

淋巴细胞主动免疫治疗结合心理干预对复发性流产患者封闭抗体水平及妊娠结局的影响

叶艳琴, 胡玥玥, 张昌军

湖北医药学院附属人民医院生殖医学中心, 湖北 十堰 442000

摘要: **目的** 探讨淋巴细胞主动免疫治疗(LIT)结合心理干预对复发性流产(RSA)患者封闭抗体(BA)水平及妊娠结局的影响。**方法** 选取2014年1月至12月收治的RSA患者88例,采用随机数字表法分为治疗组和对照组,各44例。两组均进行LIT,治疗组同时进行心理干预治疗。检测并比较两组治疗前后患者BA及血清细胞因子水平变化,采用症状自评量表(SCL-90)对两组进行心理状况调查,并统计治疗后妊娠结局。**结果** 治疗后治疗组BA转阳率95.45%,对照组为88.64%,两组BA转阳率相近($P > 0.05$)。与治疗前比较,治疗3个疗程后两组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞的封闭效率(BE)均有所升高(P 均 < 0.01),但两组间比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗3个疗程后两组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素(IFN)- γ 水平降低,白细胞介素(IL)-4、IL-10水平升高,但两组间比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。与治疗前比较,治疗后治疗组强迫症状因子、人际关系敏感因子、抑郁因子、焦虑因子评分均有明显降低(P 均 < 0.01),且显著低于对照组(P 均 < 0.01)。治疗组治疗成功率93.18%与对照组的88.64%比较无统计学差异($P > 0.05$)。**结论** LIT及LIT联合心理干预治疗对RSA患者治疗效果均显著,LIT联合心理干预可同时改善患者的心理健康状况,有利于提高BA转阳率及T淋巴细胞BE水平,能否提高患者的成功分娩率有待扩大样本量进一步研究。

关键词: 复发性流产;淋巴细胞主动免疫;心理干预;封闭抗体;妊娠结局;细胞因子;症状自评量表;封闭效率

中图分类号: R 714.21 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)09-1240-04

复发性流产(RSA)的发生率逐年升高,数据显示,育龄妇女中RSA的发生率为1%~5%^[1]。RSA发病原因复杂,女性染色体及生殖道解剖结构异常、生殖道感染、男方精子染色质不完整均可导致RSA的产生,然而一半的RSA患者病因不确定,属不明原因复发性流产(URSA)^[2-5]。随着生殖免疫学研究的进展,认为RSA的发病多与免疫因素有关,而URSA多与母体对于胎儿的同种免疫反应有关^[6-8]。淋巴细胞主动免疫治疗(LIT)是URSA患者最常用的免疫治疗方法,可有效抑制妊娠期母体对胚胎的免疫排斥反应^[9-12]。调查显示,URSA患者长期慢性负性心理刺激可降低机体细胞免疫功能,进而影响神经内分泌系统,并形成恶性循环^[13-14]。本研究探讨LIT结合心理干预治疗对RSA患者封闭抗体(BA)变化的影响,以及对患者治疗后妊娠结局的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年1月至12月我院收治的88例RSA患者作为研究对象。纳入标准:连续自

然流产超过3次者;血清BA阴性者;内分泌水平正常者;夫妇双方染色体核型正常者。排除标准:男方精液异常者;TORCH检测阳性者;合并生殖道感染及畸形者;合并严重精神疾病及恶性肿瘤者;无法完成问卷调查且治疗依从性差者。本研究经我院医学伦理委员会审批同意且患者及家属签署知情同意书。采用随机数字表法将所有患者分为治疗组($n = 44$)和对照组($n = 44$)。治疗组年龄25~39(30.26 ± 4.52)岁;流产3~5(3.36 ± 0.72)次。对照组年龄24~40(31.18 ± 4.39)岁;流产3~5(3.45 ± 0.69)次。两组年龄、流产次数等一般资料比较无统计学差异(P 均 > 0.05),组间具有可比性。

1.2 方法 两组均进行LIT治疗:采集丈夫或第三方供血者外周静脉血20~30 ml,抽血前均经检测排除梅毒、肝炎、艾滋病等病毒感染,且近期无感染性疾病发生,将抽取的静脉血加入肝素钠及生理盐水各25 ml,采用Ficoll密度梯度离心法分离淋巴细胞,无菌生理盐水洗涤3次,将血小板清除干净,制成淋巴细胞悬液,并将细胞浓度调整为 $2 \sim 4 \times 10^7$ 个/ml;患者常规消毒后,于前臂内侧分6~8点进行皮内注射,每次每点注射0.2~0.3 ml,两注射点需间隔2~5 cm。每次治疗间隔3~4周,免疫治疗4次为1疗

