

加味寿胎丸联合黄体酮调节 NKG2D、NKG2A 表达治疗肾虚型 URSA 作用机制研究

曹卫平^{1,2}, 师伟², 李霞³, 马青¹, 吴美玲², 王东梅^{2*}

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014; 3. 山东省医学科学院基础医学研究所, 山东 济南 250062)

摘要: **目的** 探讨 NK 细胞活性变化在不明原因复发性流产(URSA)发病中的机制;加味寿胎丸联合黄体酮通过调节 NK 细胞受体表达变化诱导母胎免疫耐受治疗 URSA 的作用机制。 **方法** 选取加味寿胎丸联合黄体酮治疗肾虚型 URSA 成功患者 20 例,并选取同期 URSA 妊娠丢失组及健康早孕(HEP)组各 15 例,以流式细胞术检测各组外周血 NKG2D、NKG2A 的表达,并比较 URSA 妊娠组治疗后与健康早孕组血 E₂、P、β-HCG 水平。 **结果** URSA 妊娠丢失组 pNK 细胞 NKG2D 呈高表达及 NKG2A 呈低表达,与 HEP 组比较有显著统计学意义($P < 0.01$)。 URSA 妊娠组治疗后 pNK 细胞 NKG2D 表达水平明显低于治疗前,与 HEP 组比较有统计学意义($P < 0.05$),与 URSA 妊娠丢失组比较有显著统计学意义($P < 0.01$);NKG2A 表达水平明显高于治疗前($P < 0.01$),与 HEP 组比较无统计学意义,与 URSA 妊娠丢失组比较有显著统计学意义($P < 0.01$)。经加味寿胎丸联合黄体酮治疗后,URSA 妊娠组血清 E₂、P、β-HCG 水平与 HEP 组分别比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。 **结论** NK 细胞受体 NKG2D、NKG2A 的表达参与了 URSA 的发病;加味寿胎丸联合黄体酮能通过下调 URSA 患者 NKG2D 的表达水平,上调 NKG2A 的表达水平介导母胎免疫耐受治疗 URSA;固肾安胎法是治疗肾虚型 URSA 的有效方法,加味寿胎丸是治疗肾虚型 URSA 的有效方剂。

关键词: 加味寿胎丸;黄体酮;URSA;NKG2D;NKG2A;NK 细胞;肾虚

中图分类号:R271.14 文献标志码:A 文章编号:1672-0482(2017)05-0488-05

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2017.0488

Study on the Action Mechanism of Combined Jiaweishoutai Wan and Progesterone in Regulating NKG2D and NKG2A Expression for Treating URSA of Kidney Deficiency Type

CAO Wei-ping^{1,2}, SHI Wei², LI Xia³, MA Qing¹, WU Mei-ling², WANG Dong-mei^{2*}

(1. The First School of Clinical Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, 250014, China; 2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, 250014, China; 3. Institute of Basic Medical Sciences, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan, 250062, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate NK cells activity changes in the occurrence of URSA, and explain the action mechanism of combined Gushen Antai experienced formula "Jiaweishoutai Wan" and progesterone in the treatment of URSA by regulating expression changes of NK cell receptor to induce immune tolerance. **METHODS** Twenty patients with kidney deficiency type URSA successfully treated by combined Jiaweishoutai Wan and progesterone were chosen. And URSA pregnancy loss patients and HEP patients at the same period were selected, 15 cases in each group. The expression of NKG2D and NKG2A in peripheral blood were detected by flow cytometry. The levels of E₂, P and β-HCG in the URSA pregnancy group and HEP group were compared after treatment. **RESULTS** In URSA pregnancy loss group, the expression of NKG2D of NK cells was higher and NKG2A was lower, the differences were statistically different compared with HEP group ($P < 0.01$). NKG2D expression level of pNK cells in URSA pregnancy group was significantly lower than that of pretreatment, and the difference was statistically different compared with URSA pregnancy loss group ($P < 0.01$); and the NKG2A expression level was obviously higher than that of pretreatment ($P < 0.01$), the difference was not statistically significant compared with HEP group, and the difference was statistically different compared with URSA pregnancy loss group ($P < 0.01$). After treating with combined Jia-

收稿日期:2017-06-02;修稿日期:2017-07-06

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划(2015WS0134)

作者简介:曹卫平(1984—),女,山东潍坊人,山东中医药大学 2013 级博士研究生,山东中医药大学附属医院主治医师。* 通信作者:214693067@qq.com

weishoutai Wan and progesterone, the blood serum E2, P and β -HCG levels in URSA pregnancy group were all not significantly different with that in the HEP group ($P>0.05$). **CONCLUSION** The expression of NK cells receptors including NKG2D and NKG2A is involving in the occurrence of URSA. The combined Jiaweishoutai Wan and progesterone can treat URSA by down regulating the NKG2D expression levels of URSA patients and up regulating NKG2A expression levels to induce maternal fetal immune tolerance. Gushen Antai method is an effective treating method for URSA of kidney deficiency type. Jiaweishoutai Wan is an effective formula for treating URSA of kidney deficiency type.

