

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.19.041

新辅助化疗后腋窝病理完全缓解乳腺癌的预后分析*

宋林川 都兴隆 卢宇博 金诗洋 李咸君 单明 张国强[△]

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要 目的:研究乳腺癌患者新辅助化疗(NAC)后达到腋窝淋巴结病理完全缓解(pathologic complete response of axillary, apCR)的远期生存以及影响远期生存的相关因素分析。**方法:**回顾性分析哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺外科 624 例乳腺癌患者的住院资料,采用 Kaplan-Meier 生存分析以及 COX 回归分析的统计学分析方法,分析乳腺癌患者新辅助化疗后腋窝状态与无病生存(DFS)和总生存(OS)的关系及影响 apCR 预后的因素。**结果:**apCR 与非 apCR 患者比较 DFS($P=0.013$)和 OS($P=0.037$)差异具有统计学意义,apCR 患者的预后与年龄、肿瘤大小、肿瘤受体状态、HER-2、ki67 状态、分子分型等因素无相关性。**结论:**与非 apCR 患者相比,乳腺癌患者新辅助化疗后 apCR 患者预后更好,但 apCR 患者预后良好的因素仍需进一步临床试验分析。

关键词:乳腺癌;新辅助化疗;腋窝淋巴结;病理完全缓解;生存预后

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)19-3796-05

Prognosis of Aortic Pathology and Its Influencing Factors after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer*

SONG Lin-chuan, DU Xing-long, LU Yu-bo, JIN Shi-yang, LI Xian-jun, SHAN Ming, ZHANG Guo-qiang[△]

(The Department of General Surgery, The third Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150086, China)

ABSTRACT Objective: To study the long-term survival of pathologic complete response of axillary (apCR) and related factors affecting long-term survival after neoadjuvant chemotherapy (NAC) in breast cancer patients. **Methods:** Retrospective analysis of 624 cases of breast cancer patients with breast surgery in the Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Kaplan-Meier survival analysis and statistical analysis of COX regression analysis, analysis of axillary status and disease-free survival after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. The relationship between (DFS) and overall survival (OS) and factors affecting the prognosis of apCR. **Results:** The difference in DFS ($P=0.013$) and OS ($P=0.037$) was statistically significant between apCR and non-apCR patients. Prognosis and age, tumor size, tumor receptor status, HER-2, ki67 status, molecular typing in apCR patients. Other factors are not relevant. **Conclusion:** Compared with non-apCR patients, the prognosis of apCR patients after breast cancer patients with neoadjuvant chemotherapy is better, but the prognosis of apCR patients still needs further clinical trial analysis.

Key words: Breast cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Axillary lymph node; Complete pathological respond; Survival prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)19-3796-05

前言

乳腺癌在女性恶性肿瘤中发病率日益升高^[1],它的治疗主要是手术治疗,辅助多种治疗的综合治疗。近年来,新辅助化疗(NAC)成为炙手可热的治疗模式,对于乳腺癌患者来说,NAC不仅可以增加乳腺癌保乳机会、可以缩小肿瘤体积、减少肿瘤负荷还可以有效评估患者是否对化疗药物敏感及远期预后^[2,3]。根据以往的文献报告,新辅助化疗后达到病理完全缓解(pCR)的患者较未达到 pCR 的患者具有生存预后更佳^[4,5]。pCR 是指乳腺癌的治疗后在手术时没有残留的肿瘤组织学证据。不同的 pCR 定义可以影响到 pCR 和长期预后之间的联系。German Breast Group 等将 pCR 定义为乳房和腋窝淋巴结无癌;另一些

