

复方益母草膏联合屈螺酮炔雌醇片对药物流产后患者血清孕酮及Th1/Th2细胞因子的影响^Δ

李玉霞*,刘丽平#,周 燕(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院/武汉市妇幼保健院妇产科,武汉 430016)

中图分类号 R719.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)32-4520-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.32.15

摘要 目的:探讨复方益母草膏联合屈螺酮炔雌醇片对药物流产后患者血清孕酮、辅助性T细胞(Th)1/Th2细胞因子的影响。方法:选取2013年3月—2015年7月我院产科门诊行药物流产的228例患者作为研究对象,按照随机数字表法将患者分为对照组(109例)和观察组(119例)。对照组患者在药物流产致胎囊排除后给予头孢唑啉酯片0.25 g, po, bid, 连续服用6 d抗感染+屈螺酮炔雌醇片1片, po, qd, 连续服用21 d为1个周期,间隔8 d后开始第2个服药周期,共给药3个周期。观察组患者在对照组基础上加用复方益母草膏10 g, po, bid, 7 d为1个疗程,连续给药2个疗程。观察两组患者血清孕酮、Th1细胞因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素2(IL-2)]和Th2细胞因子(IL-4、IL-6、IL-10)水平,并记录不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者血清孕酮、Th1/Th2细胞因子水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清孕酮、TNF- α 、IL-2和IL-6水平均显著降低,且观察组显著低于对照组;两组患者IL-4、IL-10水平均显著升高,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者IFN- γ 水平均显著降低,但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者在治疗过程中均未见明显的不良反应发生。结论:复方益母草膏联合屈螺酮炔雌醇片可调节药物流产后患者机体的免疫功能,维持Th1/Th2细胞因子的动态平衡,且安全性较高。

关键词 复方益母草膏;屈螺酮炔雌醇片;药物流产;Th1细胞因子;Th2细胞因子;孕酮

Effects of Compound *Leonurus artemisia* Ointment Combined with Drospirenone and Ethinylestradiol Tablets on Serum Progesterone and Th1/Th2 Cytokine after Medical Abortion

LI Yuxia, LIU Liping, ZHOU Yan (Dept. of Gynecology and Obstetrics, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology/Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital, Wuhan 430016, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of Compound *Leonurus artemisia* ointment combined with Drospirenone and ethinylestradiol tablets on serum progesterone and T helper (Th) 1/Th2 cytokine after medical abortion. **METHODS:** A total of

- vanced non-small-cell lung cancer undergoing first-line platinum-based chemotherapy[J]. *J Cancer Res Clin*, 2009, 135(10): 1429-1435.
- [9] Chae YK, Brown EN, Lei X, *et al.* Use of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers and primary breast cancer outcomes[J]. *J Cancer*, 2013, 4(7): 549-556.
- [10] Holmes S, Griffith EJ, Musto G, *et al.* Minut. Antihypertensive medications and survival in patients with cancer: a population-based retrospective cohort study[J]. *Cancer Epidemiol*, 2013, 37(6): 881-885.
- [11] Chao Y, Hsieh JS, Yeh HT, *et al.* A multicenter phase II study of biweekly capecitabine in combination with oxaliplatin as first-line chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic gastric cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(4): 799-806.
- [12] Huang CC, Chan WL, Chen YC, *et al.* Angiotensin II receptor blockers and risk of cancer in patients with systemic hypertension[J]. *Am J Cardio*, 2011, 107(7): 1028-1033.
- [13] Sjöberg T, Rodríguez LAG, Lindblad M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and risk of esophageal and gastric cancer: a nested case-control study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(10): 1160-1166.
- [14] Di Lauro L, Vici P, Belli F, *et al.* Docetaxel, oxaliplatin and capecitabine combination chemotherapy for metastatic gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17(4): 718-724.
- [15] Zhao YT, Li PY, Zhang JQ, *et al.* Angiotensin II receptor blockers and cancer risk: a meta-analysis of randomized controlled Trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(18): e3600.
- [16] Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, *et al.* A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(1): 28-36.

