

替莫唑胺联合来那度胺治疗复发性脑胶质瘤的临床疗效及对血清 GFAP、VTN 及 YKL-40 的影响[△]

何建昌*, 兰伟途, 吴琼(沧州市人民医院神经外科, 河北 沧州 061000)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)04-0434-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.04.011



摘要 目的:探讨替莫唑胺联合来那度胺治疗复发性脑胶质瘤的临床疗效及对血清胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、玻连蛋白(VTN)及甲壳质酶蛋白40(YKL-40)的影响。方法:选取2019年2月至2021年2月该院收治的复发性脑胶质瘤患者80例,通过随机数字表法分为对照组和治疗组,各40例。对照组患者口服替莫唑胺胶囊,治疗组患者在对照组基础上加用来那度胺胶囊。观察两组患者的临床疗效、不良反应及1年生存情况,比较治疗前后血清CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、GFAP、VTN和YKL-40水平。结果:治疗后,治疗组患者的客观缓解率、疾病控制率分别为62.50%(25/40)、82.50%(33/40),明显高于对照组的35.00%(14/40)、57.50%(23/40),差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者血清CD3⁺、CD4⁺、GFAP、VTN和YKL-40水平明显低于治疗前,血清CD8⁺水平明显高于治疗前;且治疗组患者治疗后的血清CD3⁺、CD4⁺、GFAP、VTN和YKL-40水平明显低于对照组,血清CD8⁺水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,治疗组患者1年生存率为72.50%(29/40),明显高于对照组的40.00%(16/40),差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组、治疗组患者的不良反应发生率分别为35.00%(14/40)、27.50%(11/40),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:替莫唑胺联合来那度胺治疗复发性脑胶质瘤的疗效较好,可改善患者的免疫功能和预后,且安全性好。

关键词 脑胶质瘤;替莫唑胺;来那度胺;胶质纤维酸性蛋白;玻连蛋白;甲壳质酶蛋白40

Clinical Efficacy of Temozolomide Combined with Lenalidomide in the Treatment of Recurrent Glioma and Its Effect on Serum GFAP, VTN and YKL-40[△]

HE Jianchang, LAN Weitu, WU Qiong (Dept. of Neurosurgery, Cangzhou People's Hospital, Hebei Cangzhou 061000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy of temozolomide combined with lenalidomide in the treatment of recurrent glioma and its effects on serum glial fibrillary acidic protein (GFAP), vitronectin (VTN) and chitinase protein 40 (YKL-40). **METHODS:** A total of 80 patients with recurrent glioma admitted to Cangzhou People's Hospital from Feb. 2019 to Feb. 2021 were selected and randomly divided into control group and treatment group via random number table method, with 40 cases in each group. The control group were given temozolomide capsules orally, while the treatment group were given lenalidomide based on the control group. The clinical efficacy, adverse drug reactions and 1-year survival rate of the two groups were observed. The levels of serum CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, GFAP, VTN and YKL-40 were compared before and after treatment. **RESULTS:** After treatment, the objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) were 62.50% (25/40) and 82.50% (33/40) in the treatment group, respectively, which were significantly higher than 35.00% (14/40) and 57.50% (23/40) in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the serum CD3⁺, CD4⁺, GFAP, VTN and YKL-40 levels of both groups were significantly lower than those before treatment, while the serum CD8⁺ level was significantly higher than that before treatment; after treatment, the serum CD3⁺, CD4⁺, GFAP, VTN and YKL-40 levels of the treatment group were significantly lower than those of the control group, while the serum CD8⁺ level was significantly higher than that in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the 1-year survival rate of the treatment group was 72.50% (29/40), which was significantly higher than that of the control group (40.00%, 16/40), with statistically significant difference ($P<0.05$). The incidences of adverse drug reactions of the control group and treatment group were 35.00% (14/40) and 27.50% (11/40), respectively, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** The efficacy of temozolomide combined with lenalidomide in the treatment of recurrent glioma is remarkable, which can improve the immune function and prognosis

[△] 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(No. 20200172)

* 主治医师。研究方向:神经系统肿瘤。E-mail:312351561@qq.com

of patients, with good safety.

