

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.13.035

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220328.1409.019.html\(2022-03-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220328.1409.019.html(2022-03-28))

足月新生儿颅内出血病因研究进展*

吴宇鑫 综述, 翟 瑄[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院神经外科 400014)

[摘要] 颅内出血(ICH)是导致新生儿神经系统功能障碍或死亡的重要原因之一。早产儿与足月儿 ICH 在病因、临床表现、出血部位等方面均有很大不同。早产儿最常见的生发基质出血很少发生在足月儿。超过一半的足月儿 ICH 找不到明确的原因,目前发现血液系统疾病、脑血管病变、机械性损伤、缺血性脑损伤出血性转化、感染、窒息等其他诱因均可引起 ICH,不同原因导致的出血特征不一。了解足月儿与早产儿 ICH 的差异和出血原因是早期做出正确决策的关键。

[关键词] 新生儿颅内出血;足月儿;早产儿;病因;治疗

[中图分类号] R651 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)13-2331-05

Research progress on etiology of intracranial hemorrhage in term neonates*

WU Yuxin, ZHAI Xuan[△]

(Department of Neurosurgery, Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

[Abstract] Intracranial hemorrhage (ICH) is one of important causes of neonatal death or neurological dysfunction. ICH in preterm and term infants differ a lot in etiology, clinical manifestations, bleeding sites and so on. Germinal matrix bleeding, the most common type in preterm neonates, rarely occurs in term neonates. More than half of ICH in term neonates can not find a exact cause. By now, it is found that the diseases of blood system, cerebrovascular disease, mechanical injury, hemorrhagic transformation of ischemic brain injury, infection and asphyxia and other inducements all cause ICH. The bleeding characteristics caused by different reasons are different. Understanding the differences and causes of ICH between term neonates and premature neonates is the key to make the correct decisions in early stage.

[Key words] neonatal intracranial hemorrhage; term newborn; preterm infant; etiology; treatment

颅内出血(intracranial hemorrhage, ICH)是导致新生儿夭折和残疾的重要原因,按出血部位分为蛛网膜下腔出血、脑实质出血、脑室内出血和硬膜下出血。足月儿 ICH 发病率为 5.9/10 000^[1-2]。早产儿与足月儿 ICH 在病因、出血部位、预后等多方面均存在差异。由于 ICH 多见于早产儿,且胎龄越小发病率越高,因此,一直以来,早产儿 ICH 成为研究重心,而足月儿 ICH 的研究有限。现将早产儿与足月儿 ICH 的差异、足月儿 ICH 病因组成、国内外研究进展综述如下,以加深对足月儿 ICH 的认识,并指导临床决策和治疗。

1 早产儿与足月儿 ICH 的差异

1.1 病因

亚洲早产儿发生严重 ICH(papile 分级 3~4 级)的比例为 5%~36%^[3],与生发基质本身血管脆性及

脑血流波动有关。由于生发基质处新生血管的周细胞稀少,基板不成熟、包膜星形胶质细胞末端缺乏胶质纤维酸性蛋白,生发基质处血管相对脆弱。再加上新生儿本身具有较高水平的血管内皮生长因子和血管生成素-2,生发基质处的血管生长较快,新生血管多且不成熟。在感染、窒息等外因使脑血流波动时压力变化就容易引起 ICH^[4-6]。而足月儿则完全不同,足月儿罕见生发基质出血,出血动脉多来源于脉络丛,并且超过一半的足月儿 ICH 是特发性的^[2]。

1.2 出血类型

脑室内出血和脑室周围出血在早产儿中常见,而足月儿最常见的则是硬膜下和蛛网膜下腔出血^[2,6]。

1.3 临床表现

惊厥发作、呼吸暂停、易激惹、嗜睡、呕吐是足月儿发生 ICH 后常见的临床表现,早产儿常见临床表现

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81971217)。 作者简介:吴宇鑫(1998—),在读硕士研究生,主要从事癫痫、新生儿颅内出血的研究。 [△] 通信作者, E-mail: zhaixuan@163.com。

