

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.21.022

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190917.1256.016.html(2019-09-17)

艾滋病相关恶性淋巴瘤 83 例临床治疗体会

闵海燕¹, 李 侠¹, 汪习成¹, 楼金成¹, 陶鹏飞¹, 周奇文¹, 杨欣平¹, 董兴齐¹, 李惠琴¹, 杨建伟^{2△}

(1. 昆明医科大学附属传染病院/云南省传染病医院, 昆明 650301; 2. 云南省第三人民医院, 昆明 650011)

[摘要] **目的** 探讨艾滋病相关淋巴瘤(ARL)的临床特点、疗效及预后。**方法** 回顾性分析云南省传染病医院自 2010 年 10 月至 2018 年 12 月 83 例艾滋病相关淋巴瘤患者的临床资料, 总结该组患者的临床特征、治疗方案和临床结局。**结果** 患者中位年龄为 48 岁, 男女比例 5.4 : 1.0, 原发淋巴结的占 66.3%, 弥漫大 B 细胞淋巴瘤占 74.8%, 62.6% 的患者 CD4⁺T 细胞计数小于 200 cells/ μ L, 治疗总有效率 56.6%。**结论** 对于艾滋病相关淋巴瘤患者在抗病毒治疗时应尽可能使用标准剂量的化疗, 甚至更强烈的化疗方案争取更高的缓解率及更低的复发率。

[关键词] 艾滋病; 淋巴瘤; 临床特征; 化疗; 预后

[中图法分类号] R733.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)21-3689-05

Clinical treatment experience of 83 cases of AIDS-related malignant lymphoma

MIN Haiyan¹, LI Xia¹, WANG Xicheng¹, LOU Jincheng¹, TAO Pengfei¹,

ZHOU Qiwen¹, YANG Xinping¹, DONG Xingqi¹, LI Huiqin¹, YANG Jianwei^{2△}

(1. Affiliated Infectious Diseases Hospital, Kunming Medical University/Yunnan

Provincial Hospital of Infectious Diseases, Kunming, Yunnan 650301, China; 2. Yunnan Provincial

Third People's Hospital, Kunming, Yunnan 650011, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical characteristics, treatment efficacy and prognosis of AIDS-related lymphoma. **Methods** The clinical data of 83 cases of patients with AIDS-related lymphoma in the Yunnan Provincial Hospital of Infectious Disease from October 2010 to December 2018 were retrospectively analyzed for summarizing the clinical characteristics, treatment regimen and clinical outcomes. **Results** Their median age was 48 years old, male to female ratio was 5.4 : 1.0, the primary lymph nodes accounted for 66.3%, the diffuse large B-cell lymphoma accounted for 74.8%, and the CD4⁺T cell counts in 62.6% of cases were less than 200 cells/ μ L. The total effective rate was 56.6%. **Conclusion** In addition to anti-viral therapy for the patients with AIDS-related lymphoma, the standard dose of chemotherapy should be used as far as possible, and even more intensive chemotherapy regimens should be used to strive for higher remission rate and lower recurrence rate.

[Key words] AIDS; lymphoma; clinical characteristics; chemotherapy; prognosis

影响艾滋病患者结局的主要并发症或合并症包括机会性感染、肿瘤等。随着艾滋病患者越来越早地接受抗病毒治疗, 以及临床对机会性感染的处理越来越规范, 人类免疫缺陷病毒(HIV)感染后免疫功能损伤导致的机会性感染已得到有效控制, 但艾滋病相关肿瘤的诊治因疾病的复杂性存在困难, 美国疾控中心定义的艾滋病相关肿瘤包括: 卡波西肉瘤、宫颈癌和特异性非霍奇金淋巴瘤(NHL)^[1]。艾滋病相关淋巴瘤(ARL)与发生于普通人群的 NHL 相比具有多种特征。COTE 等^[2]对美国多个地区有登记的艾滋病

