

## · 临床研究 ·

## 绝经后妇女雌激素缺乏与外周血 T 淋巴细胞亚群改变的关系研究

吴迎星 谭家余 吴赛珠 翁心植 黄湘 崔海宏 裘宇容

**【摘要】** 目的 通过多省市流行病学调查,探讨绝经后妇女血清性激素水平与外周血 T 淋巴细胞亚群的变化及两者之间的关系。方法 以 816 例健康绝经后妇女为研究对象,369 例未闭经妇女为对照组,用放射免疫法测定血清促卵泡激素(FSH)、黄体生成素(LH)、垂体泌乳素(PRL)、睾酮(T)、游离睾酮(FT)、17-β 雌二醇(17β-E<sub>2</sub>)及孕酮(P),用流式细胞仪测定 T 淋巴细胞亚群。结果 与对照组相比,绝经后血清 17β-E<sub>2</sub>, P 水平明显下降,闭经后 17β-E<sub>2</sub> 仍有下降趋势,>70 岁 P 有所回升,E<sub>2</sub>/P 比值随增龄明显下降。闭经后 T 明显升高,但 FT 变化不明显。血清 FSH, LH 浓度随增龄增加,绝经后各组与对照组相比,差异均有显著性意义,但闭经后各组间差异无显著性意义。PRL 值有所下降,但各组间差异无显著性意义。经线性相关分析,17β-E<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>/P 与年龄呈负相关( $r = -0.472$ ,  $P < 0.001$ ;  $r = -0.221$ ,  $P < 0.001$ )。CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 在 ≤60 岁与对照组相比变化不明显,>60 岁 CD<sub>3</sub><sup>+</sup> 有所下降,CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 则明显下降,CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 绝经后各组与对照组相比无变化,CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 比值随增龄明显下降。经线性相关分析 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 与年龄呈负相关( $r = -0.224$ ,  $P < 0.05$ ;  $r = -0.298$ ,  $P < 0.001$ )。经线性相关分析 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 与 E<sub>2</sub> 呈正相关( $r = 0.356$ ,  $P < 0.001$ ;  $r = 0.454$ ,  $P < 0.001$ ), 而 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 与 E<sub>2</sub> 无相关。以年龄、体重指数及各项性激素指标为自变量,分别以 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 及 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 为因变量进行多元回归分析显示,CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 只与年龄、E<sub>2</sub> 相关。对绝经后 E<sub>2</sub> 按四分位数(15.66, 27.05, 57.80 pmol/L)进行分层,比较 T 细胞亚群的变化,结果显示,随血清 E<sub>2</sub> 水平降低,CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 及 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 则降低,差异具有显著性意义,CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 变化不明显。结论 提示绝经后妇女 T 细胞亚群改变可能与 E<sub>2</sub> 缺乏有关。

**【关键词】** 雌激素, 绝经后; 雌二醇; T 淋巴细胞亚群; 流行病学研究

## Relationship between the changes in sex hormones and peripheral T cell subsets in postmenopausal women

WU Yingxing, TAN Jiayu, WU Saizhu, WENG Xinzhi,

HUANG Xiang, CUI Haihong, QIU Yurong

Dept of Cardiology, Nanfang Hospital,

the First Military Medical University, Guangzhou 510515, China

**【Abstract】** Objective To investigate the correlation between changes in serum sex hormones and peripheral T cell subsets in postmenopausal women. Methods The levels of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL), 17β-estradiol (17β-E<sub>2</sub>), progesterone (P), testosterone (T) and free testosterone (FT) were measured by radioimmunoassay method, and T cell subsets by flow cytometer. Results Compared with the control group, the 17β-E<sub>2</sub> and P levels of post-menopausal groups reduced significantly, and 17β-E<sub>2</sub> still had a decrease trend after menopause, but P rose again over 70, correspondingly. The ratio of E<sub>2</sub>/P reduced significantly with aging. The level of T increased significantly after menopause, but FT remained unchanged. The levels of FSH and LH increased significantly after menopause, but there were no differences between postmenopausal groups. The level of PRL had a decrease trend,

基金项目:国家重点基础研究发展规划“973”资助项目(G200057008);国家自然科学基金资助项目(39600169);国家教育部高等学校骨干教师资助计划资助项目

作者单位:100850 北京,解放军 61517 部队门诊部(吴迎星);510515 广州,解放军第一军医大学附属南方医院心血管内科(谭家余,吴赛珠),消化科(崔海宏),检验科(裘宇容);100020 北京,首都医科大学红十字朝阳医院(翁心植);730050 兰州,兰州市西固区医院(黄湘)