^Δ基金项目:武汉市卫生计生委医疗卫生科研项目(No. WG15C10)

* 副主任医师,硕士。研究方向:妇产、计划生育。电话:027-82433331。E-mail:784418494@qq.com

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:优生优育。电话:027-82433331。E-mail:liulipingyyyx@163.com

(收稿日期:2016-12-05 修回日期:2017-06-30)

(编辑:胡晓霖)

228 patients underwent medical abortion selected from obstetrical outpatient of our hospital during our hospital during Mar. 2013 to Jul. 2015 as research object were divided into control group (109 cases) and observation group (119 cases) according to random number table. Control group was given Cefuroxime axetil tablets 0.25 g, po, bid, for consecutive 6 d for anti-infective treatment+ Drospirenone and ethinylestradiol tablets one tablet, po, qd, 21 d as a treatment course, 8 d later receiving second course, 3 courses in total after fetal sac exclusion. Observation group was additionally given Compound *L. artemisia* ointment 10 g, po, bid, 7 d as a treatment course, 2 courses in total on the basis of control group. The levels of serum progesterone and Th1(TNF- α , IFN- γ , IL-2)/Th2 cytokine (IL-4, IL-6, IL-10) were observed in 2 groups, and the occurrence of ADR was recorded. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in serum progesterone or Th1/Th2 cytokine levels between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, serum progesterone, TNF- α , IL-2 and IL-6 levels of 2 groups were decreased significantly, and above indexes of observation group were significantly lower than those of control group. The levels of IL-4 and IL-10 in 2 groups were increased significantly, and above indexes of observation group were significantly higher than control group, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, IFN- γ levels of 2 groups were decreased significantly, but there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups during treatment. CONCLUSIONS: Compound *L. artemisia* ointment combined with Drospirenone and ethinylestradiol tablets can regulate immune function of patients after medical abortion, and promote dynamic balance of Th1/Th2 cytokines with good safety.

KEYWORDS Compound *Leonurus artemisia*; Drospirenone and ethinylestradiol tablets; Medical abortion; Th1 cytokine; Th2 cytokine; Progesterone

药物流产是通过药物使子宫蜕膜变性坏死、宫颈软化,同时子宫收缩,迫使胚胎排出体外的过程。药物流产的不良反映较少,对身体伤害小,痛苦少,是一种安全、有效、方便、经济的避孕失败的补救措施。药物流产存在阴道出血量多、流血持续时间长、容易导致月经紊乱和宫腔粘连等弊端。研究显示,辅助性T细胞(Th1/Th2)细胞因子的动态失衡,Th2细胞因子的免疫耐受作用受到抑制,Th1/Th2平衡状态向Th1漂移,会导致复发性流产^[1-2]。外周血孕酮参与调节机体白细胞抗原的表达水平,对维持机体免疫平衡有重要意义,血清孕酮水平可作为预测早期妊娠的定量指标^[3]。屈螺酮炔雌醇片为含有少量雌孕激素的口服避孕药,是炔雌醇和屈螺酮的复方制剂,能模拟正常女性的生理周期中雌孕激素变化,使患者子宫内膜得到修复,有利于维持子宫内膜厚度,减少阴道异常出血等药物流产后的并发症^[4]。复方益母草膏具有活血化瘀、缩宫止血之功效,可用于药物流产后加强子宫收缩,促进子宫复旧及残留物排出^[5]。鉴于此,本研究观察了复方益母草膏联合屈螺酮炔雌醇片对药物流产后患者血清孕酮及Th1/Th2细胞因子的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)年龄 <40 岁;(2)经B超检查为宫内妊娠;(3)孕期 <10 周;(4)患者知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)存在出血病史者;(2)合并生殖系统急性感染、宫腔粘连者;(3)胚胎死亡者;(4)合并精神疾病者;(5)合并严重的肝/肾功能损害、甲状腺功能异常者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过后,选取2013年3月—2015年7月我院产科门诊行药物流产的228例患者作为研究对象,按照随机数字表法将患者

分为对照组(109例)和观察组(119例)。其中,对照组患者平均年龄(23.57 ± 4.36)岁,平均停经时间(37.65 ± 7.22)d,平均孕次(1.26 ± 0.84)次,平均产次(0.78 ± 0.42)次;观察组患者平均年龄(24.61 ± 5.28)岁,平均停经时间(40.62 ± 8.06)d,平均孕次(1.04 ± 0.92)次,平均产次(0.68 ± 0.62)次。两组患者上述一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

两组患者均采用米非司酮片联合米索前列醇片终止妊娠,胎囊均排出。对照组患者在胎囊排出后给予头孢呋辛酯片(英国 Glaxo Wellcome UK Limited,注册证号:H20130343,规格:0.25 g)0.25 g,po,bid,连续服用6 d抗感染+屈螺酮炔雌醇片(德国 Bayer Vital GmbH,注册证号:国药准字J20130120,规格:每片含炔雌醇0.03 mg和屈螺酮3 mg)1片,po,qd,连续服用21 d为1个周期,间隔8 d后开始第2个服药周期,共给药3个周期;观察组患者在对照组基础上加用复方益母草膏(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂,批准文号:国药准字Z11020359,规格:100 g/瓶)10 g,po,bid,7 d为1个疗程,连续给药2个疗程。两组患者治疗期间均避免剧烈运动,禁止性生活。

