

床上脐血更容易发生凝血这一现象相符。胎儿的这种高凝状态可能是为了防止分娩过程中胎儿损伤而代偿性增高,但这也增加了发生新生儿中风等血栓相关并发症的风险。本文结果显示:胎儿的血管内皮细胞活性减弱,提示胎儿的TF水平增高不是来自血管内皮细胞的损伤,可能存在其他途径。

综上所述,妊娠期糖尿病患者机体中有异常血管内皮受损现象,抗凝功能和纤溶活性亦显著增加。正常晚期妊娠妇女及其胎儿血液均处于高凝状态,且妊娠期糖尿病产妇及其胎儿更为显著。当糖尿病患者机体内血小板及纤溶系统发生功能性紊乱时,会导致其相关指标改变。因此,结合临床症状对妊娠糖尿病妇女凝血功能进行监测,发现问题及早治疗,能有效降低孕母和胎儿的风险,有利于母婴健康。

参考文献:

- [1] 汪小娟,马志海,林晓华,等.妊娠糖尿病孕妇糖化血红蛋白与甲状腺激素水平分析[J].河北医学,2012,18(8):1060-1063.
- [2] Oron G, Ben-Haroush A, Hod M, et al. Serum-soluble CD40 ligand in normal pregnancy and in preeclampsia[J]. Obstet Gynecol, 2006, 107(4): 896-900.
- [3] 凌晓午,安邦权,黄盛文,等.1154例临产孕妇凝血四项检测调查研究[J].中国妇幼保健,2012,27(34):5553.
- [4] 熊钰,楼懿婷,蔡旭,等.正常妊娠分娩前后母胎凝血功能动态变化的研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2008,24(5):354-356.
- [5] 叶思思. TPO 和MPV 在孕妇血液高凝状态评价中的意义[J].中国妇幼保健,2012,27(30):4687-4690.

经前期综合征患者外周血CD8⁺CD28⁻T细胞、TGF-β1、IL-1水平检测及其与心理应激的关系

黄国伟,郭跃文*,欧阳晓红 (广东省南方医科大学顺德医院产科,广东佛山 528300)

摘要:目的 探索经前期综合征(PMS)患者心理应激与CD8⁺CD28⁻T细胞及其相关细胞因子的关系。方法 选取50例PMS患者(PMS组)、35例单纯焦虑患者(单纯焦虑组)及30例健康女性(健康组),采用流式细胞术检测外周血CD8⁺CD28⁻T细胞、TGF-β1及IL-10水平,焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)检测心理应激程度,并观察阿普唑仑或维生素B6治疗后变化。结果 与健康组比较,PMS组和单纯焦虑组CD8⁺CD28⁻T细胞、TGF-β1水平降低($P < 0.01$ 或 0.05),尤以PMS组更显著。PMS患者CD8⁺CD28⁻T细胞、TGF-β1水平与SAS评分呈显著负相关($P < 0.01$)。PMS患者在阿普唑仑或维生素B6治疗后CD8⁺CD28⁻T细胞、TGF-β1及IL-10水平均较治疗前回升($P < 0.01$)。结论 PMS患者的焦虑状态与CD8⁺CD28⁻T细胞、TGF-β1水平降低有关。

关键词: 经前期综合征;心理应激;CD8⁺CD28⁻T细胞;TGF-β1

中图分类号: R 395

文献标识码: A

文章编号: 2096-3610(2017)06-0633-04

Relationship between mental stress and peripheral blood levels of CD8⁺CD28⁻T cells, TGF-β1 and IL-10 in patients with premenstrual syndrome

HUANG Guo-wei, GUO Yue-wen*, OU-YANG Xiao-hong (Department of Obstetrics, Shunde Hospital, Southern Medical University, Foshan 528300, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between mental stress and levels of CD8⁺CD28⁻T cells and related cytokines in patients with premenstrual syndrome(PMS). Methods Fifty patients with PMS, 35 cases of pure anxiety and 30 healthy women were enrolled. The mental stress was evaluated by self-rating anxiety scale (SAS) and self-rating depression scale (SDS). Peripheral blood levels of CD8⁺CD28⁻T cells, TGF-β1 and IL-10 were detected by flow cytometry before and

