DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.02.029
第26卷第2期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 2
2004年1月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jan. 2004


文章编号:1000-5404(2004)02-0155-04

论著

# 妥泰预防热性惊厥的临床及实验研究

黄 志,蔡方成,张晓萍 (重庆医科大学儿童医院神经内科,重庆 400014)

提 要:目的 观察妥泰(topiramate,TPM)单药在预防动物及儿童热性惊厥发作的疗效、价值与毒副反应。方法 挑选60只对热惊厥敏感的Wistar大鼠和90例符合CFC诊断的儿童使用妥泰后,观察其热性惊厥敏感性改变情况和毒副反应。结果 ①Wistar大鼠用药后,入热水浴后发生惊厥的时间明显推迟($t=3.07\sim3.59$, $P<0.01$);而惊厥持续的时间则明显缩短($t=3.33\sim4.18$, $P<0.01$);同时热惊厥发生的程度也明显减轻($t=4.89\sim6.65$, $P<0.01$)。②90例CFC儿童服用妥泰前后热惊发作次数分别为(8.72±11.07)次,(0.24±0.72)次,差异非常显著($t=7.25$, $P<0.01$);用药前后脑电图比较也有明显改善($\chi^2=20.63$, $P<0.01$)。③Wistar大鼠和CFC儿童服用TPM后出现神萎、纳差、消瘦等不良反应者分别为65%(39/60),13.3%(12/90),两者分别相比差异非常显著($\chi^2=42.83\text{-}12.82$, $P<0.01$)。结论 TPM用于预防动物和儿童热性惊厥的发生具有临床疗效高,使用剂量较小,副作用较少等优点,因而具有较好的临床使用价值。

关键词:妥泰;热性惊厥;预防
中图法分类号:R749.401;R969;R971.6 文献标识码:A

# Clinical and experimental study of the prophylactic management of febrile seizure with topiramate

HUANG Zhi, CAI Fang-cheng, ZHANG Xiao-ping (Department of Neurology, Children's Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400014, China)

**Abstract**: **Objective** To observe the prophylactic effect, curative effect, and side effects of topiramate (TPM) as monotherapy for rats and children with febrile seizure. **Methods** The susceptiveness to febrile convulsion and side effects were observed in 60 Wistar rats and 90 CFC cases after administration of TPM. **Results** ① The latent period of febrile seizure in rats exposed to hot bath after treatment with TPM was significantly delayed ($t=3.07-3.59$, $P<0.01$), and even if seizure occurred, the lasting time was significantly shortened ($t=3.33-4.18$, $P<0.01$). The degree of seizure was also significantly reduced ($t=4.89\sim6.65$, $P<0.01$). ② The attack frequency of seizure in 90 CFC cases after TPM administration dropped significantly from (8.72±11.07) times to (0.24±0.72) times ($t=7.25$, $P<0.01$). Significant improvement on the electroencephalogram (EEG) was also found after administration of TPM ($\chi^2=20.63$, $P<0.01$). ③ The percentages of the side effects including depression, anorexia, loss of weight, etc. in 60 Wistar rats and 90 CFC cases after administration of TPM were 65% (39/60) and 13.3% (12/90), respectively. **Conclusion** TPM, with the advantages of small dosage and less side effects, can efficiently prevent febrile seizure in children, so it has a wide application in clinical practice.

**Key words**: topiramate; febrile seizure; prevention

热性惊厥(Febrile Seizure,FS)是小儿时期常见惊厥性疾病之一,其发病率高达2%~5%。虽然绝大多数FS(97%)远期预后良好[1],但是有证据表明,FS儿童比无FS儿童有更高的癫痫发生率(2%~3%),尤其是复杂型热性惊厥(complex febrile convulsion, CFC)儿童至成年期转变为癫痫发生率高达6%~50%,显著高于一般人群0.3%~0.5%的癫痫患病率[2]。本研究通过动物实验,观察对热惊厥易感动物Wistar大鼠在灌服妥泰(topiramate, TPM)后对热性惊厥敏感性改变情况;同时临床观察CFC儿童使用TPM后预防其惊厥发作的情况。现将其结果报告如下。

## 1 资料及方法

### 1.1 对象

1.1.1 动物实验组 挑选健康的、对热惊厥敏感的、年龄在10 d[3]的Wistar大鼠80只(重庆医科大学动物实验室),雌雄不拘(如果在实验中有动物由于各种原因发生死亡,则按各组死亡动物的只数给予补上)。