作者简介:吴迎星,女,医学学士,副主任医师

通讯作者:吴赛珠,电话:13829766633, E-mail: wusaizhu@fimmu.com

but not obvious.  $17\beta\text{-E}_2$  and  $\text{E}_2/\text{P}$  were negatively correlated with age respectively ( $r = -0.472, P < 0.001$ ;  $r = -0.221, P < 0.001$ ). Compared with the young groups,  $\text{CD}_3^+$  and  $\text{CD}_4^+$  did not change until 60, but reduced significantly after 60.  $\text{CD}_8^+$  had no differences in all groups. The ratio of  $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$  reduced significantly with aging,  $\text{CD}_3^+$  and  $\text{CD}_4^+$  presented negative correlations with age ( $r = -0.224, P < 0.05$ ;  $r = -0.298, P < 0.001$ ). By bivariate correlation analysis, there were positive correlations between  $\text{E}_2$  and  $\text{CD}_3^+$ ,  $\text{CD}_4^+$  respectively ( $r = 0.356, P < 0.001$ ;  $r = 0.454, P < 0.001$ ), but not was  $\text{CD}_8^+$ . Multiple regression analysis showed that  $\text{CD}_3^+$  and  $\text{CD}_4^+$  only had correlations with age and  $\text{E}_2$ . In order to study the relation between changes in T cell subsets and  $\text{E}_2$ , the level of  $\text{E}_2$  was stratified according to the quartile (15.66, 27.05, 57.80 pmol/L), and the data showed that  $\text{CD}_3^+$ ,  $\text{CD}_4^+$  and  $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$  reduced significantly with decrease in  $\text{E}_2$ . **Conclusions** These results indicated that the changes in T cell subsets in the peripheral blood might be correlated with the deficiency of  $\text{E}_2$  in postmenopausal women.

**【Key words】** hormones, postmenopausal; estradiol; T cell subsets; epidemiological study

绝经后妇女的神经内分泌、免疫系统发生了明显改变,已证实性激素可引起胸腺重量、细胞总数、哺育细胞数、 $\text{Thy-1}^+$  和  $\text{L3T4}^+$  细胞数的明显变化<sup>[1,2]</sup>。但雌激素缺乏是否与外周血 T 细胞亚群改变有关还少有报道。本文旨在通过流行病学调查,探讨绝经后妇女性激素水平和 T 细胞亚群随增龄的变化规律及两者之间的关系。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 以健康绝经后妇女 816 例为研究对象,均闭经  $>1$  年,分为 A 组 255 例,平均年龄 ( $52 \pm 5$ ) 岁 ( $42 \sim 59$  岁),B 组 234 例,平均 ( $63 \pm 5$ ) 岁 ( $60 \sim 69$  岁),C 组 327 例,平均 ( $72 \pm 4$ ) 岁 ( $\geq 70$  岁),另外未闭经健康妇女 369 例为对照组,平均 ( $43 \pm 8$ ) 岁 ( $20 \sim 53$  岁)。受检者半年内均无肝、肾等内科疾病,无免疫及内分泌系统疾病,未服激素类药物及行外科手术,2 周内无急性感染性疾病。

**1.2 标本采集** 一般资料通过填写预先设计好的表格获得。血标本采于北京、兰州、广州、南京及桂林等 11 个城市。对照组月经均正常,在月经后 13d 内采血。所有对象于清晨 6:00~8:00 采空腹肘静脉血 12ml,每人 3 管,其中一管用 EDTA 抗凝。外地采血要求装箱后(内置冰块)立即乘机返回,6h 内分离血标本,性激素集中检测,血清放入  $-70^\circ\text{C}$  超低温冰箱内冻存,T 淋巴细胞亚群立即检测,所有工作分组同时进行。

### 1.3 方法与试剂

**1.3.1 用放射免疫法测定血清促卵泡激素 (follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、垂体泌乳素 (prolactin, PRL)、睾酮 (testosterone, T)、游离睾酮 (free testosterone, FT)、 $17\beta$ -雌二醇 ( $17\beta$  estradiol,  $17\beta\text{-E}_2$ ) 及孕酮 (progesterone, P),** FT 试剂盒由美国 Diagnostic Systems Laboratories 提供,其余购自天津九鼎生物医学工程有限公司,使用上海核辐射光电仪器有限公司生产的  $\gamma$ -计数器 (SN-682 型) 检测,结果以平行双管的均值表示。批内差异  $<8.5\%$ ,批间差异  $<11\%$ 。