收稿日期: 2017-03-27; 修订日期: 2017-07-03

作者简介: 黄国伟(1976-),女,本科,副主任医师。

*通信作者: 郭跃文(1967-),男,研究生,主任医师。

after alprazolam or vitamin B6 treatment. **Results** Compared with healthy group, CD8⁺CD28⁻T cells and TGF-β1 levels were decreased in PMS group and pure anxiety group ($P<0.01$ or 0.05), especially in PMS group. CD8⁺CD28⁻T cells and TGF-β1 levels were negatively correlated with SAS scores in PMS group ($P<0.01$). After treatment with alprazolam or vitamin B6, levels of CD8⁺CD28⁻T cells, TGF-β1 and IL-10 were increased ($P<0.01$). **Conclusion** The anxiety state is associated with downexpression of CD8⁺CD28⁻T cells and TGF-β1 in patients with PMS.

Key words: premenstrual syndrome; mental stress; CD8⁺CD28⁻T cells; TGF-β1

经前期综合征 (premenstrual syndrome, PMS)是指反复在黄体期出现周期性的以躯体和神经症状为特征的综合征,是青少年女性的常见病。PMS主要表现为烦躁易怒、抑郁焦虑的心理应激状态以及植物神经功能紊乱的躯体症状。症状轻者仅为生理上的改变,重者则可出现病理性的异常。PMS一般发生在每次月经前的10~14 d,在月经来潮后,症状会自然消失。PMS的具体发病机制尚不明确,目前认为精神社会因素、卵巢激素失调、神经递质异常、维生素B6缺乏等是PMS的重要病因^[1]。近年有学者发现免疫功能的异常可能是PMS的一个新机制^[2]。CD8⁺CD28⁻抑制性T细胞与部分月经异常疾病如月经失调、子宫内膜异位症等发病机制密切相关^[3]。该细胞是否与PMS相关,与PMS患者的心理应激程度关系如何等,目前均未见相关报道。

近年国内关于大中专学生PMS发病率增加的报道较多^[4]。流行病学显示,育龄妇女中PMS的发病率高达30%~79%,其中约10%的妇女因PMS影响正常活动^[5],甚至有报道妇女因患PMS而出现攻击、狂暴的犯罪行为或自杀行为的案例^[6]。虽然PMS症状在月经来潮后会自行消失,但由于PMS的发病会严重影响患者的正常生活与工作,因此该病的病因及治疗显得尤为重要。本研究通过分析PMS患者CD8⁺CD28⁻T细胞数目的变化及体内细胞因子TGF-β1、IL-10的表达,探讨PMS患者心理应激状况与机体免疫反应的相关性,并为将来针对PMS的药物开发和进一步的科学研究提供一定的参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2012年6月至2014年1月到我院就诊的患者作为研究对象,分成PMS组(50例)和单纯焦虑组(35例)。PMS组患者均为反复发病,病程超过半年,且已排除肿瘤、妇科炎症及免疫疾病^[7],年龄(20.12 ± 5.82)岁。单纯焦虑组患者均为女性,年龄(21.34 ± 5.93)岁。同时选取同期体检中心的健康人35名(健康组),均为女性,年龄(20.79 ± 6.18)岁。

1.2 方法

1.2.1 心理应激程度测试 ZUNG编制的焦虑自评量表(SAS)及抑郁自评量表(SDS)是目前临床上常用的心理评定量表,每个量表各含有20个项目进行评分。SAS评分:50~59分为轻度焦虑,60~69分为中度焦虑,69分以上为重度焦虑;SDS评分:53~62分为轻度抑郁,63~72分为中度抑郁,72分以上为重度抑郁^[8]。

1.2.2 流式细胞术 清晨采集3组受试者的静脉血3 mL,抗凝后采用Ficoll分离获得外周血单个核细胞,随后应用尼龙毛柱获得T淋巴细胞,再用免疫磁珠法分离出CD8⁺T淋巴细胞。使用Beckman coulter cell多色流式细胞仪检测分离所得的CD8⁺T细胞中CD8⁺CD28⁻抑制性T细胞的百分含量,使用双激光光源测量其胞内TGF-β1及IL-10的百分含量^[9]。