还有瞳孔对光反射消失、昏迷、发热、肌张力异常等,这在足月儿中则较少出现^[1]。

1.4 预后

足月儿常见的硬膜下和蛛网膜下腔出血的出血量较少,症状相对较轻,预后也相对较好。早产儿常见的脑室内出血预后主要取决于脑白质损伤程度,近期澳大利亚一项回顾性队列研究发现,早产儿脑室内出血的 papile 分级越高,运动功能障碍的可能性越大,4级脑室内出血者运动功能受损比例高达92%^[1,6-8]。ICH 复发率不高,但病死率却占15%左右,接近甚至超过一半的患儿远期有轻度神经发育迟缓,同时还有一部分患儿面临远期癫痫发作的风险^[1]。

由于早产儿与足月儿 ICH 的诸多差异,因此,有必要将两个群体相分离,了解足月儿 ICH 的病因组成,以期做出更合适的临床决策。

2 足月儿 ICH 的病因

2.1 血液系统疾病

血液系统疾病是最常见引起足月儿 ICH 的原因,而其中最常见的是新生儿同种免疫性血小板减少症,故在面对不明原因惊厥发作的患儿除影像学检查外,初步检查还应包括全血计数、凝血因子相关检测等,首先排除血小板减少症、凝血障碍和维生素 K 缺乏症^[9-10]。

2.1.1 同种免疫性血小板减少症(FNAIT)

FNAIT 是新生儿血小板减少和发生 ICH 的重要原因之一,每10万名新生儿中就有10例 FNAIT 所致的 ICH 患儿^[11]。发生出血的概率与血小板降低程度相关,血小板计数(Plt) $<50 \times 10^9/L$ 的婴儿发生实质内出血的概率是 Plt $>70 \times 10^9/L$ 婴儿的7倍,出血严重程度、预后也与 Plt 下降存在关联。FNAIT 的诊断除常规血液分析外,还需要监测父母与孩子的人类血小板特异性抗原(HPA)分型和母体血小板同种异体抗体^[12]。最佳的预防处理是孕期对母体进行 HPA 同种异体免疫筛查,以便进行早期干预。但受限于经济原因,实际上的预防措施往往只适用于母亲既往曾有分娩 FNAIT 新生儿的后续怀孕监测^[12]。目前,有多项研究正在通过抑制 FNAIT 新生儿 Fc 受体阻断母体免疫球蛋白向胎儿体内转移,如研究证明安全、有效,也许会改变对 FANIT 的诊疗管理措施^[13]。

2.1.2 维生素 K 缺乏症相关性出血(VKDB)

VKDB 多发生在出生7d以后,与生后维生素 K 逐渐消耗有关,出血主要因素包括纯母乳喂养、持续性腹泻及长期抗生素治疗。多项流行病学研究表明,口服维生素 K 可有效预防 VKDB^[14-15]。VKDB 最容易引起硬膜下出血,其次是脑实质出血^[16]。

2.1.3 血友病

血友病所致 ICH 相比前两种疾病少见,2%~4%的血友病新生儿会发生 ICH^[17]。人工助产是血友病

新生儿是否发生 ICH 的唯一危险因素,使用产钳助产或胎头吸引等辅助分娩方式均会显著增加血友病新生儿发生 ICH 的概率和严重程度^[9]。

2.2 脑血管病变

2.2.1 动静脉畸形(AVM)

AVM 的特征是动脉不经毛细血管床而直接汇入静脉^[18]。由于新生儿 AVM 的出血率高达50%,残余病灶再出血率也较高,故 AVM 的最终治疗目标是完全切除病灶。手术治疗是标准治疗方法,但儿童 AVM 多位于大脑深部,而深部 AVM 手术风险难以承受;另一方面立体定向放射外科治疗可安全地处理脑深部或者脑功能区的 AVM,但由于新生儿具有较长的预期寿命,放射带来的发生恶性脑肿瘤风险也难以承受^[19-20]。在面对足月新生儿 ICH 时应意识到产前超声的局限性,考虑出生后适时补充 CT 血管造影(CT angiography,CTA)或数字减影血管造影检查。

