

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.14.015

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210528.1737.010.html\(2021-05-31\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210528.1737.010.html(2021-05-31))

PBMCs 宫腔灌注对 PCOS 患者冻融胚胎移植周期妊娠结局的影响*

刘 聪,李伟伟[△],殷秀荣

(河北省秦皇岛市妇幼保健院生殖医学科 066000)

[摘要] **目的** 探讨外周单个核细胞(PBMCs)宫腔灌注对多囊卵巢综合征(PCOS)患者冻融胚胎移植(FET)周期妊娠结局的影响。**方法** 选择2017年1月至2019年12月在秦皇岛市妇幼保健院生殖医学科行冻融胚胎移植的PCOS患者382例为研究对象,随机分为试验组($n=192$)和对照组($n=190$)。所有入选患者选择诱导排卵方案准备内膜,排卵后3d进行胚胎移植。试验组排卵前抽取自体外周血分离单个核细胞,与HCG混合共培养24h,于移植前3d宫腔灌注,对照组于移植前3d使用培养液宫腔灌注。两组患者分别于宫腔灌注前、移植前留取宫腔液,用Bio-Plex悬液芯片系统检测宫腔液内子宫内腔容受性相关细胞因子的表达。**结果** 试验组与对照组的年龄、不孕年限、体重指数(BMI)、基础性激素、抗缪勒管素(AMH)差异无统计学意义。试验组宫腔灌注后宫腔液中单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-2的水平较治疗前下降,而IL-10、调节激活正常T细胞表达分泌因子(RANTES)水平较治疗前升高,差异有统计学意义。而对照组,宫腔灌注前后MCP-1、TNF- α 、RANTES、IL-2、IL-10水平无显著变化。两组的移植优胚率、异位妊娠率无显著差异,试验组的着床率、临床妊娠率升高,早期流产率降低($P<0.05$)。**结论** PBMCs宫腔灌注可能通过调整相关细胞因子的表达改善了PCOS患者FET周期的妊娠结局。

[关键词] 外周血单个核细胞;多囊卵巢综合征;胚胎移植;子宫内膜;宫腔灌注**[中图分类号]** R711.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)14-2407-05

Effect of PBMCs intrauterine perfusion on pregnancy outcome of frozen-thawed embryo transfer cycle in PCOS patients*

LIU Cong, LI Weiwei[△], YIN Xiurong

(Department of Reproductive Medicine, Qinhuangdao Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Qinhuangdao, Hebei 066000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) intrauterine perfusion on the pregnancy outcome of freeze-thaw embryo transfer (FET) cycle in the patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** Three hundreds and eighty two patients with PCOS undergoing FET in the reproductive medicine department of Qinhuangdao Municipal Maternal and Child Health Care Hospital from April 2017 to December 2019 were selected as the study subjects and divided into the experimental group ($n=192$) and control group ($n=190$). All selected patients chose the ovulation induction scheme to prepare the endometrium and the embryo transfer was performed on 3 d after ovulation. In the experimental group, the mononuclear cells were isolated from peripheral blood before ovulation, mixed with HCG and co-cultured for 24 h, and perfused in the uterine cavity on 3 d before transplantation. The control group was perfused with culture solution on 3 d before transplantation. The uterine fluid was collected before intrauterine perfusion and transplantation, and the expression of endometrial receptivity related cytokines in uterine fluid was detected by Bio-Plex suspension chip system. **Results** There was no statistically significant difference in the age, infertility years, BMI, basic hormones and AMH between the experimental group and control group. After intrauterine perfusion, the levels of MCP-1, TNF- α and IL-2 in uterine cavity fluid of the experimental group were decreased compared with those before treatment, while the levels of IL-10 and RANTES were increased, and the differences were statistically significant. But there was no significant change in the levels of MCP-1,

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20191390);秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(202004A036)。 作者简介:刘聪(1984—),副主任医师,硕士,主要从事生殖医学的研究。 [△] 通信作者, E-mail: woshifeng-531@163.com。

TNF- α , RANTES, IL-2, IL-10 before and after the uterine perfusion in the control group. There was no significant difference in the rate of optimal embryo transplantation and ectopic pregnancy rate between the two groups. The implantation rate and clinical pregnancy rate in the experimental group were increased, while the early abortion rate was decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Intrauterine perfusion of PBMCs may improve the pregnancy outcome of FET cycles in PCOS patients by regulating the expression of related cytokines.