程。治疗组同时由心理科医师进行孕前心理干预指导,采用放松训练、暗示疗法及支持性心理疗法。通过倾听、支持与鼓励,和患者沟通说明指导方法,并全面了解患者心理状态,分担治疗过程中的各种压力,并让患者学会采用不同方法调节应对压力,稳定患者情绪,并在精神上对其进行安慰;指导患者识别及正确认识产生焦虑和抑郁情绪的原因,学习渐进式放松训练以控制焦虑及抑郁情绪,鼓励患者与配偶交流情感,正确宣泄情绪。1 个疗程治疗后两组患者均复查 BA,如未升高至正常水平,继续加强免疫治疗,若升高至正常水平后鼓励妊娠,确定宫内妊娠后每隔 3 周免疫治疗 1 次,至妊娠 16 周后停止免疫治疗。两组均定期进行随访,妊娠期间严密观察阴道流血情况,均随访至发生流产或足月分娩。

1.3 观察指标 (1)于治疗前及治疗 3 个疗程后,抽取配偶双方或第三方外周静脉血 2 ml 分离血清,加入鼠抗人 CD3、CD4、CD8 单克隆抗体,再加入患者血清,孵育 30 min,加入红细胞溶解液,采用双荧光标记流式细胞分析仪检测外周血 T 细胞中的 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺ 的封闭效率 (BE)。BA 转阳为治疗后 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺ 的 BE 中某一项由治疗前的负值转为正值。1 ml 外周静脉血直接离心取上清,采用酶联免疫 (ELISA) 法检测患者血清肿瘤坏死因子 α (TNF-α)、干扰素 (IFN)-γ、白细胞介素 (IL)-4 和 IL-10 细胞因子水平。(2)采用症状自评量表 (SCL-90) 对两组进行心理状况调查。(3)对两组患者治疗后妊娠结局进行统计。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例 (%) 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 两组治疗前后 BA 转阳率及外周血 T 淋巴细胞 BE 变化 治疗 3 个疗程后治疗组 BA 转阳率为 95.45% (42/44),对照组为 88.64% (39/44),两组 BA 转阳率相近 (*P* > 0.05)。与治疗前比较,治疗 3 个疗程后两组 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞 BE 均有所升高 (*P* 均 < 0.01),但两组间比较差异无统计学意义 (*P* 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 两组治疗前后血清细胞因子水平比较 治疗 3 个疗程后两组血清 TNF-α、IFN-γ 水平降低,IL-4、IL-10 水平升高 (*P* 均 < 0.01),两组间比较差异无统计学意义 (*P* 均 > 0.05)。见表 2。

2.3 两组治疗前后 SCL-90 评分比较 与治疗前比较,治疗后治疗组强迫症状因子、人际关系敏感因子、抑郁因子、焦虑因子均有明显降低 (*P* 均 < 0.01),且显著低于对照组 (*P* 均 < 0.01)。治疗前后对照组 SCL-90 各项评分差异均无统计学意义 (*P* 均 > 0.05)。见表 3。

2.4 两组妊娠结局比较 治疗组治疗成功率 93.18% 与对照组的 88.64% 比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 4。

表 1 两组免疫治疗前后外周血 T 淋巴细胞 BE 变化 (*n* = 44, %, $\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ BE	CD4 ⁺ BE	CD8 ⁺ BE
治疗组			
治疗前	-1.69 ± 1.98	0.18 ± 1.64	0.62 ± 0.72
治疗后	1.68 ± 1.87*	1.72 ± 1.37*	1.48 ± 1.42*
对照组			
治疗前	-1.52 ± 1.82	0.21 ± 1.52	0.71 ± 0.76
治疗后	1.35 ± 1.38*	1.48 ± 1.22*	1.05 ± 1.34*

注:与治疗前比较,**P* < 0.01。

表 2 两组免疫治疗前后血清细胞因子水平比较 (*n* = 44, ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	TNF-α	IFN-γ	IL-4	IL-10
治疗组				
治疗前	29.19 ± 5.98	334.62 ± 91.34	10.62 ± 3.42	17.39 ± 3.34
治疗后	24.38 ± 4.17*	254.42 ± 59.37*	12.28 ± 3.72*	20.18 ± 4.54*
对照组				
治疗前	30.92 ± 5.82	335.21 ± 90.72	10.71 ± 2.56	17.43 ± 3.41
治疗后	25.65 ± 4.38*	262.68 ± 62.37*	12.31 ± 3.24*	19.35 ± 3.63*