2.2.2 Galen 静脉动脉瘤样畸形(VGAM)

VGAM 是一种发育于胚胎期6~11周的脉络膜系统 AVM^[21],是最常被早期识别的血管畸形,产前超声检查呈第三脑室后部中线边缘规则的无回声或低回声圆形或卵圆形结构。VGAM 在新生儿期的表现多样,其体征和症状从高排血量充血性心力衰竭到脑积水、惊厥发作、ICH 均可发生^[22]。血管栓塞治疗是改善 VGAM 患儿预后的重要措施,但新生儿比儿童更易发生脑出血等术中并发症,可能是由于新生儿血管更细小、更脆弱和血液动力学状态不稳定所致^[23]。尽管在介入治疗的帮助下 VGAM 患儿的预后已有很大改善,但一项英国双中心85例新生儿病历的回顾研究表明,仍有超过1/3的新生儿夭折^[23]。

2.2.3 动脉瘤

动脉瘤破裂引起出血在新生儿群体中相当罕见,其特征也与成人动脉瘤有所不同。新生儿颅内动脉瘤发病年龄多集中在3周以后,最常见的部位是大脑中动脉,几乎一半发生在大脑中动脉分支。足月新生儿动脉瘤破裂最常见临床表现是癫痫发作,同时可出现易激惹、呕吐、偏瘫、呼吸窘迫等^[24-26]。动脉瘤破裂后虽然最常引起蛛网膜下腔出血,但也有40%的患儿伴实质内出血^[25]。90%的患儿通过 CTA 或磁共振血管造影即可诊断^[27]。血管造影是诊断的“金标准”,但考虑到新生儿安全问题,目前,建议仅在考虑后续行介入治疗的情况下进行血管造影。近年来,介入治疗的应用越来越多,且从目前已有文献报道来看,当破裂发生后颅内动脉瘤的介入治疗相比手术夹闭者预后更佳^[24-25]。

2.3 缺血性损伤等出血性转化

缺血性损伤包括动脉缺血性卒中(arterial ischemic stroke, AIS)、脑窦静脉血栓形成(cerebral venous sinus thrombosis, CVST)、缺氧缺血性脑病(Hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE),其在引起缺血

性损伤的同时可以发生出血性转化^[28]。

2.3.1 AIS

围生期 AIS 是指生后 29 d 前足月或早产儿出现急性脑病、癫痫发作或神经功能障碍,影像学检查证实对应的动脉区域有实质性梗死^[29-30]。在新生儿出血性转化中存在一些争议,一些学者认为,AIS 是最常见的出血性转化原因,也有学者认为,AIS 仅占出血性转化的 5%^[6]。

2.3.2 CVST

CVST 是指一个或多个脑静脉或硬脑膜窦内存在血栓,临床最常见表现为癫痫发作,结合磁共振成像和磁共振静脉成像(MRV)检查见到脑静脉充盈缺损即可诊断^[10]。一项加拿大多中心研究发现,新生儿 CVST 患病率为 1:7 900^[31],病死率为 27% 左右,50% 的幸存者神经发育异常^[32];同时 CVST 引起的 ICH 在部位上具有一定的特殊性,如单侧丘脑出血几乎只由 CVST 引起^[33]。

2.3.3 HIE

HIE 引起的出血多为硬膜下出血,是脑血流自动调节及凝血途径受影响所致,缺氧导致血脑屏障功能受损,紧密连接蛋白合成受影响,其中凝血紊乱可能最主要的原因。同时,低氧加剧叶酸缺乏饮食对同型半胱氨酸代谢的影响也可能参与了出血的发生^[6]。

2.4 机械性损伤

围生期机械性因素与足月儿发生 ICH 密切相关,包括人工助产、创伤等^[1,6,34]。据文献报道,使用产钳辅助分娩的婴儿发生 ICH 的概率高 6 倍以上,且多发生硬膜下出血,脑实质出血少见。但机械性因素并不是常见的致出血原因,相比血液系统疾病和血管畸形罕见^[1]。故对人工助产后的新生儿常规进行颅脑超声检查并不会带来明显获益,早期诊断仍有赖于临床医生对婴儿症状的细心观察^[35]。

