

· 综 述 ·

中西医结合治疗 Th1/Th2/Th17/Treg 细胞因子
失衡复发性流产研究进展卢又汇^{1,2,3} 周 璟^{1,2,3} 任春芝^{1,2,3,4} 杜 琰^{1,2,3} 王 凌^{1,2,3}

复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是指连续 2 次及以上 20 周内的自然流产, 其发生率为 1%~3%, 对女性的身心健康造成了极大的危害^[1]。RSA 病因复杂, 常由解剖异常、胚胎染色体异常、内分泌紊乱、感染、自身免疫疾病等引起^[2]。临床上约 50% 的 RSA 病因不明, 称为不明原因复发性流产 (unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)^[2]。目前有研究表明, URSA 可能与母胎界面免疫紊乱相关^[3]。胚胎携带父系抗原, 相当于半同种异体移植物, 却能在母体子宫内生长发育不受到母体的免疫排斥, 这与母胎界面的免疫耐受相关。如果母胎界面的免疫耐受不能很好的建立, 那么胚胎可能遭受母体免疫攻击, 从而发生流产。在母胎免疫耐受机制中, 辅助性 T (T helper, Th) 细胞发挥着至关重要的作用^[4]。故母胎界面 Th1/Th2 失衡成为早期研究热点, 随着生殖免疫学的不断完善母胎界面 Th1/Th2 模式逐渐发展为 Th1/Th2/Th17/调节性 T 细胞 (regulatory T, Treg) 模式^[5]。现就 Th1/Th2/Th17/Treg 细胞因子失衡复发性流产的中西医结合治疗研究进展进行综述如下。

1 Th1/Th2/Th17/Treg 细胞因子组成及作用

T 细胞可分为 CD4⁺T 细胞及 CD8⁺T 细胞, CD4⁺T 细胞分为 Treg 及辅助性 T 细胞。其中辅助性 T 细胞根据分泌细胞因子的不同, 分为 Th1、Th2、Th17 等亚型。Th1 主要分泌白介素 (interleukin, IL)-2、干扰素 (interferon, INF)- γ 、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 介导细胞免疫, 促进炎症发生。Th2 主要分泌 IL-4、IL-10 介导体液免疫, 抑

制炎症的发生。虽然 INF- γ 在妊娠早期参与子宫内
膜血管重塑^[6], 但 IFN- γ 可抑制滋养细胞的侵袭和
迁移, 进而影响滋养细胞的植入^[7]。TNF- α 可抑制
滋养细胞的生长, 促进滋养细胞的凋亡^[8]。这表明
相对过量的 Th1 细胞因子不利于妊娠维持。研究表
明, 正常妊娠者母胎界面能检测到大量的 Th2 型细
胞因子, 外周血中 Th2 型细胞因子亦出现轻微上
升^[9,10]。1980—1990 年, 生殖免疫学主要观点为
母胎耐受的建立是以 Th2 为主导^[11]。有研究报道
部分 RSA 患者仍为 Th2 主导型^[12]; 并且敲除 IL-4、
IL-5、IL-13 基因的小鼠仍然能正常妊娠^[13]。因此仅
Th1/Th2 体系不能很好的解释母胎耐受的建立。随
着 Th17 的发现, Th1/Th2 体系逐渐完善为 Th1/Th2/
Th17/Treg 体系。

Th17 在 2005 年由 Harrington LE 等^[14]首次发
现。Th17 通过分泌 IL-17 参与炎症反应, 被认为是
自身性免疫疾病及同种异体器官移植急性免疫损伤
产生的原因^[15]。Treg 细胞的作用与 Th17 相反, 主
要通过抑制 CD4⁺T 细胞及 CD8⁺T 细胞的细胞因子产
生, 抑制 B 淋巴细胞产生免疫球蛋白, 减少自然杀伤
(natural killer, NK) 细胞的细胞毒作用及抑制树突
状细胞 (dendritic cells, DC) 的成熟, 从而产生免
疫耐受作用。

