

• 论 著 •

血清白细胞介素-8 水平与抑郁障碍患者疲劳症状的相关性研究*

谷晓楚¹, 叶 刚², 汤 臻², 徐晓文^{1△}, 贾秋放³, 惠 李³

苏州大学附属广济医院:1. 临床检验科;2. 临床心理科;3. 生物精神病学研究中心, 江苏苏州 215137

摘 要:目的 研究血清白细胞介素-8(IL-8)与抑郁障碍及其临床症状之间可能的关联性。方法 选择 2019 年在该院住院的抑郁障碍患者 34 例作为抑郁障碍组,选择同期正常对照者 30 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测所有受试者血清 IL-8 水平,采用 9 条目患者健康问卷(PHQ-9)评估所有受试者的抑郁症状。结果 抑郁障碍组血清 IL-8 水平高于对照组,差异有统计学意义($t=2.82, P<0.01$)。血清 IL-8 水平与抑郁障碍患者的 PHQ-9 总分($r=0.26, P=0.04$)及疲劳程度($r=0.36, P<0.01$)呈正相关。通过受试者工作特征曲线分析,血清 IL-8 水平判断抑郁障碍患者是否“几乎每天都感觉疲劳或没有活力”的效能较高($AUC=0.80, P<0.01$)。结论 IL-8 可能在抑郁障碍的病理过程中发挥了一定的作用,并可能可以作为抑郁障碍患者疲劳的生物学标记物。

关键词:抑郁障碍; 白细胞介素-8; 疲劳

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.11.003

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2022)11-1290-05

文献标志码:A

Correlation between serum interleukin-8 level and fatigue symptom in patients with depressive disorder*

GU Xiaochu¹, YE Gang², TANG Zhen², XU Xiaowen^{1△}, JIA Qiufang³, HUI Li³

1. Department of Clinical Laboratory; 2 Department of Clinical Psychology; 3. Biological Psychiatry Research Center, Affiliated Guangji Hospital of Suzhou University, Suzhou, Jiangsu 215137, China

Abstract: **Objective** To investigate the possible association between interleukin-8(IL-8) with this depressive disorder and its clinical symptoms. **Methods** Thirty-four inpatients with depressive disorder in the hospital during 2019 served as the depressive disorder group and contemporaneous 30 normal controls were elected as the control group. The serum IL-8 level was detected by the enzyme-linked immunosorbent assay. The depressive symptoms in all subjects were evaluated by the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). **Results** The serum IL-8 level in the depressive disorder group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant($t=2.82, P<0.01$). The serum IL-8 level had positive correlation with the PHQ-9 total score($r=0.26, P=0.04$) and fatigue symptom($r=0.36, P<0.01$). The receiver operating characteristic(ROC) curve analysis indicated that serum IL-8 level had high efficiency for judging "Do you feel tired or inactive almost every day" in the patients with depressive disorder($AUC=0.80, P<0.01$). **Conclusion** Serum IL-8 might play a certain role in the pathological process of depressive disorder, and could serve as a biomarker for fatigue in the patients with depressive disorder.

Key words: depressive disorder; interleukin-8; fatigue

抑郁障碍是以抑郁心境、愉快感缺失、疲劳或缺乏精力等为主要特征的一类综合征,患者的认知、社会功能受损,超过一半的患者缓解后复发^[1-3]。抑郁障碍在中国的终身患病率已超过 6%,造成沉重的社

会经济负担^[4]。然而抑郁障碍的病理机制尚未阐明,但越来越多的证据表明,外周免疫系统可通过多种途径影响中枢神经系统。LOUVEAU 等^[5]报道脑内存在着淋巴管系统并与外周免疫系统相连。脑内存在

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81771439);江苏省重点研发重点项目(BE2020661);江苏省苏州市民生科技项目-医疗卫生应用基础研究项目(SYS2020193);江苏省苏州市心境障碍临床医学中心项目(Szlcyxzx202109)。

作者简介:谷晓楚,男,主管技师,主要从事精神疾病的发病机制相关研究。△ 通信作者, E-mail: xxw8120@126.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220424.1507.004.html\(2022-04-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220424.1507.004.html(2022-04-25))

