

引用:郎佳佳,王克华. 基于 T 淋巴细胞探究补肾法治疗卵巢功能下降的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2023,39(7): 206-212.

基于 T 淋巴细胞探究补肾法治疗 卵巢功能下降的研究进展

郎佳佳¹,王克华²

(1. 山东中医药大学,山东 济南,250013;

2. 山东中医药大学附属医院生殖与遗传科,山东 济南,250013)

[关键词] 卵巢功能下降;T 淋巴细胞;补肾法;综述;学术性

[中图分类号] R271.917.5 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.07.046

卵巢功能下降是一个渐进性发展的过程,主要包括卵巢储备功能减退(DOR)、早发性卵巢功能不全(POI)、卵巢早衰(POF)3个阶段,若不及时进行有效干预可发展为POF^[1]。目前,已知的病因包括年龄、遗传、免疫、感染、医源性、生活习惯及环境等因素,具体发病机制尚不明确,缺乏有效的治疗手段。据报道,4%~30%的POF患者发病与自身免疫因素相关^[2]。免疫因素主要包括自身免疫性疾病(如甲状腺功能减退、桥本甲状腺炎、肾上腺自身免疫性疾病和系统性红斑狼疮等),自身抗体异常(如类固醇细胞抗体、抗卵巢抗体、抗甲状腺抗体等),自身免疫系统紊乱^[3]。近年来的研究发现,卵巢功能下降患者的外周血T淋巴细胞亚群及相关细胞因子会发生改变,且中药对于调节机体免疫平衡和改善卵巢功能疗效显著。因此,本文对T淋巴细胞亚群在卵巢功能下降中的调节作用以及补肾法的临床治疗进行如下综述,希望为临床研究提供方向。

1 T 淋巴细胞亚群

T淋巴细胞来源于骨髓的多能干细胞,在胸腺中分化成熟,当受到抗原刺激后,初始T细胞会活化增殖,并分化为效应T细胞,从而发挥细胞免疫作用^[4]。根据CD4和CD8辅助受体分子的表达,

T淋巴细胞可分为CD4⁺T淋巴细胞和CD8⁺T淋巴细胞。CD4⁺T淋巴细胞表达为主要组织相容性复合体(MHC)Ⅱ类特异的T细胞受体(TCR)并构成辅助性T细胞(Th),CD8⁺T细胞表达为MHCⅠ类特异的TCR并代表细胞毒性T细胞(CTL)^[5]。CD4⁺T细胞在免疫系统中发挥核心作用,活化的CD4⁺T细胞增殖并分化为Th1、Th2、Th17和调节性T细胞(Treg),且通过分泌特定的细胞因子来执行不同的免疫功能^[6]。Th1细胞主要参与细胞介导的炎症和迟发型超敏反应,分泌白细胞介素-2(IL-2)、干扰素- γ (IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子。IFN- γ 为Th1的标志性促炎细胞因子,促进自身免疫和炎症反应^[7]。Th2细胞具有2个方面的作用:一是分泌白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-5(IL-5)、白细胞介素-13(IL-13)等细胞因子,诱导自身反应性B细胞的活化,促进自身免疫反应;二是通过IL-4、IL-13分别抑制Th1、Th17细胞增殖,或抵消Th1介导的炎症反应,在一定程度上有保护作用^[7]。Th17细胞主要分泌白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-21(IL-21)、白细胞介素-22(IL-22)和白细胞介素-23(IL-23)等,诱导组织炎症和自身免疫性疾病;也可通过诱导促炎细胞因子[白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1

基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2021MH256)

第一作者:郎佳佳,女,2020级硕士研究生,研究方向:中西医结合生殖与妇科内分泌、不孕症与辅助生殖技术、中医药在生殖医学及妇科疾病中的应用研究

通信作者:王克华,女,医学博士,主任医师,研究方向:中西医结合生殖与妇科内分泌、不孕症与辅助生殖技术、中医药在生殖医学及妇科疾病中的应用研究,E-mail:sdwangkh@126.com

