

# 协和妇产科文献月报

2014年5月

北京协和医院妇产科

林巧稚妇产科研究中心



编辑（按照拼音排序）：

范融，博士；胡惠英，博士；蒋芳，博士；李雷，博士；李晓燕，博士；彭澎，博士；仝佳丽，博士；王姝，博士；王永学，博士；薛薇，硕士。



## 说明

五月的月报内容不多，一百篇多一点的文献，近五万字。本期的题图照片是郎大夫在他那一间狭小的办公室里面。

郎大夫很喜爱这句拉丁谚语：*Primum non nocere*. (First, do no harm.) 现代用 *non-maleficence* 一词来概括其在医学伦理领域的含义。但这句话的来源并不确定。希波克拉底誓言中有过 “to abstain from doing harm” 或者 “never do harm to anyone” 的说法（古希腊语：ἐπι δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν）。在希波克拉底全集中的 *Epidemics* 中还有更加接近的说法：“The physician must ... have two special objects in view with regard to disease, namely, to do good or to do no harm” (book I, sect. 11, trans. Adams. 古希腊语：ἀσκέειν, περὶ τὰ νοσήματα, δύο, ὠφελέειν, ἢ μὴ βλάπτειν)。不管怎样，到了十九世纪，这句话已经普遍见于西方医学文献中了。曾经还有一部电影用了这句话做题目（1997, Jim Abrahams 导演）。无论是假托古代圣贤，还是出诸近世学者，这种自律精神已经成为现代医学的经典和圭臬。这大概是郎大夫欣赏吟咏的原因吧。

## 目录

本月重点文献 .....	5
卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌的 FIGO 分期 (2014) .....	5
乳腺癌初级预防的优先权.....	9
卵巢组织冷冻保存: ASRM 实践委员会观点.....	14
子宫肌瘤的研究进展.....	14
应用数学模型及评分系统术前评估附件包块——荟萃分析和系统性综述...17	
妇科肿瘤 .....	19
卵巢癌.....	19
宫颈癌.....	25
内膜癌.....	33
子宫肉瘤.....	40
癌症相关问题.....	41
普通妇科 .....	43
子宫内膜异位症和慢性盆腔痛.....	43
妇科泌尿学.....	45
其他妇科问题.....	46
产科与计划生育 .....	48
生殖医学 .....	59
参考文献.....	61

# 本月重点文献

## 卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌的 FIGO 分期（2014）

1973 年 FIGO 首次发布卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌的分期，1988 年有过一次修订。本次为第三个版本<sup>[1]</sup>。

卵巢癌不是一种单纯的疾病，包括数种临床和病理特点迥异的肿瘤。大约 90% 为恶性上皮性癌（carcinomas）。根据组织学、免疫组化和分子遗传学分析，至少有 5 种主要类型：高级别浆液性癌（70%），内膜样癌（10%），透明细胞癌（10%），粘液性癌（3%）和低级别浆液性癌（不足 5%）。上述类型占据约 98% 的卵巢癌类型。恶性生殖细胞肿瘤（无性细胞瘤，卵黄囊瘤，未成熟畸胎瘤）约占 3%，恶性潜能的性索间质肿瘤（主要是颗粒细胞瘤）约占 1-2%。

原发性输卵管癌和原发性腹膜癌比较罕见，和 HGSC 有很多相似的临床及形态特点，且主要发生在 BRCA1/2 遗传变异的女性中。大量证据发现这些肿瘤主要为卵巢起源。而散发的 HGSC 则有多种来源可能。既往“苗勒氏管新生化生（mullerian neometaplasia）”的概念得到更多证据支持。而绝大部分 ECs 和 CCCs 则可能来源于内异症。

新的 FIGO 分期在 2012 年 10 月 12 日提交至 FIGO 执行委员会，2 周后通过。表 1 至表 3 是建议的具体分期系统。准确的组织病理诊断对于卵巢癌成功分类及治疗至关重要，不同组织学类型对治疗的反应是不同的。FIGO 委员会选择的这种分类系统，将所有肿瘤类型共享的最相关的预后因素考虑在内。但是，在诊断和分期的时候，仍应清楚说明具体卵巢癌的组织类型。目前达成一致的的组织学类型包括：

1. 上皮性癌（按频率顺序排列）：高级别浆液性癌（HGSC），内膜样癌（EC），透明细胞癌（CCC），粘液性癌（MC），低级别浆液性癌（LGSC）。注：移行细胞癌目前认为是 HGSC 的一种变异形态；恶性 Brenner 瘤则被认为是极端罕见的低级别癌。
2. 恶性生殖细胞肿瘤（无性细胞瘤，卵黄囊瘤，未成熟畸胎瘤）。
3. 恶性潜能的性索间质肿瘤（主要是颗粒细胞瘤，以及含有异源性肉瘤成分的 Sertoli-Leydig 细胞瘤）。

作者最后说：分期如水（Staging should be considered fluid），世界越来越小，更多的研究组织应该一起为更加准确的预后系统而努力奋斗。

表 1. 2014 年 FIGO 有关卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌的分期系统及相应的 TNM。

I	肿瘤局限于卵巢或输卵管	T1
IA	肿瘤局限于一侧卵巢（未累及包膜）或一侧输卵管，卵巢或输卵管表面没有肿瘤，腹水或腹腔冲洗液中没有恶性细胞	T1a
IB	肿瘤局限于双侧卵巢（未累及包膜）或双侧输卵管，卵巢或输卵管表面没有肿瘤，腹水或腹腔冲洗液中没有恶性细胞	T1b
IC	肿瘤局限于一侧或双侧卵巢或输卵管，有如下情况之一：	T1c
IC1	术中手术导致肿瘤破裂	
IC2	术前肿瘤包膜破裂，或者卵巢或输卵管表面出现肿瘤	
IC3	腹水或腹腔冲洗液中出现恶性细胞	
II	肿瘤累及一侧或双侧卵巢或输卵管，伴有盆腔蔓延（在骨盆缘以下）或腹膜癌（Tp）	T2
IIA	肿瘤蔓延至和（或）种植于子宫和（或）输卵管和（或）卵巢	T2a
IIB	肿瘤蔓延至盆腔的其他腹膜内组织	T2b
III	肿瘤累及一侧或双侧卵巢或输卵管，或原发性腹膜癌，伴有细胞学或组织学确认的盆腔外腹膜播散，和（或）转移至腹膜后淋巴结	T3
IIIA	转移至腹膜后淋巴结，伴有或不伴有骨盆外腹膜的微小转移	T1,T2,T3aN1
IIIA1	仅有腹膜后淋巴结阳性（细胞学或组织学确认）	T3a/T3aN1
IIIA1(i)	转移灶最大直径≤10 mm（注意是肿瘤直径而非淋巴结直径）	T3a/T3aN1
IIIA1(ii)	转移灶最大直径>10 mm	T3b/T3bN1
IIIA2	骨盆外（骨盆缘之上）累及腹膜的微小转移，伴有或不伴有腹膜后淋巴结阳性	T3c/T3cN1
IIIB	骨盆缘外累及腹膜的大块转移，最大直径≤2 cm，伴有或不伴有腹膜后淋巴结阳性	任何 T，任何 N
IIIC	骨盆缘外累及腹膜的大块转移，最大直径>2 cm，伴有或不伴有腹膜后淋巴结阳性（注 1：）	M1
IV	腹腔之外的远处转移 IVA：胸水细胞学阳性 IVB：转移至腹腔外器官（包括腹股沟淋巴结和腹腔外淋巴结） （注 2）	T3c/T3cN1

注 1：包括肿瘤蔓延至肝脏和脾脏包膜，但不包括脏器实质的受累。

注 2：脏器实质转移属于 IVB 期。

表 2. 卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌的分组。

FIGO		UICC	
根据原发部位分别标记为 T <sub>ov</sub> , T <sub>ft</sub> , T <sub>p</sub> 或 T <sub>x</sub> (即不明确起源部位的肿瘤)			
分期	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IC	T1c	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2a	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
	T3a	N1	M0
IIIB	T3b	N0	M0
	T3b	N1	M0
IIIC	T3c	N0-1	M0
	T3c	N1	M0
IV	任何 T	任何 N	M1
<b>局部淋巴结 (N)</b>			
N <sub>x</sub>	局部淋巴结的情况无法评估		
N0	没有局部淋巴结转移		
N1	局部淋巴结转移		
<b>远处转移 (M)</b>			
M <sub>x</sub>	远处转移的情况无法评估		
M0	没有远处转移		
M1	远处转移 (腹腔外转移)		

注:

1. 如有可能就应该标注原发部位。有些情况下可能无法明确说明原发部位, 即“未明确部位的 (undesignated)”。
2. 应该记录组织学类型。
3. 分期包括对 III 期的修订。分配至 IIIA1 期的情况基于肿瘤播散至腹膜后淋巴结但没有腹腔内播散, 因为对这些患者的分析发现她们的生存显著优于那些有腹腔内转移的情况。
4. 腹膜后淋巴结的受累必须通过组织学或细胞学确诊。
5. 从大网膜转移至脾脏或肝脏的情况 (IIIC 期) 应该和那些脾脏或肝脏实质孤立转移的情况 (IVB 期) 相鉴别。

**表 3. 对分期改变的解釋。**

<b>I 期</b>	
经过全面分期后肿瘤局限于卵巢	T1-N0-M0
IA 期和 IB 期与 1988 年分期无异	
IA 期肿瘤局限于一侧卵巢（未累及包膜）或一侧输卵管，卵巢或输卵管表面没有肿瘤，腹水或腹腔冲洗液中没有恶性细胞。原发性腹膜癌没有 IA 期	T1a-N0-M0
IB 期肿瘤局限于双侧卵巢（未累及包膜）或双侧输卵管，卵巢或输卵管表面没有肿瘤，腹水或腹腔冲洗液中没有恶性细胞	T1b-N0-M0
IC 期和 1988 年分期不同。它仍然需要细胞学阳性，但是，如有可能，应该说明恶性细胞出现的原因。因此这一亚分期分为三组： IC1 肿瘤局限于一侧或双侧卵巢或输卵管，包膜在术中破裂 IC2 肿瘤在术前破裂，或肿瘤赘生于卵管或卵巢表面 IC3 指的是腹腔中出现恶性细胞，无论哪种原因	T1c-N0-M0
<p><b>评论：</b></p> <p>在评估 I 期患者的手术和病理情况时，应该考虑 I 期肿瘤的特殊性。如果出现双侧肿瘤，一侧较大，而另一侧多发或较小，在多达三分之一的情况下代表着转移。细胞学阳性的意义理解甚少，这也是委员会选择划分 IC 期为三组的原因之一。有些研究已经发现术中肿瘤破裂的预后要比包膜完全的情况更差。一项多元分析中，包膜破裂和细胞学阳性都是无疾病生存的不良预后因素。卵巢或输卵管的表面受累只有在下述情况下予以考虑：即赘生物中含有直接接触于那些从破裂的卵巢包膜内流出的癌细胞。表面光滑的肿瘤并不显示有暴露肿瘤细胞的层次。组织学分级影响预后，需要给出具体组织学分类；而内膜样癌和粘液性癌应予分级。实际上所有的透明细胞癌均为高级别的。</p>	
<b>II 期</b>	
II 期卵巢癌包括局限于盆腔的肿瘤（在骨盆缘以下），它累及一侧或双侧卵巢或输卵管，伴有盆腔蔓延或腹膜癌	T2-N0-M0
IIA 期肿瘤蔓延至和（或）种植于子宫和（或）输卵管和（或）卵巢	T2a-N0-M0
IIB 期肿瘤蔓延至盆腔的其他腹膜内组织和（或）器官	T2b-N0-M0
<p><b>评论：</b></p> <p>II 期卵巢癌仍有争论，难以定义。它包括一小组卵巢癌患者，其肿瘤直接蔓延至其他盆腔器官，但没有扩散的证据。但是，它也包括一组扩散至盆腔腹膜的患者。在这第二组患者中，疾病与 III 期患者的情况类似。通过肠壁侵袭至肠道粘膜的疾病应升级至 IVB 期。</p>	
<b>III 期</b>	
III 期肿瘤累及一侧或双侧卵巢或输卵管，或原发性腹膜癌，伴有细胞学或	T1/T2-N1-M0

组织学确认的盆腔外腹膜播散，和（或）转移至腹膜后淋巴结 IIIA1 期仅有腹膜后淋巴结阳性，可以通过细胞学或组织学确认 IIIA1(i)期转移灶最大直径≤10 mm IIIA1(ii)期转移灶最大直径>10 mm	
IIIA2 期：骨盆外（骨盆缘之上）累及腹膜的微小转移，伴有或不伴有腹膜后淋巴结阳性	T3a2-N0/N1-M0
IIIB 期：骨盆缘外累及腹膜的大块转移，最大直径≤2 cm，伴有或不伴有腹膜后淋巴结阳性	T3b-N0/N1-M0
IIIC 期：骨盆缘外累及腹膜的大块转移，最大直径>2 cm，伴有或不伴有腹膜后淋巴结阳性	
<b>评论：</b>	
<p>大约 85%的卵巢癌表现为 III 期，绝大部分为高级别浆液性癌。不足 10%的有 I 期病灶的患者会有孤立的淋巴结转移。其他期别出现淋巴结转移的几率为：III 期，55%；IV 期，88%。有一些证据表明单独的腹膜后病灶意味着较好预后。为此，新的分期系统通过 IIIA 期分类强调了这一问题。应该说明的是，以大小进一步区分 IIIA 期仅适用于肿瘤直径而非淋巴结直径。</p>	
<b>IV 期</b>	
横膈下腹腔或腹膜后淋巴结以外的远处转移	
IVA 期：胸水细胞学阳性	
IV 期：转移至腹腔外，包括腹股沟淋巴结和脏器实质的受累（包括肝脏和脾脏）。脏器结构的透壁受累也属于 IVB 期	

（李雷）

## 乳腺癌初级预防的优先权

这是 CA 的综述，颇具科普价值<sup>[2]</sup>。乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，终身风险高达 12%，值得细致说明。以下内容节选自全文翻译。另外关注乳腺癌风险计算的同事可参考 <http://www.cancer.gov/bcrisktool/>

美国每年新诊断乳腺癌病例超过 234,000 例，22%患者年龄<50 岁；2012 年全世界范围内新发乳腺癌病例 170 万例，占有女性新发癌症的 25%。高危和低危人群之间乳腺癌风险相差可达到 13 倍。放射暴露、饮酒、绝经后肥胖、缺少体育锻炼和绝经后应用雌激素+孕激素方案的激素补充治疗是明确的高危因素（参见表 1）。如果有明确的家族史或其他特征（如乳腺不典型增生的病史），选择性雌激素受体修饰剂（SERMs）可以显著降低浸润性乳腺癌和非浸润性疾病的发生。芳香化酶抑制剂也可以降低高危女性的风险。作者估计，通过健康的生活方式和预防性化学治疗，超过一半以上的乳腺癌是可以预防的。

## 1. 高危因素及预防

关于预防，所有女性都应终身保持健康的体重，进行日常体育锻炼，适当饮酒而非多量饮酒。长期随访的研究发现，如果遵循上述健康生活方式的要求，乳腺癌风险会显著降低。

体重过胖和缺少体育锻炼不仅增加乳腺癌风险，还是食道（腺癌）、结直肠癌、胰腺癌、肾癌和内膜癌的高危因素。绝经后肥胖尤其危险。一项荟萃分析发现，BMI 每增加 5 kg/m<sup>2</sup>，乳腺癌风险就增加 12%。对于青年人，预防成年期体重增长直接关系到绝经后的超重或肥胖情况。但减肥永远不晚！对于绝经后没有激素补充治疗（HRT）的女性，体重每减少 10 Kg 并保持下去，乳腺癌风险可降低 50%以上。

全世界范围内，体育锻炼可以消除 10%以上的乳腺癌风险。高强度的锻炼能够提供最大的好处，但是中等量的运动（如快走）同样有效。和每周行走≤3 小时的女性相比，每周行走 7 小时以上的女性，绝经后乳腺癌风险降低 14%以上。从青少年时代开始的体育锻炼能够提供一定好处，但持续终身的锻炼能提供最大好处。

对于女性，饮酒导致乳腺癌、口腔癌、咽癌、喉癌、食道癌、肝癌和结直肠癌。每天每 10g 的酒精摄入将导致 7%-10%的乳腺癌风险。而美国传统意义上“一杯酒”含酒精量就可达 14 g。即使少量饮酒，也会增加相关风险。每周饮酒 3-6 杯的女性要比那些不饮酒的风险增加 15%多。每天饮用两杯的女性要比从不饮酒者增加 51%的风险。青少年时期饮酒，以及第一次分娩前饮酒的情况可能风险更高。尽管适量饮酒可以降低心血管风险，但还有很多其他替代方案可以降低心血管疾病的发生率，因此还是建议关心乳腺癌风险的女性限制酒精摄入。

多项研究和指南推荐在 35 岁以上没有症状的、既往没有浸润性乳腺癌或原位癌病史的高危女性中，开展预防性的化学治疗，即他莫昔芬、雷洛西芬的药物治疗（参见表 1）。推荐证据等级为 B 级。很多研究已经证实这种预防措施的收益大于风险。需要平衡他莫昔芬这一类药物的不良反应，即增加内膜癌、中风、肺栓塞、深静脉血栓及白内障等风险。FDA 尚未批准这一类药物在该领域的应用。在初级保健的情境下提供这方面的咨询和建议至关重要。

## 2. 预防开始的年龄

美国 20%以上的乳腺癌发生在 50 岁以下，4%以上的乳腺癌发生在 40 岁以下。女性 30 岁后乳腺癌风险急剧上升，因此预防早期病例应该在此之前——在青少年期甚至更早时候。有证据表明儿童期和青少年时代的暴露对于成年期乳腺癌风险有很大影响。有研究者认为，儿童期，以及月经初潮至首次生育间的窗口期是重要、优先考虑的预防年龄。青少年生长速率的峰值过大、初潮过早，都增加绝经前和绝经后乳腺癌的风险；行为因素，如青少年

的体育锻炼、饮食、饮酒等也很重要。在亚洲人群（包括中国人）中的研究发现，儿童期大豆摄入有非常好的保护效果，到了青少年和成人期则没有这种效果。植物蛋白和纤维的摄入也可以显著降低良性乳腺疾病的风险。

### 3. 乳腺癌的生物学和预防

乳腺癌并非单一疾病，不同亚型生物学特点差别极大。

哺乳本身，主要预防三重阴性乳腺癌（即孕激素受体、雌激素受体、HER2 [人类表皮生长因子 2]均阴性）以及基底样乳腺癌（三重阴性，但表皮生长因子受体[EGFR]和[或]细胞角蛋白 5/6 表达阳性）。三重阴性的卵巢癌虽然只构成 10-20%获得诊断的卵巢癌，但具有重要的预防价值，因为这一类型的癌症目前治疗选择比较有限。哺乳 4 个月或更长时间，即可降低 40%的基底样乳腺癌。但哺乳和其他类型肿瘤的关系就很薄弱。

总体水果和蔬菜摄入能够显著降低雌激素受体阴性乳腺癌的风险（这一类癌症构成 18.8% 已知受体表达水平的乳腺癌）。蔬菜的摄入最为重要，它还可以显著降低雌激素受体阴性/孕激素受体阴性以及雌激素受体阴性/孕激素受体阳性的肿瘤风险。

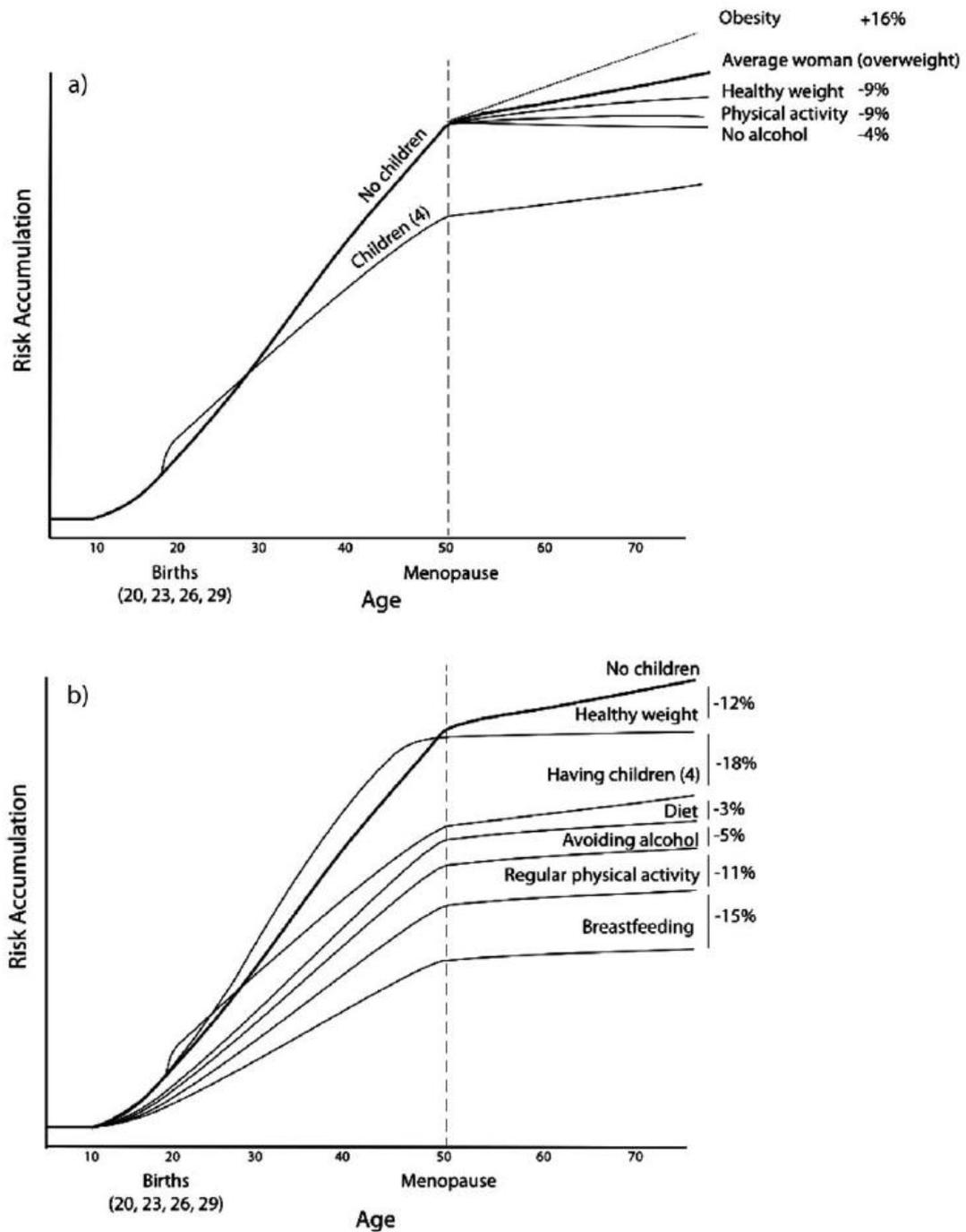
### 4. 与患者或受众讨论如何改变行为方式

健康生活方式的运动和宣传显著改变了西方社会人群的生活习惯，具有巨大价值，是整合健康职业人员、社区、政策制定者、学校、家庭等全面力量的系统工程。作为医师，和患者或听众讨论如何改变行为方式，最好遵循“5A”原则，即 ask, advise, assess, assist, arrange: 询问有关的行为；用清晰的、强烈的和个人化的信息进行建议；评估患者改变行为的意愿；通过咨询或其他方式辅助行为改变；安排随访。

