

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.21.026

免疫性不孕患者全血 Cu、Zn、Se 水平及与炎症因子相关性研究 *

贾秦亮¹ 白重阳² 段美婷¹ 薛 艳¹ 兰良子¹ 谢 云^{1Δ}

(1 西北妇女儿童医院检验科 陕西 西安 710061;

2 中国人民解放军空军军医大学第二附属医院唐都医院检验科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:考察免疫性不孕患者全血微量元素铜(Cu)、锌(Zn)、硒(Se)水平和血清炎症因子白细胞介素(Interleukin, IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子-α(Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α)水平,明确微量元素、炎症因子与免疫性不孕的关系。**方法:**回顾性选择 40 例免疫性不孕患者作为研究组,另以同期 40 名健康者作为对照。对两组全血微量元素 Cu、Zn、Se 进行检测,以酶联免疫法试剂盒检测血清 IL-6、IL-8 以及 TNF-α,并对 Cu、Zn、Se 水平和 IL-6、IL-8、TNF-α 与免疫性不孕的相关性进行分析。**结果:**研究组的全血 Cu 水平显著高于对照组,而 Zn、Se 水平显著低于对照组($P<0.05$),即免疫性不孕患者全血微量元素 Cu、Zn 和 Se 水平异常,其中 Cu 异常增高,而 Zn 和 Se 异常降低;研究组患者的 IL-6、IL-8 和 TNF-α 均显著高于对照组健康女性($P<0.05$),即免疫性不孕患者血清存在炎症因子的异常增高;全血微量元素 Cu、Zn、Se 和血清炎症因子 IL-6、IL-8、TNF-α 均与免疫性不孕密切相关($P<0.05$)。**结论:**免疫性不孕患者全血微量元素 Cu 和 Zn 水平异常,血清炎症因子水平异常,微量元素和炎症因子均与免疫性不孕密切相关。

关键词:免疫性不孕;相关性;微量元素;炎症因子

中图分类号:R711.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)21-4117-04

Study on the Relationship between the Levels of Cu, Zn, Se in Whole Blood of Patients with Immune Infertility and Inflammatory Factors*

JIA Qin-liang¹, BAI Chong-yang², DUAN Mei-ting¹, XUE Yan¹, LAN Liang-zi¹, XIE Yun^{1Δ}

(1 Department of Laboratory Medicine, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710061, China; 2 Department of Laboratory Medicine, Tangdu Hospital, Second Affiliated Hospital of PLA Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: Investigate the levels of trace elements Cu, Zn, Se in whole blood and the levels of inflammatory factors IL-6, IL-8 and TNF-α in serum of patients with immune infertility, inflammatory factors and immune infertility. **Methods:** Forty patients with immune infertility were used as the study group, and 40 healthy persons were used as controls. The trace elements Cu, Zn and Se in whole blood in the two groups were detected by a medical trace element analyzer, and the serum IL-6, IL-8 and TNF-α were detected by the enzyme-linked immunoassay kit, and the Cu, Zn and Se in whole blood level and correlation between IL-6, IL-8, TNF-α and immune infertility were analyzed. **Results:** The whole blood Cu level in the study group was significantly higher than that in the control group, while the whole blood Zn and Se levels were significantly lower than the control group ($P<0.05$), the levels of whole blood trace elements Cu, Zn and Se in patients with immune infertility are abnormal, of which Cu abnormally increases and Zn and Se abnormally decreases. The IL-6, IL-8 and TNF-α in the study group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), there is an abnormal increase in inflammatory factors in serum of patients with immune infertility. The whole blood trace elements Cu, Zn and inflammatory factors IL-6, IL-8, and TNF-α in vaginal secretions are all closely related to immune infertility ($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of whole blood trace elements Cu, Zn and Se in patients with immune infertility are abnormal, and the levels of inflammatory factors in serum are abnormal.

