

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.06.011

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240314.1420.002\(2024-03-14\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240314.1420.002(2024-03-14))

## TNF- $\alpha$ 和 TGF- $\beta$ 1 在胚胎停育患者蜕膜组织中的表达\*

崔莉, 刘杰, 邹歌, 王怡佳, 陈燕, 董建新<sup>△</sup>  
(华北理工大学附属医院妇产科, 河北唐山 063000)

**[摘要]** **目的** 探讨蜕膜组织肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)表达与胚胎停育的关系。**方法** 选取2020年11月至2021年10月就诊于该院妇产科门诊经B超确诊为胚胎停育的患者40例为观察组,另选取同期正常妊娠并要求人工流产的孕妇40例为对照组。采用免疫组织化学法与实时荧光定量逆转录PCR(RT-qPCR)检测两组蜕膜组织TNF- $\alpha$ 和TGF- $\beta$ 1及其mRNA表达水平并比较。以两组蜕膜组织中TNF- $\alpha$ 和TGF- $\beta$ 1 mRNA相对表达水平的均值为临界值将患者分为不同亚组,进一步分析TNF- $\alpha$ 和TGF- $\beta$ 1 mRNA表达水平与胚胎停育的关系。**结果** 免疫组织化学结果显示,观察组蜕膜组织中TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1阳性表达率分别为80.0%、52.5%,对照组分别为47.5%、75.0%;观察组蜕膜组织中TNF- $\alpha$ 表达程度高于对照组,TGF- $\beta$ 1表达程度低于对照组,差异均有统计学意义( $Z = -3.622, 3.898, P < 0.05$ )。RT-qPCR结果显示,观察组蜕膜组织中TNF- $\alpha$  mRNA相对表达水平高于对照组( $6.16 \pm 1.25$  vs.  $1.02 \pm 0.02$ ),TGF- $\beta$ 1 mRNA相对表达水平低于对照组( $0.59 \pm 0.19$  vs.  $1.03 \pm 0.03$ ),差异均有统计学意义( $t = 26.144, -14.199, P < 0.05$ );分别以蜕膜组织TNF- $\alpha$ 和TGF- $\beta$ 1 mRNA相对表达水平3.59、0.81为临界值进行分析,TNF- $\alpha$ 和TGF- $\beta$ 1 mRNA相对表达水平与胚胎停育的发生有关( $OR = 0.050, 95\%CI: 0.013 \sim 0.193, P < 0.001$ ;  $OR = 0.125, 95\%CI: 0.055 \sim 0.284, P < 0.001$ )。**结论** 蜕膜组织TNF- $\alpha$ 表达升高,TGF- $\beta$ 1表达降低可能与胚胎停育有关。

**[关键词]** 胚胎停育;蜕膜组织;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;转化生长因子- $\beta$ 1;免疫组织化学法;实时荧光定量逆转录PCR

[中图分类号] R714.21

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)06-0861-05

## Expression of TNF- $\alpha$ and TGF- $\beta$ 1 in decidua tissue of patients with embryo damage\*

CUI Li, LIU Jie, ZOU Ge, WANG Yijia, CHEN Yan, DONG Jianxin<sup>△</sup>

(Department of Obstetrics and Gynecology, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the relationship between the expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) in decidua tissue and embryo damage. **Methods** From November 2020 to October 2021, 40 patients attending out-patient clinic of obstetrics and gynecology of the hospital diagnosed with embryo damage by B-ultrasound were selected as the observation group, and 40 normal pregnant women who required artificial abortion during the same period were selected as the control group. Immunohistochemistry and reverse transcription real-time quantitative PCR (RT-qPCR) were used to detect the expression levels of TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1 and their mRNA in decidua tissues, and the expression levels were compared between the two groups. The patients were divided into different subgroups with the mean values of TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1 mRNA expression in decidua tissues as critical values, and the relationship between TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1 mRNA expression levels and embryo damage was further analyzed. **Results** Immunohistochemistry results showed that the positive expression rates of TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1 in decidua tissues were 80.0% and 52.5% in the observation group, and 47.5% and 75.0% in the control group, respectively. The expression of TNF- $\alpha$  in decidua tissues of the observation group was stronger than that of the control group, the expression of TGF- $\beta$ 1 in decidua tissues of the observation group was weaker than that of the control group, and the differences were statistically significant ( $Z = -3.622, 3.898, P < 0.05$ ). RT-qPCR results

