72.68±12.37 | 22.85±3.56 | 36.21±5.43 |
| t | | 5.229 | 18.495 | 13.540 |
| P | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.3 阴道微生物菌群相对丰度与血清 YKL-40、CCL11、kisspeptin 水平相关性 血清 YKL-40、CCL11 水平与放线菌门、变形菌门、拟杆菌门、普氏菌属、加德纳菌属呈正相关 ($P < 0.05$), 与厚壁菌门、梭杆菌门、乳酸杆菌属呈负相关 ($P < 0.05$); kisspeptin 水平与放线菌门、变形菌门、拟杆菌门、普氏菌属、加德纳菌属呈负相关 ($P < 0.05$), 与厚壁菌门、梭杆菌门、乳酸杆菌属呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 阴道微生物菌群相对丰度与血清 YKL-40、CCL11、kisspeptin 水平的相关性

| 菌群 | YKL-40 | | CCL11 | | Kisspeptin | |
|------------|--------|--------|--------|--------|------------|--------|
| | r | P | r | P | r | P |
| 门水平 | | | | | | |
| 厚壁菌门 | -0.654 | <0.001 | -0.583 | <0.001 | 0.607 | <0.001 |
| 放线菌门 | 0.463 | <0.001 | 0.428 | <0.001 | -0.472 | <0.001 |
| 变形菌门 | 0.614 | <0.001 | 0.627 | <0.001 | -0.598 | <0.001 |
| 梭杆菌门 | -0.475 | <0.001 | -0.492 | <0.001 | 0.503 | <0.001 |
| 拟杆菌门 | 0.517 | <0.001 | 0.509 | <0.001 | -0.497 | <0.001 |
| 属水平 | | | | | | |
| 乳酸杆菌属 | -0.634 | <0.001 | -0.616 | <0.001 | 0.645 | <0.001 |
| 普氏菌属 | 0.432 | <0.001 | 0.415 | <0.001 | -0.461 | <0.001 |
| 加德纳菌属 | 0.576 | <0.001 | 0.603 | <0.001 | -0.615 | <0.001 |

2.4 保胎后不同妊娠结局患者临床资料比较 妊娠失败组与妊娠良好组年龄、孕周、流产次数等资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。妊娠失败组血

清 YKL-40、CCL11 水平高于妊娠良好组 ($P < 0.05$), 孕酮、kisspeptin 水平低于妊娠良好组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 保胎后不同妊娠结局患者临床资料比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

| 项目 | 妊娠失败组 (n=37) | 妊娠良好组 (n=65) | t/ χ^2 | P |
|------------------|-----------------|-----------------|-------------|--------|
| 年龄(岁) | 26.87±3.59 | 27.34±3.75 | 0.626 | 0.533 |
| 入组孕周(周) | 14.53±2.05 | 14.57±2.08 | 0.094 | 0.925 |
| 流产次数(次) | 1.14±0.16 | 1.17±0.18 | 0.870 | 0.386 |
| 孕产史 | | | 0.017 | 0.897 |
| 初产妇 | 20(54.05) | 36(55.38) | | |
| 经产妇 | 17(45.95) | 29(44.62) | | |
| 孕酮(ng/mL) | 11.67±1.58 | 19.29±2.46 | 16.938 | <0.001 |
| YKL-40(ng/mL) | 94.78±11.26 | 79.32±9.56 | 7.231 | <0.001 |
| CCL11(pg/mL) | 45.52±5.06 | 38.27±4.63 | 7.717 | <0.001 |
| kisspeptin(ng/L) | 22.42±2.75 | 27.38±3.32 | 8.115 | <0.001 |

2.5 保胎后不同妊娠结局阴道微生物菌群组成 在门水平中, 妊娠失败组放线菌门、变形菌门、拟杆菌门相对丰度高于妊娠良好组 ($P < 0.05$), 厚壁菌门、梭杆菌门相对丰度低于妊娠良好组 ($P < 0.05$)。在属水平中, 妊娠失败组链球菌属、普氏菌属、加德纳菌属相对丰度高于妊娠良好组 ($P < 0.05$), 乳酸杆菌属相对丰度低于妊娠良好组 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组阴道微生物菌群水平相对丰度($\bar{x} \pm s, \%$)