2.5 感染、窒息等其他诱发因素

围生期感染与新生儿 ICH 的发生有关,但 ICH 的严重程度与围生期感染无关,引起新生儿 ICH 最常见的感染为绒毛膜羊膜炎^[4]。孕期缺氧也是常见的出血诱发因素,缺氧诱导转录因子增多,使血管内皮生长因子和一氧化氮合酶合成增多,进一步引起动脉平滑肌细胞增殖,血管重塑和血管功能障碍,同时,由于缺氧形成的压力被动性脑血流,使出血风险增加^[36]。

2.6 特发性 ICH

特发性 ICH 是足月儿 ICH 最常见的类型,超过一半的足月儿 ICH 在排除上述疾病后仍难以找到确切的病因,即为特发性 ICH。目前发现可能有关的因素包括产妇年龄、是否有流产史、是否初产、第二产程时长等。随着产妇年龄的增加、第二产程延长足月儿 ICH 发病率随之上升。初产妇的新生儿更容易患 ICH,有自然流产经历母亲的孩子发生 ICH 的概率更

低^[1,2,10]。具体的发病原因尚不清晰,目前的研究重心侧重于遗传机制方面。早在几年前,早产儿中已发现与 ICH 关系密切的基因:(1)血管形成相关因素,如 IV 型胶原蛋白基因 $\alpha 1$ (collagen type IV, alpha-1, COL4A1)、硫酸乙酰肝素蛋白多糖核心蛋白(Perlecan)、转化生长因子- β (TGF- β)信号传导的受体;(2)调节因素,如膜联蛋白 7 (Anx7) 基因;(3)凝血因素,如亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因。这些基因的突变可能导致内皮细胞损伤、凝血功能改变^[36]。而对于足月儿特发性 ICH,遗传机制的研究不多,目前认为凝血、炎症通路是可能的影响因素。对特发性 ICH 的认识不足限制了对此进行早期诊断及预防的可能。目前,对新生儿 ICH 的预防体现在对早产的预防,而对本身 ICH 易感性高的群体而言,尚缺乏有效的预防手段^[1-2,10]。

3 小结与展望

ICH 是导致新生儿夭折和残疾的主要原因之一,早产儿与足月儿 ICH 在病理、发病机制、临床表现等多方面均存在差异。根据足月新生儿 ICH 发病原因分为血液系统疾病、血管结构异常、机械性因素、缺血性损伤的出血性转化、其他诱因所致的 ICH、特发性 ICH 等,掌握 ICH 潜在的病因是早预防、早诊断、早治疗的关键。而目前对足月儿 ICH 尚缺乏大样本病例分析,在对其认识方面尚有待于进一步探索。

参考文献

- [1] COLE L, DEWEY D, LETOURNEAU N, et al. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes associated with neonatal hemorrhagic stroke: a population-based case-control study [J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171(3): 230-238.
- [2] TAVIL B, KORKMAZ A, BAYHAN T, et al. Foetal and neonatal intracranial haemorrhage in term newborn infants: Hacettepe University experience [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2016, 27(2): 163-168.
- [3] SIFFEL C, KISTLER K D, SARDA S P. Global incidence of intraventricular hemorrhage among extremely preterm infants: a systematic literature review [J]. *J Perinat Med*, 2021, 49(9): 1017-1026.
- [4] HUANG J, MENG J, CHOONARA I, et al. Antenatal infection and intraventricular hemorrhage in preterm infants: a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(31): e16665.
- [5] LUO J, LUO Y, ZENG H, et al. Research advances of germinal matrix hemorrhage: an update review [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39

