

· 论 著 ·

NK 细胞及 Th 细胞因子水平预测 HR-HPV 感染者 辅助生殖妊娠结局*

温海玲, 李浩德, 周立花

海南医学院第二附属医院生殖医学科, 海南海口 570311

摘要:目的 探讨自然杀伤(NK)细胞及辅助性 T 细胞(Th)细胞因子水平预测高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染者辅助生殖妊娠结局。方法 选取 2021 年 9 月至 2023 年 6 月就诊于该院接受辅助生殖治疗的 128 例 HR-HPV 感染者作为研究对象,根据患者妊娠结局划分为正常妊娠结局组($n=87$)和不良妊娠结局组($n=41$)。收集并对比两组患者临床资料、接受体外受精-胚胎移植治疗前 NK 细胞比例、白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-6 及 IL-10 水平。通过 Spearman 相关性分析、单因素 Logistic 回归分析及多因素 Logistic 回归分析筛选出接受辅助生殖的 HR-HPV 感染者不良妊娠结局的危险因素,并通过受试者工作特征(ROC)曲线、曲线下面积(AUC)评价各危险因素单独及联合对接受辅助生殖的 HR-HPV 感染者不良妊娠结局的预测效能。**结果** 不良妊娠结局组年龄显著大于正常妊娠结局组,差异有统计学意义($P<0.05$)。不良妊娠结局组 NK 细胞比例、IL-10 水平均显著低于正常妊娠结局组,IL-6 水平显著高于正常妊娠结局组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关性分析表明 HR-HPV 感染者年龄、IL-6 水平均与辅助生殖后不良妊娠结局呈正相关($r=0.582, 0.341, P<0.001$),NK 细胞比例、IL-10 水平均与辅助生殖后不良妊娠结局呈负相关($r=-0.459, -0.359, P<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析结果表明,HR-HPV 感染者 NK 细胞比例、IL-10 低水平,IL-6 高水平均是辅助生殖后不良妊娠结局的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,NK 细胞比例、IL-6、IL-10 单独及 3 项联合预测 HR-HPV 感染者辅助生殖后不良妊娠结局的 AUC 分别为 0.784、0.711、0.660 及 0.876,其中 3 项联合预测的效能大于各指标独立预测的效能($Z=3.006, 3.211, 3.716, P<0.05$)。**结论** NK 细胞及 Th 细胞因子水平对 HR-HPV 感染者辅助生殖妊娠结局的预测具有重要的临床意义。

关键词:自然杀伤细胞; 高危人乳头瘤病毒; 辅助生殖

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.04.004

中图法分类号:R714.25

文章编号:1673-4130(2025)04-0404-05

文献标志码:A

The levels of NK cells and Th cytokines predict the outcomes of assisted reproductive pregnancy in HR-HPV infected patients*

WEN Hailing, LI Haohui, ZHOU Lihua

Department of Reproductive Medicine, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570311, China

Abstract: Objective To investigate the prediction of natural killer (NK) cells, and T helper cells (Th) cytokine levels for assisted reproductive pregnancy outcomes in high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infected patients. **Methods** A total of 128 cases of HR-HPV infected patients who received assisted reproductive treatment in a hospital from September 2021 to June 2023 were selected as the study objects, and were divided into normal pregnancy outcome group ($n=87$) and adverse pregnancy outcome group ($n=41$) according to their pregnancy outcomes. The clinical data, NK cell proportion, interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6 and IL-10 levels before in vitro fertilization-embryo transfer treatment were collected and compared between the two groups. Spearman correlation analysis, univariate Logistic regression analysis and multiple Logistic regression analysis were used to screen out the risk factors for adverse pregnancy outcomes in HR-HPV infected patients receiving assisted reproduction. Receiver operating characteristic (ROC) curve and area under the curve (AUC) were used to evaluate the predictive efficacy of risk factors alone and in combination for adverse pregnancy outcomes in HR-HPV infected patients undergoing assisted reproduction. **Results** The age of the adverse pregnancy outcome group was significantly higher than that of the normal pregnancy outcome group,