[Key words] peripheral blood mononuclear cell; polycystic ovarian syndrome; embryo transfer; endometrium; intrauterine perfusion

多囊卵巢综合征(PCOS)对育龄期女性的生育功能有重要影响^[1-2]。因不排卵和卵母细胞质量差,PCOS患者大多需要促排卵治疗,部分患者需要通过辅助生殖技术获得妊娠,但PCOS患者因存在高雄激素血症、胰岛素抵抗等内分泌代谢异常,会通过多种途径导致子宫内膜容受性下降,流产率升高^[3]。

宫腔灌注外周血单个核细胞(PBMCs)可使宫腔内发生有利于胚胎侵入的炎性反应,其分泌的细胞因子在胚胎着床、维持妊娠中可能发挥关键作用^[4]。近年来的研究提示,与人绒毛膜促性腺激素(HCG)共培养的PBMCs可促进滋养细胞的浸润^[5-6]。本文旨在探讨PCOS患者冻融胚胎移植(FET)周期应用HCG共培养PBMCs宫腔灌注对子宫内膜容受性相关细胞因子的表达及对临床妊娠率、流产率的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2017年1月至2019年12月在本院生殖医学科行FET的PCOS为研究对象。纳入标准:(1)符合PCOS的鹿特丹诊断标准^[7];(2)年龄20~35岁;(3)宫腔镜检查未见异常;(4)行IVF/卵胞浆内单精子注射(ICSI)助孕,有冷冻胚胎。排除标准:(1)合并甲状腺功能异常、肾上腺功能异常、高泌乳素血症、糖尿病等其他内分泌疾病;(2)合并消化系统、呼吸系统、泌尿系统、心血管系统等全身性疾病;(3)合并子宫畸形、子宫内膜息肉、子宫黏膜下肌瘤、宫腔粘连等子宫器质性病变;(4)有染色体异常、活动期传染病。本研究共纳入PCOS患者382人,年龄20~35岁。本研究符合临床操作规范,通过医院医学伦理委员会审核批准,所有研究对象均签署知情同意后入组。

1.2 内膜准备方法

研究对象采用随机数字表法分为试验组(192例)和对照组(190例)。所有入选患者选择诱导排卵方案准备内膜,于月经第2~5天给予来曲唑(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字:H19991001)2.5 mg,口服,共服药5 d。从月经第10天开始监测卵泡发育情况直至排卵,期间依据卵泡监测情况适时添加人绝经期尿促性腺激素(HMG,丽珠集团丽珠制药厂)促进卵泡发育。卵泡直径 ≥ 18 mm或雌激素达734 pmol/L、内膜厚度 ≥ 7 mm时,依据血黄体生成素(LH)情况肌肉注射HCG(丽珠集团丽珠制药厂)10 000 U诱导排卵。LH < 20 mU/mL,于21:00肌

肉注射HCG,以隔日为第0天;LH ≥ 20 mU/mL,于14:00~16:00肌肉注射HCG,以次日为第0天,于第3天行胚胎移植。

1.3 自体PBMCs分离及HCG共培养

应用经阴道超声动态监测卵泡发育情况,于排卵前3~5 d,抽取试验组研究对象外周血30 mL,应用外周血淋巴细胞分离液,通过聚蔗糖-泛影葡胺梯度法分离PBMCs,置于RPIM1640培养基(美国Sigma公司)及10%血清清蛋白中与HCG(3~6 U/mL,丽珠制药公司)混合共培养。培养24 h后离心、分离PBMCs,将细胞浓度调整为 $(1\sim 5)\times 10^6$ 个/mL,重悬至500~800 μ L于5 mL无菌离心管中备用。