showed that the relative expression level of TNF- $\alpha$  mRNA in decidua tissues of the observation group was higher than that of the control group ( $6.16 \pm 1.25$  vs.  $1.02 \pm 0.02$ ), while the relative expression level of TGF- $\beta 1$  mRNA of the observation group was lower than that of the control group ( $0.59 \pm 0.19$  vs.  $1.03 \pm 0.03$ ), and the differences were statistically significant ( $t = 26.144, -14.199, P < 0.05$ ). The relative expression levels of TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta 1$  mRNA in decidua tissues of the two groups were analyzed with the critical values of 3.59 and 0.81, respectively, which showed that the relative expression levels of TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta 1$  mRNA were related to the occurrence of embryo damage ( $OR = 0.050, 95\%CI: 0.013 - 0.193, P < 0.001$ ;  $OR = 0.125, 95\%CI: 0.055 - 0.284, P < 0.001$ ). **Conclusion** The increased expression of TNF- $\alpha$  and the decreased expression of TGF- $\beta 1$  in decidua might be associated with embryo damage.

**[Key words]** embryo damage; decidua tissue; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; transforming growth factor- $\beta 1$ ; immunohistochemistry; reverse transcription real-time quantitative PCR

胚胎停育指妊娠早期胚胎因各种原因停止发育, 滞留于宫腔内未自然排出的一种病理性妊娠<sup>[1]</sup>。造成胚胎停育的病因机制复杂多样, 不仅与子宫解剖结构、外在环境、内分泌失调等有关, 还可能受饮食或生活习惯的影响, 但目前仍然有约 50% 的胚胎停育患者尚未明确发病原因<sup>[2]</sup>。近年来研究表明, 胚胎停育可能与滋养细胞侵入异常、胎盘形成过程中绒毛血管异常、胚胎滋养细胞凋亡异常及免疫调节异常等因素有关<sup>[3]</sup>。有学者发现, 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 作为一种重要的炎性细胞因子, 能够通过控制滋养细胞的生长来影响胚胎的增殖、生长和发育。此外, 转化生长因子- $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) 作为一种具有多功能的细胞因子, 可以调节免疫应答、介导炎症发生, 并调控细胞增殖和分化, 参与胚胎的生长发育。本研究通过分析 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta 1$  及其 mRNA 在孕早期胚胎停育患者及正常妊娠孕妇蜕膜组织中的表达, 探讨二者对于胚胎停育的影响, 给孕早期胚胎停育的诊断和治疗提供

新的思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 11 月至 2021 年 10 月就诊于该院妇产科门诊并经 B 超确诊的 40 例早期胚胎停育患者为观察组, 另选取 40 例同期正常妊娠并自愿要求人工流产的孕妇为对照组。两组均停经 12 周以内, 无生殖系统感染或自身免疫性疾病。两组年龄、BMI、血小板计数、血红蛋白、白细胞计数、流产史、吸烟史、既往慢性病史等均无明显差异 ( $P > 0.05$ ), 两组既往胚胎停育史有明显差异 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。本研究经本院伦理委员会审核批准 (202112070028), 患者均知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 标本的收集与储存

在人工流产期间分别收集两组患者的蜕膜组织, 无菌生理盐水多次清洗后, 放入冻存管于液氮中冻存。

表 1 两组一般资料比较

项目	观察组 ( $n = 40$ )	对照组 ( $n = 40$ )	$t/\chi^2$	$P$
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	$31.40 \pm 5.55$	$30.95 \pm 6.61$	0.33	0.743
BMI ( $\bar{x} \pm s$ , $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$23.34 \pm 4.64$	$22.14 \pm 2.27$	1.47	0.146
血小板计数 ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/\text{L}$ )	$282.15 \pm 40.22$	$265.18 \pm 55.13$	1.58	0.827
血红蛋白 ( $\bar{x} \pm s$ , $\times \text{g}/\text{L}$ )	$129.55 \pm 13.63$	$128.88 \pm 13.95$	0.21	0.439
白细胞计数 ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/\text{L}$ )	$7.95 \pm 2.75$	$7.48 \pm 2.65$	0.77	0.118
流产史 [ $n$ (%)]	16(40.0)	13(32.5)	0.48	0.485
吸烟史 [ $n$ (%)]	5(12.5)	2(5.0)	1.40	0.235
既往慢性病史 [ $n$ (%)]	6(15.0)	3(7.5)	1.12	0.288
既往停育史 [ $n$ (%)]	13(32.5)	1(2.5)	12.46	<0.001