着包括小胶质细胞在内的多种不同类型的免疫细胞，并影响着学习、记忆等脑功能^[6]。抑郁障碍的发病机制可能也与免疫激活有关，免疫系统与神经可塑性、色氨酸代谢之间存在关联，并导致抑郁行为的发生^[7-8]。白细胞介素-8(IL-8)是由巨噬细胞等分泌的一种促炎性因子，在免疫反应中发挥着趋化中性粒细胞，诱导靶细胞迁移、吞噬等重要功能。本研究探讨了血清 IL-8 水平与抑郁障碍及其临床症状之间可能的关联性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1—12 月在本院就诊的符合纳入、排除标准的住院患者作为研究对象。纳入标准：(1)符合国际疾病分类第 10 次修订本(ICD-10)中抑郁发作或复发性抑郁的诊断标准；(2)右利手。排除标准：(1)患有其他精神疾病(符合 ICD-10 第五章“精神和行为障碍”的诊断标准)；(2)患有神经系统疾病或严重的代谢性疾病；(3)患有感染性疾病。本研究纳入抑郁障碍患者 34 例作为抑郁障碍组，其中男 14 例、女 20 例，年龄 22~59 岁、平均(42.1±11.8)岁，平均体质量指数(BMI)为(22.47±3.08) kg/m²，平均病程为(77.94±25.45)个月，接受单抗抑郁药治疗和抗抑郁药联合治疗的比例分别为 44.12%和 55.88%。正常对照者同期招募自苏州本地。正常对照者的排除标准：(1)患有或曾患有任何精神疾病(符合 ICD-10 第五章“精神和行为障碍”的诊断标准)或精神疾病家族史阳性(两系三代)；(2)患有神经系统疾病或严重的代谢性疾病；(3)曾服用过任何抗精神病或抗抑郁药物；(4)患有感染性疾病。本研究纳入正常对照者 30 例作为对照组，其中男 13 例、女 17 例，年龄 23~36 岁、平均(29.4±4.4)岁，BMI 为(22.74±2.78) kg/m²。两组之间性别、BMI 差异均

无统计学意义($P>0.05$)，而年龄差异有统计学意义($P<0.01$)。本研究经本院伦理委员会批准，所有受试者均自愿参加并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 IL-8 检测 采用分离胶促凝管采集受试者外周静脉血 3~5 mL，1 200×g 离心 5 min 分离血清。所有标本检测前均—86℃冷冻保存，采用武汉博士德生物生产的 Human IL-8 ELISA Kit(货号：EK0413)一次性检测所有标本的 IL-8 水平，严格按照试剂盒说明书进行检测，并在 Thermofisher Varioskan LUX 酶标仪上进行定量测定。

1.2.2 临床症状评估 采用 9 条目患者健康问卷(PHQ-9)评估所有受试者的抑郁症状。PHQ-9 的内容与抑郁障碍的 9 条诊断标准对应，包括兴趣缺乏、心境低落、睡眠障碍、疲劳、食欲减退或增加、负性思维、注意力缺陷、精神运动迟滞或激越、自杀或自伤观念。9 个问题的答案分为“无”“有几天”“一半以上时间”“几乎每天”4 个等级，分别记 0、1、2、3 分，PHQ-9 量表总分可反映患者临床症状的严重程度。

1.3 统计学处理 用 SPSS25.0 进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述，两组间比较采用 t 检验。等级资料及非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 描述，两组间比较采用 Z 检验。采用 Pearson 相关或 Spearman 相关进行相关分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IL-8 水平诊断抑郁障碍及疲劳的效果。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抑郁障碍组与对照组之间临床症状评估得分的比较 抑郁障碍组的 PHQ-9 量表总分及各问题得分均明显高于对照组($P<0.01$)，见表 1。

表 1 抑郁障碍组和对照组临床症状评估得分的比较[$M(P_{25}\sim P_{75})$,分]

组别	<i>n</i>	PHQ-9 总分	兴趣缺乏	心境低落	睡眠障碍	疲劳
抑郁障碍组	34	13(9~18)	2(1~3)	2(1~3)	2(1~2)	2(2~3)
对照组	30	2(1~4)	0(0~1)	0(0~1)	1(0~1)	1(0~1)
<i>Z</i>		3.39	-5.11	-5.02	-4.56	-5.69
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