1.4 宫腔液收集及PBMCs宫腔灌注

移植前3 d,对试验组和对照组的所有研究对象进行宫腔液收集及宫腔灌注。所有患者取膀胱截石位,以0.1%聚维酮碘消毒外阴,0.9% NaCl消毒阴道,移植管(美国Cook公司)置入子宫腔内,宫腔灌注前先用胚胎移植管内芯轻柔抽吸少量宫腔分泌物,约10 μ L置于装有1 mL磷酸盐缓冲溶液的无菌试管,反复冲洗后置于冻存管中(美国Corning公司),迅速放入液氮中储存备检。试验组连接1 mL注射器,抽取已制备好的PBMCs,缓慢注入子宫腔内,停留数秒后取出移植管,灌注剂量为0.5 mL,嘱患者卧床休息30 min;对照组使用培养液0.5 mL宫腔灌注,灌注方法同试验组。移植日以同样方法收集宫腔液待检。

1.5 观察指标

1.5.1 宫腔液检测

宫腔灌注前和胚胎移植前收集的宫腔液样本10 000 r/min离心10 min,取上清液,使用Bio-Plex悬液芯片系统进行检测。检测项目包括嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、调节激活正常T细胞表达分泌因子(RANTES)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、血管内皮生长因子(VEGF)及白细胞介素(IL)-1 β 、IL-1 α 、IL-2、IL-10等27种免疫相关的细胞因子。

1.5.2 临床结局随访

胚胎移植后14 d检测血HCG,血HCG > 6.2 mU/mL诊断为妊娠,继续动态监测血HCG变化,血HCG增高明显者,移植28~30 d行阴道超声,见孕囊或胎心搏动,诊断为临床妊娠,记录胚胎着床情况,并

计算着床率、临床妊娠率、早期流产率、异位妊娠率等临床指标。着床率 = 着床胚胎数/移植胚胎数 × 100%，临床妊娠率 = 临床妊娠周期数/移植周期数 × 100%，早期流产率 = 12 周前流产周期数/临床妊娠周期数 × 100%，异位妊娠率 = 异位妊娠周期数/临床妊娠周期数 × 100%。

1.6 统计学处理

应用 SPSS22.0 软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用 *t* 检验；计数资料以百分率(%)表示，两组间率的比较采用 χ^2 检验；以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组患者的年龄、不孕年限、BMI、基础性激素、AMH 差异无统计学意义，见表 1。

表 1 试验组与对照组的一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	不孕年限(年)	BMI(kg/m ²)	内膜厚度(mm)	平均移植胚胎数(个)
试验组	192	35.01±3.50	3.15±1.28	25.24±1.98	9.59±1.78	1.82±0.17
对照组	190	34.82±3.19	3.32±1.51	24.92±2.45	9.35±1.07	1.79±0.16
<i>t</i>		0.554	1.187	1.405	1.595	1.226
<i>P</i>		0.580	0.236	0.161	0.112	0.221

组别	<i>n</i>	bE2(pmol/L)	bFSH(mU/mL)	bLH(mU/mL)	AMH(ng/mL)
试验组	192	138.92±25.98	6.87±2.76	8.97±4.92	5.16±2.34
对照组	190	142.18±22.78	6.38±2.18	9.26±5.28	5.23±3.11
<i>t</i>		1.304	1.924	0.555	0.249
<i>P</i>		0.193	0.055	0.579	0.804

表 2 试验组与对照组妊娠结局比较[%(*n*/*n*)]

组别	<i>n</i>	移植优胚率	着床率	临床妊娠率	早期流产率	异位妊娠率
试验组	192	36.12(108/299)	44.81(134/299)	66.15(127/192)	9.45(12/127)	1.57(2/127)
对照组	190	33.99(103/303)	35.31(107/303)	54.74(104/190)	20.19(21/104)	2.88(3/104)
χ^2		0.299	5.661	5.200	5.390	0.051
<i>P</i>		0.584	0.017	0.023	0.020	0.821

表 3 试验组与对照组宫腔灌注前后相关细胞因子的表达变化($\bar{x} \pm s$, ng/L)

