

外周血Treg细胞与不明原因复发性流产合并不孕患者辅助生殖助孕结局的相关性分析

马新茹¹, 苏筱筱², 熊俞婧², 亢必勃³, 王晓红²

¹西安医学院研工部, 陕西 西安

²空军军医大学唐都医院生殖医学中心, 陕西 西安

³空军军医大学唐都医院传染科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年11月16日; 录用日期: 2025年12月9日; 发布日期: 2025年12月17日

摘要

目的: 探讨外周血调节性T细胞(Treg)与不明原因复发性流产(URSA)合并不孕患者助孕结局的相关性。方法: 本研究为回顾性病例对照分析, 纳入2019年1月至2023年12月期间在本院生殖医学中心就诊的165例URSA合并不孕患者的临床资料, 所有患者均行辅助生殖技术(ART)助孕治疗。采用流式细胞术检测外周血Treg细胞相关指标, 根据妊娠结局将患者分为活产组(78例)和非活产组(87例), 比较两组基线资料及Treg相关指标的差异, 采用单因素及多因素Logistic回归分析各免疫指标与活产结局的关联。结果: 单因素分析显示, 活产组Treg/Lym水平显著低于非活产组(1.68 ± 0.44 vs 1.86 ± 0.54 , $P = 0.022$), 且该指标升高会显著降低活产概率($OR = 0.483$, 95% CI: $0.254 \sim 0.916$, $P = 0.026$)。但在校正混杂因素后, 其独立预测作用不再显著。结论: 研究表明, 在URSA合并不孕患者中, 外周血Treg/Lym比率不是其ART妊娠结局的独立预测指标。

关键词

调节性T细胞, 复发性流产, 不孕症, 辅助生殖技术, 妊娠结局

Correlation between Peripheral Blood Treg Cells and Assisted Reproductive Technology Outcomes in Infertile Patients with Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion

Xinru Ma¹, Xiaoxiao Su², Yujing Xiong², Bibo Kang³, Xiaohong Wang²

¹Graduate Affairs Office, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

文章引用: 马新茹, 苏筱筱, 熊俞婧, 亢必勃, 王晓红. 外周血 Treg 细胞与不明原因复发性流产合并不孕患者辅助生殖助孕结局的相关性分析[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(6): 225-233. DOI: 10.12677/jcpm.2025.46498

Abstract

Objective: To investigate the correlation between peripheral blood regulatory T cells (Treg) and Assisted Reproductive Technology Outcomes in infertile patients with unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA). **Methods:** This retrospective case-control study analyzed clinical data from 165 infertile patients with URSA who underwent assisted reproductive technology (ART) at our reproductive medicine center between January 2019 and December 2023. Peripheral blood Treg cell parameters were measured using flow cytometry. According to pregnancy outcomes, patients were categorized into a live birth group (n = 78) and a non-live birth group (n = 87). Baseline characteristics and Treg-related parameters were compared between the two groups. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to evaluate the association between immune parameters and live birth outcomes. **Results:** Univariate analysis showed that the live birth group had a significantly lower level of Treg/Lym than the non-live birth group (1.68 ± 0.44 vs. 1.86 ± 0.54 , $P = 0.022$). An increase in Treg/Lym was associated with a significantly reduced probability of live birth (OR = 0.483, 95% CI: 0.254~0.916, $P = 0.026$). However, after adjusting for potential confounders, it was no longer an independent predictor of live birth. **Conclusion:** This study suggests that the peripheral blood Treg/Lym ratio is not an independent predictor of ART outcomes in infertile patients with URSA.

Keywords

Regulatory T Cells, Recurrent Spontaneous Abortion, Infertility, Assisted Reproductive Technology, Pregnancy Outcome

