

协和妇产科文献月报

2014年6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；李晓川，博士；李晓燕，博士；彭澎，博士；史精华，博士；仝佳丽，博士；王姝，博士；王永学，博士。



亚里斯多德在荷马像前沉思。(伦勃朗)

说明

本月文献近 200 篇、9 万字。

最近发生的“羊水栓塞”事件，再一次把医患矛盾的辩论推向高潮。尽管并没有什么人来咨询我们的意见，但毕竟这是我们的专业，是我们孜孜矻矻、津津乐道、念念于兹的学术领域。可惜，理性的声音、“善意的理解”并不是很多，更多见偏激的鼓动、刺眼的炫耀和人情的斑驳。由此可见，强大、自律和反思的公民意识和法治社会尚待惊风骇浪的磨练，痛定沉思的洗淘。

人性的变化似乎永远赶不上技术的进步。子曰：“道不行，乘桴于海，从我者，其由与？”（《论语·公治长》）凯撒遇刺大呼：“吾儿，汝亦予乎！（*Et tu, Brute!*）”（William Shakespeare, *Julius Caesar*, 1599）两千年过去了，不还是这么回事吗？亚里斯多德的《物理学》早已无人问津，但《伦理学》至今仍作为经典研读和讨论。

因为技术的巨大进步及其不可限量的未来，医患双方对此都寄予了巨大期望。但是，我们大胆揣测，正因为如此，医师恐怕永远需要警惕：技术滥用的作恶，技术垄断的专制，技术普及的代价，技术为尊的冷漠，以及技术运用的局限。*First, do no harm!* 然后，再说治愈、安慰和帮助的可能。而民众恐怕也不得不理解这些危险和困难。

因为人文心理和素质的滞后，医患双方对此都非常失望和悲观。但是，我们大胆揣测，正因为如此，医师恐怕永远保持“心路清晰，心地善良，心灵平静”，永远“载负着、体现着社会的精神道德底线，医生、公众与社会都应该维护它！……我们要保持对医学人文的眷顾，营建

医学活动的理性境界、完美天使的形象、赎救仁爱的诺亚方舟。”（郎景和，2007年3月24日，在中国医师协会妇产科分会成立大会上的致辞）

目录

本月重点文献.....	6
他莫昔芬和子宫内膜癌.....	6
来曲唑和克罗米芬治疗 PCOS 患者不育的随即双盲对照研究.....	8
妊娠和感染.....	8
肥胖女性诊疗中的伦理问题.....	11
长效醋酸甲羟孕酮及其对骨骼的影响.....	13
肉毒杆菌毒素与膀胱.....	15
简单压力性尿失禁患者的术前评估.....	18
妇科肿瘤	22
卵巢癌.....	22
宫颈癌.....	34
宫体恶性肿瘤.....	38
外阴癌和阴道癌.....	55
滋养细胞疾病.....	56
癌症相关问题.....	56
妇科良性肿瘤.....	68
普通妇科	70
子宫内膜异位症和慢性盆腔痛.....	70
妇科泌尿学.....	74
其他妇科问题.....	74
产科与计划生育	77
生殖医学	94
HRT.....	94
异位妊娠.....	95
辅助生殖.....	97
其他生殖问题.....	99
其他医学问题.....	102
参考文献	103

本月重点文献

他莫昔芬和子宫内膜癌

本文为 ACOG 委员会意见 NO.601^[1]。

他莫昔芬是一种非类固醇抗雌激素药物，被广泛用于乳腺癌的辅助治疗。美国 FDA 推荐的他莫昔芬的适应症为：

- 乳腺癌辅助治疗；
- 转移性乳腺癌治疗；
- 具有乳腺癌高危因素的妇女预防性应用以降低乳腺癌的发病率。

因为妇产科医师经常治疗患乳腺癌和有乳腺癌高危因素的妇女，在诊疗过程中她们可能会被咨询到关于使用他莫昔芬妇女合适的随诊建议。该委员会的意见为总结风险并推荐治疗方案来预防和发现使用他莫昔芬患者子宫内膜癌的发生。

他莫昔芬是一类选择性的雌激素受体调节剂。虽然他莫昔芬的治疗效果来源于它的抗雌激素特性，但它还有微弱的雌激素样活性。在标准剂量时，他莫昔芬可能和子宫内膜增生、子宫内膜不典型增生、息肉形成、浸润性癌及子宫肉瘤相关。

多数研究显示服用他莫昔芬的妇女发生子宫内膜癌的相关风险是年龄匹配人群的 2-3 倍。服用他莫昔芬妇女发生子宫内膜癌的风险是剂量和时间依赖性。每日服用他莫昔芬 20mg 的妇女发生子宫内膜癌的期别、肿瘤级别、组织学类型以及肿瘤的生物特性与普通人群发生的子宫内膜癌无差异。然而许多报道显示每天 40mg 高剂量的他莫昔芬更容易发生生物学行为更恶性的肿瘤。

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project 研究显示每日应用他莫昔芬 20mg 的女性子宫内膜癌的发病率为 1.6/1000 人年，而安慰剂组的发生率为 0.2/1000 人年。服用他莫昔芬的乳腺癌患者与服用安慰剂组的乳腺癌患者相比 5 年的无病生存率提高了 38%，可见服用他莫昔芬的乳腺癌患者获得的生存改善超过子宫内膜癌的发生风险。连续服用他莫昔芬 10 年以上可以降低乳腺癌复发和死亡风险。

子宫肉瘤是少见的子宫恶性肿瘤。NSABP 项目中所有乳腺癌研究的回顾分析发现，在服用他莫昔芬组患者中子宫肉瘤的发病率为 17/100,000 人年，而安慰剂组中没有子宫肉瘤发生。同样，在一项关于具有乳腺癌高危因素妇女服用他莫昔芬预防乳腺癌的研究中发现子宫肉瘤的发病率也为 17/100,000 人年，安慰剂组也未发生子宫肉瘤。而普通人群子宫肉瘤的发病率为 1-2/100,000 人年。但因为子宫肉瘤的发病率低，很难解释 NSABP 的数据。

对于绝经前和绝经后的妇女，他莫昔芬引起子宫内膜恶性肿瘤以及其他病理状况的能力似乎是不同的。一项 NSABP 乳腺癌高危妇女预防试验发现，在小于等于 49 岁的妇女中，使

用他莫昔芬组妇女与安慰剂组妇女相比子宫内膜癌的发病风险无统计学差异；而在超过 49 岁的妇女中，使用他莫昔芬组发生子宫内膜癌的 RR 值为 4.01（95%CI 1.7-10.9）。另一项关于乳腺癌妇女使用他莫昔芬的研究发现，绝经前患者使用与不使用者相比两组在超声检查子宫内膜厚度、子宫体积大小、组织病理学发现上均无差异；而绝经后的患者使用他莫昔芬组有更多的异常发现。

有几种方法用来在无症状的他莫昔芬使用者中进行异常子宫内膜增生或子宫内膜的筛查。超声测量子宫内膜的厚度和异常病理学发现之间的相关性差，因为他莫昔芬会导致子宫内膜上皮下的间质增生。在无症状的他莫昔芬使用者中应用常规的筛查方法如经阴道超声、子宫内膜活检或两者结合并没有证明有效。在绝经后他莫昔芬使用者中结合超声造影可以提高超声检查的准确性。

其他数据显示绝经后乳腺癌患者使用他莫昔芬后发生子宫内膜癌的低危人群和高危人群可以在进行初始治疗之前区分出来。在一项纳入 510 例绝经后新发乳腺癌患者的研究中，服用他莫昔芬之前筛查发现共有 85 例患者有良性息肉。所有的息肉均被切除，其中有 2 例为不典型增生，随后行全子宫切除术。此后患者每天服用他莫昔芬 20mg，持续时间超过 5 年。在初始治疗有子宫内膜病变组，子宫内膜不典型增生的发生率为 11.7%，而在无病变组发生率仅为 0.7%（ $P<0.0001$ ）。此外，绝经组与未绝经组患者子宫内膜息肉的发生风险均增加。

虽然同时使用孕激素可以降低单纯使用雌激素的女性发生子宫内膜增生和子宫内膜癌的风险，但是孕激素对乳腺癌以及使用他莫昔芬后子宫内膜的影响还不明确。因此，不主张低风险的女性应用孕激素。

基于这些数据，委员会的推荐如下：

- 根据研究表明的额为益处，他莫昔芬的使用可以延长到 10 年。
- 使用他莫昔芬的妇女应该被告知有发生子宫内膜增生、不典型增生、子宫内膜癌和子宫肉瘤的风险。应该鼓励患者及时报告任何异常的阴道症状，包括血性分泌物、点滴样出血或白带。
- 任何异常的阴道出血、阴道血性分泌物、点滴样出血或白带都应该进行检查。
- 服用他莫昔芬的绝经后的妇女应该严密监测子宫内膜增生和子宫内膜癌的症状。
- 接受他莫昔芬治疗的绝经前妇女不增加子宫内膜癌的风险，不需要超过常规妇科检查以外的额外监测。
- 除非患者已经被确定为子宫内膜癌的高危人群，没有证据证实对使用他莫昔芬妇女进行常规子宫内膜癌监测是有效的。这种监测可能会导致更多侵入性、高昂的诊断检查，因此不推荐。
- 新的证据表明在使用他莫昔芬治疗的绝经后妇女根据治疗前是否有良性子宫内膜息肉可以将患者分为低危组和高危组。因此，对绝经后使用他莫昔芬的妇女在开始治疗之