有研究发现, 风湿关节炎患者在妊娠期间风湿
关节炎症状有所改善, 推测在妊娠期间 Th17 细胞可
能被抑制, 研究也证实了患者在正常妊娠中外周血
IL-17 降低^[16]。在 RSA 患者蜕膜组织及外周血中均
见 IL-17 增加, 并且在 RSA 患者蜕膜组织中 Th17 细
胞关键转录因子维甲酸相关核孤儿受体 γ t (retinoid-
related orphan receptor subfamily, ROR γ t) 及 IL-23
也呈上升趋势^[17]。与 Th17 相反的是, Treg 细胞在
正常妊娠期蜕膜组织及外周血中增加, 并且在胚胎着
床部位出现了较多数量的 Treg 细胞^[18], 大量研究表
明, Treg 细胞可保护胎儿免受母体免疫系统的攻击,
从而维持母胎界面的免疫耐受^[19]。

2 现代医学对 RSA Th1/Th2/Th17/Treg 平衡的

基金项目: 上海市医学引导类项目 (No. 18401902200)

作者单位: 1. 复旦大学附属妇产科医院 (上海 200011); 2. 复
旦大学中西医结合研究院 (上海 200011); 3. 上海市女性生殖内分
泌相关疾病重点实验室 (上海 200011); 4. 浙江省舟山市妇女儿童
医院 (浙江 316000)通讯作者: 王 凌, Tel: 021-51661160, E-mail: dr.wangling@
fudan.edu.cn

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210219. 125

影响

2.1 主动免疫 1981 年 Beer AE 创立主动免疫疗法治疗 RSA^[20]。临床上主要是利用丈夫或健康无关个体外周血淋巴细胞注射给妻子后,刺激妻子免疫系统使其产生抗体。妊娠时这些抗体就能识别并结合胚胎上来自丈夫的抗原,继而产生免疫耐受^[21]。袁敏敏等^[22]运用父系淋巴细胞诱导免疫(paternal lymphocyte induced immunization, PLII)治疗 URSA 患者,发现免疫诱导外周血 CD4⁺CD25⁺CD127⁻ Treg 的上调在维持母体对同种异体胎儿的耐受性方面起着至关重要的作用,有助于为 RSA 患者提供更好的妊娠结局及预后。王文娟等^[23]对 79 例 URSA 患者采用淋巴细胞主动免疫治疗,发现淋巴细胞主动免疫可以下调 Th1 型细胞因子 IFN- γ , 上调 Th2 型细胞因子 IL-4 等,并使 Th1/Th2 平衡向 Th2 偏移。但由于输入异体淋巴细胞产生主动免疫,可能会导致异源性排斥反应,并增加血液感染性疾病的风险,如乙肝、艾滋病等。所以目前临床上并不推荐常规使用主动免疫疗法来治疗 RSA。

2.2 被动免疫 免疫球蛋白是一种免疫调节剂。静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)可以保护胚胎免受免疫攻击,其主要通过降低 NK 细胞的活性,增加 Treg 细胞的功能,阻断抗人类主要组织相容性抗原(human leukocyte antigen, HLA)的功能,阻止补体激活,下调刺激性 Fc 受体以及上调抑制性受体等机制发挥作用^[24]。临床上使用主动免疫联合 IVIG 被动免疫治疗 URSA,临床效果显著高于单纯性主动免疫。Carp H^[25]研究表明 RSA 患者妊娠期间给予 IVIG 可以下调患者血中 Th1/Th2 比例,并且改善 RSA 患者的妊娠结局。免疫球蛋白联合低分子肝素能够促进孕妇人体绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, hCG)的合成,提高黄体酮分泌量,促进 Th1/Th2 平衡的恢复,发挥维护胎儿在宫内正常生长发育的作用^[26]。环孢素是一种强效免疫抑制剂,临床应用环孢素 A 治疗 RSA 能调节机体免疫,有助于降低 Th1 细胞数量,使得 Th1/Th2 比例下调,母体处于以 Th2 为主的免疫状态,改善妊娠结局^[27]。李大金课题组研究发现,环孢素 A 可加强母胎界面滋养细胞、蜕膜基质细胞和蜕膜免疫细胞之间的交叉对话,调节 IL-10 和 IFN- γ 的比率,促进母胎界面 Th2 型优势的维持,这对治疗由于母体免疫细胞过度激活而导致的不良妊娠结局,如 RSA 等具有积极意义,并且发现环孢素 A 可能通过黏着斑激酶(focal adhesion kinase, Fak)/酪氨