* 基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(21A200332)。

作者简介:温海玲,女,主治医师,主要从事生殖医学方面研究。

and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The proportion of NK cells and the level of IL-10 in the adverse pregnancy outcome group were significantly lower than those in the normal pregnancy outcome group, and the level of IL-6 was significantly higher than that in the normal pregnancy outcome group, with statistical significance ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that age and IL-6 level of HR-HPV infection were positively correlated with adverse pregnancy outcome after assisted reproduction ($r = 0.582, 0.341, P < 0.001$). The proportion of NK cells and the level of IL-10 were negatively correlated with adverse pregnancy outcomes after assisted reproduction ($r = -0.459, -0.359, P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the proportion of NK cells, low level of IL-10 and high level of IL-6 in HR-HPV infected persons were risk factors for adverse pregnancy outcomes after assisted reproduction ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the AUC of NK cell ratio, IL-6 and IL-10 alone and in combination to predict adverse pregnancy outcome after assisted reproduction in HR-HPV infected patients were 0.784, 0.711, 0.660 and 0.876, respectively. The efficiency of combined prediction using the three indicators was higher than that of independent prediction ($Z = 3.006, 3.211, 3.716, P < 0.05$). **Conclusion** The levels of NK cells and Th cytokines have important clinical significance in the prediction of assisted reproductive pregnancy outcome in HR-HPV infected patients.

Key words: natural killer cells; high risk human papillomavirus; assisted reproduction

随着社会、环境及人们生活习惯的不断变化,不孕症在临床中的发病率呈现逐年缓慢上升的趋势。在诸多影响女性妊娠的因素中,人乳头瘤病毒(HPV)感染始终被认为是引起女性生殖系统疾病及不孕症的重要病因之一^[1-2]。根据 HPV 致病性强弱可划分为低危型 HPV 和高危型 HPV(HR-HPV)等多种亚族。虽然既往流行病学表明,大部分 HPV 感染者可实现自愈,但仍有部分女性 HPV 感染者会由一过性 HPV 感染转变为慢性 HPV 感染,进而导致宫颈癌及不孕症等发生率显著升高^[3-4]。基于大样本量的回顾性研究也发现,HR-HPV 感染是导致女性不孕症的重要危险因素^[5]。尽管辅助生殖技术在一定程度上使 HR-HPV 感染者成功妊娠率显著提高,但由于免疫、炎症、感染、遗传等因素影响,部分多次接受辅助生殖技术治疗的 HR-HPV 感染者仍可能妊娠失败^[6-7]。其中,患者自然杀伤(NK)细胞比例、辅助性 T 细胞(Th)细胞比例及多种炎性细胞因子均可能通过影响患者免疫-炎症平衡降低辅助生殖的成功率。然而,临床尚缺乏基于上述指标构建的 HR-HPV 感染者辅助生殖治疗后妊娠结局的预测模型及其有效性验证^[8-9]。基于此,本研究旨在探讨 NK 细胞及 Th 细胞因子水平预测 HR-HPV 感染者辅助生殖妊娠结局。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 9 月至 2023 年 6 月就诊于本院接受辅助生殖治疗的 128 例 HR-HPV 感染者作为研究对象。纳入标准:(1)符合 HR-HPV 的诊断标准且有明确分型^[10];(2)有正常性生活但未采取避孕措施情况下持续 1 年以上未妊娠;(3)符合辅助生殖治疗的指证;(4)月经周期规律;(5)经 B 超检查排除子宫肌瘤、子宫内膜异位症或生殖系统器质性病变。排除标准:(1)合并任何类型良、恶性肿瘤;(2)合

并自身免疫性疾病或风湿、类风湿疾病;(3)患者合并严重心、脑血管疾病;(4)合并梅毒螺旋体、人类免疫缺陷病毒、乙型肝炎病毒等感染性疾病;(5)有体外受精-胚胎移植的绝对禁忌证。本研究已通过院内伦理委员会审批(批准号:20210825215)。

1.2 方法

1.2.1 患者妊娠结局及分组 所有患者均接受鲜胚移植,选择优质胚胎进行移植。随访并跟踪入组患者辅助生殖妊娠结局^[11];自患者移植起第 11~12 天或早期卵裂期胚胎移植术后的第 14 天抽取患者空腹外周血,检测血清 β 人绒毛膜促性腺激素水平,其中阳性表明患者为生化妊娠,需进一步诊断是否宫内妊娠,阴性则判定为移植失败,此类患者纳入不良妊娠结局组。诊断生化妊娠的患者于移植后第 4 周行经阴道超声检查,其中宫腔内探查到妊娠囊及原始心管搏动则判定为正常妊娠结局组,否则也纳入不良妊娠结局组。