人将 pCR 定义为乳房和腋窝淋巴结中无浸润性肿瘤细胞,但允许乳管内部有导管内癌的存在,这通常称为总 pCR(tpCR);还有一些研究中,仅考虑了乳房中是否存在浸润性癌,而没有考虑腋窝淋巴结的状态,称乳房 pCR(bpCR)^[6]。当 pCR 定义为乳房及腋窝无浸润性癌(tpCR)能更好地与远期生存相关。在未达到 pCR 的患者中,新辅助化疗(NAC)后残留癌组织评分(residual cancer burden,RCB)高的患者提示预后不良,其原因与乳房和腋窝有残留癌组织相关^[7]。乳腺癌患者达到 bpCR 时已被大量实验证实预后良好,但腋窝淋巴结病理完全缓解(apCR)是否可以预测患者预后的研究还比较少。因此,为了探索乳腺癌 apCR 能否成为评估 NAC 疗效的独立因素,能否使无腋窝淋巴结转移的乳腺癌患者避免腋窝淋巴结清扫,做到减少手术

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金面上项目(H201333);黑龙江省青年科学基金项目(QC2015113);

黑龙江省博士后基金项目(LBH-Z16120)

作者简介:宋林川(1993-),女,硕士研究生,研究方向:乳腺癌以手术为主的综合治疗,E-mail:136683380@qq.com,电话:18846134387

[△] 通讯作者:张国强,E-mail:zhangguoqiang@hrbmu.edu.cn,电话:0451-86298059

(收稿日期:2020-11-27 接受日期:2020-12-25)

创伤,使得患者术后恢复加快,我们进行了下述的研究分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究回顾性分析入组了本院乳腺外科 2013 年 4 月至 2017 年 12 月行 NAC 的浸润性乳腺癌患者 624 例。入组标准:
a.乳腺肿瘤在治疗前行空心针穿刺活检,病理确诊为浸润性乳腺癌,腋窝淋巴结病理确诊存在癌转移;
b.依据第 7 版美国癌症联合委员会(AJCC)癌症分期,患者为临床 II ~ IIIc 期乳腺癌;
c.在 NAC 前经系统检查没有远处脏器转移的发生,且未曾接受过治疗;
d.患者均进行 NAC,术后行乳腺癌改良根治术,术后病理显示未达到 pCR。
e.患者有完整的临床及病理资料。排除标准:炎性乳腺癌;导管内癌;有其他严重的全身性疾病不能耐受化疗者。

1.2 病理判定

1.2.1 免疫组化判定 使用免疫组化法(IHC)检测受体的表达是现在最常用的方法,判定标准如下^[8,9]:
① ER、PR:阳性表达为细胞核阳性细胞 $\geq 1\%$ 。
② HER2:IHC 检测 3+ 为阳性,结果为 2+ 的患者要行 FISH 检测明确是否扩增。
③ Ki-67:在显微镜高倍视野中阳性细胞核占全部肿瘤细胞的平均比 $<14\%$ 为低表达, $>14\%$ 为高表达。

2013 年 St.Gallen 专家将乳腺癌分为 5 个亚型:Luminal A 型(ER、PR 阳性、HER2 阴性、Ki-67 低表达)、Luminal B 型(ER 和 / 或 PR 阳性、HER2 阴性、Ki-67 高表达)、Luminal B 型(ER 和 / 或 PR 阳性、HER2 阳性、任何 Ki-67)、HER2 阳性型(HER2 阳性、ER、PR 阴性)和三阴性(ER、PR 及 HER2 均阴性)^[10]。

1.2.2 病理疗效评价 apCR: 腋窝淋巴结术后病理未见癌浸润。pCR: 术后乳房及腋窝未见癌浸润。所有病理评估均由哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 2 名以上副主任职称的病理科医师采用双盲法共同进行阅片^[11-13]。

1.3 治疗方法

入组患者接受新辅助化疗;根据其穿刺病理结果及患者意愿选择合适的治疗方案。所有患者接受术前蒽环或者蒽环联合紫杉醇类化疗药物治疗 4-8 个周期,化疗完成以后均接受乳腺癌改良根治术,根据术后病理腋窝淋巴结状态及激素受体状态进一步进行局部放疗和 / 或内分泌治疗。

1.4 随访

患者要接受每 6 个月 1 次的随访,使用电话随访或者门诊随访的方式。限定从手术时至第一次出现复发转移或随访截止时间为无病生存时间(DFS),首次确诊乳腺癌至病人死亡或随访截止时间为总生存时间(OS)。随访时间截止至 2018 年 12 月,无失访患者记录。