前可以用经阴道超声、超声造影或宫腔镜检查来进行治疗前筛查。

- 如果发生子宫内膜不典型增生需要适当的妇科处理，是否继续应用他莫昔芬需要重新评估。如果建议继续使用他莫昔芬并且患者可以接受风险，对合并子宫内膜不典型增生的妇女可以考虑进行子宫切除。子宫切除术后应该与负责妇女乳腺保健的医生咨询他莫昔芬继续使用的事宜。

(王永学)

来曲唑和克罗米芬治疗 PCOS 患者不育的随即双盲对照研究

这是六月份 *NEJM* 的一篇论著, 750 例 PCOS 不育患者以 1:1 比例随机分配接受来曲唑或克罗米芬的治疗。结果接受来曲唑的患者累积活产率更高 (27.5% vs. 19.1%, $P = 0.007$, RR 1.44, 95% CI 1.10-1.87)。两组间总体出生缺陷率没有显著差别, 来曲唑组发生 4 例重大畸形, 克罗米芬组发生 1 例 ($P = 0.65$)。来曲唑累积排卵率更高 (61.7% vs. 48.3%, $P < 0.001$)。两组间流产率 (31.8% vs. 29.1%) 和双胞胎妊娠率 (3.4% vs. 7.4%) 均没有显著差异。克罗米芬导致的潮热更为多见, 来曲唑导致的乏力和眩晕更为多见, 其他不良反应则没有显著差别。

(李雷)

妊娠和感染

这是 *NEJM* 的综述^[2]。

孕期感染的易感性参见表 1。总体上孕期易感性增强的证据并不充分, 尚需进一步研究。作者认为, 免疫机制在孕期剧烈的激素环境变化中扮演重要角色。

流感可造成孕妇罹患严重疾病甚至死亡的风险, 孕晚期孕妇尤其高危。在感染 HEV 的孕妇中, 发生爆发性肝衰竭和死亡的风险显著高于非孕妇 (RR 分别为 2.7 和 6.0)。孕期 HSV 感染增加弥散和肝炎的风险, 尤其是孕晚期。孕妇罹患恶性疟的比例是非孕妇的三倍, 亚太地区报道的中位死亡率为 39%。球孢子菌病发生率为 7.7-11/10,000 次妊娠, 孕晚期和产后尤其严重。但总体发病率在降低, 孕妇中播散的风险可能不大。1990 年报道, 妊娠合并水痘行肺炎的死亡率为 35%, 但一般认为这个数字为 10%。纽约 1957-1964 年中 144 例合并水痘的孕妇, 仅 1 例死亡; 英国和德国的研究中孕期 1373 例女性无一例死亡。上述均为证据比较明确的感染性疾病。

表 1. 孕期感染的易感性和预防、治疗策略。

感染	易感性 增加	严重性 增加	预防策略	治疗策略
明确的证据				
流感	否	是	流感疫苗；在选择性患者中进行预防性抗病毒的药物治疗	早期识别；早期抗病毒治疗；支持治疗
戊型肝炎	否	是	卫生系统程序	高度关注临床疑似患者；支持治疗
单纯疱疹病毒感染 (原发感染的播散)	否	是	孕期进行性传播疾病的保护	高度关注临床疑似患者；抗病毒治疗；支持治疗；诊治新生儿
疟疾（主要由镰状疟原虫感染导致）	是	是	间断性预防治疗；使用杀虫剂消毒的床上用品（适用于流行疟疾的地区）；旅行者进行恰当的预防	早期识别；恰当的抗疟治疗；支持治疗
李斯特菌病	是	否	饮食指导	早期识别；恰当的抗菌治疗；诊治新生儿
有限的证据				
麻疹	否	是	预防接种	高度关注临床疑似患者；支持治疗
天花	否	是	预防接种	特别高度关注临床疑似患者；支持治疗
HIV 1 感染	是	否	持续的和正确的使用避孕套；孕期进行性传播疾病的保护	早期识别；抗病毒治疗
水痘	否	是	预防接种	早期识别；抗病毒治疗
球孢子菌病	否	是	没有预防方法	早期识别；恰当的抗真菌治疗

图 1. 孕期激素水平和免疫系统特点的变化。随着妊娠进展，T 细胞活性、NK 细胞活性以及可能的 B 细胞活性降低，但 α -防御素（defensin）水平、单核细胞、树突细胞和分叶核细胞活性增加。有些感染的严重性随着妊娠进展儿加重（尤其是流感，疟疾，戊型肝炎和单纯疱疹病毒造成的肝炎和播散）。

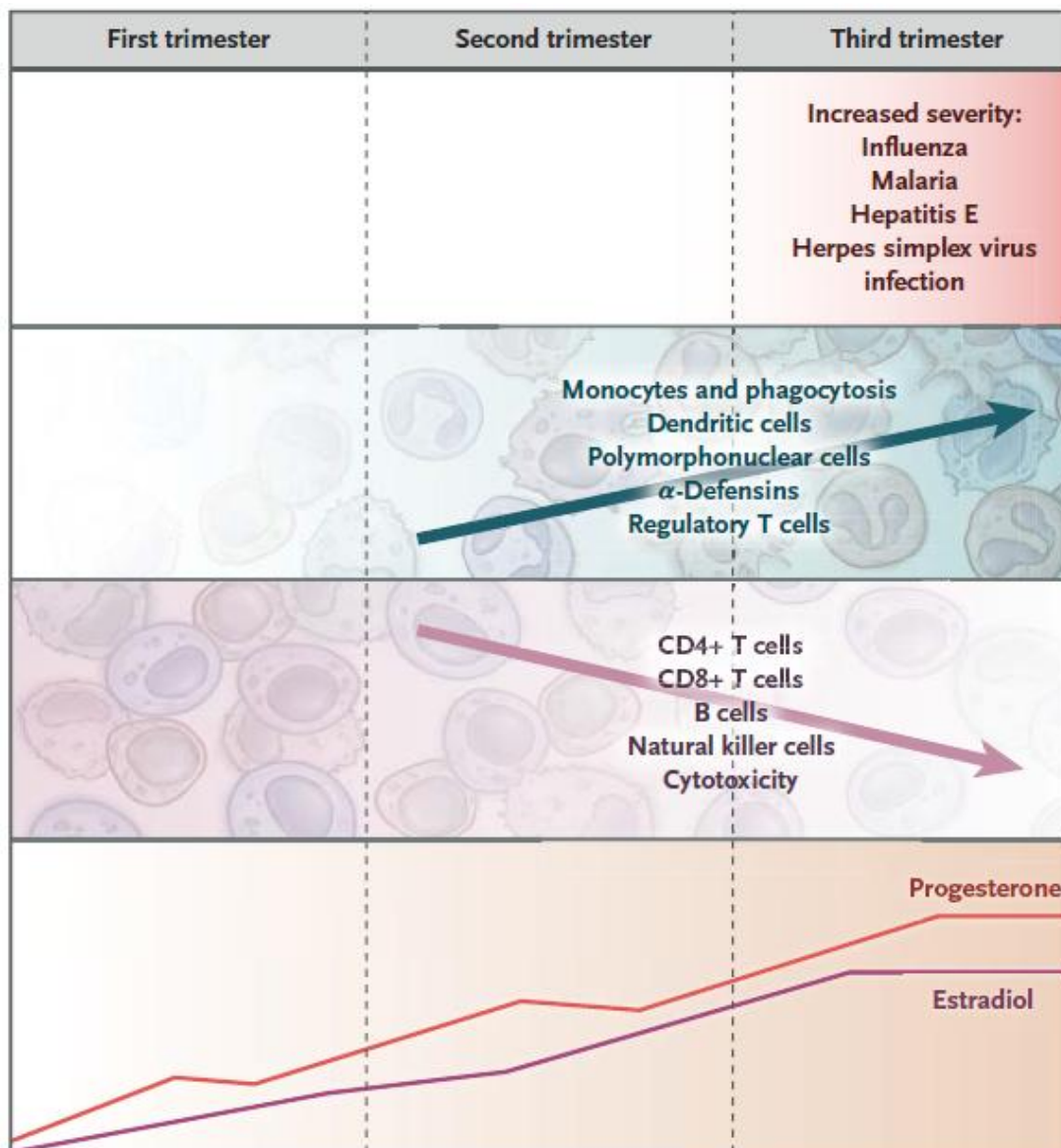


Figure 1. Changes in Hormone Levels and Immune-System Characteristics during Pregnancy.

As pregnancy advances, T-cell activity, natural killer cell activity, and possibly B-cell activity are reduced, whereas α -defensin levels and monocyte, dendritic-cell, and polymorphonuclear-cell activity are increased.^{49,50} The severity of some infections (particularly influenza, malaria, hepatitis E, and herpes simplex virus hepatitis and dissemination) increases with advancing pregnancy.