注:与治疗前比较,**P* < 0.01。

表 3 两组治疗前后 SCL-90 评分比较 (*n* = 44, 分, $\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
躯体化因子	1.32 ± 0.58	1.38 ± 0.47	1.32 ± 0.49	1.33 ± 0.52
强迫症状因子	1.59 ± 0.16	1.41 ± 0.16**	1.56 ± 0.21	1.55 ± 0.23
人际关系敏感因子	1.76 ± 0.23	1.52 ± 0.23**	1.71 ± 0.26	1.68 ± 0.22
抑郁因子	1.56 ± 0.22	1.35 ± 0.11**	1.59 ± 0.23	1.58 ± 0.21
焦虑因子	1.69 ± 0.26	1.45 ± 0.19**	1.66 ± 0.29	1.65 ± 0.25
敌对因子	1.45 ± 0.18	1.41 ± 0.15	1.46 ± 0.16	1.48 ± 0.20
恐怖因子	1.27 ± 1.15	1.28 ± 1.16	1.26 ± 1.14	1.28 ± 1.14
偏执因子	1.29 ± 0.24	1.31 ± 0.22	1.28 ± 0.25	1.32 ± 0.19
精神病性因子	1.23 ± 0.12	1.16 ± 0.11	1.25 ± 0.13	1.25 ± 0.14
其他因子	1.25 ± 0.14	1.26 ± 0.14	1.28 ± 0.13	1.27 ± 0.14

注:与治疗前比较,**P* < 0.01;与对照组比较,***P* < 0.01。

表 4 两组妊娠结局比较 [*n* = 44, 例 (%)]

组别	成功分娩	流产	治疗成功率 (%)
治疗组	41 (93.18)	3 (6.82)	93.18
对照组	39 (88.64)	5 (11.36)	88.64

3 讨论

RSA 是指妊娠妇女发生连续 3 次及 3 次以上的

自然流产,其致病原因复杂多样,主要分为非免疫性和免疫性两类,感染、微量元素缺乏、遗传、解剖结构畸形等为主要非免疫因素,自身相关型和同种免疫型为主要免疫因素,而 URSA 属同种免疫型^[15-19]。T 淋巴细胞在同种免疫型中起重要作用,妊娠的健康妇女,若机体调节性 T 淋巴细胞缺乏,可使母体对胚胎的免疫耐受力降低,其免疫系统会攻击胚胎最终导致流产发生^[20-22]。

目前 LIT 是治疗母-胎免疫低下型 RSA 最有效的主流方法,可通过改变母体细胞因子分泌量、T 淋巴细胞亚群比例以及 BA 水平等途径建立母-胎免疫平衡,提高女性成功妊娠率^[23-25]。调查显示,多次流产可严重影响女性心理活动,使患者自尊心下降,自卑、焦虑和抑郁情绪增多,失去对生活中各种活动的兴趣,人际关系紧张,与社会的接触发生障碍等^[26-28]。赵静等^[29]研究显示,RSA 患者普遍存在机体免疫功能失衡现象,内分泌及免疫系统与神经系统之间存在双向调节作用,患者长期负性心理因素可影响神经系统,激活交感神经及下丘脑-垂体-靶腺轴,释放出大量内分泌激素及神经递质从而影响机体的免疫功能。近期研究报道,接受产前心理支持的妇女再次妊娠成功率为 86%^[30]。一项非随机研究报告显示,早期孕前心理支持能降低 URSA 的流产率^[31]。因此本研究在 LIT 治疗的基础上对患者进行心理干预治疗,以期从多方面多途径达到改善患者免疫功能、提高患者成功妊娠及分娩的目的。本研究结果显示,与治疗前比较,治疗后治疗组 SCL-90 评分中强迫症状因子、人际关系敏感因子、抑郁因子、焦虑因子均有明显降低,且显著低于对照组,而仅 LIT 治疗的患者治疗前后各项评分无显著变化。表明个性化的心理干预治疗对 RSA 患者的心理健康状况具有积极的改善作用,更有助于提高治疗效果。

BA 存在于正常孕产妇的血清中,具有阻碍与抗原结合的作用,能与对称性抗体竞争性地结合抗原,使其不能发挥作用,此种对称性抗体可通过与胎儿胎盘滋养层抗原结合而防止母体免疫系统识别和杀伤胚胎的父系抗原^[32-35]。母-胎免疫识别低下型 RSA 患者因保护性 BA 水平偏低,胚胎容易受到母体免疫攻击而导致流产发生率大大增加^[36]。临床常用 T 淋巴细胞活化比率来表示 BA,BA 缺乏即为 T 淋巴细胞活化比率不足^[37]。本研究结果中,治疗 3 个疗程后治疗组 BA 转阳率 95.45%,对照组为 88.64%,两组 BA 转阳率无统计学差异。与治疗前比较,治疗 3 个疗程后两组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞 BE 均有所升高,但两组间比较无统计学差异。研究表明,