KEY WORDS: Jiaweishoutai Wan; progesterone; URSA; NKG2D; NKG2A; NK cells; kidney deficiency

不明原因复发性流产(URSA)的发生率呈逐年上升趋势,超过 80% 的 URSA 由免疫因素导致^[1]。胚胎及胎儿的正常发育有赖于母胎之间的免疫耐受状态,自然杀伤细胞(NK 细胞)作为维持母胎免疫耐受的一类主要免疫细胞,通过针对性识别特定靶细胞并发挥分泌功能,对妊娠的免疫调节起到至关重要的作用,而一旦其免疫调节作用失衡则可能发生自然流产^[2]。URSA 在中医学中属“滑胎”、“数堕胎”范畴,我们以固肾安胎法为治疗原则创立的加味寿胎丸治疗肾虚型 URSA,临床疗效确切,但其作用靶点与治疗机制尚不明确。本研究旨在探讨 NK 细胞受体 NKG2D、NKG2A 在 URSA 发病中的作用,并观察加味寿胎丸联合黄体酮治疗前后 URSA 患者外周血 NK(pNK)细胞受体的表达变化,为解析母胎免疫耐受机理提供思路,阐释加味寿胎丸联合黄体酮通过调节 NK 细胞受体的表达治疗 URSA 的作用机制,为进一步提高中医药临床治疗 URSA 的能力提供针对性的靶点。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 URSA 的西医诊断标准 参考《妇产科学》^[3]及《中华妇产科学》^[4]制定,主要为:①既往连续发生 2 次及 2 次以上的自然流产,再次妊娠后经妇科 B 超证实为宫内妊娠;②排除夫妻双方及既往自然流产胚胎染色体异常者;③妇科 B 超、宫腔镜检查等排除生殖道器官解剖异常;④排除黄体功能不全、甲状腺功能异常等内分泌疾病;⑤排除 TORCH 感染各项中 IgM 阳性者;⑥排除母儿血型不合、抗心磷脂抗体等自身抗体阳性者;⑦血栓前状态有关的检查无异常;⑧近 3 月未使用免疫药物或免疫治疗;⑨男方精液常规检查无异常。

1.1.2 肾虚证候诊断标准 参考《中药新药临床研究指导原则》^[5]《中医妇科学》^[6]及《中医诊断学》^[7]制定。主症:①堕胎或小产连续发生 2 次及 2 次以上;②腰膝酸软。次症:①头晕耳鸣;②小便清长、夜尿频多;③眼眶黯黑或面有黯斑。舌质淡黯,苔薄

白,脉沉细滑,尺脉弱。具备主症及次症 1 项以上,参考舌脉即可诊断。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 病例纳入标准 ①年龄 20~40 岁的育龄女性;②符合 URSA 西医诊断标准;③符合 URSA 中医肾虚证辨证标准;④再次妊娠后经妇科彩超检查符合宫内妊娠 5~6 周。

1.2.2 病例排除标准 ①不符合纳入标准者;②患有心、肝、肾严重疾病及严重贫血、高血压、糖尿病等全身性疾病者;③对医嘱的依从性差或者不能按期随诊者。

1.3 一般资料

病例收集自 2016 年 4 月至 2017 年 3 月在山东中医药大学附属医院妇科门诊及病房就诊的患者。经山东中医药大学附属医院伦理委员会批准,并征得患者本人知情同意。