1.2.3 治疗方法 根据随机数字表将PMS组患者随机分为两组,分别为阿普唑仑组及维生素B6组,两组的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。观察组给予阿普唑仑0.25 mg,每天3次;对照组给予维生素B6 100 mg,每天1次,均在月经前1 d开始治疗,一直服药至下次月经来潮的第3天,并采集静脉血复查,同时进行SAS及SDS复测^[10]。

1.3 统计学处理

使用统计软件包SPSS 17.0分析数据。定量资料采用均数±标准差表示,采用方差分析LSD法进行3组间的两两比较,采用配对 *t* 检验比较治疗前后的指标变化,相关性分析采用Pearson法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组CD8⁺CD28⁻T细胞、TGF-β1、IL-10水平及SAS、SDS评分情况

与健康组比较,PMS组和单纯焦虑组的CD8⁺CD28⁻T细胞、TGF-β1水平均降低,且PMS组降低更显著($P<0.01$ 或 0.05)。PMS组及单纯焦虑组的SAS评分均显著高于健康组,3组间两两比较差异均有统计学意义($P<0.01$ 或 0.05)。而3组的IL-10水平及SDS评

分差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 PMS患者治疗前后CD8⁺CD28⁻T细胞及SAS、SDS评分变化

治疗前两组间的CD8⁺CD28⁻T细胞、TGF-β1、IL-10水平、SAS、SDS评分均差异无统计学意义

($P>0.05$)。治疗后两组CD8⁺CD28⁻T细胞、TGF-β1及IL-10水平均较治疗前显著回升($P<0.01$)，SAS评分则显著下降($P<0.01$)，而两组治疗后各项指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 相关性分析

表1 3组CD8⁺CD28⁻T细胞、TGF-β1、IL-10水平及SAS、SDS评分的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CD8 ⁺ CD28 ⁻ T细胞/%	TGF-β1/%	IL-10/%	SAS	SDS
PMS组	50	3.26±1.03 ^{ab}	1.52±0.49 ^{ab}	2.77±0.72	71.28±12.35 ^{ab}	28.65±6.76
单纯焦虑组	35	5.73±1.79	4.62±1.13 ^a	3.06±1.01	62.69±10.73 ^a	27.91±7.03
健康组	35	6.17±2.46	5.28±2.02	2.83±0.86	33.92±7.54	25.61±6.04

与健康组比较：^a $P<0.01$ ；与单纯焦虑组比较：^b $P<0.05$ 。

表2 治疗前后两组PMS患者CD8⁺CD28⁻T细胞、TGF-β1、IL-10与SAS、SDS评分比较 ($\bar{x}\pm s, n=25$)

组别	时间	CD8 ⁺ CD28 ⁻ T/%	TGF-β1/%	IL-10/%	SAS/分	SDS/分
阿普唑仑	治疗前	3.32±1.16	1.73±0.61	2.70±0.81	73.18±12.69	27.98±6.51
	治疗后	6.01±1.96 ^a	3.67±1.32 ^a	4.17±1.36 ^a	52.23±9.82 ^a	25.61±5.13
维生素B6	治疗前	3.18±0.97	1.43±0.46	2.55±0.69	70.25±11.07	29.82±6.93
	治疗后	5.93±1.82 ^a	3.51±1.24 ^a	4.03±1.25 ^a	53.18±9.17 ^a	26.74±5.47

同组治疗前后比较：^a $P<0.01$ ；两组治疗后各项指标比较均 $P>0.05$ 。

CD8⁺CD28⁻T细胞和TGF-β1均与SAS呈负相关性($P<0.01$)，而IL-10与SAS无相关性。SDS与CD8⁺CD28⁻T细胞、TGF-β1及IL-10任意一者均无相关性($P>0.05$)。