(IL-1)、TNF- α]和趋化因子将 Th1 细胞招募到目标组织中来协调炎症和免疫反应^[8]。Th17 细胞的分化过程分为启动、扩展和稳定 3 个阶段,其中 IL-6 和转化生长因子- β (TGF- β)启动 Th17 细胞的分化^[9]。Treg 细胞在维持机体的免疫稳态和自身免疫耐受方面具有重要作用,既能对外来抗原做出充足的反应,又避免自身正常组织损伤或死亡。其中 CD4⁺CD25⁺Treg 研究最广,它是维持机体内环境稳定的主要 Treg。Treg 细胞可以通过 3 种途径抑制自身免疫反应,维持免疫稳态;Treg 以抗原特异性方式直接或间接地抑制靶细胞;Treg 通过接触依赖的细胞间串扰机制及分泌抑制性细胞因子如白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-35(IL-35)和 TGF- β 而发挥抗炎作用;Treg 的表面高表达 IL-2 受体(CD25)可以吸收细胞外的 IL-2,从而抑制促炎细胞因子信号^[10]。CD8⁺T 淋巴细胞是通过分泌必需的溶细胞介质(穿孔素、颗粒酶、IFN- γ 等)或通过凋亡相关因子/凋亡相关因子配体(Fas/FasL)机制来诱导靶细胞死亡^[11],同时许多炎性细胞因子[如白细胞介素-12(IL-12)、IFN- α 等]也能够促进 CTL 细胞毒性的扩大、存活和发展^[12]。在自身免疫性疾病中,这些被自身反应性 CD8⁺T 细胞杀死的靶细胞可以释放大量自身抗原,诱导自身抗体的过度产生,最终导致自身细胞死亡和局部炎症反应。

2 T 淋巴细胞亚群与卵巢功能下降

2.1 Th1/Th2 细胞免疫失衡 Th1 细胞参与移植排斥,Th2 细胞参与免疫耐受。Th1 和 Th2 细胞各自分泌细胞因子相互平衡、制约,进而维持机体的免疫稳态。有文献报道,Th2 可以通过 IL-4 抑制 Th1 细胞增殖或抵消 Th1 介导的炎症反应,在一定程度上对机体起保护作用^[7]。Lu X 等^[13]研究显示,与正常组相比,POF 小鼠血清中 Th1/Th2 细胞比值升高($P<0.01$),Th1 细胞分泌的 IFN- γ 和 IL-2 水平显著升高,Th2 细胞分泌的 IL-4 水平明显降低,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。经人脐带间充质干细胞(hUMSC)移植治疗后,POF 小鼠的卵巢功能有所改善,上述细胞因子水平逆转。又有研究显示,IFN- γ 和 TNF- α 通过降低芳香化酶的 mRNA 和蛋白表达进而抑制类固醇生成,并通过激活 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子 1

(JAK/STAT1)和核因子 κ B(NF- κ B)信号通路来下调颗粒细胞(GC)中的结缔组织生长因子(CTGF),进而促进颗粒细胞的凋亡,从而导致卵泡闭锁、卵巢功能障碍^[14]。这表明 Th1 与 Th2 细胞及分泌的细胞因子之间相互作用维持着机体的免疫稳态,与女性生殖激素水平和卵泡生长、发育密切相关。

2.2 Treg 与 Th1、Th17 细胞免疫失衡 Treg 细胞是一类负调节机体免疫反应的淋巴细胞,在卵巢组织和子宫内膜上表达丰富,在生殖过程中具有调节卵泡发育、抑制免疫反应等功能^[15]。叉状头转录因子 3(Foxp3)是 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的特异性转录因子。Xiong J 等^[16]研究显示,与对照组相比,POI 患者外周血 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Treg 细胞百分比、叉状头转录因子 3(FOXP3)mRNA 表达水平和转化生长因子- β 1(TGF- β 1)水平均显著降低,IFN- γ 和肾上腺皮质自身抗体(AAA)水平显著升高。Song K 等^[17]利用人脂肪来源的间充质干细胞(hADSC)联合雌激素治疗 POI 患者,结果显示 Treg 细胞百分比、Foxp3 和 TGF- β 1 mRNA 表达升高,IFN- γ mRNA 表达降低,提示 Treg 细胞数量减少对 CD4⁺T、CD8⁺T 细胞的调控减弱,导致卵巢过度免疫反应形成自身免疫性卵巢炎;Treg 水平下降,其分泌的抑制性细胞因子 TGF- β 1 减少,IFN- γ 增多,可致卵泡发育障碍、卵泡过度闭锁,从而导致卵巢功能衰退^[18]。

2.2.1 Th1/Treg 细胞 Th1/Treg 细胞比例及细胞因子的紊乱与卵巢功能下降的进展密切相关。Jiao X 等^[14]研究显示,与对照组相比,POI 患者外周血和卵巢微环境中 Th1 细胞反应增强,促炎性细胞因子 IFN- γ 和 TNF- α 水平显著升高,而 Treg 细胞缺乏,TGF- β 1 水平降低(均 $P<0.01$),且卵泡液中 IL-10 水平降低($P<0.01$),Treg 细胞 Foxp3 表达水平显著降低;Th1/Treg 比例的升高与 POI 的严重程度呈正相关。进一步证实在 POI 模型小鼠上转染 Treg 细胞,可以有效抑制 Th1 介导的炎症反应,抑制卵巢中促炎细胞因子水平,减少 GC 凋亡,有效改善卵巢功能,提示 Treg 细胞对 Th1 细胞介导的炎症反应有调节作用,有助于维持机体的免疫稳态和改善卵巢功能^[14]。