表 1. 预防乳腺癌：我们目前所了解的情况。

健康信息	高危组	可能降低的风险 (%)	直到受益所需的时间 (年)
<b>绝经前女性</b>			
酒精摄入：无	年轻 (12-17 岁)，过去 30 天中至少饮过 1 杯	20-30	10-20
酒精摄入：≤1 次/天	年轻成人 (18-24 岁)，饮酒≥4 杯/周	20-30	10-20
	成人 (≥18 岁)，饮酒≥4 杯/周	35	10-20
健康体重：避免体重增加	所有女性	50 (绝经后)	10-30
体育锻炼：≥30 分钟/天	不符合运动指南标准的女性	20	10-30
健康饮食：水果，蔬菜，全麦	很少吃蔬菜和水果的年轻人	20-50	5-20
哺乳：所有孩子中加起来一年整	已经生育的女性	18	5
预防性双卵巢切除	BRCA1/2 变异携带者	50	≥2
他莫昔芬	≥35 岁的高危女性 (等于或超过 60 岁女性的平均风险)	50	2
<b>绝经后女性</b>			
酒精摄入：≤1 次/天	成人，饮酒≥4 杯/周	35	5-10
健康体重：减肥	超重和肥胖	50	2-5
体育锻炼：≥30 分钟/天	不符合运动指南标准的女性	20	10-20
不使用雌激素+孕激素的方案	目前应用者	10	1
	长期应用者	50	2
他莫昔芬和雷洛昔芬	高危女性 (等于或超过 60 岁女性的平均风险)	50	2

图 1. 不同生命阶段可以降低的乳腺癌风险。图 a 中显示的风险从中年开始（因为 22% 的患者在 50 岁前获得诊断），图 b 中显示的风险从早年开始。初产妇中显示的危险因素（体重、体育锻炼和饮酒）同样影响经产妇。



(李雷)

## 卵巢组织冷冻保存：ASRM 实践委员会观点

卵巢组织冷冻保存是一种保留生育潜能的措施，适用于必须紧急进行积极化疗和（或）放疗的患者，或那些合并其他疾患需要威胁卵巢功能及后续生育治疗的患者。对于青春期前接受这些治疗的女孩儿，卵巢组织冷冻保存可能是唯一的保留生育功能的方案。ASRM 发布这一委员会意见<sup>[3]</sup>，连同发表于 2013 年的“成熟卵子的冷冻保存：一项指南”（*Fertil Steril* 2013;99:37-43）代替 2008 年相关的委员会文件。要点如下：

- 卵巢组织冷冻保存和移植仍处于试验阶段。
- 卵巢组织冷冻保存是那些需要立即行性腺毒性治疗患者的一种选择，而且是青春期前女孩儿的唯一选择。
- 卵巢组织冷冻保存不应用于良性疾病的患者，或者那些希望延迟生育的目的。
- 目前已经将人类卵巢组织按照皮质活检、长条组织或整个卵巢进行冷冻保存。
- 卵巢组织可以移植到盆腔（原位移植，orthotopic）或盆腔外（heterotopic）部位。
- 目前只有在长条皮质原位移植（orthotopic transplantation of cortical strips）的患者成功妊娠和活产；但是这个数据存在混杂，因为妊娠有可能来自原来卵巢（native ovary，即保留在原处没有手术处理的卵巢）的排卵。
- 到目前为止，既没有解冻卵巢组织移植到盆腔外部位成功妊娠的报道，也没有整个卵巢解冻移植后成功妊娠的报道。
- 卵巢组织移植对于重新引入恶性病变有潜在风险。

（李雷）

## 子宫肌瘤的研究进展

以下内容摘自“子宫平滑肌瘤研究进展：第三届 NIH 国际会议（2010）”<sup>[4]</sup>。

- 药物治疗的总结参见表 4。手术治疗的总结参见表 5 至表 9。
- 70%的女性合并肌瘤。肌瘤患者 60%染色体核型正常，40%存在异常。
- 有明确证据表明乙烯雌酚和双酚 A 的暴露是肌瘤的高危环境因素。维生素 D 不仅对于乳腺癌具有保护作用，似乎也对子宫肌瘤有一定保护效果——有意思的是，研究者是用日晒来评估维生素 D 的摄取情况。其他高危因素还可能包括：膳食，压力，生殖道感

染，内分泌异常，产前或早年暴露于环境因素。每天摄入 3-4 次乳制品的女性和每日吃不足一次乳制品的女性相比，前者肌瘤风险降低 30%；但是生物合成钙片的摄入则显示相反的关系。水果和蔬菜摄入也降低肌瘤的风险，水果的效果优于蔬菜。番茄红素和其他胡萝卜素以及维生素并不能减少相关风险。

- 雌孕激素联合作用促进肌瘤生长。SERMs 的作用有争议，但是芳香化酶抑制剂和选择性孕激素受体调节剂（SPRMs）的研究令人鼓舞。
- 总体上，肌瘤并不增加流产或早产的风险。具体来说，小的子宫肌瘤（< 3 cm）和位于粘膜下的肌瘤轻微增加自然流产的风险。较大的肌瘤、肌壁间和浆膜下肌瘤并不增加流产风险。总体上肌瘤不会增加早产的风险，但浆膜下肌瘤和粘膜下肌瘤轻微增加早产的风险。无论是否合并子宫肌瘤，受孕的平均时间是相同的。
- 白藜芦醇（3',4',5-三羟[基]芪，就是 Resveratrol）是一种膳食抗毒素，红酒的一种组分，在子宫肌瘤细胞的研究中发现可以促进凋亡细胞的形成，降低细胞活力和数量，增加停留在 G1 期细胞的比例，并可预防细胞周期从 G1 期进展到 S 期（具有计量依赖作用）。它还具有抗纤维形成作用。有望在临床研究中进一步证实其实用价值。
- SPRMs（即 J867，asoprisnil）和孕激素受体拮抗剂（米非司酮、醋酸乌利司他）都可导致闭经、减少肌瘤体积，但是会引起内膜的囊性改变，这种改变的临床意义不明。
- 机器人腹腔镜和单孔腹腔镜与传统腹腔镜手术治疗肌瘤的研究证据还在不断积累中。肌瘤治疗领域目前正在探索的微创技术包括：核磁引导下聚焦超声（ExAblate2000®是 FDA 目前唯一批准的肌瘤治疗实时仪器），子宫动脉栓塞（UAE）。前者还没有 RCTs，但一项 RTC 正在进行中（比较栓塞和聚焦超声）。UAE 后流产、剖宫产和产后出血的风险均高于对照。

表 4. 药物治疗症状性子宫肌瘤患者的效果。同一治疗的不同数据来自不同研究。

药物	肌瘤体积缩小	出血减少	闭经	不良反应
GnRHa	30-65%，64% 症状改善	89%	97%以上	骨质丢失，潮热，阴道干涩，头痛
米非司酮	30-57%	41-93%	60-65%	单纯内膜增生，内膜变化，恶心，潮热，呕吐，乏力
LNG-IUS（曼月乐）	没有变化	85%	10-40%	不规则出血
Asoprisnil	0.4-36%，67-89% 症状改善	28-91%	16-70%	内膜改变
醋酸乌利司他（CDB-2914）	12-42%，21-36%	90-98% 81-90%	73-82%	可能导致内膜增生
氨甲环酸	没有变化	50%以上		
NSAIDs	没有变化			
芳香化酶抑制剂，来曲唑	45.6-59.7%			

表 5. 手术治疗症状性子宫肌瘤的效果。

手术	肌瘤体积缩小	出血减少	疼痛/痛经减少	症状改善
全子宫切除	-	-	-	89-99%
肌瘤剔除		90%以上	67%	75-87.9%
UAE/UFE	33-75%	82.7-96%; 5-60% 闭经	77%	74-91%
MRgFUS	4-32%			50-71%

UAE, 子宫动脉栓塞。UFE, 子宫肌瘤栓塞。MRgFUS, 核磁引导下聚焦超声。

表 6. 手术治疗症状性子宫肌瘤的合并症。

手术	发热 <sup>a</sup>	出血 <sup>b</sup>	需要输血	术后粘连 <sup>c</sup>
全子宫切除	14%	264 ± 329 ml	7-13%	-
开腹全子宫切除	1-11%	300-400 ml	20%	-
肌瘤剔除	12-33%	200-800 ml	2-28%	90%以上 <sup>d</sup>
开腹肌瘤剔除	2-5%	296 ± 204 ml	7-8%	75-90%
UAE/UFE	1%		0	14%
MRgFUS	0.03%		3%	

a. 定义为发热或感染。

b. 如果术前应用 GnRHa 可降低出血率。

c. 取决于肌瘤数量, 以及是否应用防粘连剂。

d. 后壁切口要比前壁的粘连更多见。

UAE, 子宫动脉栓塞。UFE, 子宫肌瘤栓塞。MRgFUS, 核磁引导下聚焦超声。

表 7. 手术治疗症状性子宫肌瘤的复发率和再手术率。

手术	复发率 <sup>a</sup>	再次治疗率 <sup>a</sup>
全子宫切除	-	10.7-28.6%
肌瘤剔除	5-67%	3.2-23.5%
宫腔镜肌瘤剔除	27%以上	9.5-26.7%
开腹肌瘤剔除	15-51%	11.1-30%
腹腔镜肌瘤剔除	27%以上	
UAE/UFE	10.3-25%	10-32.8%
MRgFUS	很高, 因为只有 10%的肌瘤能够被定位	8-48%

a 取决于手术的年代、年龄、是否完成生育、肌瘤数量以及是否应用 GnRHa。

UAE, 子宫动脉栓塞。UFE, 子宫肌瘤栓塞。MRgFUS, 核磁引导下聚焦超声。

表 8. 手术治疗症状性子宫肌瘤后的生育情况。

手术	妊娠率	活产率
肌瘤剔除	33-78%	25-48%
宫腔镜肌瘤剔除	55%	80%
开腹肌瘤剔除	50-60%	79%
腹腔镜肌瘤剔除	11-64%	76%
UAE/UFE	33-50%	19-75%
MRgFUS	51 位女性妊娠 54 次	41%

UAE, 子宫动脉栓塞。UFE, 子宫肌瘤栓塞。MRgFUS, 核磁引导下聚焦超声。

表 9. 手术治疗症状性子宫肌瘤后的产科结局。

手术	流产	早产	剖宫产	前置胎盘	子宫破裂	产后出血
肌瘤剔除	7-23%	26.3%	68.4%		0.4-1.7%	0
腹腔镜肌瘤剔除	15-26%	3%	46-57%		1%	1%
UAE/UFE	15-64%	14-28.5%	50-88%	11%		6-20%
MRgFUS	26-28%	6.7%	36%	9%		

UAE, 子宫动脉栓塞。UFE, 子宫肌瘤栓塞。MRgFUS, 核磁引导下聚焦超声。

最后, 附上郎大夫经常提起 Bonney 的一段话: The authors do not regard a need for sterilization or a past history of minor menstrual upsets as an indication for hysterectomy. There are a surprising number of women who will volunteer their uteri to the surgeon's knife; the surgeon must beware of acquiescing to the patient's whims.

(李雷)

## 应用数学模型及评分系统术前评估附件包块——荟萃分析和系统性综述

在这项研究中<sup>[5]</sup>, 作者推荐术前评判附件包块时应该考虑应用 IOTA (国际卵巢肿瘤分析研究, International Ovarian Tumor Analysis study) 的简单规则 (Simple Rules) 和 LR2 模型 (logistic regression model), 尤其针对生育期年龄的女性。Risk of Malignancy Index (RMI) 应用广泛, 特异性不错, 但敏感性要比上述两种模型差一些。

上述规则和模型的文献出处在此:

*J Clin Oncol.* 2005;23(34):8794-801.

*Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(6):681-90.

第一篇文章中，作者给出两个方程，M1 方程更为可靠。Cutoff 值为 0.10。

M1: 可能性(probability)  $y = 1 / (1 + e^{-z})$ , 其中  $z = -6.7468 + 1.5985 (1) - 0.9983 (2) + 0.0326 (3) - 0.00841 (4) - 0.8577 (5) + 1.5513 (6) + 1.1737 (7) + 0.9281 (8) - 0.0496 (9) - 1.1421 (10) - 2.3550 (11) + 0.4916 (12)$ . 这里的序号代表如下参数:

- (1) 卵巢癌病史 (是 = 1, 否 = 0)
- (2) 目前激素治疗 (是 = 1, 否 = 0)
- (3) 患者年龄 (年)
- (4) 病灶最大直径 (mm)
- (5) 检查时疼痛症状 (是 = 1, 否 = 0)
- (6) 腹水 (是 = 1, 否 = 0)
- (7) 实性乳头状突起中的血流信号 (是 = 1, 否 = 0)
- (8) 完全的实性包块 (是 = 1, 否 = 0)
- (9) 实性成分的最大直径 (mm, 最大不超过 50 mm)
- (10) 不规则的囊内壁 (是 = 1, 否 = 0)
- (11) 声影 (是 = 1, 否 = 0)
- (12) 多普勒颜色评分 (1 = 无血流, 2 = 少量血流, 3 = 中等强度血流, 或 4 = 非常强血流)

另一简化的方程 M2: 可能性 (probability)  $y = 1 / (1 + e^{-z})$ , 其中  $z = -5.3718 + 0.0354 (1) + 1.6159 (2) + 1.1768 (3) + 0.0697 (4) + 0.9586 (5) - 2.9486 (6)$ . 这里的序号代表如下参数:

- (1) 患者年龄 (年)
- (2) 腹水 (是 = 1, 否 = 0)
- (3) 实性乳头状突起中的血流信号 (是 = 1, 否 = 0)
- (4) 实性成分的最大直径 (mm, 最大不超过 50 mm)
- (5) 不规则的囊内壁 (是 = 1, 否 = 0)

(6) 声影 (是 = 1, 否 = 0)

在第二篇文章中, 作者提出十条超声鉴别良恶性肿瘤的规则, 其中 5 条 M 规则, 5 条 B 规则。在不符合 B 规则的情况下, 符合一条或更多条的 M 规则, 卵巢包块即为恶性。在不符合 M 规则的情况下, 符合一条或更多条的 B 规则, 卵巢包块即为良性。如果既有 M 规则也有 B 规则, 或既不符合 M 规则也不符合 B 规则, 则不能归类。

预测恶性肿瘤的规则 (M 规则)		预测良性肿瘤的规则 (B 规则)	
M1	不规则实性肿瘤	B1	单房性
M2	出现腹水	B2	有实性成分, 最大实性成分的最大直径 < 7 mm
M3	至少有四个乳头状结构	B3	出现声影
M4	不规则的多房性实性肿瘤, 最大直径 ≥ 100 mm	B4	光滑的多发性肿瘤, 最大直径 < 100 mm
M5	非常强的血流信号 (颜色评分 4)	B5	没有血流信号 (颜色评分 1)

(李雷)

## 妇科肿瘤

### 卵巢癌

高GMFG表达可促进细胞迁移与侵袭, 提示上皮行卵巢癌预后差<sup>[6]</sup>

目的: 研究GMFG, 一种新的ADF/丝切蛋白超家族蛋白在卵巢上皮性癌细胞迁徙与侵袭中的作用。方法: 免疫组化与免疫印记法检测GMFG在卵巢上皮性癌组织中的表达, 研究GMFG表达与临床病理指标及预后的关系。体外细胞迁徙与侵袭试验研究GMFG对细胞迁徙的影响。免疫染色法研究GMFG对肌动蛋白骨架重塑的作用。结果: 上皮性卵巢癌组织中GMFG高表达, GMFG表达上调与FIGO分期晚、化疗耐药相关。GMFG高表达的患者PFS与OS均短。细胞实验表明GMFG促进细胞迁徙与侵袭。

(薛薇)

## 晚期卵巢癌患者新辅助化疗后TP53 K351N突变可能与铂类耐药有关<sup>[7]</sup>

目的：顺铂引起的耐药与TP53 K351N突变有关，本文研究上皮性卵巢癌（EOC）铂类化疗后TP53 K351N突变的后果。方法：AS-PCR与DNA测序法寻找153名IIIC/V期EOC患者肿瘤组织TP53 K351N突变，收集患者临床资料。结果：71名患者行新辅助化疗+间隔减瘤术治疗（NACT-IDS），其中8名患者（11.27%）检测到突变。82名患者行初次肿瘤细胞减灭术（PDS），其中未检测到突变（ $p < 0.01$ ）。耐药复发患者NACT-IDS组有14名（19.27%），PDS组有15名（18.29%）， $p = 0.49$ 。检测到突变的8名患者均为NACT-IDS组的耐药复发者（57.14%）。耐药复发患者再次治疗后，NACT-IDS的7名TP53 K351N突变患者疾病进展，PDS组有2名患者疾病进展（50.00% vs. 13.33%,  $P = 0.04$ ）。无瘤生存期（DFS）NACT-IDS组为13.0月，PDS组为15.0月（ $p = 0.02$ ）。多变量分析表明TP53 K351N突变是NACT-IDS患者短DFS的独立因素（HR = 19.05;  $P = 0.01$ ）。晚期EOC患者新辅助化疗后TP53 K351N突变可诱导铂类耐药。

（薛薇）

## 卵巢癌患者的 BMI、体力活动、死亡率：来自 WHI 的数据<sup>[8]</sup>

卵巢癌被诊断时常常已是晚期，五年生存率仅为44%。但我们对生活方式（如体力活动、肥胖）与其死亡率的相关性知之甚少。该研究分析了绝经后卵巢癌患者BMI、体力活动与死亡率的相关性，表明剧烈体力活动可降低26%卵巢癌相关的死亡率（HR = 0.74; 95% CI: 0.56–0.98），降低24%的全因死亡率（HR = 0.76; 95% CI: 0.58–0.98）。BMI与死亡率无关。

（薛薇）

## 共患病对卵巢癌患者死亡率的影响<sup>[9]</sup>

卵巢癌是一种严重的疾病，因为其发病高峰年龄在老年人群，他们通常同时合并其他疾病，可能会对卵巢癌的死亡率产生影响。该研究针对瑞典 1993-2006 年在全国癌症登记的 11,139 例诊断卵巢癌的患者。结果表明，几乎所有的合并症都增加卵巢癌的死亡率。血栓栓塞性疾病是最危险的合并症（癌症诊断后 1 年内 HR=1.84，诊断后 1-5 年 HR=7.83），血液系统并发症（HR= 1.84 和 7.11）和感染性疾病（HR= 1.48 和 5.28）次之。糖尿病和高血压对死亡率的影响较小。总之，血栓栓塞性疾病、血液系统疾病和感染对卵巢癌患者的死亡率有显著影响。此外，合并症对死亡率的影响主要见于有预后良好因素的患者，例如，诊断后生存时间较长、侵袭性较小和较年轻。

点评：老年卵巢癌的治疗的确是个巨大的挑战，是积极还是保守？是努力做到满意的CRS，还是姑息性手术？术前的诸多合并症，导致围手术期的风险剧增、老年人各器官功能下降对手术打击的耐受程度明显下降，等等。如此棘手的情况，需要医生丰富的经验、审慎

的评估、全面的考虑、细致的观察和更加精密地计算，多科协作更是不可或缺。此间，充分考虑到家庭对老年人疾病诊治的参与（经济、精力与情感）、增加沟通、并对老年人的疾病心理有做恰当的估计和适当的准备，也有助于诊疗的顺利开展，增进患者及家属对疾病和预后的理解。唯其艰难，唯其高危，有人退避，有人上前，在此，特向那些为老年肿瘤患者提供悉心照顾和优质医疗的妇科肿瘤专家们致敬！

（王姝）

### 宫内因素与卵巢非上皮癌的风险<sup>[10]</sup>

女孩和青年女性最多见的卵巢肿瘤是非上皮来源。非上皮卵巢肿瘤的病因大多不明，可能与宫内暴露于某些危险因素有关。该研究针对围产期的各个因素与青年女性非上皮性卵巢肿瘤之间的关系。此为针对 1973 年-2004 年在瑞典出生的 1,536,057 例女性的队列研究，随诊至 2009 年非上皮性卵巢肿瘤的诊断情况（5-37 岁）。利用全国健康档案研究围产期及孕妇的特点，以及癌症的诊断情况。结果显示，3 千 1 百 60 万随访人年中，147 例诊断非上皮性卵巢癌，包括 94 例生殖细胞肿瘤和 53 例性索间质肿瘤。早产出生的女性（孕周<37 周）发生非上皮性卵巢肿瘤的风险明显增加（调整后的 HR 1.86）。早产高风险的组织学类型为性索间质肿瘤（HR 4.39），并非生殖细胞肿瘤（HR 0.68）。与胎儿生长、出生顺序和母亲年龄无关。总之，该大样本研究表明，早产出生女孩发生性索间质肿瘤的风险增加，可能的原因为，此类人群中促性腺激素水平高而发生卵巢过度刺激，继而颗粒细胞和卵泡膜细胞增生、FSH 和 LH 升高故甾体激素水平升高，故诱发性所间质肿瘤。

点评：又一个在出生前就被决定患病风险的研究。

（王姝）

### 上皮性卵巢癌病例类型的全球分布特点：数据库分析和系统回顾<sup>[11]</sup>

上皮性卵巢癌基本上是一类异质性疾病，因为不同病理类型的肿瘤其化疗敏感性不同、分子学改变也不同。为了研究临床试验的结果能够在不同的国家推广，首先要明确不同国家相应的发生率是否等同。研究将台湾某医学中心的癌症登记数据库与 2003 年至 2012 年关于组织学类型的全球文献进行汇总。41 项研究入组标准。全球范围内，浆液性癌的中位相对比率为 45%，菲律宾（16%）、印度尼西亚（22.7%）和巴西（30.1%）是三个该比率最低的国家，南非（68%）、希腊（71.5%），印度（86.7%）是浆乳癌比率最高的三个国家；粘液性癌，中位比率为 11.4%，意大利（3%）、澳大利亚（3.4%）和日本（5.4%）是粘液癌比率最低的国家，而印度尼西亚（29.1%）、新加坡（30.3%）和韩国（38.6%）是粘液癌比率最高的三个国家。子宫内膜样癌中位比率为 12.6%，比率最低三个国家分别是印度（1.6%）、