组别	<i>n</i>	食欲减退或增加	负性思维	注意力缺陷	精神运动迟滞或激越	自杀或自伤观念
抑郁障碍组	34	1(0~2)	2(1~3)	2(1~2)	1(0~2)	1(0~1)
对照组	30	0(0~0)	0(0~0)	0(0~0)	0(0~0)	0(0~0)
<i>Z</i>		-3.57	-5.51	-6.16	-4.92	-4.62
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 抑郁障碍组与对照组血清 IL-8 水平的比较 抑郁障碍组血清 IL-8 水平为(46.55±15.51)pg/mL,明显高于对照组的(36.55±11.67)pg/mL,差异有统计学意义($t=2.82, P<0.01$)。见图 1。

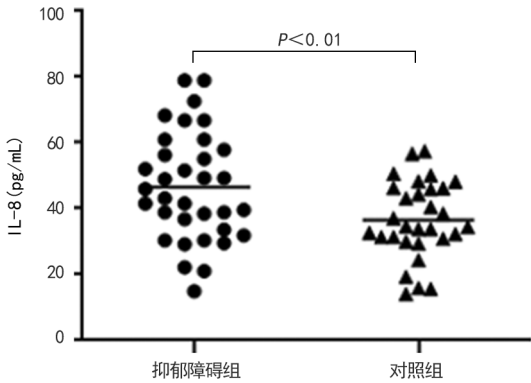


图 1 抑郁障碍组与对照组之间血清 IL-8 水平的比较

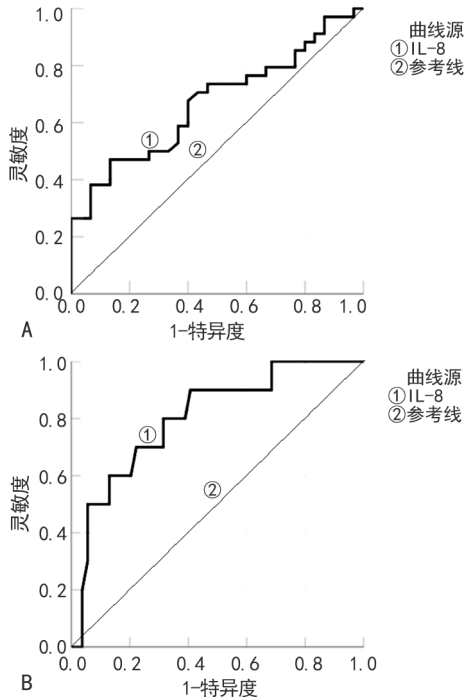
2.3 血清 IL-8 水平与 PHQ-9 总分及各问题得分的相关性 经分析,PHQ-9 总分与 IL-8 之间呈正相关($r=0.26, P=0.04$),见表 2。为进一步明确 IL-8 与 PHQ-9 量表哪一个问题之间存在相关性,分别分析了 IL-8 与 PHQ-9 量表 9 个问题之间的相关性,结果显示 IL-8 与第 4 个问题“感觉疲倦或没有活力”(PHQ-9-4)即患者感到疲劳的程度呈正相关($r=0.36, P<0.01$)。

表 2 IL-8 水平与 PHQ-9 总分及临床症状之间的相关性分析

项目	<i>r</i>	<i>P</i>
PHQ-9 总分 ^a	0.26	0.04
兴趣缺乏 ^b	0.13	0.29
心境低落 ^b	0.19	0.12
睡眠障碍 ^b	0.07	0.56
疲劳 ^b	0.36	<0.01
食欲减退或增加 ^b	0.08	0.53
负性思维 ^b	0.25	0.05
注意力缺陷 ^b	0.23	0.07
精神运动迟滞或激越 ^b	0.01	1.00
自杀或自伤观念 ^b	0.12	0.35

注:^a 采用 Pearson 相关分析,^b 采用 Spearman 相关分析。

2.4 ROC 曲线分析 IL-8 诊断抑郁障碍及疲劳的效能 采用 ROC 曲线分析了 IL-8 诊断抑郁障碍及判断是否“几乎每天都感觉疲倦或没有活力”的能力,结果显示:IL-8 诊断抑郁障碍的曲线下面积(AUC)为 0.67(95%CI:0.54~0.80, $P=0.02$);IL-8 判断抑郁障碍患者是否“几乎每天都感觉疲倦或没有活力”的效能较高,AUC 为 0.80(95%CI:0.66~0.95, $P<0.01$)。见图 2。