1.4 观察指标

(1)两组患者均在治疗前及治疗后20 d采集肘静脉血,以3 000 r/min(离心半径10 cm)离心15 min,分离血清后于 -70 °C保存,备用。①检测两组患者血清孕酮水平。采用化学发光法测定,使用岛津UV 2010型紫外可见分光光度计,试剂盒由南京建成生物工程研究所(批号:131202)提供,严格按照其说明书方法操作。②检测两组患者血清Th1细胞因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素2(IL-2)]和Th2细胞因子(IL-4、IL-6、IL-10)水平。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法测定,试剂盒由南京建成生物工程研究所提供(批

号分别为 140621、131017、130710、131106、140304、140206),严格按照其说明书方法操作。(2)记录两组患者治疗过程中不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据符合正态分布且方差齐时,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对样本 *t* 检验;数据不符合正态分布时采用非参数检验。计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清孕酮水平比较

治疗前,对照组和观察组患者血清孕酮水平分别为 (23.66 ± 5.71) 和 (23.82 ± 4.01) nmol/L,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,对照组和观察组患者血清孕酮水平分别为 (5.21 ± 0.78) 和 (2.39 ± 0.82) nmol/L,均较治疗前显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 两组患者 Th1 细胞因子水平比较

治疗前,两组患者 TNF- α 、IFN- γ 和 IL-2 等 Th1 细胞因子水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者上述 Th1 细胞因子水平均显著降低,且观察组 TNF- α 和 IL-2 水平显著低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);观察组 IFN- γ 水平低于对照组,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 两组患者 Th1 细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Tab 1 Comparison of Th1 cytokine levels between 2 groups ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	时期	TNF- α	IFN- γ	IL-2
对照组	109	治疗前	89.33 \pm 3.69	28.44 \pm 4.36	25.46 \pm 4.13
		治疗后	41.45 \pm 4.07*	16.48 \pm 3.01*	16.04 \pm 2.24*
观察组	119	治疗前	83.75 \pm 5.89	25.35 \pm 3.89	22.58 \pm 5.73
		治疗后	32.55 \pm 3.78**	13.88 \pm 4.32*	12.34 \pm 1.31**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note:vs. before treatment,* $P < 0.05$;vs. control group,** $P < 0.05$

2.3 两组患者 Th2 细胞因子水平比较

治疗前,两组患者 IL-4、IL-10 和 IL-6 等 Th2 细胞因子水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 IL-4、IL-10 水平均显著升高,IL-6 水平显著降低,且观察组上述 Th2 细胞因子水平均显著优于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 两组患者 Th2 细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Tab 2 Comparison of Th2 cytokine levels between 2 groups ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	时期	IL-4	IL-10	IL-6
对照组	109	治疗前	25.46 \pm 4.13	20.52 \pm 5.48	42.46 \pm 4.75
		治疗后	36.04 \pm 4.44*	25.68 \pm 2.02*	25.91 \pm 3.57*
观察组	119	治疗前	22.58 \pm 3.73	20.58 \pm 4.43	42.58 \pm 4.43
		治疗后	45.34 \pm 2.53**	33.54 \pm 2.54**	15.58 \pm 2.93**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note:vs. before treatment,* $P < 0.05$;vs. control group,** $P < 0.05$

2.4 不良反应

两组患者治疗过程中均未见明显不良反应发生。

3 讨论

流产对子宫内膜具有一定的损伤,特别是对子宫基底层组织损伤较大,严重者可造成子宫穿孔。流产后,患者子宫内膜变薄、受损,对其再次妊娠存在一定影响,使胎盘种植也受到影响,还可能造成胎儿生长迟缓,甚至早产或死亡。因此,流产后患者子宫组织功能的尽快恢复是再次妊娠的必要条件。

