

CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞表达对术后辅助放疗的非小细胞肺癌患者的预后意义

胡静 郑璐 张欢乐 张三典 陆妙珍 徐国栋 李旒 叶爽

【摘要】目的 探讨 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞在非小细胞肺癌(NSCLC)术后行辅助放疗患者中的表达情况及其对预后的预测价值。**方法** 选择 46 例接受辅助放疗的Ⅱ~Ⅲ期 NSCLC 患者,收集患者的临床资料,应用免疫组化法,检测患者肿瘤组织、间质组织中 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞的表达情况。通过单因素与多因素分析,评估 T 淋巴细胞表达对 NSCLC 患者 3 年生存率的影响。**结果** NSCLC 患者的年龄、组织学分化程度以及淋巴结分期与总生存时间相关(均 $P < 0.05$);肿瘤及间质组织中 CD4 及 CD8 表达与患者年龄、性别、病理类型、组织学分化程度及淋巴结分期等临床病理因素均无关(均 $P > 0.05$);肿瘤组织及间质组织高表达 CD4 者 3 年总生存率为 52.94%、50.00%,间质组织高表达 CD8 者 3 年总生存率为 61.11%,均明显高于低表达者(均 $P < 0.05$);多因素分析显示,肿瘤组织 CD4 高表达者的 HR 为 0.048($P < 0.01$),是 NSCLC 患者 3 年总生存率的独立预测因子。**结论** 高表达 CD4⁺T 淋巴细胞可作为 NSCLC 术后患者是否选择辅助放疗的免疫标志物,肿瘤高表达 CD4 可以获得更好的预后。

【关键词】 非小细胞肺癌 CD4⁺ 淋巴细胞 CD8⁺ 淋巴细胞 放疗 预后

CD4 expression shows prognostic value in non-small cell lung cancer with adjuvant radiotherapy HU Jing, ZHENG Lu, ZHANG Huanle, et al. Department of Radiotherapy, Lihuili Hospital of Ningbo Medical Center, Ningbo 315040, China

【Abstract】Objective To investigate the expression of CD4 and CD8 T-lymphocytes in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with adjuvant radiotherapy and its prognostic significance. **Methods** Forty six patients with stage II-III NSCLC who received adjuvant radiotherapy after surgery were enrolled in the study. The expression of CD4 and CD8 T lymphocytes in lung cancer tissue and stromal tissue were detected by immunohistochemical staining. **Results** The overall survival of patients was associated with age, gender, and histological differentiation of patients ($P < 0.05$). The expression of CD4 and CD8 lymphocytes in lung cancer tissue and stromal tissue were not correlated with age, gender, pathological type, histological differentiation and lymph node metastasis ($P > 0.05$). The 3-year overall survival rate of patients with high CD4 expression in tumor, in stromal tissue and high CD8 expression in stromal tissue were 52.94%, 50.00% and 61.11%, which was higher than that in patients with low expression ($P < 0.05$). Cox analysis showed that high-CD4 expression in cancer tissue was an independent predictor for overall survival ($HR=0.048$, $P < 0.01$). **Conclusion** High CD4⁺ expression in cancer tissue is associated with higher overall survival for patients with NSCLC receiving adjuvant radiotherapy after surgery.

【Key words】 Non-small-cell lung cancer CD4-Positive Lymphocytes CD8-Positive Lymphocytes Radiotherapy Prognosis

2015 年统计数据显示肺癌仍是中国发病率和死亡率居于首位的恶性肿瘤^[1]。虽然近年来基础研究和临

床治疗技术突飞猛进,但是肺癌死亡率仍居高不下,2015 年因肺癌死亡的患者高达 70 万。免疫治疗是目前兴起的一种治疗肺癌的手段^[2],寻求合适的治疗靶点和免疫标志物成为研究的热点^[3]。传统理论一直认为放疗是通过损伤肿瘤的脱氧核糖核酸达到治疗肿瘤的作用。然而近期研究表明,放疗可以通过影响特定的免疫调节机制来发挥抗肿瘤效应^[4]。尤其是当与免疫治疗联用时,可以提高免疫治疗的疗效^[5]。Hald 等^[6]报道 CD4⁺和 CD8⁺共表达是可切除的、术后行辅助放疗的肺癌患

doi: 10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.7.2017-2094

基金项目:浙江省自然科学基金项目(LQ16H160002);宁波市自然科学基金(2016A610196)