希腊（5.7%）和葡萄牙（7.6%），比率最高的三个国家（或地区）分别为台湾（24.8%）、埃及（25%）和澳大利亚（25.5%）。透明细胞癌的中位比率为5.3%，后三位是巴基斯坦（1.0%）、伊朗（2.0%）和巴西（2.1%），前三位是台湾（16%）、台湾（16.8%）、西班牙（18.8%）。如上，卵巢上皮癌的组织学分布在不同国家是有区别的，可能是地理上和种族上的差异所致。全球范围内，卵巢上皮癌是一种组织学分布异质的疾病。

（王姝）

### **FOXL2在成年型卵巢颗粒细胞瘤发生机制中的作用<sup>[12]</sup>**

这是一篇综述报道，通过分析52篇相关文献，探讨FOXL2基因突变与卵巢颗粒细胞瘤发生机制的相关性。结论认为FOXL2等位基因402位点C-G突变是成人型颗粒细胞瘤发生的关键，该基因位点的突变降调转化生长因子TGF-β通路的抗增殖作用，导致成人型卵巢颗粒细胞瘤的发生，突变的FOXL2基因失活可激发凋亡途径的级联反应，这对成人型卵巢颗粒细胞瘤的发生也至关重要。基于以上证据，我们认为FOXL2是原癌基因或是肿瘤抑制因子。

（全佳丽）

### **双磷酸盐对子宫内膜和卵巢恶性肿瘤风险的影响<sup>[13]</sup>**

众所周知，双磷酸盐用于预防和治疗绝经后骨质疏松和糖皮质激素引起的骨丢失，也可用于治疗乳腺癌、前列腺癌骨转移和多发性骨髓瘤。双磷酸盐通过抑制甲羟戊酸通路而抑制蛋白异戊烯化，达到抗肿瘤的效果。本研究通过病例对照研究证实：口服双链磷酸盐1年以上可显著降低罹患子宫和卵巢恶性肿瘤的风险。

（全佳丽）

### **他汀类药物、阿司匹林及卵巢癌患者的血栓事件风险<sup>[14]</sup>**

既往研究表明他汀类药物和低剂量阿司匹林可降低普通人群血栓发生的风险，但是对于卵巢癌患者的血栓事件，这两种药物是否同样有效呢？本研究平均随访时间3.13年，研究样本总量1746，研究结果证实晚期卵巢癌患者化疗与深静脉血栓的发生风险相关，服用他汀类药物与血栓事件的发生风险无相关性，而服用阿司匹林可显著降低卵巢癌患者2年内的血栓事件的发生风险。卵巢癌患者深静脉血栓形成机制与普通人群不同似乎可以解释本研究结果。

（全佳丽）

### **PARP抑制剂用于卵巢癌：现状和展望<sup>[15]</sup>**

PARP是指聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶。其抑制剂是一种很有希望的抗肿瘤靶向药物，这

些药物常常叫做“XX帕尼”。该综述介绍了PARP抑制剂的作用原理、应用于卵巢癌治疗的现状，以及新的药物未来的前景。

(彭澎)

### 机会性输卵管切除用于预防卵巢癌是可行的、安全的<sup>[16]</sup>

所谓机会性输卵管切除，是指因为其他原因（例如子宫切除、节育手术等）行手术的过程中一并切除输卵管。该文献是基于普通人群的回顾性队列研究，分析了2008-2011年加拿大不列颠哥伦比亚省的妇产科医生在卵巢癌低危人群中行机会性输卵管切除的情况。结果显示：在研究期间输卵管切除的比率明显增加，尤其是<50岁的人群更加明显。增加机会性输卵管切除后，手术时间略微延长，住院时间和输血比率没有增加。

*点评：依据卵巢癌的二元论学说，增加输卵管切除对卵巢癌应该有预防效果。机会性输卵管切除的长期影响，无论正面的还是负面的，我们拭目以待。*

(彭澎)

### AGO 评分系统对于复发性卵巢癌患者预后以及疾病预测价值<sup>[17]</sup>

AGO 评分系统是用来预测完全切净的复发性卵巢癌预后的工具，全称为 Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie 评分，是由 DESKTOP I 研究组开发的，包括三个条目：（1）初次手术的切净程度（如果未知，代之以 I/II 期）；（2）良好的临床状态；（3）有无腹水。具体文献参见 *Ann Surg Oncol* 2006;13:1702-10。后续的前瞻性多中心研究发现 AGO 评分预测复发的敏感性为 76%。

本研究纳入 1999 年至 2013 年间，217 例复发性卵巢癌患者。其中 112 例 AGO 评分阳性，105 例评分阴性。相应的完全切净率分别为 89.3%及 66.7%。手术完全切净以及 AGO 评分阳性的患者总的中位生存期为 63.9 个月（95% CI 48.1 - 79.6），而手术完全切净而 AGO 评分阴性者总的中位生存期为 48.4 个月（95 %CI 30.3 - 66.5，log-rank P = 0.10）。但在多因素分析中，唯一的独立预后因子是手术完全切净（HR 2.450, 95% CI:1.542-3.891）。虽然 AGO 评分能用来筛选进行再次肿瘤细胞减灭术的患者，但它并不是独立的预后影响因子。因此，对于 AGO 阴性患者，需进行更多的研究找到更好的预测因子。

(李晓燕)

### 卵巢移行细胞癌：一项病例对照研究<sup>[18]</sup>

本研究的目的是对比卵巢移行细胞癌（TCCO）及浆乳癌（PSOC）对化疗的敏感性以及总的生存率。2000 年到 2010 年，单纯 TCCO 或混合 TCCO 患者共 81 例，每例患者配对 2 例

PSOC 患者。年龄，分级，分期以及诊断的时间都相匹配。研究显示，与对照组相比，TCCO 组对铂类耐药率低（9% vs 25%; $p = 0.01$ ）。多因素 logistic 回归分析显示也得到 TCCO 组对铂类耐药率低。中位无瘤生存期无显著差异（27 个月 vs 22 个月， $P = 0.15$ ）。总的中位生存期两组之间差异显著（TCCO 组为 83 个月，PSOC 组为 52 个月， $P = 0.01$ ）。COX 风险模型显示满意的肿瘤细胞减灭术，移行细胞组织学类型，年龄，分期以及紫杉醇加铂类的化疗是总的生存期的独立预后因子。研究结论，TCCO 较 PSOC 组发生铂类耐药率低，总的生存期优于 PSOC。

（李晓燕）

### 肿瘤细胞减灭术在卵巢癌肉瘤治疗中的价值<sup>[19]</sup>

来自阿拉巴马大学伯明翰分校的回顾性研究，纳入2000-2012年51例患者，根据手术残留病灶大小分为三组： $>1\text{cm}$ ， $\leq 1\text{cm}$ 和无肉眼可见病变。结果显示，初次肿瘤细胞减灭术的满意度与卵巢癌肉瘤患者的无疾病进展期和生存期相关，对于III期患者而言，这种相关性依然存在。对于卵巢癌肉瘤患者，前期手术的目标是进行满意的肿瘤细胞减灭术至没有肉眼可见病变。

（蒋芳）

### 在美国国家综合癌症网络（NCCN）肿瘤中心治疗的上皮性卵巢癌患者未能遵循NCCN推荐的治疗的原因<sup>[20]</sup>

NCCN建立了关于卵巢上皮癌（EOC）的治疗指南，包括肿瘤细胞减灭术和6疗程以铂类和紫杉醇为基础的化疗。这份研究的目的是，研究在NCCN癌症中心对不同种族和社会经济学人群中，未能接受NCCN推荐治疗方案的原因。回顾性分析2004-2009年EOC患者367名，79（21.5%）例未接受NCCN推荐治疗方案，75例未按要求完成化疗，其中39例因治疗副反应或疾病进展未完成化疗，12例进行了单药化疗，4例由于合并症未化疗，2例拒绝化疗。18例术后死亡而未化疗。8例患者因疾病进展或合并症未行CRS。PFS和OS在NCCN推荐方案治疗组显著改善。绝大多数（78.5%）在NCCN癌症中心的患者接受标准治疗，未能接受NCCN标准治疗的原因的多样的，主要是由于合并症和疾病进展而未能接受化疗。

（蒋芳）

### 输卵管切除，为什么不？<sup>[21]</sup>

本文作者对于输卵管切除预防卵巢癌感到欢欣鼓舞，但也提出了目前就卵管切除关注的对卵巢功能和血供的影响的问题，呼吁进一步的研究。卵巢癌高危女性在手术中同时切除卵

巢输卵管，经过对这些标本的检视，发现输卵管的浸润前上皮内癌和 P53 信号，这些发现引发了我们的一些同行呼吁在全子宫切除时如需保留卵巢，建议行卵巢切除而不是卵巢切断结扎。经过努力，到 2011 年，卵巢切除的比例不断攀升。发现卵巢切除不增加手术失血、手术时间、住院天数，再次入院率，和其他的一些并发症，不增加额外的死亡率。这对于不能早期诊断的卵巢癌来说，的确是振奋人心。

有强烈证据支持双侧输卵管卵巢切除显著减低卵巢癌的发生率 (BRCA, Lynch 综合征)。但是绝经前女性如果进行卵巢切除虽然大大降低了卵巢癌的发生率和相关的死亡率,但大大增加了心血管疾病的风险。因此，有很多同行担心卵巢切除影响卵巢血流和卵巢功能。对于这一点，目前有一些研究数据提示对于卵巢功能没有显著性差异，但这些样本量小，随访时间短。长期大样本的数据正在收集当中。

(胡惠英)

### **Erlotinib 用于卵巢癌一线治疗后的 III 期临床并不能改善 PFS 或 OS<sup>[22]</sup>**

这项 RCT 研究分析 erlotinib (一种表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂) 在一线化疗后用于维持治疗的效果。应用方法是每天口服 150 mg 维持 2 年。总计 835 例患者进入研究(中位随访 51 个月)，26% 的患者因为不良反应停药 (67% 是皮疹)。研究组 (erlotinib 组) 合观察组的中位无进展生存分别为 12.7 和 12.4 个月 (HR 1.05; 95% CI, 0.90 to 1.23)，中位总体生存分别为 50.8 和 59.1 个月 (HR, 0.99; 95% CI, 0.81 to 1.20)。EGFR 免疫印记、FISH 及基因变异分析的三个亚组均未发现 erlotinib 有何好处。EGFR FISH 阳性组甚至 OS 更差。两组的 Global health/quality-of-life 评分有显著差别，观察组更好一些。

(李雷)

## **宫颈癌**

### **32 例妊娠合并宫颈癌行腹腔镜盆腔淋巴结切除<sup>[23]</sup>**

在这项病例系列报道中，32 例患者平均孕周 17.5 (SD 5.1) 周，平均手术时间 105.4 (SD 29) 分钟，平均出血量 5.3 (SD 10.2) ml。没有术中开腹的情况，也没有术中合并症。切除淋巴结中位数为 14 个 (8-57)。中位住院天数 6 天。随访中位时间 42.5 个月 (17-164)。4 例患者发现淋巴结转移，5 例患者终止了妊娠，4 例接受了铂类为基础的系统性新辅助化疗。所有患者都存活且没有发现疾病复发。所有孩子均为剖宫产分娩，平均分娩孕周 34 周 (SD 1.9)。这些孩子没有发现异常的神经发育。下图中图 1 是 16 周前患者腹腔镜穿刺的位置，图 2 是 16 周后穿刺的位置。

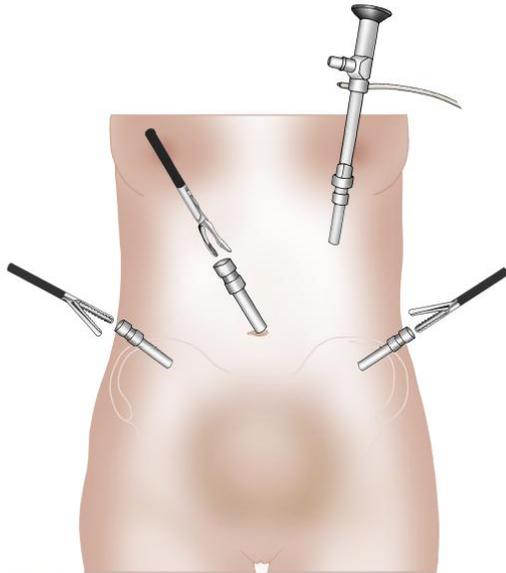


FIGURE 1. Instruments and positioning in pregnant patients less than 16 GWs.

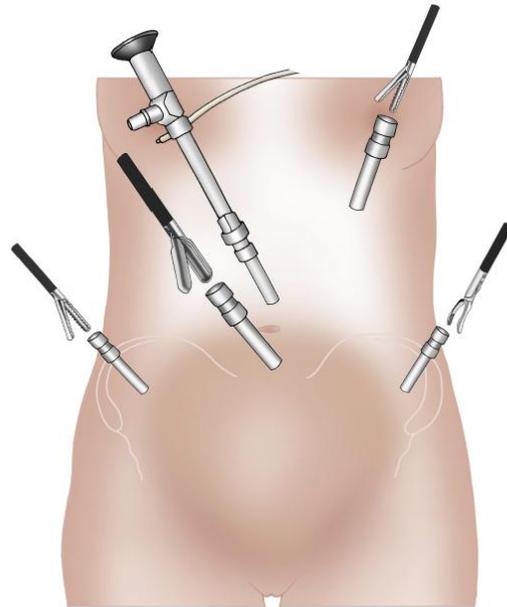


FIGURE 2. Instruments and positioning in pregnant patients.

(李雷)

#### 细胞学筛查对于宫颈癌的保护作用：一项横断面研究<sup>[24]</sup>

这项来自巴西的研究分析了 2,002,472 次既往已经筛查过的女性的细胞学筛查结果，以及 217,826 既往从未筛查过的女性的细胞学筛查结果。以流行率（prevalence ratio, PR）及 95% CI 计算已筛查女性相对未筛查女性的相对发生率，保护效应则用（1-PR）来计算。

结果显示，对于 HSIL，20 岁或更年轻的女性其 PR 为 0.97（0.83-1.13）；20-24 岁的女性其 PR 为 0.99（0.86-1.14），而 25-29 岁的女性 PR 显著下降到 0.63（0.52-0.76）。对于≥30 岁的女性，鳞癌、原位腺癌（AIS）和浸润性腺癌的 PR 均显著下降。30-59 岁间的女性，细胞学筛查间隔 1-5 年对于鳞癌、AIS 和浸润性腺癌的保护效应在 83%或更高。如果筛查间隔超过 5 年，则对于 AIS 和浸润性腺癌没有保护效应。研究证明细胞学筛查对于预防 HSIL、鳞癌、AIS 和浸润性腺癌是有效的，筛查间隔不应超过 5 年。25 岁以下女性的细胞学筛查需要进一步严格评估。

(李雷)

#### 基因DNA甲基化检测作为高危HPV阳性女性患者CIN的诊断手段<sup>[25]</sup>

高危HPV检测对于发现CIN敏感性高，特异性差，本研究旨在探究基因DNA甲基化检测作为CIN的诊断手段的可行性。研究首先选定26个基因位点，在正常与CIN3的妇女检测其甲基化水平，从中选出甲基化水平差异最大的6个基因，在799名需要做阴道镜的妇女中检测6个基因的甲基化水平。从中选出的3个基因进一步在884名需要做阴道镜的妇女中检测。发现选

定的6个基因*EPB41L3*, *EDNRB*, *LMX1*, *DPYS*, *MAL* and *CADM1*在799名做阴道镜检查的妇女中甲基化水平在CIN 2/3显著高于CIN1, 宫颈癌组织甲基化水平最高。*EPB41L3*是区分CIN2/3及正常的最佳指标（不论HPV阳性还是阴性）。

（薛薇）

#### **宫颈癌筛查与宫颈癌死亡率之间的联系：基于人群的病例-对照研究<sup>[26]</sup>**

研究对居住在安大略省 20-69 岁女性以 5 年为一组，估计宫颈癌筛查对宫颈癌死亡率的影响。病例组为在 1998 年 1 月 1 日至 2008 年 12 月 31 日诊断的宫颈癌并死于该病的女性患者 (n=1,052)。对照组为为诊断宫颈癌的女性。宫颈细胞学检查史为暴露因素 (n=10,494)。死于宫颈癌的女性中<2.5%是小于 30 岁。宫颈癌诊断前 3-36 个月进行的宫颈癌筛查对于 30 岁以上患者是宫颈癌死亡率的保护性因素。而对于小于 30 岁女性，宫颈癌筛查不再是死亡率的保护因素。总之，对于 30 岁以下女性，宫颈癌筛查与宫颈癌死亡率之间无相关性，这可能因为筛查对宫颈癌死亡率影响很小或没有作用，也可能因为小于 30 岁死亡的病例数很少。

（王姝）

#### **宫颈癌患者初次放化疗后的远处转移<sup>[27]</sup>**

本研究回顾性分析的 189 例行根治性放疗（有无同步化疗的外照射联合影像学介导的调节性内照射）Ib-IVa 期宫颈癌患者随访过程中有无发生远处转移、转移的位置及发生转移的时间，中位随访时间为 54 个月。其中 49 例患者治疗后发生远处转移，未发生远处转移患者的 5 年生存率为 73%。FIGO 分期、淋巴结是否转移及治疗过程中肿瘤消退的程度是发生远处转移的有意义的影响因素。未发生远处转移的低危组和高危组患者的 5 年生存率分别为 91%和 63%，化疗的周期数对高危患者的复发和远处转移有显著影响，但是对低危组无意义。总之，高危患者 5 年内发生远处转移的几率为 40%，对于高危患者，减少顺铂化疗的周期数可能增加远处转移的发生率。

（仝佳丽）

#### **液基细胞学和HPV检测：；来自中国13项以人群为基础的宫颈癌筛查研究数据的汇集分析<sup>[28]</sup>**

液基细胞学+HPV检测对ASCUS及以上病变的分流具有最好的灵敏性和特异性之间的平衡。液基细胞学+HPV具有很好的阴性预测值。

这项研究由中国医学科学院肿瘤医院完成。该研究荟萃了中国13项以人群为基础的宫颈癌筛查研究的数据，显示液基细胞学+HPV检测对分流ASCUS的处理既有良好的灵敏性也有很

好的特异性。如果细胞学和HPV均(-)，那么阴性预测值很好，可以考虑延长筛查时间的间隔。

(彭澎)

### HPV检测联合细胞学分流用于宫颈癌常规筛查<sup>[29]</sup>

HPV+细胞学分流用于宫颈癌常规筛查是可行的，和传统筛查策略相比筛查效率可能更好。但是目前病例数相对少，结果评价需谨慎。

加拿大蒙特利尔JGH医院设计了该项筛查流程(VASCAR流程)。具体而言：30-65岁普通人群使用HC2检测HPV，如果阴性则3年后重复检测；如果阳性则采用细胞学检查进行分流： $\geq$ ASCUS行阴道镜；TCT(-)则1年内重复HC2+TCT。这种新筛查策略和传统筛查策略(每年TCT，如 $\geq$ ASCUS则阴道镜)进行比较。23,739名研究者的筛查结果显示，VASCAR比传统方法检出高级别CIN的比率高3倍，而患者接受阴道镜的间隔从11个月降到了3个月。

*点评：宫颈癌的筛查策略近年来常有更新，其最终目标还是要寻找一种既简便、又经济、同时效率更高的筛查方法。该文献的单位蒙特利尔JGH医院因为缺乏足够的细胞病理学家而设计了该项筛查方法。我国的医院面临同样的问题，所以更加值得我们关注。*

(彭澎)

### 迷你腹腔镜宫颈癌手术的报道<sup>[30]</sup>

本研究报道了一项通过迷你腹腔镜保护神经的子宫全切术(NSRH)治疗局部晚期宫颈癌的技术。所谓minilaparoscopy，就是应用5 mm 0°内镜(Endoeye, Olympus Winter& Ibe GmbH, Hamburg-Germany)结合经脐部的光镜(Endopath Xcel, Ethicon Endo-surgery, Cincinnati, OH)，另外还有3个3 mm的辅助穿刺部位。

3个病人分别是32, 53和51岁(平均为46岁)，体重指数平均为23(18-26)，1个没有生育史，另外两个有。通过宫颈活检诊断为宫颈鳞状上皮细胞癌，FIGO分期为IIB期。进行了辅助放化疗后(盆腔放射剂量22分数下每天1, 8Gy, 总剂量为39.6Gy, 包括顺铂20mg/m<sup>2</sup>, 2-h静脉注射, 5-氟二氧嘧啶1000mg/m<sup>2</sup>, 24-h持续静脉注射, 都在1-4天及27-30天)进行了NSRH手术。所有的手术过程都是按照计划进行。平均手术时间为192分钟(173-217)并且所有的病例中估计血量丢失少于50ml。没有术后并发症的出现。术后第二天残余尿量少于100ml。所有的病人在术后第三天均出院。在所有的宫颈标本中病理报告显示了平均8cm的残留肿瘤。阴道断端的平均宽度和长度分别为23mm(20-27)和18mm(15-24)。手术平均清扫了26(21-33)个淋巴结，并且没有发现淋巴结的转移。三名患者均不需要辅助

治疗。在对所有患者平均 10 个月的随访中，没有发现复发。这份手术视频证明了微腹腔镜下子宫切除获得的手术病理结果的技术可行性和最近所报道的结果相符。

（李晓燕）

### 宫颈癌患者行根治性宫颈切除术的术前影像学：经阴道T2和弥散加权MRI的验证<sup>[31]</sup>

早期宫颈癌诊断率增加，对生育年龄的患者而言，保留生育功能的手术（如锥切和根治性宫颈切除）的需求增加。本研究的目的是根治性宫颈切除术术前MRI评估的有效性。结果显示在subcentimetre子宫颈癌的评估中，使用阴道内磁共振T2-W和弥散加权成像对于有经验或无经验的观察者而言均具有较高的敏感性和特异性，在病灶大小和体积的测定在不同检查者之间有良好的一致性，并且与病理结果一致。阴道内MRI检查，在保留生育功能手术术前，是确定肿瘤大小和体积的有效备选方式。