酸蛋白激酶 Src 信号通路改善氧化应激反应对滋养细胞的损伤作用,为环孢素 A 作为一种新型保胎制剂用于临床治疗妊娠相关疾病提供可靠的理论依据^[28,29]。马涛等^[30]研究表明运用环孢素 A 联合淋巴细胞治疗 URSA 患者,可改善其免疫功能,提高成功分娩率、降低流产率。然而,目前环孢素 A 治疗免疫性 RSA 的疗效尚不明确,临床中应用环孢素 A 治疗免疫性复发性流产仍应谨慎,其确切的作用机制和临床效果仍需要进一步的高质量、大样本的临床研究来进行验证^[31]。

2.3 其他治疗 孕激素相关制剂地屈孕酮主要用于治疗内源性孕酮不足引起的疾病,除了治疗孕激素缺乏所致的月经不调外,现临床上主要用于治疗先兆流产或 RSA。地屈孕酮治疗先兆流产的机制可能在于促进 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-10、IL-13 的分泌,调节患者免疫功能,防止流产的发生^[32]。Winger EE 等^[33]研究表明,使用抗 TNF- α 药物阿达木单抗联合 IVIG 及低分子肝素治疗 URSA 可以提高患者活产率,并且效果优于单独抗凝治疗。虽然有研究表明妊娠期及哺乳期使用该类药物是安全的^[34],但由于缺乏有效的临床研究,这种治疗方法并未被广泛使用。有临床试验表明阿司匹林、泼尼松和复合维生素的三联疗法治疗 URSA,可抑制母体对受精卵的自身免疫反应,促进受精卵植入,提供良好的营养环境,降低胎儿畸形的风险,从而提高了妊娠成功率^[35]。

3 中医学对 RSA Th1/Th2/Th17/Treg 平衡的影响

RSA 属中医学“滑胎”的范畴,亦称“数堕胎”“屡孕屡堕”。中医学家认为,滑胎的主要机制有两点:一为母体冲任损伤;二为胎元不健。多由肾虚、脾肾虚损、气血虚弱、血热、血瘀等引起,故治疗以补脾固肾、调气和血、滋阴清热、活血化瘀为主。临床常用方法有中药内服、孕前针灸防治等。

3.1 中药内服 中医学认为妊娠与脾、肾密切相关。肾中精气促使机体的生长、发育以及生殖功能逐渐成熟,与气、血相互作用共同维持着正常的妊娠过程。肾为先天之本,脾为后天之本。肾的精华,源于脾胃,维持胎元的健固尚需肾、脾两脏协调一致。母体孕育之根本在于肾,胎儿气血荣养在于脾,故应重视肾气与脾气的调养^[36]。现代医家李超荆教授提出“肾主生殖”的观点,“神经-生殖内分泌-免疫调节”相结合,主张运用补肾益气清热方来治疗母胎免疫识别低下型 RSA 患者,提高封闭抗体水平,调整患者异常的免疫功能,通过增强母体对胚胎抗原的

有效免疫识别而起到预防流产的作用, 提高妊娠成功率^[37,38]。罗元恺教授创立“肾-天癸-冲任-子宫轴”的学说^[39], 认为肾虚是生殖障碍的主要原因。张春玲等^[40]采用补肾固冲汤治疗 URSA, 发现补肾固冲汤能使 Th1/Th2 细胞因子明显向 Th2 型偏移, 改善妊娠结局。

妇人以血为本, 以气为用, 气血充盛则血以养胎, 气以载胎。现代医家认为引起滑胎的原因为气血俱虚, 冲任损伤^[41]。叶平等^[42]研究发现, 灌服益气补肾方的流产小鼠, 血清 IL-17 含量显著降低, 表明益气补肾方可能通过调节 Th17 及 Treg 细胞的表达水平, 影响 Th17/Treg 平衡, 诱导妊娠免疫耐受。牛甜甜等^[43]对 URSA 患者予以口服补肾益气方, 检测治疗后患者外周血 Treg、Th17 细胞比例, 发现补肾益气方能调控 Treg/Th17 细胞平衡, 有助于母胎耐受的维持。

妇人受孕之后, 机体处于阴血偏虚、阳气偏亢的生理状态, 并且机体气机升降出入受到影响。故应佐以清热理气而安胎。蒋国静等^[44]发现对免疫模型小鼠应用清热益气复方, 发现该方促进了 Treg 细胞的分化, 上调 Treg 及其表面细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) 的表达, 发挥 Treg 在母胎界面免疫调控的作用。