作者单位:315040 宁波市医疗中心李惠利医院放疗科(胡静、郑璐、张欢乐、张三典、陆妙珍、叶爽),心胸外科(徐国栋、李旒)

通信作者:胡静, E-mail: jinglehu@163.com

者的独立预后指标。鉴于放疗与肿瘤特异性免疫反应的潜在关联,本文旨在探讨 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞表达对术后行辅助放疗的非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)患者的预后意义。

1 资料和方法

1.1 一般资料 收集本院 2011 年 3 月至 2014 年 3 月行手术切除且术后放疗的 NSCLC 患者 385 例。纳入标准:年龄在 18 岁及以上;经手术切除后的标本病理证实为 NSCLC;近期未接受任何激素或免疫抑制剂治疗;5 年内无第二原发肿瘤;有术后放疗指征(切缘阳性或 pN2 患者),放疗期间未行同步化疗或靶向治疗。最终符合标准 46 例,其中男 30 例,女 16 例,年龄 44~74(54±6)岁;鳞癌 16 例,腺癌 30 例;按美国癌症联合委员会(American joint committee on cancer, AJCC)分期(第 7 版)标准:ⅡA 期 5 例,ⅡB 期 7 例,ⅢA 期 34 例。

1.2 方法

1.2.1 放疗方法 采用德国西门子公司生产的 Primus.h 直线加速器实施放疗,采用累及野,予 6MV 或 10MV X 线照射。部分患者采用普通放疗,对原发灶、同侧肺门及纵隔进行垂直照射,每次 200cGy,每周 5 次,当剂量达到 40Gy/20f 后缩野,调整照射野角度避开脊髓至治疗剂量。部分患者采用调强放射技术(Intensity modulated radiation therapy, IMRT),勾画瘤床及相应转移淋巴结引流区为临床靶区(CTV),CTV 外扩 0.5~1cm 为计划靶区(PTV)。对于周围正常器官如食管、正常肺组织、心脏、脊髓等给予限量,放疗剂量为 50~66Gy,2Gy/次,1 次/d,每周 5 次,共 6~7 周。

1.2.2 标本采集 每例病例分别选用 1 份含有肿瘤细胞的蜡块和肿瘤边缘的间质组织蜡块制作标本,采用距离原发肺肿瘤 3cm 的正常肺组织做成的蜡块作为对照,由 2 位病理医生确认入选。

1.2.3 免疫组化及量化分析 兔抗人 CD4(BM4379, 0.2ml)、CD8(BM4263, 0.2ml)免疫组化单克隆抗体(工作浓度 1:50)、二抗(BA1011, 0.1ml)、即用型 SABC-AP 试剂盒(SA1054)均购于武汉博士德生物工程有限公司。免疫组化流程及具体方法按照试剂盒所提供的操作执行。免疫组化结果的量化通过光学显微镜(Olympus, BX53)分析特定免疫细胞被染色浸润的程度来计算。CD8⁺T 淋巴细胞的量化标准:(1)肿瘤组织:上皮细胞浸润>5%的为高表达,浸润≤5%为低表达,细胞未染色为无表达;(2)间质组织:细胞核表面浸润>50%的为高表达,核表面浸润≤50%为低表达,核未染色为无

表达。CD4⁺T 淋巴细胞的量化标准:(1)肿瘤组织:上皮细胞浸润≥5%的为高表达,浸润<5%为低表达,细胞未染色为无表达;(2)间质组织:细胞核表面浸润≥25%的为高表达,核表面浸润<25%为低表达,核未染色为无表达。

1.2.4 随访 随访起始时间为放疗开始时,截止时间为 2017 年 5 月。记录患者总生存时间(放疗结束至死亡或随访截止的时间)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 法分析单因素与生存率之间的关系,并绘制生存曲线。同时采用 Log-rank 法检测各生存曲线的差异。多因素分析采用 Cox 回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的临床特征与生存率的关系 46 例患者的中位生存时间为(24±6)个月,3 年生存率为 45.65%。患者的临床特征与生存率的关系见表 1。