### 1.2.2 免疫组织化学法检测蜕膜组织 TNF- $\alpha$ 和 TGF- $\beta 1$ 的表达

取蜕膜组织用 4% 多聚甲醛组织固定液, 梯度乙醇脱水, 石蜡包埋切片; 将切片脱蜡水化, 柠檬酸盐修复液 (pH 6.0) 高压煮沸后放入切片, 加热 2 min 进行抗原修复, 蒸馏水和磷酸盐缓冲液 (PBS) 冲洗 3 次后, 用 3% 过氧化氢 ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) 去离子水进行封闭, 室温放置 15 min; 滴加 TGF- $\beta 1$  抗体及 TNF- $\alpha$  单克隆抗体 (一

抗, 北京中衫金桥有限公司), 放入 4  $^{\circ}\text{C}$  冰箱过夜, 次日复温, PBS 冲洗 3 次后加入山羊抗兔 IgG 抗体 (二抗), 室温孵育 30 min 后 PBS 冲洗 5 min, 重复 3 次; 经二氨基联苯胺 (DAB) 染色 3~5 min, 苏木素复染、冲洗; 脱水、透明、封片。光学显微镜 [蔡司科技 (苏州) 有限公司] 下观察分析。细胞染色程度评分: 无色计 0 分, 浅黄色计 1 分, 棕黄色计 2 分, 棕褐色计 3 分; 阳性细胞比例评分: 0~5% 计 0 分, >5%~25% 计 1

分, >25%~50% 计 2 分, >50%~75% 计 3 分, >75% 计 4 分。细胞染色程度评分及阳性细胞比例评分相乘为最终得分, 最终判定标准: 0 分代表阴性(-), 1~4 分代表弱阳性(+), 5~8 分代表中度阳性(++), 9~12 分代表强阳性(+++)。总阳性表达率=弱阳性+中度阳性+强阳性/总例数 $\times$ 100%。

### 1.2.3 实时荧光定量逆转录 PCR(RT-qPCR) 法检测蜕膜组织 TNF- $\alpha$ 和 TGF- $\beta$ 1 mRNA 的表达

将待测蜕膜组织倒入液氮研磨至粉状, 加入 1 mL TRIzol 裂解液充分混匀, 振荡后静置 5~10 min; 加入 0.2 mL 氯仿, 室温静置 3 min; 4  $^{\circ}$ C、12 000 r/min 离心 15 min; 取上清液加入等体积异丙醇, 摇匀静置 10 min, 4  $^{\circ}$ C、12 000 r/min 离心 10 min; 弃上清液, 加 1 mL 提前预冷好的无水乙醇进行沉淀, 再次混匀; 4  $^{\circ}$ C、12 000 r/min 离心 5 min, 弃上清液待用; 加入焦碳酸二乙酯(DEPC)水溶解 RNA, 采用紫外分光光度计(德国 Eppendorf 公司)测量 260 和 280 nm 处吸光度值, 测量 RNA 溶液浓度; 使用 TIANS cript RT 试剂盒(北京天根生物科技有限公司)进行逆转录合成 cDNA 第 1 条链; 使用 SYBR Green 试剂盒(北京天根生物科技有限公司)在荧光定量 PCR 仪[伯乐生命医学产品(上海)有限公司]上进行实时荧光定量 PCR, 引物如下: TNF- $\alpha$  正向为 5'-CAC AGT GAA GTG CTG GCA AC-3', 反向为 5'-GAT CAA AGC TGT AGG CCC CA-3'; TGF- $\beta$ 1 正向为 5'-CAC CTT GGG CAC TGT TGA AGT-3', 反向为 5'-TCC CTG CAT CTC AGA GTG TTG-3'; 3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)正向为 5'-GAA TGG GCA GCC GTT