**1.3.2 T 细胞亚群采取免疫荧光法** 用美国 Elite 流式细胞仪检测,试剂盒为单抗  $\text{CD}_4^+\text{-FTTC}/\text{CD}_8^+\text{-PE}/\text{CD}_3^+\text{-PE-CY5}$  (Immunotech OptiClone 公司产品),同型对照抗体,用 Optilyse C 红细胞裂解液。

**1.3.3 统计学处理** 各指标数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,美国 SPSS 10.0 软件包处理,采用单因素方差分析 (one-way ANOVA),组内两两比较采用 SNK 法,同时用多元回归分析及线性相关分析检测绝经后妇女各指标间的相关性,并对  $\text{E}_2$  进行四分位分层来探讨 T 细胞亚群随  $\text{E}_2$  水平下降的变化。

## 2 结果

**2.1 绝经后妇女一般情况、血清性激素水平及外周血 T 淋巴细胞亚群值** 绝经后妇女体重指数和收缩压升高(表 1)。与对照组相比,绝经后血清  $17\beta\text{-E}_2$ 、P 水平明显下降(表 2),闭经后  $17\beta\text{-E}_2$  仍有下降趋势,P 浓度于  $>70$  岁有所回升, $\text{E}_2/\text{P}$  比值随增龄明显下降。血清 FSH, LH 浓度随增龄明显增高, PRL 变化不明显;闭经后 T 明显升高,但 FT 变化不明显(具体数据略)。经线性相关分析,  $17\beta\text{-E}_2$ ,  $\text{E}_2/\text{P}$  与年龄呈负相关 ( $= -0.472, P < 0.001$ ;  $r = -0.221, P < 0.001$ )。

**2.2 绝经后妇女**  $\text{CD}_3^+$ ,  $\text{CD}_4^+$  在 60 岁以前与对照组相比变化不明显,60 岁后  $\text{CD}_3^+$  有所下降,  $\text{CD}_4^+$  则显著下降,  $\text{CD}_8^+$  绝经后各组与对照组相比无变化,  $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$  比值随增龄下降明显。经线性相关分析

表 1 一般资料

指 标	对照组	闭经后~59 岁(A 组)	60~69 岁(B 组)	≥70 岁(C 组)
例数	369	255	234	327
年龄	43±5	52±5	63±3	72±2
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	23±2	25±2 <sup>**</sup>	25±4 <sup>**</sup>	25±2 <sup>*</sup>
心率(次/min)	74±7	72±6	72±9	74±10
收缩压(mmHg)	119±16	131±21 <sup>***</sup>	130±22 <sup>**</sup>	134±24 <sup>**</sup>
舒张压(mmHg)	79±11	83±15	79±12 <sup>‡</sup>	81±19

注: \* P<0.05, \*\* P<0.01, 与对照组比较; ‡ P<0.05, 与 A 组比较

CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 与年龄成负相关( $r = -0.224, P < 0.05; r = -0.298, P < 0.001$ )(表 2)。

2.3 线性相关分析显示 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 与 E<sub>2</sub> 呈正相关( $r = 0.356, P < 0.001; r = 0.454, P < 0.001$ ), 而 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 与 E<sub>2</sub> 无相关。以年龄、体重指数及各项性激素指标为自变量, 分别以 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 及 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 为因变量进行多元回归分析显示, CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 只与年龄(偏相关系数分别为 -0.124; -0.185) 和 E<sub>2</sub> (0.224; 0.383) 相关。由于 E<sub>2</sub>, CD<sub>3</sub><sup>+</sup> 和 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 均与年龄相关, 为排除年龄的影响, 按四分位数(15.66, 27.05, 57.80 pmol/L) 对绝经后 E<sub>2</sub> 进行分层, 比较 T 淋巴细胞亚群的变化(表 3), 结果显示, 随血清 E<sub>2</sub>

水平降低, CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 及 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 降低, 差异具有显著性意义, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 变化不明显。

### 3 讨论

衰老为生物生命周期的后期阶段, 随年龄增长, 整个机体的形态、结构和功能均逐渐衰退, 特别是性腺轴发生了明显改变。本研究显示, 随增龄绝经后妇女 17β-E<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>/P 均显著降低, T 则相反; FSH, LH 绝经后明显增加, 而 PRL 变化不明显。这说明随年龄增长, 卵巢功能逐渐衰退, 其合成和分泌雌激素的能力降低, 从而反馈性地使垂体分泌 FSH, LH 增强。但值得注意的是在本研究中并未发现女性 FT