表3 CD8⁺CD28⁻T细胞、TGF-β1及IL-10与SAS及SDS评分的相关性分析

指标	CD8 ⁺ CD28 ⁻ T细胞		TGF-β1		IL-10	
	r	P	r	P	r	P
SAS	-0.786	0.002	-0.743	0.006	-0.428	0.079
SDS	-0.312	0.091	-0.401	0.071	-0.293	0.103

3 讨论

CD8⁺T细胞是指细胞膜表达CD8分子的一群T细胞。根据是否表达CD28共刺激分子，CD8⁺T细胞可分为CD8⁺CD28⁺及CD8⁺CD28⁻两个大亚群，其中前者属于杀伤性T细胞，后者由于具有免疫抑制作用而多被归属至抑制性T细胞^[11]。由于CD8⁺CD28⁻T细胞还具有免疫增强的双重功能，可起到免疫调节作用，因此CD8⁺CD28⁻T细胞又归属到调节性T细胞(Treg)。与经典的CD4⁺CD25⁺T一样，CD8⁺CD28⁻T同样以分泌TGF-β1及IL-10作为特征，是发挥免疫抑制剂增强的重要基础^[12]。

近年有研究发现CD8⁺CD28⁻T在月经失调、子

宫内膜异位症、流产等患者中存在差异性表达，说明该细胞与部分妇产科疾病密切相关^[13]。经前期综合征作为妇科疾病中发生率较高的疾病之一，其发生时患者多有不同程度上的焦虑、肌肉紧张、暴躁和抑郁等情绪存在，因此会给患者带来身体及心理上的改变，而这些不良情绪则会导致机体处于生理应激的状态，最终诱发患者体内免疫调节系统及内分泌系统的变化。目前对PMS与内分泌系统关系的研究较多，而针对免疫系统关系的研究却较少。本文以PMS患者心理应激状态中的典型症状焦虑为代表，通过观察免疫系统中与妇产科疾病密切相关的CD8⁺CD28⁻T细胞为观察指标，探究PMS所致心理应激状态与机体免疫调节之间的关系。

本研究结果显示，PMS组的CD8⁺CD28⁻T细胞及TGF-β1水平均低于健康组和单纯焦虑组($P<0.01$)，而单纯焦虑组与健康组差异无统计学意义($P>0.05$)。说明PMS可以造成机体免疫功能的下调，可考虑将CD8⁺CD28⁻T细胞及TGF-β1作为鉴别PMS的实验室检查指标应用到临床诊断中。此外，本研究中作为心理情绪正常的健康组其免疫指标明显优于PMS组，说明心理状态可以导致机体免疫功能的改变。本文中单纯焦虑组与健康组在免疫指标上无差异，与以往对焦虑症及免疫系统关系的研究结果有所出入^[14]，可能与实验方法、患者纳入标准、一般

资料基线水平及研究对象群体存在的差异有关。而PMS组及单纯焦虑组的SAS评分均显著高于健康组,3组间两两比较差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 0.05),在一定程度上说明了PMS患者与单纯焦虑症患者的焦虑程度、模式可能并不相同,以PMS患者的焦虑状况更为严重,可致患者出现更为明显的身体机能的改变。3组间的IL-10和SDS两两比较无明显差别,说明在免疫方面,细胞因子IL-10作为免疫功能变化的观测指标,其敏感性不如TGF- β 1;在心理应激方面,PMS患者并不存在明显的抑郁情绪。

从治疗的反应看,经维生素B6、阿普唑仑治疗后PMS患者的CD8⁺CD28⁻T细胞、TGF- β 1及IL-10表达均较治疗前显著回升,说明用维生素B6、阿普唑仑进行治疗均可提高PMS患者CD8⁺CD28⁻T细胞的表达及其TGF- β 1、IL-10的分泌量,且由于CD8⁺CD28⁻T与PMS患者的心理应激状态有关,此项结果更进一步说明心理-免疫因素可能存在的内在联系。治疗后SAS显著下降,说明阿普唑仑及维生素B6均可起到有效的抗焦虑作用,印证了阿普唑仑作为苯二氮卓类药物的抗焦虑特性,并与项春晓等^[15]研究结果相一致。治疗后两组的CD8⁺CD28⁻T细胞、TGF- β 1、IL-10、SAS、SDS差异均无统计学意义($P > 0.05$),说明阿普唑仑及维生素B6在改善CD8⁺CD28⁻T细胞活性及抗焦虑的效价相当,这为临床选择廉价且不受处方管制的维生素B6提供了充分的依据。