注:A 为诊断抑郁障碍;B 为判断抑郁障碍患者是否“几乎每天都感觉疲倦或没有活力”。

图 2 IL-8 诊断抑郁障碍及疲劳的 ROC 曲线

3 讨论

本研究分析了抑郁障碍组与对照组血清 IL-8 水平之间的差异及 IL-8 与患者临床症状之间的关联,研究发现:(1)抑郁障碍组的血清 IL-8 水平明显高于对照组;(2)血清 IL-8 水平与 PHQ-9 总分及疲劳程度相关;(3)血清 IL-8 水平对判断抑郁障碍患者是否“几乎每天都感觉疲倦或没有活力”的效能较高。

抑郁障碍的细胞因子假说认为促炎性的细胞因子在抑郁障碍的病理过程中发挥了主要的作用^[9]。IL-8 作为一种促炎性的细胞因子,在中枢神经系统免疫反应中也发挥着一一定的调控作用:脑内的小胶质细胞受到炎症刺激后,IL-8 水平反应性增高^[10];IL-8 可进一步诱导中性粒细胞向脑内渗透^[11];应用 IL-8 受体 CXCR2 的抑制剂,可以缓解脑内的炎症反应^[12]。不仅如此,脑脊液中的 IL-8 水平还与血脑屏障的完整性有关^[13],这提示 IL-8 诱导的炎症反应可以增加血脑屏障的通透性,从而导致脑内的 IL-8 向外周血渗透,引起外周血 IL-8 水平增高。这为通过血清 IL-8 来反映脑内炎症水平提供了一定的理论依据。不同研究之间关于血清 IL-8 水平与抑郁障碍关系的研究结论存在冲突:YONG 等^[14]报道 IL-8 水平在抑郁障碍患者血清中显著升高,与本研究结果一致;另一些研究则发现抑郁障碍患者血清中的 IL-8 水平与正常对照者相比,差异无统计学意义($P>0.05$),甚至降低^[15-16]。造成这一矛盾可能有多方面的原因:(1)部

分正常对照可能处于压力或应激之中,从而导致免疫系统受到影响;(2)人群差异;(3)病程的影响。本研究的对照组与抑郁障碍组同样接受了 PHQ-9 量表筛查,大部分正常对照者的 PHQ-9 总分极低(<4 分),这反映了本研究的正常对照者抑郁程度较低,有较好的心理状态。另外,本研究入组的抑郁障碍患者普遍病程较长,长于目前大部分研究中所纳入的抑郁障碍患者的病程,抑郁障碍患者的 IL-8 水平与病程之间是否存在一定的关联,需要进一步研究。Meta 分析显示抑郁障碍患者的脑脊液中 IL-8 水平比健康对照更高^[17],这一来自神经系统内的较直接证据也许更能说明 IL-8 在抑郁障碍患者体内的变化。

多个不同的研究均报道血清、脑脊液中的 IL-8 水平与抑郁的严重程度相关^[18-19],其水平的变化程度也与疗效相关^[20]。本研究发现血清 IL-8 水平与 PHQ-9 总分相关。PHQ-9 是一份内容较简洁的抑郁筛查自评量表,包含了抑郁障碍的 9 个诊断标准,其在中国不同人群中的信效度均已得到了验证^[21]。有趣的是,在 PHQ-9 所有 9 个问题中,与 IL-8 水平相关性最强的是与疲劳有关的问题(PHQ-9-4)。疲劳是抑郁障碍最常见的症状之一,发生率超过 90%,是 ICD-10 诊断抑郁障碍的两个核心症状之一^[22],美国精神病学会发布的《精神障碍诊断与统计手册(第四版)》(DSM-IV)也将是否几乎每天都感觉疲劳列入抑郁发作的诊断标准。病理性疲劳(不能通过休息得到有效缓解)与免疫系统之间可能的关联也越来越得到重视。疲劳常见于各种炎症性疾病的患者中,包括各种风湿性疾病、炎性肠病、结缔组织病等^[23]。在癌症患者中,疲劳的严重程度与其血清免疫指标的水平相关^[24]。在慢性疲劳综合征患者的血清中,IL-8 水平显著升高^[25]。遗传学证据也表明,IL-8 基因的常见变异与癌症患者的疲劳症状有关^[26]。在抑郁障碍患者中,IL-6 与抑郁障碍患者的疲劳症状有关^[27],但 IL-8 与抑郁障碍患者疲劳症状之间的关联此前未见报道。作为一种促炎性的细胞因子,IL-8 可能通过 HPA 轴激活,导致抑郁障碍患者产生病理性疲劳^[28-29]。此外,ROC 曲线分析的结果提示了血清 IL-8 水平可能可以作为抑郁障碍患者疲劳程度的生物学标记。