屈螺酮炔雌醇片是一种复方短效口服避孕药,其作用机制是抑制排卵,改变宫颈黏液状态、子宫内膜形态及功能和输卵管功能^[6]。其中,炔雌醇为人工合成的高效雌激素,可促进子宫内膜腺体和血管增殖、修复,同时增加子宫平滑肌对缩宫素的敏感性,有助于减少流产后患者的出血症状,减少药物流产的阴道出血量,且有利于残留物粘连处的子宫内膜增生修复,促进残留物及子宫壁分离,使其易于排出体外,加速流产患者身体康复^[7]。屈螺酮是目前发现的药理学特性较接近天然孕酮的孕激素,有抗盐皮质激素和抗雄激素作用,可抵抗水钠潴留,控制体质量增加和雄激素超量引起的痤疮等,可使子宫内膜腺体萎缩、退化,使增生的子宫内膜迅速进入分泌期,加速月经周期的恢复,并避免宫腔粘连等^[8]。复方益母草膏是临床常用的活血化瘀类中成药,处方主要由益母草、当归、川芎、白芍、地黄等中药组成,功能主治活血调经,用于经闭、痛经和产后瘀血腹痛^[9-10]。复方益母草膏的作用机制可能是增强子宫平滑肌收缩力,促进子宫收缩;现代药理学研究证实,其具有抗菌、消炎、止血之功效,还具有改善子宫收缩和组织修复、减少炎症介质渗出等药理活性^[9-10]。临床使用中尚未见明显的不良反应发生。鉴于此,本研究观察了两者联用对药物流产后患者机体的免疫调节作用。

卵巢在妊娠早期产生妊娠黄体并分泌孕激素,在妊娠中期由胎盘合体滋养细胞分泌孕激素。血清孕酮是机体分泌的一种孕激素,不仅在月经周期中起着调节作用,也是维持妊娠所必需的激素。在早期妊娠过程中,孕酮可调控子宫内膜形态和功能,降低子宫平滑肌纤维兴奋性,降低子宫对缩宫素的敏感性,抑制母体免疫反应,有利于胚胎在子宫内生长发育和胚泡植入^[11]。妊娠期妇女孕酮水平降低,可使母体对胚胎抗原的免疫应答反应增强,导致滋养细胞的排斥反应增强而引发流产^[12]。研究显示,流产患者的血清孕酮水平呈显著降低,提示孕酮水平可作为维持妊娠的定量指标^[13-14]。本研究结果显示,两组患者治疗后的血清孕酮水平均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),可见观察组患者的孕酮水平恢复更快。

接受药物流产的患者机体免疫力降低,正常的排卵功能受到影响,继而引起月经失调,故在药物流产后及时进行相关激素的补充对恢复卵巢生理功能具有重要意义^[15]。细胞免疫是机体免疫应答的主要方式之一,Th

细胞是CD4⁺T细胞分泌的细胞因子,分为Th1、Th2细胞。其中,Th1细胞刺激初始CD4⁺T细胞产生IL-12,激活自然杀伤(NK)细胞,主要分泌IL-1、IL-2、TNF- α 、IFN- γ 和IFN- β 等促炎因子,促进细胞毒性T细胞、NK细胞及巨噬细胞活化和增殖,介导细胞免疫应答;Th2细胞分化是由抗原和IL-4受体(IL-4R)信号启动,通过信号转导和转录激活因子(STAT)6途径上调T细胞转录因子(GATA)3表达,主要分泌IL-4、IL-5、IL-6和IL-10等抗炎细胞因子,介导体液免疫、B细胞和嗜酸性粒细胞活化及免疫球蛋白(Ig)E的生成^[16-17]。Th1细胞在机体中主要介导与细胞免疫和局部炎症有关的免疫应答,参与机体的细胞免疫;Th2细胞主要为刺激B淋巴细胞增生并产生抗体,与体液免疫有关;正常状态下,Th1/Th2处于动态平衡状态,在一定条件下Th1与Th2细胞因子之间可以相互转化,即发生“漂移”,以维持其平衡状态^[18];Th1/Th2平衡状态遭到破坏,机体处于免疫抑制状态,炎症介质释放,机体免疫应答受到抑制,进而会导致免疫器官相关淋巴细胞的凋亡。因此,临床一般认为机体的正常应激反应是激活抗炎机制,且全身性抗炎反应占据主导地位,进而增强机体免疫,促进机体恢复。Th1/Th2的动态平衡在女性正常妊娠的维系中起到重要的核心作用,如果其平衡状态出现“漂移”,特别是平衡向Th1细胞漂移,会导致复发性流产的发生。Sun ZP等^[18]的研究显示,平衡状态向Th1细胞“漂移”会引起妊娠丢失,临床复发性流产患者血清中Th1细胞因子(IL-2、TNF- α 、IFN- γ 等)表达水平升高,Th2细胞因子(IL-5、IL-6、IL-10等)表达水平降低,Th1/Th2平衡状态出现“漂移”。本研究结果显示,两组患者Th1细胞因子水平均显著降低,且观察组TNF- α 和IL-2水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组IFN- γ 水平低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者IL-4、IL-10等Th2细胞因子水平均显著升高,IL-6水平显著降低,且观察组上述Th2细胞因子水平均显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。从Th1/Th2的动态平衡角度来看,其总体作用趋势向Th2细胞“漂移”,提示机体正建立积极免疫,恢复机体的正常代谢。其中,两组患者IL-6水平在治疗后出现显著下调,可能是IL-6在自然状态下具有抗炎作用,且与IL-6介导的体液免疫在参与同种异体免疫耐受中作用复杂有关^[19]。