项目	试验组		<i>t</i>	<i>P</i>	对照组		<i>t</i>	<i>P</i>
	灌注前	灌注后			灌注前	灌注后		
MCP-1	198.09±59.45	178.78±54.87	3.307	0.001	187.98±56.54	183.56±55.78	0.767	0.444
TNF- α	22.17±2.78	20.31±2.81	2.208	0.028	21.53±2.90	21.89±2.81	1.229	0.220
IL-2	105.56±4.11	98.34±3.98	17.486	<0.001	106.32±4.54	106.98±4.87	1.366	0.173
IL-10	26.56±2.18	29.12±3.12	9.320	<0.001	26.12±2.54	26.64±2.87	1.870	0.062
RANTES	10 389.32±598.28	10 753.45±538.92	6.266	<0.001	10 498.45±542.12	10 523.56±552.54	0.447	0.655

3 讨论

影响妊娠过程的两个重要因素为子宫内膜容受性和胚胎质量，其中子宫内膜因素占 60%，胚胎因素占 40%^[8]。子宫内膜容受性的关键在于细胞分子水

2.2 胚胎移植条件及妊娠结局比较

试验组与对照组比较，移植优胚率、异位妊娠率差异无统计学意义(*P* > 0.05)，而试验组的着床率、临床妊娠率显著高于对照组，早期流产率显著低于对照组(*P* < 0.05)，见表 2。

2.3 PBMCs 宫腔灌注前后宫腔液细胞因子表达变化

比较 PBMCs 宫腔灌注前后 Bio-Plex 悬液芯片包括的 27 种可能与胚胎着床相关的细胞因子的表达，结果显示，宫腔灌注后宫腔液中 MCP-1、TNF- α 、IL-2 的水平较治疗前下降，而 RANTES、IL-10 水平较治疗前升高，差异有统计学意义。而对照组，宫腔灌注前后 MCP-1、TNF- α 、RANTES、IL-2、IL-10 水平无显著变化，见表 3。

平动态而精准的调控，以促使胚胎植入和妊娠的发生。

PBMCs 是指外周血中具有单个核的细胞，主要包括淋巴细胞和巨噬细胞。子宫内膜的巨噬细胞、树

突状细胞及参与适应性免疫的调节性 T 细胞,为胚胎着床提供独特的内分泌-免疫微环境,对胚胎定植起到积极作用。2006 年,YOSHIOKA 等^[9]报道了对反复种植失败(RIF)患者进行 PBMCs 宫腔灌注,结果显示临床妊娠率和活产率均高于对照组。陈雷宁等^[10]对 3 例 RIF 患者宫腔灌注 PBMCs 联合冻融 FET,均获得了足月妊娠,随访产妇和新生儿情况未发现异常。研究发现,HCG 与 PBMCs 共培养后 PBMCs 分泌的细胞因子水平增加、滋养细胞的侵袭能力增强,表明 HCG 可以加强 PBMCs 的相关作用^[5]。基于以上研究,推测 PBMCs 可能在胚胎着床及妊娠的维持中有积极促进作用且尚未发现对孕产妇及新生儿的不良影响。

PCOS 是临床常见的妇科内分泌疾病,此类患者由于子宫内膜蜕膜化异常^[11]、子宫内膜容受性下降影响胚胎着床,导致不良妊娠结局概率明显升高。因此,积极探索提高 PCOS 患者的子宫内膜容受性的方法有助于提高 PCOS 患者的胚胎着床率和临床妊娠率、降低流产率。PBMCs 作为重要的免疫细胞,宫腔灌注后可能通过改变相关细胞因子的表达改变宫腔局部微环境,调控胚胎植入和免疫耐受过程。本研究采用了 HCG 共培养的 PBMCs 对 FET 周期的 PCOS 患者进行宫腔灌注治疗,以期初步探索此方法对改善 PCOS 患者的妊娠结局的作用。选择拟行 FET 的 PCOS 患者为研究对象的原因在有两点:需借助 IVF/ICSL 进行助孕的 PCOS 患者往往为难治性 PCOS 患者,更迫切需要一种积极有效的改善妊娠结局的方法获得妊娠,更能代表需要多种方法联合治疗获得妊娠的 PCOS 群体;新鲜周期由于控制性超促排卵的应用,母体内的高雌激素水平会导致子宫内膜种植窗提前出现和关闭,而且影响内膜容受性相关细胞因子的表达,干扰研究结果的分析。