AGG AA-3', 反向为 5'- ATC ACC CGG AGG AGA AAT CG-3'。反应程序: 95  $^{\circ}$ C 预变性 15 min; 95  $^{\circ}$ C 变性 10 s, 58  $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72  $^{\circ}$ C 延伸 30 s, 40 个循环。用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法测定目的基因的相对表达水平。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS24.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示, 组间比较采用两独立样本  $t$  检验; 计数资料以例数或构成比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 等级资料组间比较采用非参数秩和检验。取双侧检验, 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

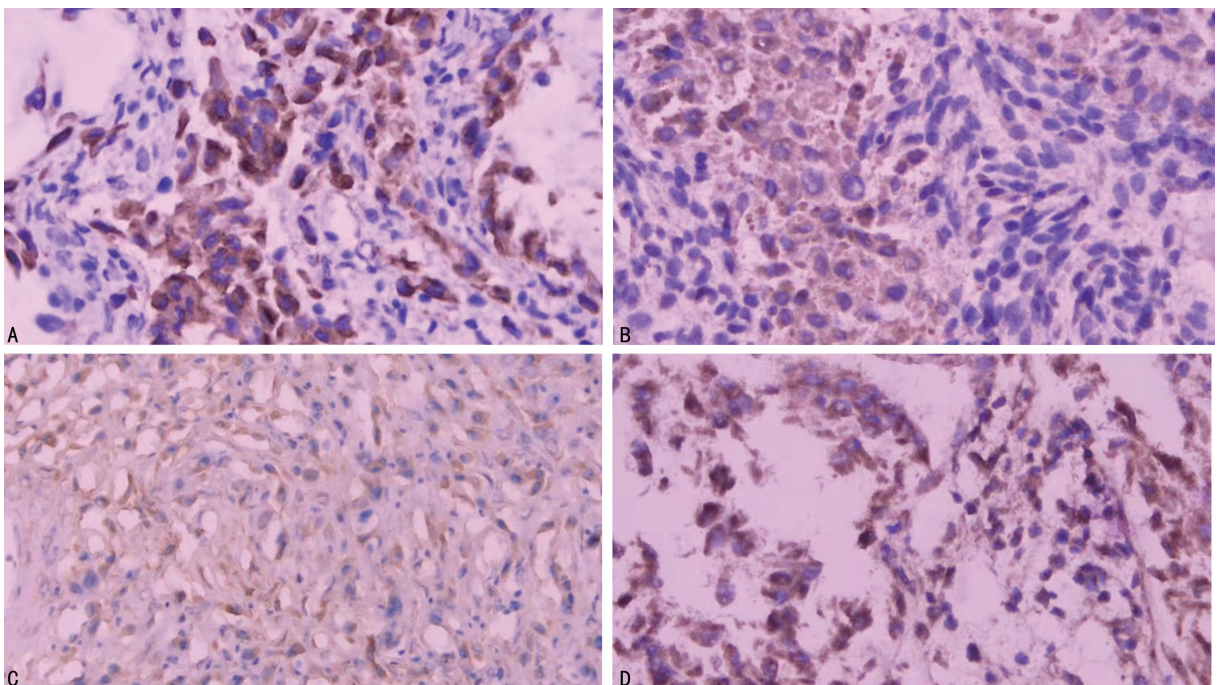
## 2 结 果

### 2.1 两组蜕膜组织 TNF- $\alpha$ 和 TGF- $\beta$ 1 的表达

TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 在两组蜕膜组织中均有阳性表达, 主要分布在滋养细胞的细胞膜或细胞质中, 呈现棕黄色颗粒。TNF- $\alpha$  在观察组蜕膜组织呈强阳性表达, 在对照组蜕膜组织呈弱阳性表达, 见图 1A、B; TGF- $\beta$ 1 在观察组蜕膜组织呈弱阳性表达, 在对照组蜕膜组织呈强阳性表达, 见图 1C、D。观察组 TNF- $\alpha$  总阳性表达率为 80.0% (32/40), 对照组为 47.5% (19/40); 观察组 TGF- $\beta$ 1 总阳性表达率为 52.5% (21/40), 对照组为 75.0% (30/40); 两组蜕膜组织 TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 表达情况比较, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表 2。

### 2.2 两组蜕膜组织 TNF- $\alpha$ 和 TGF- $\beta$ 1 mRNA 表达水平比较

观察组 TNF- $\alpha$  mRNA 相对表达水平高于对照组, TGF- $\beta$ 1 mRNA 相对表达水平低于对照组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表 3。