1.1.2 CFC受试者组 2000年2至8月在我院神经科门诊和

作者简介:黄 志(1959-),男,四川省隆昌县人,硕士,副主任医师,副教授,主要从事小儿神经系统疾病方面的研究,发表论文20余篇。电话:(023)63624424

收稿日期:2003-06-12;修回日期:2003-09-02

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

住院的诊断为CFC患儿90例。CFC的诊断参照Knudsen[1]的标准,并做适当修订(有关这些儿童的详细资料见后)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 动物实验组

1.2.1.1 惊厥程度分级 根据惊厥程度分为5级:无反应为0级;湿狗样抖动(Wet Dog Shaking, WDS)为Ⅰ级;湿狗样抖动加上毛发直立,四肢搔爬,局部肌肉阵挛为Ⅱ级;在Ⅱ级基础上加上后腿站立,跌倒为Ⅲ级;持续惊厥达30 min以上[5]为Ⅳ级。

1.2.1.2 分组 将初选的Wistar大鼠分别编号,然后分批置于45 ℃恒温水浴箱中[4],持续4~5 min,有惊厥发生者确定为热惊厥敏感动物而列为正式受试动物,并分为高剂量组、低剂量组各30只和对照组20只。对照组和高剂量组、低剂量组wistar大鼠每只平均体质量分别为(68.2±7.1)g、(66.6±8.1)g、(5.2±8.9)g,3组分别比较,相互之间无显著差异($t$=0.72~1.15, $P$>0.05);基础肛温分别为(37.3±1.1)℃、(37.4±0.7)℃、(37.3±0.7)℃,3组分别比较无显著差异($t$=0.71~0.56, $P$>0.05);热惊时肛温,3组动物均>42 ℃。

1.2.1.3 给药及观察方法 实验组按照初始量1 mg·kg$^{-1}$·d$^{-1}$,每2 d增加1 mg·kg$^{-1}$·d$^{-1}$的方法,逐日灌服TPM 7~15 d后,使其低剂量组、高剂量组每日灌服TPM的剂量分别达到4或8 mg·kg$^{-1}$·d$^{-1}$,然后停止增加剂量,并按该剂量继续灌服到20 d后;对照组按照实验组相同的方法灌服同等剂量的不含TPM的生理盐水20 d。然后将实验组和对照组Wistar大鼠置于45 ℃恒温水浴箱中,持续4~5 min,观察受试者动物有无惊厥发生。记录发生时间、次数、发作形式及各组在灌服药物后各种不良反应发生的情况。

#### 1.2.2 CFC受试者组

1.2.2.1 一般情况 90例受试患者,其中男53例,女37例,男∶女=1.43∶1,年龄7~168(45.7±39.5)个月,病程1~144(23.5±21.8)个月,用药前惊厥发生的次数3~70(9.4±11.7),有围产期异常病史者21例(23.3%),有癫痫病或/和热性惊厥家族史者34例(37.8%),有神经系统阳性体征者11例(12.2%),做CT或MRI检查异常者10例(10/75, 13.3%),其中脑萎缩6例,脑结构发育异常2例,颞叶海马萎缩2例,脑电图异常41例(41/90, 45.6%),其中单纯背景异常28(28/41, 68.3%)例,背景异常加痫性放电7例(7/41, 17.1%),单纯痫性放电6例(6/41, 14.6%)。热性惊厥发作表现形式:全身性发作65例(72.2%),局限性发作19例(21.1%),局限性继发全身性发作6例(6.7%),90例CFC患者中有7例曾使用过丙戊酸钠或苯巴比妥治疗至少6个月无效而改用妥TPM(西安杨森制药有限公司生产)。