(李雷)

肥胖女性诊疗中的伦理问题

本文为 ACOG 委员会意见 No. 600^[3]。

因为过去几十年肥胖发生率的不断增加，医生面临着为肥胖女性提供治疗的挑战。医生应该为面对这一挑战做好准备，对待肥胖的妇女要有同情心而不能有偏见。在本委员会意见中，美国妇产科学院伦理委员会回顾了肥胖妇女在诊疗中存在的伦理问题，并提供了下面的推荐和总结。

- 医生应该以公正无偏见的方式对肥胖妇女进行治疗，即意识到肥胖的医疗、社会、伦理问题。
- 应该根据医疗方面的考虑推荐进行减肥。
- 减肥需要的不仅仅是简单地指导肥胖妇女少吃、多运动，应当愿意去了解导致患者肥胖的原因，这样能帮助医生和其他卫生保健专业人员与她们合作从而提供有效的诊疗。
- 医生作为倡导者可以在诊所设置必要的资源来为肥胖女性提供最好的诊疗。
- 在医生的执业范围内单纯因为患者肥胖而拒绝接诊或拒绝继续为肥胖妇女提供治疗是不道德的。然而，如果医生缺乏为肥胖妇女提供安全有效诊疗的资源，那么进行会诊或将患者转诊都是合适的处理。
- 不管患者的体重指数如何，医生应该在咨询中努力避免偏见。
- 专注于肥胖妇女特殊医疗、文化、社会问题的肥胖教育应该纳入到各级医师的教育中。

概述

肥胖是指 BMI 大于等于 30。在过去的几十年中美国的肥胖率迅速升高。到目前，所有 50 个州和哥伦比亚地区的肥胖率超过 20%，有 12 个州的肥胖率超过 30%。总体上，36% 的美国妇女都肥胖，肥胖率从 1980 年到 2004 年翻了一倍；最近，肥胖发生率似乎达到了一个新的高峰。

基于这些统计数字，妇产科医生在行医过程中不可避免会遇到肥胖的患者。医生应该做好准备以非偏见的方式来对肥胖妇女进行治疗，即意识到肥胖的医疗、社会、伦理问题。

肥胖的医疗风险

肥胖显著增加了不良医疗结局的风险，比如多囊卵巢综合征、不孕、内膜癌的风险增加。肥胖还与糖尿病发生相关，增加了手术的并发症如伤口感染、血栓等。肥胖妇女妊娠面临更多的风险如妊娠期糖尿病、高血压、子痫前期、剖宫产等。新生儿早产、胎死宫内、先天畸形、巨大儿等风险增加。她们的后代成年后发生肥胖和高血压的风险也明显增加。作为产前保健的一部分，所有的妇女都应该计算 BMI。应该建议肥胖妇女进行锻炼以及饮食和营养评估。对于肥胖或有肥胖风险的女性，医生在给出建议促进行为方式的改变方面发挥不可或缺

的作用。在某些情况下，在进行手术和妊娠前可以给出减肥的建议。

肥胖妇女的诊疗增加了医疗资源的使用

肥胖妇女的诊疗需要医生花费更多的时间和医疗资源。比如需要大号的窥具、可以承受更大体重的检查床和手术床、需要特殊准备一些手术器械。因为肥胖患者麻醉的风险增加，使得本来可以在门诊进行的手术不得不在院进行，增加了医疗成本。其他的比如肥胖妇女怀孕后需要进行更多次的超声检查进行胎儿的评估。医生需要花费更多的时间对肥胖妇女进行诊治以降低可能的风险。尽管肥胖妇女的诊疗需要更多的时间和存在不良的医疗结局，但是对肥胖女性的诊疗是在妇产科医师执业范围内的，不应该拒绝接诊肥胖妇女。

咨询服务

应该根据医疗需要推荐患者进行减肥。医生应该有责任认识到与肥胖相关的风险，并根据存在的风险以一种不带偏见的方式对患者进行咨询，尊重患者自主权和维护患者尊严。医生不能单纯根据肥胖妇女 BMI 的数值来对患者进行咨询，而应当综合考虑患者的健康状况、患者自己对 BMI 增加所带来风险的认识以及自己对体重管理的认识程度。

现代社会和媒体都对肥胖存在偏见。医生应该避免因为患者体重增加而责备患者，应该把减肥的谈话整合到对患者的医疗建议中。减肥需要的不仅仅是简单地指导肥胖妇女少吃、多运动，医生应当愿意去了解导致患者肥胖的原因，这样能帮助医生和其他卫生保健专业人员与他们合作从而提供有效的诊疗。

会诊和转诊

当医生不能为一名肥胖妇女提供安全和有效的诊疗时，会诊或转诊是恰当的选择。会诊和转诊的实施可以是单次的会诊、持续的合作诊疗和完全将患者转诊到其他有能力提供安全有效诊疗的医生那里。通过会诊和转诊医生可以学习到一些治疗经验。在医生执业范围以内单纯因为患者肥胖而拒绝接诊或拒绝继续提供治疗是不道德的。

良好医疗中的医患关系和壁垒

医生在给肥胖妇女提供诊疗的过程中应该坚持仁爱、无害、公平的基本原则。医生应该意识到自己在诊疗过程中对肥胖患者的偏见，并且应该努力不使这种偏见影响患者的自主权。研究发现医生对待肥胖患者常持有负面情绪，并且与肥胖患者的情感交流明显少于非肥胖患者。这种消极的态度使医患关系处于危险之中。另一个影响因素为医生自身的体重指数。肥胖的医生可能不情愿与患者讨论减肥的事宜，从而影响诊疗。一些肥胖的患者认为肥胖是她们身份的特征，并不认为肥胖需要接受干预，甚至有些肥胖女性把体重相关的建议认为是一种歧视。这种对抗性的态度会危害医患关系。尽管如此，作为健康教育的提供者，医生应该明确解释肥胖的风险和潜在的并发症。患者是否采纳医生的建议最终还是要尊重患者的自主权。

总结

专注于肥胖妇女特殊医疗、文化、社会问题的肥胖教育应该纳入到各级医师的教育中。

这种培训不仅提供给医生诊疗的技术，还能使医生以一种公平的态度更加自在的与患者讨论肥胖以及肥胖相关的风险。为帮助患者实现减肥的目标往往需要多学科团队合作如内科医师、外科医师、营养师、心理医师和社区医师，医生可以从中受益。

如果医生对肥胖有主观的判断，并且将肥胖和其它慢性健康状况区别对待，那么在对肥胖患者的诊疗中就存在偏见。然而，如果将肥胖看做是可改变的危险因素就如同高血压、高胆固醇血症、吸烟，那么医生就会以符合伦理而又有效的方式更好的客观的对患者进行咨询和诊疗。

(王永学)

长效醋酸甲羟孕酮及其对骨骼的影响

本文为 ACOG 委员会意见 NO. 602^[4]。

概述

长效醋酸甲羟孕酮 (Depot Medroxyprogesterone Acetate, DMPA) 是一种注射用的避孕药，在美国约 1/5 有性生活的青少年和成年女性使用 DMPA 进行避孕。DMPA 是一种高效的避孕药，使用可以很私密，同时使用方便，一年只需要注射 4 次，因此吸引了很多使用者尤其是青少年女性。一项队列研究显示使用 DMPA 的非意愿妊娠率和宫内节育器及皮埋方法相似，但明显低于结合激素类避孕药。在美国，非意愿妊娠在 18-19 岁和 20-24 岁的女性中最高。限制使用 DMPA 避孕会严重影响青少年和弱势群体女性。

DMPA 抑制垂体促性腺激素的释放，导致不排卵和雌激素水平降低。低雌激素水平会导致骨密度的降低。因为潜在的骨密度的降低作用，在 2004 年美国 FDA 在 DMPA 的商标上加了“黑框”警示，这可能阻止了医疗工作者开具 DMPA 处方和长期使用 DMPA。因为担心 DMPA 对骨密度的影响而限制它的使用会减少青少年女性和其他女性的避孕方法，对这部分女性来说非意愿妊娠意味着巨大的负担。与 DMPA 骨效应相关的健康风险必须和妇女应用其他避孕方法或不避孕发生妊娠的可能性以及非意愿妊娠对女性尤其是对青少年女性造成的负面的健康和社会后果来进行平衡。

骨密度和骨折风险

骨密度是指单位体积骨组织中矿物质的含量，与骨强度直接相关。骨峰值是指在骨骼成熟时骨组织的量。它是由骨质疏松导致骨折的决定性风险因素，因为骨量在成年后的任何时候由于年龄和其他因素影响，骨的累积和丢失速度是不同的。

女性在青春期的 3 年时间中，腰椎和股骨颈部位骨密度的累积速率增加 4-6 倍，月经初潮后迅速降低。初潮 2 年后骨密度的累积速率就不明显了。对成年女性的研究显示妊娠期骨密度降低 2%-8%，哺乳期降低 3%-5%。这些降低都是暂时性的，产后或停止哺乳后 6-12 个月骨密度值会增加到妊娠前的水平。