A、B: 分别为观察组、对照组蜕膜组织 TNF- $\alpha$  的表达; C、D: 分别为观察组、对照组蜕膜组织 TGF- $\beta$ 1 的表达。

图 1 TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 在蜕膜组织中的表达(免疫组织化学染色, 400 $\times$ )

表 2 两组蜕膜组织 TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 表达情况比较 ( $n$ )

组别	$n$	TNF- $\alpha$				TGF- $\beta$ 1			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++
观察组	40	8	6	11	15	19	14	5	2
对照组	40	21	8	7	4	10	4	7	19
$Z$		-3.622				3.898			
$P$		<0.001				<0.001			

表 3 两组蜕膜组织 TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 mRNA 相对表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	TNF- $\alpha$	TGF- $\beta$ 1
观察组	40	6.16 $\pm$ 1.25	0.59 $\pm$ 0.19
对照组	40	1.02 $\pm$ 0.02	1.03 $\pm$ 0.03
$t$		26.114	-14.199
$P$		<0.001	<0.001

### 2.3 蜕膜组织 TNF- $\alpha$ 和 TGF- $\beta$ 1 mRNA 表达水平与胚胎停育的关系

采用两组蜕膜组织 TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 mRNA 相对表达水平的均值为临界值 (TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 mRNA 分别为 3.59、0.81), 高于临界值为高表达水平, 低于临界值为低表达水平, 进一步分析 TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 表达与胚胎停育之间的关系, 结果提示: 蜕膜组织 TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 mRNA 相对表达水平均与胚胎停育的发生有关 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 4 蜕膜组织 TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 mRNA 相对表达水平与胚胎停育的关系 ( $n$ )

项目	观察组 ( $n=40$ )	对照组 ( $n=40$ )	$\chi^2$	$P$	OR (95%CI)
TNF- $\alpha$			72.381	<0.001	0.050(0.013~0.193)
$\geq 3.59$	38	0			
$< 3.59$	2	40			
TGF- $\beta$ 1			62.222	<0.001	0.125(0.055~0.284)
$\geq 0.81$	5	40			
$< 0.81$	35	0			

### 3 讨 论

为了保证妊娠过程的顺利, 母体与胚胎之间需协调一致<sup>[4]</sup>。在正常妊娠过程中, 滋养细胞通过入侵并着床子宫内膜及肌层, 侵入母体血管, 促进胎盘锚定, 形成生理性子宫血管重铸, 为胚胎发育提供需求<sup>[5-6]</sup>。期间滋养细胞会有一定程度的凋亡, 若凋亡过度, 会影响胚胎植入、着床及生长, 从而导致流产<sup>[7]</sup>。此外, 妊娠是一种独特的半同种移植过程<sup>[8]</sup>, 正常状态下胚胎在母体中生长发育不受排斥, 但若母胎界面免疫耐受失衡则会导致胚胎停育的发生。