| 菌群 | 妊娠失败组 (n=37) | 妊娠良好组 (n=65) | t/ χ^2 | P |
|------------|-----------------|-----------------|-------------|--------|
| 门水平 | | | | |
| 厚壁菌门 | 59.86±9.32 | 67.66±8.81 | 4.210 | <0.001 |
| 放线菌门 | 18.73±2.15 | 16.46±1.89 | 5.546 | <0.001 |
| 变形菌门 | 9.98±1.11 | 8.52±2.42 | 3.463 | 0.001 |
| 梭杆菌门 | 0.27±0.04 | 0.39±0.06 | 10.858 | <0.001 |
| 拟杆菌门 | 5.29±0.81 | 5.97±0.86 | 3.920 | <0.001 |
| 属水平 | | | | |
| 乳酸杆菌属 | 50.26±6.44 | 61.56±7.76 | 7.504 | <0.001 |
| 链球菌属 | 8.12±1.05 | 7.54±1.01 | 2.749 | 0.007 |
| 梭杆菌属 | 0.25±0.06 | 0.27±0.07 | 1.459 | 0.148 |
| 普氏菌属 | 2.88±0.40 | 2.52±0.36 | 4.663 | <0.001 |
| 加德纳菌属 | 23.92±3.37 | 20.96±2.89 | 4.680 | <0.001 |

2.6 保胎后妊娠失败的多因素 Logistic 回归分析 将表 5 中 $P < 0.05$ 的项目作为自变量, 将保胎后不同妊娠结局作为因变量 (妊娠失败 = 1, 妊娠良好 = 0), 经多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, YKL-40、CCL11 是保胎后妊娠失败的危险因素 ($P < 0.05$), 孕

酮、kisspeptin 是保胎后妊娠失败的保护因素 ($P < 0.05$)。见表 7。

2.7 血清 YKL-40、CCL11、kisspeptin 水平对保胎后妊娠结局的预测价值 ROC 曲线结果显示,血清 YKL-40、CCL11、kisspeptin 单独及联合预测保胎后

妊娠失败的曲线下面积 (AUC) 为 0.780、0.801、0.832、0.915,单独或联合均具有预测价值,且联合预测效能更高 ($Z_{\text{YKL-40-三者联合}} = 3.014$, $Z_{\text{CCL11-三者联合}} = 3.090$, $Z_{\text{kisspeptin-三者联合}} = 2.576$, $P < 0.05$)。见表 8。

表 7 保胎后妊娠失败的多因素 Logistic 回归分析

| 影响因素 | B | SE | Wald χ^2 | OR | 95%CI | P |
|------------|--------|-------|---------------|-------|-------------|-------|
| 孕酮 | -1.306 | 0.553 | 5.574 | 0.271 | 0.092~0.801 | 0.018 |
| YKL-40 | 1.128 | 0.426 | 7.009 | 3.089 | 1.340~7.119 | 0.008 |
| CCL11 | 1.149 | 0.401 | 8.205 | 3.154 | 1.437~6.921 | 0.004 |
| kisspeptin | -1.115 | 0.367 | 9.226 | 0.328 | 0.160~0.673 | 0.002 |

表 8 血清 YKL-40、CCL11、kisspeptin 水平对保胎后妊娠失败的预测价值

| 项目 | AUC | 截断值 | 灵敏度 (%) | 特异度 (%) | 95%CI |
|------------|-------|-------------|---------|---------|-------------|
| YKL-40 | 0.780 | 88.58 ng/mL | 64.86 | 78.46 | 0.687~0.856 |
| CCL11 | 0.801 | 41.78 pg/mL | 78.38 | 78.12 | 0.710~0.874 |
| kisspeptin | 0.832 | 26.76 ng/L | 89.19 | 66.15 | 0.744~0.899 |
| 三者联合 | 0.915 | — | 81.08 | 92.19 | 0.843~0.961 |

注:—表示无数据。

3 讨论

TA 是一种常见的病理性妊娠,保胎治疗可在一定程度上缓解其临床症状,提高妊娠成功率,但部分妊娠患者仍可能保胎失败,发展为难免流产^[12]。有研究显示,阴道微生态平衡与母体健康、胎儿正常发育密切相关,阴道微生态失衡则与不良妊娠结局有关^[13]。乳酸杆菌是阴道益生菌,有助于维持阴道的酸性环境,维护阴道微生态平衡;而普氏菌属、加德纳菌属、普雷沃氏菌属、动弯杆菌属等属于阴道致病菌,其多样性增加,引起益生菌相对丰度下降,破坏阴道微生态的稳态,容易导致流产^[14]。ELOVITZ 等^[15]发现,阴道致病菌相对丰度升高及过度繁殖可导致孕妇 TA 风险增加。本研究中,TA 组放线菌门、变形菌门、拟杆菌门及普氏菌属、加德纳菌属相对丰度高于对照组,厚壁菌门、梭杆菌门及乳酸杆菌属相对丰度低于对照组,与林雪珊等^[3]研究结果一致,提示 TA 患者阴道微生态发生改变,乳酸杆菌属相对丰度下降,致病菌相对丰度上升。因此,分析血清因子变化与阴道微生态、保胎后妊娠结局的关系对 TA 妊娠结局具有重要意义。