URSA 妊娠组(20 例):符合纳入标准及排除标准患者,明确宫内妊娠 5~6 周,给予加味寿胎丸[菟丝子 15 g,盐续断 30 g,桑寄生 15 g,阿胶(烊化)11 g,盐杜仲 12 g,黄芩 9 g,麸炒白术 9 g,炙黄芪 30 g,白芍 9 g,山药 15 g,紫苏梗 9 g,醋香附 12 g],每日 1 剂,水煎 200 mL,分早晚 2 次餐前 0.5 h 温服,并随症加减:阴道流血者,加苎麻根 30 g,墨旱莲 15 g;小腹下坠者,加党参 15 g,升麻 9 g;恶心呕吐者,加竹茹 12 g,砂仁(后下)9 g,治疗 3 周。并联合应用黄体酮注射液,20 mg, im, qd,如彩超探及胎心搏动、临床症状消失,继用 2 周无异常后停用。经妇科彩超检查显示胚胎发育正常,符合停经天数,并探及胎心搏动者。

URSA 妊娠丢失组(15 例):选择同期年龄 20~40 岁的女性,符合 URSA 西医诊断标准及中医肾虚证辨证标准,再次妊娠后经彩超检查符合宫内妊娠 7~9 周,经妇科彩超检查示胚胎停育的患者。

健康早孕组(HEP 组,15 例):选择同期正常早孕,要求行人工流产的女性,年龄 20~40 岁,均无自然流产、早产和妊娠高血压疾病史等。本次妊娠无

先兆流产症状和体征,均经妇科彩超确诊为正常宫内 7~9 周妊娠且胚胎发育良好,探及规律胎心搏动。

3 组患者年龄、孕周情况经统计学分析,差异无统计学意义,具有可比性,见表 1。

表 1 3 组患者年龄、孕周情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄/岁	孕周/周
HEP 组	15	27.53±4.58	8.29±0.29
URSA 妊娠丢失组	15	30.08±3.55	8.45±0.33
URSA 妊娠治疗后	20	30.00±4.28	8.27±0.25

2 方法

2.1 标本收集

URSA 妊娠组分别于治疗前和治疗后、URSA 妊娠丢失组胚胎停育后、HEP 组于确诊妊娠 7~9 周后,空腹抽取肘静脉血 6 mL,置于含 K2EDTA 抗凝剂的采血管待行外周血单个核细胞(PBMC)分离。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 血清 E₂、P、β-HCG 水平检验 URSA 妊娠组治疗后及 HEP 组血 E₂、P、β-HCG 水平,由我院检验科负责检测,试剂由 ROCHE 公司提供。

2.2.2 NKG2D、NKG2A 的检测

1)主要试剂:Human CD3-APC,Human CD56-APC,Human NKG2A-FITC,Human NKG2D-PE-Cy7,均购自美国 BD Pharmingen 公司;Ficoll 购自德国 GE Healthcare 公司;PBS 购自济南国光精细化工有限公司。

2)NKG2D、NKG2A 水平检测:静脉血 3 mL,1×PBS 稀释血样至 6 mL,小心铺于盛有 3 mL Ficoll 的离心管内,配平,离心:460 g×20 min;小心吸取中间单个核细胞层,1×FACS buffer 洗 1 遍,离心:400 g×6 min;去上清,1640 培养液混匀细胞,离心:400 g×6 min,细胞计数板计数,1.10% 1640 完全培养液种板,每孔浓度 5×10⁶ cells/mL,1.5 mL/孔;每孔加 500×cell stimulation cocktail 3 μL,5% CO₂ 培

养箱刺激 5 h;收细胞,1×FACS buffer 洗 2 遍,离心:400 g×6 min;去上清,加入 100 μL 1×PBS,混匀细胞;按照说明书加入外标抗体(CD3-FITC、CD56-APC),4℃避光孵育 30 min;1×FACS buffer 洗 2 遍,离心:400 g×6 min;标记内标的样本每管加入 250 μL IC Fixation buffer,4℃避光孵育 20 min;1×Permeabilization buffer 洗 2 遍,离心:500 g×6 min;按照说明书加入内标抗体(NKG2D-PECy7、NKG2A-FITC),4℃避光孵育 30 min;1×Permeabilization buffer 洗 1 遍,离心:500 g×6 min;去上清,1×FACS buffer 混匀细胞,离心:500 g×6 min;转管,上机检测。

2.3 统计学方法

数据统计分析采用 SPSS16.0 统计软件,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用单因素方差分析(one-way ANOVA)进行多组间样本均数的比较和统计分析,两独立样本数据比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 NK 细胞的活性在 URSA 发病中的作用