长效醋酸甲羟孕酮的使用和骨密度

横断面研究和纵向研究显示应用 DMPA 者与未应用者相比骨密度低。尽管使用 DMPA 与骨密度降低相关，但横断面和纵向研究均显示停用药物后骨密度会恢复。恢复的速度和完全程度因 DMPA 使用时间和解剖位置不同而有所差别。在包括青少年女性和成年女性的研究中，使用 DMPA 2-5 年，停用后随访时间超过 5 年，骨密度的丢失几乎或完全恢复；然而髋部和股骨颈的恢复时间要明显长于脊柱部位。FDA 进行的一项研究共纳入 12-18 岁的青少年女性 389 例，停用 DMPA 后随访时间超过 5 年，结果显示使用 DMPA 小于 2 年的女性其脊柱、髋部、股骨颈部位的骨密度可以完全恢复。然而使用 DMPA 超过 2 年的青少年女性髋部和股骨颈部位骨密度均未完全恢复。在使用 DMPA 的青少年女性中观察到的骨密度的变化是否有临床意义还不清楚。

长效醋酸甲羟孕酮的使用和骨折风险

感兴趣的临床研究结局为到骨折的发生。到目前没有高质量的数据来回答是否 DMPA 影响青少年和成年女性以后生活中的骨折风险这一重要的临床问题。一些观察性研究显示 DMPA 的使用可能会增加 DMPA 使用者的骨折风险，但是这写研究存在选择偏倚、样本量少、混杂因素多、设计有局限性等问题，因此需要审慎的解读这些研究的结果。

“黑框”警示

因为担心 DMPA 对骨密度的影响，2004 年 11 月美国 FDA 对 DMPA 做出了“黑框”警示。这一警示阐明延长应用 DMPA 会导致明显的骨密度的丢失，使用时间越长丢失越多，并且丢失后可能不能完全恢复。警示指出在青少年或刚成年的女性中使用 DMPA 是否会降低骨峰值、增加以后发生骨质疏松骨折的风险还不明确，还警告仅在其他避孕方法不合适的时候才考虑使用超过两年。FDA 基于的研究是小样本的，纳入的青少年女性不足 50 人，可能会存在一定的偏倚。

在 2005 年，WHO 召开了一个关于激素避孕对骨健康影响的座谈会。经过对骨密度改变数据的充分分析，专家总结在 18-45 岁的女性不应限制使用 DMPA，包括不能限制使用的时间。专家还总结对小于 18 岁和大于 45 岁的女性使用 DMPA 的优点超过了相关的骨折风险。

咨询

医疗工作者应该告知妇女和青少年女性应用或继续应用 DMPA 的相关益处和风险，并且应该讨论 FDA 的黑框警示，通过临床评估判断是否适合应用 DMPA。DMPA 对骨密度的影响和潜在的骨折风险不应该妨碍医生开具 DMPA 处方或连续使用超过两年。对于同时合并有其他影响骨健康因素的妇女推荐进行个体化的诊疗和咨询。鼓励妇女进行规律的运动包括负重锻炼、戒烟、补充钙和维生素 D。应该让青少年女性了解其他的避孕方法，并提供给青少年女性开始或由 DMPA 转换到其它对骨密度没有影响的长效避孕方法如宫内节育器和皮埋方法等方法选择。

管理注意事项

不推荐对使用 DMPA 的青少年和年轻女性进行常规 DXA 骨密度监测，因为 DXA 尚未在这些人群中进行验证。虽然小剂量的雌激素补充会限制骨密度的丢失，但不推荐在应用 DMPA 期间进行雌激素补充，因为存在潜在的副作用和缺乏临床有效性的研究。

总结

基于目前的数据，美国妇产科学院做出如下总结和推荐：

- DMPA 是一种高效的避孕药，使用起来私密性好（类似于宫内节育器），使用方便，一年只需要注射 4 次，因此吸引了很多使用者尤其是青少年女性。
- 尽管使用 DMPA 与骨密度降低相关，但研究证据显示骨密度的丢失基本上或完全可逆。
- 没有高质量的研究数据来回答是否 DMPA 影响青少年和成年女性以后生活中的骨折风险这一重要的临床问题。
- 与 DMPA 骨效应相关的健康风险必须和妇女应用其他避孕方法或不避孕发生妊娠的可能性以及非意愿妊娠对女性尤其是对青少年女性造成的负面的健康和社会后果进行权衡。
- 医疗工作者应该告知妇女和青少年女性应用或继续应用 DMPA 的相关益处和风险，并且应该讨论 FDA 的黑框警示。
- DMPA 对骨密度的影响和潜在的骨折风险不应该妨碍医生开具 DMPA 处方或连续使用超过两年。
- 不推荐对使用 DMPA 的青少年和年轻女性进行常规 DXA 骨密度监测，因为 DXA 尚未在这些人群中进行验证。
- 应该让青少年女性了解其他的避孕方法，并提供给青少年女性建议，开始使用或由 DMPA 转换到其它对骨密度没有影响的长效避孕方法如宫内节育器和皮埋方法。

（王永学）

肉毒杆菌毒素与膀胱

本文为 ACOG 第 604 号委员会意见^[5]。

1991 年美国 FDA 批准肉毒杆菌毒素（onabotulinumtoxinA，也称为 Botox A）作为化妆品使用。到目前它已经被批准用于治疗眼睑下垂、斜视、斜颈、多汗症、慢性偏头痛以及上肢的痉挛。2011 年 8 月肉毒杆菌毒素被批准用于治疗神经源性膀胱；2013 年 1 月被批准用于膀胱过渡活动症。膀胱过渡活动症，最初是由制药业引入的一个术语，定义为尿急，常合并尿频和夜尿，在没有泌尿系感染和其他病理情况下可以伴有或不伴有急迫性尿失禁。膀胱过渡活动这一名词包括先前定义的“逼尿肌过渡活动”。本次美国妇产科学院和美国妇科泌尿学会联合委员会意见将重点关注肉毒杆菌毒素治疗膀胱过渡活动症。

肉毒杆菌毒素，是从厌氧的梭状肉毒杆菌中获取的一种神经毒素，通过抑制神经肌肉接头处运动神经元突触前乙酰胆碱的释放而发挥肌肉麻痹的作用。肉毒杆菌毒素还可以通过降低 C 传入纤维的感知反应而影响神经系统传入反应。肉毒杆菌有几种亚型，最常用的为 A 亚型。肉毒杆菌毒素通过膀胱镜多等份的注射到膀胱逼尿肌上。FDA 通过的治疗神经源性膀胱的剂量为 200 单位；治疗膀胱过度活动症的剂量为 100 单位。

效果

一项 Cochrane 系统回顾总结了肉毒杆菌毒素治疗膀胱过度活动症的文献。与没有治疗、安慰剂组、药物治疗组和膀胱灌注组相比膀胱过度活动症的症状甚至在注射后 12 个月时仍有明显改善($P<.001$)。在该系统回顾中还总结了肉毒杆菌毒素不同类型、剂量和注射技术的疗效。

一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究对比应用 200 单位的肉毒杆菌毒素和安慰剂来治疗神经功能正常且对一线治疗药物失败的膀胱过度活动症妇女。该试验显示根据患者总体印象改善指数，接受肉毒杆菌毒素治疗的女性中 60%有临床反应。即使由于会增加残余尿量而被提前终止，肉毒杆菌毒素显著的改善了症状。

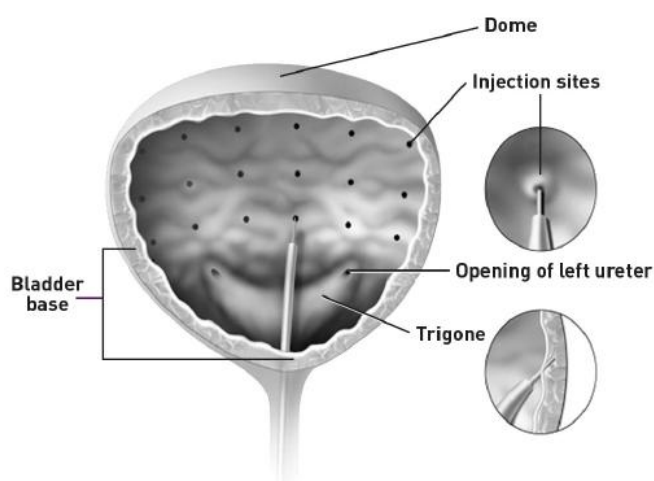
抗胆碱能药物与肉毒杆菌毒素比较研究是一个多中心随机试验，比较每日服用抗胆碱能药物 6 月和单次膀胱逼尿肌注射肉毒杆菌毒素 100 单位对治疗膀胱过度活动症的疗效。研究包括从未应用抗胆碱能药物的女性和曾用过 1-2 种抗胆碱能药物的患者。结果显示抗胆碱能药物组和肉毒杆菌注射组在症状改善率方面是相似的。然而，进行肉毒杆菌毒素注射的患者治愈率明显高于服用抗胆碱能药物患者。在注射肉毒杆菌毒素的妇女中，因排尿障碍而需要导尿和泌尿系感染的风险分别为 5%和 33%。