1.2.2.2 给药及观察方法 CFC儿童入组后,首先进行全面的神经系统体检和心、肺、肝、肾功能,血、尿常规,脑电图等检查,必要时作CT/MRI等神经影像学检查。然后开始按照以下方法给受试者服用TPM:第1周服用TPM 1 mg·kg$^{-1}$·d$^{-1}$,以后每周增加1 mg·kg$^{-1}$·d$^{-1}$,直到3 mg·kg$^{-1}$·d$^{-1}$,维持该剂量,并观察受试者的治疗反应,如果仍有发作,则继续以每周增加1 mg·kg$^{-1}$的方法,添加TPM到6 mg·kg$^{-1}$·d$^{-1}$为止。逐月登记受试者服药情况,不良反应以及惊厥发作情况,表现形式等,每例患者自服药之日算起到观察结束,共计使用TPM的时间为6~24(2.4±19.2)月,使用剂量2.5~6(3.47±0.88) mg·kg$^{-1}$·d$^{-1}$。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS软件包进行方差分析、相关分析及配对资料的$t$检验、$\chi^2$检验等。

## 2 结果

### 2.1 妥泰预防动物热惊实验观察结果

2.1.1 用药前后动物对热惊耐受情况比较,见表1。

表1 用药前后动物热惊发生情况比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of the attack frequencies of febrile seizure before and after TPM administration ($\bar{x}\pm s$)

| Group | Entering hot bath to convulsion occurring time(s) | | Convulsion lasting time(s) | | Degree convulsion (d) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Before drug adminstration | After drug adminstration | Before drug adminstration | After drug adminstration | Before drug adminstration | After drug adminstration |
| Control | 266.3±68.8 | 233.0±62.2 | 276.2±76.6 | 272.5±63.4 | 2.7±0.9 | 2.6±0.8 |
| High dosage | 247.8±84.9 | 353.6±79.3 | 283.0±112.3 | 178.9±84.8 | 2.9±0.9 | 1.8±0.9 |
| Low dosage | 243.4±99.4 | 329.2±78.1 | 298.3±84.0 | 230.3±74.0 | 2.7±0.7 | 1.3±0.9 |

从表1中可以看出:①Wistar大鼠灌服TPM前,在各项检测指标中,对照组与高剂量组、低剂量组相比,无显著差异($t$=0.24~0.84, $P$>0.05);②Wistar大鼠灌服TPM后,在各项检测指标中,对照组与高剂量组、低剂量组相比,差异显著和非常显著($t$=2.09~5.08, $P$<0.05~0.01);③Wistar大鼠灌服TPM前后,在各项检测指标中,两个实验组之间相比,无显著差异($t$=0.05~1.30, $P$>0.05);④Wistar大鼠灌服TPM前后,在各项检测指标中,两个实验组自身对照比较,差异非常显著($t$=3.33~6.65, $P$<0.01)。总之,wistar大鼠在灌服TPM后,从入浴到热惊出现时间明显延迟,而惊厥持续时间明显缩短,惊厥发生的程度也明显减轻,但与使用TPM剂量的大小无关。

2.1.2 不良反应发生情况分析 对照组与高剂量组、低剂量组在灌服TPM后,出现轻微不良反应(神萎、纳差、消瘦)发生率分别为0、53.3%(16/30)、76.6%(23/30),对照组与实验组相比,差异非常显著($\chi^2$分别为9.18、10.70, $P$均<0.01),高剂量组与低剂量组相比无显著差异($\chi^2$=0.1624, $P$>0.05);严重不良反应(窒息、严重纳差、体温不升而导致死亡)的发生率分别为5%(1/20)、10%(3/30)、23.3%(7/30)。在严重不良反应中,对照组除因灌服药物不当,引起窒息死亡1例外,无其他不良反应发生;低剂量组则有窒息1例,严重纳差2例;高剂量组窒息1例,严重纳差和体温不升分别为4例、2例。低剂量组与高剂量组或对照组严重不良反应发生率分别比较,有显著性差异($\chi^2$=6.24~10.70, $P$<0.05~0.01)。低剂量组与对照组比较,严重不良反应发生率也有显著性差异($\chi^2$=9.18, $P$<0.01);在实验组引起动物死亡等严重不良反应总的发生率为16.67%(10/60),轻微不良反应总的发生率则为65%(39/60),两者相比

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

差异非常显著($\chi^2=29.01$, $P<0.01$)。

2.2　TPM 预防儿童 CFC 发作情况观察

2.2.1　使用 TPM 前后热惊患者惊厥发生及脑电图改变情况比较, 见表 2。

表 2　TPM 使用前后热惊发生及脑电图改变情况比较

Tab 2　Comparison of the changes of attack frequency of febrile seizure and EEG before and after TPM administration

| Group | Convulsion occurring time/M | $t$ | $P$ | EEG | $\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Before drug administration | 0.1-6(1.10±1.00)T | 8.07 | <0.01 | abnormal 41 normal 46 | 20.63 | <0.01 |
| After drug administration | 0-0.4(0.02±0.05)T | | | abnormal 5 abnormal 80 | | |