（蒋芳）

### 宫颈毛玻璃样细胞癌：系统回顾和荟萃分析<sup>[32]</sup>

宫颈毛玻璃样细胞癌是宫颈腺鳞癌的一个亚型，以往认为其对放疗和手术的反应差，预后不好，目前的诊治指南中，其治疗按照宫颈鳞癌。本文总结宫颈毛玻璃样细胞癌（GCCC）的发生率、临床特点和生存期。该文自 PubMed 上检索到 24 个病例系列研究和 15 个病例报告，共 292 例病例纳入研究。患者诊断时的中位年龄为 45 岁（12-87 岁），GCCC 在宫颈恶性肿瘤中的发生率为 0.2-9.3%，在宫颈腺鳞癌中为 2-30.2%。79%的患者诊断时为 I-II 期。I 期患者最常见的复发部位是阴道和盆腔。II 期患者中，局部复发和远处转移发生率相似。仅手术治疗者的复发率（37.2%）高于手术同时放疗（11%）或单纯放疗者（10%）。中位生存期 25 个月（95% CI 8.4-41.6），5 年生存率低于与总体宫颈癌（54.8% vs 75%）。结论：GCCC 是一种少见的宫颈癌组织学类型，发病年龄小，与宫颈鳞癌相比，预后更差。放疗降低复发率，同时化疗增敏可能进一步提高疗效。考虑期远期治疗的高失败率，应考虑辅助化疗。

（蒋芳）

### 宫颈癌放疗后活检对发展为瘻的影响<sup>[33]</sup>

放疗后的患者中，晚期血管后遗症和纤维化造成组织愈合不良，小的组织损伤理论上可以演变成瘻之类的更大的损伤。本文试图确定是否侵入性程序，如治疗后活检，和妇科瘻的后续发展之间存在相关性。这是一个在肯塔基大学进行的回顾性研究，选择1997-2010年间在该中心治疗的325例患者入组，均在放疗区进行了活检或手术。平均随访55个月，发现了27例（8.2%）瘻的患者，14例（51.9%）与放疗毒性相关，6例（22.2%）与原发病相关，7

例（25.9%）与复发相关。89例患者进行过侵入性操作，标本中有28例存在（31.5%）复发和/或残余肿瘤，在另外61例未复发但进行了侵入性操作的患者中，9例（14.8%）患者出现了瘘，中位发生时间是3.08个月。与瘘发生显著相关的因素包括：直肠放疗计量升高（计量 N72 Gy, OR 1.001）、疾病分期高（III期, OR 5.38, IV期 OR 10.47 p = 0.0288）、和放疗后活检（OR 5.27, p = 0.013）。侵入性操作与瘘的形成有相关性。宫颈癌放疗区域进行活检相对而言收益低而有一定风险进一步发展成为瘘。如要区分疾病复发或放疗后改变，仔细地观察临床更重要。

（蒋芳）

### 新辅助化疗后进行机器人宫颈癌根治术治疗局部晚期宫颈癌：多中心研究<sup>[34]</sup>

本研究的目的是评估局部晚期宫颈癌经过新辅助化疗后接受机器人宫颈癌根治和淋巴结清扫术的可行性和并发症。回顾性的纳入2008年至2013年间FIGO分期为IB2到 IIB期患者共60例。所有患者均接受了新辅助化疗，鳞癌患者化疗方案为TIP (紫杉醇 + 异环磷酰胺 + 顺铂)，而腺癌患者化疗方案为TEP (紫杉醇+ 表阿霉素 + 顺铂)，化疗疗程为3程。手术在末次化疗后的4周内进行。化疗疗效的评估：满意的反应（OPR, optimal response）包括宫颈肿瘤组织完全消失同时淋巴结阴性（PCR, complete pathologic response）或肿瘤浸润间质小于3mm包括原位癌(pPR1)；欠满意反应(suboptimal response)包括残余肿瘤组织且间质浸润深度大于3mm (pPR2)；病变稳定状态。结果显示中位的手术时间为25分钟（105-387分钟）。中位术中出血量为150ml（30-700ml）。清扫盆腔淋巴结的中位数为23个（8-69个）。有16例患者化疗后达满意的反应（12PCR, 4pPR1），33例患者为pPR2，11例患者病变稳定。术后有36例患者（60%）接受辅助治疗。所有患者均未中途转开腹手术，1例患者出现术中并发症为血管损伤，19例患者出现术后并发症包括术后出血、输尿管瘘、淋巴囊肿、Trocar孔疝等。6例患者接受输血治疗。中位的随诊时间为28.9个月，50例（83%）患者未出现复发。结论：对于局部晚期宫颈癌新辅助化疗后进行机器人宫颈癌根治术的安全可行的。

*评论：对于局部晚期宫颈癌的治疗本身存在争议。针对新辅助化疗后进行手术治疗的研究比较多。该研究是针对先期化疗后机器人宫颈癌根治术的可行性分析，细看该文章其实并发症发生率还是比较高，而且有60%的患者术后仍要进行辅助的放化疗。比较局部晚期宫颈癌同步放化疗与先期化疗后手术两组效果的临床研究（EORTC n 55994）正在进行中，它的结果或许会进一步明确局部晚期宫颈癌的理想的治疗方法。*

（王永学）

### 初次宫颈锥切后再次发生高级别的宫颈上皮内瘤变和高危型HPV持续感染相关：一项来自挪威的研究<sup>[35]</sup>

该回顾性研究的目的是评估初次宫颈锥切组织和术后复发为高级别（CIN2+）病变再次行宫颈锥切组织中HPV亚型的分布情况，并且区分持续感染与新获得的感染。共纳入58例患者（中位年龄为37.6岁），均行初次和再次宫颈锥切术（CIN2+），初次锥切时间为1998年至2003年。HPV检测采用PCR MP-TS123 Luminex方法来检测16种亚型。结果：所有的58对标本均有HPV感染，初次锥切中有49例为CIN3+。47例（95.9%）初次锥切为CIN3+和复发后为CIN2+的患者存在持续高位型HPV病毒的感染，其中74.5%为HPV16/18亚型感染。2例患者可能有新获得的高危型HPV感染，分别为HPV16/52/56和HPV39。1例持续高危型HPV52感染患者在复发的CIN2+组织中可见HPV16亚型新发感染。两次锥切之间间隔的中位时间为2年（1.1-4年）。40岁以上患者的间隔的中位时间要短于年龄小于40岁的患者，分别为2.6年（1.1-3.7年）和6.0年（2.0-8.7年）。初次锥切病理中CIN3、原位腺癌和微小浸润癌分别为43例（87.7%）、5例（10.2%）和1例（2.0%）。初次CIN3的锥切组织中为HPV16和HPV18型感染的患者两次锥切之间间隔时间要短于其他亚型感染的患者：HPV-16 1.8年（1.2-4.4年）、HPV-18 2.2年（0.4-NE）、HPV-33 3.8年（3.3-7.8年）、其他亚型8.2年（6.0-NE）。结论：常规进行锥切后高危型HPV检测联合细胞学检查可能为一个更好的预测病变复发的方法。青春期接种HPV疫苗可能会预防CIN2+的发生。

（王永学）

### 放化疗 vs. 单独放疗对于 IIIB 期宫颈癌的 RCT 研究<sup>[36]</sup>

在这项随机对照研究中，147例患者随机接受放化疗（卡铂）和单纯放疗的治疗，前者无疾病间隔（DFI）显著优于后者（HR 0.52; 95% CI, 0.29 to 0.93; P 0.02），但是总体生存率并没有显著差异（HR, 0.67; 95% CI, 0.38 to 1.17; P 0.16）。不良反应方面，如果排除血液学效应，两组间器官受累的情况并没有显著差异。

（李雷）

### 一项日本 GOG 的三期临床研究：IIIB-IVA 宫颈癌患者放疗中应用或不应用免疫调节剂 Z-100 的安慰剂对照的随机双盲研究<sup>[37]</sup>

Z-100 是从含有多糖（如阿拉伯糖脎或甘露聚糖）的人类结核杆菌中热水萃取的产物，是一种免疫调节剂，具有抑癌作用。这个研究组既往的研究发现，0.2 μg 皮下注射每周两次具有较好的效果。结果显示，研究组的5年生存率（75.7%，95% CI 66.4-82.8）优于对照组（65.8%，95% CI 56.2-73.8），P=0.007。研究组无论是放化疗还是单独放疗，均可观察到生

存收益。无复发生存、不良反应二者没有明显差别。这个结果并没有作者想象的那么好，作者猜测可能是由于两组的生存率均较估计的要好。

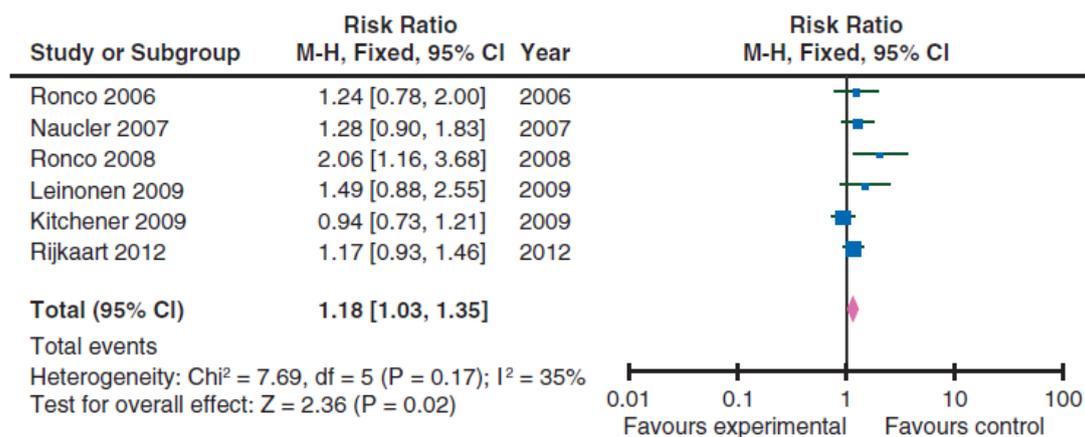
(李雷)

**Ann Oncol 综述：宫颈筛查应从细胞学向整分子筛查转变<sup>[38]</sup>**

细胞学筛查确实显著降低了宫颈癌的发生率，但是其检测高级别癌前病变或宫颈癌的敏感性有限，需要多次重复检测，腺癌及其癌前病变也常被漏诊。这篇综述讨论了高危 HPV 筛查在宫颈筛查中的重要地位。

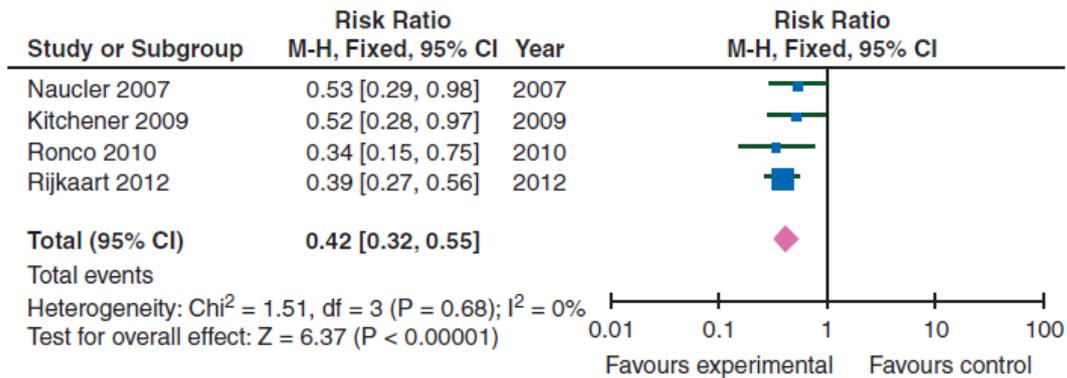
HPV 检测和细胞学相比，能够发现 30% 以上的 CIN2+ 和 20% 的 CIN3+。尽管 HPV 检测方法仍需通过临床验证，最好还是将 HPV 为基础的初级筛查在人群筛查程序中进行推广。HPV 特异性略差，可能导致健康女性的假阳性率；这一点可通过对检查阳性的女性进行分流处理儿客服。目前，初始和 6 个月后复查细胞学，以及可能的话同时检测 HPV16/18 型，似乎可以实现上述目的。以后，细胞学作为宫颈癌筛查的标记物可能更加局限，儿一些新的生物标记物会得到越来越多的重视，如 p16<sup>INK4a</sup>/Ki-67 双重染色，宿主基因组或病毒 DNA 甲基化。同样，作者还是推荐在 30 岁开始 HPV 检测。对于 CIN3+，由于阴性 HPV 结果相对阴性细胞学结果而言，能够提供更多的（50%）保护，阴性 HPV 结果可以适当延长筛查间隔。对于自我取样 HPV 检测整合进入筛查流程的还需进一步研究证实。

**图 1. 随机研究中 HPV vs. 细胞学行首轮筛查检测 CIN3+ 的结果。HPV 检测可以发现 20% 多的 CIN3+。**



\* Ronco et al. is restricted to women of 35 years or older

图 2. 在首轮检查 HPV 阴性 vs. 细胞学阴性的女性中, HPV vs. 细胞学行二轮筛查检测 CIN3+ 的结果。在间隔 3-5 年后, HPV 阴性女性中发现 CIN3+ 的情况要比细胞学阴性的女性要少 50%。



(李雷)

## 内膜癌

### 减肥手术降低子宫恶性肿瘤的发病风险<sup>[39]</sup>

此回顾性研究分析了18年来UHC（大学健康系统联盟）的数据发现，无减肥手术史的患者中子宫恶性肿瘤发病率为599/100,000（95% CI 590 to 610），无减肥手术史的肥胖女性子宫恶性肿瘤发病率1409/100,000（95% CI 1380 to 1440），有减肥手术史的女性子宫恶性肿瘤发病率为408/100,000（95% CI 370 to 450）。有减肥手术史的患者与无减肥手术史的肥胖女性患者相比，患子宫恶性肿瘤的相对风险为0.29（95% CI 0.26–0.32）。有减肥手术史且当前无肥胖的妇女与无减肥手术史的肥胖女性患者相比，患子宫恶性肿瘤的相对风险为0.19（95% CI 0.17–0.22）。

(薛薇)

### CGRRF1 可作为评价肥胖患者组织对二甲双胍反应性的新型生物标记<sup>[40]</sup>

肥胖相关的高雌激素血症与高胰岛素血症与子宫内膜癌的发病相关。最近的研究表明，二甲双胍可减弱肥胖大鼠由雌激素与胰岛素介导的子宫内膜增生信号转导。该研究明确了CGRRF1 是一个对二甲双胍有反应性的基因，可能参与子宫内膜癌的预防。

方法：RT-qPCR 检测肥胖和瘦大鼠以及正常和内膜癌患者子宫内膜 CGRRF1 mRNA 的表达。在基因水平操作内膜癌细胞的 CGRRF1，其对细胞增殖和凋亡的影响采用 MTT 法和 Western blot 进行了评价。结果：CGRRF1 在肥胖大鼠被二甲双胍显著诱导高表达，高表达的 CGRRF1 可抑制内膜癌细胞增殖。CGRRF1 在增生内膜，1 级，2 级，3 级，MMMT,UPSC 的表

达显著低于正常内膜。结论：CGRRF1 可作为评价肥胖患者组织对二甲双胍反应性的新型生物标记，诱导 CGRRF1 的高表达可能对预防和治疗内膜癌有效。

(薛薇)

### 子宫内膜癌患者的术前诊断和子宫切除标本的肿瘤分子学改变高度一致<sup>[41]</sup>

已显示子宫内膜癌分子学改变与预后显著相关，但尚未被用于目前临床风险的评估。仅有少量研究关于术前标本分子学改变的可靠性。该研究旨在明确术前内膜癌标本的分子学改变是否能反应后续子宫切除标本的改变。48 例子宫内膜癌的术前及术后内膜标本成对研究。42 例为子宫内膜样癌 (EEC)；6 例为非子宫内膜样癌 (NEEC)，就 P53、PTEN 和 b-catenin 的免疫组化表达情况进行分析。提取组织 DNA 用微卫星不稳定性 (MSI) 研究，TP53 突变和 13 个基因的体细胞特点突变。结果显示，免疫组化和 DNA 技术在评估术前内膜标本分子学改变中是可靠的，与子宫切除标本高度一致。上述结果中的分子标志能提供初步的术前诊断信息，或许有助于制定个体化的治疗方案。

*点评：这篇文章也很有意思。个人认为，未来的肿瘤诊断方向肯定是分子诊断，至少是目前细胞形态学诊断比不可少的补充，由此一来，不仅仅是让肿瘤诊断和治疗更加个体化；更让我们临床医生关注的是，由此，病理诊断中病理医师个人诊疗水平及主观因素对结果的影响将会大大减少，也就是说，分子学诊断结果更加客观、标准化、更具可重复性。当然，在去往临床应用的坎坷道路上，必定有传统病理学与现代分子诊断学之间的博弈，我们拭目以待！*

(王姝)

### 内膜癌肿瘤大小、浸润深度和组织学分级是淋巴结转移的预后因素：SEER 分析<sup>[42]</sup>

该研究旨在评估内膜癌患者淋巴转移的高危因素。资料来源于 1988 年至 2010 年 SEER (美国癌症中心随访、流行病学和预后) 登记的内膜癌患者。根据 Mayo 标准，如果肿瘤组织学 1 或 2 级、肌层浸润小于 50%，肿瘤体积等于或小于 2cm，则认为淋巴转移低危。不符合上述条件的被视为高危。对 19,329 例患者经手术分期的内膜癌患者资料进行分，结果显示，1035 (5.3%) 有淋巴转移。根据上述标准，4095 例患者 (21.1%) 被归入淋巴转移低危，15,234 例 (78.9%) 为高危。低危患者的淋巴转移风险为 1.4%，而高危患者为 6.4%。如果把肌层浸润从分析中去除，低危病理学特征的淋巴转移风险为 2.4%，高危患者的风险为 10.4%。基于人群的研究表明，依照 Mayo 标准定义的低危内膜癌患者，其淋巴转移风险确实较低。

*点评：内膜癌淋巴转移的风险，可以用于指导筛选免于行淋巴结切除的患者。该文作者专门剔除了术中不易判断的肌层浸润，所剩的组织学分级和肿瘤面积在临床上较易于操作，*

提高了临床可行性。

(王姝)

### 口服孕激素用于子宫内膜复杂不典型增生及低级别内膜样癌中保留生育功能的治疗<sup>[43]</sup>

口服孕激素对于复杂不典型增生(CAH)和1级内膜样癌(G1EC)的子宫内膜病变患者,如果有生育要求,是可以替代切除子宫的治疗方法。该研究旨在评价口服孕激素治疗的效果和生育结局。接受孕激素治疗的CAH和G1EC患者来自两个癌症中心。资料来源于患者病例和电话问卷。结果显示,在44例入组患者中,19例(43%)CAH和25例G1EC患者的中位年龄是36.5岁,24例(55%)完全缓解,中位时间是5.7个月)。年龄较大与完全缓解率低相关。治疗后12个月,CR的概率达到平台。在这些完全缓解的患者中,13例(54%)复发(中位时间为3.5年)。共有24例(55%)患者接受全子宫切除;其中1例手术病理分期上升。11例(25%)接受生育治疗患者的结局为:6例(55%)未妊娠,2例(18%)至少有一个活产儿,3例(27%)自发流产。1例未接受生育干预而有活产儿。总之,口服避孕药是有生育要求的CAH/G1EC患者有效的短期治疗方法。由于没有辅助的生育率低,故建议有生殖专家的介入。由于对孕激素没有反应的患者治疗很难成功,故建议在一年后再次评估。因为复发风险高,故建议在完成生育后切除子宫。

(王姝)

### 子宫内膜癌3-5年患者继发下肢水肿或淋巴水肿的生活质量<sup>[44]</sup>

这是来自于澳大利亚国家子宫内膜癌研究中心的研究,调查对象为1399名子宫内膜癌3-5年的患者,发放生活质量调查问卷,评估受调查者的有无合并下肢水肿或下肢淋巴水肿,及其诊断治疗状况和生活质量。将受调查者分为下肢水肿组、下肢淋巴水肿组和不合并下肢水肿或淋巴水肿组,采用多因素线性分析模型比较分析不同组的身体和精神方面的生活质量。显而易见,子宫内膜癌3-5年的患者出现下肢水肿严重影响身体和精神方面生活质量,而下肢淋巴水肿仅与身体方面的生活质量下降相关。但是,无论如何,早期诊断早期干预可减缓患者生活质量的长期受累。

(仝佳丽)

### 早期不良病理类型的内膜癌给与辅助放疗和局部控制率改善、生存期延长有关<sup>[45]</sup>

FIGO Ia期特殊病理类型的内膜癌,术后给与辅助放疗可以提高肿瘤的局部控制率、改善生存。这篇文献比较了1992-2011年间在犹他大学治疗的Ia期(FIGO, 2009)不良病理类型内膜癌(透明细胞癌、浆乳癌和3级子宫内膜样癌)患者的情况。所有患者均接受全子宫切

除，术后辅助放疗者5年肿瘤局部控制率为97.8%，未放疗组为80.1%（ $P=0.018$ ）。5年总生存率在辅助放疗组为84.9%，未放疗组为68.1%（ $P=0.0062$ ）。单因素分析显示，辅助放疗是肿瘤局部控制率改善的唯一印象因素。

（彭澎）

#### 肥胖对于不典型增生和 1 级子宫内膜癌的不孕治疗的影响<sup>[46]</sup>

研究目的：本研究旨在评估肥胖对于不孕治疗后患者生殖和子宫内膜病变结局的影响。研究方法：本研究为回顾性多中心队列研究，募集为保留生育功能而使用保守方法治疗的不典型增生（AH）和子宫内膜癌（EC）的患者。入选标准如下：1）经两位病理医师确诊存在 AH 或分级为 1 级的 EC；2）经充分的影像学检测后进行保守治疗；3）存在治疗初始的 BMI 数据；4）至少有 6 个月的随访时长。研究结果：共 40 位患者符合标准入选（其中 17 位 EC 患者，23 位 AH 患者），平均年龄为 33 岁，平均 BMI 为 29。15 位肥胖患者中，10 位经药物治疗有效（67%），3 位复发。25 位非肥胖患者中，19 位经药物治疗有效（76%），3 位复发（ $P = 0.72$ ）。总妊娠率和随访时间分别为 35%和 35 个月。15 位肥胖患者中，2 位经药物治疗的患者成功妊娠，而 25 位非肥胖患者中则有 12 位患者成功妊娠（ $P = 0.04$ ）研究结论：尽管两组患者的药物治疗有效性和复发率相似，但本研究结果显示，对于 AH 和 EC，肥胖患者接受不孕治疗后妊娠的几率较低。