Key words: Immune infertility; Correlation; Trace elements; Inflammatory factors

Chinese Library Classification(CLC): R711.6 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2020)21-4117-04

前言

不孕是妇科的常见疾病之一,免疫性不孕症指的是精子作为一种抗原,当女性生殖道内有炎症、创伤或缺少某种酶时,精子在女方体内引起免疫反应,从而产生精子抗体,使精子在女

性生殖道内被代谢,影响正常的受精过程,进而导致不孕^[1-3]。近年来的不孕症中,免疫性不孕占 20%~40%。其主要因素有女性的同种免疫和男子的自身免疫,生殖系统中的自身抗原在不同性别均可激发免疫应答,从而导致自身免疫性不孕症,而且精子还有同种抗原性,能导致女方同种抗精子免疫性不孕^[4]。

* 基金项目:陕西省自然科学基金研究计划项目(2016JQ8058)

作者简介:贾秦亮(1982-),女,本科,主管检验师,研究方向:生化或微量元素,电话:13384935660, E-mail: jiaqinliang123456@163.com

Δ 通讯作者:谢云(1984-),男,博士,主管技师,研究方向:主要从事微生物与感染研究,电话:13759990742, E-mail: xieyunhero@sina.com

(收稿日期:2020-05-05 接受日期:2020-05-28)

近年来,空气、食物、水以及土壤等环境的污染,导致微量元素在机体内的异常分布,也使造成免疫性不孕的病因之一,应受到重视^[5,6]。人体内的必需元素参与多种生化代谢,对机体的生理功能有直接影响。根据其在人体内含量的不同,又可分为宏量元素和微量元素^[7,8]。微量元素指的是在机体的含量小于人体质量 0.01%,但具有生物功能的元素,其总和占人体质量的 0.05%左右^[9-11]。研究表明,微量元素能参与人体内激素及维生素合成,对内分泌腺功能、激素的生物学等均有影响,对生殖功能有重要的作用^[11-14]。而人体必需微量元素的异常增高或降低均会引起内分泌系统结构和功能的紊乱^[15,16]。因此本研究对免疫性不孕患者全血微量元素铜(Cu)、锌(Zn)、硒(Se)水平和血清炎症因子 IL-6、IL-8、TNF- α 进行检测,并对微量元素、炎症因子与免疫性不孕的关系进行研究,具体如下。

1 研究对象

1.1 基本信息

回顾性选择 40 例自 2017 年 3 月至 2020 年 2 月就诊于西北妇女儿童医院和唐都医院的免疫性不孕患者作为研究组,另以同期 40 名健康者作为对照。对照组中,年龄 23~37 岁,平均年龄为(30.1 $\pm$ 3.9)岁,均为已婚已育女性。研究组为免疫不孕患者,年龄 22~36 岁,平均年龄为(29.8 $\pm$ 3.6)岁,病程小于 4 年者有 31 例,大于 4 年者有 9 例,其中原发性不孕患者 11 例,继发性不孕患者 29 例。两组女性年龄经分析无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

根据《妇产科学》^[17]制定本研究诊断标准,如下:①性生活正常,未采取任何避孕措施而一年未妊娠者,或曾经妊娠过,而后一年内未采取避孕措施,未怀孕者;②排除无排卵、输卵管炎以及黄体功能全等因素所致的不孕;③血清检测明确显示抗精子抗体、抗卵巢抗体、抗子宫内膜抗体以及抗心磷脂抗体中任

何一项为阳性者。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准:①符合诊断标准;②年龄为 22~45 岁的已婚女性;③配偶生殖功能正常;④知情同意且自愿参加。

排除标准:①先天性生理缺陷等遗传因素所致不孕;②有子宫内膜异位症、子宫发育不良、宫肌腺症、子宫肌瘤等疾病患者;③其配偶生殖功能异常者;④合并心脑血管等系统严重疾病者。

1.4 检测与观察指标

1.4.1 全血 Cu、Zn 和 Se 的检测 所有研究对象于清晨空腹状态下采集 4.0 mL 静脉血并送检,均分为 2 部分,一部分以专用稀释液稀释后采用北京博晖 BH5100S 型原子吸收光谱仪测量微量元素 Cu 和 Zn 的水平,每个元素检测三次,取其平均值。

1.4.2 IL-6、IL-8 和 TNF- α 的检测 另一部分用 3000 r/min 离心 5 min 后,取上层血清,采用酶联免疫法试剂盒检测白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α),对比微量元素与炎症因子与免疫不孕的相关性。

分析两组全血 Cu、Zn 水平和 IL-6、IL-8、TNF- α 水平与免疫性不孕的相关性。

1.5 数据处理

以 SPSS 19.0 对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,使用 t 检验,采用 Logistic 分析相关性, $P<0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 全血 Cu、Zn 和 Se 比较

