

盐酸米那普仑片联合疏肝解郁胶囊治疗宫颈癌化疗后焦虑抑郁的效果及对淋巴细胞亚群、睡眠和生活质量的影响[△]

热娜古丽·艾买江^{1*}, 阿地拉·阿吉¹, 宋书义², 邹韶红^{1#}, 木尼热·胡赛音¹(1. 新疆维吾尔自治区人民医院临床心理科, 新疆 乌鲁木齐 830001; 2. 巴音郭楞蒙古自治州人民医院临床心理科, 新疆 巴音郭楞 841000)

中图分类号 R932;R971 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)12-1449-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.12.007

摘要 目的:探讨盐酸米那普仑片联合疏肝解郁胶囊治疗宫颈癌化疗后焦虑抑郁的效果及对淋巴细胞亚群、睡眠和生活质量的影响。方法:收集2019年1月至2020年10月新疆维吾尔自治区人民医院收治的宫颈癌化疗后焦虑抑郁患者80例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组40例。在常规心理干预措施基础上,对照组患者采用疏肝解郁胶囊治疗,观察组患者采用盐酸米那普仑片联合疏肝解郁胶囊治疗。采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)、匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)和生活质量(quality of life, QOL)评分评价两组患者的焦虑、抑郁状况、睡眠质量及生活质量,观察两组患者血清5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、T淋巴细胞亚群水平和不良反应发生情况。结果:治疗后,观察组患者的SAS评分、SDS评分明显低于对照组,血清5-HT、NE水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。T淋巴细胞亚群水平检测结果显示,观察组患者治疗后的CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平明显高于对照组,CD8⁺水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者治疗后的PSQI评分明显低于对照组,QOL评分明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组、对照组患者的不良反应发生率分别为30.0%(12/40)、20.0%(8/40),两组的差异无统计学意义($\chi^2=1.07, P=0.30$)。结论:盐酸米那普仑片联合疏肝解郁胶囊治疗宫颈癌化疗后焦虑抑郁具有较好的有效性和安全性,能够缓解患者焦虑抑郁情绪,改善机体细胞免疫功能,并提高患者睡眠质量和生活质量。

关键词 盐酸米那普仑片;疏肝解郁胶囊;宫颈癌;焦虑;抑郁;细胞免疫功能;睡眠质量;生活质量

Efficacy of Milnacipran Hydrochloride Tablets Combined with Shugan Jieyu Capsules in the Treatment of Anxiety and Depression After Cervical Cancer Chemotherapy and Its Effects on Lymphocyte Subsets, Sleep and Quality of Life[△]

Renaguli·AIMAIJIANG¹, Adila·AJI¹, SONG Shuyi², ZOU Shaohong¹, Munire·HUSAIYIN¹(1. Dept. of Clinical Psychology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, XinJiang Urumqi 830001, China; 2. Dept. of Clinical Psychology, People's Hospital of Bayingolin Mongolian Autonomous Prefecture, XinJiang Bayingolin 841000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy of Milnacipran hydrochloride tablets combined with Shugan Jieyu capsules in the treatment of anxiety and depression after cervical cancer chemotherapy and its effects on lymphocyte subsets, sleep and quality of life. **METHODS:** Totally 80 patients with anxiety and depression after cervical cancer chemotherapy admitted into People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from Jan. 2019 to Oct. 2020 were extracted to be divided into the control group and the observation group via the random number table, with 40 cases in each group. On the basis of the conventional psychological interventions, the control group was treated with Shugan Jieyu capsules, while the observation group received Milnacipran hydrochloride tablets combined with Shugan Jieyu capsules. Self-rating anxiety scale (SAS), self-rating depression scale (SDS), Pittsburgh sleep quality index (PSQI) and quality of life (QOL) were used to evaluate the anxiety, depression, sleep and life quality in two groups. The serum levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT) and norepinephrine (NE), T lymphocyte subsets and the incidence of adverse drug reactions were observed in both groups. **RESULTS:** After treatment, the SAS score and SDS

△ 基金项目:新疆维吾尔自治区少数民族科技人才特殊培养计划项目(No. 201423126)

* 主治医师。研究方向:临床心理学。E-mail:shabiya126@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:临床心理学。E-mail:zoushaohong@126.com

score of the observation group were significantly lower than those of the control group, and the serum levels of 5-HT and NE were significantly higher than those of the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The detection results of T lymphocyte subsets showed that the levels of $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the observation group were significantly higher than those in the control group after treatment, and the levels of $CD8^+$ were significantly lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The PSQI score of the observation group after treatment was significantly lower than that of the control group, and the QOL score was significantly higher than that of the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The incidences of adverse drug reactions in the observation group and control group were respectively 30.0% (12/40) and 20.0% (8/40), and the difference was not statistically significant ($\chi^2 = 1.07$, $P = 0.30$). CONCLUSIONS: Milnacipran hydrochloride tablets combined with Shugan Jieyu capsules in the treatment of anxiety and depression after cervical cancer chemotherapy is significant with higher safety, which can relieve the anxiety and depression in patients, improve the cellular immune function, and promote the quality of sleep and life.