本研究分析了 IL-8 与抑郁障碍及其临床症状之间的关联,并发现了 IL-8 对抑郁障碍患者疲劳症状的可能影响,这加深了研究者对 IL-8 在抑郁障碍病理过程中发挥作用的认知。本研究也存在一些不足:(1)有限的样本量限制了统计的效能,需要后续更大样本量的研究来验证本研究的结论;(2)作为一个非首发

抑郁障碍患者的横断面研究,本研究纳入的患者都经历过长期的药物干预,患者的临床症状、认知功能在疾病发展过程中可能改变。本研究团队未来将通过大样本量、首发、未服药、纵向干预随访队列的临床研究设计,对该问题进行更全面的探讨。

参考文献

- [1] 王丹丹,李凌江. 抑郁症患者认知功能障碍的研究进展[J]. 中华精神科杂志,2015,48(2):115-118.
- [2] KUPFERBERG A, BICKS L, HASLER G. Social functioning in major depressive disorder[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 69: 313-332.
- [3] BUCKMAN J, UNDERWOOD A, CLARKE K, et al. Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: a four-phase systematic review and meta-synthesis[J]. *Clin Psychol Rev*, 2018, 64: 13-38.
- [4] HUANG Y, WANG Y, WANG H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.
- [5] LOUVEAU A, SMIRNOV I, KEYES T J, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels[J]. *Nature*, 2015, 523(7560): 337-341.
- [6] MORIMOTO K, NAKAJIMA K. Role of the immune system in the development of the central nervous system[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13(9): 916-926.
- [7] KOO J W, RUSSO S J, FERGUSON D, et al. Nuclear factor- κ B is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(6): 2669-2674.
- [8] MAES M, LEONARD B E, MYINT A M, et al. The new "5-HT" hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2, 3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression[J]. *Prog Neuro-Psychol Biol Psychiatry*, 2011, 35(3): 702-721.
- [9] SANG W J, YONG K K, PSYCHIATRY D O, et al. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: cause or consequence in that illness? [J]. *World J Psychiatry*, 2016, 6(3): 283-293.
- [10] TSAI S J. Role of interleukin 8 in depression and other psychiatric disorders[J]. *Prog Neuro-Psychol Biol Psychiatry*, 2021, 106(3): 110173.
- [11] PIEPER C, PIELOCH P, GALLA H J. Pericytes support neutrophil transmigration via interleukin-8 across a porcine co-culture model of the blood-brain barrier[J]. *Brain Res*, 2013, 1524(3): 1-11.
- [12] RYU J K, CHO T, CHOI H B, et al. Pharmacological antagonism of interleukin-8 receptor CXCR2 inhibits inflammatory reactivity and is neuroprotective in an animal model of Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12(1): 144-156.