1.5 统计学方法

本文采用 SPSS 20.0 软件系统,运用 Kaplan-Meier 生存分析以及 COX 回归分析方法进行统计学分析。分析乳腺癌患者新辅助化疗后腋窝状态与无病生存(DFS)和总生存(OS)的相关性以及影响 apCR 预后的因素。当 P 值 <0.05 时有统计学意义。

2 结果

2.1 随访情况

624 名入组患者的随访资料完整,随访时间截止到 2018 年 12 月,DFS 中位随访时间为 39(4-68)个月,OS 中位随访时间为 52(12-68)个月,其中 106 例(17.0%)出现复发转移,81 例(13.0%)死亡。DFS 率为 83.0%,OS 率为 87.0%。

2.2 腋窝状态与预后的相关性

患者中 233 例符合 apCR 标准,其中 76 例(32.6%)患者发生复发转移或死亡事件;391 例非 apCR 患者中 139 例(35.0%)发生复发转移或死亡。患者中 apCR 与非 apCR 比较 DFS 和 OS 有统计学差异(图 1A, DFS: $P=0.013$;图 1B, OS: $P=0.037$)。

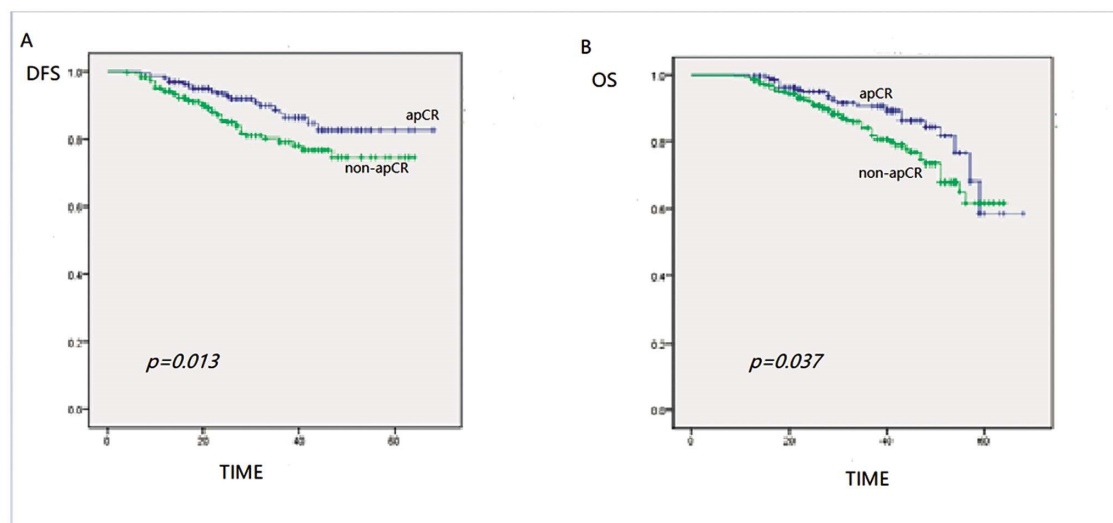


图 1 apCR 患者与非 apCR 患者 DFS 分析(A)和 OS 分析(B)

Fig. 1 DFS analysis(A) and OS analysis of apCR patients and non-apCR patients (B)

2.3 影响 apCR 预后的单因素分析

在 233 例 apCR 患者(21.9%)中,收集患者新辅助治疗前年龄、肿瘤大小,分子标记物表达状态,分子分型等信息,分析

apCR 患者中各因素与患者预后存在的相关性,单因素分析结果显示:肿瘤的分子分型还有受体状态与 apCR 预后的相关性具有统计学意义($P<0.05$)(表 1)。