表 1 患者的临床特征与生存率的关系

因素	<i>n</i>	中位生存 时间(月)	<i>t/F</i> 值	<i>P</i> 值	3 年生存 [<i>n</i> (%)]	χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄							
>65 岁	16	32 ± 9	1.03	<0.05	9(56.25)	7.89	<0.05
≤65 岁	30	22 ± 5			12(40.00)		
性别							
女	14	30 ± 8	2.12	>0.05	6(42.86)	0.02	>0.05
男	32	23 ± 7			15(46.88)		
吸烟史							
有	35	23 ± 6	3.10	>0.05	17(48.57)	0.19	>0.05
无	11	25 ± 7			4(36.36)		
体重下降							
≥10%	23	23 ± 5	3.56	>0.05	10(43.48)	0.03	>0.05
<10%	23	29 ± 8			11(47.83)		
组织分型							
鳞癌	16	31 ± 9	1.98	>0.05	9(56.25)	0.66	>0.05
腺癌	30	23 ± 7			12(40.00)		
分化程度							
低	17	23 ± 6	2.43	<0.05	5(29.41)	9.02	<0.05
中	14	21 ± 4			6(42.86)		
高	15	37 ± 11			10(66.67)		
淋巴结分期							
0	9	41 ± 12	6.53	<0.05	9(100.00)	5.14	<0.05
1	12	39 ± 11			10(83.33)		
2	25	19 ± 6			2(8.00)		

由表 1 可见,患者的年龄、组织学分化程度以及淋巴结分期与生存时间均有关(均 $P < 0.05$),当年龄 ≤ 65 岁,分化程度越高,淋巴结分期越晚,患者的生存时间越长。而性别、吸烟、体重变化、病理类型均与生存时间无

关(均 $P > 0.05$)。

2.2 患者的临床特征与 T 淋巴细胞浸润程度的关系见表 2。

表 2 患者的临床特征与 T 淋巴细胞浸润程度的关系

因素	CD4 ⁺ T 淋巴细胞					CD8 ⁺ T 淋巴细胞				
	无表达(n=1)	低表达(n=11)	高表达(n=34)	χ^2 值	P 值	无表达(n=15)	低表达(n=15)	高表达(n=16)	χ^2 值	P 值
年龄										
>65 岁	1	7	14	2.80	>0.05	9	6	10	1.87	>0.05
≤ 65 岁	0	4	20			6	9	6		
性别										
女	1	5	12	1.95	>0.05	7	4	6	1.29	>0.05
男	0	6	22			8	11	10		
组织分型										
鳞癌	0	8	10	7.20	>0.05	10	9	8	0.90	>0.05
腺癌	1	3	24			5	6	8		
分化程度										
低	0	4	15	4.06	>0.05	2	4	4	3.75	>0.05
中	0	5	12			9	8	5		
高	1	2	7			4	3	7		
淋巴结分期										
0	0	2	6	5.30	>0.05	1	3	2	4.40	>0.05
1	1	8	14			7	10	8		
2	0	1	14			7	2	6		

由表 2 可见,肿瘤组织中 CD4⁺及 CD8⁺T 淋巴细胞浸润程度与患者年龄、性别、病理类型、组织学分化程度及淋巴结分期等临床病理因素均无关(均 $P > 0.05$)。

2.3 CD4 和 CD8 表达与生存率的关系 见表 3~4 及图 1。

表 3 CD4 表达与生存率的关系

CD4 表达	n	中位生存时间(月)	t 值	P 值	3 年生存 [n(%)]	χ^2 值	P 值
肿瘤组织							
无表达	1	9 ± 3			0(0.00)		
低表达	11	21 ± 6	4.51	<0.05	3(27.27)	5.65	<0.05
高表达	34	32 ± 9			18(52.94)		
间质组织							
无表达	1	13 ± 4			0(0.00)		
低表达	19	22 ± 5	7.06	<0.05	8(42.11)	9.03	<0.05
高表达	26	35 ± 10			13(50.00)		

由表 3~4 可见,肿瘤组织及间质组织高表达 CD4 者、间质组织高表达 CD8 者 3 年总生存率均明显高于低表达者(均 $P < 0.05$)。图 1 生存曲线显示,对于接受术后放疗的 NSCLC 患者,肿瘤组织中高表达 CD4 者生存