Th1/Th2 平衡与 RSA 患者妊娠结局密切相关^[38-39],当患者 Th1 型细胞因子表达量升高后,会促使流产等不良妊娠结局的发生,而 Th2 型细胞因子通过抑制 Th1 型细胞因子介导的免疫应答,防止母体对胎儿的继发性损伤,成功妊娠率得以提高。本研究中,治疗 3 个疗程后两组血清 TNF- α 、IFN- γ 等 Th1 型细胞因子水平降低,IL-4、IL-10 等 Th2 型细胞因子水平升高,但两组间比较无统计学差异,与付志红等^[40]研究结果一致。另外本研究治疗组成功分娩率 93.18% 与对照组的 88.64% 相近。以上结果表明,LIT 及 LIT 联合心理干预治疗对 RSA 患者治疗效果均显著,LIT 联合心理干预可同时改善患者的心理健康状况,有利于提高 BA 转阳率及 T 淋巴细胞 BE 水平,改善 Th1/Th2 细胞因子失衡状态,能否提高患者的成功分娩率有待扩大样本量进一步研究。

综上所述,LIT 治疗的同时给予心理干预对 RSA 患者的心理健康状况具有积极的改善作用,可能更有助于提高治疗效果。

参考文献

- [1] Dong F, Zhang Y, Xia F, et al. Genome-wide miRNA profiling of villus and decidua of recurrent spontaneous abortion patients[J]. Reproduction, 2014, 148(1): 33-41.
- [2] Wu L, Luo LH, Zhang YX, et al. Alteration of Th17 and Treg cells in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion before and after lymphocyte immunization therapy[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2014, 12(1): 74.
- [3] 欧阳鲁平,陈少科,雷亚琴,等.反复性流产夫妇中男性染色体分析[J].中华全科医学,2015,13(12):1968-1969.
- [4] Xu X, Du C, Li H, et al. Association of VEGF genetic polymorphisms with recurrent spontaneous abortion risk: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0123696.
- [5] Amirchaghmaghi E, Rezaei A, Moini A, et al. Gene expression analysis of VEGF and its receptors and assessment of its serum level in unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Cell J, 2015, 16(4): 538-545.
- [6] Lin QD, Qiu LH. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of recurrent spontaneous abortion with immune type[J]. Front Med China, 2010, 4(3): 275-279.
- [7] Kano T, Shimizu M, Kanda T, et al. Sairei-to therapy on alloimmune recurrent spontaneous abortions and alloimmune-, autoimmune-complicated recurrent spontaneous abortions[J]. Am J Chin Med, 2010, 38(4): 705-712.
- [8] Qin W, Tang Y, Yang N, et al. Potential role of circulating microRNAs as a biomarker for unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Fertil Steril, 2016, 105(5): 1247-1254. e3.
- [9] Gao Y, Wang PL. Increased CD56(+) NK cells and enhanced Th1 responses in human unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(4): 18103-18109.