病例和恶性肿瘤病例的数据分析研究发现: 诊断为艾滋病的患者 3 年内发生 ARL 的相对风险是非艾滋病患者的 165 倍。由于淋巴瘤的高度异质性及存在免疫缺陷背景, 导致目前临床上 ARL 的治疗结果不甚理想。现将接受化疗为主的综合治疗的 83 例 ARL 进行分析, 结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集云南省传染病专科医院 2010 年 10 月至 2018 年 12 月确诊的 ARL 患者 102 例, 其中接受化疗为主的综合治疗患者 83 例。所有

患者均按《艾滋病诊疗指南第三版(2015 版)》^[3] 经免疫印迹法(WB)确证 HIV-1 抗体阳性,并经病理活检诊断为淋巴瘤。统计患者的淋巴瘤的首发部位,确诊 ARL 时的实验室检查:包括 CD4⁺T 细胞计数、乳酸脱氢酶(LDH)、肝炎病毒学检测结果及淋巴瘤的病理分型等。

1.2 评价方法 全部患者均按照 2007 年修订后的包含 PET 的淋巴瘤疗效标准^[4],以末次化疗或放疗结束后行 18F-氟脱氧葡萄糖正电子发射断层成像术(PET-CT)、MRI、CT 等影像学检查评价治疗效果。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。从患者确诊至末次化疗或放疗结束后 1 个月进行疗效评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验室检查 CD4⁺T 细胞计数小于 50 cells/ μ L 者 8 例(9.6%),50~<200 cells/ μ L 者 44 例(53.0%), ≥ 200 cells/ μ L 者 31 例(37.3%);LDH:正常 14 例(16.9%),超过正常值 69 例(83.1%);肝炎病毒学检测结果:14 例患者同时合并乙型肝炎感染(16.9%),其中乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阳性慢性乙型肝炎 6 例,HBeAg 阴性慢性乙型肝炎 7 例,仅乙型肝炎核心抗体(HBcAb)阳性者 1 例。同时合并丙肝感染 5 例(6.0%)。乙肝、丙肝重叠感染 2 例。有 4 例患者进行了肿瘤组织二代基因测序,其中 1 例原发睾丸弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者发现 NOTCH1 突变。

2.2 艾滋病相关恶性淋巴瘤亚型分布 本研究中最易并发的恶性淋巴瘤为 NHL(94.0%),霍奇金淋巴瘤(HL)仅占 6.0%。最常见的淋巴瘤亚型为弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL),占有淋巴瘤的 74.8%,占有所有 B 细胞 NHL 的 86.0%,见表 1。

2.3 临床分期分组 据 Ann Arbor-costwald 分期行临床分期分组 I 期 1 例(1.2%),II 期 21 例(25.3%),III 期 20 例(24.1%),IV 期 41 例(49.4%)。无 B 症状组 39 例(47.0%),B 症状组(发热、盗汗、近 6 个月体质量下降大于 10%)44 例(53.0%)。体能状况评分(ECOG 评分标准):<2 分 23 例(27.7%), ≥ 2 分 60 例(72.3%)。

2.4 治疗情况

2.4.1 淋巴瘤化疗 弥漫大 B 细胞淋巴瘤、其他 B 细胞淋巴瘤类型评估患者情况采用 R \pm CHOP(利妥昔单抗联合环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+强的松)、R \pm DA-EPOCH(利妥昔单抗联合剂量调整的依托泊苷+强的松+长春新碱+环磷酰胺+阿霉素)方案,伯基特淋巴瘤采用 Hyper-CAVD \pm R 与 MA \pm R(高强度的环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+地塞米松

与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替应用)方案,NK/T 细胞淋巴瘤采用 P-GND(培门冬酶+吉西他滨+米托蒽醌+地塞米松)方案。1 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤早期复发患者采用 R+GeMox(利妥昔单抗联合吉西他滨+奥沙利铂)方案。15 例患者因初诊时大包块或肾脏、鼻咽部病灶接受了序贯放疗。75 例患者采用标准剂量化疗,4 例采用了高强度的 Hyper-CAVD \pm R 与 MA \pm R 交替。1 例初治高危伯基特淋巴瘤,3 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤(其中 1 例为双表达 DLBCL,1 例双打击 DLBCL)患者经化放疗达到完全缓解后序贯自体造血干细胞移植治疗。霍奇金淋巴瘤采用 ABVD(阿霉素+博来霉素+长春花碱+氮烯咪胺)方案。