（李晓燕）

#### 替西莫司与醋酸甲地孕酮、他莫西芬与子宫内膜癌：一项 GOG 研究<sup>[47]</sup>

本研究是评价替西莫司单药或联合激素治疗晚期或复发性子宫内膜癌的疗效，毒副作用以及患者无瘤生存期情况。之前有临床证据提示 PI3K/AKT/mTOR 旁路阻断剂可治疗激素耐药。本研究是一项随机的 II 期临床试验，对比每周单药替西莫司 25mg 及替西莫司联合醋酸甲地孕酮 80 mg bid 并间断服用他莫西芬 20 mg bid，治疗晚期或复发性子宫内膜癌。研究显示，共 71 例患者入组。联合用药者中 5 例发生 DVT，2 例 PE。14%患者用药有反应。50 例单药患者中 3 例发生 DVT，22%对药物有反应。有没有前次化疗史，药物反应都无显著差异。4 例透明细胞癌中，2 例对药物有反应。研究结论：联合用药较单药治疗晚期及复发性子宫内膜癌并无优势。

（李晓燕）

#### 1049 例子宫内膜癌患者的错配修复蛋白表达及其与 BMI 等临床病理因素的关系<sup>[48]</sup>

本研究分析了 2007 年至 2012 年共 1049 例子宫内膜癌患者子宫内膜标本。分析 BMI、

年龄、分期、组织学类型与 MLH1, PMS2, MSH2 以及 MSH6 的免疫组化结果之间的关系。结果显示, MMR 正常的患者中 BMI 明显较高 ( $P = 0.002$ )。当对年龄以及 MMR 类型进行分层分析发现, 年龄 $<50$  岁以及 MSH2 和或 MSH6 表达缺失者这种差异更显著( $P < 0.003, P = 0.005$ )。子宫内膜癌 FIGO1 和 2 期肿瘤 ( $P < 0.001$ ) 以及 Ia 期肿瘤 ( $P < 0.001$ ) 有较高的 BMI。MMR 的差异与肿瘤的分期及组织学类型无关。BMI 与肿瘤表达不同种类的 MMR 相关。较高的 BMI 与早期肿瘤及低级别肿瘤相关。

(李晓燕)

#### **进行减肥手术患者的肥胖及肿瘤风险：临床医生应该重视的问题<sup>[49]</sup>**

本研究主要分析 1) 肥胖女性是否意识到自己肥胖以及患肿瘤的风险。2) 肥胖对于肿瘤的影响。3) 肿瘤筛查。4) 月经不规则的比例。研究总结了做过减肥手术的患者, 共 93 例(平均年龄 44.9 岁, 平均 BMI 48.7 kg/m<sup>2</sup>)。其中 45.7% 的尽管频繁就医, 但还认为自己“不错”“非常好”。BMI 越高的人越能正确定义自己的肥胖 (23% 轻度肥胖者, 77% 中度肥胖者以及 85% 重度肥胖者,  $P < 0.001$ )。2/3 的人能认识到肥胖与子宫内膜癌相关。而 48% 的人认为自己不太可能得子宫内膜癌。月经不规则在这类人群中是最常见的症状, 约 32% 进行了子宫切除。进行减肥手术患者中, 发生月经不规则的比例较高, 有部分人能认识到肥胖与子宫内膜癌相关, 但大多数的人都认为自己不会得子宫内膜癌。

(李晓燕)

#### **GOG LAP2 分支研究：肥胖对于子宫内膜癌患者手术分期, 手术并发症以及生存率的影响<sup>[50]</sup>**

本研究是评价 BMI 对于子宫内膜癌患者手术并发症, 术后复发率以及患者生存期的影响。将 2596 例患者随机分为腹腔镜手术组以及开腹手术组。根据 BMI 分为  $<25$  (29.5%), 25–30 (28.2%), 30–35 (21%), 35–40 (10.9%),  $\geq 40$  (10.4%) 五组。肿瘤分期 ( $p = 0.021$ ), 分级 ( $P < 0.001$ ), 组织学类型 ( $p = 0.005$ ) 与 BMI 密切相关。肥胖患者高危因素几率较小 (淋巴结阳性、卵巢病理阳性以及腹腔冲洗液阳性)。BMI 并不影响辅助治疗、复发率及生存率。BMI  $\geq 40$  者住院时间长 (大于 2 天), 抗生素使用时间长, 伤口感染风险高, 发生静脉血栓风险大。

(李晓燕)

#### **利用 <sup>18</sup>F-FDG PET 对子宫内膜癌患者进行风险分层以及预后评价：系统性回顾及 meta 分析<sup>[51]</sup>**

本文献系统性回顾了 10 项相关研究, 涉及 771 例患者。混合平均 SUVmax 值在高危患者中 (分级 III, 淋巴脉管受累, 宫颈浸润以及深肌层浸润) 较非高危患者明显升高。术前混

合平均 SUVmax 对无瘤生存率的 HR 为 7.415 (2.892 - 19.432) (P = 0.000046)。术前 SUVmax 值是评估肿瘤复发以及死亡率的独立预后标志。但仍需进行更大样本, 多中心的研究数据进一步证实。

(李晓燕)

### 没有 DNA 错配基因突变的女性子宫内膜癌的风险是否取决于子宫内膜癌或者结直肠癌的家族史? [52]

没有错配基因修复突变的女性的子宫内膜癌的风险是否与家族史有关目前尚不清楚。该研究回顾性随访了一个有 79166 女性的队列研究, 这些女性的募集是由于结肠癌家系的登记, 已经排除了 MMR 基因突变携带者的亲属。Kaplan-Meier Failure Method 用于评价子宫内膜癌的累积危险度。Cox 回归分析用于评价子宫内膜癌或结直肠癌的家族史与子宫内膜癌的风险相关的风险比 (HRs) 和 95% 置信区间。总共 628 例子宫内膜癌的病例接受研究, 平均诊断年龄为 54.4 岁 (标准差: 15.7)。没有子宫内膜癌家族史的女性到 70 岁患子宫内膜癌的累积危险度为 0.94% (95% 的置信区间: 0.83-1.05), 而对于至少有一个一级或者二级亲属患子宫内膜癌的女性得子宫内膜癌的累积危险度为 3.8%。与没有家族史的女性相比, 有至少一个一级或者二级亲属得子宫内膜癌的女性患子宫内膜癌的危险增加 (HR3.66, 95%CI2.63-5.08), 至少有一个一级亲属在 50 岁前得结直肠癌的女性患子宫内膜癌的危险也增加 (HR1.48, 95%CI1.15-1.91)。结论: 没有 MMR 基因突变的女性子宫内膜癌危险的增加与子宫内膜癌的家族史或者早发结直肠癌的家族史相关, 提示结直肠癌与子宫内膜癌可能存在潜在的基因和环境的共同影响因素, 除了 MMR 基因突变引起之外。

(胡惠英)

### 以子宫内膜癌磷脂酰肌醇 3-kinase/AKT/mTOR 信号途径为目标的抗肿瘤活性 [53]

由于 PIK3CA 的突变和 PTEN 的缺失, PI3K 途径的突变在子宫内膜癌中很常见。我们研究 PI3K 抑制剂 NVP BKM-120 (BKM) 作为单一药剂和与标准细胞毒化疗联合在人类原发子宫内膜癌的异种移植模型中的抗肿瘤活性。将具有人类异种移植肿瘤带或不带 PIK3CA 基因突变的 NOD/SCID 具有相同肿瘤载量的鼠进行分组。BKM 单药或者与紫杉醇和卡铂 (P/C) 联合用药后评价肿瘤体积。肿瘤组织从 BKM、P/C、BKM+P/C、安慰剂组取得后进行处理, 确定 PI3K/AKT/mTOR 途径的活性。结果在两个单药试验组, BKM 导致肿瘤生长的显著受限始于第 5-10 天, 与安慰剂组肿瘤的生长曲线相比。(p<0.04 所有试验组)。肿瘤在第 14 到 25 天复发 (p<0.03)。当 BKM 联合 P/C, 这种抵抗的现象在三组异种移植鼠系中没有出现 (p<0.05)。只观察到一种没有检测到 PIK3CA 突变的异体移植肿瘤鼠 BKM 对于肿瘤生长抑制有增效作用 (p<0.05)。BKM 的紧急处理导致 pAKT 水平的下降。因此, 除 PIK3CA 基因突

变关，BKM 调节抑制的 PI3K/AKT/mTOR 途径在子宫内膜癌中预示着一级异体移植模型中肿瘤的生占。而复发现象可被联合应用细胞毒化疗药物的缓和。

(胡惠英)

#### FIGO I 期子宫内膜癌的修正建议<sup>[54]</sup>

FIGO I 期子宫内膜癌被分为两个亚组，但并未考虑是否存在淋巴血管间隙的浸润(LVSI)。本研究旨在确认基于 LVSI 的分组是否能更好地预测死亡率。使用多个数据库，我们找出 2000 年至 2010 年进行子宫内膜癌手术的患者，并根据 LVSI 的情况进行分期。研究纳入了 508 例患者 (198 例 LVSI 阳性，310 例 LVSI 阴性)。I 期患者 LVSI 阳性和阴性的患者的生存率有显著差异 (81%和 97%， $p=0.009$ )，而 I 期肌层浸润深度大于或小于二分之一肌层的差异则没有显著性 (87%和 96%， $p=0.09$ )。5 年总生存率，LVSI 阴性肿瘤浸润深度小于二分之一肌层，LVSI 阴性浸润深度大于二分之一肌层，LVSI 阳性无论浸润深度三者分别为 98%，95%，81%。 $(p=0.03)$ 。将 LVSI 阴性和阳性分开将增加区分度 (一致性指数，77%vs75%，使用事实上的分期系统) LVSI 阳性的状态有明显更差的预后。本研究中，LVSI 的不同显示比目前 FIGO I 期子宫内膜癌的 IA 期和 IB 期能更好的预测生存情况。

(胡惠英)

#### 子宫内膜癌进行微创子宫切除术对盆腔冲洗液细胞学结果和淋巴血管间隙浸润的影响：单中心 458 例患者研究<sup>[55]</sup>

本研究的目的是探讨子宫内膜患者进行微创手术 (腹腔镜或机器人手术，术中使用举宫器) 对盆腔冲洗液结果和淋巴血管间隙浸润结果是否存在干扰。研究纳入单中心 2002 年至 2012 年的子宫内膜患者共 458 例，均在术前经过子宫内膜活检病理确诊，排除接受诊刮或宫腔镜检查诊断的患者以排除诊刮操作可能对细胞学结果的影响，并且排除了由为微创手术转为开腹手术以及子宫穿孔的患者。微创手术组 (MIH, minimally invasive hysterectomy) 共 214 例，开腹手术组为 244 例。结果显示，MIH 组中 LVSI 阳性率为 18% (39/214)，TAH 组也为 18% (44/242，2 例未报告)，两组比较无统计学差异， $P=0.99$ 。MIH 组中 7% (14/203) 的患者盆腔冲洗液可见恶性肿瘤细胞，TAH 组细胞学恶性肿瘤细胞阳性率亦为 7% (16/241)， $P=1.0$ 。冲洗液结果不典型或不能确定是否有肿瘤细胞的在 MIH 和 TAH 组分别为 8% (16/203) 和 2.5% (6/241)， $P=0.014$ 。多因素分析发现，子宫切除的类型不是 LVSI ( $P=0.29$ ) 和细胞学阳性 ( $P=0.66$ ) 的预测指标，但是可以预测细胞学不典型或不能确定有无恶性细胞 ( $P=0.03$ )。结论，使用举宫器进行微创子宫切除术治疗子宫内膜癌不会增加 LVSI 和细胞学阳性率。但是需要进一步研究确定微创手术中细胞学不确定或不典型的比例高于开腹手术的原因，明确子宫内膜癌微创手术可能的潜在危险。



评论：该研究所用的举宫器和国内应用的举宫器不同，它通过插入宫腔的球囊充气固定而不是我们现在的旋入宫颈固定，见图。这种举宫器可能对 LVSI 和细胞学的影响小一些，而螺旋式的举宫器是否也没有影响呢？举宫器在宫颈癌的使用对 LVSI 的影响是否会更大？

（王永学）

### 长链非编码 RNA 可以对抗微小 RNA-145 对子宫内膜癌干细胞分化的调节作用<sup>[56]</sup>

本研究在子宫内膜癌干细胞中进行了长链非编码 RNA(Linc-RNA-RoR)相关功能的分析。研究结果发现 Linc-RNA-RoR 为一种竞争性内源性 RNA，它可以抑制微小 RNA-145 对子宫内膜癌干细胞的分化它调节作用，提示 Linc-RNA-RoR 子宫内膜癌发生中具有重要作用。

（王永学）

## 子宫肉瘤

### 老年患者在诊断早期子宫癌肉瘤后接受化疗的治疗模式、预测因素和结局——以人群为基础的研究<sup>[57]</sup>

子宫癌肉瘤是一种少见肿瘤，过去被认为是子宫肉瘤中的一种类型，现在被重新分类为子宫内膜癌的去分化或化生形式。与子宫内膜腺癌相比，癌肉瘤诊断时多为晚期，复发率高达50%，预后更差。由于复发多见于远处，NCCN指南推荐对早期患者进行辅助化疗，GOG150试验认为化疗比全腹照射有更好的生存结果，但没有统计学差异。然而子宫癌肉瘤患者诊断时多为老年，合并症多见，其化疗副反应的风险更高。因而本文希望分析老年患者在诊断早期子宫癌肉瘤后，使用化疗的比例、治疗方式的改变和化疗的预测及预后因素。数据来自1991-2007年间美国国家癌症研究所的SEER医疗保险数据库，入组了诊断子宫癌肉瘤I-II期且大于等于65岁的患者462人。结果显示，只有少数患者接受了化疗，以5年为时间段比较，接受化疗的患者比例没有显著差异（15-18%）。增加化疗比例的因素包括：诊断时年龄小、期别高、居住在美国东部以及缺乏外照射治疗。接受大于等于3程化疗没有降低I期患者的死亡

率，与II期患者的死亡率下降有相关性但无统计学差异。在这组人群中，化疗与生存获益没有任何关系。

(蒋芳)

### 黑色人种是子宫癌肉瘤预后差的独立预测因子<sup>[58]</sup>

来自NCCN肿瘤中心2002-2012年的数据显示，对于子宫癌肉瘤患者，黑种人比白种人PFS和OS都显著缩短，主要表现在早期患者中（PFS 13.6 vs. 77.4,  $p = 0.001$ ），（OS 25.4 vs. 94.7,  $p = 0.003$ ）。经过多因素分析，黑种人是患子宫癌肉瘤死亡风险增加的独立危险因素。

(蒋芳)

## 癌症相关问题

### 麻醉方式对因可疑妇科恶性肿瘤行腹腔镜探查术的患者术后的影响<sup>[59]</sup>

本研究回顾性分析了2012年5月至2013年1月因可疑妇科恶性肿瘤行腹腔镜探查术的患者不同麻醉方式术后的镇痛效果及镇痛药的使用情况。研究对象分为三组：(1) 患者自控的镇痛麻醉方式；(2) 患者自控的镇痛麻醉方式联合腹部横断面阻滞麻醉；(3) 患者自控的硬膜外麻醉方式。比较分析三组镇痛药的用量及患者的疼痛评分。结果表明：患者自控的硬膜外麻醉术后静脉及口服镇痛药的用量明显减少，且显著改善疼痛的同时没有增加相关并发症及住院时间。

(仝佳丽)

### 妇科肿瘤病房患者行姑息治疗会诊的预测因素：我们遵循ASCO的建议吗？<sup>[60]</sup>

需要姑息治疗会诊的住院妇科肿瘤患者具有较高的肿瘤和症状负荷，预后较差。目前满足ASCO建议的患者的转诊模式并不能让这些患者一致的、有效的获得早期姑息治疗。

2012年，美国临床肿瘤学会（ASCO）发布了一条建议，推荐对转移癌或高症状负荷患者在疾病的早期就采取针对肿瘤的标准治疗和姑息治疗相结合。但是ASCO的建议并没有说明“谁”来做姑息治疗、“早期”的含义是什么、以及“高症状负荷”怎么定义。为了回答这几个问题，在这篇文献中，作者回顾了匹兹堡大学医学中心妇科肿瘤病房2012.3~8患者接受姑息治疗会诊的情况。结果发现，那些接受姑息治疗会诊的患者具有较高的肿瘤负荷和症状负荷，预后不佳。高危患者，包括满足ASCO建议的患者，并非都能获得姑息治疗。

(彭澎)

## 妇科肿瘤的差距：来自妇科肿瘤协会健康差距特别工作组的报告<sup>[61]</sup>

该报告旨在回顾妇科肿瘤治疗护理和预后的差距，以期提出建议消弭差距。研究搜索的电子数据库为 Pubmed 和 Cochrane。纳入了在美国种族和人种中妇科肿瘤的发病率、治疗和存活率有量化差异的研究,均为回顾性数据。由于其他非黑人女性的数据非常有限,报告关注的重点为黑人与白人女性之间的差距。结果显示白人女性卵巢癌发生率更高。尽管如此,包括所有原因的卵巢癌死亡率,黑人女性比白人高 1.3 倍。子宫内膜癌和宫颈癌的死亡率,黑人女性是白人女性的 2 倍。这些差异的产生是多因素的。大多数证据显示对于诊断妇科肿瘤的黑人女性而言,同等的护理有同等的结局。而潜在的分子水平影响可能在肿瘤生物学行为和内膜癌的差异上起了额外的作用。综上所述,妇科肿瘤差距存在于白人与黑人女性之间,由于缺乏大量前瞻性研究,和足够的非黑人种族和人种的数据,文献资料有限。报告建议继续研究,多方面努力去消除妇科肿瘤方面的差距。

(胡惠英)

## 永久性放射性铯-131 粒子组织间质植入在妇科恶性肿瘤中的应用及早期临床结果<sup>[62]</sup>

对于体积小、可评估的妇科恶性肿瘤组织间近距离放疗是一种理想的但尚未得到充分利用的治疗方法。该研究报道了将一种新的同位素 Cs-131 作为组织间近距离治疗的小样本研究结果。回顾性分析了 2011 年至 2013 年间接受 Cs-131 粒子植入的 17 例妇科恶性肿瘤患者的病例资料。有 7 名患者将 Cs-131 粒子组织间植入作为肿瘤唯一的治疗方法,其中位剂量为 50Gy。10 名患者 Cs-131 粒子植入作为扩大外照射的辅助部分,中位的植入剂量为 27.5Gy,中位的治疗总剂量为 78.25Gy。经过 12 个月的随诊,肿瘤的局部控制率 84.4%。在副反应方面,1-3 级的反应非常少见,没有发现肠痿和尿痿以及其他的严重副反应。结论:在妇科恶性肿瘤中,通过植入永久性 Cs-131 粒子进行近距离放射治疗可以取得很好的结果,而且副反应是可以耐受的。对经过选择的患者可以作为一种合适的替代治疗。

(王永学)

## 癌症患者肌肉功能异常<sup>[63]</sup>

在各个期别、不同营养水平的癌症患者中,肌肉功能异常都非常突出,原因比较复杂,涉及肿瘤、治疗和(或)生活方式相关的多种因素。肌肉功能异常和一些重要临床终点指标相关,如癌症特异的生存和所有原因的生存,治疗合并症及生活质量。因此应该强调研究和实施有效的治疗策略。

过去十年锻炼肿瘤学(exercise oncology)的快速发展已经证明训练对于骨骼肌功能异常是有效的调节方案。目前训练干预研究的时相,以及在哪些研究人群中肌肉功能可证实为

重要的临床终点，仍然存在矛盾。

(李雷)

### 连续输注氟尿嘧啶导致的心肌缺血并不少见<sup>[64]</sup>

在这项队列研究中，228 例患者中 16 例（6.9%）发现静息型心肌缺血，研究未能发现预测心肌缺血的高危因素。作者建议接受氟尿嘧啶连续输注的患者避免非常规的用力，及时报告任何心脏症状，并及时针对心肌缺血进行诊治。

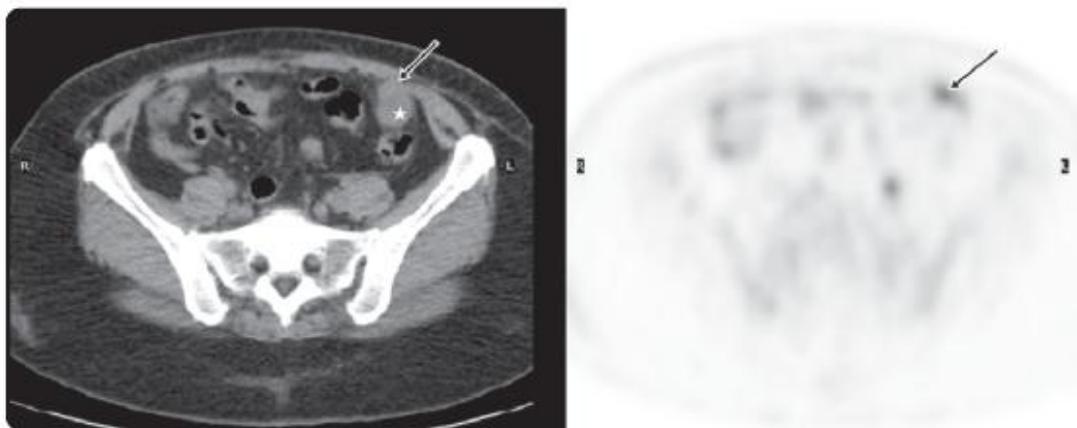
(李雷)

## 普通妇科

### 子宫内膜异位症和慢性盆腔痛

#### PET/CT上类似转移癌的多发性远处腺肌症<sup>[65]</sup>

这是一个医学影像学病例。一名45岁功血患者行机器人子宫切除术，术后病理为“肌腺症+肌瘤”，术中未见子宫外病灶，子宫用肌瘤钻粉碎后取出。1年半后患者出现左下腹痛伴体重减轻，CA125和CA199进行性升高。CT提示腹膜“肿瘤转移灶”，针吸活检只有16ml“糖浆样”囊内液。PET/CT提示左下腹和盆腔5个高摄取囊实性结节，怀疑为“腹膜病变或转移癌”。再次行探查手术，病理证实所有包块为“腺肌症伴有平滑肌细胞增生”。下图中箭头所指部位就是怀疑转移癌的结节。



点评：这个有意思的病例充分体现了内异症是“良性疾病、恶性行为”的特点；另外，是不是所谓的“播散性平滑肌瘤病”在这个病例中起作用也值得研究。这个病例使用了肌瘤钻，

器械是不是造成播散的原因也应该考虑。

(彭澎)