KEYWORDS Glioma; Temozolomide; Lenalidomide; Glial fibrillary acidic protein; Vitronectin; Chitinase protein 40

脑胶质瘤是起源于神经胶质细胞的肿瘤,临床表现为癫痫发作、颅内压增高,神经和认知功能障碍也是常见的临床表现^[1]。目前,脑胶质瘤最有效的治疗方法为手术,其能直接切除病灶以降低颅内压力,明显改善症状,但肿瘤切除程度与术后复发密切相关,如果不能完全切除病灶,术后容易复发,严重影响患者的生存时间^[2-3]。因此,针对复发性脑胶质瘤的药物进行治疗进行相关研究,为指导临床用药及延长患者生存时间均具有积极意义^[2]。替莫唑胺为咪唑四嗪类衍生物,是口服有效的抗肿瘤前药,其进入体内后水解成代谢物 MTIC 而发挥作用,并通过作用于肿瘤细胞的 DNA 而达到治疗目的^[4]。但是,单独应用替莫唑胺治疗复发性脑胶质瘤的疗效还有待提高^[5]。来那度胺为沙利度胺的 4-氨基-戊二酰基衍生物,具有抗肿瘤和改善免疫功能的作用^[6]。研究结果表明,替莫唑胺与沙利度胺联合应用可有效治疗高级别脑胶质瘤术后残余病灶,且不良反应少^[7]。但替莫唑胺联合来那度胺在复发性脑胶质瘤中的效果尚不十分清楚。因此,本研究着重探讨替莫唑胺联合来那度胺对复发性脑胶质瘤的临床疗效,为临床治疗复发性脑胶质瘤提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2019 年 2 月至 2021 年 2 月我院收治的复发性脑胶质瘤患者 80 例。纳入标准:符合《中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)》^[8]中相关诊断标准;为高级别脑胶质瘤;病历资料完整;在患者知情同意下进行本研究。排除标准:预计生存期<3 个月者;合并其他恶性肿瘤者;合并免疫系统疾病者;对替莫唑胺或来那度胺不耐受者;严重的心、肝、肾功能障碍者。其中,男性患者 49 例,女性患者 31 例;年龄为 30~60 岁,平均(45.11±12.60)岁;卡诺夫斯凯计分(KPS)为 60~70 分,平均(65.08±4.90)分;间变胶质瘤 34 例,胶质母细胞瘤 46 例。本研究经我院医学伦理委员会批准(伦理编号:CZRY2018072)。

将 80 例患者以随机数字表法分为对照组 40 例和治疗组 40 例。对照组患者中,男性 26 例,女性 14 例;年龄为 30~60 岁,平均(45.39±12.81)岁;KPS 评分为 60~70 分,平均(64.99±4.83)分;间变胶质瘤 18 例,胶质母细胞瘤 22 例。治疗组患者中,男性 23 例,女性 17 例;年龄为 30~60 岁,平均(44.78±12.05)岁;KPS 评分为 60~70 分,平均(65.12±4.72)分;间变胶质瘤 16 例,胶质母细胞瘤 24 例。两组患者上述资料相似,具有可比性。

1.2 方法

对照组患者给予替莫唑胺胶囊(规格:50 mg),空腹口服 75 mg/m²,1 日 1 次,连续服用 42 d。治疗组患者在口服替莫唑胺胶囊基础上,空腹口服来那度胺胶囊(规格:25 mg) 25 mg,1 日 1 次,连续服用 21 d,28 d 为 1 个周期,连用 2 个周期。

1.3 观察指标

1.3.1 免疫功能指标:于治疗前后收集患者静脉血 5 mL,离心(3 500 r/min,离心半径 3 cm) 10 min 后获得血清,分为 2 份。1 份用于检测免疫功能指标,另 1 份用于检测血清学指标。采用流式细胞仪检测血清 CD3⁺、CD4⁺和 CD8⁺T 淋巴细胞水平。

1.3.2 血清学指标:采用酶联免疫吸附试验检测血清胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、玻连蛋白(VTN)及甲壳质酶蛋白 40(YKL-40)水平,检测方法参照人 GFAP 试剂盒(购自上海联迈生物工程有限公司)、人 VTN 试剂盒(购自上海臻科生物科技有限公司)和人 YKL-40 试剂盒(购自江西江蓝纯生物试剂有限公司)说明书进行。

1.3.3 1 年生存率:治疗后以电话或门诊复查的方式对患者进行随访,1 个月 1 次,截止日期为 2022 年 2 月 28 日,记录患者 1 年生存、死亡情况。

1.3.4 不良反应:观察并统计治疗期间患者出现的不良事件,包括骨髓抑制、肝肾功能受损、消化道反应、脱发和贫血。

1.4 临床疗效评价标准

完全缓解(CR):治疗后,病灶消失,并维持 4 周以上;部分缓解(PR):治疗后,病灶最长径总和缩小≥30%,并维持 4 周以上;疾病稳定(SD):治疗后,病灶最长径总和增加<20%或缩小<30%;疾病进展(PD):治疗后,病灶最长径总和增加≥20%^[9]。客观缓解率(ORR)=(CR 病例数+PR 病例数)/总病例数×100%;疾病控制率(DCR)=(CR 病例数+PR 病例数+SD 病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