YKL-40 是一种糖蛋白,由巨噬细胞、中性粒细胞、上皮细胞等多种细胞表达,参与炎症反应、组织重塑^[16]。张秋妍等^[17]研究显示,在妊娠糖尿病患者中,血清 YKL-40 高表达与胰岛素抵抗、糖脂代谢异常有关。而复发性流产患者均存在一定程度的胰岛素抵抗,推测 YKL-40 高表达可能会导致孕妇发生

TA^[18]。CCL11 作为一种多肽分子,由 73 个氨基酸组成,通过刺激炎症因子释放、加剧炎症反应参与多种疾病的发生、发展^[19-20]。郑皓文等^[21]研究显示,妊娠糖尿病患者血清 CCL11 呈高表达,与子痫发生有关。kisspeptin 是 KISS-1 基因神经肽家族的一员,通过与 G 蛋白偶联受体 54 结合发挥生物作用,妊娠期间由胎盘释放,可作为预测胎盘功能不全、流产、先兆子痫、胎儿发育的潜在生物指标^[22]。有研究显示,kisspeptin 水平降低影响孕妇泌乳素、孕激素等性激素分泌,从而导致 TA 等不良妊娠结局发生^[23]。张冬梅等^[24]发现,复发性流产患者绒毛组织中 kisspeptin 呈低表达,与复发性流产有关。本研究结果显示,与对照组相比,TA 组血清 YKL-40、CCL11 水平升高,kisspeptin 水平降低,提示血清 YKL-40、CCL11 水平异常升高,kisspeptin 水平异常降低可能与 TA 发生有关。推测原因为血清 YKL-40、CCL11 水平升高,可能通过促进炎症反应,影响患者免疫功能,促进 TA 发生;血清 kisspeptin 水平下降,可能通过影响性激素分泌、胎盘发育,导致 TA 发生。董勇等^[25]发现,血清 CCL11 水平与肠道菌群改变有关。本研究中,TA 血清 YKL-40、CCL11 水平与普氏菌属、加德纳菌属等致病菌呈正相关,与乳酸杆菌属等益生菌呈负相关;kisspeptin 水平与普氏菌属、加德纳菌属等致病菌呈负相关,与乳酸杆菌属等益生菌呈正相关,提示血清 YKL-40、CCL11、kisspeptin 水平异常与阴道菌群失衡有关,致病菌相对丰度增加,引起免疫功能下降,且

致病菌逆行诱导 TA 风险增加。

孕酮由胎盘分泌,通过维持妊娠早期黄体功能,保护妊娠正常发展,胎儿正常发育。当血清孕酮低于某一水平时,母体对胎儿的免疫排斥反应增强,流产风险增大^[26]。本研究结果显示,与妊娠良好组相比,妊娠失败组血清 YKL-40、CCL11 水平及链球菌属、普氏菌属、加德纳菌属相对丰度升高,孕酮、kisspeptin 水平及乳酸杆菌属相对丰度降低,与周欣业等^[27]研究结果相似。此外,多因素 Logistic 回归分析显示,YKL-40、CCL11 是保胎后妊娠失败的危险因素,孕酮、kisspeptin 是保胎后妊娠失败的保护因素,提示 YKL-40、CCL11、kisspeptin 或可作为评估 TA 患者保胎后不良妊娠结局的血清标志物。进一步 ROC 曲线分析显示,血清 YKL-40、CCL11、kisspeptin 单独预测保胎后不良妊娠结局具有一定的价值,联合预测效能更优,三者联合检测有助于临床评估 TA 患者保胎后的不良妊娠结局。

综上所述,TA 患者血清 YKL-40、CCL11 水平升高,kisspeptin 水平下降,且三者水平变化与阴道微生态失衡、保胎后不良妊娠结局有关,具有一定的临床价值。然而,本研究也存在一定的局限性,如样本量相对较小,可能影响结果的外推性;未对阴道微生态与血清标志物之间的因果关系进行深入探讨等。因此,未来将扩大样本量,进一步验证研究结果,并开展相关机制研究,以期对 TA 的预防和治疗提供更有力的理论依据。