子宫内膜相关细胞因子的表达可通过宫腔镜下内膜活检及宫腔液检测两种方式进行分析。但宫腔镜操作属于有创性操作,患者耐受性、依从性相对较差,且易引起宫腔内出血,影响当周期移植,延长患者治疗时间,不易被患者接受。而宫腔液抽吸由专业的生殖医生进行操作,相对简单、易行,且方便追踪随访。宫腔液是子宫内一种富含蛋白质的组织营养液,宫腔液中包含子宫内膜的分泌物、血清渗出物、输卵管液、腹膜液、激活白细胞的释放液、细胞表面蛋白裂解的可溶性产物,为胚胎发育和植入提供微环境。宫腔液成分在胚胎植入期的免疫抑制和胚胎发育中起重要作用,宫腔液分析可以提供子宫内膜植入前状态的信息,且研究表明,宫腔液的抽吸不影响同一周期妊娠率。基于以上原因,本研究在行 FET 的 PCOS 患者进行 PBMCs 宫腔灌注前后检测宫腔液的细胞因子表达情况。结果显示,PBMCs 宫腔灌注后,试验组的 MCP-1、TNF- α 、IL-2 水平下降,RANTES、IL-10

水平上升,而对照组没有发生相应的变化。

CD4⁺ T 细胞是辅助性 T 细胞的一类,分为 Th1、Th2 细胞亚型。Th1 细胞介导炎性反应,参与免疫排斥,可分泌 TNF- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-12 等细胞因子;Th2 细胞通过体液免疫,减弱 Th1 细胞反应,促使免疫耐受形成,可分泌 IL-4、IL-6、IL-10 等细胞因子,发挥免疫保护作用。Th1/Th2 细胞因子的平衡对调整母胎界面的免疫耐受有重要意义。TNF- α 在细胞凋亡和炎症中起重要作用,复发性流产、早产和子痫前期患者血清、胎盘和子宫内膜中 TNF- α 及其受体水平升高^[12]。MCP-1 可募集、趋化、激活巨噬细胞,使 TNF- α 水平升高,诱发炎性反应,使母体对胎儿抗原产生排斥,是反复流产和反复种植失败的危险因素^[13]。RANTES 具有类似封闭抗体的作用,可产生抗父系淋巴细胞的保护性抗体,避免胎儿被母体免疫系统排斥^[14]。

对研究对象临床结局的随访显示,试验组较对照组的胚胎着床率、临床妊娠率均升高,早期流产率降低。且治疗过程中,所有患者均未出现感染、出血等影响移植的情况,提示严格按照标准化流程进行 PBMCs 宫内灌注及宫腔液抽吸不会对母体造成不良影响,在 FET 周期中具有可行性,但其对胎儿的远期影响,比如早产率、出生缺陷率是否会受到影响需进一步追踪随访。

综上所述,宫内灌注 PBMCs 可能通过调节 MCP-1、TNF- α 、RANTES、IL-2、IL-10 水平来改善 PCOS 患者的子宫内膜容受性,是难治性 PCOS 患者改善妊娠结局的治疗方法之一,可为此类患者的治疗提供参考。

参考文献

- [1] BOZDAG G, MUMUSOGLU S, ZENGIN D, et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Human Reproduction*, 2016, 31(12): 2841-2855.
- [2] BALEN A H, MORLEY L C, MISSO M, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance [J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 22(6): 687-708.
- [3] 管海云, 张炜. 多囊卵巢综合征对子宫内膜容受性的影响 [J]. *生殖医学杂志*, 2016, 25(12): 1122-1125.
- [4] FUJIWARA H. Do circulating blood cells contribute to maternal tissue remodeling and embryo-maternal cross-talk around the implanta-