本研究所用数据处理、绘图软件为 SPSS 22.0 和 GraphPad Prism 7.0。以 $\bar{x}±s$ 表示免疫功能和血清学指标等计量资料,采用 *t* 检验;以率(%)表示 ORR、DCR 等计数资料,采用 χ^2 检验;两组患者 1 年生存率使用 Kaplan-Meier 法,行 Log-rank 检验;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗组患者的 ORR 为 62.50%,较对照组的 35.00%明显升高,差异有统计学意义($\chi^2=6.054, P=0.014$);治疗组患者的 DCR 为 82.50%,较对照组的 57.50%明显升高,差异有统计学意义($\chi^2=5.952, P=0.015$),见表 1。

表 1 两组患者临床治疗效果比较

Tab 1 Comparison of clinical treatment effect between

two groups

组别	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
治疗组(n=40)	7	18	8	7	62.50	82.50
对照组(n=40)	5	9	9	17	35.00	57.50

2.2 两组患者免疫功能指标比较

治疗后,两组患者 CD3⁺、CD4⁺水平明显低于治疗前,CD8⁺

水平明显高于治疗前;且治疗组患者治疗后 CD3⁺、CD4⁺ 水平明显低于对照组,CD8⁺ 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者血清学相关指标比较

治疗后,两组患者的血清 GFAP、VTN 和 YKL-40 水平较治

疗前明显降低,且治疗组患者较对照组更低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者 1 年生存率比较

Kaplan-Meier 曲线显示,治疗组患者治疗后的 1 年生存率(72.50%,29/40)明显高于对照组(40.00%,16/40),差异有统

表 2 两组患者治疗前后 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺ 水平比较($\bar{x}\pm s$,%)

Tab 2 Comparison of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$,%)

组别	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组(n=40)	65.38±16.42	51.02±12.81*▲	36.22±9.13	17.46±4.41*▲	28.33±7.12	35.87±9.14*▲
对照组(n=40)	64.91±16.30	57.67±14.45*	35.84±9.05	24.93±6.38*	27.92±7.01	31.59±7.95*
t	0.128	2.178	0.187	6.091	0.260	2.235
P	0.898	0.032	0.852	<0.001	0.796	0.028

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,▲ $P<0.05$

Note:rs. the same group before treatment, * $P<0.05$; rs. the control group after treatment, ▲ $P<0.05$

表 3 两组患者治疗前后 GFAP、VTN 及 YKL-40 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of GFAP, VTN and YKL-40 between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	GFAP/(ng/L)		VTN/(μg/L)		YKL-40/(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组(n=40)	83.14±21.27	20.26±5.10*▲	318.45±83.60	131.66±34.90*▲	181.34±46.33	102.57±26.74*▲
对照组(n=40)	82.59±21.09	37.34±9.61*	320.09±84.02	198.57±51.42*	182.05±46.71	139.62±35.90*
t	0.116	9.929	0.088	6.809	0.068	5.235
P	0.908	<0.001	0.930	<0.001	0.946	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,▲ $P<0.05$

Note:rs. the same group before treatment, * $P<0.05$; rs. the control group after treatment, ▲ $P<0.05$

计学意义($P<0.05$),见图 1。

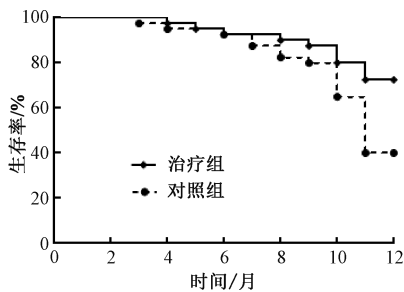


图 1 两组患者的 1 年生存曲线

Fig 1 1-year survival curve of two groups

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

对照组、治疗组患者的不良反应发生率分别为 35.00% (14/40)、27.50% (11/40),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.524$, $P=0.469$),见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较

Tab 4 Comparison of incidences of adverse reactions between two groups

组别	消化道反应/例	骨髓抑制/例	肝肾功能受损/例	脱发/例	贫血/例	合计/例	不良反应发生率/%
治疗组(n=40)	5	3	1	1	1	11	27.50
对照组(n=40)	6	3	1	3	1	14	35.00

3 讨论

替莫唑胺口服后吸收快,且可穿透血脑屏障在中枢神经系统发挥作用,生物利用度高;其本身并无直接的抗肿瘤活性,可在弱碱性条件下经非酶途径转化为活性代谢物而在抗肿瘤治疗中发挥作用,可导致肿瘤细胞 DNA 双链断裂并干扰其合成,