- (1):1-10.
- [6] TAN A P, SVRCKOVA P, COWAN F, et al. Intracranial hemorrhage in neonates: a review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22(4): 690-717.
- [7] HOLLEBRANDSE N L, SPITTLE A J, BURNETT A C, et al. School-age outcomes following intraventricular haemorrhage in infants born extremely preterm[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2021, 106(1): 4-8.
- [8] CHAWLA S, CHOCK V Y, LAKSHMINRUSIMHA S. Intraventricular hemorrhage and white matter injury: is persistent cerebral desaturation a missing link? [J]. *Pediatr Res*, 2021, 89(4): 727-729.
- [9] ZANON E, PASCA S. Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years[J]. *Blood Transfus*, 2019, 17(5): 378-384.
- [10] DUNBAR M, KIRTON A. Perinatal stroke: mechanisms, management, and outcomes of early cerebrovascular brain injury[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018, 2(9): 666-676.
- [11] KAMOHUIS M M, PARIDAANS N P, PORCELJN L, et al. Incidence and consequences of neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(4): 715-721.
- [12] WINKELHORST D, OEPKES D. Foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2019, 58: 15-27.
- [13] BUSSEL J B, VANDER HAAR E L, Berkowitz R L. New developments in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 225(2): 120-127.
- [14] ELALFY M, ELTONBARY K, ELALFY O, et al. Intracranial haemorrhage associated with Vitamin K deficiency in Egyptian infants[J]. *Acta Paediatr*, 2021, 110(11): 2937-2943.
- [15] ARAKI S, SHIRAHATA A. Vitamin K deficiency bleeding in infancy[J]. *Nutrients*, 2020, 12(3): 780.
- [16] ZIDAN A S, ABDWL-HADY H. Surgical evacuation of neonatal intracranial hemorrhage due to vitamin K deficiency bleeding[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2011, 7(3): 295-299.
- [17] ANDERSSON N G, WU R, CARCAO M, et al. Long-term follow-up of neonatal intracranial haemorrhage in children with severe haemophilia[J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(2): e101-104.
- [18] TASIYOU A, TZEREFOS C, ALLEYNE C H Jr, et al. Arteriovenous malformations: congenital or acquired lesions? [J]. *World Neurosurg*, 2020, 134: e799-807.
- [19] HASEGAWA T, KATO T, NAITO T, et al. Long-term outcomes for pediatric patients with brain arteriovenous malformations treated with gamma knife radiosurgery, Part 1: analysis of nidus obliteration rates and related factors[J]. *World Neurosurg*, 2019, 126: e1518-1525.
- [20] HASEGAWA T, KATO T, NAITO T, et al. Long-Term outcomes for pediatric patients with brain arteriovenous malformations treated with gamma knife radiosurgery, Part 2: the incidence of cyst formation, encapsulated hematoma, and radiation-induced tumor[J]. *World Neurosurg*, 2019, 126: e1526-1536.
- [21] LV X, JIANG C, WANG J. Pediatric intracranial arteriovenous shunts: advances in diagnosis and treatment[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 25: 29-39.
- [22] D'AMICO A, TINARI S, D'ANTONIO F, et al. Outcome of fetal Vein Galen aneurysmal malformations: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 28: 1-6.
- [23] LECCE F, ROBERTSON F, RENNIE A, et al. Cross-sectional study of a United Kingdom cohort of neonatal vein of galen malformation [J]. *Ann Neurol*, 2018, 84(4): 547-555.
- [24] SILVA A H D, GANDER L, WIJESINGHE H, et al. Spontaneous neonatal subdural haemorrhage: always non-accidental injury? [J]. *Br J Neurosurg*, 2020, 34(1): 24-27.
- [25] GOIA A, GARRIDO E, LEFEBVRE M, et al. Ruptured intracranial aneurysm in a neonate: case report and review of the literature[J]. *World Neurosurg*, 2020, 140: 219-223.
- [26] CREVECOEUR T S, SALEHI A, MILLER B A, et al. Onyx embolization of a ruptured anterior inferior cerebellar artery in a neonate[J]. *Childs Nerv Syst*, 2019, 35(2): 373-378.
- [27] CHEN R, REN Y, ZHANG S, et al. Radiologic characteristics and high risk of seizures in infants with ruptured intracranial aneurysms: case report and review of the literature[J].

World Neurosurg, 2018, 118: e772-777.