2.4 影响 apCR 预后的多因素分析

将肿瘤的分子分型还有受体状态以及其他各种因素全部

纳入多因素分析,其结果显示:患者的远期生存与以下各个因素无关,没有统计学差异($P>0.05$)(表 2)。

表 1 影响 apCR 预后的单因素分析
Table 1 Univariate analysis of prognosis of apCR

Variety	N	DFS		<i>P</i>	OS		<i>P</i>
		Survival mean	95%CI		Survival mean	95%CI	
Age							
<30	0/10	-		0.23	-		0.27
30-45	5/79						
>45	17/144						
ER							
Negative	16/127	59±2.0	54.9-63.1	0.04	58±2.0	54.0-62.7	0.05
Positive	6/106	59±1.4	56.5-62.1		58±1.0	55.6-61.4	
PR							
Negative	21/173	59.5±1.7	56.1-62.9	0.02	58±2.0	54.5-62.1	0.03
Positive	1/60	52.3±0.7	50.8-53.7		58±1.0	56.6-59.4	
HER-2							
Negative	12/155	62±2	58.5-65.1	0.17	60±2.0	56.8-64.2	0.08
Positive	10/78	49±2	45.6-52.5		49±2.0	45.9-52.5	
Ki67							
Low expression	8/93	57.3±2	53.9-61.1	0.59	57.3±2.0	53.7-60.9	0.48
High expression	14/140	60.7±1.89	57.0-64.4		57.8±3.0	52.7-62.7	
Tumor size							
<2	4/30	69.1±3	43.6-54.4	0.60	54.2±3.0	48.3-60.1	0.59
2-5	13/161	61.9±2	58.7-65.1		60.6±2.0	56.7-64.4	
>5	5/42	56.6±3	50.5-62.7		55.6±3.0	49.0-62.2	
Molecular typing							
Receptor positive	4/92	59.9±1.0	57.1-62.8	0.05	59.8±1.0	57.2-62.3	0.03
HER-2+	10/78	49.1±1.0	45.7-52.5		49.2±2.0	45.8-52.5	
BL	8/63	58.0±3.0	51.7-64.3		56.9±3.0	50.3-63.3	

注:N= 事件发生数 / 总人数。

Note: N = number of incidents / total number of people.

表 2 影响 apCR 预后的多因素分析
Table 2 Multivariate analysis of the prognosis of apCR

Variety	OS		<i>P</i>	DFS		<i>P</i>
	HR	95%CI		HR	95%CI	
Age	2.47	0.95-6.40	0.06	2.24	0.87-5.76	0.09
ER	2.42	0.43-13.7	0.32	2.726	0.48-15.6	0.26
PR	0.14	0.02-1.28	0.82	0.16	0.02-1.44	0.10
HER-2	2.56	0.88-7.48	0.85	3.26	1.07-9.96	0.35
Ki67	0.86	0.35-2.27	0.34	0.52	0.17-1.55	0.24
Tumor size	0.91	0.41-2.01	0.82	0.86	0.39-1.90	0.71
Molecular typing	2.30	0.81-6.47	0.11	2.49	0.89-6.96	0.08

3 讨论

新辅助化疗是否能改善患者的预后成为现在讨论的热点。ASCO 公布的 NSABP B-18 和 NSABP B-27 的长期随访结果显示, NAC 后达到 pCR 病人较非 pCR 病人有更良好的生存预后^[14,15]。pCR 作为预测长期临床受益的替代终点得到认可^[17,18]。在没有考虑腋窝淋巴结状态的 bpCR(ypt0)相比于未达到 pCR 的患者有着较好的远期生存相关性。而对于考虑腋窝淋巴结状态的 tpCR 的预后更优于 bpCR。因此考虑乳腺癌患者的淋巴结状态对于患者预测患者的预后有着较为明显的意义。临床 II 期 REMAGUS 02 实验独立于研究了在 tpCR 及 bpCR 中腋窝的病理状态与预后的关系。多变量分析表明, 未达到 apCR 的患者发生复发的风险更高^[16]。在 Buzatto 等人的回顾性分析中也发现了在 NAC 中考虑到腋窝淋巴结的反应更有利于评估患者的病情^[19]。考虑腋窝淋巴结状态还可以为以后无腋窝淋巴结转移的乳腺癌患者免除腋窝淋巴结清扫提供理论的依据。前哨淋巴结活检(SLN)在新辅助化疗前后都被用于评估浸润性乳腺癌患者的腋窝淋巴结状态。对于 NAC 患者中使用 SLN 的时机一直饱受争议, 大量的实验证实前哨淋巴结的确定以及假阴性率在新辅助化疗前后没有区别^[20-23]。在 SLN 证实无癌转移的腋窝淋巴结可以视为达到 apCR, 免除腋窝淋巴结的清扫可以使患者生活质量有较大的提升。