表 4 CD8 表达与生存率的关系

CD8 表达	n	中位生存时间(月)	t 值	P 值	3 年生存 [n(%)]	χ^2 值	P 值
肿瘤组织							
无表达	15	24 ± 6			1(6.67)		
低表达	15	27 ± 8	1.98	>0.05	5(33.33)	2.88	>0.05
高表达	16	33 ± 9			10(62.50)		
间质组织							
无表达	11	21 ± 5			3(27.27)		
低表达	17	23 ± 6	5.64	<0.05	7(41.76)	7.35	<0.05
高表达	18	37 ± 10			11(61.11)		

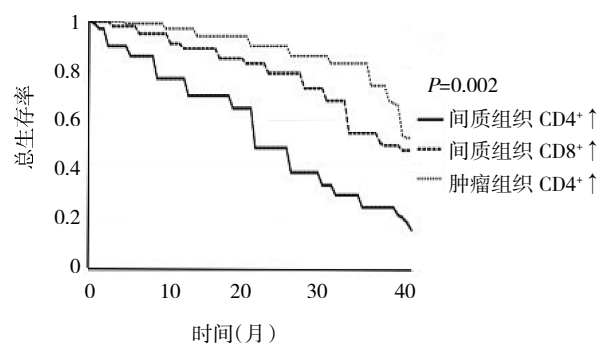


图 1 肿瘤及间质组织中不同 CD4/CD8 表达的 NSCLC 患者的生存曲线

期最长。肿瘤及间质组织 CD4 和 CD8 的免疫组化染色图片见图 2(插页)。

2.4 患者 3 年总生存率与临床特征的多因素分析 见表 5。

表 5 患者 3 年总生存率与临床特征的多因素分析

因素	HR 值	95%CI	P 值
年龄(>65 岁 vs ≤65 岁)	3.617	0.995~8.154	>0.05
性别(男 vs 女)	0.918	0.081~7.632	>0.05
吸烟史(无 vs 有)	0.688	0.062~2.550	>0.05
体重下降(≥10% vs <10%)	1.561	0.606~4.023	>0.05
组织分型(鳞癌 vs 腺癌)	0.532	0.195~1.450	>0.05
分化程度(低 vs 中 vs 高)	0.488	0.090~2.646	>0.05
淋巴结分期(0 vs 1 vs 2)	0.030	0.005~0.180	>0.05
肿瘤组织 CD4 ⁺ T 淋巴细胞(高表达 vs 低表达)	0.048	0.008~0.263	<0.01
肿瘤组织 CD8 ⁺ T 淋巴细胞(高表达 vs 低表达)	1.800	0.500~8.800	>0.05
CD4 ⁺ ↑/CD8 ⁺ ↑	1.500	0.900~6.300	>0.05

由表 5 可见,肿瘤组织 CD4 高表达者的 HR 为 0.048(95%CI:0.008~0.263, $P<0.01$),而 CD8 高表达和 CD4/CD8 比值高表达的 HR 分别为 1.800 和 1.500(均 $P>0.05$)。肿瘤组织高表达 CD4 是 NSCLC 患者 3 年总生存率的独立预测因子。

3 讨论

NSCLC 占有肺癌患者 80%以上,30~40%的患者就诊时已为局部晚期,单一的治疗手段难以提高疗效。早期患者通过手术切除可以获得长期生存,而局部中晚期的患者即使达到了手术完全切除,预后仍然不佳^[7-8]。因此,局部晚期 NSCLC 的综合治疗一直是临床研究的热点。

对于可切除的局部晚期 NSCLC,局部复发和远处转移仍是其主要失败原因,手术切除和术后辅助性化疗是常用的治疗方法。对于术后放疗的价值,多个国内外研究均证实放疗使局部晚期 NSCLC 完整切除术后患者的局部控制率和生存率获益^[9-10]。Wang 等^[11]进行的一项大样本量回顾性研究中,共入组 3 395 例行不完全切除的肺癌患者,分为术后放疗组和未行术后放疗组,前者 1 207 例,后者 2 188 例。结果显示,术后行辅助性放疗者中位生存期、5 年总生存率分别为 33.5 个月、32.4%,好于未接受放疗者分别为 23.7 个月、23.7%,差异均有统计学意义,且术后放疗者的死亡风险比未放疗者下降了 20%。该研究证实术后辅助性放疗能提高Ⅱ~Ⅲ期 N0~2 手术不完全切除肺癌患者的总生存率。