从表 2 中可以看出 热性惊厥患者用药前后自身对照比较, 惊厥发生次数明显减少, 差异非常显著($t=8.07$, $P<0.01$), 同时脑电图也有明显改善, 差异显著($\chi^2=20.63$, $P<0.01$)。

2.2.2　临床效果　　参照癫痫发作控制标准: ①痊愈(发作完全停止)77 例(85.6%); ②显效(发作减少 75% ~< 100%=9 例(10%), 3= 有效(发作减少 50~< 75%=2 例(2.2%), 4= 无效(发作减少< 50%=1 例(1.1%), 5= 加重 1 例(1.1%)。总有效率: 痊愈+显效+有效为 88 例(97.7%)。临床判断为痊愈者至少使用 TPM 预防用药 1 年以上。

2.2.3　不良反应等情况分析　　CFC 儿童使用 TPM 后有不良反应发生者 12 例(13.3%)(包括神萎、嗜睡、纳差、消瘦、不出汗、低热、体重减轻及其他), 因不良反应不能耐受而换药者 1 例(1.1%), 因治疗无效而换药者 1 例(1.1%), 无 1 例皮疹、白细胞减少和肝肾功能检查异常者, 27.8%(25/90 例) 患儿用药后其反应能力及学习成绩均有不同程度的改善。

2.3　TPM 预防动物及儿童热惊疗效比较。

从表 3 中可以看出 TPM 用于预防动物及儿童热性惊厥的疗效非常相似, 无显著性差异($\chi^2=0.015$, $P=0.904$, $>0.05$)。

表 3　妥泰预防动物及儿童热惊疗效比较

Tab 3　Comparison of the prophylactic effect in rats and children with febrile seizure after topiramate administration

| | Prophylactic effects | | $\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|
| | Efficiency ($n$) | Inefficiency ($n$) | | |
| Wistar | 57 | 3 | 0.015 | >0.05 |
| CFC | 88 | 2 | | |

## 3　讨论

目前临床上最常用使用的两种具有预防 CFC 复发的药物为: 丙戊酸钠(sodium valproate, VPA)、苯巴比妥(phenobarbital, PB)。其有效率 VPA 为(28/32)87.5%, PB 为(25/33)75.8%[6], 效果尚不能令人满意。加之 VPA 易出现肝脏损害, 而 PB 易出现皮疹, 多动等副作用, 使其临床应用受到一定限制。而妥泰(topiramate, TPM)作为新型抗癫痫药具有与丙茂酸钠、苯巴比妥相似且更多重的抗癫痫作用机制, 因此它同样应具备预防 CFC 复发的作用, 加之它具有口服吸收好, 生物利用度高, 皮疹及肝脏损害等副作用少见等特点, 因此应具备比 VPA、PB 等更好地预防 CFC 复发的作用。本研究目的就是为了找到一种更新、更好的预防 CFC 复发的药物, 从而有效地减少 CFC 反复发作, 降低其癫痫发生率。

本研究表明: (1)妥泰具有较好的预防动物热性惊厥的作用: ①使用妥泰后可以明显推迟动物在热水浴中发生惊厥的时间($t=3.07$~$3.59$, $P<0.01$); ②既使发生惊厥, 其持续时间也明显缩短($t=3.33$~$4.18$, $P<0.01$); ③同时惊厥发生的程度也明显减轻, 实验大鼠用药前后比较及与对照组比较差异均非常显著($t=4.89$~$6.65$, $P<0.01$); 热惊厥控制率高, 95%的实验动物热性惊厥发生都受到很好的抑制(57/60 例, $P<0.01$); ④TPM 预防动物热性惊厥, 较小剂量也可以达到很好的预防效果, 低剂量组无论是在延长动物入浴到热惊出现时间方面, 还是在缩短惊厥持续时间及降低惊厥发生程度方面均达到了高剂量组一样的效果, 两者相比无显著差异($t=0.05$~$1.30$, $P$ 均$>0.05$)。