相关性分析提示CD8⁺CD28⁻T细胞和TGF- β 1均与SAS呈负相关,进一步说明CD8⁺CD28⁻T细胞和TGF- β 1可能参与PMS患者的免疫机制,提示两者降低可能与焦虑情绪的产生有关。通过本研究发现,CD8⁺CD28⁻T细胞及TGF- β 1降低均可能是PMS的一个重要的免疫学发病机制,维生素B6可有效改善CD8⁺CD28⁻T细胞及TGF- β 1的活性,降低患者的焦虑程度,有望成为治疗PMS的廉价非处方药。

参考文献:

- [1] Ju H, Jones M, Mishra G D. Premenstrual syndrome and dysmenorrhea: Symptom trajectories over 13 years in young adults[J]. *Maturitas*, 2014, 78(2): 99-105.
- [2] 张永爱,安瑞芳,唐争艳,等.不同个性中国女大学生经前期综合征的症状及其应对方式研究[J].*中国实用妇科与产科杂志*, 2013, 29(1): 62-65.
- [3] Delara M, Borzuei H, Montazeri A. Premenstrual disorders: prevalence and associated factors in a sample of Iranian adolescents[J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2013, 15(8): 695-700.
- [4] 安晓好,余跃生,姚瑞,等.医学专科女大学生经前期综合征与C型人格的关系[J].*中国妇幼保健*, 2013, 28(7): 1079-1081.
- [5] 李燕琴,金辉.经前期综合征的治疗[J].*国外医学妇幼保健分册*, 2000(2): 70-75.
- [6] 江英才.经前期综合征[J].*国外医学妇产科学分册*, 1983(4): 197-201.
- [7] 张惠云,乔明琦,窦学俊,等.美国妇产科学会推荐经前期综合征诊断标准在国内多中心人群中的适用性探讨[J].*现代妇产科进展*, 2010(9): 692-694.
- [8] Ko C H, Long C Y, Chen S Y, et al. Depression, irritability, and anxiety in women with premenstrual dysphoric disorder[J]. *Int J Psychiatry Med*, 2013, 46(1): 39-55.
- [9] Chen C, Chen D, Zhang Y, et al. Changes of CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ and CD8⁺CD28⁻ regulatory T cells in non-small cell lung cancer patients undergoing surgery[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 18(2): 255-261.
- [10] 黄伟祥,麦敏.螺内酯治疗经前期综合征的观察性研究[J].*国际妇产科学杂志*, 2011, 38(4): 368-370.
- [11] Eusebio M, Kraszula L, Kupczyk M, et al. Comparison of changes in the percentages of CD8⁺CD28⁻TCRalpha beta⁺ T cell subpopulations in allergic asthma subjects vs controls before and after anti-CD3/anti-CD28/IL-2 stimulation in vitro[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2013, 27(4): 969-979.
- [12] Engela A U, Baan C C, Litjens N H, et al. Mesenchymal stem cells control alloreactive CD8(+) CD28(-) T cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 174(3): 449-458.
- [13] Ceeraz S, Hall C, Choy E H, et al. Defective CD8⁺CD28⁺ regulatory T cell suppressor function in rheumatoid arthritis is restored by tumour necrosis factor inhibitor therapy[J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 174(1): 18-26.
- [14] 黄兴兵,关念红,魏钦令,等.抑郁症和广泛性焦虑症的免疫功能对照研究[J].*中国神经精神疾病杂志*, 2003(2): 91-93.
- [15] 项春晓,许世福,王尚红,等.经前期烦躁不安障碍诊断与治疗[J].*青岛医药卫生*, 2007, 39(6): 415-416.