2.2.2 Th17/Treg 细胞 Th17/Treg 细胞动态平衡

维持机体免疫稳态。研究显示,POF患者外周血中Th17/CD4⁺T和Th17/Treg细胞比例明显高于健康妇女,且外周血IL-17、特异表达在Th17细胞上的转录因子维甲酸相关孤儿受体 γ t(ROR γ t)mRNA相对表达量明显高于健康妇女,而Treg细胞和TGF- β 水平无明显差异,这表明POF患者可能处于一种Th17细胞明显增多并趋于优势地位的炎症状态^[19]。然而,上述研究中POF患者外周血FOXP3 mRNA相对表达量也高于健康妇女,认为可能与CD4⁺T细胞过度激活有关;同时白细胞介素-1 β (IL-1 β)和IL-6低于健康妇女,这与处于优势地位的Th17细胞表现相反,有待进一步研究。研究显示,POF模型小鼠中Treg细胞百分比明显下降,Th17细胞百分比、IL-17水平和Th17/Treg比值明显升高;经人胎盘来源的间充质干细胞(hPMSC)移植治疗后成功恢复小鼠卵巢功能,且上述指标均有相反趋势的改善^[20]。

2.3 CD4⁺/CD8⁺细胞免疫失衡 研究显示,POF患者外周血CD4⁺T细胞的绝对计数和百分比增加^[21]。亦有研究显示,与正常对照组比较,POF患者CD8⁺T细胞百分比降低,CD4⁺/CD8⁺比值升高,自然杀伤细胞减少,B淋巴细胞和人类白细胞DR抗原(HLA-DR)阳性T细胞增加^[22]。然而,近年来越来越多的研究表明卵巢功能减退患者中CD4⁺T细胞百分比降低,CD8⁺T细胞百分比升高。有文献报道,CD8⁺T细胞的升高是自身免疫性卵巢炎在外周血中的体现。Dutta D等^[23]研究显示,CD4细胞计数的增加是人类免疫缺陷病毒(HIV)感染女性性腺功能减退症的良好预测指标,CD4细胞计数增加越多,POF的发生风险就越低($P<0.05$)。程序性死亡受体1(PD-1)是表达于T淋巴细胞表面的免疫抑制分子之一,具有负向调节作用,可以通过抑制T细胞炎症反应来调节免疫系统并促进自身耐受。王荣慧等^[24]研究显示,与对照组比较,POI患者外周血中CD4⁺PD-1⁺和CD8⁺PD-1⁺表达量均显著降低;POI患者血清雌二醇(E₂)、抗缪勒管激素(AMH)水平与CD4⁺T细胞百分比、CD4⁺PD-1⁺、CD8⁺PD-1⁺表达量均呈正相关,AMH水平与CD8⁺T细胞百分比呈负相关(均 $P<0.05$)。Zhao N等^[25]研究显示,与对照组相比,DOR患者卵泡液中的CD8⁺T细胞数量明显升高,CD4⁺/CD8⁺T细胞比例

明显降低;细胞因子CD69、CCR5和IFN- γ 在CD8⁺T细胞中的阳性比例较高,IL-10在CD4⁺T细胞中的阳性比例较低,PD-1在CD8⁺T细胞中的阳性比例较低,并表明CCL5在与CCR5的相互作用下累积促进CD8⁺T细胞向卵泡募集。有文献报道,E₂具有调节免疫的作用,可以通过抑制IL-12和TNF- α 等炎症细胞因子产生,抑制树突状细胞中的抗原呈递能力,刺激抗树突状细胞和T细胞中抗炎细胞因子IL-10、TGF- β 等产生,增加Treg的数量和功能,从而抑制Th1细胞的免疫炎症反应^[26]。这与低雌激素状态的卵巢功能下降患者的T淋巴细胞和相关细胞因子变化相符合。然而,在疾病进展早期E₂因促卵泡生成素(FSH)升高而维持在高水平状态,其与患者细胞免疫调节之间的作用机制需要进一步研究。

综上所述,卵巢功能下降患者的免疫系统中缺乏维持免疫稳态和自身免疫耐受的Treg细胞和相关细胞因子,如PD-1、IL-10、TGF- β 1等,进而促进机体产生炎症反应,IFN- γ 、TNF- α 等炎症因子增加,从而促进GCs的凋亡,加快卵泡闭锁,损害卵巢功能。而不同研究中CD4⁺和CD8⁺T细胞的变化趋势不同,可能是由于CD4⁺T细胞亚群中Th1、Th17与Treg的免疫调节作用不同,也需要进一步深入研究。