评估

膀胱过度活动症需要经过适当的评估进行确诊。鉴别诊断包括反复的泌尿系感染、间质性膀胱炎或膀胱疼痛综合征、血尿、盆腔脏器脱垂。

注射技术

肉毒杆菌毒素的混合技巧和如何注射都写在包装说明书上。肉毒杆菌毒素注射最常在门诊局麻下经膀胱镜进行；然而，在某些情况下比如患者感到不适或门诊缺少必要的设备，药物注射可以在手术室进行。膀胱镜检查可以使用 30°的镜头或注射用膀胱镜或带注射针的可弯曲的膀胱镜进行。注射部位成行列分布，均匀覆盖膀胱顶及膀胱低，避开三角区和输尿管开口。（如图 1）患者应该观察到可自主排尿为止。如果患者不能自主排尿或排尿不完全，应该教患者自我导尿。



肉毒杆菌毒素注射的适应人群

在考虑进行药物和手术治疗之前，所有诊断膀胱过渡活动症的患者都应接受行为矫正（如膀胱训练、定时排尿）、液体管理或盆底肌肉锻炼的指导。一项随机对照研究结果显示肉毒杆菌毒素注射可能是膀胱过渡活动症的二线治疗方案。医生和患者应该共同讨论做出决策。何时选择将肉毒杆菌毒素做为最终的治疗方法需要根据症状的严重程度，对生活的影响，其他合并症以及患者的风险获益比。

肉毒杆菌毒素的禁忌症包括对肉毒杆菌毒素过敏、吞咽困难、既往存在的神经肌肉疾病（重症肌无力）和呼吸功能受损。肉毒杆菌毒素的妊娠毒性分级为 C 类药物。

患者的咨询

对于适合做肉毒杆菌毒素膀胱注射的患者应告知其风险和术后的副反应，包括术后尿潴留、尿路感染、血尿、疼痛和暂时的身体乏力。决定进行肉毒杆菌毒素注射的患者应该被告知术后有尿潴留或膀胱不能完全排空而需要自己清洁导尿或留置尿管的风险。还应告知患者肉毒杆菌毒素的效果是短期的，在 6-15 个月后会消退；需要重新注射才能继续起效。说明书标明当前次注射的临床效果消失后患者可以考虑再次注射，但距前次膀胱注射的时间不能短于 12 周。

术后建议

根据专家的建议，术后 3-7 天应该联系患者评估注射的效果，并且评估膀胱排空情况。如果患者的症状不能通过电话进行评估，那么患者应该到门诊接受评估。因为膀胱注射后可能发生膀胱不能完全排空并且一些患者可能报告排尿极少，所以许多专家建议可以在门诊通过导尿或膀胱超声或膀胱排检查来评估残余尿量。对残余尿量大于 300ml 或残余尿量大于 150ml 但有尿潴留症状的患者推荐进行清洁间歇自我导尿。对于需要清洁间歇自我导尿的患者应该制定一个清楚的随访计划包括使用尿管的频率、多少尿量应该继续或停止导尿。也应该检查尿常规和尿培养。

临床培训和经验

进行肉毒杆菌毒素膀胱注射的医生在治疗盆底疾病和操作膀胱镜方面需要有一定的经验和培训，能够有能力诊断和处理注射肉毒杆菌毒素后的副反应。例如，女性盆底医学和重建手术的专科医师和泌尿科医师有资格进行肉毒杆菌毒素的膀胱注射。

总结和推荐

基于可靠的数据和专家意见，美国妇产科学院和美国妇科泌尿学会制定了如下的推荐：

- 膀胱过渡活动症需要经过适当的评估进行确诊。
- 对于一些膀胱过渡活动症的患者来说膀胱逼尿肌肉毒杆菌毒素注射可能是二线的治疗选择。肉毒杆菌毒素的使用是患者和医生共同做出的决定。应告知患者注射肉毒杆菌毒素的相关风险和可能的术后副反应，包括尿潴留、膀胱排空不完全和尿路感染。
- 进行肉毒杆菌毒素膀胱注射的医生必须在治疗盆底疾病和操作膀胱镜方面有适当的培训和经验，并且有能力诊断和处理注射肉毒杆菌毒素后的副反应。

（王永学）

简单压力性尿失禁患者的术前评估

这是 ACOG 第 603 号委员会意见^[6]。

压力性尿失禁是指在用力、重体力活动、打喷嚏或咳嗽时发生的无意识的漏尿，这种情况使患者感到厌烦，经常影响患者的生活质量。估计成年妇女发生的概率为 15.7%。在美国患 SUI 的妇女中有 77.5% 人报道因为症状而感到厌烦，这些人中 28.8% 的患者厌烦程度为中到重度，厌烦的程度和 SUI 的严重程度相关。

压力性尿失禁的治疗选择范围为从保守治疗到手术治疗。保守治疗包括盆底肌肉锻炼（辅助或不辅助物理疗法），行为矫正，子宫托和尿道插入装置。在 2010 年，全美国约有 260,000 名妇女接受 SUI 的手术治疗。手术治疗的选择包括抗失禁的一些操作，如耻骨后尿道固定术、自体筋膜悬吊术、尿道周围填充、合成材料的尿道中段悬吊术。在进行手术之前应该完成 SUI 症状的评估。在该文件中，美国妇产科学院和妇科泌尿学会对具有简单尿失禁症状的患者在进行尿道中段悬吊手术修复前需要进行的基本评估进行了推荐。

压力性尿失禁的基本评估

当妇女进行 SUI 评估的时候，关于治疗的咨询应该从保守治疗选择开始。患 SUI 的妇女在进行尿道中段悬吊术之前需进行的最低评估内容包括以下六步：1) 病史，2) 尿常规检查，3) 体格检查，4) 压力性失禁的证据，5) 评估尿道活动度，6) 测量排尿后的残余尿量。

病史

采集病史的目的是区分尿失禁 (UI) 的类型。尿失禁通常分为压力性、急迫性、姿势性、连续性、昏迷 (自发性)、性交、慢性尿潴留相关的失禁 (以前被称为充盈性尿失禁)；夜尿

多；或者它们的组合。病史应道包括失禁的类型（如压力性、急迫性、混合性）、促发事件、发生频率、严重程度、尿垫的使用、症状对日常生活的影响。病史中还应该包括用来评估与膀胱存储和排空功能有关的症状。膀胱存储功能的症状包括频率、夜尿、急迫性和失禁。排空或排尿症状包括排尿踌躇、尿流慢、排尿中断、腹压排尿、尿流散、尿不净感、需要立即再次排尿、排尿后漏尿、位置依赖性的排尿、排尿困难。医生应该用有效的问卷来评估症状的厌烦程度、疾病严重性、急迫性及压力性尿失禁的症状。简单性尿失禁的患者有典型的有力或重体力活动时漏尿症状。相反的，与急迫相关还未到达厕所即发生漏尿提示为急迫性尿失禁。

如果不存在尿急、尿不净、慢性尿潴留相关尿失禁、功能障碍、连续的漏尿则属于简单压力性尿失禁。如果不存在认知功能的障碍则可排除功能性尿失禁；近期接受盆腔手术或放射治疗的妇女如果没有连续性的漏尿则可排除瘘的可能性。

在了解泌尿系统的病史后，还需要彻底的了解全身疾病和神经系统的病史。在某些情况下，如糖尿病和神经系统疾病可导致 UI。另外，还需要获得患者应用的所有药物（包括非处方药）情况，以决定是否有可能影响膀胱和尿道的功能从而导致 UI 或排尿困难。可以影响下尿路功能的药物包括利尿剂，咖啡因，酒精，麻醉性镇痛药，抗胆碱能药物，抗组胺剂，精神类药物， α -肾上腺素能阻断剂， α -肾上腺素能受体激动剂和钙通道阻滞剂。还应该获得患者的外科手术史、妇科手术史和产科病史。与简单 SUI 诊断相一致的病史发现列于表 1 中。还需要体格检查和实验室检查来确认简单 SUI 的诊断（见后续部分）。

尿液分析

泌尿系的感染可以通过尿液分析诊断，并且需要在开始进一步评估或治疗 UI 之前进行治疗。如果尿液分析结果是阴性的，那么患者的病情仍与简单的 SUI 相一致。

体格检查

体格检查的主要目的是排除尿失禁的混杂因素。尿道憩室可表现出尿失禁或排尿后滴沥。偶尔阴道分泌物也会与尿失禁混淆。由瘘或异位的尿道所导致的尿道外尿失禁少见，但检查的时候也会碰到。如果不存在上述体格检查的发现提示患者可能为简单型 SUI。

有证据证实合并盆腔脏器脱垂(POP)超过处女膜缘的 SUI 与复杂性 SUI 相一致，因为脏器脱垂会产生尿道的相对梗阻从而损害膀胱的排空功能。因此，推荐对所有盆腔支持成分进行评估（前盆腔、后盆腔、盆腔顶部）。盆腔脏器脱垂会掩盖或减轻 SUI 症状的严重程度；这是指隐匿性的、潜在的、掩盖或隐藏的 SUI 症状。当应用子宫托或大棉签减轻 POP 程度时，SUI 可能变的明显或加重。如果没有发现超过处女膜缘的 POP，那么患者的 SUI 仍为简单的 SUI。