3.1.1 NKG2D 的表达在 URSA 发病中的作用

HEP 组 pNK 细胞 NKG2D 表达水平与 URSA 妊娠丢失组比较,有显著性意义($P < 0.01$)。URSA 妊娠组治疗后 pNK 细胞 NKG2D 表达水平与治疗前比较,有显著性意义($P < 0.01$);与 HEP 组比较有显著性意义($P < 0.05$);与 URSA 妊娠丢失组比较有显著性意义($P < 0.01$)。见图 1,表 2。

3.1.2 NKG2A 的表达在 URSA 发病中的作用

HEP 组 pNK 细胞 NKG2A 表达水平与 URSA 妊娠丢失组比较,差异有显著性意义($P < 0.01$)。URSA 妊娠组治疗后 pNK 细胞 NKG2A 表达水平与治疗前比较,有显著性意义($P < 0.01$);与 HEP 组比较无显著性意义;与 URSA 妊娠丢失组比较有显著性意义($P < 0.01$)。见图 2,表 2。

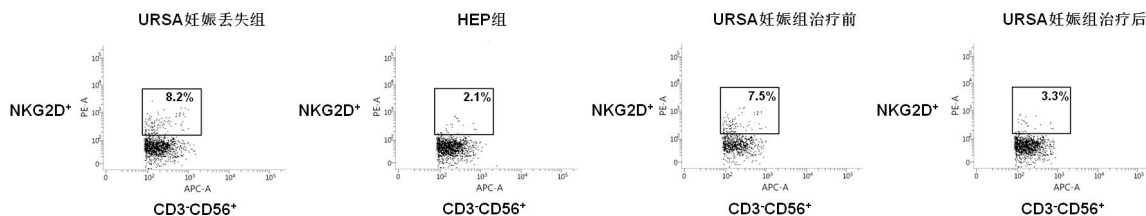


图 1 URSA 妊娠丢失组、HEP 组、URSA 妊娠组治疗前后 pNK 细胞 NKG2D 的表达

表 2 流式细胞术检测 3 组 pNK 细胞 NKG2D、NKG2A 的表达($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NKG2D/%	NKG2A/%
HEP 组	15	1.96±0.34	48.79±2.67
URSA 妊娠丢失组	15	6.97±1.44**	32.01±2.76**
URSA 妊娠组治疗前	20	8.44±1.27	31.74±2.67
URSA 妊娠组治疗后	20	2.99±0.67 $\Delta\Delta\#$	46.06±5.18 $\Delta\Delta\#$

注:与 HEP 组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与 URSA 妊娠丢失组比较,## $P<0.01$;URSA 妊娠组治疗前后比较, $\Delta\Delta$ $P<0.01$ 。

3.2 加味寿胎丸联合黄体酮对 URSA 患者血清

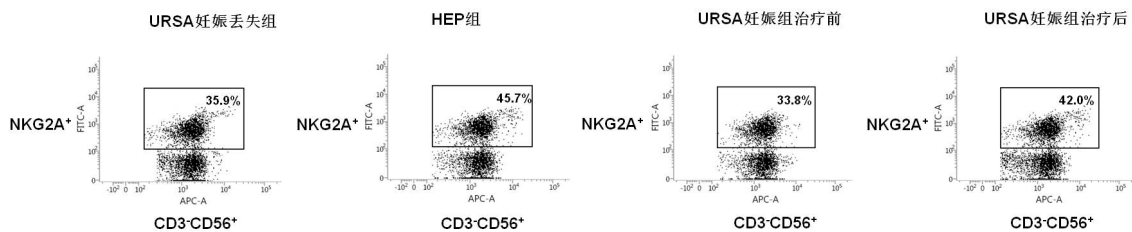


图 2 URSA 妊娠丢失组、HEP 组、URSA 妊娠组治疗前后 pNK 细胞 NKG2A 的表达

表 3 URSA 妊娠组治疗后与 HEP 组血清 E_2 、P、 β -HCG 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	$E_2/(pg \cdot mL^{-1})$	$P/(ng \cdot mL^{-1})$	β -HCG/(mU · mL ⁻¹)
HEP 组	15	2 161.3±570.63	40.32±7.66	100 802±28 308
妊娠组治疗后	20	2 118.6±787.07	41.19±9.02	99 534±41 359