在本实验中, 我们比较了 apCR 患者与非 apCR 患者和预后的关系, apCR 的实验结果和 pCR 类似, apCR 患者的预后要优于非 apCR 患者, DFS($p=0.013$)和 OS($p=0.037$)均有统计学差异。汪星等在比较 apCR 患者与非 apCR 患者的生存差异中显示, 两组无病生存(DFS)曲线比较差异无统计学意义($P>0.05$)^[31]。

在以往的文献报道研究中, 乳腺癌患者 NAC 后 apCR 率为 22%-44%^[24], 在 her-2 阳性型乳腺癌和三阴性乳腺癌中 apCR 率可以达到 40-74%^[25,26]。本研究得出类似结果, 患者的总 apCR 率为 38.0% (233/624), HER-2 阳性型乳腺癌 apCR 率为 38%, 受体阳性乳腺癌型 apCR 率为 30.0%, 三阴性乳腺癌 apCR 率为 54.3%, 与文献报道接近。

在影响 pCR 预后的相关因素分析中, 激素受体状态与肿瘤的复发和转移有比较明显的相关性, 许多的研究显示激素受体阳性可以降低患者复发及死亡的风险, 是预测预后较好的指标^[27-30]。在本文中影响 apCR 患者预后的单因素分析中, ER、PR 状态以及肿瘤的分子分型与 apCR 预后的相关性具有统计学意义, 但在多因素分析中, 受体状态、年龄、分子分型、HER-2、肿块大小、KI67 等因素皆与其预后无相关性。可能与随访时间短、HER-2 受体阳性患者未规范使用靶向治疗等因素相关。

综上所述, 乳腺癌患者 NAC 后 apCR 患者预后要优于非 apCR 患者, 但本文中病例数较少而且随访时间比较短, 数据的异质性可能影响实验结果, 所以影响 apCR 患者预后良好的因素仍有待更多大型随机临床试验分析验证。

参考文献(References)

- [1] Samson ME, Porter NG, Hurley DM, et al. Disparities in Breast Cancer Incidence, Mortality, and Quality of Care among African American and European American Women in Carolina [J]. South Med, 2016, 109(1): 24-30
- [2] Peng JH, Zhang X, Song JL, et al. Neoadjuvant chemotherapy reduces the expression rates of ER, PR, HER2, Ki67, and P53 of invasive ductal carcinoma[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(2): e13554
- [3] Garg AK, Buchholz TA. Influence of Neoadjuvant Chemotherapy on Radiotherapy for Breast Cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(5): 1434-1440
- [4] Luangdilok S, Samarnthai N, Korpaisarn K, et al. Association between pathological complete response and outcome following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients [J]. Breast Cancer, 2014, 17(4): 376-385
- [5] Li X, Dai D, Chen B, et al. The value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for response and prognostic effect of neoadjuvant chemotherapy in solid tumors: A systematic review and meta-analysis [J]. Cancer, 2018, 9(5): 861-871
- [6] Guidance for industry pathological complete response in neoadjuvant treatment of high-risk early-stage breast cancer: use as an endpoint to support accelerated approval[EB/OL]. 2018
- [7] Romero A, García-Sáenz JA, Fuentes-Ferrer M, et al. Correlation between response to neoadjuvant chemotherapy and survival in locally advanced breast cancer patients [J]. Ann Oncol, 2013, 24(3): 655-661
- [8] Zhou X, Zhang J, Yun H, et al. Alterations of biomarker profiles after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: tumor heterogeneity should be taken into consideration[J]. Oncotarget, 2015, 6(34): 36894-36902
- [9] Vera-Badillo FE, Templeton AJ, de Gouveia P, et al. Androgen receptor expression and outcomes in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Natl Cancer Inst, 2014, 106(1): 319
- [10] 朱久俊, 焦得闻, 乔江华等. 新辅助化疗后乳腺病理完全缓解与腋窝病理完全缓解的关联性[J]. 山东大学学报(医学版), 2018, 56(01): 32-37
- [11] Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis[J]. Lancet, 2014, 384(9938): 164-172
- [12] Esserman LJ, Berry DA, DeMichele A et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL-CALGB 150007/150012, ACRIN 6657[J]. Clin Oncol, 2012, 30(26): 3242-3249
- [13] Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes [J]. Clin Oncol, 2012, 30(15): 1796-1804
- [14] Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 [J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2001, 30: 96-102
- [15] Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: A study of preoperative treatment[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(19): 6622-6628
- [16] Giacchetti S, Hamy AS, Delaloge S, et al. Long-term outcome of the REMAGUS 02 trial, a multicenter randomised phase II trial in locally advanced breast cancer patients treated with neoadjuvant