- [13] BOWMAN G L, DAYON L, KIRKLAND R, et al. Blood-brain barrier breakdown, neuroinflammation, and cognitive decline in older adults[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(12):1640-1650.
- [14] YONG H, WEI L H, YUE W, et al. Major depression accompanied with inflammation and multiple cytokines alterations: evidences from clinical patients to macaca fascicularis and LPS-induced depressive mice model-ScienceDirect[J]. *J Affect Disord*, 2020, 271(6):262-271.
- [15] CASSANO P, BUI E, ROGERS A H, et al. Inflammatory cytokines in major depressive disorder: a case-control study[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2017, 51(1):23-31.
- [16] LEHTO S M, NISKANEN L, HERZIG K H, et al. Serum chemokine levels in major depressive disorder[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2010, 35(2):226-232.
- [17] WANG A K, MILLER B J. Meta-analysis of cerebrospinal fluid cytokine and tryptophan catabolite alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression[J]. *Schizophrenia Bulletin*, 2018, 44(1):75-83.
- [18] ZOU W, FENG R, YANG Y. Changes in the serum levels of inflammatory cytokines in antidepressant drug-naïve patients with major depression[J]. *PLoS One*, 2019, 13(6):e0197267.
- [19] KERN S, SKOOG I, BÖRJESSON-HANSON A, et al. Higher CSF interleukin-6 and CSF interleukin-8 in current depression in older women. Results from a population-based sample[J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 41:55-58.
- [20] KRUSE J L, OLMSTEAD R, HELLEMANN G, et al. Inflammation and depression treatment response to electroconvulsive therapy: sex-specific role of interleukin-8[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 89:59-66.
- [21] 胡星辰, 张迎黎, 梁炜等. 病人健康问卷抑郁量表(PHQ-9)在青少年中应用的信效度检验[J]. *四川精神卫生*, 2014, 27(4):357-360.
- [22] GHANEAN H, CENITI A K, KENNEDY S H. Fatigue in patients with major depressive disorder: prevalence, burden and pharmacological approaches to management[J]. *CNS Drugs*, 2018, 32(1):65-74.
- [23] LOUATI K, BERENBAUM F. Fatigue in chronic inflammation: a link to pain pathways[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 2015(17):254-263.
- [24] HIENSCH A E, MIJWEL S, BARGIELA D, et al. Inflammation mediates exercise effects on fatigue in patients with breast cancer[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2021, 53(3):496-504.
- [25] SORENSON M, JASON L, LERCH A, et al. The production of interleukin-8 is increased in plasma and peripheral blood mononuclear cells of patients with fatigue[J]. *Neurosci Med*, 2012, 3(1):47-53.
- [26] REYES-GIBBY C C, WANG J, SPITZ M, et al. Genetic variations in interleukin-8 and interleukin-10 are associated with pain, depressed mood, and fatigue in lung cancer patients[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2013, 46(2):161-172.
- [27] PEDRAZ-PETROZZI B, NEUMANN E, SAMMER G. Pro-inflammatory markers and fatigue in patients with depression: a case-control study[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):9494-9500.
- [28] HOFFMAN C L, HIGHAM J P, HEISTERMANN M, et al. Immune function and HPA axis activity in free-ranging rhesus macaques[J]. *Physiol Behav*, 2011, 104(3):507-514.
- [29] TOMAS C, NEWTON J, WATSON S. A Review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome[J]. *ISRN Neurosci*, 2013, 2013:784520.

(收稿日期:2021-10-19 修回日期:2022-03-21)

(上接第 1289 页)

- [9] 陈栖栖, 田娟, 张晶, 等. 类风湿关节炎患者血清 IL-37 和可溶性 PD-1 分子的表达水平及临床意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(3):422-425.
- [10] 迟少毅, 于泽, 董乐乐. 新细胞因子 CYTL1 在骨关节炎中的功能和机制进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(8):164-167.
- [11] SEVIN M, DEBEURME F, LAPLANE L, et al. Cytokine-like protein 1-induced survival of monocytes suggests a combined strategy targeting MCL1 and MAPK in CMML[J]. *Blood*, 2021, 12(20):47-48.
- [12] ALSOUSI A A, IGWE O J. Redox-active trace metal-induced release of high mobility group box 1(HMGB1) and inflammatory cytokines in fibroblast-like synovial cells is Toll-like receptor 4(TLR4) dependent[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(11):3847-3858.
- [13] 付坤, 曹小燕, 熊焰, 等. 脐带间充质干细胞对类风湿关节炎患者免疫系统的作用[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(8):804-806.
- [14] 霍新慧, 李盼, 党欢, 等. 刺山柑结合艾灸对类风湿性关节炎大鼠血清 IFN- γ /IL-4 的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(4):183-186.
- [15] 陈佩钰. 自拟健脾化湿方对类风湿性关节炎患者风湿因子及氧化应激指标的影响[J]. *四川中医*, 2020, 38(3):99-102.

(收稿日期:2021-05-27 修回日期:2022-03-01)