KEYWORDS Milnacipran hydrochloride tablets; Shugan Jieyu capsules; Cervical cancer; Anxiety; Depression; Cellular immune function; Quality of sleep; Quality of life

宫颈癌是严重的子宫颈恶性病变,其发生率居女性恶性肿瘤的第2位^[1]。在疾病本身症状困扰、化疗导致不良反应等多方面因素影响下,宫颈癌化疗后患者面对多重身心应激,容易诱发焦虑抑郁等负性心理问题,导致其睡眠质量和生活质量降低^[2]。而且,负性心理的存在会导致肿瘤患者细胞免疫功能进一步降低,形成恶性循环,不利于疾病预后^[3]。疏肝解郁胶囊是由贯叶金丝桃和刺五加组成的复方中药制剂,具有调节情志的功能,其抗抑郁效果与传统一线抗抑郁西药相当,并且不良反应较少,临床应用广泛^[4]。越来越多的研究结果证实,联合用药方案的抗抑郁效果优于单药^[5]。米那普仑是一种新型抗抑郁药,通过抑制 5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)重吸收达到改善焦虑抑郁的目的^[6]。然而,关于米那普仑联合疏肝解郁胶囊治疗宫颈癌患者化疗后焦虑抑郁的研究尚未见报道。本研究应用米那普仑联合疏肝解郁胶囊治疗宫颈癌患者化疗后焦虑抑郁,发现该联合方案不但更有效地缓解了患者焦虑、抑郁情绪,还改善了患者细胞免疫功能、睡眠质量和生活质量,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

于2019年1月至2020年10月,参照相关纳入标准,选取于新疆维吾尔自治区人民医院接受治疗的80例符合标准的宫颈癌化疗后焦虑抑郁患者80例作为研究对象。纳入标准:(1)采集的病变标本经病理学检查确诊为宫颈癌;(2)年龄18~60岁;(3)接受至少1个疗程的化疗;(4)入组前采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评价,患者存在焦虑、抑郁情绪,即SAS评分>50分且SDS评分>53分。排除标准:合并其他精神疾病、自身免疫系统疾病、重要脏器功能障碍、无法正常沟通交流、对应用药物过敏或存在其他禁忌证、近4周内应用过其他影响心境的药物和不能坚持配合治疗等患者。

采用随机数字表法将患者均分为对照组和观察组,每组40例。对照组患者年龄26~55岁,平均(45.7±9.5)岁;文化程度:高中以下文化程度者9例,高中及以上文化程度者31例。观察组患者年龄28~56岁,平均(46.3±9.8)岁;文化程度:高中以下文化程度者7例,高中及以上文化程度者

33例。两组患者的平均年龄和文化程度等一般资料具有可比性。所有患者及家属对本研究知情同意,并签订知情同意书。本研究经医院伦理委员会批准实施。

1.2 方法

所有患者均给予常规心理干预。在此基础上,对照组患者给予疏肝解郁胶囊1次0.72g,口服,1日2次。观察组患者给予米那普仑联合疏肝解郁胶囊治疗,盐酸米那普仑片(规格:25mg)初始剂量为1次50mg,口服,1日1次,2周后逐渐增加剂量至100mg/d,分2~3次服用;疏肝解郁胶囊给药方案同对照组。两组患者均连续服用8周。

1.3 观察指标

(1)SAS评分、SDS评分:分别于治疗前和治疗后8周,应用SAS评分和SDS评分评价两组患者的焦虑、抑郁状况,评分范围为0~100分,分值与患者焦虑、抑郁严重程度呈正相关,分值越高,焦虑、抑郁状况越严重。(2)血清5-HT、NE水平:分别于治疗前和治疗后8周,采用酶联免疫吸附试验检测两组患者血清5-HT、NE水平。(3)T淋巴细胞亚群水平:分别于治疗前和治疗后8周,采用流式细胞仪检测两组患者T淋巴细胞亚群水平,包括 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 。(4)匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分、生活质量(quality of life, QOL)评分:分别于治疗前和治疗后8周,采用PSQI评分和QOL评分评价患者的睡眠质量和生活质量。其中PSQI总分范围为0~21分,分值与睡眠质量呈负相关,分值越高,睡眠质量越差。QOL评分总分范围为5~60分,分值与生活质量呈正相关,分值越高,患者生活质量越高。(5)不良反应:在药物治疗期间,观察两组患者不良反应发生情况,计算并比较不良反应发生率。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计学软件分析相关数据,计量资料和计数资料分别以($\bar{x} \pm s$)和率(%)的形式表达,分别采用 t 检验和 χ^2 检验进行差异性分析;取双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后SAS评分、SDS评分比较