表 2 血清性激素水平及外周血 T 淋巴细胞亚群

指 标	对照组	闭经后-59 岁(A 组)	60-69 岁(B 组)	≥70 岁(C 组)
例数	369	255	234	327
17-β 雌二醇(pmol/L)	205.99±71.61	57.53±27.08 <sup>***</sup>	43.06±18.42 <sup>***</sup>	33.05±22.62 <sup>***#</sup>
孕酮(nmol/L)	8.27±12.10	1.97±3.14 <sup>***</sup>	0.83±0.71 <sup>***</sup>	4.21±10.40 <sup>△</sup>
E <sub>2</sub> /P	126.29±71.77	46.54±28.31 <sup>***</sup>	49.15±24.89 <sup>***</sup>	48.81±20.06 <sup>***</sup>
CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> (%)	72.54±6.84	69.92±11.61	67.81±8.67 <sup>*</sup>	66.77±11.02 <sup>*</sup>
CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> (%)	33.85±7.90	32.37±9.31	25.71±6.40 <sup>***##</sup>	23.18±7.01 <sup>***##</sup>
CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> (%)	23.02±1.95	24.79±2.32	24.91±4.21 <sup>#</sup>	24.49±2.28 <sup>#</sup>
CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>	1.71±0.37	1.23±0.31 <sup>***</sup>	1.19±0.23 <sup>***</sup>	0.92±0.14 <sup>***##</sup>

注: E<sub>2</sub>/P: 雌二醇与孕酮的比值。\* P<0.05, \*\*\* P<0.001, 与对照组比较; # P<0.05, ## P<0.01, ### P<0.001, 与 A 组比较; △ P<0.05, 与 B 组比较

表 3 血清 E<sub>2</sub> 水平四分位比较 T 淋巴细胞亚群

E <sub>2</sub>	<15.66	15.66~	27.05~	57.80~	F
例数	206	203	222	185	
CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> (%)	65.37±8.03	68.66±7.71	69.92±7.07	73.06±6.66	42.62 <sup>*</sup>
CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> (%)	30.74±4.41	31.83±7.76	33.16±5.50	33.16±8.02	12.10 <sup>*</sup>
CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> (%)	24.12±9.52	25.23±7.61	25.03±6.17	25.27±7.08	
CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>	1.12±0.23	1.21±0.33	1.30±0.38	1.33±0.34	14.71 <sup>*</sup>

注: \* P<0.05

随增龄有显著变化,这可能是与性激素结合球蛋白的结合力有关,尽管绝经后妇女血清总 T 已有明显下降,但具有生物活性的游离 T 仍保持着一定的有效浓度。

有研究表明,胸腺的大小随年龄和机体状态而改变,至老年期大部分组织被脂肪组织代替,功能明显降低,脾脏、淋巴结、外周血 T 淋巴细胞亚群亦有相应改变。Huppert 等<sup>[4]</sup>报道随增龄外周血所有的淋巴细胞亚群的均值均趋于降低,并具有明显的性别差异,女性比男性的值要低。Krause 等<sup>[5]</sup>报道在营养好的健康女性中,老年组与年轻组相比 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞数没有区别,随增龄免疫功能没有降低,认为营养不良可能会混淆衰老与免疫应答的关系。本研究显示,绝经后妇女 CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 在 <60 岁与对照组相比变化不明显, >60 岁 CD<sub>3</sub><sup>+</sup> 有所下降, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 则显著下降, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 绝经后各组与对照组相比无变化, CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 比值随增龄下降明显,提示 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 比值的变化主要是 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 所致。Takubo 等<sup>[3]</sup>认为在健康老年人中,之所以出现不同的结果与选择健康老年的标准及检测 T 淋巴细胞亚群的方法有关。