现代医家夏桂成教授认为, 滑胎发生的病因与血瘀也有一定的关系^[45]。莫培晖等^[46]使用寿胎丸合四物汤加减治疗肾虚血瘀型 RSA 患者, 能降低 Th1 细胞因子 TNF- α 水平, 并显著提高患者妊娠成功率。

3.2 针灸疗法 吴立群等^[47]认为针灸可改善人体体液免疫及细胞免疫, 从而改善 RSA 患者的盆腔环境, 促进子宫的血氧供应, 有助于胚胎发育。何田田等^[48]将 60 例 RSA 患者分为 3 组, 采用阿司匹林治疗的西医组, 补肾固冲温经为主的针灸治疗的中医组, 采用两者联合治疗的中西医结合组, 治疗后各组血清 IFN- γ 水平明显降低, IL-10 水平上调。冯晓玲等^[49]对免疫性 RSA 患者孕前针刺足三里、肾俞、三阴交、关元、气海等穴位以防止复发性流产的发生, 结果显示针灸结合主动免疫法的临床疗效优于单独使用主动免疫疗法, 显著改变 T 淋巴细胞亚群, 改善患者中医证候情况。

3.3 预防为主, 治疗未病 从《黄帝内经》“治未病”思想到《景岳全书》明确提出“预培其损”的防治原则, “治未病”思想被越来越多的临床医生所重视。王鑫焱等^[50]将 75 例 RSA 患者分为治疗组及对照组, 治疗组孕前予以中药干预, 对照组孕前无干预, 两组

孕后均予以中西药联合保胎治疗, 研究结果表明孕前中药治疗组在孕 6⁺ 周、孕 8⁺ 周、孕 10⁺ 周血清雌二醇 (estradiol, E₂)、孕酮 (progesterone, P)、hCG 等激素均高于对照组; 治疗组孕 6⁺ 周、孕 10⁺ 周的 CD4⁺ 细胞百分比较对照组低、CD8⁺ 细胞百分比较对照组高, 表明中药孕前治疗 RSA 患者可以提高孕期性激素水平、增强免疫耐受, 进而改善妊娠结局。所以临床上强调未孕先防, 孕后早期干预, 防流保胎。

4 中西医结合治疗对 RSA Th1/Th2/Th17/Treg 平衡的影响

卫爱武等^[51]应用加味丹寿汤联合主动免疫治疗 URSA 不仅能提高胎儿的存活率, 能通过降低 Th1 型细胞因子 IFN- γ 、IL-2 水平, 提高 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-6 水平, 使 Th1/Th2 平衡向 Th2 优势型转换改善孕期免疫耐受。王玲等^[52]在应用地屈孕酮的基础上联合“助孕宁 I 号方”治疗 RSA, 能够显著提高血清中 Th2 型辅助细胞因子 IL-10 水平, 并在一定程度上降低 TNF- α 水平, 扭转 Th1/Th2 偏移水平, 将 Th1 型细胞因子占主导的不利状态转化为有利于维持妊娠的 Th2 型细胞因子占主导的良好状态, 从而改善妊娠微环境。沈晓华^[53]将 82 例 RSA 患者分为观察组和对照组, 对照组予以口服阿司匹林治疗, 观察组在对照组基础上使用寿胎丸, 发现治疗后两组 Treg/CD4⁺T 细胞均上升, 并且观察组妊娠率更高。袁晓兰等^[54]应用中医外治法腹针疗法联合阿司匹林疗法可以通过降低 RSA 患者 IFN- γ 水平, 升高 IL-10 水平, 抑制 Th1 型细胞因子的产生, 降低杀伤作用, 使 Th1、Th2 细胞因子失衡得以纠正, 改善了患者的妊娠状态。王文娟等^[23]运用麒麟丸联合淋巴细胞主动免疫法治疗同种免疫型 RSA 可有效地改善 Th 细胞因子水平加强母体封闭抗体作用, 保护胎儿在母体内的生长发育, 提高胎儿存活率, 减少流产的发生。王云等^[55]将寿胎丸加味制成汤剂口服与淋巴细胞主动免疫法相结合治疗原因 URSA 患者, 能明显改善患者的 Th1/Th2 细胞因子水平, 将患者 Th1/Th2 细胞因子平衡逐渐向 Th2 移动, 以达到新的平衡, 保证妊娠成功。由此可见, 较单纯应用西医治疗, 中西医结合治疗 RSA 效果更显著。