压力性尿失禁的证实：咳嗽压力试验

在任何抗失禁手术进行之前，SUI 应当经过客观的证实。咳嗽的同时看到尿液从尿道口漏出即可诊断 SUI。延迟性尿液漏出被认为是咳嗽压力试验结果阴性，提示为咳嗽诱导的逼尿肌过渡活动。咳嗽压力试验可以在仰卧位体格检查时进行。然而，如果没有观察到漏尿，

需要患者站立和膀胱充盈（至少为 300ml）的情况下重复咳嗽压力试验以最大化的提高检查的敏感性。医生在初次检查的时候常要求患者保持膀胱充盈来就诊，因此可以在排空膀胱前进行咳嗽压力试验。当以站立位进行咳嗽压力试验时，患者靠近检查桌站立一只脚放置到脚凳上。医生弯腰并分开患者阴唇来观察尿道。这时患者被要求做咳嗽动作，检查者观察尿道口是否有漏尿情况。如果有 SUI 症状但没有观察到漏尿，那么医师应该确保患者的膀胱为充盈状态，可以通过导尿或膀胱超声测量排尿量和残余尿量。医生可能需要对患者进行膀胱灌注直到患者感到膀胱充盈或至少灌注 300ml 液体，然后重复咳嗽压力试验。不管患者症状如何，如果咳嗽压力试验结果仍为阴性，那么推荐进行多波段尿动力学检查。

尿道活动度评估

尿道活动度的定义为当患者处于膀胱截石位时尿道在水平方向有超过 30 的位移。有尿道活动的患者抗失禁手术更容易成功。出现尿道活动提示为简单的 SUI。没有尿道活动的患者进行尿道中段悬吊术其失败风险增加了 1.9 倍。棉签试验是传统的评估尿道移动性的试验，其他的一些方法包括测量 POP-Q 评分系统中 Aa 点的值、视诊、触诊和超声检查。对于没有尿道活动的患者最适合进行尿道周围填充术而不是吊带或经耻骨后抗失禁方法。

残余尿

在尿动力学评估试验中，只有残余尿量小于 150ml 的妇女才符合简单 SUI 的诊断。残余尿量增多提示膀胱排空功能异常或与慢性尿潴留相关的失禁。如果没有 POP 而合并残余尿量增多是非常少见的，提示应该进行膀胱排空机制的评估，通常做压力流量尿动力学试验。

多通道尿动力学测试

患简单 SUI 妇女在计划进行抗失禁手术之前没有必要进行多通道尿动力学检查。随机对照试验的结果显示在患简单 SUI 妇女中，接受基本评估的患者与接受术前尿动力学检查评估的患者相比，在尿道中段悬吊手术一年后两组患者的结局是相同的。然而，对于患复杂 SUI 的妇女在进行初始治疗尤其是手术治疗之前接受多通道尿动力学检查或其他诊断检查可从中获益。在手术之前是否需要额外的诊断检查要根据基本的 UI 评估后的临床判断。临床判断应该指导医生决定是否进行术前的多通道尿动力学检查或者将患者转诊给经过训练和有经验的妇科盆底重建手术专家。

总结和推荐

压力性尿失禁在妇女中是常见的疾病，妇产科医生在 SUI 的诊断和治疗中发挥重要作用。美国妇产科学院和妇科泌尿学会推荐对于简单 SUI 的患者在进行尿道中段悬吊手术之前应进行以下基本的 6 步评估：

1. 病史
2. 尿液分析
3. 体格检查以评估 POP

4. 咳嗽压力试验
5. 评估尿道活动度
6. 测量残余尿量

对于保守治疗失败而要求行尿道中段悬吊手术的简单 SUI 患者，现有的证据表明术前多通道尿动力学检查和基本评估相比并没有影响患者治疗的结局。然而，对于复杂 SUI 妇女在进行初始治疗尤其是手术治疗之前接受多通道尿动力学检查可从中获益。在复杂 SUI 的妇女中，基本的 6 步评估结果和临床的判断应该指导是否进行术前多通道尿动力学检查。

表 1 简单和复杂压力性尿失禁的评估发现。

评估	评估发现	
	简单 SUI	复发 SUI
病史	用力、重体力活动、咳嗽或打喷嚏时不自主的漏尿	尿急、尿不净、慢性尿潴留相关的漏尿、功能损伤或持续性漏尿
	没有反复的尿路感染	有反复的尿路感染
	既往没有广发的盆腔手术史、没有压力性失禁手术史	既往有广泛或根治性盆腔手术（如根治性子官切除术）
		既往有接受抗失禁的手术或复杂的尿路手术（如尿道憩室切除术或尿道阴道瘘修补）
	没有排泄的症状	有排泄相关的症状：排尿踌躇、尿流慢、排尿中断、腹压排尿、尿流散、尿不净感、需要立即再次排尿、排尿后漏尿、位置依赖性的排尿、排尿困难
	没有影响下尿道功能的疾病	伴有神经系统的症状、没有控制的糖尿病或痴呆
体格检查	没有阴道壁超过处女膜缘的膨出 没有尿道的解剖异常	合并有阴道壁膨出或其它盆腔脏器膨出超过处女膜缘；有泌尿生殖道瘘或尿道憩室
尿道移动性	伴有尿道移动性	不伴有尿道的移动性
残余尿量	小于 150ml	大于等于 150ml
尿液分析	没有尿路感染和血尿	
尿培养		

（王永学）

妇科肿瘤

卵巢癌

Elmo1帮助Dock180调控卵巢癌细胞Rac1的活化和细胞迁移^[7]

本研究为基础研究，通过免疫组化、iRAN等试验结果作者得出结论：吞噬迁移蛋白1（Elmo1）可帮助Dock180蛋白调控Rac1的活性，并能促进卵巢癌细胞的迁徙从而导致转移的发生。

（王永学）

HNF-1A 转录因子抑制人卵巢透明细胞死亡并诱导其 G2 期停滞聚集：化疗敏感性是由细胞周期检查点激酶 CHK1 调控吗？^[8]

适合的细胞周期检查点对于维持正常和癌细胞的化疗敏感性非常重要。卵巢透明细胞癌高度耐药。已知肝细胞核因子-1A（HNF-1A）在卵巢透明细胞癌过度表达，但其作用和临床意义不甚清楚。未明确 HNF-1A 对细胞周期检查点的作用，我们对比参与 HNF-1A 被稳定下调的透明细胞癌和在博来霉素处理过的矢量控制细胞系的细胞周期干扰和关键蛋白的表达情况。HNF-1A(+)细胞系由于 DNA 损伤停滞在 G2 期。结果显示，HNF-1A (-) 因为检查点机制死亡；HNF-1A (+)细胞由于维持 CHK1 激活，故在 G2 期停滞。博来霉素治疗处理，给予 HNF-1A 细胞 CHK1 抑制剂 CHK1。细胞周期的流式细胞检测显示，DNA 损伤诱导的 G2 停滞细胞从检查点释放，而能被 CHK1 抑制剂杀死。因此，透明细胞癌化疗耐药可能由于 HNF-1A 过度表达导致 G2 检查点异常滞留。这是首个证明透明细胞癌使用 CHK1 抑制剂调控细胞周期和化疗耐药的研究。

（王姝）

化疗导致的中性粒细胞减少作为晚期卵巢癌患者生存情况的生物学指标：GOG 的探索性研究^[9]

GOG 为研究是否化疗导致的粒细胞减少与紫杉醇加卡铂治疗为主的晚期卵巢和腹膜癌患者生存情况。这是 GOG182 项研究的后续观察。观察指标为无进展生存>18 周所有入组患者；粒细胞减少定义为<103。就化疗引起的粒细胞减少进行人口学、临床病理、治疗倾向进行分析，包括年龄、体表面积、治疗方法。无瘤生存（PFS）和总生存情况（OS）也进行分析。结果显示，3447 例患者有粒缺的资料；其中 3196 例患者有粒缺，251 例患者没有，两组人口学和临床病理特点类似。粒缺患者的生存较无粒缺患者明显好，校正的死亡风险比值（HR）为 0.86（p=0.041）。对于有粒缺患者，治疗方案与生存情况无相关性。

点评：这是一项非常有趣的研究。时不常就有病人问，“我的白细胞都被打死了，肿瘤细胞也被打死吧，应该效果好吧”。我们总顾左右而言他，不敢正面回答，这下，有A级证据

了，可以告诉她们：是的~！

（王姝）

源自内异症的卵巢透明细胞癌的特点，两个中心的队列研究^[10]

卵巢内膜样癌和卵巢透明细胞癌被称作内异症相关性卵巢癌。该研究就源自内异症的卵巢透明细胞癌进行回顾性分析研究其临床和组织学特点。73例最初诊断单纯透明细胞或子宫内膜样-透明细胞混合癌的患者分为两组，癌直接生自内异症和(n=27)不生自内异症(n=46)。对比临床病理资料结果显示，癌直接生自内异症的患者明显更年轻(51.4 ± 10.0 and 58.4 ± 11.2 年, $p=0.02$)。而FIGO分期、左右侧、单纯或混合病理的发生率、以及同时合并内膜癌的发生率在两组间无显著差别。单侧卵巢累及在源自内异症的癌更多见(85% vs 63%, $p=0.04$)。在内异症相关性卵巢癌中无腹水发生；但另一组为19.5%。是否有内异症不影响5年生存率。该研究结果显示内异症是否存在，与透明细胞癌肿瘤期别较早及预后较好无相关性。累及单侧和无腹水可能与内异症的囊肿性质有关，较常位于一侧，局限在卵巢而未播散转移的时期较长。