2.4.2 艾滋病抗病毒治疗 有 20 例患者诊断淋巴瘤时已确诊 HIV 感染且服用抗病毒药物已超过 1 年,5 例患者已确诊 HIV 感染但未服用抗病毒药物。58 例 HIV 感染与淋巴瘤同时诊断的患者(58/83,69.9%),视患者情况化疗同时启动抗病毒治疗,合并乙型肝炎的患者治疗过程中密切观察 HBV DNA 及肝功能的变化。抗病毒方案替诺福韦+拉米夫定+依非韦伦或拉替拉韦钾。

2.5 临床结果

2.5.1 一般情况 仅 31.1%的 ARL 患者在发现 ARL 前诊断了 HIV 感染,69.9%的 ARL 患者因淋巴瘤症状就诊后发现 HIV 阳性。淋巴瘤首发部位:原发结内:浅表淋巴结 55 例(66.3%),腹腔淋巴结 2 例(2.4%),咽扁桃体 1 例(1.2%);结外器官:胃肠道 12 例(14.5%),鼻咽部 4 例(4.8%),睾丸 3 例(3.6%)皮下组织 1 例(1.2%),牙龈 1 例(1.2%),肺 1 例(1.2%),肝脏 1 例(1.2%),肾脏 1 例(1.2%),脾 1 例(1.2%)。

对所有患者在治疗结束 1 个月内评价近期疗效,近期治疗总有效率 56.6%,完全缓解率(CR)45.8%(38/83),部分缓解率(PR)10.8%(9/83)。另外,评价 5 年随访的生存情况,失访患者 6 例(7.2%);5 年无事件生存 3 例,早期复发 1 例,治疗后再次达完全缓解;4 例进行自体造血干细胞移植患者,其中 3 例完全缓解,1 例双表达弥漫大 B 患者疾病进展,放弃治疗;死亡 30 例(36.2%)。

本组治疗患者中合并乙肝感染的 14 例(16.9%)。有 9 例使用了含利妥昔单抗的化疗方案,在化疗前 1 周或与化疗同时启动抗病毒治疗。9 例患者治疗中及治疗结束后 12 个月均密切监测 HBV DNA,没有发现乙肝再激活。

表 1 艾滋病相关恶性淋巴瘤亚型分布

亚型	n	占有淋巴瘤病例的构成比(%)	占同细胞系肿瘤病例的构成比(%)
总计	83	100.0	—
NHL	78	94.0	—
B 细胞淋巴瘤	72	86.8	—
弥漫大 B 细胞淋巴瘤	62	74.8	86.0
黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤	2	2.4	2.8
伯基特淋巴瘤	4	4.8	5.6
滤泡性淋巴瘤	1	1.2	1.4
富含 T 组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤	1	1.2	1.4
浆母细胞淋巴瘤	2	2.4	2.8
成熟 T/NK 细胞	6	7.2	—
外周 T 细胞淋巴瘤	2	2.4	33.3
结外 NK/T 细胞淋巴瘤(鼻型)	3	3.6	50.0
间变性大细胞淋巴瘤(ALK+)	1	1.2	16.7
霍奇金淋巴瘤	5	6.0	—
经典型霍奇金淋巴瘤(混合细胞)	3	3.6	60.0
经典型霍奇金淋巴瘤(结节硬化)	1	1.2	20.0
经典型霍奇金淋巴瘤(淋巴细胞消减)	1	1.2	20.0