综上所述, RSA 约半数患者病因尚不明确, 故增加了治疗难度和患者的负担。母胎界面 Th1/Th2/Th17/Treg 细胞因子平衡是维持妊娠的重要因素之一。在改善 RSA 患者的母胎界面 Th1/Th2/Th17/Treg 细胞因子平衡方面, 现代医学治疗主要以主动

免疫和被动免疫法为主,调节患者免疫功能,防止流产的发生,提高活产率,但存在一定的风险性及不良反应,现仍存有争议。中医学治疗该病重视整体观念,辨证施治,以补脾固肾、调气和血、滋阴清热、活血化瘀为大法,内外兼治,调节 Th1/Th2/Th17/Treg 细胞因子平衡,提高母体免疫耐受,改善妊娠结局。将现代医学和中医学相结合治疗 RSA,提供了临床治疗新思路,值得推广。但由于中药作用靶点多样,缺乏具体机制研究,故仍需进一步的机制研究和治疗探索。

参 考 文 献

- [1] 肖世金,赵爱民.复发性流产病因学研究进展[J].中国实用妇科与产科杂志,2014,30(1):41-45
- [2] Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage[J]. Lancet, 2006, 368(9535):601-611.
- [3] Arck PC, Hecher K. Fetomaternal immune crosstalk and its consequences for maternal and offspring's health[J]. Nat Med, 2013, 19(5):548-556.
- [4] Zeng WH, Liu ZC, Liu XM, et al. Distinct transcriptional and alternative splicing signatures of decidual CD4 T cells in early human pregnancy[J]. Front Immunol, 2017, 8:682.
- [5] Figueiredo AS, Schumacher A. The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy[J]. Immunology, 2016, 148(1):13-21.
- [6] Xu YY, Wang SC, Li DJ. et al. Co-signaling molecules in maternal-fetal immunity[J]. Trends Mol Med, 2017, 23(1):46-58.
- [7] Pollheimer J, Vondra S, Baltayeva J. et al. Regulation of placental extravillous trophoblasts by the maternal uterine environment[J]. Front Immunol, 2018, 11(9):2597.
- [8] Wen Z, Chen Y, Long Y, et al. Tumor necrosis factor- α suppresses the invasion of HTR-8/SV neo-trophoblast cells through microRNA-145-5p-mediated down-regulation of Cyr61[J]. Life Sci, 2018, 209:132-139.
- [9] Ahmadi M, Abdolmohammadi-Vahid S, Ghaebi M, et al. Effect of intravenous immunoglobulin on Th1 and Th2 lymphocytes and improvement of pregnancy outcome in recurrent pregnancy loss (RPL) [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 92:1095-1102.
- [10] Dong P, Wen X, Liu J, et al. Simultaneous detection of decidual Th1/Th2 and NK1/NK2 immunophenotyping in unknown recurrent miscarriage using 8-color flow cytometry with FSC/vt extended strategy[J]. Biosci Rep, 2017, 37(3):BSR20170150.
- [11] Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, et al. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon?[J]. Immunol Today, 1993, 14(7):353-356.
- [12] Chaouat G, Lédée N, Zourbas S, et al. Cytokines, implantation and early abortion: re-examining the Th1/Th2 paradigm leads to question the single pathway, single therapy concept[J]. Am J Reprod Immunol, 2003, 50(3):177-186.
- [13] Fallon PG, Jolin HE, Smith P, et al. IL-4 induces characteristic Th2 responses even in the combined absence of IL-5, IL-9, and IL-13[J]. Immunity, 2002, 17(1):7-17.
- [14] Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages[J]. Nat Immunol, 2005, 6(11):1123-1132.
- [15] Crome SQ, Wang AY, Levings MK. Translational mini-review series on Th17 cells: function and regulation of human T helper 17 cells in health and disease[J]. Clin Exp Immunol, 2010, 159(2):109-119.
- [16] Kaminski VL, Ellwanger JH, Matte M, et al. IL-17 blood levels increase in healthy pregnancy but not in spontaneous abortion[J]. Mol Biol Rep, 2018, 45:1565-1568.
- [17] Qian JF, Zhang N, Lin J, et al. Distinct pattern of Th17/Treg cells in pregnant women with a history of unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Biosci Trends, 2018, 12(2):157-167.
- [18] Logiodice F, Lombardelli L, Kullolli O, et al. Decidual interleukin-22-producing CD4⁺ T cells (Th17/Th0/IL-22⁺ and Th17/Th2/IL-22⁺, Th2/IL-22⁺, Th0/IL-22⁺), which also produce IL-4, are involved in the success of pregnancy[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(2):428.
- [19] Zhang YH, Sun HX. Immune checkpoint molecules in pregnancy: Focus on regulatory T cells[J]. Eur J Immunol, 2020, 50(2):160-169.