(2)妥泰同样具有很好的预防儿童 CFC 发生的作用: ①90 例 CFC 儿童使用妥泰后有 88 例热性惊厥发生次数明显减少, 与用药前相比差异非常显著($t=8.07$, $P<0.01$), 完全停止复发者高达 85.6%(77/90 例), 其总有效率为 97.8%, 与苯巴比妥及丙戊酸钠相比, 具有更好的疗效。妥泰这种突出的预防热性惊厥的作用除了与它的多重抗癫痫作用机制[7,8]有关外, 推测是否与它能增加大脑皮层抑制功能, 降低皮层内兴奋性, 使惊厥前电位缺乏, 从而导致受试对象不易发生惊厥有关[7]。②CFC 儿童使用 TPM 后不仅发作明显减少, 且脑电图改善也很明显, 用药前后脑电图异常情况比较, 差异显著($\chi^2=20.63$, $P<0.05$); 同时患儿反应能力及学习成绩也得到不同程度改善。有证据表明妥泰不仅对正常鼠大脑认知功能变化没有不良影响, 而且对有癫痫发作的大鼠还有改善认知功能的作用[9], 此点与苯巴比妥相比优点尤为突出。

(3)妥泰用于预防动物和 CFC 患儿不良反应研究表明: ①TPM 对实验组大鼠不良反应发生率虽然较高(65%, 39/60), 但主要表现为食欲降低及消瘦等轻微不良反应, 而引起动物死亡等严重不良反应的发生率相对较低 16.67%(10/60), 两者相比差异非常显著($\chi^2=29.01$, $P<0.01$); 高剂量组与低剂量组或对照组严重不良反应的发生率相比较, 均有显著性差异($\chi^2=6.24$~$10.70$, $P<0.05$~$0.01$)。说明 TPM 剂量越大, 不良反应发生率也越高, 越严重; 也可能与加量过快, 使动物对 TPM 顺应性降低有关; 但不能排除在灌服 TPM 过

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

程中，操作失误，导致动物窒息等因素的影响。②CFC儿童使用妥泰后嗜睡、无汗、发热、纳差、消瘦等不良反应发生较低（13.3%），因不能耐受而停药者只有1例（1.1%）。推测其原因可能为：a.该药本身副作用小；b.我们使用妥泰的剂量较小，且加药较慢，因而使患者具有较好的顺应性；c.动物和CFC患儿均未见肝肾功能损害及血常规异常等不良反应发生。

总之，本研究表明，TPM作为一种新型抗癫痫药，不仅能单独的，或与其它抗癫痫药合用都具有较好的治疗各种癫痫，尤其是难治性癫痫的作用[11]，而且也具有较好的预防儿童CFC复发的作用，从而使其转变为癫痫可能性大大减少。因此TPM用于预防儿童热性惊厥的发生具有临床疗效高，使用剂量较小，安全性较好等优点，并且得到了动物实验的证实，因而具有较好的临床使用价值，值得进一步研究、推广。

参考文献：

[1] Knudsen F U. Febrile seizures treatment and outcome[J]. Brain Dev, 1996, 8(6): 438—449.

[2] Berkovic S F, Scheffer I E. Febrile seizures: genetics and relationship to other epilepsy syndromes[J]. Curr Opin Neurol, 1998, 11(2): 129—134.

[3] Moshe S L(Solomen LM). Seizures early in life[J]. Neurology, 2000, 55(5 Suppl 1): S15—20.

[4] Morimoto T, Nagao N, Sano N, *et al*. Electroencephalographic study of rat hyperthermic seizures[J]. Epilepsia, 1991, 32(3): 289—293.

[5] Racine R J. Modification of seizure activity by electrical stimulation Ⅱ. Motor seizure[J]. Electro-encephalogr Clin Neurophysiol, 1972, 32(3): 281—294.

[6] Lee K, Melchior J C. Sodium valproate versus phenobarbital in the prophylactic treatment of febrile convulsions in childhood[J]. Eur J Pediatr, 1981, 137(2): 151—152.

[7] Reis J, Tergau F, Hamer H M, *et al*. Topiramate selectively decreases intracortical excitability in human motor cortex[J]. Epilepsia, 2002, 43(10): 1149—1156.

[8] 黄 蕾. 新型抗癫痫药——妥泰[J]. 重庆医学, 1999, 28(1): 58—60.