—:此项无数据

发现 NOTCH1 突变的患者为 73 岁原发睾丸弥漫大 B 细胞淋巴瘤,常规标准剂量化疗无效,生存时间仅为 8 个月。

2.5.2 并发症

2.5.2.1 感染 83 例患者在治疗过程中 12 例并发 PCP(14.4%),11 例发生败血症(13.2%,埃希大肠杆菌 4 例,肺炎克雷伯杆菌、金黄色葡萄球菌各 3 例,日沟维肠杆菌 1 例),3 例疱疹病毒感染(3.6%),9 例肿瘤原发部位坏死感染(10.8%),2 例肺结核(2.4%),5 例肛周感染(6.0%)。其中 1 例肺炎克雷伯杆菌败血症同时合并细菌性肺炎,1 例日沟维肠杆菌败血症同时合并肛周感染。共计 27 例患者发生感染(其中 11 例在多个化疗周期中均合并感染),感染总发生率 32.5%。所有发生感染的患者依照感染类型分别给予复方磺胺甲噁唑预防性口服(CD4⁺ T 细胞计数小于 200 cells/ μ L 重点监控)、抗细菌治疗、抗病毒、抗结核、局部换药等治疗。3 例死于粒缺合并细菌性败血症,埃希大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌、金黄色葡萄球菌各 1 例。其余感染患者经及时抗感染治疗均痊愈。

2.5.2.2 其他并发症 20 例胃肠道侵犯(12 例原发胃肠道,8 例初诊时同时有胃肠道侵犯)的患者治疗过程中有 2 例发生肠穿孔,进行了手术治疗;3 例出现消化道大出血,其中 1 例死于失血性休克;3 例发生肠梗阻,保守治疗后缓解。

2.6 预后单因素分析 单因素分析显示,83 例艾滋病相关恶性淋巴瘤患者的预后与疾病分期、治疗过程中骨髓抑制程度相关($P < 0.05$)。而与年龄、临床症状、分组、乳酸脱氢酶水平、CD4⁺ T 细胞计数等无明显相关性($P > 0.05$),见表 2。

表 2 83 例艾滋病相关恶性淋巴瘤单因素分析结果

临床特征	n	治疗有效率(%)	P
年龄			
<40 岁	28	53.6	
40~<60 岁	46	67.4	0.237 ^a
≥ 60 岁	9	66.7	0.493 ^a
分期			0.037
I、II	22	81.8	
III、IV	61	55.7	
分组			0.270
A 组	39	56.4	
B 组	44	68.2	
乳酸脱氢酶			0.307
正常值	14	71.4	
>正常值	69	56.5	
CD4 ⁺ 计数(cells/ μ L)			
<50	8	62.5	0.950 ^b
50~<200	44	63.6	0.836 ^b

续表 2 83 例艾滋病相关恶性淋巴瘤单因素分析结果

临床特征	n	治疗有效率(%)	P
≥200	31	61.3	
骨髓抑制程度			0.048
0~2 级	28	42.8	
3~4 级	45	66.7	

^a:与小于 40 岁比较;^b:与 CD4⁺T 细胞计数大于或等于 200 cells/ μ L 比较

3 讨 论

恶性淋巴瘤是 HIV 感染者/艾滋病患者常并发的恶性肿瘤,临床表现复杂多样,易与机会性感染混淆。从本组资料中可以看到,ARL 仍以浅表淋巴结肿大为首发症状,病理分型以 NHL 为主,而弥漫大 B 细胞淋巴瘤是艾滋病最常见的淋巴瘤亚型,这与国内非 HIV 人群淋巴瘤构成比有明显差异^[5]。

83 例均使用标准剂量或更强烈治疗方案,治疗的总有效率 56.6%。RATNER 等^[6]对比低剂量与标准剂量的化疗在 ARL 患者应用显示:不良反应发生率相近,但完全缓解率分别为 30.0%、48.0%。本组患者的完全缓解率为 45.8%,化疗过程中分别有 25.8%和 54.2%的患者发生了 0~2 级或 3~4 级的骨髓抑制,而相比于 0~2 级,3~4 级骨髓抑制的患者获得了更好的治疗应答(有效率 42.8% vs. 66.7%),提示在患者条件允许的情况下,应尽可能使用标准剂量的化疗,甚至使用更强烈化疗方案争取更高的缓解率、更低的复发率。王健红等^[7]报道使用利妥昔单抗、Hyper-CVAD 方案协同、序贯自体造血干细胞移植的短疗程、高强度治疗方式能提高伯基特淋巴瘤的总生存率与长期无事件生存。有 1 例年轻高危的伯基特淋巴瘤患者在 Hyper-CAVD \pm R 与 MA \pm R 方案交替化疗 4 个周期后复查 PET-CT 阴性,序贯进行了自体造血干细胞移植,目前随访已有 44 个月,持续缓解^[8]。对于初治的年轻高危 DLBCL 患者行自体造血干细胞移植治疗是有效的,对于复发或难治性 DLBCL 患者来说自体造血干细胞移植仍是一个较好的挽救治疗选择,自体造血干细胞移植能改善初治非生发中心型患者的预后^[9]。