- [20] Beer AE, Quebbeman JF, Ayers JW, et al. Major histocompatibility complex antigens, maternal and paternal immune responses, and chronic habitual abortions in humans[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1981, 141 (8): 987-999.
- [21] Liu MY, Zhen X, Song HY, et al. Low-dose lymphocyte immunotherapy rebalances the peripheral blood Th1/Th2/Treg paradigm in patients with unexplained recurrent miscarriage[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2017, 15 (1): 95.
- [22] Yuan MM, Du MR, Wang MY, et al. 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[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (4): 4022-4032.
- [23] 王文娟, 陶利利, 郭敏, 等. 补肾活血法联合主动免疫治疗同种免疫型复发性流产对血清 Th1 和 Th2 细胞因子及相关激素影响的临床研究 [J]. *世界中医药*, 2019, 14 (5): 1258-1261.
- [24] Christiansen OB, Kolte AM, Krog MC et al. Treatment with intravenous immunoglobulin in patients with recurrent pregnancy loss: An update[J]. *J Reprod Immunol*, 2019, 133: 37-42.
- [25] Carp H. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2019, 60: 77-86.
- [26] 钱建美. 免疫球蛋白联合低分子肝素对于绒毛膜下血肿患者的治疗效果、妊娠结局及 INF- γ 、IL-10 的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34 (4): 749-752.
- [27] 陈咏, 于月新. 联合环孢素 A 治疗难治性不明原因复发性流产疗效分析 [J]. *临床军医杂志*, 2017, 45 (10): 1039-1041, 1045.
- [28] 李明清, 杜美蓉, 周雯慧, 等. 环孢素 A 对人母-胎界面 IL-10 和 IFN- γ 细胞因子格局的调节作用 [J]. *现代免疫学*, 2011, 31 (2): 121-125.
- [29] Tang C, Pan J, Li H, et al. Cyclosporin A protects trophoblasts from H₂O₂-induced oxidative injury via FAK-Src pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 518 (3): 423-429.
- [30] 马涛, 金晶, 魏云, 等. 环孢素 A 联合淋巴细胞治疗 URSA 对患者血清 T 细胞亚群、ACA 及妊娠结局影响 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28 (1): 40-43.
- [31] 陈晗笑, 高睿, 张曜耀, 等. 环孢素 A 治疗免疫性复发性流产疗效的 Meta 分析 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2020, 12 (5): 20-24.
- [32] 童月红, 邵明君, 胡旻, 等. 地屈孕酮片联合 hCG 对复发性流产患者激素水平及细胞因子的调节作用 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2017, 25 (7): 451-454.
- [33] Winger EE, Reed Jane L, Ashoush S, et al. Treatment with adalimumab (Humira) and intravenous immunoglobulin improves pregnancy rates in women undergoing IVF[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2009, 61 (2): 113-120.
- [34] 复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识编写组. 复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2020, 40 (7): 527-534.
- [35] Ou H, Yu Q. Efficacy of aspirin, prednisone, and multivitamin triple therapy in treating unexplained recurrent spontaneous abortion: a cohort study[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2020, 148 (1): 21-26.
- [36] 黄超君. 护胎饮治疗脾肾亏虚型早期先兆流产的临床观察 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [37] 李大金, 李超荆. 反复自然流产的中西医结合诊断与治疗 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1999, 19 (12): 3-5.
- [38] Li DJ, Li CJ. Progresses in integrated traditional Chinese and Western medical research on reproductive immunology[J]. *Chin J Integr Med*, 2003, 9 (2): 142-145.
- [39] 郜洁, 曾蕾, 曹蕾, 等. 罗颂平教授治疗反复自然流产经验介绍 [J]. *新中医*, 2008, 40 (11): 12-14.
- [40] 张春玲, 曲文玉, 刘丽英, 等. 复发性流产患者血清 Th1/Th2 细胞因子失衡及补肾固冲汤加减干预作用研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19 (2): 188-191.
- [41] 吴熙. 基于中医传承辅助平台初探陈瑞雪教授治疗复发性流产孕前用药规律 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [42] 叶平, 陈王焕, 舒昊旭, 等. 益气补肾实验方对自然流产模型小鼠母-胎界面和脾脏组织 IL-2、IL-4 表达的研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33 (9): 2177-2179.
- [43] 牛甜甜, 陈元平, 归绥琪, 等. 补肾益气方调控 TGF- β_1 对反复自然流产患者外周血 Treg/Th17 细胞平衡的影响 [J]. *现代免疫学*, 2016, 36 (5): 364-368.
- [44] 蒋国静, 沈明洁, 马庆良, 等. 清益调免方对自然流