综上所述,复方益母草膏联合屈螺酮炔雌醇片可调节药物流产后患者机体的免疫功能,维持Th1/Th2细胞因子的动态平衡,且安全性较高。但鉴于本研究样本量偏小,且缺乏多中心、大样本的数据支持,所得结论还有待更大规模的随机对照研究加以证实。

参考文献

[1] 徐澄,陆启滨. Th1/Th2细胞因子失衡致复发性流产的机制及治疗[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(5): 934-936.
 [2] 彭莉,赖楠楠,王东梅,等. 补肾固冲方逆转Th1/Th2亚群失衡治疗URSA作用与机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(10): 1334-1339.

[3] 刘玉蓉,邹晓燕. 先兆流产不同妊娠结局妇女超声、血清孕酮、雌二醇检查结果比较[J]. 医学综述, 2016, 22(11): 2250-2253.
 [4] Oelkers W. Drospirenone a progestogen with antiminerocorticoid properties: a short review[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2004, 217(1/2): 255-261.
 [5] 胥红斌. 复方益母草膏用于防治药物流产后子宫出血66例临床观察[J]. 中外医疗, 2009, 28(36): 101.
 [6] 李梅,胡莉琴,曾丽英. 人工流产后即服优思明妇女600例临床观察[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(16): 2722-2723.
 [7] 杨开琼. 优思明与益母草联合应用于人工流产的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2015, 13(16): 63-64.
 [8] 危钰辉,李洁. 药物流产后口服优思明的临床价值研究[J]. 青岛医药卫生, 2016, 48(1): 41-43.
 [9] 黄小平,杨碧珍. 复方益母草膏联合西药实施药物流产的临床疗效观察[J]. 中国当代医药, 2012, 19(18): 103-104.
 [10] 刘瑞丽,钱芳. 妈富隆联合复方益母草膏应用于药物流产后的临床观察[J]. 贵阳中医学院学报, 2015, 37(3): 53-54.
 [11] Hanita O, Hanisah AH. Potential use of single measurement of serum progesterone in detecting early pregnancy failure[J]. *Malays J Pathol*, 2012, 34(1): 41-46.
 [12] 李莉. 小剂量阿司匹林联合肝素与地屈孕酮片治疗复发性流产的效果[J]. 中国医药, 2015, 10(11): 1660-1662.
 [13] Schuur JD, Tibbetts SA, Pines JM. Pregnancy testing in women of reproductive age in US emergency department, 2002 to 2006: assessment of a national quality measure[J]. *Ann Emerg Med*, 2010, 55(5): 449-457.
 [14] 宋芳,戴秀梅,张秋梅. 白细胞介素10、孕酮与自然流产的相关性探讨[J]. 中国计划生育学杂志, 2016, 24(3): 176-178.
 [15] Lopes L, Chagas SJ, Deloche MC, et al. Effects of embryo size at transfer (whole versus dimi) and early pregnancy progesterone supplementation on embryo growth and pregnancy-specific protein bovine concentrations in recipient dairy heifers[J]. *Theriogenology*, 2011, 76(3): 522-531.
 [16] 周韵娇,李鹏,张丽红,等. 慢性肾小球肾炎患者外周血Th1/Th2及CD28⁺细胞的变化及其临床意义[J]. 检验医学, 2015, 30(2): 141-144.
 [17] 朱亮,奚耀,赵雷,等. 升降散对脓毒症小鼠Th1/Th2和Th17/Treg失衡的干预[J]. 中国急救医学, 2015, 35(5): 402-406.
 [18] Sun ZP, Ye H, Tang B, et al. Prevalence of circulating CD4⁺ CD28 null T cells is associated with early atherosclerotic damage in patients with endstage renal disease undergoing hemodialysis[J]. *Hum Immunol*, 2013, 74(1): 6-13.
 [19] 陈广莉,徐又先,明芳. 原因不明复发性流产患者血清TNF- α 和IL-6水平变化及其临床意义[J]. 实验与检验医学, 2013, 31(2): 157-159.

(收稿日期:2017-03-10 修回日期:2017-08-16)
(编辑:陶婷婷)