本研究显示,术后放疗患者高表达 CD4⁺T 淋巴细

胞的中位生存期为 32 个月,3 年生存率近 40%。高表达 CD4⁺T 淋巴细胞的肺癌患者,其 3 年生存率更高,反之则更低。对于手术切除未行放疗的 NSCLC 患者,Jackute 等^[12]发现肿瘤组织浸润 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞与总生存和无进展生存均无关联,而肿瘤间质组织高浸润 Foxp3⁺ CD4⁺T 淋巴细胞是改善 NSCLC 患者预后的独立指标。Kinoshita 等^[13]也发现非腺肺癌中 CD8⁺T 淋巴细胞低表达,腺癌吸烟患者中高 Foxp3/CD4 比值对于可切除的 NSCLC 患者是不良预后因素。因此,肿瘤组织高表达 CD4⁺T 淋巴细胞对于可切除且行辅助放疗的 NSCLC 患者来说,具有预测放疗疗效的价值,对于筛选出局部晚期 NSCLC 患者是否需行术后辅助放疗具有重要意义。通过分层分析,发现不同淋巴细胞亚群表达的肺癌患者临床特征基本一致,基本排除表达 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞的患者因其他临床病理因素对于预后的影响。此外,有研究也表明同时高表达 CD4 和 CD8 对生存率的影响具有协同效应^[14],在本实验中未观察到相同效应。由此可见,肿瘤组织中 CD4⁺T 淋巴细胞表达可以作为术后 NSCLC 患者辅助治疗选择的免疫标志物,更好地指导个体化治疗。

肿瘤组织中 CD4⁺和 CD8⁺T 淋巴细胞在肺癌患者的免疫反应中发挥着重要作用。CD4⁺T 淋巴细胞是免疫应答的主要反应细胞,其协调 B 淋巴细胞分化产生抗体。CD8⁺T 淋巴细胞则抑制抗体的合成、分泌及 T 淋巴细胞增殖。放疗可能通过促进肿瘤相关抗原的表达,促进肿瘤基质的免疫介导作用,减弱调节性 T 细胞的活性等来影响机体的免疫功能^[3]。国内学者实验证实,CD4⁺T 淋巴细胞百分含量超出正常参考范围的晚期乳腺癌患者,放疗后 CEA 和 CA15-3 水平下降,与放疗前比较,差异具有统计学意义^[15]。Gupta 等^[16]也发现间质低表达 CD4/CD8 预示细胞水平不足,从而无法实现放疗放大效应。通过免疫治疗促进免疫反应可能因此放大肿瘤基质中缺乏 CD4/CD8 患者的放疗反应。本研究也发现,间质组织 CD8⁺T 淋巴细胞高表达在辅助放疗的肺癌患者中具有高度的预测意义,同时提示间质局部的免疫调节可能与放疗之间存在某种关联。

本研究通过对肿瘤组织及间质组织中淋巴细胞的表达进行分选,初步证实肺癌肿瘤组织中 CD4⁺T 淋巴细胞高表达可作为术后 NSCLC 患者辅助治疗选择的免疫标志物,更好地指导个体化治疗。但是本结果仍然具有局限性,由于本研究样本量较小,而且属回顾性研究,存在患者选择的偏倚。下一步笔者将继续扩大样本量,探讨 CD4 高表达的机制,同时开展前瞻性研究,通过加