对两组研究对象的全血 Cu、Zn 和 Se 水平进行测定比较,结果见表 1。显示研究组的全血 Cu 水平显著高于对照组,而全血 Zn 和 Se 水平显著低于对照组($P<0.05$),即免疫性不孕患者全血微量元素 Cu、Zn 和 Se 水平异常,其中 Cu 异常增高,而 Zn 和 Se 异常降低。

表 1 全血 Cu、Zn 和 Se 比较

Table 1 Comparison of whole blood Cu, Zn and Se

Groups	Cu(μ g/mL)	Zn(μ g/mL)	Se(mmol/L)
Control group (n=40)	1.23 $\pm$ 0.04	4.61 $\pm$ 0.15	12.45 $\pm$ 1.47
Study Group (n=40)	1.61 $\pm$ 3.18*	3.37 $\pm$ 0.11*	10.32 $\pm$ 1.03*

Note: * $P<0.05$ compared with the control group.

2.2 血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 比较

对两组血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 进行检测并比较,结果见表 2 所示,显示研究组患者的血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 均显著高于对照组健康女性($P<0.05$),即免疫性不孕患者血清炎症因子的异常增高。

2.3 全血 Cu、Zn、Se 和 IL-6、IL-8、TNF- α 与免疫性不孕相关性

分析两组全血 Cu、Zn、Se 和血清 IL-6、IL-8、TNF- α 与免疫性不孕的相关性,结果见表 3 所示,表明全血微量元素 Cu、Zn、Se 和血清炎症因子 IL-6、IL-8、TNF- α 均与免疫性不孕密切相关($P<0.05$)。

表 2 血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 比较

Table 2 Comparison of serum IL-6, IL-8 and TNF- α

Groups	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	TNF- α (μ g/L)
Control group (n=40)	98.76 $\pm$ 14.38	108.87 $\pm$ 16.36	1.78 $\pm$ 0.35
Study Group (n=40)	165.21 $\pm$ 20.45*	185.34 $\pm$ 14.63*	3.57 $\pm$ 0.46*

Note: * $P<0.05$, compared with the control group.

表 3 全血 Cu、Zn、Se 和 IL-6、IL-8、TNF- α 与免疫性不孕的相关性。Table 3 Correlation of whole blood Cu, Zn, Se and IL-6, IL-8, TNF- α with immune infertility

Index	Wald	P	OR	95%CI
Cu	6.711	<0.05	2.475	1.124~9.376
Zn	6.472	<0.05	2.335	1.105~8.739
Se	9.519	<0.05	3.728	1.437~12.578
IL-6	7.574	<0.05	3.012	1.197~9.453
IL-8	8.027	<0.05	3.245	1.325~10.463
TNF- α	8.473	<0.05	3.548	1.384~11.539

3 讨论

在女性不孕患者中,免疫性不孕占比较高,约为 10%~30%左右^[18],其中主要以抗精子抗体所致不孕为主,机体对精子抗原的免疫反应,使患者阴道与血液中的抗精子抗体的表达量明显的增多,进而导致不孕。机体微量元素的过量或不足都会对生理功能造成一定的影响,微量元素是机体内多种酶、激素以及维生素的活性因子及重要组成成分^[19-21]。研究表明,女性体内 Zn、Cu、Se 等微量元素水平与生殖功能有紧密的关系,微量元素的异常水平会引起不孕症^[22-26]。但目前对其与免疫性不孕的关系研究较少。本研究对免疫性不孕患者和育龄期健康女性全血微量元素 Zn、Cu、Se 进行测定和比较,显示研究组的全血 Cu 水平显著高于对照组,而全血 Zn 和 Se 水平显著低于对照组,即免疫性不孕患者全血微量元素 Cu、Zn 和 Se 水平异常,其中 Cu 异常增高,而 Zn 和 Se 异常降低,与鲍金龙^[27]的研究类似,该学者研究女性免疫性不孕与慢性生殖道炎症及微量元素的关系研究,发现察组的阴道分泌物炎症因子(IL-6、IL-8 及 TNF- α)及血清 Cu 均高于对照组,血清 Zn 和 Se 均低于对照组,但与本研究不同的是各指标的检测方法不同,该学者是采用阴道分泌物检测炎症因子,虽然结果一致,但是对于之间的差异目前还不清楚,后续需要联合其他医院进行对比研究。分析其原以为全血 Cu 的升高可使肝脏对铜蓝蛋白的合成和释放增加,增强抵抗微生物侵袭作用。微量元素 Cu 也具有抗生育作用,Cu 的增加会抑制细胞线粒体的合成,进而延缓子宫内膜细胞增殖周期,并抑制分泌期的分泌功能。全血 Cu 过多还会降低子宫粘液的粘附性,影响胚泡周围粘多糖而使着床困难,并降低宫颈粘液中的淀粉酶和碱性磷酸酶的活性,进而影响组织中精子获能以及精子代谢过程中的能量供给,对精子的移动和合子着床有干扰作用,而且 Cu²⁺对精子还具有一定的相对毒性。此外,微量元素 Cu 的异常增高还可刺激输卵管平滑肌收缩过程,进而干扰排卵^[28]。