参考文献

- [1] MOURI M, HALL H, RUPP T J. Threatened miscarriage[M]. Treasure Island: Stat Pearls Publishing, 2024: 2-4.
- [2] QUENBY S, GALLOS I D, DHILLON-SMITH R K, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss[J]. *Lancet*, 2021, 397(10285): 1658-1667.
- [3] 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.
- [4] WANG D, WEI T, ZHAO F, et al. Fertility policy changes, maternal and foetal characteristics and birth timing patterns at a tertiary referral centre in Beijing: a ten-year retrospective study[J]. *BMJ Open*, 2024, 14(2): e076987.
- [5] LIU W, WANG R, LIU S, et al. YKL-40 promotes proliferation and invasion of HTR-8/SVneo cells by activating Akt/MMP9 signalling in placenta accreta spectrum disorders[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2023, 43(1): 2211681.
- [6] 刘雅雯, 赵群, 郑皓文, 等. 子痫前期患者血清和胎盘组织中 CXC 型趋化因子配体 12 和人类软骨糖蛋白-39 的表达及意义[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(9): 16-19.
- [7] BRÄNN E, EDVINSSON Å, ROSTEDT PUNGA A, et al. Inflammatory and anti-inflammatory markers in plasma: from late pregnancy to early postpartum [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1863.
- [8] 林昌玉, 张晓蕾, 黄丹, 等. 妊娠晚期生殖道 B 族链球菌感染孕妇血清 IL-37、CCL11 水平及其对母婴结局的预测效能[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(2): 170-174.
- [9] PATEL B, KOYSOMBAT K, MILLS E G, et al. The emerging therapeutic potential of kisspeptin and neurokinin B[J]. *Endocr Rev*, 2024, 45(1): 30-68.
- [10] TSOUTSOUKI J, PATEL B, COMNINOS A N, et al. Kisspeptin in the prediction of pregnancy complications [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 942664.
- [11] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 31-32.
- [12] 全向梅, 吴桂云, 蒋贤伟. 超声监测黄体血流指数及外周血 TPOAb、 β -hCG 水平对早期先兆流产预后临床意义 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2023, 31(9): 2134-2137.
- [13] TAMARELLE J, THIÉBAUT A C M, DE BARBEY-RAC B, et al. Vaginal microbiota stability over 18 months in young student women in France [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2024, 43(12): 2277-2292.
- [14] XU L, HUANG L, LIAN C, et al. Vaginal microbiota diversity of patients with embryonic miscarriage by using 16S rDNA high-throughput sequencing [J]. *Int J Genomics*, 2020, 2020: 1764959.
- [15] ELOVITZ M, ANTON L, CRISTANCHO A, et al. Vaginal microbes alter epithelial transcriptome and induce epigenomic modifications providing insight into mechanisms for susceptibility to adverse reproductive outcomes [J]. *Res Sq*, 2024, 25: 4385224.
- [16] ZHANG S, SOUSA A, LIN M, et al. Role of chitinase 3-like 1 protein in the pathogenesis of hepatic insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Cells*, 2021, 10(2): 201.
- [17] 张秋妍, 郭慧涛, 毕慧霞, 等. 妊娠期糖尿病患者血清中人软骨糖蛋白 39、弹性蛋白酶抑制剂、血清促代谢因子的表达及其与胰岛素抵抗的关系 [J]. *中华生物医学工程杂志*, 2023, 29(3): 302-305.
- [18] 李艳, 邓洋, 郝明鱼, 等. 复发性流产与代谢性指标相关性研究 [J]. *生殖医学杂志*, 2023, 32(1): 38-42.
- [19] TOKI S, NEWCOMB D C, PRINTZ R L, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits aeroallergen-induced activation of ILC2 and neutrophilic airway inflammation in obese mice [J]. *Allergy*, 2021, 76(11): 3433-3445.
- [20] POLOSUKHINA D, SINGH K, ASIM M, et al. CCL11 exacerbates colitis and inflammation-associated colon tumorigenesis [J]. *Oncogene*, 2021, 40(47): 6540-6546.
- [21] 郑皓文, 戚挺, 周甜甜, 等. GDM 患者血清 CCL11、IL-13 水平预测 PE 发生风险价值 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2024, 32(10): 2429-2433.
- [22] HU K L, ZHAO H, YU Y, et al. Kisspeptin as a potential

biomarker throughout pregnancy[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019, 240: 261-266.

[23] 赵丹丹, 郑连文, 楚琪, 等. Kisspeptin 在维持妊娠及预测妊娠结局方面的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(10): 17-21.

[24] 张冬梅, 孙凤英, 藺香云. kisspeptin/kiss1r 系统在复发性流产患者中的表达及意义[J]. 重庆医学, 2019, 48(1): 35-39.

[25] 董勇, 杨文义, 华静, 等. 血清 CCL11、PRDX1 水平与炎症性肠病患者肠道菌群、肠黏膜屏障功能的相关性[J]. 胃

肠病学和肝病杂志, 2023, 32(5): 514-518.