且与其他药物无叠加毒性,在脑胶质瘤治疗中可单独使用,也可与化疗药、靶向药物等其他抗肿瘤药合用^[10-11]。来那度胺为免疫调节剂,口服可快速吸收,且在推荐剂量范围内连续多次服用不会造成药物在体内蓄积,其抗血管生成和免疫调节作用较沙利度胺更强^[12]。Hanashima 等^[6]的研究结果证实,来那度胺有直接的抗肿瘤活性,其在恶性胶质瘤细胞中有抗肿瘤作用。Robison 等^[13]报道,替莫唑胺与来那度胺联合应用,对治疗复发性或难治性中枢神经系统肿瘤有一定效果。本研究采用替莫唑胺联合来那度胺治疗复发性脑胶质瘤,结果显示,联合用药患者的 ORR、DCR 均较单独使用替莫唑胺的患者高,提示在替莫唑胺基础上口服来那度胺,能有效提高复发性脑胶质瘤的临床治疗效果,具有一定的增效作用。

GFAP 是分布于中枢神经系统,并能维持星形细胞形态和结构功能的星形胶质细胞,其异常表达与脑胶质瘤恶性程度有一定关联^[14-15]。李密等^[16]报道,脑胶质瘤患者血清 GFAP 水平较健康体检者高,其水平变化与肿瘤病理分级、疗效及患者近远期生存情况均明显相关^[17]。VTN 是广泛存在于细胞外基质和血清中的膜相关蛋白,具有促进肿瘤细胞生长和迁移的作用,相关研究结果显示血清 VTN 水平与脑胶质瘤直径、病理分级有关,且其水平升高可用于评估脑胶质瘤发生及预后^[18]。YKL-40 属于哺乳动物壳质酶家族,是由软骨细胞、中性粒细胞等多种细胞分泌的糖蛋白,其高表达与多种肿瘤发生、发展有关^[19]。朱磊等^[20]的 Meta 分析结果显示,YKL-40 对诊断脑胶质瘤有一定价值,且其表达量与患者总生存期呈负相关。本研究结果显示,治疗后,两组患者血清 GFAP、VTN 和 YKL-40 水平均较治疗前低,且治疗组患者血清 GFAP、VTN 和 YKL-40 水平降低更明显,提示替莫唑胺和来那度胺联合应用对改善复发

性脑胶质瘤患者的相关血清学指标更有利,从而可能对提高疗效及改善预后有一定作用。

本研究结果显示,治疗后,两组患者 CD3⁺、CD4⁺ 水平较治疗前低,CD8⁺ 水平较治疗前高,且治疗组患者变化更明显,提示替莫唑胺联合来那度胺更能提高复发性脑胶质瘤患者的免疫功能,可能与来那度胺具有较强的免疫调节作用有关。Kaplan-Meier 曲线显示,采用替莫唑胺联合来那度胺治疗的患者,其 1 年生存率高于单独使用替莫唑胺的患者,提示联合应用来那度胺能明显提高复发性脑胶质瘤患者的远期生存率。此外,本研究还发现,替莫唑胺与来那度胺联合应用并不会增加治疗期间患者的不良反应,提示联合用药相对安全。

综上所述,在替莫唑胺治疗的基础上联合应用来那度胺,可提高复发性脑胶质瘤患者的临床疗效、免疫功能和 1 年生存率,降低血清 GFAP、VTN 和 YKL-40 水平,且临床应用安全有效。

参考文献

[1] 国家卫生健康委员会医政医管局. 脑胶质瘤诊疗规范(2018 年版)[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(3): 217-239.

[2] 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会. 中国抗癌协会脑胶质瘤整合诊治指南(精简版)[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(16): 811-818.

[3] 李德培, 陈忠平. 脑胶质瘤临床诊疗新进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(1): 87-90.

[4] 杨国荣, 封林奇, 顾锦涛, 等. 胶质母细胞瘤替莫唑胺耐药机制的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(3): 469-474.

[5] 顾润环, 朱尔春. 替莫唑胺联合放疗治疗恶性脑胶质瘤患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(10): 1202-1204, 1227.

[6] HANASHIMA Y, SANO E, SUMI K, et al. Antitumor effect of lenalidomide in malignant glioma cell lines[J]. Oncol Rep, 2020, 43(5): 1580-1590.

[7] 徐利本, 吴朝阳, 王远东, 等. 沙利度胺联合替莫唑胺及放疗治疗高级别脑胶质瘤术后残余病灶的临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(2): 219-223.