Copyright © 2025 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(Recurrent Spontaneous Abortion, RSA)是指与同一配偶连续发生2次或2次以上的妊娠28周以内的胚胎或胎儿丢失,在育龄期妇女中发生率约为1%~5%[1]。部分RSA患者可继发不孕,研究表明,URSA患者再次妊娠流产率仍高达50%[2]。即使通过辅助生殖技术(Assisted Reproductive Technology, ART)助孕,其临床妊娠率仍较低,流产风险高。排除染色体、解剖、内分泌及自身免疫性疾病等明确因素的RSA[3],其余称为不明原因复发性流产(Unexplained RSA, URSA),其发病机制尚未完全阐明。母胎免疫耐受失衡被认为是URSA的核心发病机制之一[4]。调节性T细胞(Regulatory T cells, Tregs)是一种免疫抑制性T细胞,作为维持母胎免疫耐受的关键细胞群体,通过多种机制可抑制活化的NK细胞和CD8⁺T细胞的杀伤功能,诱导和维持免疫耐受。根据发育来源,Treg细胞可分为胸腺来源的Treg(tTreg)和外周诱导的Treg(pTreg),两者共同参与维持机体免疫稳态[5]。研究表明,URSA患者外周血和子宫内膜组织中Treg细胞数量减少及功能异常,可能导致对胚胎父源抗原的免疫耐受破坏,进而引发流产[6]。综合回顾既往关于NK细胞和Treg细胞相关指标对于URSA自然妊娠的患者的相关性分析,其结果具有争

议。目前尚且缺乏其对于 URSA 合并不孕 ART 助孕患者的相关研究,因此本研究拟明确外周血 Treg 细胞及其亚群数量是否可以预测 URSA 合并不孕 ART 助孕患者助孕结局。本研究通过检测 URSA 合并不孕患者外周血多种 Treg 指标,分析其与辅助生殖技术(ART)助孕结局的关系,以期为临床评估 URSA 合并不孕患者预后提供更精准的免疫学依据。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选取 2019 年 1 月至 2023 年 12 月期间在本院生殖医学中心就诊的 165 例 URSA 合并不孕并进行 ART 助孕的患者作为研究对象,所有患者均不包括重复周期。纳入标准:① 有 2 次或 2 次以上自然流产史;② 符合不孕症诊断标准(未避孕正常性生活 1 年未孕);③ 年龄 25~42 岁;④ 夫妻染色体核型正常;⑤ 子宫解剖结构正常;⑥ 内分泌功能正常;⑦ 无抗磷脂抗体综合征等自身免疫性疾病。排除标准:① 一方染色体异常;② 生殖道解剖结构异常;③ 内分泌功能紊乱;④ 生殖道感染;⑤ 存在其他严重内外科疾病。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

2.2. 研究方法

2.2.1. 样本采集

所有患者于控制性卵巢刺激前清晨空腹状态下采集外周静脉血 3 mL,置于 EDTA 抗凝管中,2 小时内进行流式细胞术检测。

2.2.2. 流式细胞术检测 Treg 细胞

采用美国 BD 公司的 FACSAria™ 流式细胞仪进行检测。取 50 μ L EDTA-K2 抗凝全血,分别加入 CD4-FITC、CD25-APC、CD127-PE 抗体,加抗体混合液 20 μ L,避光孵育 20 min 后,加入 BD 溶血素 10 倍稀释液 450 μ L 溶血 15 min,离心洗涤后重悬,用 10 $\times$ PBS 洗两遍后上机检测 CD4⁺T 细胞占及其亚群占比,包括:CD4⁺/Lym、CD25⁺/CD4⁺、CD127⁺/CD4⁺、CD25⁺CD127⁺/CD4⁺、CD4⁺CD25⁺/lym、CD4⁺CD127⁺/lym、CD4⁺CD25⁺CD127⁺/lym、CD25^{int/high}CD127^{low}/CD4⁺ (Treg/CD4⁺)、CD4⁺CD25^{int/high}CD127^{low}/Lym (Treg/Lym)、CD4⁺CD25^{-low}CD127⁺/Lym、CD4⁻CD25⁺/Lym、CD4⁻CD127⁺/Lym、CD4⁻CD25⁺CD127⁺/Lym。

2.2.3. 助孕方案及结局评估

所有患者均行 ART 技术助孕。胚胎移植后给予常规黄体支持。本研究中,活产定义为妊娠 ≥ 28 周的活婴出生。根据助孕结局将患者分为活产组(78 例)和非活产组(87 例)。

2.3. 统计学处理

应用 SPSS 26.0 对数据进行统计分析,对符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示,两组之间进行比较采用独立样本 t 检验,不符合正态分布的计量资料则使用中位数来表示,两组之间用非参数检验进行比较。计数资料以例数(百分比)表示,当期望频数小于 5 时,采用 Fisher 精确检验进行比较,其余情况采用卡方检验。先后对数据进行单因素和多因素二元 Logistic 回归分析,探究不良妊娠结局发生的相关危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组基本临床特征比较