有国外学者报道 CD4⁺T 细胞计数较高的患者使用含利妥昔单抗的化疗方案明显获益^[10],但 SPARANO^[11]的研究显示接受利妥昔单抗的 ARL 虽然缓解率提高、疾病进展率降低,但同时治疗相关感染率增加。文献^[12-13]显示:含利妥昔单抗的化疗虽提高了肿瘤对治疗的应答,但同时增加了治疗性相关死亡。本组有 8 例 CD4⁺T 细胞计数低于 50 cells/ μ L 的 CD20⁺的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者,其中 5 例使用了

含利妥昔单抗的治疗方案,4 例获得完全缓解。本组患者中,接受含利妥昔单抗的化疗的患者并没有观察到感染风险的增加,也未发现治疗相关性死亡。因此,认为对于 CD4⁺T 细胞计数小于 50 cells/ μ L、CD20⁺的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者,含利妥昔单抗的化疗是否有获益值得临床关注。

本组患者单因素分析显示,83 例艾滋病相关恶性淋巴瘤患者的预后与疾病分期、治疗过程中骨髓抑制程度相关,而与年龄、疾病分组、乳酸脱氢酶水平、CD4⁺T 细胞计数等无明显相关性,与非 HIV 感染者有差别^[14],是否因病例数偏少造成差异,还需再进一步积累临床病例。而 CD4⁺T 细胞计数水平并未显示与预后有明显相关,表明即使初诊时 ARL 患者免疫功能受损也可以通过积极有效的整体治疗获得缓解。

有文献报道,高达 60%的肿瘤患者在接受化疗时会发生 HBV 再激活,其中以淋巴瘤患者的 HBV 再激活率最高^[15]。本组合并乙肝感染且使用了含利妥昔单抗的化疗方案的患者抗病毒同时兼顾乙肝、HIV 的治疗,有效预防了 HBV 再激活^[16-17],没有发生 HBV 再激活。

SCHMITZ 等^[18]鉴定出 4 种基因亚型的 DLBCL,对 4 种亚型的 5 年生存率预测结果分别是 26.0%(MCD)、36.0%(N1)、65.0%(BN2)和 68.0%(EZB),用于初诊时区分标准治疗受益和预后不良患者,从而选择靶向治疗,为靶向治疗的临床试验提供参考^[19],从而改变患者预后。随着时间的延续,本研究可计算的 2 年生存率、5 年无事件生存率将会得到结果,希望通过后续的努力,让更多的艾滋病相关淋巴瘤患者获得长期无病生存。

参考文献

- [1] JI Y, LU H. Malignancies in HIV-Infected and AIDS patients[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 1018(1):167-179.
- [2] COTE T R, BIGGAR R J, ROSENBERG P S, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. AIDS / Cancer Study Group[J]. Int J Cancer, 1997, 73(5):645.
- [3] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南第三版(2015 版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2015, 8(5):385-401.
- [4] CHESON B D, PFISTNER B, JUWEID M E, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(5):579-586.
- [5] 李小秋, 李甘地, 高子芬, 等. 中国淋巴瘤亚型分布:国内多中心性病例 10 002 例分析[J]. 诊断学理论与实践, 2012, 11(2):111-115.
- [6] RATNER L, LEE J, TANG S, et al. Chemotherapy for