- chemotherapy with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 75: 323-332
- [17] Kurozumi S, Inoue K, Matsumoto H, et al. Prognostic utility of tumor-infiltrating lymphocytes in residual tumor after neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab for HER2-positive breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1583
- [18] Luen SJ, Salgado R, Dieci MV, et al. Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(2): 236-242
- [19] Buzatto IPC, Ribeiro-Silva A, Andrade JM, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: pathologic complete response rate, predictive and prognostic factors [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50: 5674
- [20] Choi HJ, Kim I, Alsharif E, et al. Use of Sentinel Lymph Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Axillary Node-Positive Breast Cancer in Diagnosis[J]. *Breast Cancer*, 2018, 21(4): 433-441
- [21] Cao XS, Li HJ, Cong BB, et al. Axillary and internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45): 74074-74081
- [22] Houvenaeghel G, Lambaudie E, Classe JM, et al. Lymph node positivity in different early breast carcinoma phenotypes: a predictive model[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 45
- [23] Loza, Mandó, Ponce C, et al. Predictive Factors for Non-Sentinel Lymph Node Metastasis in Patients with ACOSOG Z0011 Criteria[J]. *Breast Care (Basel)*, 2018, 13(6): 434-438
- [24] Bi Z, Liu J, Chen P, et al. Neoadjuvant chemotherapy and timing of sentinel lymph node biopsy in different molecular subtypes of breast cancer with clinically negative axilla[J]. *Breast Cancer*, 2019
- [25] Bayraktar S, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, et al. Efficacy of neoadjuvant therapy with trastuzumab concurrent with anthracycline- and nonanthracycline-based regimens for her2-positive breast cancer [J]. *Cancer*, 2012, 118(9): 2385-2393
- [26] Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: Results from the techno trial of the ago and study groups[J]. *Clin Oncol*, 2011, 29(25): 3351-3357
- [27] Landmann A, Farrugia DJ, Zhu L, et al. Low Estrogen Receptor (ER) -Positive Breast Cancer and Neoadjuvant Systemic Chemotherapy: Is Response Similar to Typical ER-Positive or ER-Negative Disease?[J]. *Clin Pathol*, 2018, 150(1): 34-42
- [28] Chi W, Huang S, Xiu B, et al. High expression of Linc00959 predicts poor prognosis in breast cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 39
- [29] De Kruijff IE, Sieuwerts AM, Onstenk W, et al. Androgen receptor expression in circulating tumor cells of patients with metastatic breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(4): 1083-1089
- [30] Sinn HP, Schneeweiss A, Keller M, et al. Comparison of immunohistochemistry with PCR for assessment of ER, PR, and Ki-67 and prediction of pathological complete response in breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 124
- [31] 汪星, 何英剑, 英旻, 等新辅助化疗后腋窝阳性淋巴结病理完全缓解对乳腺癌预后的影响[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(30): 2116-2119