以下为研究人群基线资料表,其中活产组 78 人,非活产组共 87 人,两组患者基线资料无显著差异,见表 1。

Table 1. Baseline characteristics of the study population
表 1. 研究人群基线资料

变量	非活产组(n = 87)	活产组(n = 78)	P 值
女方年龄(岁)	34 (31, 38)	33 (31, 35)	0.057
男方年龄(岁)	35 (32, 39)	33 (31.25, 35)	0.050
体重指数(kg/m ²)	22.34 ± 3.14	22.77 ± 2.45	0.335
基础 FSH (IU/L)	6.45 (5.5, 8.07)	6.5 (5.43, 8.59)	0.620
基础 LH (IU/L)	4.64 (3.13, 6.15)	4.56 (3.44, 6.08)	0.682
基础 E2 (pg/mL)	44.3 (33.68, 64.82)	41.49 (31.05, 59.64)	0.343
不良孕产史(次)	2 (2, 3)	2 (2, 3)	0.126
不孕类型, n (%)			0.410
原发不孕	10 (0.11)	6 (0.08)	
继发不孕	77 (0.89)	72 (0.92)	
AMH (ng/mL)	1.97 (0.98, 3.56)	2.11 (1.45, 4)	0.164
基础窦卵泡数(个)	13 (8, 16)	14 (10, 18.75)	0.061

ART 相关资料中获卵总数、移植胚胎数、促排方案在活产组和非活产组中存在显著差异, 见表 2。

Table 2. ART-related data of the study population
表 2. 研究人群 ART 相关资料

变量	非活产组(n = 87)	活产组(n = 78)	P 值
新鲜周期, n (%)	46 (0.53)	42 (0.54)	
解冻周期, n (%)	41 (0.47)	36 (0.46)	
获卵总数(个)	10 (6.5, 14)	12 (9, 17.75)	0.020
移植胚胎数(个)	2 (1, 2)	1 (1, 2)	0.021
移植日内膜厚度(cm)	0.9 (0.8, 1)	0.9 (0.85, 1)	0.459
最终授精方式, n (%)			0.805
IVF	38 (0.44)	38 (0.49)	
ICSI	45 (0.52)	37 (0.47)	
IVF + ICSI	4 (0.05)	3 (0.04)	
进行 PGT, n (%)	22 (0.25)	24 (0.31)	0.433
促排方案, n (%)			0.02
激动剂方案	49 (0.58)	43 (0.54)	
拮抗剂方案	29 (0.34)	37 (0.46)	
其他方案	7 (0.08)	0	

注: 促排方案组间比较采用 Fisher 精确检验。

3.2. 两组外周血 Treg 细胞比较

Treg 相关指标检测中, Treg 细胞占比 $CD4^+CD25^{int/high}CD127^{low}/Lym$ 在活产组中显著低于非活产组 (1.68 ± 0.44 vs 1.86 ± 0.54 , $P = 0.022$), 见表 3。

Table 3. Comparison of peripheral blood Treg cell indicators between the two groups
表 3. 两组外周血 Treg 细胞指标比较

Treg 细胞变量, n (%)	非活产组(n = 87)	活产组(n = 78)	P 值
$CD4^+/Lym$	35.12 ± 6.51	33.57 ± 6	0.115
$CD25^+/CD4^+$	11.1 (6.05, 19.1)	9.8 (3.65, 20.85)	0.486
$CD127^+/CD4^+$	65.4 (43.1, 73.3)	68.1 (44.78, 76.4)	0.261
$CD25^+CD127^+/CD4^+$	4.9 (2.35, 6.7)	3.5 (1.2, 6.9)	0.302
$CD4^+CD25^+/lym$	3.36 (2, 6.2)	2.8 (1.18, 5.42)	0.127
$CD4^+CD127^+/lym$	21.43 (8.76)	20.65 (9.18)	0.58
$CD4^+CD25^+CD127^+/lym$	1.61 (0.76, 2.14)	1.11 (0.33, 2.46)	0.159
$CD25^{int/high}CD127^{low}/CD4^+$ (Treg/ $CD4^+$)	5.1 (4.6, 6.1)	4.85 (4.23, 5.68)	0.100
$CD4^+CD25^{int/high}CD127^{low}/Lym$ (Treg/ Lym)	1.86 ± 0.54	1.68 ± 0.44	0.022
$CD4^+CD25^{-/low}CD127^+/Lym$	18.84 ± 8.6	19.75 ± 7.81	0.475
$CD4^-CD25^+/Lym$	1.2 (0.33, 2.95)	0.66 (0.22, 3.22)	0.452
$CD4^-CD127^+/Lym$	5.5 (3.59, 11.95)	5.75 (4.37, 10.88)	0.614
$CD4^-CD25^+CD127^+/Lym$	0.18 (0.1, 0.3)	0.16 (0.07, 0.3)	0.709