（王姝）

卵巢癌患者甲状腺刺激素受体蛋白的转录和表达异常^[11]

甲状腺刺激素（TSH）通过与甲状腺细胞表面的甲状腺刺激素受体（TSHR）结合发挥调节甲状腺功能的作用。近来研究发现TSHR表达于甲状腺外的其他组织中，其中正常卵巢上皮组织也表达TSHR。但是甲状腺外组织的TSHR表达的意义尚未明确，卵巢癌上皮组织中TSHR的表达有无改变以及TSHR的异常表达与卵巢癌发生是否相关，有待于研究。应用实时定量PCR和免疫组化比较分析34例卵巢上皮癌患者和10例对照组卵巢上皮TSHR的表达初步证实：卵巢癌上皮组织中TSHR mRNA表达显著降低而蛋白表达显著升高，这点与TSHR mRNA和蛋白甲状腺癌组织中的表达趋势相同，所以仍需进一步的实验分析TSHR的表达在卵巢癌发生过程中的作用。

（全佳丽）

卵巢癌患者循环和弥散的肿瘤细胞：系统回顾分析^[12]

已经证实不同肿瘤患者中检测外周血循环的肿瘤细胞和骨髓中弥散的肿瘤细胞的可行性和预测价值。但是在卵巢癌患者中检测循环的肿瘤细胞和弥散的肿瘤细胞的临床意义及与结局的关系仍不清楚。本文系统回顾分析了有关文献14篇，样本量的中位数是84例（43-216例），中位随访时间是19月（5-52月）。大多数研究是小样本病例分析（70%的样本量小于100）。综合所有文献分析得出的结论是外周血循环的肿瘤细胞和骨髓中弥散的肿瘤细胞的存在与卵巢癌不良临床病理特征及不良临床结局相关。其作为有价值的预测工具应用于临床仍需要统一的形态学和前瞻性验证。

（全佳丽）

探索血管内皮生长因子受体在原发性卵巢癌中的表达及其临床意义^[13]

共有 73 例原发性卵巢癌患者被纳入本研究。采用免疫组化了解原发肿瘤组织中 VEGF-R1, VEGF-R2 和 VEGF-R3 的表达。应用细胞角蛋白抗体 A45B/B3 标记骨髓 (bone marrow, BM) 内播散的肿瘤细胞 (disseminated tumor cells, DTC)。结果显示: 在原发性卵巢癌组织中, VEGF-R 表达阳性率为 44%, 主要分布在血管壁和整个基质; VEGF-R1, VEGF-R2 和 VEGF-R3 阳性率分别为 34%, 18%和 26%。总 VEGF-R 的表达与初次肿瘤细胞减灭手术后肿瘤残留和 DTC 的初步诊断相关 ($P = 0.035$, $P=0.023$)。有趣的是, VEGF-R1 与减少无进展生存期正相关 ($p = 0.026$)。

该文首次报告总血管内皮生长因子受体状态可能作为监测肿瘤细胞扩散到骨髓的分子标志物, 特别是 VEGF-R1 对复发风险的预测, 提示其在肿瘤发生学的有重要作用, 其临床诊断和治疗意义深远!

(史精华)

是否有可能确定卵巢癌手术后最佳化疗时间? ^[14]

上皮性卵巢癌作为女性第五大肿瘤相关死因, 何时启动化疗以获得最大收益一直未有定论。选取所有自 2005 年 1 月 1 日至 2006 年 12 月 31 日行卵巢癌手术并收录于丹麦妇科癌症资料库 (Danish Gynaecological Cancer Database, DGCD) 的患者。中位化疗开始时间 (initiation of chemotherapy, TI) 为 32 天 (25-75%四分位数: 24 天; 41 天)。最主要的死亡预后因素是残余肿瘤大小和 FIGO 分期。TI>32 天患者相比于 TI≤32 天患者未校正死亡风险为 0.85 (95% CI: 0.70, 1.04), $P=0.12$ 。经残余肿瘤大小和 FIGO 分期校正后 HR 为 1.13 (95% CI: 0.92; 1.39), $p=0.26$ 。总的 5 年生存率为 42.8% (95% CI: 38.9%, 46.5%)。

评论: 化疗启动时间的影响主要基于动物研究的证据和手术后的免疫学状态两方面。该研究有 TI>32 天死亡风险增加的迹象, 但并未无统计学意义。残余肿瘤大小及 FIGO 分期仍然是主要因素。这与既往其他研究相一致。

(史精华)

高级别浆液性卵巢癌中雌激素受体表达与淋巴脉管间隙浸润风险增加^[15]

该研究选取 121 例 I-IV 期首次行细胞减灭术获得高级别浆液性卵巢癌标本, 检测其 ER, PR, p53, MDR1, EGFR, HER2 等表达以及 DNA 整倍体, S 期细胞比例。分析其与淋巴脉管间隙浸润 (lymphovascular space invasion, LVS.I) 和生存结局的相关性。其中 101 例 (83.5%) 观察到 LVS.I。免疫组化显示 ER 表达最常见 (86.7%), 其次是 P53 (71.4%), HER2 (68.3%), EGFR (52.1%), MDR-1 (14.3%) 和 PR (8.9%)。ER 表达与 PR 呈正相关 ($r=0.31$, $P=0.001$)。LVS.I 仅与 ER 表达相关 (比值比 6.27, 95% CI 1.93-20.4, $p= 0.002$) 而与其它标记物无关。多因素分析, ER 仍然与 LVS.I 显著相关 ($p= 0.039$)。LVS.I 是减少无进展生存期 (HR 3.01, 95% CI 为 1.54-5.88, $P = 0.001$) 和总生存期 (HR 2.69, 95% CI 为 1.18-6.23, $P = 0.021$) 显著的预后因素, 而在多因素分析中 ER 表达无显著意义。

综上，作为高级别浆液性卵巢癌不良预后的独立危险因素 LVS.I，ER 与其正相关。从而进一步提示了雌激素在淋巴脉管转移的重要意义。

(史精华)

小鼠模型中脂质体阿霉素的免疫调节作用在 BRCA1 基因缺陷的卵巢肿瘤被放大并可以被应用来改善治疗效果^[16]

BRCA 相关卵巢癌对聚乙二醇化脂质体阿霉素 (Pegylated Liposomal Doxorubicin, PLD) 化疗效果好。PLD 可以增强 T 细胞对肿瘤细胞的识别。体外培养 BRCA 缺陷型 (BRCA1-) 和野生型 (WT) 卵巢癌细胞对 PLD 的细胞毒反应都具有剂量依赖性。BRCA1-组基础表达和暴露于 PLD 后 Fas 和 MHC-I 表达均高于 WT 组。PLD 延长 BRCA1-荷瘤小鼠的存活时间和增加肿瘤内 T 细胞募集。CD4+T 细胞消耗协同 PLD 显著延长 BRCA1-荷瘤小鼠的总生存期 (P=0.0204)。

这篇文献发现 BRCA1 缺陷改变卵巢癌细胞的免疫表型，这可以使他们更容易受到 T 细胞识别并清除。提示 BRCA 基因突变可能作为免疫治疗的首要对象，PLD 联合免疫治疗可能为卵巢癌治疗带来新的希望！

(史精华)

交界性卵巢肿瘤手术中随机活检、大网膜切除和子宫切除的价值^[17]

这项丹麦的回顾性研究包括75名卵巢交界性肿瘤患者，59名FIGO I期、9名II期、7名III期。61.3%的患者接受了全面分期手术。手术医生肉眼发现肿瘤播散到对侧卵巢和腹膜的灵敏性分别为88%和69.2%，特异性分别是90.2%和92.5%。但是肉眼观肿瘤转移到子宫表面、大网膜、盆腔和腹主动脉旁淋巴结和镜下病理诊断符合得并不好。因此作者认为，肉眼观卵巢和腹膜表面阴性的患者很少存在病理学阳性。

(彭澎)

联合使用曲贝替定和伊立替康或拓扑替康对卵巢透明细胞癌细胞具有协同作用^[18]

曲贝替定是强生公司从海洋生物海鞘中提取的天然物质，当然现在已经能够人工合成，在欧洲已经批准治疗晚期复发性卵巢癌，但是美国还没有批准上市。该研究使用4株人卵巢透明细胞癌细胞系作为研究对象，使用曲贝替定分别联合伊立替康活性代谢物 (SN-38)、拓扑替康、多柔比星、顺铂或紫杉醇，用细胞毒试验检验这些组合对卵巢透明细胞癌细胞系的毒性。结果显示，曲贝替定+SN-38或拓扑替康具有最大的肿瘤杀伤效应。

(彭澎)

卵巢症状和治疗关切测量 (MOST) 的发展：旨在找到满意的评估症状性卵巢癌患者接受化疗后的患者自我症状日记测量方法^[19]