强对体内免疫细胞功能和生物标志物的认识,进一步探讨术后接受辅助放疗的 NSCLC 患者免疫细胞标志物的表达及其预后作用。

4 参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [2] Holmberg L, Sandin F, Bray F, et al. National comparisons of lung cancer survival in England, Norway and Sweden 2001-2004: differences occur early in follow-up[J]. Thorax, 2010, 65(5):436-441.
- [3] Van den Heuvel MM, Burgers SA, van Zandwijk N. Immunotherapy in nonsmall-cell lung carcinoma: from inflammation to vaccination[J]. Clin Lung Cancer, 2009, 10(2):99-105.
- [4] Demaria S, Bhardwaj N, McBride WH, et al. Combining radiotherapy and immunotherapy: a revived partnership[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 63(3):655-666.
- [5] Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy[J]. J Exp Med, 2006, 203(5):1259-1271.
- [6] Hald SM, Bremnes RM, Al-Shibli K, et al. CD4/CD8 co-expression shows independent prognostic impact in resected non-small cell lung cancer patients treated with adjuvant radiotherapy[J]. Lung cancer, 2013, 80:209-215.
- [7] 翟浩然, 钟文昭. ASCO 2015 局晚期肺癌治疗进展[J]. 浙江医学, 2015, 18:1490-1492.
- [8] 邢力刚. 2015 年肺癌放疗研究进展回顾[J]. 浙江医学, 2016, 38(4):231-232,251.
- [9] Mantovani C, Levra NG, Filippi AR, et al. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected pathologic N2 non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis[J]. Clin Lung Cancer, 2013, 14(2):194-199.
- [10] 刘翼,阿迪力,陆艳荣,等. III A(N2)期非小细胞肺癌术后放疗疗效分析[J]. 中国癌症杂志, 2013, 6:452-456.
- [11] Wang EH, Corso CD, Rutter CE, et al. Postoperative radiation therapy is associated with improved overall survival in incompletely resected stage II and III non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(25):2727-2734.
- [12] Jackute J, Zemaitis M, Pranys D, et al. The prognostic influence of tumor infiltrating Foxp3+CD4+, CD4+ and CD8+ T cells in resected non-small cell lung cancer[J]. Journal of Inflammation, 2015, 12(1):63.
- [13] Kinoshita T, Muramatsu R, Fujita T, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes differs depending on histological type and smoking habit in completely resected non-small cell lung cancer[J]. Annals of Oncology, 2016, 27: 2117-2123.
- [14] Hiraoka K, Miyamoto M, Cho Y, et al. Concurrent infiltration by CD8+ T cells and CD4+ T cells is a favourable prognostic factor in non-small-cell lung carcinoma[J]. Br J Cancer, 2006, 94: 275-280.
- [15] 朱江,何津祥,何津春. CD4+T 细胞与放疗前后肿瘤标志物变化[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37 (20) :2828-2830.
- [16] Gupta A, Probst HC, Vuong V, et al. Radiotherapy promotes tumor-specific effector CD8+ T cells via dendritic cell activation[J]. J Immunol, 2012, 189:558-566.

(收稿日期:2017-08-31)

(本文编辑:马雯娜)

(上接第 711 页)

- [3] 张景林,袁林,杨永弘. 600 名妊娠妇女及新生儿 GBS 感染情况的研究[J]. 中华流行病学杂志, 1995, 16:36-39.
- [4] 马延敏,吴连方,黄醒华. 孕妇 B 族链球菌带菌与母婴预后的关系[J]. 中华妇产科杂志, 2000, 35:32-35.
- [5] 梁梅英,王山米. 产前 B 族链球菌感染对母儿的影响[J]. 中华围产医学杂志, 1999, 2(1):285-286. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-9408.1999.01.005.
- [6] Sweet RL, Gibbs RS. Infectious diseases of the female genital tract [M]. 15th Edition. Wolters Kluwer: Lippincott Williams & Wilkins, 2009:1-9.
- [7] Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC [J]. MMWR Recomm Rep, 2002, 59(RR-10):1-36.
- [8] Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus[J]. N Engl J Med, 2009, 360(25):2626-2636. doi: 10.1056/NEJMoa0806820.
- [9] Barcaite E, Bartusevicius A, Tameliene R, et al. Prevalence of maternal group B streptococcal colonization in European countries [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2008, 87:260-271.
- [10] Eschenbach D. Reviewer's commentary on Reduction of the use of antimicrobial drugs following the rapid detection at delivery of Streptococcus agalactiae in vagina by real-time PCR assay [J]. BJOG, 2013, 120(9):1108-1109.
- [11] Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations--United States, 2003-2005. United states [J]. MMWR, 2007, 56(28):701-705.
- [12] Verani JR, Schrag SJ. Group B Streptococcal disease in infants: progress in prevention and continued challenges [J]. Clin Perinatol, 2010, 37(2):375-392. doi: 10.1016/j.clp.2010.02.002.
- [13] Verani JR, McGee I, Schrag SJ, et al. Prevention of perinatal group B Streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010 [J]. MMWR Recomm Rep, 2010, 59(RR-10):1-36.
- [14] 高坎坎,钟华敏,梁绮华,等. B 族链球菌相关疫苗的研究进展[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2017, 13(1):116-119. doi:10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2017.01.022.

(收稿日期:2018-02-02)

(本文编辑:陈丽)