3.3. 基线资料与妊娠结局的单因素分析

将基线资料以及 ART 相关资料与活产进行单因素分析, 结果显示基线指标中女方年龄增加、男方年龄增加会显著降低活产的概率; 而获卵总数增加、移植胚胎数增加会显著增加活产的概率, 见表 4。

Table 4. Univariate analysis of baseline characteristics and pregnancy outcomes
表 4. 基线资料与妊娠结局的单因素分析

变量	OR (95% CI)	P 值
女方年龄(岁)	0.921 (0.857, 0.991)	0.027
男方年龄(岁)	0.934 (0.879, 0.992)	0.027
获卵总数(个)	1.064 (1.012, 1.118)	0.015
移植胚胎数(个)	0.504 (0.271, 0.936)	0.03
不良孕产史(次)	1.156 (0.791, 1.689)	0.453
不孕类型(继发不孕), n (%)	1.558 (0.539, 4.507)	0.413
AMH (ng/mL)	1.017 (0.919, 1.127)	0.741
基础窦卵泡数(个)	1.041 (0.997, 1.088)	0.071

续表

最终授精方式, n (%)		
IVF	参考组	
ICSI	0.822 (0.44, 1.537)	0.54
进行 PGT, n (%)	1.313 (0.664, 2.597)	0.434

3.4. Treg 相关指标与妊娠结局的单因素分析

进一步将 Treg 细胞相关指标与活产率进行单因素 Logistic 回归分析, 结果显示, Treg/Lym 增加会显著降低活产概率(OR = 0.483, 95% CI: 0.254~0.916, P = 0.026), 见表 5。

Table 5. Treg cell indicators and pregnancy outcomes

表 5. Treg 指标相关资料以及妊娠结局

变量, n (%)	OR (95% CI)	P 值
CD4 ⁺ /Lym	0.961 (0.914, 1.01)	0.118
CD25 ⁺ /CD4 ⁺	1.009 (0.982, 1.036)	0.513
CD127 ⁺ /CD4 ⁺	1.003 (0.988, 1.017)	0.731
CD25 ⁺ CD127 ⁺ /CD4 ⁺	1.013 (0.95, 1.081)	0.69
CD4 ⁺ CD25 ⁺ /lym	0.977 (0.898, 1.063)	0.592
CD4 ⁺ CD127 ⁺ /lym	0.99 (0.957, 1.025)	0.577
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁺ /lym	0.938 (0.766, 1.148)	0.534
CD25 ^{int/high} CD127 ^{low} /CD4 ⁺ (Treg/CD4 ⁺)	0.81 (0.628, 1.046)	0.106
CD4 ⁺ CD25 ^{int/high} CD127 ^{low} /Lym (Treg/Lym)	0.483 (0.254, 0.916)	0.026
CD4 ⁺ CD25 ^{-/low} CD127 ⁺ /Lym	1.014 (0.977, 1.052)	0.475
CD4 ⁻ CD25 ⁺ /Lym	1.032 (0.955, 1.114)	0.424
CD4 ⁻ CD127 ⁺ /Lym	1.011 (0.965, 1.059)	0.659
CD4 ⁻ CD25 ⁺ CD127 ⁺ /Lym	1.259 (0.513, 3.09)	0.615