4 讨论

URSA 在中医学中属“滑胎”“数堕胎”范畴。肾虚乃 URSA 发病之关键。肾为先天之本,藏精、主生殖,胞胎所养皆赖先天肾精滋养;肾主系胞,通过冲任二脉与胞宫相连。正如《女科经纶·引女科集略》说:“女之肾脏系于胎,是母之真气,子之所赖也,若肾气亏损,便不能固摄胎元。”^[8]屡孕屡堕则伤肾,肾气虚则封藏失职,胎失所系而致滑胎;肾精血亏则冲任血虚,胎失所养而致滑胎;肾阳虚则冲任失于温煦,寒凝胞脉,胞脉不通而致滑胎。宋代《女科百问》提出曾有胎动不安之苦者,“可预服杜仲丸”^[9],首创补肾安胎防治滑胎。至民国时期张锡纯之《医学衷中参西录》创制寿胎丸治疗滑胎和预防流产,逐渐成为治疗滑胎、先兆流产的经典方。明·张介宾之《景岳全书·妇人规》中有云:“凡治堕胎者,必当察此养胎之源,而预培其损,保胎之法无出于此”^[10],首先明确提出了滑胎要以“预培其损”为治疗原则。我们在寿胎丸基础上创立加味寿胎丸方,以固肾安胎为治疗方法,治疗再次妊娠伴有或不伴有腹痛、阴道流血等症状的肾虚型 URSA 患者,临床疗效颇佳。方中菟丝子有补肾益精,固摄冲任,平补肾阴肾阳安胎之效,为君药。续断、杜仲取杜仲丸之义,与桑寄生共为臣药。阿胶补血安胎;黄芩、炒

E_2 、P、 β -HCG 的影响及妊娠结局随访

经加味寿胎丸联合黄体酮治疗后,URSA 妊娠组血清 E_2 、P、 β -HCG 水平与 HEP 组分别比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

所有 20 例 URSA 妊娠组患者经随访统计,5 名患者已足月生产并获得健康活婴;11 名患者已妊娠 28 周以上;4 名患者妊娠 12 周以上;所有未足月患者产检均无明显异常,妇科彩超检查胎儿均发育正常。

白术乃安胎圣药;炙黄芪善入脾胃,为补中益气之要药;香附、白芍疏肝解郁,柔肝安胎;山药平补脾、肾三脏,益气养阴;苏梗理气安胎,以上诸药共为佐使。全方共奏固肾安胎之效。

妊娠是一个复杂的生理过程,此过程的成功有赖于母体免疫系统对胎儿的精细免疫调控。NK 细胞功能状态是影响母胎界面免疫调控的关键因素。研究表明,URSA 所表现的母胎界面免疫耐受异常与 NK 细胞等多因素有关^[1,11]。NK 细胞的活性受其表面受体的调控,抑制性受体和活化性受体之间的平衡表达决定了 NK 细胞的功能。NKG2D 及其相连的、胞浆内含有 ITAM 模体的接头蛋白 DAP10 结合而转导活化信号^[12]。NKG2D 与其配体结合后能直接使 NK 细胞活化,介导 NK 细胞的杀伤效应^[13]。NKG2D 的功能主要是杀伤肿瘤细胞和清除致病原感染的细胞。若杀伤功能的细胞在母胎界面比率显著增高或活性过强,就会不利于妊娠成功^[14]。NKG2A 为 II 型跨膜分子,其与 CD94 结合形成异二聚体 CD94/NKG2A,能特异性地结合 HLA-E,传递抑制性信号抑制 NK 细胞的杀伤活性。蜕膜 NK 细胞 NKG2A 能够结合滋养层组织表达的 HLA-E,通过 NKG2A 受体的胞浆尾携带的

IT-IMs 传递抑制性信号,使胚胎免受母体的免疫攻击^[15]。

本研究中 URSA 妊娠丢失组与 HEP 组比较, pNK 细胞表面 NKG2D 呈高表达及 NKG2A 呈低表达,从受体蛋白水平证明了 NK 细胞的活性变化参与了 URSA 的发病。URSA 妊娠组治疗后 pNK 细胞 NKG2D 表达水平明显低于治疗前, NKG2A 表达水平明显高于治疗前 ($P < 0.01$); URSA 妊娠组治疗后 NKG2D 水平明显低于 URSA 妊娠丢失组 ($P < 0.01$); NKG2A 水平明显高于 URSA 妊娠丢失组 URSA ($P < 0.01$), 与 HEP 组无明显差异 ($P > 0.05$)。说明加味寿胎丸联合黄体酮能明显下调 URSA 患者 NKG2D 的表达水平并上调 NKG2A 的表达水平。经中药固肾安胎法合孕激素治疗后, URSA 妊娠组血清 E_2 、 P 、 β -HCG 水平与 HEP 组分别比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。说明加味寿胎丸联合黄体酮通过调整 NK 细胞的活性变化, 介导母胎免疫耐受治疗 URSA; 加味寿胎丸是治疗肾虚型 URSA 的有效方剂。