TNF- $\alpha$  是一种由巨噬细胞生成并且具有多种生

物学功能的细胞因子, 可参与机体免疫调节、体内雌孕激素调节、炎症反应及器官生成等, 对肿瘤与病毒感染具有抑制作用<sup>[9-10]</sup>, 并在女性胚胎植入过程中发挥重要作用。研究表明, 适量的 TNF- $\alpha$  可以促进滋养细胞的正常增殖、分化及凋亡, 改善孕妇的能量代谢, 维持妊娠<sup>[11-12]</sup>。胚胎对于母体而言相当于同种异源物质, 在着床过程中, 由于辅助性 T 淋巴细胞 (Th) 1/Th2 细胞免疫调节的存在, 母体对胚胎不会产生排斥。Th1/Th2 在胚胎发育过程中起到关键作用, 具体表现为早期妊娠排斥与耐受的平衡。Th1 主要分泌 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素 (IL)-2 等细胞因子, 介导细胞免疫反应, 产生胚胎排斥作用; Th2 主要分泌 IL-4、IL-5、IL-6 等细胞因子, 介导体液免疫反应, 形成母-胎免疫耐受, 保护胎儿不被母体攻击<sup>[13-14]</sup>。妊娠的良好结局依赖于 Th1 和 Th2 的功能平衡, 其失衡可能导致妊娠结局改变<sup>[15-16]</sup>。据王丽丽等<sup>[17]</sup>研究表明, 自然流产患者蜕膜组织 TNF- $\alpha$  表达水平高于正常妊娠并要求人工流产者, 可能是由于 TNF- $\alpha$  表达升高, Th1/Th2 平衡被打破, 偏向 Th1, 产生胚胎排斥作用引发不良妊娠结局。郑玫等<sup>[18]</sup>研究发现, 稽留流产患者血清 TNF- $\alpha$  表达水平高于正常早孕妇女, 考虑 TNF- $\alpha$  表达升高时破坏了 Th1/Th2 平衡, 诱发免疫过度, 从而导致稽留流产的发生。本研究结果发现, 两组蜕膜组织滋养细胞的细胞质和细胞膜中均可见 TNF- $\alpha$  阳性表达, 且观察组蜕膜组织 TNF- $\alpha$  阳性表达程度、TNF- $\alpha$  mRNA 相对表达水平均明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。分析 TNF- $\alpha$  过表达激发 Th1 型免疫反应, 引起母体对胚胎的免疫反应, 产生不利于妊娠的因素, 破坏母体与胚胎的内平衡, 从而导致胚胎停育的发生。此外, TNF- $\alpha$  还能促进炎症血栓形成, 导致胚胎植入过程障碍, 从而产生胚胎停育。总之, TNF- $\alpha$  表达升高可能破坏母体免疫耐受的建立, 使胚胎植入过程受到影响, 从而导致胚胎停育。

TGF- $\beta$ 1 作为一种多功能的细胞因子, 可以通过调节子宫内膜蜕膜化、滋养细胞侵入和黏附、母胎免疫耐受的建立等过程, 参与妊娠早期胚胎细胞增殖、生长及发育<sup>[19-21]</sup>。有学者发现, E-钙黏连蛋白 (E-cadherin, E-Cad) 可出现在蜕膜上皮细胞及绒毛滋养细胞中<sup>[22]</sup>, E-Cad 能够维持细胞系统稳定, 参与细胞的分化与侵袭<sup>[23]</sup>。当 E-Cad 异常表达可降低子宫内膜容受性, 改变滋养细胞的入侵深度和黏附度, 影响胚胎着床, 从而影响胚胎的发育过程<sup>[24-25]</sup>。王冬亮等<sup>[26]</sup>研究发现, TGF- $\beta$ 1 主要通过 TGF- $\beta$ /Smads 信号传导通路下调 E-Cad 表达, 当 TGF- $\beta$ 1 水平下调时, E-Cad 表达水平升高, 胚胎着床失败, 从而导致胚胎停育的发生。子宫内膜完成蜕膜化是胚胎成功植入的必要条件, 在此过程中还需要多种细胞因子参加。TGF- $\beta$ 1 表达升高可以增强蜕膜基质细胞趋化因子和配体的表达, 改变子宫内膜容受性, 有利于子宫内膜完成蜕

膜化<sup>[27]</sup>。在本研究中,TGF- $\beta$ 1 在早期胚胎停育患者蜕膜组织中的表达水平较低,而在早期正常妊娠孕妇蜕膜组织中表达水平较高。这可能是由于 TGF- $\beta$ 1 作为其家族中免疫性最强的一种因子,能够调节母胎免疫平衡,使胎儿不被母体的免疫系统攻击。当 TGF- $\beta$ 1 表达降低时,免疫调节功能失衡,免疫耐受建立受阻,从而使母体排斥胚胎,最终导致胚胎停育。

综上所述,TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 在维持胚胎发育的过程中起着重要作用,当 TNF- $\alpha$  表达高于正常水平或 TGF- $\beta$ 1 表达低于正常水平,可能导致母胎免疫耐受失调,从而导致胚胎停育。TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 的测定可能为早期胚胎停育的预测和治疗提供临床依据。但由于胚胎停育的病因和发病机制复杂,还需要进一步研究。