- [10] Liu Z, Xu H, Kang X, et al. Allogenic lymphocyte immunotherapy for unexplained recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2016, 76(6): 443–453.
- [11] 黄永富, 王冲. 封闭抗体检测在复发性自然流产患者淋巴细胞主动免疫治疗中的应用 [J]. *黑龙江医学*, 2014, 38(4): 364–368.
- [12] 孙巧霞, 胡慧娴, 王云. 淋巴细胞主动免疫治疗不明原因复发性流产疗效观察 [J]. *山东医药*, 2014, 54(4): 64–65.
- [13] Séjourné N, Callahan S, Chabrol H. The utility of a psychological intervention for coping with spontaneous abortion [J]. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, 2010, 28(3): 287–296.
- [14] 徐伯静, 赵志梅, 李雪娇, 等. 补肾调冲联合心理干预治疗复发性流产 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2016, 11(7): 1007–1010.
- [15] Jeon YJ, Choi YS, Rah H, et al. Association study of microRNA polymorphisms with risk of idiopathic recurrent spontaneous abortion in Korean women [J]. *Gene*, 2012, 494(2): 168–173.
- [16] 李建薇, 张倩莹. 内科内分泌疾病与复发性流产 [J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(2): 91–94.
- [17] Zhang B, Liu T, Wang Z. Association of tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphisms (-308G/A, -238G/A) with recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis [J]. *Hum Immunol*, 2012, 73(5): 574–579.
- [18] Wang X, Jiang W, Zhang D. Association of 14-bp insertion/deletion polymorphism of HLA-G gene with unexplained recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis [J]. *Tissue Antigens*, 2013, 81(2): 108–115.
- [19] Ng SC, Gilman-Sachs A, Thaker P, et al. Expression of intracellular Th1 and Th2 cytokines in women with recurrent spontaneous abortion, implantation failures after IVF/ET or normal pregnancy [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2002, 48(2): 77–86.
- [20] Zenclussen AC, Gerlof K, Zenclussen ML, et al. Abnormal T-cell reactivity against paternal antigens in spontaneous abortion: adoptive transfer of pregnancy-induced CD4⁺CD25⁺T regulatory cells prevents fetal rejection in a murine abortion model [J]. *Am J Pathol*, 2005, 166(3): 811–822.
- [21] Kotlan B, Fülöp V, Padányi A, et al. High anti-paternal cytotoxic T-lymphocyte precursor frequencies in women with unexplained recurrent spontaneous abortions [J]. *Hum Reprod*, 2001, 16(6): 1278–1285.
- [22] Li X, Zhang M, Wang B, et al. Shenghua Decoction reduces uterine bleeding and regulates T-cell paradigm in human deciduas of RU486 medical abortion [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(3): 907–917.
- [23] 杨素娟, 赵志明, 王玮, 等. 主动免疫治疗原因不明复发性流产 1005 例疗效评价 [J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(4): 311–313.
- [24] 杨秀芳, 冯亚斌, 贾卫静, 等. 主动免疫法治疗原因不明性复发性流产的临床疗效观察 [J]. *中国临床研究*, 2016, 29(4): 539–540.
- [25] 杨清, 游泽山. 主动免疫治疗不明原因反复自然流产的子代生长发育追踪 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(11): 926–928.
- [26] 卫爱武, 李明珠, 王润之, 等. 主动免疫疗法对原因不明复发性流产的防治及妊娠结局的影响 [J]. *中医学报*, 2013, 28(6): 876–878.
- [27] Curley M, Johnston C. Exploring treatment preferences for psychological services after abortion among college students [J]. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, 2014, 32(3): 304–320.
- [28] Ashok PW, Hamoda H, Flett GM, et al. Psychological sequelae of medical and surgical abortion at 10–13 weeks gestation [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2005, 84(8): 761–766.
- [29] 赵静, 焦永慧, 胡泊, 等. 原因不明复发性流产患者心理状况调查及心理干预对其细胞免疫功能和疗效的影响 [J]. *生殖与避孕*, 2013, 33(7): 463–468.
- [30] Lee EJ, Park JS. Status of antepartum depression and its influencing factors in pregnant women [J]. *Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society*, 2013, 14(8): 3897–3906.
- [31] 张建伟, 李峰. 补肾联合免疫治疗对不同频次 URSA 先兆流产患者免疫功能的影响 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2013, 8(4): 414–416.
- [32] 李大金. 复发性流产的免疫学研究进展 [J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(2): 81–83.
- [33] Kyi C, Postow MA. Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy [J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(2): 368–376.
- [34] van der Heijden HM, Stegeman A, Landman WJ. Development of a blocking-ELISA for the detection of antibodies against *Histomonas meleagridis* in chickens and turkeys [J]. *Vet Parasitol*, 2010, 171(3/4): 216–222.
- [35] Liu Y, Zhang F, Liu J, et al. Transmission-blocking antibodies against mosquito C-type lectins for dengue prevention [J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(2): e1003931.
- [36] Jablonowska B, Palfi M, Ernerudh J, et al. Blocking antibodies in blood from patients with recurrent spontaneous abortion in relation to pregnancy outcome and intravenous immunoglobulin treatment [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2001, 45(4): 226–231.
- [37] 高汉义, 陶恩学, 王燕, 等. 调免 3 号对封闭抗体缺乏型反复自然流产免疫调节作用 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(6): 766–769.
- [38] Yamada H, Morikawa M, Furuta I, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in women with recurrent abortions: increased cytokine levels and reduced Th1/Th2 lymphocyte ratio in peripheral blood [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2003, 49(2): 84–89.
- [39] 刘慧萍, 尤昭玲. Th1/Th2 型细胞因子与反复自然流产的研究进展 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2008, 28(5): 76–78.
- [40] 付志红, 朱文杰, 陈秀敏, 等. 不明原因复发性流产患者蜕膜巨噬细胞活性变化及其细胞因子分泌 [J]. *生殖与避孕*, 2010, 30(11): 745–748.