(上接第 433 页)

[7] 赵文龙, 吴崧, 楼颖素, 等. IL-6 在 PROM 孕妇中的表达及与破膜时间和宫内感染的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(23): 5464-5467.

[8] 赵霞, 曹玉. 基于 Logistic 回归分析孕妇并发亚临床宫内感染的因素研究[J]. 医药论坛杂志, 2022, 43(14): 79-82.

[9] 程丽历, 唱凯, 韩梅, 等. 五项炎症指标在未足月胎膜早破亚临床绒毛膜羊膜炎的诊断价值[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(7): 540-544.

[10] 时春艳, 樊尚荣. 羊膜腔感染的诊断和处理[J]. 中华产科急救电子杂志, 2013, 2(2): 111-115.

[11] 潘茜茜, 杨圆圆. 未足月胎膜早破的危险因素及其对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(1): 156-158.

[12] 吴丽娟, 王飞玲, 邹建话, 等. 妊娠晚期 B 族链球菌筛查对妊娠结局的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(3): 154-159.

[13] 刘晓玲, 申彩霞, 许茜. 羊膜腔穿刺术的医源性并发症研究[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(22): 5199-5202.

[14] 沈朗, 谢利嘉, 王志坚. 多胚胎植入及孕早期减胎[J]. 实用妇

[8] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(7): 485-509.

[9] 吴开良. 临床肿瘤放射治疗学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2017: 591-592.

[10] 夏东彦, 李英斌. 替莫唑胺在脑胶质瘤联合化疗中的应用进展[J]. 海南医学, 2017, 28(10): 1654-1656.

[11] 陈剑飞. 口服化疗药替莫唑胺临床应用进展[J]. 中外医学研究, 2016, 14(21): 159-160.

[12] 宋丽洁, 封宇飞, 傅得兴, 等. 新型免疫调节药来那度胺的药理及临床研究进展[J]. 中国新药杂志, 2006, 15(21): 1889-1892.

[13] ROBISON N J, YEO K K, BERLINER A P, et al. Phase I trial of dasatinib, lenalidomide, and temozolomide in children with relapsed or refractory central nervous system tumors[J]. J Neurooncol, 2018, 138(1): 199-207.

[14] 涂博, 郭立岭, 王植海. 替莫唑胺在恶性脑胶质瘤中的应用效果分析[J]. 癌症进展, 2020, 18(16): 1692-1695.

[15] 陈阿静, 勾荣彬. 脑胶质瘤患者的 Ki-67 与 GFAP 表达及病理学意义[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(7): 1688-1691.

[16] 李密, 魏剑波, 黄志刚. 血清 GFAP、HIF-1 α 、VEGF 水平与脑胶质瘤患者预后的关系[J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(4): 213-217.

[17] BODEGRAVEN E J, SLUIJS J A, TAN A K, et al. New GFAP splice isoform (GFAP μ) differentially expressed in glioma translates into 21 kDa N-terminal GFAP protein[J]. FASEB J, 2021, 35(3): e21389.

[18] 殷捷, 郑玺. 血清玻璃粘连蛋白在人脑胶质瘤诊断及预后判定中的应用价值[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(13): 2288-2291.

[19] 向正宗, 陈剑锋. 甲壳质酶蛋白 40 在肿瘤中的研究进展[J]. 广东医学, 2018, 39(17): 2679-2682.

[20] 朱磊, 李育平, 张恒柱. YKL-40 表达与脑胶质瘤诊断和预后相关性的 Meta 分析[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(8): 844-849.

(收稿日期:2022-08-17 修回日期:2022-11-04)

产科杂志, 2019, 35(9): 641-644.

[15] 薛凤霞, 韩姘, 王辰. 妊娠期生殖道感染面临的问题与挑战[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(10): 985-991.

[16] 胡博文, 张建平. 子宫颈环扎术与宫内感染监控[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(9): 651-654.

[17] KENYON S L, TAYLOR D J, TARNOW-MORDI W, et al. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial[J]. Lancet, 2001, 357(9261): 989-994.

[18] 陈琳, 郑丹, 吕宗杰. 抗菌药物在先兆流产中的应用时机及有效性研究[J]. 重庆医学, 2019, 48(18): 3191-3193.

[19] LAMONT R F. Antibiotics for the prevention of infection related preterm birth[J]. BMJ, 2016, 355: i5805.

[20] OU M C, PANG C C, CHEN F M, et al. Antibiotic treatment for threatened abortion during the early first trimester in women with previous spontaneous abortion[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2001, 80(8): 753-756.

(收稿日期:2022-10-10 修回日期:2022-12-09)