1.2.2 临床资料收集 收集入组患者接受胚胎移植前的年龄、体重指数(BMI)、既往流产次数、HR-HPV 感染类型、不孕类型、不孕病程、基础性激素水平等临床资料,其中基础性激素检测包括卵泡刺激素、黄体生成素、雌二醇及睾酮。

1.2.3 实验室指标检测 患者治疗前抽取受试者外周血 5 mL 用于测定 NK 细胞比例及炎症指标。其中 2 mL 用于 NK 细胞比例及血细胞检测。通过 CD3、CD16 及 CD56 抗体共孵育全血标本后,通过流式细胞检测仪(赛默飞世尔科技公司,型号:Attune NxT)测定 NK 细胞比例;剩余 3 mL 静脉血在室温下通过离心法(2 000 r/min, 10 min)分离上层血清,通过酶联免疫吸附试验测定患者血清中白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-6 及 IL-10 水平。酶联免疫吸附试验检测试剂盒均购自杭州臻优品生物科技有限公司,货号:

SYP-H0061、SYP-H0063、SYP-H0064、SYP-H0065。所有检测标本均由专业实验员严格按照说明书操作，标本均进行复孔检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据处理。其中患者年龄、BMI、不孕病程、基础性激素、NK 细胞比例、IL-2、IL-4、IL-6 及 IL-10 等计量资料均通过 K-S 正态性检验，符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 *t* 检验；非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，组间比较采用非参数检验。计数资料以例数和百分率表示，组间对比行 χ^2 检验。通过 Spearman 相关性检验、单因素及多因素 Logistic 回归分析筛选出接受辅助生殖的 HR-HPV 感染者不良妊娠结局的危险因素，并通过受试者工作特征 (ROC) 曲线、曲线下面积 (AUC) 评

价各危险因素单独及联合对接受辅助生殖的 HR-HPV 感染者不良妊娠结局的预测效能。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不良妊娠结局组与正常妊娠结局组临床资料比较 不良妊娠结局组年龄显著大于正常妊娠结局组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组 BMI、既往流产次数、HR-HPV 感染类型、不孕类型、不孕病程、卵泡刺激素、黄体生成素、雌二醇及睾酮水平比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 不良妊娠结局组与正常妊娠结局组实验室指标比较 不良妊娠结局组 NK 细胞比例、IL-10 水平均显著低于正常妊娠结局组，IL-6 水平显著高于正常妊娠结局组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 不良妊娠结局组与正常妊娠结局组临床资料比较 [$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $n(\%)$]

指标	正常妊娠结局组 ($n=87$)	不良妊娠结局组 ($n=41$)	Z/ χ^2	P
年龄(岁)	29(28,30)	32(31,35)	6.559	<0.001
BMI(kg/m ²)	23.44(22.16,25.06)	23.24(20.91,25.28)	0.638	0.523
既往流产次数			0.035	0.983
无流产史	39(44.83)	18(43.90)		
1次	26(29.89)	12(29.27)		
>1次	22(25.29)	11(26.83)		
HR-HPV 感染类型			0.026	0.987
HPV 16 型	37(42.53)	18(43.90)		
HPV 18 型	33(37.93)	15(36.59)		
其他型	17(19.54)	8(19.51)		
不孕类型			0.010	0.922
原发性	48(55.17)	22(53.66)		
继发性	39(44.83)	18(43.90)		
不孕病程(年)	3(3,4)	3(3,4)	0.307	0.759
卵泡刺激素(IU/L)	6.34(5.46,7.07)	6.39(5.81,7.61)	1.180	0.238
黄体生成素(IU/L)	5.90(5.22,6.59)	6.06(5.67,6.85)	1.333	0.183
雌二醇(ng/mL)	39.31(37.55,42.05)	39.69(36.10,43.79)	0.079	0.937
睾酮(ng/mL)	0.25(0.24,0.27)	0.25(0.24,0.26)	0.031	0.975

表 2 不良妊娠结局组与正常妊娠结局组实验室指标比较 [$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