- tion period? [J]. *Mol Hum Reprod*, 2009, 15(6):335-343.
- [5] YU N, YAN W, YIN T, et al. HCG-Activated human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) promote trophoblast cell invasion [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0125589.
- [6] CHEN J, ZHAO X, AO L, et al. Transcriptomic changes and potential regulatory mechanism of intrauterine human chorionic gonadotropin cocultured with peripheral blood mononuclear cells infusion in mice with embryonic implantation dysfunction [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(4):99.
- [7] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(1):41-47.
- [8] AL CHAMI A, SARIDOGAN E. Endometrial polyps and subfertility [J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2017, 67(1):9-14.
- [9] YOSHIOKA S, FUJIWARA H, NAKAYAMA T, et al. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells promotes implantation rates in patients with repeated failure of IVF-embryo transfer [J]. *Human Reproduction*, 2006, 21(12):3290-3294.
- [10] 陈雷宁, 全松, 李红, 等. 单核细胞宫腔灌注联合冻融胚胎移植治疗反复着床失败: 附 3 例报道 [J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(4):724-726.
- [11] PILTONEN T T, CHEN J C, KHATUN M, et al. Endometrial stromal fibroblasts from women with polycystic ovary syndrome have impaired progesterone-mediated decidualization, aberrant cytokine profiles and promote enhanced immune cell migration in vitro [J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(5):1203-1215.
- [12] LI H H, XU X H, TONG J, et al. Association of TNF- α genetic polymorphisms with recurrent pregnancy loss risk: a systematic review and meta-analysis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2016, 14(2):6.
- [13] NAMLI K M, AKGUN N, KALEM Z, et al. Chemokine (C-C motif) ligand-2 (CCL2) and oxidative stress markers in recurrent pregnancy loss and repeated implantation failure [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2017, 34(11):1501-1506.
- [14] 张华坤, 刘庆芝, 谢建生, 等. 封闭抗体缺失与不同类型复发性自然流产关系分析 [J]. *实用妇产科杂志*, 2015, 31(10):787-789.

(收稿日期:2020-10-20 修回日期:2021-04-09)

(上接第 2406 页)

- 诊断价值 [J]. *医学影像学杂志*, 2020, 30(5):798-802.
- [13] YIN J, YANG J, HAN L, et al. Quantitative discrimination between invasive ductal carcinomas and benign lesions based on semi-automatic analysis of time intensity curves from breast dynamic contrast enhanced MRI [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34(4):24.
- [14] LI H M, FENG F, QIANG J W, et al. Quantitative dynamic contrast-enhanced Mr imaging for differentiating benign, borderline, and malignant ovarian tumors [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43(11):3132-3141.
- [15] LI X, HU J L, ZHU L M, et al. The clinical value of dynamic contrast-enhanced MRI in differential diagnosis of malignant and benign ovarian lesions [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(7):5515-5522.
- [16] HUANG M J, ZHANG W, WANG Q, et al. FOLR1 increases sensitivity to cisplatin treatment in ovarian cancer cells [J]. *J Ovarian Res*, 2018, 11(1):15.
- [17] 鱼志琪, 李红雨, 刘端, 等. 血清 FOLR1 蛋白检测对上皮性卵巢癌的诊断效能 [J]. *山东医药*, 2018, 58(3):48-50.
- [18] 林林, 鞠明秀, 乔志伟, 等. HE4、CA125 与 ROMA 模型联合检测诊断卵巢上皮性癌价值研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(12):1384-1387.
- [19] 张丽敏, 刘广芝, 崔海涛, 等. 血清糖类抗原 CA125 和 CA19-9 对鉴别卵巢交界性肿瘤及上皮性卵巢癌的价值 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(4):372-374.
- [20] 崔彭华, 李志艳, 张玉娟, 等. 卵巢癌患者调节性 T 细胞比率和肿瘤标志物 CA125、CA19-9 测定及临床意义 [J]. *解剖学报*, 2019, 50(6):766-770.

(收稿日期:2020-09-28 修回日期:2021-02-08)