本课题应用加味寿胎丸联合黄体酮治疗肾虚型 URSA, 证实了固肾安胎法治疗肾虚型 URSA 的有效性, 为 URSA 等母胎免疫调节紊乱性疾病的防治提供特异性和针对性的靶点, 但今后还需进一步深入研究。

参考文献:

- [1] 张建平, 林其德, 李大金, 等. 复发性流产的诊断与治疗[J]. 现代妇产科进展, 2006, 15(7): 481-492.
ZHANG JP, LIN QD, LI DJ, et al. Diagnosis and treatment of recurrent spontaneous abortion [J]. Progr Obstetr Gynecol, 2006, 15(7): 481-492.
- [2] 田志刚. NK 细胞研究现状的分析[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 1999, 6(1): 1-3.
TIAN ZG. Analysis of NK cell research status [J]. Chin J Cancer Biother, 1999, 6(1): 1-3.
- [3] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 47-49, 168.
XIE X, GOU WL. Obstetrics and Gynecology Sciences [M]. Beijing: People's medical publishing house, 2013: 47-49, 168.
- [4] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 311-313.
CAO ZY. Chinese Obstetrics and Gynecology [M]. Beijing: People's medical publishing house, 2010: 311-313.

- [5] 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 253-256, 385-392.
Guideline for Clinical Trials of New Patent Chinese Medicines (Trial Implementation) [M]. Beijing: China medical science and technology press, 2002: 253-256, 385-392.
- [6] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 208-212, 217-220.
ZHANG YZ. Gynecology of Chinese Medicine [M]. Beijing: China press of traditional Chinese medicine, 2002: 208-212, 217-220.
- [7] 朱文峰. 中医诊断学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 189-191.
ZHU WF. Diagnostics of Chinese Medicine [M]. Beijing: China press of traditional Chinese medicine, 2007: 189-191.
- [8] 萧坝. 女科经纶[M]. 北京: 中医古籍出版社, 1999: 51.
XIAO X. Profound Scholarship in Gynecology [M]. Beijing: Traditional Chinese medicine classics press, 1999: 51.
- [9] 齐仲甫. 女科百问[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1999: 51.
QI ZF. One Hundred Questions on Gynecology [M]. Tianjin: Tianjin science and technology press, 1999: 51.
- [10] 张介宾. 景岳全书[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1959: 657.
ZHANG JB. The Complete Works of Jing-yue [M]. Shanghai: Shanghai science and technology press, 1959: 657.
- [11] 林其德, 邱丽华. 原因不明复发性流产与母胎界面免疫耐受[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(3): 145.
LIN QD, QIU LH. Studies on the relationship between unexplained recurrent spontaneous abortion and immunotolerance at the maternal-fetal interface [J]. Chin J Obstet Gynecol, 2006, 41(3): 145.
- [12] PARK YP, CHOI SC, KIESLER P, et al. Complex regulation of human NKG2D-DAP10 cell surface expression: opposing roles of the γ c cytokines and TGF- β 1 [J]. Blood, 2011, 118(11): 3019-3027.
- [13] MORETTA L, MORETTA A. Unravelling natural killer cell function: triggering and inhibitory human NK receptors [J]. EMBO J, 2004, 23(2): 255-259.
- [14] 余琴梅, 陈琳琳, 王文静, 等. 白介素 10 可保持蜕膜 NKG2D⁺ TGF- β ⁻ NK 细胞低水平并有利于妊娠成功 [J]. 现代免疫学, 2011, 31(2): 139-142.
YU QM, CHEN LL, WANG WJ, et al. Interleukin 10 can maintain the low levels of decidual NKG2D⁺ TGF- β ⁻ NK cells and is beneficial to the success of pregnancy [J]. Cur Immunol, 2011, 31(2): 139-142.
- [15] 赵丽丽, 曲迅, 孔北华, 等. 妊娠期 uNK、pNK 细胞 NKG2A 与 NKG2D 的表达及其生物学意义的研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2005, 21(7): 518-520.
ZHAO LL, QU X, KONG BH, et al. The expression of NKG2A and NKG2D and their biological significance on decidual NK cells and peripheral NK cells in pregnancy [J]. Chin J Immunol, 2005, 21(7): 518-520.

(编辑: 周建英)