Zn 是体内多种酶的激活因子或重要组成成分,能直接参与体内细胞免疫和体液免疫、氧化还原过程、能量代谢、核酸以及蛋白质的合成等。Zn 可促进多种免疫细胞对抗细胞凋落,微量元素 Zn 的缺乏会降低粒细胞杀菌作用,降低淋巴细胞增殖反应,对人体生殖不利,会直接影响卵子的质量,Zn 水平的降低会使卵泡刺激素和黄体生成素的合成及分泌降低,也会降低促性腺激素的合成释放,引起性腺的发育不良。同时,Zn 也是维生素还原酶的组成成分,Zn 的缺乏会引起维生素的缺乏,进

而使生殖系统上皮细胞损伤病变,引起阴道、卵巢功能的异常,影响受孕^[29]。Se 在机体各种免疫功能中均发挥非常重要的作用,适量的补充 Se 元素能显著的增强人和动物细胞图谱的细胞活性,Se 可增强巨噬细胞激活因子的活性,并增加巨噬细胞的反应力,Se 也是人类胚胎生长发育过程中所必需的,参与多种重要酶和蛋白质的合成。Se 的缺乏会引起机体免疫功能的减弱,抑制免疫球蛋白和抗体的产生,可导致细胞结构和功能的缺失及异常,影响卵子的生成及成熟过程。Se 与男性的生殖功能密切相关,对睾丸和精子均有一定的影响,同时也对女性生殖功能有一定的影响。有研究发现不明原因流产患者其血清 Se 的水平普遍较健康人的低。Se 水平较低,促黄体生成素和卵泡刺激素也会呈现低水平,且 Se 元素缺乏患者体内的 DNA 断裂现象高于正常或过量水平患者。Cu 元素的升高、Zn 和 Se 元素的缺乏会影响机体的免疫和生殖功能,与本研究结果“免疫性不孕患者全血微量元素 Cu、Zn 和 Se 水平异常,其中 Cu 异常增高,而 Zn 和 Se 异常降低”一致^[30]。

女性生殖道的炎性是产生抗体的重要因素,因此本研究也对两组研究对象的血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 进行检测并比较,显示研究组患者的 IL-6、IL-8 和 TNF- α 均显著高于对照组健康女性,即免疫性不孕患者血清存在炎症因子的异常增高,与鲍金龙^[27]的研究类似,同时秦庆双^[31]也发现子宫内膜异位症合并不孕症患者的 IL-6、IL-8、TNF- α 等细胞因子均显著高于健康对照组。分析其原因为 IL-6 是机体一种重要的细胞因子,可以作用于多种细胞,从而影响机体的免疫调节功能和炎症反应等。女性生殖激素的分泌、妊娠的建立发展等都与 IL-6 密切相关,免疫性不孕患者血清中的 IL-6 水平高于正常人及非免疫性不孕患者,说明 IL-6 与不孕的发生发展有关^[32],这与本研究结果类似。IL-8 为一种由单核-巨噬细胞分泌的细胞因子,与微血管内皮细胞上的 IL-8 受体 CXCR1 和 CXCR2 结合后,可发挥促血管内皮细胞作用,并增加基质金属蛋白酶(MMP-2, MMP-9)的表达,同时提升内皮细胞 BCL-x1:BCL-xs 和 BCL-2:Bax 比率,促进凋亡抑制基因的表达,进而抑制内皮细胞的凋亡,IL-8 能够促进炎症的产生,为炎症介质上调因子,从而引起免疫性不孕的发生^[33]。TNF- α 是一种与炎症发生、胚胎发育以及成熟有密切关系的细胞因子,为活化巨噬细胞的分泌产物,可杀伤肿瘤细胞、调节机体代谢功能以及改变内皮细胞特性,也对女性的月经和排卵有调节作用。同时 TNF- α 有明显的胚胎毒性,水平较高的情况下,会影响精子活性。另外,TNF- α 也可下调芳香化酶的活性,从而抑制雌二醇及酮的生成,最终影