3 中医补肾法调节免疫功能

在中医学中并无与卵巢功能下降相对应的病名,可归属于“月经后期”“月经过少”“闭经”“不孕症”等范畴。《素问·上古天真论》曰:“女子七岁,肾气盛,齿更发长;二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子……七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。”肾为先天之本,主生长发育和生殖,由于年龄增长,肾中精气虚衰,阴阳失调,则肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴功能失衡,导致卵巢功能下降,从而出现月经稀发、月经量少、闭经、不孕等症状,这是人体遵循自然规律的生理性卵巢衰退。《傅青主女科》指出:“有年未至七七而经水先断者”“其实非血之枯,乃经之闭也”“治法必须散心肝脾之郁,而大补其肾水,仍大补其心肝脾之气,则精溢而经水自通矣。”刘柳青等^[27]对DOR中医证型的123篇文献进行数据挖掘,结果显示,占比较多的证型有肾虚肝郁证、肾虚

证(以肾阴虚为主)、肾虚血瘀证、脾肾两虚证。病理性卵巢功能下降的发生主要与肾虚有关,兼以脾虚、肝郁、血瘀等。故临床多以补肾为基本大法,整体审察,辨证施治,兼顾心肝脾三脏。肾的功能与“神经-内分泌-免疫”网络密切相关。肾精亏虚之人,正气亏虚,难以抵御外邪,自身免疫稳态失衡,淋巴干细胞增殖分化异常,导致T淋巴细胞亚群数量和功能失衡^[28]。补肾中药能恢复机体正常的免疫稳态,抑制卵巢的自身免疫反应,促进神经-内分泌与免疫之间相互影响,从而改善患者的临床症状,减轻焦虑、抑郁等精神情志变化,延缓卵巢衰老的进程,且中西医结合治疗较单纯西医治疗更有优势^[29-30]。

3.1 温肾益精法 右归丸为补肾阳的基础方,具有温肾助阳、填精益髓的功效,调节肾中阴阳,有助于卵巢功能的恢复。丁青等^[31]研究显示,POF模型小鼠表现为Th17/Treg比值明显高于正常小鼠,采用右归丸治疗后能显著降低卵巢组织中Th17表达,调节Th17/Treg平衡,改善卵巢功能。Th17细胞能诱导组织炎症和自身免疫性疾病,Treg细胞能够抑制免疫炎症反应,Th17/Treg细胞失衡导致卵巢组织的免疫性损伤和破坏,进而损害卵巢功能。右归丸通过抑制Th17细胞的分化,恢复机体免疫稳态,保护卵巢功能。高峰等^[32]采用右归丸治疗肾阳虚型慢性再生障碍性贫血患者的研究也进一步证明,右归丸通过降低Th17细胞百分比以及Th17细胞因子IL-6、IL-17、IL-23、ROR γ t,抑制Th17细胞的异常活化,避免机体自身反应T淋巴细胞功能亢进,从而减少对造血干祖细胞的破坏。二仙汤具有温肾阳、补肾精、调冲任的作用。Zhang XL等^[33]采用二仙汤治疗POF模型小鼠后卵巢指数和性激素水平均有明显改善,同时二仙汤高、中剂量组小鼠骨形态发生蛋白15和丝氨酸/苏氨酸激酶(Akt)表达上调,CD3⁺T、CD4⁺T、CD4⁺T/CD8⁺T比值升高,CD8⁺T细胞明显减少(均 $P<0.05$)。上述说明温肾益精法能够改善卵巢功能,对T淋巴细胞介导的细胞免疫有调节作用。

3.2 滋阴补肾法 贾维宁等^[34]采用人工周期疗法联合知柏地黄丸加减治疗DOR患者,治疗后Treg细胞百分比、CD4⁺T、CD4⁺T/CD8⁺T水平显著升高,卵巢血流动力学水平改善,妊娠率升高,且治疗组

疗效均优于单纯人工周期疗法。刘艳萍等^[35]采用雌孕激素序贯疗法联合中成药坤泰胶囊治疗POF患者,治疗后外周血Treg含量和TGF- β 1水平升高,Th17和血清IL-7水平降低,且中药组总有效率高于单纯激素组。上述中药通过降低机体免疫炎症反应,提高Treg细胞维持免疫稳态的能力,调节CD4⁺T/CD8⁺T细胞平衡而对卵巢功能起改善作用。李鲁宏等^[36]采用归肾丸治疗POF模型小鼠后,小鼠卵巢指数、CD3⁺T、CD4⁺T、CD4⁺T/CD8⁺T比值、自然杀伤细胞百分比以及IFN- γ 、IL-2水平均明显增加,CD8⁺T明显降低。其中IFN- γ 、IL-2水平上升证实中药提高了免疫力低下POF小鼠的免疫力,但与诱导炎症反应的Th1细胞因子作用不相符。有文献报道,低浓度的IL-2可以促进Treg细胞增殖和增强抑制功能,而高剂量的IL-2可增强效应T细胞和NK细胞介导的自身免疫和炎症反应,但目前IL-2的阈值尚不明确^[37];IFN- γ 除了在自身免疫性疾病中起致病作用外,还可以通过直接或间接地抑制自身免疫性炎症和其他致病性Th细胞的增殖、分化而起保护作用^[7]。因此,IFN- γ 、IL-2在影响卵巢功能中的具体机制仍需要深入研究。