3.5. 多因素 Logistics 回归分析 Treg 指标对患者妊娠结局的影响

考虑到基线资料可能对 Treg 细胞与妊娠结局的影响, 我们以 Treg 指标为自变量建立两个多因素 logistic 回归模型: 第一个模型是仅纳入 Treg 相关指标; 第二个模型是纳入 Treg 指标以及表 4 中对妊娠结局有影响的基线资料信息。结果表明, Treg 指标对于妊娠结局的发生无显著关联(P > 0.05), 见表 6。

Table 6. Multivariate Logistic regression analysis of Treg cell indicators and pregnancy outcomes

表 6. Treg 相关指标与妊娠结局的多因素 Logistic 回归分析

变量, n (%)	模型 1		模型 2	
	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
CD4 ⁺ /Lym	0.966 (0.843, 1.107)	0.62	0.99 (0.859, 1.142)	0.892
CD25 ⁺ CD127 ⁺ /CD4 ⁺	1.451 (0.877, 2.399)	0.147	1.56 (0.914, 2.662)	0.103
CD4 ⁺ CD25 ^{int/high} CD127 ^{low} /Lym (Treg/Lym)	2.077 (0.196, 22.001)	0.544	1.603 (0.14, 18.329)	0.704
CD4 ⁺ CD25 ^{-/low} CD127 ⁺ /Lym	1.056 (0.989, 1.128)	0.103	1.064 (0.989, 1.145)	0.094

4. 讨论

RSA 病因复杂, 临床诊治标准不一, 是目前亟待解决的难题。妊娠的失败多因母体对胚胎的排斥所致。T 细胞作为适应性免疫的关键参与者, 依据其表面分子及功能特性可划分为不同亚群, 主要包括 CD4⁺ 辅助 T 细胞和 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞两大类。在 CD4⁺ T 细胞中, 根据其分泌的细胞因子及免疫调节功能, 又可进一步区分为 Th1、Th2、Th17 与调节性 T 细胞(Tregs)等多种功能类型。Th1 细胞主要生成 IL-2、IFN- γ 和 TNF- α 等促炎因子, 这些分子在激活细胞免疫及抗细胞内病原体反应中起核心作用, 然而在妊娠状态下, 过高水平的 Th1 反应可能干扰胚胎发育。Th2 细胞则倾向于产生 IL-4、IL-6 和 IL-10 等细胞因子, 这些因子有助于 B 细胞活化与抗体产生, 并被认为是对于促进胚胎着床及维持妊娠具有支持作用。Th17 细胞则以分泌 IL-17 为特征, 在黏膜屏障防御及清除胞外病原体方面发挥关键功能, 尤其对于子宫内环境的微生物控制具有重要意义。Tregs 通过分泌 IL-10 和 TGF- β 等抑制性细胞因子, 在维持自身免疫耐受、促进同种异体移植存活以及建立母胎界面免疫耐受中发挥关键作用。该细胞数量的减少或功能异常, 常与妊娠失败等不良结局密切相关[7]。

URSA 的发病与 Tregs 数量及功能的异常有关。相较于子宫内膜取样, 外周血取样具有便捷、可长期动态监测的优势[8]。因此, 明确外周血免疫细胞在不明原因复发性流产中的关键作用机制, 并建立其波动范围的参考标准, 对于该疾病的临床诊断与治疗具有重要价值。多项研究已证实, URSA 患者外周血及蜕膜组织中 Treg 细胞的比例与功能均显著低于正常妊娠人群。例如, Keller 等通过系统评价发现, URSA 患者外周血和蜕膜中的 Treg 水平与功能均明显低于正常对照组[9]。Luo 等进一步研究证实, URSA 患者外周血 Treg 的免疫调节功能存在缺陷[10]。研究表明, URSA 患者孕前外周血 Treg 水平已显著低于有成功生育史的健康女性, 另有研究表明孕前黄体期外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 水平降低与 URSA 患者后续流产风险显著相关, 可作为预测 URSA 患者再次流产的潜在生物标志物值, 然而该研究 Treg 标记仅采用 CD4⁺CD25⁺, 未纳入 CD127 或 Foxp3 等更特异性标志物[11]。尽管一些研究表明 Tregs 的比例低于平均水平及其功能的破坏与不明原因复发性流产(URSA)的发生密切相关, 但由于其识别 Tregs 的方法存在局限性, 这些发现仍未得出结论[11][12]。现前沿研究聚焦于 Treg 的表型特征, 用 CD4⁺CD25^{high}CD127^{low/-} 作为 Tregs 的特征性标志物, 发现 URSA 患者外周血中 CD4⁺CD25^{high}CD127^{low/-} Tregs 细胞数量显著降低, 且该类细胞核内关键转录因子 FOXP3 的蛋白质表达水平也明显下降。FOXP3 是 Treg 细胞功能活化的主要调控因子, 其表达降低直接反映了 Treg 免疫抑制功能的受损, 可能导致母胎界面免疫耐受失衡, 从而增加流产风险[13][14]。然而, 关于特定 Treg 细胞亚群与 URSA 合并不孕患者助孕结局的关系研究仍较少, 且结果存在争议。