- [28] HUTCHINSON M L, BESLOW L A. Hemorrhagic Transformation of Arterial Ischemic and Venous Stroke in Children[J]. *Pediatr Neurol*, 2019, 95: 26-33.
- [29] LÓPEZ-ESPEJO M A, CHÁVEZ M H, HUETE I. Short-term outcomes after a neonatal arterial ischemic stroke[J]. *Childs Nerv Syst*, 2021, 37(4): 1249-1254.
- [30] PORTALE A, FIUMARA A, SCALORA L, et al. Arterial ischemic stroke (AIS) in childhood: clinical report from a single control center[J]. *Childs Nerv Syst*, 2019, 35(2): 283-293.
- [31] DUNBAR M, MINEYKO A, HILL M, et al. Population based birth prevalence of disease-specific perinatal stroke[J]. *Pediatrics*, 2020, 146(5): e2020013201.
- [32] HERMAN I, KARAJAS C, WEBBER T A, et al. Clinical profile and long-term outcome in Neonatal Cerebral Sinus Venous Thrombosis[J]. *Pediatr Neurol*, 2021, 121: 20-25.
- [33] KERSBERGEN K J, DE VRIES L S, VANS-TRAATEN H L, et al. Anticoagulation thera-

py and imaging in neonates with a unilateral thalamic hemorrhage due to cerebral sino-venous thrombosis[J]. *Stroke*, 2009, 40(8): 2754-2760.

- [34] ÅBERG K, NORMAN M, PETTERSSON K, et al. Protracted vacuum extraction and neonatal intracranial hemorrhage among infants born at term: a nationwide case-control study[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019, 98(4): 523-532.
- [35] PORYO M, ZIMMER A, HANZA A, et al. Is There a role for cerebral ultrasonography in Near-Term/Term neonates following assisted vaginal delivery? A prospective, single-center study[J]. *Ultraschall Med*, 2020, 147(8): 105101.
- [36] MENT L R, ÄDÉN U, BAUER C R, et al. Genes and environment in neonatal intraventricular hemorrhage[J]. *Semin Perinatol*, 2015, 39(8): 592-603.

(收稿日期: 2021-10-23 修回日期: 2022-03-08)

(上接第 2330 页)

- [25] BANDOLIK J J, HAMACHER A, SCHRENK C, et al. Class I-Histone Deacetylase (HDAC) inhibition is superior to pan-HDAC inhibition in modulating cisplatin potency in high grade serous ovarian cancer cell lines[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 3052.
- [26] SAJADPOOR Z, AMINI-FARSANI Z, TEIMORI H, et al. Valproic acid promotes apoptosis and cisplatin sensitivity through downregulation of H19 noncoding RNA in ovarian A2780 cells[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2018, 185(4): 1132-1144.
- [27] BOOTH L, ROBERTS J L, RAIS R, et al. Valproate augments Niraparib killing of tumor cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(9): 797-808.
- [28] MRKVICOVA A, CHMELAROVA M, PETEROVA E, et al. The effect of sodium butyrate and cisplatin on expression of EMT markers[J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0210889.
- [29] AHN M Y, KANG D O, NA Y J, et al. Histone deacetylase inhibitor, apicidin, inhibits human ovarian cancer cell migration via class II histone deacetylase 4 silencing[J]. *Cancer Lett*,

2012, 325(2): 189-199.

- [30] WILSON A J, LALANI A S, WASS E, et al. Romidepsin (FK228) combined with cisplatin stimulates DNA damage-induced cell death in ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 127(3): 579-586.
- [31] INOUE-YAMAUCHI A, ODA H. EMT-inducing transcription factor ZEB1-associated resistance to the BCL-2/BCL-XL inhibitor is overcome by BIM upregulation in ovarian clear cell carcinoma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526(3): 612-617.
- [32] GUPTA V G, HIRST J, PETERSEN S, et al. Entinostat, a selective HDAC1/2 inhibitor, potentiates the effects of olaparib in homologous recombination proficient ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(1): 163-172.
- [33] SMITH H J, MCCAWE T R, LONDONO A I, et al. The antitumor effects of entinostat in ovarian cancer require adaptive immunity[J]. *Cancer*, 2018, 124(24): 4657-4666.

(收稿日期: 2021-10-11 修回日期: 2022-02-11)