治疗前,两组患者SAS评分、SDS评分的基线水平比较,

差异无统计学意义($P>0.05$)。经过 8 周的治疗,两组患者上述评分均较治疗前明显降低,且观察组患者明显低于对照组,上述差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 SAS 评分、SDS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)
Tab 1 Comparison of SAS score and SDS score between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, scores)

组别	SAS 评分		SDS 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=40$)	64.36±9.14	40.83±4.95 *	64.17±8.52	40.34±4.11 *
对照组($n=40$)	63.98±8.92	45.29±5.21 *	62.83±7.15	44.70±5.03 *
t	0.19	3.93	0.76	4.24
P	0.85	<0.01	0.45	<0.01

注:与本组治疗前比较, * $P<0.05$
Note: vs. the same group before treatment, * $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后血清 5-HT、NE 水平比较

治疗前,两组患者血清 5-HT、NE 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。经过 8 周的治疗,两组患者上述血清指标水平均较治疗前明显升高,且观察组患者明显高于对照组,上述差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 3 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x}\pm s$)
Tab 3 Comparison of T lymphocyte subsets between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=40$)	28.93±5.32	36.40±6.83 *	26.03±4.14	20.05±3.18 *	1.17±0.32	1.79±0.50 *
对照组($n=40$)	28.54±5.56	32.78±6.20 *	26.51±4.25	23.29±3.57 *	1.10±0.28	1.41±0.46 *
t	0.32	2.48	0.51	4.29	1.04	3.54
P	0.75	0.02	0.61	<0.01	0.30	<0.01

注:与本组治疗前比较, * $P<0.05$
Note: vs. the same group before treatment, * $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后 PSQI 评分、QOL 评分比较

治疗前,两组患者的 PSQI 评分、QOL 评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。经过 8 周的治疗,两组患者上述评分均较治疗前明显改善,且观察组患者治疗后的 PSQI 评分明显低于对照组,QOL 评分明显高于对照组,上述差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患治疗前后 PSQI 评分和 QOL 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)
Tab 4 Comparison of PSQI score and QOLscore between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, scores)

组别	PSQI 评分		QOL 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=40$)	15.17±3.46	9.24±2.01 *	37.23±4.54	48.47±5.80 *
对照组($n=40$)	14.28±3.03	11.20±2.15 *	36.59±4.8	41.62±5.21 *
t	1.22	4.21	0.61	5.56
P	0.22	<0.01	0.54	<0.01

注:与本组治疗前比较, * $P<0.05$
Note: vs. the same group before treatment, * $P<0.05$

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

治疗过程中,患者均无严重不良反应发生。对照组患者出现胃肠道反应 3 例,头晕 2 例,一过性肝功能异常 2 例,排尿困难 1 例,不良反应发生率为 20.0%(8/40)。观察组患者出现胃肠道反应 4 例,头晕 2 例,一过性肝功能异常 4 例,排尿困难 2 例,不良反应发生率为 30.0%(12/40)。患者的不良反应症状均较轻微,或经对症处理后缓解,或自行缓解。进一步的统计分析结果显示,对照组与观察组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.07,P=0.30$)。

表 2 两组患者治疗前后血清 5-HT、NE 水平比较($\bar{x}\pm s$)
Tab 2 Comparison of serum levels of 5-HT, NE between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	5-HT/(ng/ml)		NE/(pg/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=40$)	40.26±6.83	110.62±10.34 *	92.35±10.87	128.54±13.06 *
对照组($n=40$)	39.41±6.27	89.75±8.01 *	91.58±10.22	115.20±12.93 *
t	0.58	10.09	0.33	4.59
P	0.56	<0.01	0.74	<0.01

注:与本组治疗前比较, * $P<0.05$
Note: vs. the same group before treatment, * $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平比较

治疗前,两组患者 CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 等 T 淋巴细胞亚群基线水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。经过 8 周的治疗,两组患者上述指标水平均较治疗前明显改善,且观察组患者治疗后的 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平明显高于对照组,CD8⁺ 水平明显低于对照组,上述差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