### 腹腔镜子宫内膜异位症手术后进行卵巢悬吊以减少术后粘连发生的 RCT 研究<sup>[66]</sup>

重度子宫内膜异位症术后往往容易出现严重的粘连。手术很成功，但术后因为粘连影响患者的怀孕或引起慢性盆腔疼痛则会抵消手术效果。本研究是一项前瞻性双盲 RCT 研究。目的是明确临时的卵巢悬吊术是否能减少腹腔镜子宫内膜异位症手术术后粘连。研究分析了重度盆腔子宫内膜异位症患者共 52 例。所有患者被随机术后 36 - 48 小时进行一侧卵巢悬吊术。术中将一侧卵巢悬吊于同侧腹壁，而另一侧则仅将缝线缝于腹壁。术后 36 - 48 小时拆除缝线。术后 3 个月，对每位入组患者进行阴道超声，检查卵巢活动度。研究结果显示，悬吊的卵巢 (20/52) 与未悬吊的卵巢 (27/52) 比较，术后发生粘连的几率无显著差异 (38.5% vs 51.9%, OR 0.56, 95% CI 0.22-1.35)。

(李晓燕)

### 内异症和腺肌症中子宫内膜的结构和分子形态——*Hum Reprod Update* 综述<sup>[67]</sup>

起初腺肌症和内异症都以 adenomyoma 来形容。经血反流学说得到越来越多的接受以用于解释内异症的病理发生，但它难以解释腺肌症。因此这两种病理类型被视为不同的情况。但是，越来越多的证据提示，这两种疾病可能和子宫肌内膜内层的嗜碱性有关。另外，这两种疾病再为内膜的中也发现了类似的异常情况。对腺肌症和内异症共同起源的解释不仅对于理解子宫功能和生理学至关重要，对临床诊疗也有价值。

作者搜集了相关文献，发现通过核磁和腹腔镜，在腺肌症和内异症中发现了很多相似处。在一些亚组人群中这二者往往共存。在这两种情况中，内层肌内膜(或结合带)都发生改变，尽管这种改变在腺肌症中更为明显(厚度>12 mm 就足以考虑用于诊断)。研究也发现在这两种疾病的女性中其在位内膜和对照组相比也有不同，存在免疫功能失调，粘连分子、细胞增殖和凋亡的改变。还观察到细胞因子和炎性介质的增加。氧化应激的存在和自由基代谢的异常可能也会改变子宫的容受性。如果把这两种情况进行比较，可以观察到凋亡一直的程度以及某些炎症介质表达情况的不同之处。目前并不清楚这种差别是否和表现症状有关。最后，这两种情况都是激素依赖性疾病，研究提示表观遗传学机制。这篇综述发现发表的研究多受如下因素影响：诊断方案和(或)是否以表现症状进行控制调整，两种疾病同时出现的情况或周期时相内波动的充分考虑。

主要的诊断限制仍然存在，临床表现的描述中还存在系统性偏倚，因此很难就现有证据得出结论。另外，有关内异症自然史的信息非常罕见，而腺肌症的自然史则尚无研究。尽管

有这些缺陷，两种疾病的在位内膜中仍然发现很多相似之处以及不同之处。

（李雷）

## 妇科泌尿学

### 中年女性体力活动和盆腔器官脱垂（POP）的关系<sup>[68]</sup>

对于未就诊的中年女性POP患者而言，体力活动不增加解剖因素性POP的比率。但是青少年时期的重体力活动史增加POP的风险。在这项美国的病例对照研究中，191名39-65岁的POP患者（定义为阴道脱出处女膜缘 $\geq 1\text{cm}$ ）和同数量的对照者纳入研究。体力活动进行程度分级，将患者整个生命时间分为4个时间段进行统计。结果发现，POP患者的体重指数更大，产次更多。但是两组之间在体力活动时间、体力消耗、体力活动类型、休闲活动类型以及重体力活动方面没有差别。如果患者在青少年时期重体力活动的时间超过21小时/周，那么POP的风险增加。

（彭澎）

### 一项关于 54 岁至 65 岁女性的尿失禁、抑郁以及卫生经济学队列研究<sup>[69]</sup>

本研究主要目的是尿失禁患者与出现抑郁的可能性，就业障碍以及对劳动力造成的影响。研究共纳入 4511 例女性。自 1996 年至 2011 年对参与者进行 2 年一次的随访。随访的指标包括抑郁情况，就业障碍，劳动力支出的影响。尿失禁的随访主要依靠问卷调查。通过 Cox 回归模型进行统计学分析。研究结果显示，727 例（16.6%，95CI:15.4~18.0）有尿失禁，其中 212 例（29.2%，95CI: 25.4~33.3）在过去的一个月中超过 15 天有漏尿。1052 例患者显示有不同程度的抑郁（21.6%，95CI19.8~23.6）。尿失禁患者发生抑郁的几率升高（OR:1.43, 95% CI1.27~1.62），就业障碍几率升高（OR: 1.21, 95% CI1.01~1.45），但对劳动力支出无影响（RR 1.06, 95CI: 0.93~1.21）。结论：加强对尿失禁的诊断和治疗有较好的卫生经济学以及社会心理的获益。

（李晓燕）

### 尿失禁手术中膀胱镜检查的异常发现及结局<sup>[70]</sup>

本研究的目的是探讨在治疗尿失禁的手术中膀胱镜检查异常的频率、相关的危险因素及手术损伤的结局。在 3 个医疗中心进行前瞻性的研究，手术结束时进行普通膀胱镜检查，观察有无尿道及膀胱的损伤。在 1830 名患者有 95 名（5.2%）患者的术后膀胱镜检查发现膀胱或尿道损伤。多数损伤（75.8%）为医源性损伤。下尿路损伤最常见于耻骨后尿道固定术和

耻骨后尿道中段悬吊术（各占 6.4%），其次为自体耻骨阴道悬吊术（1.7%）和经闭孔尿道中段悬吊术（0.4%）。在耻骨后尿道固定术中，年龄（56.9 vs 51.9,  $P=0.04$ ）、阴道分娩次数（3.2 vs 2.6,  $P=0.04$ ）和出血（393 vs 218 ml,  $P=0.01$ ）与下尿路损伤相关；而在耻骨阴道悬吊术中仅年龄（62.9 vs 51.4 years;  $P=0.02$ ）和吸烟史（ $P=0.04$ ）有相关性。在经耻骨后和闭孔尿道中段悬吊术中没发现有相关危险因素。值得注意的是，前次尿失禁手术、同时进行其他手术操作、麻醉类型以及正在接受培训的医师进行手术均没有增加下尿路损伤的风险。有穿刺套管针损伤的患者虽然出院时仍保留尿管，但在恢复方面与没有套管针损伤的患者相比无差异。结论：在尿失禁手术时，普通的膀胱镜检查在 20 例患者就会有 1 例发现异常。穿刺套管针的损伤并没有长期的不良结局。

（王永学）

## 其他妇科问题

### 世界范围内来自非伴侣的性侵犯——系统新研究<sup>[71]</sup>

这项研究包括了来自 56 个国家的 412 项研究。在 2010 年全世界范围内 7.2%（95% CI 5.2-9.1）的女性曾经经历过非伴侣的性侵犯，发生率最高的是在撒哈拉以南非洲的中部（21%，95% CI 4.5-37.5）和南部（17.4%，95% CI 11.4-23.3）。南亚发生率最低（3.3%，95% CI 0-8.3）。撒哈拉以南非洲的中部、北非/中东、西欧和亚太高收入地区的数据比较有限。

（李雷）

### 机器人用于良性妇科疾病手术的争议<sup>[72]</sup>

达芬奇机器人手术平台于 2008 年获得 FDA 批准用于妇科手术；不久之后，机器人妇科手术量就超过了泌尿科手术量。但是有关机器人手术的纷争不断，主要是非医学方面的争议；营销机制（患者，消费者）和团队招聘（培训申请者、培训人员）是主要议题。还有大量的争议是关于机器人在妇科手术中的角色，是永久用于已成熟的微创手术还是作为一项先进技术促使开腹手术转为新的微创手术呢？

机器人手术的确为一些手术医师带来的便利，尤其是大大减少了子宫全切手术的开腹手术率，这点是不容置疑的。然而，机器人手术仅是微创手术的一种手术方式而已。一些特殊情况下，如肥胖患者、手术医师对腹腔镜手术不是很有经验、特殊的缝合技术，如肠痿修补术等，机器人的应用优于腹腔镜或阴式手术。但是，如果一个机构不顾一切地应用机器人手术而凌驾于其他微创手术，则面临着成为一个阴式手术和腹腔镜手术质和量均下降的机器人工厂的风险。所以，医院应平衡开展各种微创手术方式，考虑以下几点：

1. 建立基于培训、技能、同道合作和提高手术量的认证体系，并形成严格自主的质控体系；
2. 建立病例入选标准，在患者、手术医师及病例的特殊情况下应用机器人；
3. 监测妇科各种微创手术的开展情况及比率，便于平衡；
4. 开展和支持各种微创手术，不仅仅是机器人手术。

从一般意义上来讲，任何普通腹腔镜所能操作的范围在机器人腹腔镜均可应用，但综合考虑，机器人可能更适合精密操作如恶性肿瘤手术，空间更小更深部及术野固定的手术，对精确度要求高的手术或是对切割及吻合更准确的手术以及远程会诊等。Cochrane 研究也认为，对于妇科良性疾病，机器人腹腔镜和传统腹腔镜相比，效果和安全性均没有明显的优势<sup>[73]</sup>，但对于妇科恶性肿瘤则有充分的证据支持其应用<sup>[74, 75]</sup>。

（全佳丽）

#### 对 HIV 的暴露前预防<sup>[76]</sup>

暴露前预防，指对未感染艾滋病病毒（HIV）但有较高感染风险的个体使用抗逆转录病毒药物的做法。若与其他成熟的艾滋病预防方法相结合，暴露前预防对于具有高 HIV 感染风险的女性可能有较好效果。对于使用抗逆转录病毒药物的女性，妇产科医生应指导其坚持每天服药。疾病控制与预防中心对暴露前预防的指导在未来数年可能将得到发展。妇产科医生应了解这一领域的新进展。对于所有具有感染艾滋病病毒风险的女性，风险控制措施包括检验、安全性行为（包括使用安全套）和其他行为干预措施等方面的辅导。

这篇 ACOG 第 595 号委员会建议提供了 CDC 有关 HIV 暴露前预防的指南：

在提供暴露前预防之前：在开始暴露前预防药物之前，迅速确定并记录 HIV 阴性的情况；确认患者目前处于暴露于 HIV 的高危风险中；记录患者的妊娠倾向；决定药物避孕方法；提供不超过 90 天的暴露前预防药物剂量；筛查乙肝，在有指证的情况进行接种。

在提供暴露前预防之后的随访：每 2-3 个月检查一次 HIV；每次随访时评估药物应用的依从性；每 2-3 个月检查高危风险（性）行为，并提供降低风险的咨询和避孕套；检查有无细菌性性传播疾病，并提供治疗。

停止提供暴露前预防：在患者要求下（因为安全考虑）或已经感染 HIV 即停止用药；如果 HIV 阳性，检查抗病毒治疗的耐药性并转诊至相关专家治疗；如果 HIV 阴性，继续提供相关降低风险的咨询。

（李晓燕，李雷）

## 自体颊粘膜移植行狭窄阴道扩张术<sup>[77]</sup>

盆腔手术后或放疗后易出现阴道狭窄，引起性交疼痛，影响生活质量。关于治疗这类阴道狭窄的文献较少。阴道和口腔粘膜有很多类似之处。颊粘膜有一层致密的弹性纤维，有良好的弹性和强度。移植后伤口都在口腔中，并不影响美观。本研究报道了利用自体颊粘膜移植进行阴道扩张术的疗效。一名 60 岁因为子宫内膜癌而行子宫全切术，并放疗后 15 年的患者，阴道狭窄，仅 4.5cm，利用自体颊粘膜移植行狭窄阴道扩张术后，阴道延长至 8cm，并能正常性生活。



(李晓燕)

## 产科与计划生育

### 死胎与胆汁酸关系的多中心、基于人群的病例对照研究<sup>[78]</sup>

这是一个基于人群的对比发生死胎和无该情况孕妇的胆汁酸水平的研究。多地区基于人群的病例对照研究对死产情况（胎儿>20周后死亡）和孕妇血清中胆汁酸水平进行对比。研究纳入了581例发生死产和1546例活产的孕妇。胆汁酸在前者较后者稍有升高。在调整了死胎相关的基础因素后，二者间无显著差异。胆汁酸升高患者的比例在发生死胎与没有此情况的孕妇中相差不大，在死胎和活产组内分析的结果也类似。死产的孕妇如合并胎儿畸形或产

科并发症，其胆汁酸水平较正常足月活产高。因此，该研究显示死产与孕妇胆汁酸相关的假说并未得到临床资料的支持与证实。

(王姝)

### 小鼠模型中宫内暴露于母体高脂饮食会改变组蛋白密码子的表基因组学<sup>[79]</sup>

有动物模型的资料证明，宫内暴露于母体高脂饮食会影响子代成年后发生代谢性疾病的易感性。作者及其他学者的既往研究表明，组蛋白修饰的表基因组学，可能产生宫内暴露的分子学记忆，导致成年后疾病的相应风险。因为小鼠Glut4基因（胰岛素敏感的葡萄糖载体）的杂合子来源于携带野生型基因（WT）的母亲，表明宫内暴露于高脂饮食会放大代谢综合征。该研究在易感子代胎儿肝脏组织中，分析表基因组学的全基因组改变。正常或高脂饮食的WT孕妇，其WT后代及Glut4+/-（G4+/-）子代均为研究对象，免疫印迹法检测胎儿小鼠及生后5周小鼠肝脏组织中组蛋白的修饰情况。染色质免疫沉淀芯片定位杂交（ChIP-on-chip）应用于发现高脂饮食暴露后组胺表基因组学的全基因组改变。结果发现宫内暴露于高脂饮食的WT和G4+/-胎儿小鼠和生后5周小鼠的H3K14ac and H3K9me3显著升高。ChIP-on-Chip研究表明，肝脏H3K14ac and H3K9me3升高水平差异的调节通路与脂代谢，尤其是Pparg, Ppara, Rxra, and Rora的增强子区域有关。总之，宫内暴露高脂饮食对WT或G4+/-胎儿小鼠的肝脏组蛋白修饰有显著影响，该作用持续到生后5周。

*点评：宫内环境会影响子代成年后诸多代谢性疾病的易感性，这是本世纪具有颠覆性的母胎医学研究成果之一。医学任重道远，母亲任重道远！*

(王姝)

### 晚孕期肛提肌面积与产程的关系：三维和四维经会阴超声研究<sup>[80]</sup>

该研究旨在讨论晚孕期孕妇肛提肌面积与首次分娩时第二产程时间和分娩方式之间的关系。231位初产妇在孕37周时接受经会阴的三维和四维超声。分别测量产妇在休息时、收缩肛提肌时、做Valsalva动作时，肛提肌的前后径及面积。第二产程分为被动期和主动期、分娩方式被分为正常阴道分娩和手术产。结果显示，休息和收缩时肛提肌面积较大与正常阴道分娩时第二产程活跃期时间较短相关。正常阴道分娩的女性，在休息、收缩肛提肌以及做Valsalva动作时，肛提肌面积较手术产的女性明显更大。

(王姝)

### 胎儿MRI评估小于胎龄儿脑干和小脑异常及其与神经行为的相关性<sup>[81]</sup>

本研究的主要目的是探讨与正常胎龄儿相比，小于胎龄儿的脑干和小脑形态是否存在差

异，且这些结构差异与新生儿神经行为的相关性。分别对51名和47名孕37周的小于胎龄儿和适龄胎龄儿行头颅MRI检查，测量脑桥宽度、髓质宽度、小脑蚓部宽度、小脑裂深度和小脑体积，并以双顶径和颅内容量作为矫正指标。结果证明，小于胎龄儿与适龄胎龄儿的脑干和小脑的形态学是有显著差异，且这些差异是与新生儿异常的神经行为显著相关。这说明小于胎龄儿存在大脑微结构的改变，这将成为高危胎儿检测的影像学生物标记物的基础。

(全佳丽)

### 早产儿初始新生儿结局和幼儿期结局的关系<sup>[82]</sup>

大约1/4的34周前分娩的早产儿在2岁时有神经发育障碍。通过新生儿诊断来预测幼儿期(2岁)时的神经发育并不可靠。

这篇文献比较了在一项多中心随机对照研究中，23.0-33.9周分娩的单/双胎早产儿其新生儿诊断和2年后患儿神经、精神以及运动发育结局之间的关系。结果在1771名纳入研究的早产儿中，25.9%的新生儿出现神经发育异常。早产儿出院时的新生儿诊断(无论诊断数量还是诊断种类)都不能很好的预测2岁时患儿的神经运动发育情况。

(彭澎)

### 孕前具有极端BMI的孕妇发生早产的风险增高<sup>[83]</sup>

这项回顾性队列研究纳入了11,726名研究对象。BMI分类采用WHO标准，即严重消瘦(BMI<16 kg/m<sup>2</sup>)、中度消瘦(16-16.99)、轻度消瘦(17-18.49)、正常(18.5-24.99)、肥胖前期(25.00-29.99)、I度肥胖(30-34.99)、II度肥胖(35.00-39.99)和III度肥胖(>40.00)。结果显示，1)孕前具有极端BMI的孕妇发生各种早产的风险增高；2)严重消瘦和中度消瘦的孕妇发生自发早产的风险更高；3)II度和III度肥胖孕妇发生未足月胎膜早破(PPROM)的风险更高；4)消瘦和肥胖的孕妇都发生医源性早产风险升高。

(彭澎)

### 对于使用阿片类药物的妊娠期和产褥期妇女的临床护理：产科医生的角色<sup>[84]</sup>

本研究回顾了关于妊娠期和产褥期妇女违法或治疗性应用阿片类药物的临床护理问题，并且概括了产前、分娩期和产褥期病人护理的主要职责。想要取得高质量的产科护理或者与其他专科医师协调服务良好，与这些患者相处融洽并获得患者信任至关重要。当患者有药物引起的紊乱时，产科医生在道德层面上有义务筛查、评估、提供简单干预并转诊给专科以接受治疗。有阿片类药物依赖的妊娠期妇女用美沙酮和叔丁啡治疗有效。美国食品药品监督管理局将这些药物划归为妊娠级别C级，也是可以用于治疗阿片类依赖的妊娠期患者的。不鼓励妊

妊娠期在药物辅助下脱瘾，因为有很高的复发率。在这类人群中，对于急性疼痛的处理需要特别考虑，这是因为使用阿片类药物的患者对于疼痛高度敏感，并且阿片类激动剂和拮抗剂的混合使用会促成阿片戒断。在缺乏适应症的情况下，相比其他妊娠期患者，使用阿片类药物的妊娠期妇女不需要更多的医疗护理来确保治疗效果。产科医生需要和疼痛与药物成瘾的专科医生一起综合关怀妊娠期或产褥期使用阿片类药物的妇女。相关临床考虑参见下表。

**表 1. 不同患者接触情况下的举例。**

产前	药物治疗	分娩
<b>举例</b>		
32 岁，G3P2，妊娠 7 周时首次门诊就诊。4 年前第二个孩子出生后因为背痛开始服用羟考酮。用药一年后她开始失去控制，从一个同事手里买药，每天需要服用 12-15 片羟考酮。当发现怀孕后，即自行停药。但停药三天就感觉非常难受，并恢复原来的药物用量。	24 岁，G1P0，妊娠 20 周因为阴道流血初次就诊。以前多次预约门诊但均未去。过去 4 年中她一直使用美沙酮进行维持治疗，并进入一项美沙酮维持项目的研究。	23 岁，G4P2，妊娠 34 周临场。这是她怀孕以来第一次接受产科医师。她看上去处于吸毒兴奋的状态，并且承认使用海洛因。
<b>产科诊疗必须的元素</b>		
复习药物诊疗史	复习药物诊疗史	复习药物诊疗史
复习产科诊疗史	复习产科诊疗史	复习产科诊疗史
筛查药物使用	筛查药物使用	筛查药物使用
筛查合并疾病	筛查合并疾病	筛查合并疾病
筛查社会服务需求	筛查社会服务需求	筛查社会服务需求 <sup>a</sup>
转诊至专家诊疗	转诊至专家诊疗	转诊至专家诊疗 <sup>a</sup>
性传播疾病预防的咨询	性传播疾病预防的咨询	性传播疾病预防的咨询 <sup>a</sup>
避孕的咨询	避孕的咨询	避孕的咨询 <sup>a</sup>
背痛的止痛治疗	分娩的镇痛管理	分娩的镇痛管理
哺乳咨询	哺乳咨询	分娩
转诊至产后管理	转诊至产后管理	哺乳咨询
		转诊至产后管理

a 产后需要考虑的问题。

表 2. 不同类型阿片类药物应用以及进入产科随诊不同时程的临床问题。

行动	成瘾性阿片类应用				正在应用拮抗阿片类的药物治疗				阿片类药物用于止痛治疗			
	产前 <sup>a</sup>	药物治疗	分娩	分娩后	产前 <sup>a</sup>	药物治疗	分娩	分娩后	产前 <sup>a</sup>	药物治疗	分娩	分娩后
与患者建立并保持良好的关系并获得患者信任	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
复习药物和产科的病史及管理	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
筛查药物使用 <sup>b</sup> （如果阳性，提供评估、短期干预和/或短期治疗）	√	√	√	√	N/A	N/A	N/A	N/A	√	√	√	√
筛查成瘾药物使用和合并疾病	√	-	√	√	√	-	√	√	√	-	√	√
筛查社会支持的需求	√	-	-	√	√	-	-	√	√	-	-	√
转诊至专家诊疗（如疼痛和成瘾药物，新生儿学，儿科学，精神病学，和/或产科学）	√	√	-	√	√	√	-	√	√	√	-	√
提供避孕和性传播感染的预防咨询	√	-	-	√	√	-	-	√	√	-	-	√
提供疼痛管理	-	√	√	√	-	√	√	√	√	√	√	√
分娩管理	N/A	N/A	√	N/A	N/A	N/A	√	N/A	N/A	N/A	√	N/A
哺乳相关的咨询	√	-	-	√	√	-	-	√	√	-	-	√