3.3 补肾活血法 女子以肾为本,以血为用,若肾气亏虚,不能推动血液运行,则胞宫、胞脉、胞络血行瘀滞,失于濡养,进而影响女性的月经来潮和生育能力。卢燕等^[38]研究表明,补肾活血汤能够改善POF模型小鼠卵巢组织形态,减少卵巢组织的炎性细胞浸润和透明带抗体的分布。与模型组相比,小鼠脾脏中CD8⁺T和Th17细胞水平明显下调,CD4⁺T和Treg细胞水平明显上调($P<0.05$)。Wang P等^[39]也采用补肾活血方治疗POF小鼠,治疗后小鼠卵巢和胸腺指数显著升高($P<0.01$),卵泡周围淋巴细胞浸润减少,卵巢中雌、孕激素受体的表达增强,血清中抗透明带抗体(AZpAb)、IL-10和IFN- γ 水平降低,以及脾脏中Treg细胞数量和FoxP3 mRNA水平显著增加。上述研究表明补肾活血方具有免疫保护作用,通过调节CD4⁺/CD8⁺和Th17/Treg细胞免疫平衡,增加Treg细胞数量来抑制机体炎性细胞因子的产生和炎症反应,减少卵巢组织中炎性细胞浸润和卵巢损伤,进而保护卵巢功能。曾根等^[40]采用克龄蒙联合

加减温经汤治疗肾虚血瘀型 DOR 患者后 T 淋巴细胞亚群与上述变化一致,且总有效率高于单纯西药治疗(均 $P < 0.05$)。

3.4 补肾疏肝法 女子以肝为先天,肝藏血,主疏泄,肝气调达,疏泄正常,血海按时满盈,则月经按时来潮。李玲玲等^[41]采用人工周期联合补肾疏肝方治疗 POF 患者,治疗后 2 组患者激素水平均较治疗前改善,腰椎及股骨颈骨密度、25-羟维生素 D₃、降钙素水平较治疗前升高,骨钙素水平较治疗前降低,血清 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均有不同程度升高($P < 0.05$),接近正常组水平,且在改善 T 淋巴细胞水平方面优于单纯人工周期疗法。逍遥散和柴胡疏肝散为疏肝解郁的代表方,研究表明 2 首方剂均能在一定程度上提高肝郁证衰老小鼠脾脏、胸腺指数,增强机体免疫力,提高抗氧化酶活性,调节神经系统功能,进而有效延缓肝郁所致的衰老过程^[42]。现代药理学研究显示,当归多糖通过促进 POF 小鼠 AKT 的磷酸化水平,激活 AKT/人叉头框蛋白 O3 信号通路(FOXO3)信号通路,进而提高抗氧化能力,抑制炎症因子 IL-1 β 和 IL-6 水平,从而缓解 POF 的发生发展^[43];白芍总苷对于 T 淋巴细胞介导的细胞免疫, B 淋巴细胞介导的体液免疫以及细胞因子的分泌也都有调控作用^[44];白术水提物可以显著升高自然衰老小鼠白细胞水平、T 淋巴细胞和初始 Th 细胞占比,调控 T 淋巴细胞免疫功能^[45]。综上所述,补肾疏肝方具有抗氧化、抗衰老和免疫调节作用,不仅能改善患者的卵巢功能,还能预防骨质疏松的发生风险,对于治疗卵巢功能下降的患者具有显著优势,但需要进一步对 T 淋巴细胞亚群和细胞因子进行深入研究。

3.5 补肾健脾法 肾为先天之本,主生长发育和生殖,是一身阴阳之根本。脾为后天之本,主运化水谷精微,是气血化生之源,维持人体正常的生命活动。林新琴^[46]采用健脾补肾汤治疗 POF 患者,治疗后 FSH、促黄体生成素(LH)、泌乳素(PRL)水平降低, E₂、孕酮(P)水平升高,外周血 T 淋巴细胞总数、CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均明显升高, CD8⁺T 细胞水平显著降低($P < 0.05$),且总体临床疗效与对照组激素替代疗法相当,但在激素及 T 淋巴细胞亚群水平方面较对照组有显著优势,且安全

性更高。沈琳等^[47]给予戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕联合还少胶囊治疗 POF 患者, T 淋巴细胞亚群变化与前面一致,且临床疗效优于单纯激素治疗。上述研究表明补肾健脾法优于单纯激素替代疗法,可能是由于中药在调节机体免疫功能,改善机体免疫状态方面更有优势,进而能更好地改善患者临床症状和卵巢功能。