在衰老的过程中,神经内分泌和免疫系统均有明显的改变,但性激素与 T 淋巴细胞亚群之间是否存在某种关系,国内外研究较少。本研究经线性相关分析显示, CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 与 E<sub>2</sub> 呈正相关 ( $r=0.356$ ,  $P<0.001$ ;  $r=0.454$ ,  $P<0.001$ ), 而 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 与 E<sub>2</sub> 无相关;多元回归分析显示, CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 只与年龄和 E<sub>2</sub> 相关。按四分位数 (15.66, 27.05, 57.80 pmol/L) 对绝经后 E<sub>2</sub> 进行分层,比较 T 淋巴细胞亚群的变化,结果显示,随血清 E<sub>2</sub> 水平降低, CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 及 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 降低,差异具有显著性意义。大量研究<sup>[6,7]</sup>表明,胸腺细胞及外周血单个核细胞上均存在性激素受体,性激素通过其受体而发挥作用。Okasha 等<sup>[8]</sup>研究显示,小鼠经 E<sub>2</sub> 治疗后胸腺中 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞百分比降低, CD<sub>4</sub><sup>-</sup>CD<sub>8</sub><sup>-</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 和 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞百分比升高,但所有 T 细胞亚群总的细胞构成降低,认为 E<sub>2</sub> 诱导胸腺细胞凋亡。Keller 等<sup>[9]</sup>研究发现, E<sub>2</sub> 缺乏时恒河猴的自然杀伤细胞的活性降低,可溶性 gp130 水平增加, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 和 HLA-DR<sup>+</sup> CD<sub>3</sub><sup>+</sup> 细胞均有增高的趋势,而 CD<sub>28</sub><sup>+</sup>, CD<sub>56</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, CD<sub>8</sub><sup>+</sup>/CD<sub>45</sub><sup>+</sup> 及 TNF, TNF-R1, TNF-R2, IL-6 等变化不明显。Paavonen 等<sup>[10]</sup>认为雌二醇可通过抑

制巨噬细胞产生 IL-1 和淋巴细胞表面 IL-2 受体的表达,及改变 OKT<sub>4</sub>/OKT<sub>8</sub> 比值等途径使体内 T 淋巴细胞的活性下降。总的来说, E<sub>2</sub> 具有免疫抑制及免疫增强作用,可抑制 T 细胞免疫应答,但增强体液免疫功能。本研究显示,绝经后妇女 E<sub>2</sub> 缺乏对 T 淋巴细胞亚群有一定的影响,可能是通过性激素受体途径把相关信息传递给免疫系统来改变外周血 T 淋巴细胞亚群的百分比,但是大量研究表明, E<sub>2</sub> 诱导胸腺细胞凋亡,因此,雌激素缺乏时对外周血 T 淋巴细胞不同亚群的百分比的作用大小可能不同,至于详细机制还有待进一步研究。

#### 参考文献

- Novotny EA, Raveche ES, Sharrow S, et al. Analysis of thymocyte subpopulations following treatment with sex hormones. Clin Immunol Immunopathol, 1983, 28: 205-217.
- 王笑利, 王晓农, 马青年, 等. 性类固醇激素对小鼠胸腺细胞亚群的影响. 中华微生物学和免疫学杂志, 1990, 10: 287-290.
- Takubo T, Tatsumi N. Reference values for hematologic laboratory tests and hematologic disorders in the aged. Rinsho Byori, 2000, 48: 207-216.
- Huppert FA, Solomou W, O'Connor S, et al. Aging and lymphocyte subpopulations: whole-blood analysis of immune markers in a large population sample of healthy elderly individuals. Exp Gerontol, 1998, 33: 593-600.
- Krause D, Mastro AM, Handte G, et al. Immune function did not decline with aging in apparently healthy, well-nourished women. Mech Ageing Dev, 1999, 112: 43-57.
- Kuhnle U, Lindl U, Keller U, et al. Androgen binding sites in peripheral human mononuclear leukocytes of healthy males and females. J Steroid Biochem Mol Biol, 1994, 48: 403-408.
- Staples JE, Gasiewicz TA, Fiore NC, et al. Estrogen receptor alpha is necessary in thymic development and estradiol-induced thymic alterations. J Immunol, 1999, 163: 4168-4174.
- Okasha SA, Ryu S, Do Y, et al. Evidence for estradiol-induced apoptosis and dysregulated T cell maturation in the thymus. Toxicology, 2001, 163: 49-62.
- Keller ET, Zhang J, Yao Z, et al. The impact of chronic estrogen deprivation on immunologic parameters in the ovariectomized rhesus monkey (*Macaca mulatta*) model of menopause. J Reprod Immunol, 2001, 50: 41-55.
- Paavonen T, Andersson LC, Adlercreutz H. Sex hormone regulation of *in vitro* immune response. Estradiol enhances human B cell maturation via inhibition of suppressor T cells in pokeweed mitogen-stimulated cultures. J Exp Med, 1981, 154: 1935-1945. (收稿日期: 2002-05-03)

(本文编辑: 周宇红)