N/A, 并不适用。

a 包括所有常规产前管理的成分；b 筛查可能包括口头的、书面的或电脑辅助的提问，和（或）尿液的药物检查（即进行尿液毒性分析以检查是否有药物出现）。

（李晓燕，李雷）

### 脐带血类洋地黄因子和坏死性小肠结肠炎的关系<sup>[85]</sup>

研究目的：内源性地高辛样因子(EDLF)与血管收缩,改变膜转运和细胞凋亡密切相关。本研究的目的是研究在增加早产儿脐带血清中的 EDLF 是否会增加相关坏死性小肠结肠炎(NEC)发生率。通过红细胞 Rb+吸收试验,来分析参与 MgSO<sub>4</sub> 对于胎儿神经保护这一随机实验的孕妇们脐带血清中的EDLF。抑制钠离子泵介导的 Rb+转运是 DELF 的一个功能性试验。在未知新生儿结局下进行标本检测。病例组(NEC, n = 25)和对照组(没有发展到 stage2 或 3 的 NEC 新生儿, n = 24),对研究中心和胎龄进行配对。我们用条件 log 回归分析来评估病例组和对照组在 EDLF 水平的比值。研究结果显示,实验组和对照组在胎龄,种族,母亲类固醇使用,胎膜早破或 MgSO<sub>4</sub> 治疗方面没有显著差异。针对治疗组,种族,胎膜早破和胎龄等因素调整 Log 模型后发现,脐带血清中的 EDLF 与 NEC 的发生有显著关联(p = 0.023)。结论:这些数据阐明了血清中 EDLF 与 NEC 的相关性。

(李晓燕)

### 体外血栓弹力图模型下研究产后血液稀释性凝血障碍的输血比<sup>[86]</sup>

研究目的:对于外伤后失血,目前建议使用 1:1:1 的浓缩红细胞(PRBC)、新鲜冰冻血浆(FFP)和血小板(PLT)进行输血。但这一比例的血浆对产后出血的作用仍不明确。我们建立了体外血液稀释模型以对其进行研究。本研究收集 20 份足月临产妇的全血,用 0.9%的生理盐水稀释至 50%。将稀释后的血样与 1:1 PRBC:FFP 或 3:1 PRBC:FFP 的血液进行重组,并在其中 10 份中加入 PLT。对基线血样、稀释血样和重组血样分别绘制血栓弹性图进行对比。研究结果:经过生理盐水稀释至 50%后,两组血栓弹性图的最大波幅(MA)均较基线值降低(P<0.001),与 3:1:0 或 1:1:0 PRBC:FFP:PLT 血样进行重组后其 MA 仍低于基线值(P<0.0001),与 3:1:1 PRBC:FFP:PLT 重组后亦低于基线值(P<0.01)。与 1:1:1 PRBC:FFP:PLT 重组的血样其 MA 最接近基线值(P 值无显著性)

研究结论:本次模拟产后出血的体外血液稀释模型显示,向 1:1 PRBC:FFP 血浆中加入 PLT 有助于优化血液在血栓弹性图测定中的 MA。

(李晓燕)

### 羊水中炎症反应和新生儿结局<sup>[49]</sup>

本研究的目的是:确定羊膜腔(MIAC)微生物侵袭和急性组织学绒毛膜羊膜炎(HCA)对羊膜腔炎症反应强度和 34-37 周间新生儿胎膜早破(PPROM)发病率的影响。研究对象为 99 名单胎妊娠、胎龄 34-37 周之间并发胎膜早破的女性。入院后进行了 Amniocentesis,测量了 MIAC 和羊水白细胞介素-6 的浓度。分娩后,检查胎盘中有无 HCA。研究结果显示:兼具 MIAC 和 HCA 的女性具有最高的羊膜腔炎症反应强度(羊水白细胞介素-6 浓度,MIAC 且 HCA:中位数 2164.0 皮克/毫升;仅 HCA:中位数 654.8 皮克/毫升;仅 MIAC:中位数 784.1 皮克/毫升;两者皆否:中位数 383.0 皮克/毫升;P<0.0001)和新生儿早发性败血症发病率(P = 0.02)。结论:MIAC 和 HCA 都会影响羊膜腔炎症反应程度和 34-37 周间胎膜早破后新生儿早发性败血症的发病率。作者认为在 34-37 周胎膜早破的治疗中应重视羊膜腔炎症反应

程度。

(李晓燕)

### 分娩 10 次以上女性的恶性肿瘤患病风险研究<sup>[87]</sup>

本研究总结了分娩次数 10 次以上的女性患癌症的风险。2010 年 12 月前共有 4967 例纳入研究。研究结果显示, 这个人群总的患癌风险明显低于普通人群 (656 例, OR: 0.76, 95% CI: 0.73-0.79)。其中包括乳腺癌风险下降 (0.44, 0.35-0.53), 卵巢癌 (0.49, 0.28-0.80), 内膜癌 (0.31, 0.17-0.44), 皮肤基底细胞癌 (0.72, 0.60-0.85)。而风险显著升高的有甲状腺癌 (2.87, 1.05-6.24), 唇癌 (2.87, 1.05-6.24) 以及子宫肉瘤 (3.41, 1.47-6.72)。

(李晓燕)

### 有前次子宫破裂或裂开史患者的妊娠结局<sup>[88]</sup>

本研究对 2005 年至 2013 年间, 有前次子宫破裂或子宫裂开史的患者进行妊娠结局研究。子宫破裂定义为子宫瘢痕在分娩时或分娩前完全裂开, 子宫裂开定义为临床表现不典型, 子宫浆膜层完整。有前次子宫破裂或裂开史的患者在 37~39 周终止妊娠, 孕期超声监测子宫下段瘢痕完整性以及胎儿生长情况。研究纳入的 14 例 (20 次妊娠) 有前次子宫破裂史患者及 30 例 (40 次妊娠) 子宫裂开史患者。在这 60 次妊娠中, 没有发生严重的并发症。所有入组者分娩时发生子宫裂开总的比例为 6.7% (95% CI 2.6~15.9%)。其中, 有前次子宫破裂者的比例为 5.0% (95% CI 0.9~23.6%)。而有子宫裂开史者的比例为 7.5% (95% CI 2.6~19.9%)。本研究结论: 对于子宫破裂以及子宫裂开史的患者, 如果孕期管理得当, 在分娩发动前以及发生先兆早产时进行剖宫产, 一样能得到较好的妊娠结局。

(李晓燕)

### 妊娠期严重合并症的患病率及其相关因素<sup>[89]</sup>

本研究对 3 年 25 家医院中 115,502 名孕产妇进行分析。将产科并发症使用评分系统进行严重程度的分级。重度指需要输 RBC3U 以上, 气管插管, 非预期手术, 器官功能衰竭, 需要进重症监护室。对这些因素进行分析得到严重的产科并发症相关病因及危险因素。研究结果显示, 有 332 例 (2.9/1000 次生产, 95% CI 2.6~3.2) 发生了严重的产科并发症。产后出血占了约 50%。研究还发现, 年龄、BMI、种族、产史、孕期吸烟史、妊娠期高血压、糖尿病、血栓栓塞性疾病、多胎妊娠、前置胎盘、胎盘早剥、B 族链球菌感染、胎位以及分娩孕周都是发生产科并发症的独立相关因素。研究利用这些相关因素, 进行评分并建立风险模型。

(李晓燕)

### 产科保健门诊: 对患有妊娠相关并发症妇女产后心血管风险的主动识别<sup>[90]</sup>

在孕期患有某些并发症的女性, 今后的心血管疾病风险会增加。而大多数的卫生保健者并不提供产后心血管疾病 (CVD) 风险咨询和随诊。产妇保健门诊的建立就是为了弥补这一

缺失。对于CVD风险增高的目标人群，鼓励生活方式改变和促进长期随诊并提供一级预防。本文总结了17个月的结果。结果显示，这种门诊可以有效发现潜在CDV风险的产后病人，是一种有效的初级预防策略。

(蒋芳)

### 体外授精的单卵孪生多胎在美国的影响，2006-2010年<sup>[91]</sup>

单卵双胎（MZT）的围产期发病率和死亡率均高于单胎或双卵双胎。自然怀孕时，MZT的发生率是1/240，在辅助生殖中，MZT的发生率增加2-12倍。由于ART中，三胎或更多胎儿分娩的发生率在1998年显著增加，美国生殖医学学会和辅助生殖技术协会限制35岁以下ARF中囊胚移植的数量，此后，3-4胎的发生率显著下降，但双胎的发生率仍然未下降。本研究用2006-2010年美国SART在线报告系统数据，回顾性分析新鲜囊胚移植后的单卵多胎发生率。结果显示，双胎、三胎和四胎中，分别0.5%、29%和64%来自单受精卵。这提示在辅助生殖中，MZT在3-4胎中有重要作用，但对于双胎的发生的作用有限。

(蒋芳)

### 两次妊娠糖尿病状态的变化对新生儿结局的影响<sup>[92]</sup>

妊娠合并GDM或者已经存在的DM对于不良新生儿结局是高危因素。而GDM史、病情反复，或者转成DM这些是否是危险因素尚未可知。研究回顾性分析了2002年至2012年，Utah州62013例再次单胎妊娠的病例数据。泊松回归模型用于分析前次妊娠的GDM/DM状态和目前妊娠有GDM/DM状态变化与妊娠不良结局的相关危险度和95%置信区间。研究的内容包括大于胎龄儿、肩难产、早产（小于37周），呼吸窘迫综合征，以及其他新生儿死亡事件，研究对地点、母亲年龄、种族、产次和妊娠间隔、妊娠时BMI和吸烟状况进行了调整。研究发现前次妊娠GDM单独增加了本次妊娠LGA的风险(RR 1.20, 95%CI 1.05 - 1.38)。再次GDM增加了LGA的风险(RR 1.76, 95%CI 1.56 - 1.98)，肩难产(RR 1.98, 95%CI 1.46 - 2.7)，早产(RR 1.68, 95%CI 1.44 - 1.96)，超过了当前GDM单独的影响。前次GDM妊娠转为此次妊娠DM，前次妊娠前就DM则增加了前述所有不良结局的风险。因此，前次GDM此次妊娠没有复发，仍然增加了LGA的风险。前次妊娠并发GDM在此次妊娠转为DM以及那些前次妊娠前就DM的妊娠具有不良新生儿结局的风险最高。

(胡惠英)

### 盆腔疼痛与分娩方式<sup>[93]</sup>

该研究旨在确认分娩方式对于盆腔疼痛的严重程度与发生率的远期影响。

根据Oxfordshire女性健康研究问卷，在第一次分娩后6到7年，对盆腔疼痛（痛经、性交痛、与月经或者性交无关的疼痛）进行评估。产科情况通过分娩记录进行评估。对轻度到中度盆腔疼痛的发生率进行比较，纳入研究的有577例剖宫产女性，538例至少有过一次阴道分娩的女性。结果阴道分娩和剖宫产分娩女性盆腔疼痛的发生率接近。在阴道分娩的女性中，那些至少接受一次产钳助娩和至少阴道分娩过1个大于4 kg的女性性交痛的发生率

更高。而会阴裂伤与性交痛无关。综上所述，产钳助产和阴道分娩大于 4 kg 的婴儿与阴道分娩后 6—11 年性交痛相关。与剖宫产相比，阴道分娩与盆腔疼痛的发生率并不相关。

(胡惠英)

#### 母体炎性因子与足月生产表现<sup>[94]</sup>

研究意在探讨母亲炎性标志物与临产过程中表现的关系。使用已经确立的足月未产患者的队列研究的数据进行巢式队列研究。在足月引产或产程自然发动住院时出现规律有痛感的宫缩时采集孕妇血样本，检测有 IL-1、IL-6、和 TNF- $\alpha$  三个细胞因子的水平。前瞻性的采集母亲的基本信息。详细地回顾的研究用于获取关于宫颈扩张、消融程度及产程进展情况。如果生产过程中宫颈没有完全扩张则剔除出研究。混合效应模型法用于研究血清炎性细胞因子的水平与产程进展在潜伏期和活跃期的关系。共有 334 例女性纳入研究。IL-6 的最低的四分位与更慢的潜伏期相关 ( $p=0.001$ )。而与此相对，肿瘤坏死因子  $\alpha$  与 IL-1 的前四分位与较慢的活跃期相关 ( $p=0.03$  和  $0.002$ )。研究表明炎性激活在产程的启动过程中很重要。而一旦活跃的产程确立，过多的炎性反应可能对有效的产程不利。这些数据可能部分地解释了临床绒毛膜羊膜炎与剖宫产、产后出血之间的关系。

(胡惠英)

#### 2008 至 2010 年美国多州数据分析：重症孕产妇发病率在种族和人种间的差异<sup>[95]</sup>

本研究旨在确认美国分娩住院人群中重症孕产妇发病率在种族和人种间的差异。我们确认了美国从 2008 年至 2010 年 7 个州的因分娩住院病人的数据库。使用第九版国际疾病分类编码去确立分娩住院期间重症孕产妇发病率。计算了重症孕产妇发病率，根据有没有输血及人种，人种分 5 类即非西班牙白人、非西班牙黑人、西班牙、亚洲/太平洋岛民、美洲印第安/阿拉斯加原住民。泊松回归模型用于研究种族/人种和重症孕产妇发病率之间的关系，同时对潜在的混杂因素进行了控制。总体来说，重症孕产妇发病率根据有无输血分别为 10000 个住院病人中 150.7 和 64.3。与有输血的非西班牙百人相比，非西班牙黑人，西班牙人，亚洲/太平洋岛民，和美洲印第安岛民/阿拉斯加原住民发生率分别为 2.1, 1.3, 1.2, 1.7 倍 (所有  $p<0.05$ )，后四组的发生率更高。类似比例的增加在没有输血的人群中也存在。其他显著阳性的严重发病率的预测因素是年龄小于 20 岁和大于等于 30 岁，自费或者医疗救助覆盖，社会经济状态差，以及存在慢性医疗疾病状态。综上所述，重症孕产妇发病率对少数人种/种族的影响是不均衡的，尤其是非西班牙黑人女性。需要对重症孕产妇发病率就设施、州别、国家水平等进行系统综述来指导改善干预措施，以降低重症孕产妇发病率在种族/人种方面的差异。

(胡惠英)

#### 出生前的炎症与不良新生儿结局的相关<sup>[96]</sup>

本研究的目的是确认出生前的炎症 (临床绒毛膜羊膜炎，母亲体温大于 38 摄氏度，或者组织学提示绒毛膜羊膜炎) 是否与不良新生儿结局相关。前瞻性研究了 22 周至 33 周+6

有临产表现的孕妇（2009年4月至2012年3月）。相关的母体和新生儿暴露因素和结局记录在案。多因素逻辑回归分析用于确定出生前的炎症与新生儿结局之间的关系，同时对于潜在的混杂因素进行控制。研究分析了871对母亲-婴儿研究组，早产率为42%。对婴儿性别进行了控制，根据生产孕周修正数据，出生前炎症是不良新生儿结局的显著危险因素，而大孕周：32周临床绒毛膜羊膜炎(OR 3.12, 95%CI 1.02 - 9.52), 36周(OR 8.88, 95%CI 4.32 - 18.25), 40周(OR 25.30, 95%CI 3.6 - 19.61)。母体温度大于38摄氏度32周(OR 8.4, 95% 0.66 - 15.42), 36周 (OR 8.4, 95%CI 3.6 - 19.61), 40周 (OR 22.19, 95%CI 8.15 - 60.44); 组织学绒毛膜羊膜炎 32周 (OR 1.25, 95%CI 0.64 - 2.46), 36周 (OR 2.56, 95%CI 1.54 - 4.23), 40周 (OR 5.23, 95%CI 1.95 - 13.99)。从前述数据看，当产前存在炎症，孕周越大，与孕周相关的对婴儿的保护关系反而下降。

(胡惠英)

### 肥胖与发生死胎风险的关系：一项基于人群的队列研究<sup>[97]</sup>

肥胖是已知的发生死胎的一个危险因素。然而，两者之间的关系没有被深入的阐明。本研究深入探讨了肥胖和死胎的关系，尤其关注接近足月和足月时发生的死胎。研究使用华盛顿州和德克萨斯州两个州的出生人口数据库，纳入单胎活产及死胎的数据进行研究，排除资料不全及胎儿严重畸形导致死胎的数据。共纳入2,868,482单胎妊娠，其中死胎为9030例，总体的死胎风险为3.1/每1000出生儿。根据WHO的肥胖标准，按照BMI将孕产妇分为以下五组：正常体重(18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>)，超重(25.0-29.9 kg/m<sup>2</sup>)，I度肥胖(30.0-34.9 kg/m<sup>2</sup>)，II度肥胖(35.0-39.9 kg/m<sup>2</sup>)，III度(40.0-49.9 kg/m<sup>2</sup>)和BMI≥50 kg/m<sup>2</sup>。与正常体重的孕妇相比较，其余四组发生死胎的风险比(HR)分别为1.36、1.71、2.00、2.48和3.16。对每组孕妇按照孕周进行统计发现孕39周后发生死胎的风险明显增加，而且随BMI的增长这种风险增加更迅速。BMI≥50 kg/m<sup>2</sup>的孕妇在孕39时发生死胎的风险是正常体重孕妇的5.7倍，而到41周时风险增加为正常体重孕妇的13.6倍。研究还发现在37周到41周发生的死胎中约25%均与肥胖有关系。结论：随着BMI的增加发生死胎的风险也显著增加。

(王永学)

### 综述：基因和环境因素对妊娠持续时间的影响<sup>[98]</sup>

既往认为妊娠持续时间主要受产妇基因的影响，而最近的研究发现不仅孕妇的基因会影响妊娠持续时间，胎儿的基因也会在很大程度上对妊娠持续时间产生影响。研究发现胎儿基因的影响可以占到11-35%，孕妇基因的影响可以占到13-20%。研究还发现环境因素对妊娠时间的影响甚至可能会超过孕妇和胎儿基因的影响。未来的研究可以侧重于胎儿和孕妇全基因组图谱分析和寻找可能的环境影响因素，并且通过研究来探索早产的原因并进行预防。

(王永学)

### 在希望尝试阴道分娩的孕妇中，阴道分娩意愿的强度可以作为分娩方式的预测因素<sup>[99]</sup>

本研究的目的是探讨经阴道分娩意愿的强度和最终经阴道分娩成功率之间的相关性。参加者在孕36周之前接受问卷调查，并评估经阴道分娩意愿的强度。强度划分介于0-1之间，

0 为希望接受剖宫产，得分越高说明经阴道分娩的意愿越强烈。共有 210 名孕妇纳入调查，其中 156 名孕妇希望经阴道分娩。这 156 名孕妇经阴道分娩意愿强度的平均值和中位数分别为 0.70 和 0.75。结果显示有前次剖宫产史的孕妇和既往有巨大儿分娩时的孕妇阴道分娩成功率最低，其 OR 值分别为 0.08 和 0.02。经过校正后发现阴道分娩意愿越强烈的孕妇其获得成功阴道分娩的可能越大，OR=1.54。结论：在希望尝试阴道分娩的孕妇中，阴道分娩意愿的强度可以作为预测分娩方式的因素。

(王永学)

### 妊娠期及产后孕妇血液中树突状细胞上 Toll 样受体表达的变化<sup>[100]</sup>

既往研究报道 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 是先天性免疫的重要部分，参与妊娠过程免疫的调控。然而在妊娠期及产后纵向时间点上血液中 TLRs 的表达水平未知。本研究的目的为前瞻性的研究妊娠期纵向时间点上 TLRs 的表达及其它细胞因子的表达水平。研究共选取正常妊娠女性 30 例，非妊娠健康女性 30 例。妊娠女性在四个时间点上进行血液检测：早孕期、26-28 周、分娩时、产后 6 周。结果显示，与非妊娠妇女相比较 TLRs1, 7, 9 明显升高，并且 TLR1 和 IL-12 在产后也持续维持在高水平。相反的，IL-6、IFN- $\alpha$ 、TNF- $\alpha$  在孕期升高，产后回到正常水平。TLR1 和 IL-12 在产后持续升高对既往产后免疫功能恢复正常的学说提出了挑战。该研究可能帮助阐明复杂妊娠时的免疫功能异常。

(王永学)

### 中国孕产妇和儿童死亡率<sup>[101]</sup>

2012 年卫计委 (英文名 National Health and Family Planning Commission) 发布了 2012 年孕产妇和儿童死亡率的数据，显示中国已经实现了 WHO 的 Millennium Development Goal 4 (MDG 4)，有望在 2015 年实现 MDG 5。文中说，如此巨大的进步得益于政府在卫生事业方面的投入，目前基本医保系统已经覆盖 13 亿人口。在 2012 年，产科出血仍然是孕产妇死亡的第一原因，占 25%，农村和城市均为如此。5 岁以下儿童死亡的主要原因是早产、低出生体重、出生窒息。同一期 Lancet 上面另一篇 Correspondence 是：中国儿科医师的短缺。

	所有		城市		农村	
	1991	2012	1991	2012	1991	2012
孕妇 (每 10 万活产)	80.0	24.5	46.3	22.2	100.0	25.6
新生儿不足 1 月 (每 1000 活产)	33.1	6.9	12.5	3.9	37.9	8.1
婴儿不足 1 岁 (每 1000 活产)	50.2	10.3	17.3	5.2	58.0	12.4
儿童不足 5 岁 (每 1000 活产)	61.0	13.2	20.9	5.9	71.1	16.2

(李雷)

# 生殖医学

## FDA 批准帕罗西汀（Brisdelle, Noven）用于绝经后中到重度的潮热症状<sup>[102]</sup>

有意思的是，尽管 FDA 生殖健康药物顾问委员会以 10:4 否决了该药的应用，而且 FDA 一般都会尊重该委员会的建议，在衡量非激素类治疗的风险和收益后，FDA 仍然批准了该药的治疗适应证。

（李雷）

## 囊胚移植 vs.卵裂球胚胎移植后单胎的新生儿结局——系统性综述<sup>[103]</sup>

作者发现，前者早产的风险显著增加（调整后的 OR 1.32，95% CI 1.19-1.46），出生缺陷的风险也可能增加（调整后的 OR 1.29，95% CI 1.03-1.62），但仍需进一步研究以证实这些发现并识别导致这些结果的原因。

（李雷）

## 拉曼光谱学在生殖医学中的应用<sup>[104]</sup>

拉曼光谱学是一种无创、无损的探测技术，应用非弹性散射光源提供化学结构和组成样本的“指纹”。作者检索了近 50 年拉曼光谱学在生殖医学中应用的文献，描述了这一技术在生殖医学中的应用前景。