4 小结与展望

目前研究显示, Th1、Th2、Th17、Treg、CD8⁺T 细胞以及分泌的细胞因子与卵巢功能下降密切相关。当机体细胞免疫失衡时 T 淋巴细胞表面的免疫抑制分子 PD-1 和 Treg 细胞水平降低,对自身免疫反应的调控能力减弱,不能抑制 Th1、Th17 细胞过度的增殖、分化,并分泌 IFN- γ 、IL-2、IL-17 等炎症因子,激活 B 细胞增殖、分化并分泌抗原,诱导卵巢的自身免疫应答形成自身免疫性卵巢炎,加快卵泡闭锁,损害卵巢功能。由于 T 淋巴细胞亚群分型和细胞因子作用复杂多样,可能与 CD4⁺T 细胞亚群中 Th1、Th17、Treg 等免疫调节作用不同有关。目前 T 淋巴细胞及相关细胞因子在卵巢功能下降患者中的作用机制尚不明确,仍需要进一步大样本、多中心的研究,需要以各类 T 淋巴细胞亚群来深入阐明影响卵巢功能的免疫调节机制,为预测卵巢功能状态提供新的观察指标。

在卵巢功能下降患者的免疫治疗中,西医主要有激素替代疗法、口服脱氢表雄酮、间充质干细胞移植和口服短效糖皮质激素等。然而应用糖皮质激素治疗卵巢功能减退的研究较少,目前发表的研究大多数是案例研究,缺乏随机对照试验,而且应用大剂量糖皮质激素后会有严重并发症^[3]。各类间充质干细胞移植治疗主要集中于动物实验,难以开展临床研究。激素替代治疗能迅速改善低雌激素引起的各种症状,但停药后易复发,还会增加子宫内膜癌、乳腺癌等发病风险,并且短期内单用激素替代疗法对机体的免疫调节影响不大。中医学在辨证论治和个性化治疗的基础上融入“治未病”思想,以补肾中阴阳为主,兼顾活血、健脾、疏肝,具有免疫调节作用,维持机体免疫稳态,减少炎症因子释放,防止卵巢自身过度免疫反应而形成自身免疫性卵巢炎,进而保护卵巢功能,而且毒副作用小,经济实惠,具有可持续性,中西医结合治疗疗效更为显著。