指标	正常妊娠结局组 ($n=87$)	不良妊娠结局组 ($n=41$)	t/Z	P
NK 细胞比例 (%)	15.77(14.31,17.36)	13.16(12.12,14.76)	5.178	<0.001
IL-2(pg/mL)	2.50±0.67	2.59±0.62	0.732	0.465
IL-4(pg/mL)	0.95±0.22	1.01±0.19	1.526	0.130
IL-6(pg/mL)	2.72±0.82	3.34±0.72	4.179	<0.001
IL-10(pg/mL)	3.34±0.69	2.79±0.94	3.742	<0.001

2.3 组间差异性指标与 HR-HPV 感染者辅助生殖后妊娠结局的相关性 以 HR-HPV 感染者辅助生殖后妊娠结局为因变量赋值：不良妊娠结局 = 1、正常妊娠结局 = 0；以组间差异性指标为自变量赋值：年龄、NK 细胞比例、IL-6、IL-10 均取原数值。Spearman 相

关性分析表明 HR-HPV 感染者年龄、IL-6 水平均与辅助生殖后不良妊娠结局呈正相关 ($r = 0.582$ 、 0.341 , $P < 0.001$)，NK 细胞比例、IL-10 水平均与辅助生殖后不良妊娠结局呈负相关 ($r = -0.459$ 、 -0.359 , $P < 0.001$)。

2.4 HR-HPV 感染者辅助生殖后不良妊娠结局的危险因素分析 以 Spearman 相关性分析结果中 $r > 0.300$ 的指标为潜在危险因素纳入多因素 Logistic 回归分析,其中年龄、NK 细胞比例、IL-6、IL-10 均取原数值。结果表明 HR-HPV 感染者 NK 细胞比例、IL-10 低水平,IL-6 高水平均是辅助生殖后不良妊娠结局的危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 HR-HPV 感染者辅助生殖后不良妊娠结局的危险因素分析

观察指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	0.790	0.372	2.090	0.121	2.204	0.573~3.089
NK 细胞比例	-0.674	0.198	11.624	0.001	0.510	0.346~0.751
IL-6	1.316	0.442	8.862	0.003	3.730	1.568~8.875
IL-10	-1.719	0.593	8.388	0.004	0.179	0.056~0.574

表 4 NK 细胞比例、IL-6、IL-10 独立及 3 项联合预测 HR-HPV 感染者辅助生殖后不良妊娠结局的价值

观察指标	AUC	95%CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
NK 细胞比例	0.784	0.697~0.872	13.48%	60.98	87.36	0.483
IL-6	0.711	0.619~0.803	2.945 pg/mL	75.61	62.07	0.377
IL-10	0.660	0.555~0.765	3.305 pg/mL	75.61	49.43	0.250
3 项联合	0.876	0.810~0.942	—	80.35	70.50	0.509

注:—表示无数据。

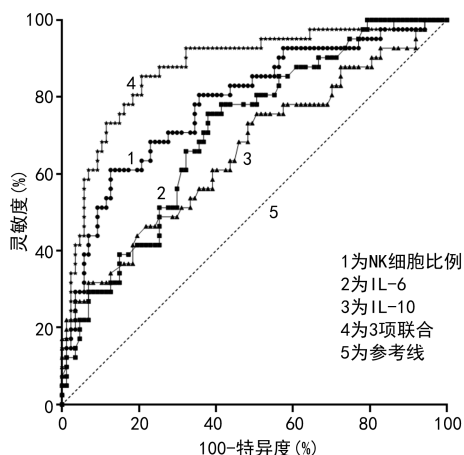


图 1 NK 细胞比例、IL-6、IL-10 单独及 3 项联合预测 HR-HPV 感染者辅助生殖后不良妊娠结局的 ROC 曲线

3 讨论

关于 HR-HPV 感染者接受辅助生殖治疗后仍妊娠失败的影响因素尚缺乏讨论,其中年龄、生殖系统感染、既往流产史等与女性不孕症的发生及辅助生殖失败结局均存在相关性,但在不同的研究报道中存在一定差异,尚缺少统一的结论^[5-7]。考虑到 HR-HPV 持续感染会显著影响女性免疫-炎症状态,免疫细胞比例改变可能对于有辅助生殖治疗需求的 HR-HPV 感染者产生一定影响^[12-15]。除了既往研究中提到的多种免疫细胞可能影响辅助生殖治疗患者妊娠结局外,由 Th 细胞分泌的多种促炎性细胞因子及抗炎性细胞因子均可能通过影响患者免疫-炎症稳态间接影响辅