3 讨论

化疗是宫颈癌患者的重要治疗手段,焦虑抑郁情绪是宫颈癌化疗后常伴随的心理问题,不但降低患者睡眠质量和生活质量,还可降低机体的细胞免疫功能,对疾病预后极为不利^[7-8]。因此,有必要改善宫颈癌化疗后患者的焦虑抑郁状况。

中医药在调节情志方面具有独特作用^[9]。疏肝解郁胶囊是一种复方中药制剂,具有疏肝解郁的功效,能够改善患者的焦虑抑郁情绪,其单独应用的效果与传统一线抗抑郁药曲舍林相当,并且相对西药而言其不良反应更少^[10]。尽管疏肝解郁胶囊在多类型焦虑抑郁的治疗中取得了良好效果,但是循证医学证据表明,多药联合方案抗抑郁效果往往更为有效^[11]。研究表明,焦虑抑郁患者体内 5-HT 和 NE 水平降低,与焦虑抑郁等负性心理的发生及严重程度密切相关,提高机体 5-HT 和 NE 水平是一种新的抗抑郁策略^[12-13]。米那普仑能够特异性抑制机体 5-HT 和 NE 再摄取,属于新型抗抑郁药^[14]。但关于米那普仑联合疏肝解郁胶囊方案在抗抑郁治疗中的应用尚未见报道。本研究以宫颈癌化疗后焦虑抑郁患者为对象,除常规心理干预外同时应用米那普仑联合疏肝解郁胶囊治疗。结果表明,与单用疏肝解郁胶囊相比,米那普仑联合疏肝解郁胶囊治疗的抗抑郁效果更具优势,患者的 SAS 评分和 SDS 评分降低程度、血清 5-HT 和 NE 水平升高程度更为显著,并且不会增加不良反应,安全性较高。

宫颈癌患者的病情严重程度与机体细胞免疫功能低下密切相关^[15]。研究结果显示,宫颈癌化疗患者常伴随机体免疫

细胞损伤,而焦虑抑郁会进一步加重这种免疫应答抑制^[16-17]。本研究结果显示,与单用疏肝解郁胶囊的对照组相比,联合应用米那普仑的观察组患者 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平升高,CD8⁺ 水平降低,提示联合治疗方案可能会进一步改善宫颈癌患者的细胞免疫功能。良好的心理因素是保持良好免疫功能的积极因素,米那普仑联合疏肝解郁胶囊提高患者细胞免疫功能可能与此有关^[18]。

睡眠质量和生活质量降低是宫颈癌化疗后焦虑抑郁患者的常见伴随表现,改善其睡眠质量和生活质量具有重要临床意义^[19-20]。本研究中,两组患者治疗后的 PSQI 评分和 QOL 评分均有所改善,而与对照组相比,观察组患者 PSQI 评分更低,QOL 评分更高,提示联合应用疏肝解郁胶囊在提高宫颈癌化疗后焦虑抑郁患者睡眠质量方面的优势更明显。

综上所述,米那普仑联合疏肝解郁胶囊用于宫颈癌化疗后焦虑抑郁具有较好的有效性和安全性,能够缓解患者焦虑抑郁情绪,改善机体细胞免疫功能,并提高睡眠质量和生活质量。

参考文献

[1] Chaudary N,Pintilie M,Jelveh S,et al. Plerixafor Improves Primary Tumor Response and Reduces Metastases in Cervical Cancer Treated with Radio-Chemotherapy[J]. Clin Cancer Res,2017,23(5):1242-1249.

[2] Tian J,Chen GL,Zhang HR. Sleep status of cervical cancer patients and predictors of poor sleep quality during adjuvant therapy[J]. Support Care Cancer,2015,23(5):1401-1408.

[3] 李丽,王卿峰,付培彪,等. 西酞普兰联合心理干预对乳腺癌患者心理健康状况及细胞免疫的影响[J]. 实用肿瘤杂志,2019,34(3):257-260.

[4] 张霞,李云霞,张艳,等. 疏肝解郁胶囊与舍曲林治疗老年轻度抑郁症对照研究[J]. 中国医药导报,2020,17(32):116-119.

[5] 李文慧,李星星,高维,等. 中药联合舍曲林治疗抑郁症的 Meta 分析[J]. 中医药导报,2020,26(9):118-122.

[6] 张俊青,张增,蔡文文. 米那普仑与度洛西汀治疗抑郁症的疗效和安全性评价[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(21):2172-2175.