图 3. 拉曼光谱学应用总结。

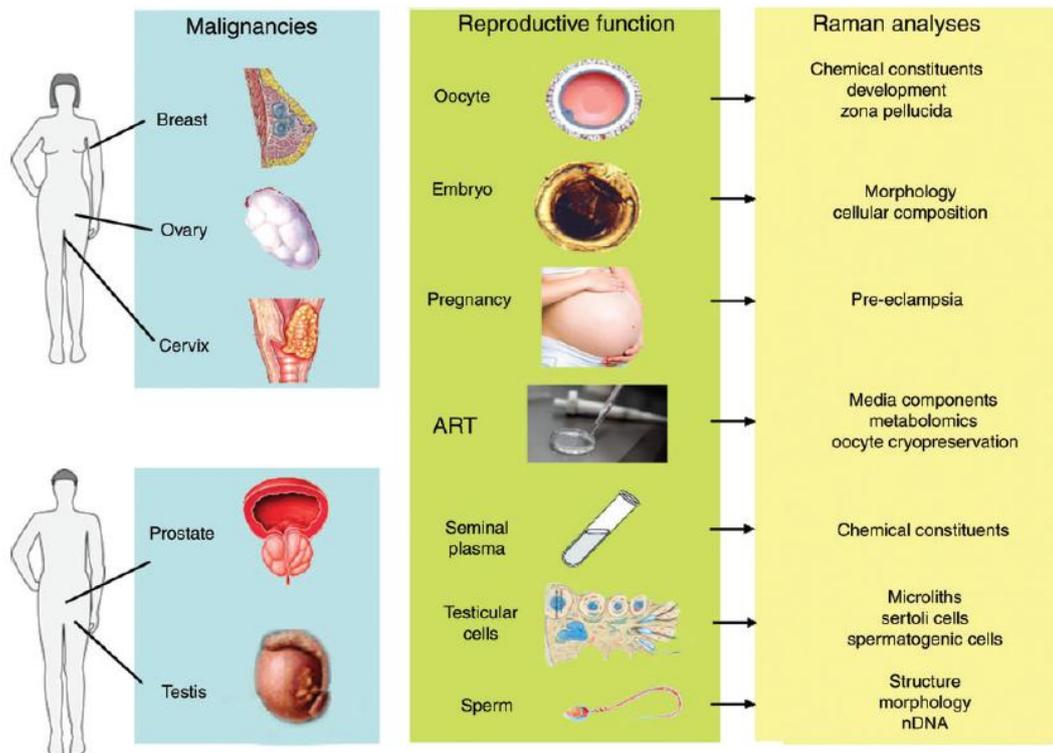


图 4. 一个精子的分析。

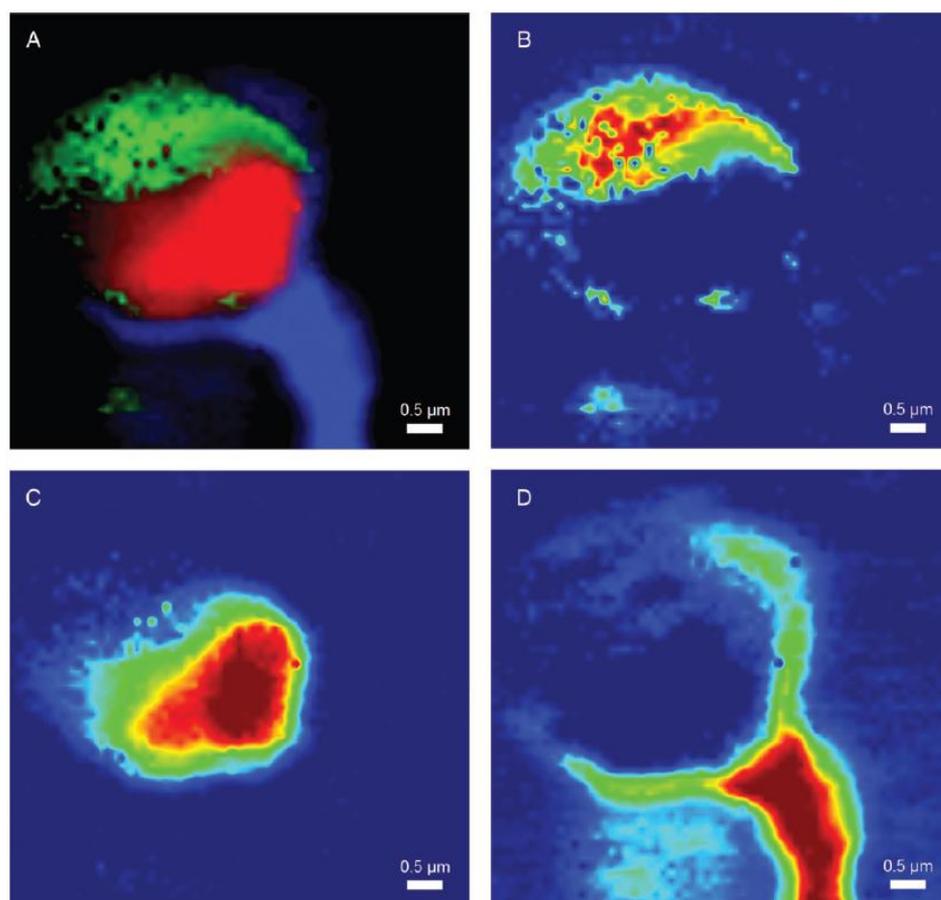


表 1. 拉曼光谱学的应用领域。

卵巢	代谢；卵泡成熟；鞘膜功能；排卵因素；黄体功能；颗粒细胞功能；药物作用
卵子	冠；代谢；透明带；成熟度；精子趋化因子
胚胎	受精；前核的完整性；DNA 修复；分化，分裂，生长
辅助生育程序	营养摄取；副产物分泌；收获
辅助生育配子处理	成熟度；适配性；选择
睾丸	Leydig 和 Sertoli 细胞功能；精原细胞竞争力；分化因子；药物和毒素的作用
精子	代谢；趋化作用；治疗试剂的参与；膜的完整性；毒素作用
DNA	损伤；程度、性质、定位；表观遗传学
顶体	内容物；活性
线粒体	DNA；氧化磷酸化作用；膜的完整性；活性氧化成分渗漏
尾部	结构；组成

(李雷)

## 参考文献

- [1] Mutch DG, Prat J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;133(3):401-4.
- [2] Colditz GA, Bohlke K. Priorities for the primary prevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(3):186-94.
- [3] Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2014;101(5):1237-43.
- [4] Segars JH, Parrott EC, Nagel JD, et al. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):309-33.
- [5] Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):449-62.
- [6] Zuo P, Ma Y, Huang Y, et al. High GMFG expression correlates with poor prognosis and promotes cell migration and invasion in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;132(3):745-51.
- [7] Zhang GN, Liu H, Huang JM, et al. TP53 K351N mutation-associated platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;132(3):752-7.
- [8] Zhou Y, Chlebowski R, Lamonte MJ, et al. Body mass index, physical activity, and mortality in women diagnosed with ovarian cancer: Results from the Women's Health Initiative. *Gynecol Oncol.* 2014;133(1):4-10.
- [9] Stalberg K, Svensson T, Lonn S, et al. The influence of comorbidity on mortality in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):298-303.
- [10] Sieh W, Sundquist K, Sundquist J, et al. Intrauterine factors and risk of nonepithelial ovarian cancers. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):293-7.
- [11] Sung PL, Chang YH, Chao KC, et al. Global distribution pattern of histological subtypes of epithelial ovarian cancer: A database analysis and systematic review. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):147-54.
- [12] Rosario R, Cohen PA, Shelling AN. The role of FOXL2 in the pathogenesis of adult ovarian granulosa cell tumours. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):382-387.
- [13] Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, et al. The effect of bisphosphonates on the risk of endometrial and ovarian malignancies. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):309-13.
- [14] Shai A, Rennert HS, Rennert G, et al. Statins, aspirin and risk of thromboembolic events in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):304-8.
- [15] Liu JF, Konstantinopoulos PA, Matulonis UA. PARP inhibitors in ovarian cancer: Current status and future promise. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):362-369.
- [16] McAlpine JN, Hanley GE, Woo MM, et al. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):471 e1-471 e11.
- [17] Harter P, Beutel B, Alesina PF, et al. Prognostic and predictive value of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) score in surgery for recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;132(3):537-41.
- [18] Guseh SH, Rauh-Hain JA, Tambouret RH, et al. Transitional cell carcinoma of the ovary: A case-control study. *Gynecol Oncol.* 2014;132(3):649-53.
- [19] Doo DW, Erickson BK, Arend RC, et al. Radical surgical cytoreduction in the treatment of ovarian carcinosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):234-7.
- [20] Erickson BK, Martin JY, Shah MM, et al. Reasons for failure to deliver National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-adherent care in the treatment of epithelial ovarian cancer at an NCCN cancer center. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):142-6.
- [21] Backes FJ. Salpingectomy, why not? *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):385-6.
- [22] Vergote IB, Jimeno A, Joly F, et al. Randomized phase III study of erlotinib versus observation in patients with no evidence of disease progression after first-line platin-based chemotherapy for ovarian carcinoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group, and Gynecologic Cancer Intergroup study. *J Clin Oncol.* 2014;32(4):320-6.

- [23] Vercellino GF, Koehler C, Erdemoglu E, et al. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in 32 pregnant patients with cervical cancer: rationale, description of the technique, and outcome. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(2):364-71.
- [24] Vale DB, Braganca JF, Morais SS, et al. Protection against squamous cell carcinoma and cervical adenocarcinoma afforded by cervical cytology screening: a cross-sectional study. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(2):321-8.
- [25] Vasiljevic N, Scibior-Bentkowska D, Brentnall AR, et al. Credentialing of DNA methylation assays for human genes as diagnostic biomarkers of cervical intraepithelial neoplasia in high-risk HPV positive women. *Gynecol Oncol*. 2014;132(3):709-14.
- [26] Vicus D, Sutradhar R, Lu Y, et al. The association between cervical cancer screening and mortality from cervical cancer: A population based case-control study. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):167-71.
- [27] Schmid MP, Franckena M, Kirchheiner K, et al. Distant metastasis in patients with cervical cancer after primary radiotherapy with or without chemotherapy and image guided adaptive brachytherapy. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):256-62.
- [28] Pan QJ, Hu SY, Guo HQ, et al. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing: A pooled analysis using the data from 13 population-based cervical cancer screening studies from China. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):172-9.
- [29] Louvanto K, Chevarie-Davis M, Ramanakumar AV, et al. HPV testing with cytology triage for cervical cancer screening in routine practice. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(5):474 e1-7.
- [30] Gallotta V, Fanfani F, Scambia G. Minilaparoscopic nerve sparing radical hysterectomy in locally advanced cervical cancer after neoadjuvant radiochemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2014;132(3):758-9.
- [31] Downey K, Shepherd JH, Attygalle AD, et al. Preoperative imaging in patients undergoing trachelectomy for cervical cancer: Validation of a combined T2- and diffusion-weighted endovaginal MRI technique at 3.0T. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):326-32.
- [32] Guitarte C, Alagkiozidis I, Mize B, et al. Glassy cell carcinoma of the cervix: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):186-91.
- [33] Feddock J, Randall M, Kudrimoti M, et al. Impact of post-radiation biopsies on development of fistulae in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):263-7.
- [34] Vizza E, Corrado G, Zanagnolo V, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by robotic radical hysterectomy in locally advanced cervical cancer: A multi-institution study. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):180-5.
- [35] Vintermyr OK, Iversen O, Thoresen S, et al. Recurrent high-grade cervical lesion after primary conization is associated with persistent human papillomavirus infection in Norway. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):159-66.
- [36] Zuliani AC, Barros Esteves SC, Teixeira LC, et al. Concomitant Cisplatin Plus Radiotherapy and High-Dose-Rate Brachytherapy Versus Radiotherapy Alone for Stage IIIB Epidermoid Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):542-7.
- [37] Sugiyama T, Fujiwara K, Ohashi Y, et al. Phase III placebo-controlled double-blind randomized trial of radiotherapy for stage IIB-IVA cervical cancer with or without immunomodulator Z-100: a JGOG study. *Ann Oncol*. 2014;25(5):1011-7.
- [38] Dijkstra MG, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Cervical cancer screening: on the way to a shift from cytology to full molecular screening. *Ann Oncol*. 2014;25(5):927-35.
- [39] Ward KK, Roncancio AM, Shah NR, et al. Bariatric surgery decreases the risk of uterine malignancy. *Gynecol Oncol*. 2014;133(1):63-6.
- [40] Zhang Q, Schmandt R, Celestino J, et al. CGRRF1 as a novel biomarker of tissue response to metformin in the context of obesity. *Gynecol Oncol*. 2014;133(1):83-9.
- [41] Stelloo E, Nout RA, Naves LC, et al. High concordance of molecular tumor alterations between pre-operative curettage and hysterectomy specimens in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):197-204.
- [42] Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: A SEER analysis. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):216-20.
- [43] Simpson AN, Feigenberg T, Clarke BA, et al. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):229-33.
- [44] Rowlands IJ, Beesley VL, Janda M, et al. Quality of life of women with lower limb swelling or lymphedema 3-5years following

- endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):314-8.
- [45] Ly D, Rowley BD, Dodson MK, et al. Adjuvant radiation in early stage, unfavorable histology endometrial carcinoma is associated with improved local control and survival. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):250-5.
- [46] Gonthier C, Walker F, Luton D, et al. Impact of obesity on the results of fertility-sparing management for atypical hyperplasia and grade 1 endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;133(1):33-7.
- [47] Fleming GF, Filiaci VL, Marzullo B, et al. Temsirolimus with or without megestrol acetate and tamoxifen for endometrial cancer: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2014;132(3):585-92.
- [48] Joehlin-Price AS, Perrino CM, Stephens J, et al. Mismatch repair protein expression in 1049 endometrial carcinomas, associations with body mass index, and other clinicopathologic variables. *Gynecol Oncol.* 2014;133(1):43-7.
- [49] Henretta MS, Copeland AR, Kelley SL, et al. Perceptions of obesity and cancer risk in female bariatric surgery candidates: Highlighting the need for physician action for unsuspectingly obese and high risk patients. *Gynecol Oncol.* 2014;133(1):73-7.
- [50] Gunderson CC, Java J, Moore KN, et al. The impact of obesity on surgical staging, complications, and survival with uterine cancer: A Gynecologic Oncology Group LAP2 ancillary data study. *Gynecol Oncol.* 2014;133(1):23-7.
- [51] Ghooshkhaneh H, Treglia G, Sabouri G, et al. Risk stratification and prognosis determination using F-FDG PET imaging in endometrial cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2014;132(3):669-676.
- [52] Bharati R, Jenkins MA, Lindor NM, et al. Does risk of endometrial cancer for women without a germline mutation in a DNA mismatch repair gene depend on family history of endometrial cancer or colorectal cancer? *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):287-92.
- [53] Bradford LS, Rauh-Hain A, Clark RM, et al. Assessing the efficacy of targeting the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/mTOR signaling pathway in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):346-52.
- [54] Aristizabal P, Graesslin O, Barranger E, et al. A suggested modification to FIGO stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):192-6.
- [55] Zhang C, Havrilesky LJ, Broadwater G, et al. Relationship between minimally invasive hysterectomy, pelvic cytology, and lymph vascular space invasion: A single institution study of 458 patients. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):211-5.
- [56] Zhou X, Gao Q, Wang J, et al. Linc-RNA-RoR acts as a "sponge" against mediation of the differentiation of endometrial cancer stem cells by microRNA-145. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):333-9.
- [57] Garg G, Yee C, Schwartz K, et al. Patterns of care, predictors, and outcomes of chemotherapy in elderly women with early-stage uterine carcinosarcoma: A population-based analysis. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):242-9.
- [58] Erickson BK, Doo DW, Zhang B, et al. Black race independently predicts worse survival in uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):238-41.
- [59] Rivard C, Dickson EL, Vogel RI, et al. The effect of anesthesia choice on post-operative outcomes in women undergoing exploratory laparotomy for a suspected gynecologic malignancy. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):278-82.
- [60] Lefkowitz C, Binstock AB, Courtney-Brooks M, et al. Predictors of palliative care consultation on an inpatient gynecologic oncology service: Are we following ASCO recommendations? *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):319-25.
- [61] Collins Y, Holcomb K, Chapman-Davis E, et al. Gynecologic cancer disparities: A report from the Health Disparities Taskforce of the Society of Gynecologic Oncology. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):353-361.
- [62] Wooten CE, Randall M, Edwards J, et al. Implementation and early clinical results utilizing Cs-131 permanent interstitial implants for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):268-73.
- [63] Christensen JF, Jones LW, Andersen JL, et al. Muscle dysfunction in cancer patients. *Ann Oncol.* 2014;25(5):947-58.
- [64] Lestuzzi C, Vaccher E, Talamini R, et al. Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk. *Ann Oncol.* 2014;25(5):1059-64.
- [65] Liu Y. Multiple distant adenomyosis mimicking carcinomatosis on FDG PET/CT. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):486 e1-2.
- [66] Hoo WL, Stavroulis A, Pateman K, et al. Does ovarian suspension following laparoscopic surgery for endometriosis reduce postoperative adhesions? An RCT. *Hum Reprod.* 2014;29(4):670-6.
- [67] Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis.

- Hum Reprod Update. 2014;20(3):386-402.
- [68] Nygaard IE, Shaw JM, Bardsley T, et al. Lifetime physical activity and pelvic organ prolapse in middle-aged women. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):477 e1-477 e12.
- [69] Hung KJ, Awtrey CS, Tsai AC. Urinary Incontinence, Depression, and Economic Outcomes in a Cohort of Women Between the Ages of 54 and 65 Years. *Obstet Gynecol.* 2014;123(4):822-827.
- [70] Zyczynski HM, Sirls LT, Greer WJ, et al. Findings of universal cystoscopy at incontinence surgery and their sequelae. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):480 e1-8.
- [71] Abrahams N, Devries K, Watts C, et al. Worldwide prevalence of non-partner sexual violence: a systematic review. *Lancet.* 2014;383(9929):1648-54.
- [72] Rardin CR. The debate over robotics in benign gynecology. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):418-22.
- [73] Liu H, Lu D, Wang L, et al. Robotic surgery for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD008978.
- [74] Galaal K, Bryant A, Fisher AD, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD006655.
- [75] Yim GW, Kim YT. Robotic surgery in gynecologic cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24(1):14-23.
- [76] Committee Opinion No. 595: Preexposure Prophylaxis for the Prevention of Human Immunodeficiency Virus. *Obstet Gynecol.* 2014;123(5):1133-1136.
- [77] Grimsby GM, Bradshaw K, Baker LA. Autologous Buccal Mucosa Graft Augmentation for Foreshortened Vagina. *Obstet Gynecol.* 2014;123(5):947-950.
- [78] Silver RM, Parker CB, Goldenberg R, et al. Bile acids in a multicenter, population-based case-control study of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):460 e1-9.
- [79] Suter MA, Ma J, Vuguin PM, et al. In utero exposure to a maternal high-fat diet alters the epigenetic histone code in a murine model. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):463 e1-463 e11.
- [80] Siafarikas F, Staer-Jensen J, Hilde G, et al. Levator hiatus dimensions in late pregnancy and the process of labor: a 3- and 4-dimensional transperineal ultrasound study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):484 e1-7.
- [81] Sanz-Cortes M, Egana-Ugrinovic G, Zupan R, et al. Brainstem and cerebellar differences and their association with neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses assessed by fetal MRI. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):452 e1-8.
- [82] Manuck TA, Sheng X, Yoder BA, et al. Correlation between initial neonatal and early childhood outcomes following preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):426 e1-9.
- [83] Lynch AM, Hart JE, Agwu OC, et al. Association of extremes of prepregnancy BMI with the clinical presentations of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):428 e1-9.
- [84] Jones HE, Deppen K, Hudak ML, et al. Clinical care for opioid-using pregnant and postpartum women: the role of obstetric providers. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(4):302-10.
- [85] Graves SW, Esplin MS, McGee P, et al. Association of cord blood digitalis-like factor and necrotizing enterocolitis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(4):328 e1-5.
- [86] Farber MK, Sadana N, Kaufman RM, et al. Transfusion ratios for postpartum hemodilutional coagulopathy: an in vitro thromboelastographic model. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(4):323 e1-7.
- [87] Högnäs E, Kauppila A, Pukkala E, et al. Cancer Risk in Women With 10 or More Deliveries. *Obstet Gynecol.* 2014;123(4):811-816.
- [88] Fox NS, Gerber RS, Mourad M, et al. Pregnancy Outcomes in Patients With Prior Uterine Rupture or Dehiscence. *Obstet Gynecol.* 2014;123(4):785-789.
- [89] Grobman WA, Bailit JL, Rice MM, et al. Frequency of and Factors Associated With Severe Maternal Morbidity. *Obstet Gynecol.* 2014;123(4):804-810.
- [90] Cusimano MC, Pudwell J, Roddy M, et al. The maternal health clinic: an initiative for cardiovascular risk identification in women with pregnancy-related complications. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):438 e1-9.
- [91] Gee RE, Dickey RP, Xiong X, et al. Impact of monozygotic twinning on multiple births resulting from in vitro fertilization in the

- United States, 2006-2010. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):468 e1-6.
- [92] Boghossian NS, Yeung E, Albert PS, et al. Changes in diabetes status between pregnancies and impact on subsequent newborn outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):431 e1-431 e14.
- [93] Blomquist JL, McDermott K, Handa VL. Pelvic pain and mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):423 e1-6.
- [94] Cierny JT, Unal ER, Flood P, et al. Maternal inflammatory markers and term labor performance. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):447 e1-6.
- [95] Creanga AA, Bateman BT, Kuklina EV, et al. Racial and ethnic disparities in severe maternal morbidity: a multistate analysis, 2008-2010. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):435 e1-8.
- [96] Bastek JA, Weber AL, McShea MA, et al. Prenatal inflammation is associated with adverse neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):450 e1-450 e10.
- [97] Yao R, Ananth CV, Park BY, et al. Obesity and the risk of stillbirth: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):457 e1-9.
- [98] York TP, Eaves LJ, Neale MC, et al. The contribution of genetic and environmental factors to the duration of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):398-405.
- [99] Wu E, Kaimal AJ, Houston K, et al. Strength of preference for vaginal birth as a predictor of delivery mode among women who attempt a vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):440 e1-6.
- [100] Young BC, Stanic AK, Panda B, et al. Longitudinal expression of Toll-like receptors on dendritic cells in uncomplicated pregnancy and postpartum. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):445 e1-6.
- [101] Xi B, Zhou C, Zhang M, et al. Maternal and child mortality in China. *Lancet.* 2014;383(9921):953-4.
- [102] Orleans RJ, Li L, Kim MJ, et al. FDA approval of paroxetine for menopausal hot flashes. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1777-9.
- [103] Dar S, Lazer T, Shah PS, et al. Neonatal outcomes among singleton births after blastocyst versus cleavage stage embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):439-48.
- [104] Mallidis C, Sanchez V, Wistuba J, et al. Raman microspectroscopy: shining a new light on reproductive medicine. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):403-14.