## 参考文献

- [1] 张树红,覃超喜,于鲁华,等. 微 RNA 在不明原因胚胎停育中的研究进展[J]. 医学综述,2019,25(9):1705-1710.
- [2] 林宝英,林宝华. 胚胎停育的相关危险因素研究进展[J]. 中国妇幼保健,2019,34(14):3368-3370.
- [3] 黄凌佳,杨舒奇,孙欣,等. 从分子生物学角度探究胚胎停育相关影响因素的研究进展[J]. 中国生育健康杂志,2021,32(1):79-82.
- [4] ZHANG Q, YAN J. Update of Wnt signaling in implantation and decidualization[J]. Reprod Med Biol,2016,15(2):95-105.
- [5] 祖迎莱,张东方,左振伟,等. 胚胎停育患者蜕膜组织中 AQP3、TGF- $\beta$ 1 的表达[J]. 中国妇幼保健,2019,34(24):5726-5728.
- [6] 朱旗,董艺超,张璐,等. 早期胚胎停育绒毛滋养层细胞病理学变化[J]. 生殖医学杂志,2020,29(1):85-91.
- [7] 冉旭,赖志文. 复发性流产蜕膜组织中细胞凋亡与侵袭、血管新生的相关性研究[J]. 海南医学院学报,2017,23(18):2531-2534.
- [8] BILLINGTON W D. The immunological problem of pregnancy: 50 years with the hope of progress. A tribute to Peter Medawar[J]. J Reprod Immunol,2003,60(1):1-11.
- [9] ZHUANG Y T, XU D Y, WANG G Y, et al. IL-6 induced lncRNA MALAT1 enhances TNF- $\alpha$  expression in LPS-induced septic cardiomyocytes via activation of SAA3[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2017,21(2):302-309.
- [10] WANG X M, MA Z Y, SONG N. Inflammatory cy-tokines IL-6, IL-10, IL-13, TNF- $\alpha$  and peritoneal fluid flora were associated with infertility in patients with endometriosis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2018,22(9):2513-2518.
- [11] LONGTINE M S, CHEN B, ODIBO A O, et al. Vi-llos trophoblast apoptosis is elevated and restricted to cytotrophoblasts in pregnancies complicated by preeclampsia, IUGR, or preeclampsia with IUGR [J]. Placenta, 2012, 33(5):352-359.
- [12] CINAR O, KARA F, CAN A. Potential role of decidual apoptosis in the pathogenesis of miscarriages[J]. Gynecol Endocrinol,2012,28(5):382-385.
- [13] 孙燕,陈佩,钟莉娉,等. TNF- $\alpha$ 、IL-6 与复发性流产的相关性研究[J]. 中国妇幼保健,2012,27(25):3940-3943.
- [14] SAITO S, NAKASHIMA A, SHIMA T, et al. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy[J]. Am J Reprod Immunol,2010,63(6):601-610.
- [15] BAXTER E W, GRAHAM A E, RE N A, et al. Standardized protocols for differentiation of THP-1 cells to macrophages with distinct M (IFN $\gamma$  + LPS), M (IL-4) and M (IL-10) phenotypes[J]. J Immunol Methods,2020,478:112721.
- [16] COPPOLA C, HOPKINS B, HUH N S, et al. Investigation of the impact from IL-2, IL-7, and IL-15 on the growth and signaling of activated CD4<sup>+</sup> T Cells[J]. Int J Mol Sci,2020,21(21):7814.
- [17] 王丽丽,赵敏. 复发性流产绒毛、蜕膜组织中 TIPE2、TNF- $\alpha$ 、IL-10 的表达及意义[J]. 中国生育健康杂志,2020,31(3):260-262.
- [18] 郑玫,谢文玲,黄峰. 稽留流产患者血清中 IL-6、TNF- $\alpha$ 、HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 表达[J]. 广东医科大学学报,2018,36(2):180-182.
- [19] BROOKS S A, MARTIN E, SMEESTER L, et al. miRNAs as common regulators of the transforming growth factor (TGF)- $\beta$  pathway in the preeclamptic placenta and cadmium-treated trophoblasts: links between the environment, the epigenome and preeclampsia[J]. Food Chem Toxicol, 2016, 98(Pt A):50-57.
- [20] HUANG Z, LI S, FAN W, et al. Transforming growth factor  $\beta$ 1 promotes invasion of human JEG-3 trophoblast cells via TGF- $\beta$ /Smad3 signaling pathway [J]. Oncotarget, 2017, 8(20):33560-33570.

Cardiovasc Med, 2022, 9: 851603.