2.5 NK 细胞比例、IL-6、IL-10 单独及 3 项联合预测 HR-HPV 感染者辅助生殖后不良妊娠结局的价值 ROC 曲线分析结果显示,NK 细胞比例、IL-6、IL-10 单独及 3 项联合预测 HR-HPV 感染者辅助生殖后不良妊娠结局的 AUC 分别为 0.784、0.711、0.660 及 0.876,其中 3 项联合预测的效能大于各指标独立预测的效能($Z = 3.006, 3.211, 3.716, P < 0.05$)。见表 4、图 1。

助生殖治疗结局^[16]。

本研究结果显示,不良妊娠结局组年龄显著大于正常妊娠结局组,差异有统计学意义($P < 0.05$);不良妊娠结局组 NK 细胞比例显著低于正常妊娠结局组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。既往研究也表明,不孕症患者体内 NK 细胞,特别是细胞毒性较强的 NK 细胞亚型比例过高会引起局部免疫功能过度亢进而导致体外受精胚胎在移植后难以顺利着床^[17]。与 IL-2 不同,IL-4、IL-6 及 IL-10 均是由 Th2 细胞分泌并参与体液免疫反应的细胞因子,其中 IL-4 可通过诱导巨噬细胞 M2 极化发挥抗炎作用,而 IL-6、IL-10 则具有促炎、抗炎双重调控作用^[18-19]。既往研究发现,不孕症患者中大多伴随 Th1/Th2 细胞平衡紊乱,该过程涉及多种 IL^[20]。本研究结果发现,不良妊娠结局组 IL-10 水平显著低于正常妊娠结局组,IL-6 水平显著高于正常妊娠结局组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示具有双重调控作用的 IL 可能在妊娠过程中扮演更重要的角色^[21]。

本研究结果显示,HR-HPV 感染者 NK 细胞比例、IL-10 低水平,IL-6 高水平均是辅助生殖后不良妊娠结局的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,NK 细胞比例、IL-6、IL-10 单独及 3 项联合预测 HR-HPV 感染者不良妊娠结局的效能均较高,且 3 项联合预测的效能最大。分析原因,虽然不孕症患者及健康妊娠人群 NK 细胞比例差异已被报道,但 NK 细胞在胚胎发育过程中扮演的角色及具体调控作用

仍不明确。以 IL-6、IL-10 为代表的众多 Th1、Th2 细胞因子可能通过调控 Th1/Th2 平衡,间接影响胚胎发育过程及辅助生殖治疗患者的妊娠结局。本研究也认为高水平 NK 细胞比例提示患者处于慢性免疫激活状态,可能进一步加重 Th 细胞及其细胞因子引起的免疫失衡,进而导致不良妊娠结局的发生^[22]。但关于 NK 细胞比例、IL-6 及 IL-10 影响 HR-HPV 辅助生殖治疗患者的具体机制及影响因素仍有待进一步探究和挖掘。

由于仅在单中心纳入符合要求的患者并进行随访,本研究最终纳入的病例数相对较少。后期将通过与其他中心合作开展多中心的样本量扩大研究,以进一步明确本研究结论的准确性并验证基于 NK 细胞比例、IL-6 及 IL-10 的预测模型的有效性。此外,未来将通过对人组患者的临床资料进行更深入的挖掘,对比 NK 细胞比例、IL-6 及 IL-10 等指标在不同妊娠阶段的表达变化,通过动态监测的方法寻找更有预测患者不良妊娠结局效能的指标。

综上所述,接受辅助生殖的 HR-HPV 感染者接受体外受精-胚胎移植治疗前 NK 细胞比例、IL-6 及 IL-10 水平与不良妊娠结局有关,密切监测 HR-HPV 感染者免疫、炎症水平变化对于早期预测、及时干预、提高患者预后均具有重要临床意义。