本研究通过分析 165 例 URSA 合并不孕患者的外周血 Treg 细胞与辅助生殖技术助孕结局的关系, 单因素分析结果显示, 外周血 Treg/Lym 比值每增加 1%, 活产的概率降低 51%。在经过多因素校正后, Treg/Lym 的独立预测作用消失, 这表明其与妊娠结局的关联可能受到年龄、卵巢反应性、胚胎移植数量等更强临床因素的影响与混杂。我们认为 Treg/Lym 在多因素模型中失去显著性可能的原因在于: 本研究中, 女方年龄、男方年龄、获卵总数和移植胚胎数等传统临床指标在单因素分析中均与妊娠结局显著相关(表 4), 且在两组间存在显著差异(表 1、表 2), 这些因素在临床实践中已被广泛证实对 ART 结局具有影响。例如, 年龄增长伴随卵母细胞质量下降和子宫内膜容受性降低; 获卵总数反映卵巢储备与反应性, 直接影响优质胚胎的可获得性; 而移植胚胎数则直接关系到着床潜能。在多因素模型中, 当这些强预测因子被纳入后, Treg/Lym 的微弱独立效应被“稀释”或“掩盖”, 这强烈提示, 在 URSA 合并不孕人群中, 相较于外周血 Treg/Lym 比率, 年龄、卵巢储备及胚胎学因素对活产结局的决定性作用更强, 其影响掩盖了 Treg/Lym 的微弱独立效应。此外, Treg/Lym 本身可能受卵巢刺激、内分泌状态等影响, 其波动

性或其他免疫细胞亚群的交互作用也未在本研究中充分评估,进一步削弱了其独立预测价值。这揭示了将免疫指标置于整体临床背景中进行综合评判的重要性。本研究检测的是外周血总 Treg 细胞,其为胸腺来源(tTreg)与外周诱导(pTreg)的混合群体。有研究指出,URSA 患者体内这两种来源的 Treg 细胞均可能存在数量和功能的缺陷。因此,未来研究进一步区分 tTreg 与 pTreg 亚群,将有助于更精确地揭示 Treg 细胞在 URSA 中的作用机制。

本研究还发现,传统临床指标如获卵总数、移植胚胎数、HCG 日内膜厚度等与助孕结局相关,这与多数研究结果一致,进一步证实了这些指标在预测助孕结局中的价值。本文由于是回顾性研究,未对患者的妊娠结局及治疗方案进行详细研究,仅检测了外周血 Treg 细胞,未同时检测子宫内膜局部 Treg 细胞,后者与妊娠结局可能关系更为直接。未来需要更大样本、多中心的研究,并结合子宫内膜免疫细胞检测,进一步验证结论,并深入探讨不同来源 Treg 细胞(tTreg vs pTreg)影响妊娠结局的具体机制。

目前的研究存在一定的局限性。首要问题在于 Treg 细胞的标记方法尚未统一:部分研究采用 CD4⁺CD25⁺CD127⁻的表面标志物进行识别[15],而另有则依赖核内转录因子(如 FOXP3)作为判定依据[16],这种差异可能导致结果之间存在异质性。尽管 URSA 的病因尚未完全明确,但本研究结果为探讨 Treg 细胞在 URSA 发病机制中的作用提供了初步依据。作为一项探索性研究,当前样本量仍显不足。后续我们将进一步扩大样本规模,以期更全面评估 Treg 细胞水平在预测 URSA 患者妊娠结局中的临床价值。