响卵泡发育^[34]。

微量元素和炎症因子均与免疫及生殖功能有关,本研究分析了全血 Cu、Zn、Se 和血清 IL-6、IL-8、TNF- α 与免疫性不孕的相关性,表明全血微量元素 Cu、Zn、Se 和血清炎症因子 IL-6、IL-8、TNF- α 均与免疫性不孕密切相关。本研究也存在一定的不足,样本量少,结果可能存在一定的偏倚,同时没有采取阴道分泌物检测炎症因子,后续的研究需要联合其他医院进行检测方法的改进,以选择更加准确的检测指标,为免疫性不孕患者的检测提供准确的检测指标。

综上所述,免疫性不孕患者全血微量元素 Cu、Zn、Se 水平异常,血清炎症因子水平异常,微量元素和炎症因子均与免疫性不孕密切相关。

参考文献(References)

- [1] Akshay S, Daniel C, Firas A, et al. Endocrine, Sexual Function, and Infertility Side Effects of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Genitourinary Cancers[J]. *Curr Urol Rep*, 2018, 19(9): 68-72
- [2] Miller JE, Ahn SH, Monsanto SP, et al. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4): 7138-7147
- [3] Lin J, Wang Y, Li J, et al. Pleurotus ferulae polysaccharide adjuvant enhances the immune infertility of CZP3DNA vaccine [J]. *Xi bao yu fen zi mian yi xue za zhi*, 2017, 33(8): 1009-1013
- [4] Aurora VDL, Marlou M, Marith VSL, et al. Susceptibility to Alcohol Hangovers: The Association with Self-Reported Immune Status[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(6): 1286-1294
- [5] Hussien KA, Al-Salih RMH, Ali SA. Oxidative stress and some related trace elements in women with unexplained infertility [J]. *J Glob Phar Technol*, 2017, 9(12): 362-371
- [6] Hashemi MM, Behnampour N, Nejabat M, et al. Impact of Seminal Plasma Trace Elements on Human Sperm Motility Parameters [J]. *Nephron Clin Pract*, 2018, 56(1): 15-20
- [7] Chong G, Tianyi D, Weilong J, et al. MicroRNA-98 regulates hepatic cholesterol metabolism via targeting sterol regulatory element-binding protein 2 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(2): 422-426
- [8] Borowiak K, Budka A, A. Han, et al. Relations between photosynthetic pigments, macro-element contents and selected trace elements accumulated in *Iolium multiflorum* L. Exposed to ambient air conditions[J]. *Acta bio Cracov*, 2018, 60(1): 17-26
- [9] Alghobashy AA, Alkholy UM, Mohamed T, et al. Trace elements and oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus [J]. *Diabet Met Syndro Obes Target Ther*, 2018, 11(5): 85-92
- [10] Qin S, Lu Q, Li Y, et al. Relationships between trace elements and organic matter in coals[J]. *J Geochem Explor*, 2018, 188: 101-110
- [11] 魏淑丽,姚跃英,黄雪玲. 微量元素在低出生体质量儿生长发育过程中的状况研究[J]. *川北医学院学报*, 2019, 34(5): 589-592
- [12] Krieg EF. The relationships between blood lead levels and serum thyroid stimulating hormone and total thyroxine in the third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2019, 51: 130-137
- [13] Chang WH, Lee CC, Yen YH, et al. Oxidative damage in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer co-exposed to phthalates and to trace elements [J]. *Environ Int*, 2018, 121 (PT.2): 1179-1184
- [14] Miramniha M, Faroughi F, Tahmasbpour E, et al. An overview on role of some trace elements in human reproductive health, sperm function and fertilization process[J]. *Rev Environ Health*, 2019, 34(4): 382-391