- 产模型小鼠免疫调节的实验研究 [J]. 上海中医药杂志, 2017, 51 (S1): 203-208.
- [45] 谈勇. 夏桂成妇科学术思想研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33 (6): 541.
- [46] 莫培晖, 兰代群, 闫志强. 加减寿胎丸合四物汤对肾虚血瘀型复发性流产患者细胞免疫因子的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45 (6): 1205-1207.
- [47] 吴立群, 杨培丹, 易玮. 复发性流产中西医病因病机及针灸治疗思路 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22 (1): 208-212.
- [48] 何田田, 潘碧琦, 马书鸽, 等. 孕前针灸防治抗心磷脂抗体阳性复发性流产的临床观察 [J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36 (8): 1173-1177.
- [49] 冯晓玲, 邱媛, 陈志宇, 等. 针刺疗法对免疫性复发性流产作用机理研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15 (9): 30-32.
- [50] 王鑫焱. 复发性流产孕前中药调理的疗效评价 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [51] 卫爱武, 李明珠, 倪婷婷. 补肾活血主动免疫疗法对原因不明复发性流产患者的疗效研究 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27 (9): 2201-2203.
- [52] 王玲. 助孕宁 I 号方治疗 Th1/Th2 失衡的肾虚型不明原因复发性流产的应用研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012.
- [53] 沈晓华. 中西医结合治疗复发性流产患者效果观察及对患者调节性 T 淋巴细胞、 β -hCG 和性激素水平变化研究 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33 (22): 5219-5221.
- [54] 袁晓兰, 和秀魁, 何田田, 等. 中医腹针疗法联合阿司匹林对复发性流产患者 Th1/Th2 型细胞因子的影响 [J]. 广州医科大学学报, 2017, 45 (5): 9-11.
- [55] 王云, 孙巧霞. 中西医结合治疗原因不明复发性流产疗效及对 Th1/Th2 细胞因子的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25 (14): 1526-1528.

(收稿: 2020-10-13 在线: 2021-04-09)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶

欢迎订阅 2022 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊, 由中国科学院院士陈可冀教授担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床经验、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖; 2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”, 列入中国期刊方阵; 2002—2020 年 17 次被评为“百种中国杰出学术期刊”; 2012—2017 年连续评为“中国最具国际影响力学术期刊”; 3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助; 4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助; 4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”; 2015 年 5 月荣获中国科协精品科技期刊 TOP 50 项目; 2018 年入选“中文科技期刊精品建设计划”。本刊被多种国内外知名检索系统收录, 如: 中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引 (WPRIM) 等; 为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊, 被编入北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》, 每年影响因子及总被引频次在中西医结合期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本, 月刊, 128 页; 铜版纸印刷, 彩色插图。国内定价: 30.00 元/期。全年定价: 360.00 元。国际标准刊号: ISSN 1003-5370, 国内统一刊号: CN 11-2787/R, 国内邮发代号: 2-52, 国外代号: M640。国内外公开发售, 在各地邮局均可订阅, 也可直接汇款至本社邮购。

地址: 北京市海淀区西苑操场 1 号, 中国中西医结合杂志社, 邮政编码: 100091; 电话: 010-62886827, 62876547, 62876548; 传真: 010-62876547-815; E-mail: cjim@cjim.cn; 网址: <http://www.cjim.cn>。