5. 结论

本研究发现,URSA 合并不孕患者外周血 Treg/Lym 比率在单因素分析中与活产结局相关,但在校正临床混杂因素后,其独立预测作用消失。这表明,尽管 Treg 细胞免疫可能参与 URSA 的发病机制,但外周血 Treg/Lym 比率尚不能作为该类患者 ART 活产结局的独立预测标志物。

参考文献

- [1] 自然流产诊治中国专家共识编写组. 自然流产诊治中国专家共识(2020 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1082-1090.
- [2] 杨丽,唐明燕,徐珍珍,等. 不明原因复发性流产患者再次妊娠早孕期外周血 Treg 及 Th17 细胞与妊娠结局关系的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(3): 174-179.
- [3] van Dijk, M.M., Kolte, A.M., Limpens, J., Kirk, E., Quenby, S., van Wely, M., *et al.* (2020) Recurrent Pregnancy Loss: Diagnostic Workup after Two or Three Pregnancy Losses? A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Human Reproduction Update*, 26, 356-367. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz048>
- [4] 李金伟,谭志明. 原因不明复发性流产诊治及临床研究进展[J]. 广东医学, 2024, 45(1): 12-16.
- [5] 张一丹,吴树腾,周丹. 不明原因复发性流产患者胸腺和胸腺外来源的调节性 T 细胞表达及检测意义[J]. 国际医药卫生导报, 2024, 30(21): 3614-3618.
- [6] 胡欧婵,黄仲英. 不明原因复发性流产患者的治疗研究现状与展望[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2023, 19(1): 16-22.
- [7] Wang, W., Sung, N., Gilman-Sachs, A., *et al.* (2020) T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Frontiers in Immunology*, 11, Article 2025. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02025>
- [8] 罗娜,林彤,范立青. Th17/Treg 细胞及 IL-17 与不明原因复发性流产关系的研究[J]. 解放军医学院学报, 2018, 39(6): 487-490
- [9] Keller, C.C., Eikmans, M., van der Hoorn, M.P. and Lashley, L.E.E.L.O. (2020) Recurrent Miscarriages and the Association with Regulatory T Cells; A Systematic Review. *Journal of Reproductive Immunology*, 139, Article 103105. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103105>
- [10] Luo, L., Zeng, X., Huang, Z., *et al.* (2020) Reduced Frequency and Functional Defects of CD4⁺ CD25^{High} CD127^{Low/-} Regulatory T Cells in Patients with Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 18, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00619-7>

-
- [11] Liao, J., Li, Y., Li, X., Su, X., Peng, J., Xiao, N., *et al.* (2022) Blood CD4⁺CD25⁺ T Regulatory Cells Constitute a Potential Predictive Marker of Subsequent Miscarriage in Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *International Immunopharmacology*, **110**, Article 108960. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108960>
- [12] Mei, S., Tan, J., Chen, H., *et al.* (2010) Changes of CD4⁺ CD25^{High} Regulatory T Cells and FOXP3 Expression in Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion Patients. *Fertility and Sterility*, **94**, 2244-2247. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.11.020>
- [13] Zhu, L., Liu, M., Zhang, S., Ou, Y., Chen, Y., Wei, J., *et al.* (2021) Foxp3 TSDR Hypermethylation Is Correlated with Decreased Tregs in Patients with Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion. *Reproductive Sciences*, **28**, 470-478. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00299-z>
- [14] Yuan, M.M., Du, M.R., Wang, M.Y., *et al.* (2015) Combination of CD4⁺ CD25⁺ CD127-Regulatory T Cells with MLC-BE and BE-Ab2: An Efficient Evaluation of the Therapy of Paternal Lymphocyte Induced Immunization in Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion Patients. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, Article 4022.
- [15] d’Hennezel, E., Yurchenko, E., Sgouroudis, E., Hay, V. and Piccirillo, C.A. (2011) Single-Cell Analysis of the Human T Regulatory Population Uncovers Functional Heterogeneity and Instability within FOXP3⁺ Cells. *The Journal of Immunology*, **186**, 6788-6797. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100269>
- [16] Salvany-Celades, M., van der Zwan, A., Benner, M., Setrajcic-Dragos, V., Bougleux Gomes, H.A., Iyer, V., *et al.* (2019) Three Types of Functional Regulatory T Cells Control T Cell Responses at the Human Maternal-Fetal Interface. *Cell Reports*, **27**, 2537-2547.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.04.109>