- [15] Bussan DD, Ochs CA, Jackson CR, et al. Concentrations of select dissolved trace elements and anthropogenic organic compounds in the Mississippi River and major tributaries during the summer of 2012 and 2013[J]. *Environ Monit Assess*, 2017, 189(2): 73.1-73.18
- [16] Neslund-Dudas CM, McBride RB, Kandedgedara A, et al. Association between cadmium and androgen receptor protein expression differs in prostate tumors of African American and European American men[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2018, 48: 5673-5683
- [17] 沈铿, 马丁. 妇产科学. 第 3 版[M]. 人民卫生出版社, 2015
- [18] 李映明, 周从容, 刘杨春. 丹芷汤在女性免疫性不孕中的临床应用 [J]. *成都医学院学报*, 2019, 14(1): 107-109
- [19] Shaikh F, Shah T, Ansari S, et al. To determine the role of Co-Enzyme Q10 and trace elements in patient with pre-eclampsia - a cross sectional study in Hyderabad [J]. *J Liaqua Univers Med Health*, 2017, 16(2): 86-92
- [20] Yixin Z, Cong D, Wei W, et al. Effect of maternal and neonatal factors on neonatal thyroid stimulating hormone: Results from a population-based prospective cohort study in China [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2018, 49: 151-156
- [21] Sumczynski D, Koubova E, Senkarova L, et al. Rice flakes produced from commercial wild rice: Chemical compositions, vitamin B compounds, mineral and trace element contents and their dietary intake evaluation[J]. *Food Chem*, 2018, 264(30): 386-392
- [22] Hussien KA, Al-Salih RMH, Ali SA. Oxidative stress and some related trace elements in women with unexplained infertility [J]. *J Glob Pharm Tech*, 2017, 9(12): 362-371
- [23] Carrascosa JP, Cotán, David, Jurado I, et al. The Effect of Copper on Endometrial Receptivity and Induction of Apoptosis on Decidualized Human Endometrial Stromal Cells[J]. *Reprod Sci*, 2017, 25(7): 985-999
- [24] Mao X, Zhang J, Chen Q, et al. Short-term copper intrauterine device placement improves the implantation and pregnancy rates in women with repeated implantation failure[J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(1): 55-61. e1
- [25] Fallah A, Mohammad-Hasani A, Colagar AH. Zinc is an Essential Element for Male Fertility: A Review of Zn Roles in Men's Health, Germination, Sperm Quality, and Fertilization [J]. *J Reprod Infertil*, 2018, 19(2): 69-81
- [26] Maeda E, Murata K, Kumazawa Y, et al. Associations of environmental exposures to methylmercury and selenium with female infertility: A case-control study [J]. *Environ Res*, 2019, 168 (JAN.): 357-363
- [27] 鲍金龙. 女性免疫性不孕与慢性生殖道炎症及微量元素的关系研究[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(23): 5539-5541
- [28] Abdinasab M, Firouzabadi RD, Farajkhoda T, et al. Lack of Association between Cu T-380A Intrauterine Device and Secondary Infertility in Iran[J]. *Int J Fertil Steril*, 2017, 10(4): 343-349