[26] 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.

[27] 周欣业, 黄晓帆, 王丽蔓, 等. 阴道微生物菌群分布特征与 IVF-ET 妊娠结局的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(2): 277-280.

(收稿日期: 2025-06-22 修回日期: 2025-09-21)

• 短篇论著 •

胃癌患者组织中 miR-204-5p、KMT2D 表达与疾病分期、预后的关系*

郭云云¹, 张晓峰¹, 张鹏¹, 赵薇²

临汾市人民医院: 1. 普通外科; 2. 医学影像科, 山西临汾 041000

摘要:目的 探究胃癌患者组织中微小 RNA-204-5p(miR-204-5p)和组蛋白赖氨酸甲基转移酶 2D(KMT2D)表达与疾病分期和预后的关系。方法 收集 2021 年 1 月至 2023 年 1 月在该院手术治疗的 90 例胃癌患者术中切除的胃癌及癌旁组织样本, 整理患者 TNM 分期和预后情况, 同时收集患者肿瘤最大径、分化程度等临床病理资料。采用实时荧光定量 PCR 检测患者胃癌组织及癌旁组织 miR-204-5p 的相对表达水平; 采用免疫组织化学法检测 KMT2D 的阳性表达; 比较胃癌组织与癌旁组织、不同 TNM 分期患者及不同预后患者 miR-204-5p 和 KMT2D 表达的差异; 采用多因素 Logistic 回归分析胃癌患者预后的影响因素; 采用 Spearman 法分析 miR-204-5p 与 KMT2D 的相关性。结果 与癌旁组织相比, 胃癌组织中 miR-204-5p 相对表达水平明显降低($P < 0.05$), KMT2D 阳性率明显升高($P < 0.05$)。随着患者疾病分期的进展, 胃癌组织中 miR-204-5p 相对表达水平逐渐降低($P < 0.05$), KMT2D 阳性率逐渐升高($P < 0.05$)。患者胃癌组织中 miR-204-5p 的相对表达水平及 KMT2D 阳性率与肿瘤分化程度、淋巴结转移及浸润深度有关($P < 0.05$), 二者均与患者性别、年龄、肿瘤最大径、肿瘤部位无关($P > 0.05$)。预后不良患者 miR-204-5p 相对表达水平明显低于预后良好患者($P < 0.05$), KMT2D 阳性率明显高于预后良好患者($P < 0.05$)。淋巴结转移、TNM 分期及 KMT2D 阳性是胃癌患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$), miR-204-5p 是胃癌患者预后不良的独立保护因素($P < 0.05$)。Spearman 法分析显示, miR-204-5p 与 KMT2D 呈负相关($P < 0.05$)。结论 胃癌患者组织中 miR-204-5p、KMT2D 表达与其疾病分期和预后密切相关。

关键词: 胃癌; 微小 RNA-204-5p; 组蛋白赖氨酸甲基转移酶 2D; 疾病分期

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.01.021

中图法分类号: R735.2

文章编号: 1673-4130(2026)01-0119-05

文献标志码: A

胃癌是常见的感染相关性癌症, 患病率居恶性肿瘤第 6 位, 死亡率居恶性肿瘤第 5 位^[1]。胃癌的致病原因有很多, 包括慢性幽门螺杆菌感染、大量饮酒、过多食用腌制食品等^[2-3]。胃癌属于慢性疾病, 胃癌早期诊断率极低, 发现时通常已处于中晚期^[4], 严重危及生命健康。因此, 在临床中寻找用于判断胃癌患者疾病进展及预后的特异性的生物标志物对延长患者生命有重要意义。

微小 RNA(miR)是一类内源性的非编码 RNA, 在基因的调控中起着关键作用^[5]。miR-204-5p 是近

年来发现的一种抑癌基因, 已有研究证实, miR-204-5p 在胃癌中低表达, 其可通过影响胃癌细胞增殖迁移和上皮间质转化参与胃癌的发生发展^[6]。miR-204-5p 与胃癌的进展和预后密切相关^[7]。组蛋白赖氨酸甲基转移酶 2D(KMT2D)是基因表达过程中所需的二甲基转移酶, 有研究发现, 在肿瘤发生、发展中, KMT2D 会出现突变和失活^[8], 其在胃癌组织中高表达, 可能是胃癌患者预后不良的有效预测标志物^[9]。且 KMT2D 是 miR-204-5p 的靶向基因^[10], 推测 miR-204-5p 与 KMT2D 可能共同参与胃癌进展, 但 miR-