参考文献

- [1] 张兰,平四梅,郝玉娟,等. 不孕症女性高危型 HPV 感染的危险因素及对 T 淋巴细胞亚群水平的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2023,33(18):2837-2840.
- [2] 常振华,程芳,任晓艳,等. 不孕症女性 HPV 感染对 IVF/ICSI-ET 助孕结局的影响[J]. 生殖医学杂志,2023,32(6):829-835.
- [3] 门佳囡,王震,王丹凝,等. 高危型人乳头瘤病毒与阴道微生态环境相关性的研究进展[J]. 疑难病杂志,2023,22(12):1332-1335.
- [4] 王妍,向湘,陈佳乐等. 阴道微生物对宫颈高危型人乳头瘤病毒感染的研究[J]. 安徽医学,2023,44(2):234-237.
- [5] 陈春艳,曾欣柳,蔡晶,等. 不孕人群宫颈人乳头瘤病毒感染情况的观察性研究[J]. 中国计划生育和妇产科,2024,16(1):53-57.
- [6] YAO Y, WANG W, LIU Y, et al. Efficacy and pregnancy outcomes of focused ultrasound for cervical high-grade squamous intraepithelial lesions[J]. Int J Hyperthermia, 2023,40(1):2250936.
- [7] 刘芬婷,李蓉. 女性生殖道感染对辅助生殖技术妊娠结局的影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2021,37(10):1007-1012.
- [8] 曹子玉. C-反应蛋白在体外受精-胚胎移植过程中的变化及对妊娠结局的预测作用[D]. 石家庄:河北医科大学,2021.
- [9] GOMES DE OLIVEIRA G, ELEUTÉRIO R M N, SILVEIRA GONÇALVES A K, et al. Atypical squamous cells in liquid-based cervical cytology: microbiology, inflammatory infiltrate, and human papillomavirus-DNA testing[J]. Acta Cytol, 2018,62(1):28-33.
- [10] 中华预防医学会疫苗与免疫分会. 子宫颈癌等人乳头瘤病毒相关疾病免疫预防专家共识(简版)[J]. 中华预防医学杂志,2019,53(12):1218-1235.
- [11] 金春炎,刘丽英,郭毅,等. 辅助生殖多胎减胎后单胎妊娠与直接单胎妊娠结局比较[J]. 实用医学杂志,2023,39(5):625-630.
- [12] 杨颖,韦玉姣. 阴道微生态与高危型 HPV 感染及宫颈病变的相关性研究进展[J]. 右江医学,2021,49(12):952-956.
- [13] SCHMUHL N B, MOONEY K E, ZHANG X, et al. No association between HPV vaccination and infertility in U. S. females 18 - 33 years old[J]. Vaccine, 2020, 38(24):4038-4043.
- [14] 王宝娟,官政,胡祖贤,等. 人乳头瘤病毒与妊娠结局的相关性[J]. 国际妇产科学杂志,2020,47(3):258-261.
- [15] CONDRAT C E, FILIP L, GHERGHE M, et al. Maternal HPV infection: effects on pregnancy outcome[J]. Viruses, 2021,13(12):2455.
- [16] ZHONG M, CHEN H, LAN J, et al. Th1 or Th2 cytokines are correlated with Tregs and T cell subsets and pregnancy outcomes in patients with autoimmune thyroid disease during early, middle, late pregnancy, and postpartum period[J]. Hum Immunol, 2023,84(10):525-533.
- [17] AHMADI M, GHAEBI M, ABDOLMOHAMMADI-VAHID S, et al. NK cell frequency and cytotoxicity in correlation to pregnancy outcome and response to IVIG therapy among women with recurrent pregnancy loss [J]. J Cell Physiol, 2019,234(6):9428-9437.
- [18] REIS A S, BARBOZA R, MURILLO O, et al. Inflammatory activation and IL-1 signaling during placental malaria induce poor pregnancy outcomes[J]. Sci Adv, 2020, 6(10):eaax6346.
- [19] WU R, LI N, ZHAO X, et al. Low-dose interleukin-2: biology and therapeutic prospects in rheumatoid arthritis [J]. Autoimmun Rev, 2020,19(10):102645.
- [20] 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(1):1095-1102.
- [21] LOZOWCHUK A, CARROLL J E, HOBEL C, et al. Partner relationship quality and IL-6; IL-10 trajectories from pregnancy to a year after-birth[J]. Brain Behav Immun, 2023,114(1):407-413.
- [22] THAXTON J E, ROMERO R, SHARMA S. TLR9 activation coupled to IL-10 deficiency induces adverse pregnancy outcomes [J]. J Immunol, 2009, 183(2): 1144-1154.