[7] Zhao H,Zhao Z,Chen C. Prevalence, risk factors and prognostic value of anxiety and depression in cervical cancer patients underwent

surgery[J]. Translational Cancer Research,2020,9(1):65-74.

[8] 王轩,王世军. 子宫颈癌术后化疗患者抑郁和焦虑状况及相关因素分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2019,35(9):1035-1038.

[9] 吴清珍,罗东辉,史文莉. 血府逐瘀汤加减方对脑卒中后抑郁患者自主神经功能及生活质量的影响[J]. 中国医院用药评价与分析,2020,20(9):1056-1059.

[10] 冯璐,吴诗璇,王秋岩,等. 疏肝解郁胶囊联合心理疗法治疗抑郁症的疗效观察[J]. 中华中医药学刊,2019,37(8):2045-2048.

[11] 葛祥丽,李慧敬,崔明湖,等. 艾司西酞普兰联合奥氮平治疗抑郁症的效果及安全性的 Meta 分析[J]. 四川精神卫生,2019,32(6):523-530.

[12] 杨洋,孙萍. IVF-ET 女性焦虑、抑郁与血清单胺类神经递质和妊娠结局关系[J]. 中国计划生育学杂志,2019,27(12):1671-1674.

[13] 曾妙麟,陈凌,黎斌,等. 脑卒中患者抑郁程度与血清 5-HT NE DA 水平的相关性分析[J]. 浙江临床医学,2020,22(10):1446-1447.

[14] 石保青,张晓冬,张月芳,等. 米那普仑联合电针治疗对中度抑郁患者血清 5-HT、多巴胺水平的影响[J]. 国际精神病学杂志,2019,46(4):656-658.

[15] 王祝荣,杨霞,何佳萌,等. 宫颈癌患者 T 淋巴细胞亚群与自然杀伤细胞水平和病情的相关性[J]. 中国临床保健杂志,2018,21(2):172-175.

[16] Sforzini L,Nettis MA,Mondelli V,et al. Inflammation in cancer and depression: a starring role for the kynurenine pathway [J]. Psychopharmacology(Berl),2019,236(10):2997-3011.

[17] 周霞,易松,孙云霞,等. 心理护理干预对宫颈癌患者术后康复期抑郁、焦虑及细胞免疫的影响[J]. 广东医学,2018,39(5):786-790.

[18] 黄燕华,蔡昊旻,杨天阳,等. 慢性睡眠障碍对免疫的抑制作用[J]. 现代免疫学,2013,33(5):399-402.

[19] Fox RS, Ancoli-Israel S, Roesch SC, et al. Sleep disturbance and cancer-related fatigue symptom cluster in breast cancer patients undergoing chemotherapy[J]. Support Care Cancer,2020,28(2):845-855.

[20] 钱榕,连向群,林玉霞. 宫颈癌患者化疗期生活质量及其影响因素的纵向研究[J]. 护理实践与研究,2020,17(3):8-11.

(收稿日期:2021-02-25)

(上接第 1448 页)

[14] Atladóttir HO, Pedersen MG, Thorsen P, et al. Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders [J]. Pediatrics, 2009, 124(2): 687-694.

[15] Shenoy S, Arnold S, Chatila T. Response to steroid therapy in autism secondary to autoimmune lymphoproliferative syndrome[J]. J Pediatr, 2000, 136(5): 682-687.

[16] Stefanatos GA, Grover W, Geller E. Case study: corticosteroid treatment of language regression in pervasive developmental disorder [J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1995, 34(8):1107-1111.

[17] Duffy FH,Shankardass A,McAnulty GB,et al. Corticosteroid therapy in regressive autism:a retrospective study of effects on the Frequency Modulated Auditory Evoked Response (FMAER), language, and behavior[J]. BMC Neurol,2014,14:70.

[18] Piras IS, Haapanen L, Napolioni V, et al. Anti-brain antibodies

are associated with more severe cognitive and behavioral profiles in Italian children with Autism Spectrum Disorder[J]. Brain Behav Immun, 2014, 38:91-99.

[19] Fedor ME, Rubinstein A. Effects of long-term low-dose corticosteroid therapy on humoral immunity [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2006, 97(1): 113-116.

[20] Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, et al. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome [J]. Brain Behav Immun, 2011, 25(1): 40-45.

[21] Liang F, Huo X, Wang W, et al. Association of bisphenol A or bisphenol S exposure with oxidative stress and immune disturbance among unexplained recurrent spontaneous abortion women[J]. Chemosphere, 2020, 257:127035.

(收稿日期:2021-08-25)