- human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(8):2171.
- [7] 王健红,郝彩霞,张娜,等. Burkitt 淋巴瘤临床分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(23):3796-3799.
- [8] HAIYAN M, JIANWEI Y, RUONAN X, et al. Remission of HIV-related naïve and high risk Burkitt's lymphoma treated by autologous stem cell transplantation plus cART[J]. *Stem Cell Res Therapy*, 2018, 9(1):353.
- [9] 王希,夏冰,张翼鸾. 自体造血干细胞移植治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(6):1841-1846.
- [10] RITA C, ALESSIA D. HIV status does not impair the outcome of patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the cART era[J]. *AIDS*, 2014, 28(6):689-697.
- [11] SPARANO J A. HIV-associated lymphoma: the evidence for treating aggressively but with caution[J]. *Curr Opin Oncol*, 2007, 19(5):458.
- [12] LEVINE A M. Management of AIDS-related lymphoma [J]. *Curr Opin Oncol*, 2008, 20(5):522.
- [13] KAPLAN L D, LEE J Y, AMBINDER R F, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010 [J]. *Blood*, 2005, 106(5):1538.
- [14] 吴鹏强,赵春燕,韩丽英. 淋巴瘤患者血清乳酸脱氢酶检测的临床意义[J]. *泸州医学院学报*, 2006, 29(1):22-23.
- [15] YEO W, JOHNSON P J. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy[J]. *Hepatology*, 2006, 43(2):209-220.
- [16] 朱坚轶,陈芳源,肖菲,等. 拉米夫定预防 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者利妥昔单抗化疗后乙型肝炎病毒再激活的临床分析[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2012, 21(9):524-527.
- [17] 中国临床肿瘤学会,中华医学会血液学分会,中国医师协会肿瘤医师考核委员会,等. 淋巴瘤免疫化疗乙型肝炎病毒再激活预防和治疗中国专家共识[J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34(1):32-39.
- [18] SCHMITZ R, WRIGHT G W, HUANG D W, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(15):1396-1407.
- [19] 孔飞,张芳文,李玲,等. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤分子遗传学研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗学杂志*, 2019, 33(2):194-196.
- (收稿日期:2019-01-14 修回日期:2019-04-06)
-
- (上接第 3688 页)
- [7] MILLER P E, CROSS A J, SUBAR A F, et al. Comparison of 4 established DASH diet indexes; examining associations of index scores and colorectal cancer [J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98(3):794-803.
- [8] HAJIHASHEMI P, AZADBAKHT L, HASHEMIPOR M, et al. Whole-grain intake favorably affects markers of systemic inflammation in obese children: a randomized controlled crossover clinical trial[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(6):1301-1308.
- [9] IMAMURA F, MICHA R, WU J H, et al. Effects of saturated fat, polyunsaturated fat, monounsaturated fat, and carbohydrate on Glucose-Insulin homeostasis; a systematic review and meta-analysis of randomised controlled feeding trials[J]. *PLoS Med*, 2016, 13(7):e1002087.
- [10] HERNANDEZ-ALONSO P, SALAS-SALVADO J, BALD RICH-MORA M, et al. Beneficial effect of pistachio consumption on glucose metabolism, insulin resistance, inflammation, and related metabolic risk markers: a randomized clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(11):3098-3105.
- [11] SMITH L A, PRICE N, SIMONITE V, et al. Incidence of and risk factors for perineal trauma: a prospective observational study [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2013, 13(1):59.
- [12] 刘云波,李淑娟,杨学军. 妊娠期糖尿病血糖控制水平对母婴结局的影响[J]. *实用医院临床杂志*, 2012, 9(6):130-132.
- [13] LUOTO R, KINNUNEN T I, AITTASALO M, et al. Primary prevention of gestational diabetes mellitus and large for gestational age newborns by lifestyle counseling; a cluster-randomized controlled trial[J]. *PLoS Med*, 2011, 8(5):e1001036.
- [14] CHE L, YANG Z, XU M M, et al. Maternal nutrition modulates fetal development by inducing placental efficiency changes in gilts[J]. *BMC Genomics*, 2017, 18(1):213.
- (收稿日期:2019-03-10 修回日期:2019-05-05)