参考文献

- [1] 葛任洁,胡荣魁,陈昊,等. 卵巢储备功能下降的中医药诊治进展[J]. 中华中医药杂志,2020,35(1):322-325.
- [2] EBRAHIMI M,AKBARI ASBAGH F. The role of autoimmunity in premature ovarian failure [J]. Iranian Journal of Reproductive Medicine,2015,13(8):461-472.
- [3] KIRSCHENBAUM M,ORVIETO R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity—an update appraisal[J]. Journal of Assisted Reproduction and Genetics,2019,36(11):2207-2215.
- [4] 王方迪,侯瑞霞,李俊琴,等. 间充质干细胞对T细胞免疫调节机制的研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2021,37(22):2715-2721.
- [5] ELLMEIER W,HAUST L,TSCHISMAROV R. Transcriptional control of CD4 and CD8 coreceptor expression during T cell development[J]. Cellular and Molecular Life Sciences,2013,70(23):4537-4553.
- [6] RAPHAEL I,JOERN RR,FORSTHUBER TG. Memory CD4⁺ T cells in immunity and autoimmune diseases [J]. Cells,2020,9(3):531.
- [7] RAPHAEL I,NALAWADE S,EAGAR TN,et al. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases[J]. Cytokine,2015,74(1):5-17.
- [8] DARDALHON V,KORN T,KUCHROO VK,et al. Role of Th1 and Th17 cells in organ-specific autoimmunity[J]. Journal of Autoimmunity,2008,31(3):252-256.
- [9] SERRANO HERNÁNDEZ A. Helper (TH1,TH2,TH17) and regulatory cells (Treg,TH3,NKT) in rheumatoid arthritis[J]. Reumatologia Clinica,2009,5(11):1-5.
- [10] EGGENHUIZEN PJ,NG BH,OOI JD. Treg enhancing therapies to treat autoimmune diseases[J]. International Journal of Molecular Sciences,2020,21(19):7015.
- [11] PLESSERS J,DEKIMPE E,VAN WOENSEL M,et al. Clinical-grade human multipotent adult progenitor cells block CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes [J]. Stem Cells Translational Medicine,2016,5(12):1607-1619.
- [12] DENG Q,LUO Y,CHANG C,et al. The emerging epigenetic role of CD8⁺T cells in autoimmune diseases:A systematic review[J]. Frontiers in Immunology,2019,10:856.
- [13] LU X,CUI J,CUI L,et al. The effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation on endometrial receptivity are associated with Th1/Th2 balance change and uNK cell expression of uterine in autoimmune premature ovarian failure mice[J]. Stem Cell Research & Therapy,2019,10(1):214.
- [14] JIAO X,ZHANG X,LI N,et al. Treg deficiency-mediated TH1 response causes human premature ovarian insufficiency through apoptosis and steroidogenesis dysfunction of granulosa cells[J]. Clinical and Translational Medicine,2021,11(6):e448.
- [15] 张于念,田海清,腊晓琳. 调节性T细胞在女性生殖过程中的研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志,2020,40(3):250-254.
- [16] XIONG J,TAN R,WANG W,et al. Evaluation of CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ regulatory T cells and FOXP3 mRNA in premature ovarian insufficiency[J]. Climacteric:The Journal of the International Menopause Society,2020,23(3):267-272.
- [17] SONG K,CAI H,ZHANG D,et al. Effects of human adipose-derived mesenchymal stem cells combined with estrogen on regulatory T cells in patients with premature ovarian insufficiency[J]. International Immunopharmacology,2018,55(12):257-262.
- [18] 何玲,刘慧萍,张国民,等. Th17/Treg 细胞与卵巢早衰的关系[J]. 中华中医药学刊,2017,35(4):897-899.
- [19] 郭蕊,李鹏飞,胡娅莉,等. 卵巢早衰患者外周血中 T_H17 和 Treg 细胞的变化[J]. 临床检验杂志,2011,29(6):470-472.
- [20] YIN N,WANG Y,LU X,et al. hPMSC transplantation restoring ovarian function in premature ovarian failure mice is associated with change of Th17/Tc17 and Th17/Treg cell ratios through the PI3K/Akt signal pathway [J]. Stem Cell Research & Therapy,2018,9(1):37.
- [21] MIGNOT MH,DREXHAGE HA,KLEINGELD M,et al. Premature ovarian failure. II: Considerations of cellular immunity defects[J]. European Journal of Obstetrics,Gynecology,and Reproductive Biology,1989,30(1):67-72.
- [22] VAN KASTEREN YM,VON BLOMBERG M,HOEK A,et al. Incipient ovarian failure and premature ovarian failure show the same immunological profile[J]. American Journal of Reproductive Immunology,2000,43(6):359-366.
- [23] DUTTA D,SHARMA LK,SHARMA N,et al. Occurrence, patterns & predictors of hypogonadism in patients with HIV infection in India[J]. The Indian Journal of Medical Research,2017,145(6):804-814.
- [24] 王荣慧,白云,王海青. POI 患者雌激素水平与外周血 T 淋巴细胞亚群及 PD-1 的相关性[J]. 中国妇幼健康研究,2022,33(1):60-65.
- [25] ZHAO N,ZHANG C,DING J,et al. Altered T lymphocyte subtypes and cytokine profiles in follicular fluid associated with diminished ovary reserve [J]. American Journal of Reproductive Immunology,2022,87(4):e13522.
- [26] DESAI MK,BRINTON RD. Autoimmune disease in women:Endocrine transition and risk across the lifespan[J]. Frontiers in Endocrinology,2019,10:265.
- [27] 刘柳青,刘雁峰,王悦竹,等. 卵巢储备功能下降中医证型特点及用药规律文献挖掘研究[J]. 中国中医药信息杂志,2021,28(6):33-38.
- [28] 赵哲,赵亚男,吴冬梅,等. 从强直性脊柱炎病机探讨免疫失衡与肾藏象的关系[J]. 北京中医药,2018,37(11):1062-1064.
- [29] 赵蕾,李培培,韩璐. 补肾中药治疗免疫性早发性卵巢功能不全的机制研究进展[J]. 山东医药,2020,60(17):109-111.
- [30] 徐晓琴,徐向荣. 补肾中药对卵巢早衰患者卵巢储备功能及