[9] Cha B H, Silveira D C, Liu X, *et al*. Effect of topiramate following recurrent and prolonged seizures during early development[J]. Epilepsy Res, 2002, 51(3): 217—232.

[10] 史树贵，邵淑琴，张 帆，等. 妥泰加用治疗难治性部分性癫痫14例疗效观察[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(2): 207.

[11] Nieto Barrera M. Characteristics and indications of topiramate[J]. Rev Neurol, 2002, 35(Supp11): S88—95.

（编辑 郭建秀）

（上接148页）

IL-8，发现成功组治疗前TNF的均值为（67.28±3.01）pg/ml，IL-8的均值为（39.63±2.10）pg/ml。而失败组的TNF为（169.36±3.12）pg/ml，IL-8为（70.35±2.46）pg/ml。两组间的TNF与IL-8比较有显著性差异（$P<0.05$）。

在治疗成功组中，治疗前病人血清TNF、IL-8水平分别为（67.28±3.01）pg/ml、（39.63±2.10）pg/ml，治愈后病人血清TNF、IL-8分别为（38.46±2.33）pg/ml和（18.89±3.11）pg/ml。发现治疗后病人血清TNF、IL-8的水平较治疗前有明显降低，统计学有显著意义（$P<0.05$）。

## 3 讨论

### 3.1 流产与TNF

TNF是淋巴、巨噬细胞产生的一种有多种生物活性的细胞因子，近年来的研究表明，它们在生殖调节中发挥重要作用。Sissel等[2]在一项研究中，发现非孕妇女以及正常早孕妇女血清中的TNF是低值或无，而在中孕以后渐增。Hirsch[3]通过动物实验显示，急性细菌感染后母体内TNF-α等细胞因子呈时间依赖性升高。先兆流产病人TNF水平升高的原因是多方面的。当多种原因使母胎之间的免疫平衡被打破后，巨噬细胞被激活后释放TNF-α，而TNF-α参与抗体依赖的细胞毒作用，能使前列腺素升高而导致流产[4]。另一方面，炎症亦可使TNF的水平升高，这是因为：①内毒素作用：感染后细菌分泌内毒素可激活蜕膜产生TNF-α。②炎症反应：羊膜绒毛膜和蜕膜有炎症时，局部分泌TNF-α。

在研究中显示，先兆流产病人血清的TNF水平与其最终结局有关，治疗成功组的血清TNF明显低于治疗失败组，在治疗成功组中，治疗后的TNF水平有显著的降低。当治疗前TNF的水平达到一定程度时，我们可以认为此例先兆流产转变为难免流产的可能性大，从而在判断先兆流产病人预后方面有一定的指导意义。

### 3.2 IL-8与先兆流产

IL-8作为一种重要的炎症介质，我们观察了它与先兆流产的关系。发现在治疗成功的先兆流产病人中，治疗前IL-8水平低于治疗失败组，成功治疗后IL-8水平较治疗前有显著下降。IL-8是由激活的TS细胞或巨噬细胞产生的一种重要的白细胞趋化因子，尤其是中性粒细胞的趋化因子，它的升高表明有潜在的炎症存在。本项研究中，IL-8的水平在失败组及治疗成功组的治疗前呈高水平，说明IL-8在先兆流产的发生发展中起一定的作用，其作用机制有待进一步探讨。

关键词：先兆流产；肿瘤坏死因子；白细胞介素-8；预后
中图法分类号：R714.210.2 文献标识码：B

参考文献：

[1] Szabo I, Szilagyi A. Management of threatened abortion[J]. Early Pregnancy, 1996, 2(4): 233—240.

[2] Sissel L O, Neville C W, Solveig T, *et al*. Tumor necrosis factor; interleukin-1, and interleukin-6 in normal human pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 1993, 169(8): 397—404.

[3] Hirsch E, Blanchard R, Mehta S P. Differential fetal and maternal contributions to the cytokine milien in a murine model of infection-induced preterm birth[J]. Am J Obstet Gynecol, 1999, 180(2 Pt 5): 429—434.

[4] Mallmann P, Mallmann R, Krebs D. Determination of tumor necrosis factor alpha(TNF-α) and Interleukin-2(IL-2) in women with idiopathic recurrent miscarriage[J]. Arch Gynecol Obstet, 1991, 249(2): 73.

（编辑 张 宁）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net