(上接第 3751 页)

- [12] Montelegre A, Charkap N, Parra A, et al. Effectiveness and safety of two phototherapy devices for the humanised management of neonatal jaundice[J]. *An Pediatr (Barc)*, 2020, 92(2): 79-87
- [13] 熊昕, 谭若琨, 刘海峰, 等. 腺苷蛋氨酸联合白蛋白治疗新生儿黄疸的临床疗效及对血清 γ -谷氨酰转氨酶、胰岛素样生长因子水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(17): 3278-3281, 3220
- [14] Humphrey TM. The role of ultrasound in the investigation of neonatal jaundice[J]. *Clin Radiol*, 2020, 75(11): 815-821
- [15] Bel Hadj I, Boukhris R, Khalsi F, et al. ABO hemolytic disease of newborn : Does newborn's blood group a risk factor?[J]. *Tunis Med*, 2019, 97(3): 455-460
- [16] Hansen TWR, Maisels MJ, Ebbesen F, et al. Sixty years of phototherapy for neonatal jaundice - from serendipitous observation to standardized treatment and rescue for millions[J]. *J Perinatol*, 2020, 40(2): 180-193
- [17] 吴晓洁. 清热利湿小儿推拿法联合蓝光照射治疗新生儿病理性黄疸的疗效[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(3): 690-693
- [18] Ebbesen F, Vandborg PK, Madsen PH, et al. Effect of phototherapy with turquoise vs. blue LED light of equal irradiance in jaundiced neonates[J]. *Pediatr Res*, 2016, 79(2): 308-312
- [19] 刘晓燕, 王亚彬, 信雅威, 等. 茵陈健脾退黄汤浴结合蓝光照射治疗新生儿黄疸临床观察 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(7): 232-235
- [20] 陈进芳, 霍开明. 蓝光照射联合茵栀黄颗粒和布拉氏酵母菌散治疗新生儿黄疸疗效观察[J]. *新乡医学院学报*, 2019, 36(8): 740-743
- [21] 曲倩文, 陈勇, 周波, 等. 茵栀黄口服液联合枯草杆菌二联活菌颗粒辅助治疗新生儿黄疸临床效果观察[J]. *临床误诊误治*, 2020, 33(7): 31-34
- [22] 秦晓莉, 任晨虹. 茵栀黄口服液与双歧杆菌三联活菌散联用对新生儿黄疸的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(10): 126-128, 132
- [23] 杜文琼, 王珍. 茵栀黄口服液联合还原型谷胱甘肽治疗新生儿黄疸的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(1): 138-142
- [24] 李冉, 周素芽, 熊玉玲, 等. 茵栀黄口服液、双歧三联活菌散及蓝光照射三联治疗新生儿病理性黄疸的疗效及对心肌、神经功能的保护作用[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(17): 3221-3225
- [25] 庞琳, 曾慧慧, 何明, 等. 高胆红素血症对新生儿 T 淋巴细胞亚群、血清可溶性白细胞介素 -2 受体变化趋势的影响和意义[J]. *中华围产医学杂志*, 2011, 14(1): 45-48
- [26] 张建梅, 刘发盛, 陈欣, 等. 新生儿高胆红素血症诊治中 T 淋巴细胞和白介素 -6 变化的研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2018, 12(10): 571-575
- [27] 胡晓娟. 血清转铁蛋白、C 反应蛋白和红细胞免疫功能检测对新生儿黄疸的诊断价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23(12): 58-61
- [28] 刘琦, 江涛, 陈一杰. 恶性重度梗阻性黄疸患者免疫功能的变化及胸腺肽的应用[J]. *世界临床药物*, 2015, 36(3): 189-192
- [29] 韩姗姗, 陈文霞, 苏素静, 等. 基于 GRADE 系统的茵栀黄口服液联合常规疗法治疗新生儿黄疸的循证分析[J]. *中成药*, 2019, 41(2): 321-326