- 免疫调节影响的研究[J]. 中华全科医学, 2014, 12(12): 2004-2006.
- [31] 丁青, 欧阳进, 伍参荣, 等. 右归丸对卵巢早衰模型小鼠 Th17/Treg 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(4): 1091-1093.
- [32] 高峰, 官菊梅, 安雪梅. 右归丸抑制肾阳虚型慢性再生障碍性贫血患者 Th17 细胞活化的观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(4): 510-513, 522.
- [33] ZHANG XL, LI J, ZHOU XL, et al. Effect of Er-Xian decoction on autoimmune premature ovarian failure in mice[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2021, 41(5): 725-731.
- [34] 贾维宁, 陈体辉, 罗玉辉, 等. 知柏地黄丸对卵巢储备功能低下性激素水平及妊娠结局的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15(7): 1038-1041, 1046.
- [35] 刘艳萍, 王诚, 金全芳. 坤泰胶囊联合雌孕激素序贯疗法治疗卵巢早衰的疗效及对 Treg 和 Th17 平衡及其细胞因子水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(22): 5308-5311.
- [36] 李鲁宏, 李志超, 洪文婷. 归肾丸对卵巢早衰小鼠细胞免疫的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(8): 1178-1182.
- [37] GHELANI A, BATES D, CONNER K, et al. Defining the threshold IL-2 signal required for induction of selective treg cell responses using engineered IL-2 muteins[J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11: 1106.
- [38] 卢燕, 陈思, 王佩娟. 从 T 细胞亚群变化探讨补肾活血汤治疗免疫性卵巢早衰的免疫调节机制[J]. 药物生物技术, 2016, 23(6): 491-494.
- [39] WANG P, LU Y, CHEN S, et al. Protective function of Bu Shen Huo Xue formula on the immunity of B6AF1 mice with experimental autoimmune premature ovarian failure[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2018, 15(4): 3302-3310.
- [40] 曾根, 王韞琪, 戴海青. 加减温经汤治疗肾虚血瘀型卵巢储备功能减退患者的疗效观察及对 T 淋巴细胞亚群水平的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(8): 1206-1210.
- [41] 李玲玲, 刘蔚霞. 补肾疏肝方对卵巢早衰患者骨代谢及免疫功能的影响[J]. 新中医, 2017, 49(9): 81-85.
- [42] 姚丽梅, 李伟荣, 孙龙川. 逍遥散与柴胡疏肝散延缓肝郁衰老的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(5): 65-66.
- [43] 李莉, 卢鹏, 高霞. 当归多糖通过 AKT/FOXO3 通路调节免疫性卵巢早衰小鼠内分泌功能[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(7): 3268-3272.
- [44] 杨山景, 封安杰, 孙越, 等. 白芍总苷的药理作用及机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(13): 1627-1633.
- [45] 黄启迪, 苏洁, 刘静, 等. 白术水提物对自然衰老小鼠的作用研究[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(6): 72-77.
- [46] 林新琴. 健脾补肾汤对卵巢早衰患者血清性激素水平及外周血 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 河北中医, 2017, 39(7): 1016-1020.
- [47] 沈琳, 张滢. 还少胶囊联合戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片复合包装治疗卵巢早衰的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(4): 916-920.

(收稿日期: 2023-03-02)

[编辑: 刘珍]

(上接第 199 页)

- [39] 孙小茁, 杨卓霖, 孟智宏. 不同针刺手法时长对脑出血模型大鼠血-脑屏障保护机制的研究[J]. 康复学报, 2019, 29(3): 33-38.
- [40] 邹伟, 王珑, 李丹, 等. 针刺“百会”透“曲鬓”对实验性大鼠脑出血后灶周组织 PAR-1 和 NF- κ Bp65 表达的影响及其相关性分析[J]. 中医药学报, 2011, 39(3): 15-18.
- [41] SUN Z, ZHAO Z, ZHAO S, et al. Recombinant hirudin treatment modulates aquaporin-4 and aquaporin-9 expression after intracerebral hemorrhage in vivo[J]. Mol Biol Rep, 2009, 36(5): 1119-1127.
- [42] DANG G, YANG Y, WU G, et al. Early Erythrolysis in the hematoma after experimental intracerebral hemorrhage [J]. Transl Stroke Res, 2017, 8(2): 174-182.
- [43] BAKHSHAYESH B, HOSSEININEZHAD M, SAADAT SN, et al. Iron overload is associated with perihematoma edema growth following intracerebral hemorrhage that may contribute to in-hospital mortality and long-term functional outcome[J]. Curr Neurovasc Res, 2014, 11(3): 248-253.
- [44] 李明月, 戴晓红, 匡炳霖, 等. 针刺对脑出血大鼠脑组织神经细胞铁死亡的影响[J]. 中医药学报, 2021, 49(11): 61-67.
- [45] LANGEN U H, AYLOO S, GU C. Development and cell biology of the blood-brain barrier[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2019, 35: 591-613.
- [46] ZHAO Z, NELSON A R, BETSHOLTZ C, et al. Establishment and dysfunction of the blood-Brain barrier[J]. Cell, 2015, 163(5): 1064-1078.
- [47] CAO BQ, TAN F, ZHAN J, et al. Mechanism underlying treatment of ischemic stroke using acupuncture: Transmission and regulation[J]. Neural Regen Res, 2021, 16(5): 944-954.
- [48] KAHAN J, ONG H, CHANG J, et al. Comparing hematoma characteristics in primary intracerebral hemorrhage versus intracerebral hemorrhage caused by structural vascular lesions[J]. J Clin Neurosci, 2022, 99: 5-9.

(收稿日期: 2022-12-08)

[编辑: 徐琦]