- 呼吸窘迫综合征的关系研究[J]. 重庆医学, 2020, 49(10): 1635-1638
- [10] 古裕鸟, 霍开明, 庄秀娟, 等. 血清 miR-200c-3p 表达水平对判断新生儿呼吸窘迫综合征严重程度和预后的价值 [J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(4): 250-254
- [11] 张晓荣, 马永亮. 新生儿呼吸窘迫综合征 X 线和 CT 诊断 59 例分析[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2018, 5(33): 192-193
- [12] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿科学[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 393-395
- [13] 杨松媚, 易金远, 冯燕妮, 等. CPAP 联合肺表面活性物治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效及对患者血气指标的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(9): 1761-1764, 1800
- [14] 朱凌波, 王晓倩, 周绍斌, 等. 双肺 12 区超声评分法对新生儿呼吸窘迫综合征诊断及病情评估的价值 [J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(4): 436-440
- [15] 邱如新, 刘敬. 新生儿呼吸窘迫综合征的超声诊断及其与湿肺的鉴别[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(8): 579-582
- [16] 罗海标. 高流量鼻导管湿化氧疗在新生儿肺炎并呼吸衰竭中的应用[J]. 中国医药科学, 2019, 9(22): 106-108, 132
- [17] 张琪, 孙强, 山峰. 床旁超声在指导急性呼吸窘迫综合征病人肺复张中的应用[J]. 青岛大学医学院学报, 2017, 8(1): 117-120
- [18] 孙莉霄, 李延仲. 床旁实时超声在急性呼吸窘迫综合征患者液体管理中的应用价值[J]. 中国数字医学, 2017, 12(6): 62-64
- [19] 邱如新, 刘敬. 新生儿呼吸窘迫综合征的超声诊断及其与湿肺的鉴别[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(8): 579-582
- [20] 安晓玲, 郝荣, 苏海砾. 超声在新生儿呼吸窘迫综合征及新生儿湿肺诊断中的价值[J]. 中国超声医学杂志, 2017, 33(3): 217-220
- [21] 于红奎, 夏培, 黄惠君, 等. 肺超声评分评估新生儿呼吸窘迫综合征肺病变及预后的可行性及临床意义 [J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(8): 1216-1220
- [22] 袁荆, 吴敬医, 于涛, 等. 超声检查在急性呼吸窘迫综合征诊疗中的应用进展[J]. 中国全科医学, 2015, 18(21): 2599-2603
- [23] Moresco L, Romantsik O, Calevo MG, et al. Non-invasive respiratory support for the management of transient tachypnea of the newborn[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 4(4): CD013231
- [24] 梁惠颖, 陈智毅, 廖剑艺, 等. 超声与 X 线胸片对新生儿暂时性呼吸增快症和呼吸窘迫综合征的诊断效能 [J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(5): 683-687
- [25] 宋文奇, 王娜. 加温湿化高流量鼻导管通气经鼻持续气道正压通气治疗新生儿重症肺炎的疗效和安全性 [J]. 山西医药杂志, 2020, 49(5): 575-578
- [26] Copetti R, Cattarossi L, Macagno F, et al. Lung ultrasound in respiratory distress syndrome: a useful tool for early diagnosis [J]. Neonatology, 2008, 94(1): 52-59
- [27] 刘敬. 新生儿监护病房内开展肺脏超声的可行性与必要性 [J]. 中华围产医学杂志, 2013, 16(10): 582-584
- [28] 王华, 许志有, 林鲁飞, 等. 加热、湿化经鼻高流量氧疗联合肺表面活性物质对新生儿呼吸窘迫综合征的疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(5): 815-818
- [29] 史丽霞. 高流量鼻导管湿化氧疗在新生儿肺炎并呼吸衰竭中的应用[J]. 医药论坛杂志, 2019, 40(5): 75-77
- [30] 尹旭, 王倩. 肺部超声与 X 线在新生儿呼吸窘迫综合征中的诊断价值对比研究[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(8): 1077-1079
- [31] Vergine M, Copetti R, Brusa G, et al. Lung ultrasound accuracy in respiratory distress syndrome and transient tachypnea of the newborn [J]. Neonatology, 2014, 106(2): 87-93

(上接第 4120 页)

- [29] Hu X, Shen B, Liao S, et al. Gene knockout of Zmym3 in mice arrests spermatogenesis at meiotic metaphase with defects in spindle assembly checkpoint[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(6): e2910
- [30] Taghizadeh L, Eidi A, Mortazavi P, et al. Effect of selenium on testicular damage induced by varicocele in adult male Wistar rats[J]. J Trace Elem Med Biol, 2017, 44: 177-185
- [31] 秦庆双. 子宫内膜异位症与免疫不孕的相关性研究[D]. 青岛大学, 2016
- [32] Wang XM, Ma ZY, Song N. Inflammatory cytokines IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α and peritoneal fluid flora were associated with infertility in patients with endometriosis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(9): 2513-2518
- [33] Chu-Chun H, Chia-Hung C, Shee-Uan C, et al. Increased platelet factor 4 and aberrant permeability of follicular fluid in PCOS [J]. J Formos Med Assoc, 2018, 118(1 Pt 2): 249-259
- [34] Lei T, Moos S, Klug J, et al. Galectin-1 enhances TNF α -induced inflammatory responses in Sertoli cells through activation of MAPK signalling[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 3741-3749