- [21] WASEEM R, SHAMSI A, MOHAMMAD T, et al. FNDC5/irisin: physiology and pathophysiology[J]. *Molecules*, 2022, 27(3): 1118.
- [22] DONG X, FU W, DENG Y, et al. Lower serum irisin levels are associated with the increasing mortality of cardiovascular and cerebrovascular diseases in hemodialysis patients[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(6): 6052-6061.
- [23] LIN C, GUO Y, XIA Y, et al. FNDC5/irisin attenuates diabetic cardiomyopathy in a type 2 diabetes mouse model by activation of integrin  $\alpha V/\beta 5$ -AKT signaling and reduction of oxidative/nitrosative stress[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 160: 27-41.
- [24] TOK O, KISIOGLU S V, ERSOZ H O, et al. Effects of increased physical activity and/or weight loss diet on serum myokine and adipokine levels in overweight adults with impaired glucose metabolism[J]. *J Diabetes Complications*, 2021, 35(5): 107892.
- [25] LU Q B, DING Y, LIU Y, et al. Metrnl ameliorates diabetic cardiomyopathy via inactivation of cGAS/STING signaling dependent on LKB1/AMPK/ULK1-mediated autophagy[J]. *J Adv Res*, 2022, 3(51): 161-179.
- [26] CYPESS A M, INGELFINGER J R. Reassessing human adipose tissue[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(8): 768-779.
- [27] CELIA R, GEMMA F, AINA C, et al. Meteorin-like/Meteorin- $\beta$  protects heart against cardiac dysfunction[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(5): e20201206.
- [28] CAN H, XIN Z, PENG S, et al. Meteorin-like protein attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating cAMP/PKA/SIRT1 pathway[J]. *Redox Biol*, 2020, 37: 101747.
- [29] LIU S, CUI F, NING K, et al. Role of irisin in physiology and pathology[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 962968.
- [30] YILMAZ M, CAGRI G M, ILHAN N. Subfatin concentration decreases in acute coronary syndrome[J]. *Biochem Med*, 2022, 32(2): 020704.
- [31] 蔡喜, 李银萍, 王涵钰. 血管生成素样蛋白 4 与经 PCI 治疗的冠心病患者支架内再狭窄的关系分析[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(24): 3360-3363.
- [32] 贾梦奇, 邢帅帅, 赵根尚, 等. 血清 CTRP3、CXCR4 水平与冠心病行 PCI 后患者支架内再狭窄的关系[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2021, 13(8): 497-499.
- [33] FENG M, HECHLER B, ADAM F, et al. ADP receptor P2Y12 is the capstone of the cross-talk between  $Ca^{2+}$  mobilization pathways dependent on  $Ca^{2+}$  ATPases sarcoplasmic/endoplasmic reticulum type 3 and type 2b in platelets[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2023, 7(1): 100004.
- [34] CHEN W, TUMANOV S, STANLEY C P, et al. Destabilization of atherosclerotic plaque by bilirubin deficiency[J]. *Circ Res*, 2023, 132(7): 812-827.

(收稿日期: 2023-08-15 修回日期: 2024-01-30)

(编辑: 张芄捷)

(上接第 865 页)

- [21] 金力荣, 杨麦青, 徐洪波, 等. TGF- $\beta 1$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-6 在早期胚胎停育中的意义[J]. *医学信息*, 2022, 35(11): 93-96.
- [22] ABBAS M, FAGGIAN A, SINTALI D N, et al. Current and future biomarkers in gastric cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1688-1700.
- [23] LAPRESA M, PARMA G, PORTUESI R, et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: an update[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2015, 15(10): 1171-1181.
- [24] RED-HORSE K, ZHOU Y, GENBACEV O, et al. Science in medicine trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(6): 744-754.
- [25] RAHNAMA F, SHAFIEI F, GLUCKMAN P D, et al. Epigenetic regulation of human trophoblastic cell migration and invasion[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(11): 5275-5283.
- [26] 王冬亮, 胡滨, 刘玉玲. TGF- $\beta 1$  和 E-Cad 的表达对胚胎停育的影响[J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(11): 1372-1374, 1378.
- [27] 张玉杰, 彭景樾, 卿素珠. TGF- $\beta 1$  对人蜕膜基质细胞中趋化因子及其受体表达的影响[J]. *动物学杂志*, 2012, 47(2): 36-45.

(收稿日期: 2023-09-20 修回日期: 2023-12-29)

(编辑: 冯甜)