对于接受姑息性化疗的卵巢癌患者而言，化疗除了延长生命以外，还应该重视其对患者生活质量的影响。该研究选用了5种已经存在的生活质量测量量表，发现它们都不能很好的覆盖影响患者生活质量的因素。因此作者设计了一种患者自我症状报告日记，即MOST，其

能较好的用于评估姑息性化疗（特别是在临床试验中）对患者生活质量的影响大小。

（彭澎）

异羟肟酸（SAHA）通过作用于卵巢癌细胞DNA同源重组修复靶点增强奥拉帕尼的活性^[20]

50%的卵巢癌存在DNA同源重组修复的分子缺陷。奥拉帕尼对肿瘤细胞的DNA同源重组有影响。SAHA是一种组蛋白脱乙酰酶抑制剂。在8株卵巢癌细胞系的研究发现，SAHA降调卵巢癌细胞系的DNA同源重组通路基因表达，且在体外和体内均显示出增强奥拉帕尼的作用。

（彭澎）

铂类耐药的卵巢癌复发患者的症状负担及结局^[21]

研究目的：对铂类耐药的卵巢癌患者化疗主要是姑息化疗，但之前的文献对患者的症状以及化疗对症状的缓解程度报道不多。本研究报道了 126 例接受姑息化疗的患者，化疗前和每疗程化疗后对他们进行 5 份健康相关的生活质量问卷调查。同时也报道了患者对于治疗的预期和获益。专门的医生记录治疗的原因及副作用包括基础症状和每位患者最终完成的疗程数。研究结果：最主要的化疗原因为缓解症状。治疗前，所有的患者均有症状（70%有 Q9 症状）。所有患者对于治疗的期待值都较高。仅有 41%完成了预定的疗程数，大多数患者在前两次化疗时即停止了治疗，原因包括疾病进展，死亡或化疗副作用。治疗同样存在比较明显的副作用，患者与医生关于副作用的评价存在一定的差异。尽管 RECIST 反应率低（8.5%），但有 40%的患者临床获益，而 50%有症状的患者反应症状有所改善。

结论：耐药患者的症状较多而且程度较重，这是主要的共同的姑息化疗的原因，尽管姑息化疗使近一半的患者症状得到改善，但也有很多人并未获益而且疾病进展迅速。未来还需进行进一步研究建立预后模型，以选择更好的治疗方案。

（李晓燕）

对卵巢癌复发患者中发热性中性粒细胞减少者进行预防性治疗的成本效益分析^[22]

对复发性卵巢癌患者进行化疗（多西紫杉醇或和美新）可引起的发热性粒细胞减少（FN），而本文主要是评估使用聚乙二醇化非格司亭和非格司亭（6天和11天）进行初级预防（PP）和二级预防（SP）这种风险的成本效益。研究结果显示，使用非格司亭进行一级预防是最符合成本效益的一种预防方式。

（李晓燕）

评价 AEZS-108（Zoptarelin Doxorubicin Acetate）对于铂类耐药的卵巢癌患者的药物活性及其毒副作用的 II 期临床^[23]

AEZS-108 是一种 LHRH 激动剂，可与耐药型或表达 LHRH 受体的卵巢癌患者体内的 doxorubicin 结合。本研究对象包括卵巢上皮癌，输卵管癌，或原发腹膜癌，满足以下条件者可入组：表达 LHRH 受体者，在以铂类为基础的治疗中或者停药 6 个月以内出现疾病进展，

或者之前有过紫杉醇治疗史。至少有一个可测量病灶或 CA125 水平超过正常高值 2 倍以上。患者每三周接受一次 AEZS-108 治疗，每次输液时间 2 小时。

结果 59 例患者中 55 例（93%）样本表达 LHRH 受体。42 例患者入组，接受了至少一次 AEZS-108 治疗。其中 6 例患者部分缓解（14.3%）。16（38%）例病情稳定，16（38%）肿瘤进展。中位进展时间为 12 周（95% CI: 8-20 周），中位生存期为 53 周（95% CI: 39-73 周）。毒副作用都能耐受。

（李晓燕）

MicroRNA 在卵巢癌临床和诊断中的作用^[24]

MicroRNAs（miRNAs, miRs）是一组 20-22 个核苷酸的非编码小分子 RNA，负责 mRNA 合成的转录后调控。miRNA 与癌症之间的联系首先在慢性淋巴细胞白血病中被报道，其中某些 miRNA 缺失或下调，此后大量研究显示人类癌症中 miRNA 的表达异常。这篇综述总结了卵巢癌中 miRNA 的表达和临床作用以及 miRNA 调节机制的现有数据。以 PubMed 检索 ‘ovarian’ 和 ‘microRNA’。结果显示卵巢癌中，miRNA 广泛失调，支持了 miRNA 在卵巢癌中临床作用，miRNA 调节通路可能与新的治疗方法相关。新的技术有可能扩大我们对 microRNA 调控网络的知识。

（蒋芳）

在卵巢癌中，缺氧诱导上皮-间质转化而促进血管生成拟态（VM）的形成^[25]

肿瘤细胞的血管生成拟态描述了侵袭性肿瘤细胞在无内皮细胞或成纤维细胞的情况下，在体外形成新生血管网络。VM 已被证实各种侵袭性肿瘤中存在，包括乳腺癌、前列腺癌、黑色素瘤和卵巢癌。本研究旨在探讨卵巢癌中缺氧对 VM 形成的影响，并探讨其可能的机制。结果显示缺氧在细胞可塑性和血管生成拟态的形成中起重要作用。卵巢癌细胞的细胞可塑性主要表现在形态的变化及其多潜能分化能力。探索缺氧在血管生成拟态中的左右可以发现新的治疗方法。

（蒋芳）

铂类耐药的卵巢癌^[26]

这篇综述的目的是探讨铂类耐药的卵巢癌的复杂性和异质性。并简要回顾铂类耐药的机制、治疗选择和结局。

什么是铂类耐药：患者对以铂类为基础的化疗有效，并且复发发生在化疗后 6 个月以后，再次接受以铂类为基础的化疗时通常仍然有效，有效率 30-90%。中位生存期是 2 年。而复发发生在化疗结束 6 个月以内者称为铂类耐药，再次化疗的有效率低（< 15%），中位生存期 < 1 年（参见下表）。

Table 1
Definitions of platinum response.

	Definition	Comments
Platinum free interval	last platinum dose until progressive disease is documented	subject to the types and frequency of investigations during follow up median OS 3–5 months median PFI ~ 3 months median OS 9–12 months median PFI 9–12 months median OS 24–36 months
Platinum refractory	progression during or within 4 weeks of platinum-based first line chemotherapy	
Platinum resistant	relapse < 6 months after 1st line platinum-based chemotherapy.	
Platinum sensitive	relapse ≥ 6 months after 1st line platinum-based chemotherapy.	

PFS: progression free interval OS: overall survival.

组织学类型和化疗反应: 最常见的是高级别浆液性癌(70%), 其次是透明细胞癌(12%)、内膜样癌(11%)、粘液性癌(3%)和低级别浆液性癌(3%)。

Table 3
Clinical features of the different ovarian cancer histotypes.

	HGSC	CCC	EC	MC	LGSC
Portion of cases (%)	70	12	11	3	3
Genetic Risk Factors	BRCA1/2	HNPCC	HNPCC/BRCA	none known	none known
Precursor Lesions/Cell of Origin	STIC, p53 signatures	Endometriosis	Endometriosis	not known	SBT
Common stage at presentation	advanced	early	early	early	advanced.
Response to Platinum-based therapy	Chemo-sensitive	Chemo-resistant, radiosensitive	Chemo-sensitive	Chemo-resistant	Chemo-resistant
Molecular aberrations	p53, BRCA1, BRCA2, HR defects	PI3K, ARID1A, MSI	PTEN, bcatenin, ARID1A, MSI	KRAS, HER2	BRAF, KRAS, NRAS

HGSC: high grade serous carcinoma, CCC: clear cell carcinoma, EC: endometrioid carcinoma, MC: mucinous carcinoma, LGSC: low grade serous carcinoma, HNPCC: hereditary non-polyposis colorectal cancer, STIC: serous tubal intraepithelial carcinoma, HR: homologous recombination, SBT: serous borderline tumor, MSI: microsatellite instability.

哪些患者需要治疗、如何治疗和治疗时长: 复发患者的差别很大, 可以无症状、没有可探及的病灶而仅有CA125升高; 无症状、有小体积病灶; 或者进展迅速并有大的病灶。哪些患者会在治疗中受益并不确定。没有证据显示, 对于仅以CA125升高诊断的早期复发患者给予早期化疗干预有生存获益, 治疗常延迟到有临床症状或可探及明确病灶。确定哪些铂类耐药或铂难治性卵巢癌患者会从治疗中获益, 以及如何选择对患者的治疗是复杂的。临床医生通常依赖于患者因素做出决定, 包括体能状态、对额外治疗的渴望, 既往治疗的毒性, 症状缓解的需要。化疗常使用单药, 常用药物包括紫杉醇, 脂质体阿霉素, 拓扑替康, 吉西他滨和依托泊苷。CGIG提出, 对于复发性卵巢癌, 对于治疗的反应, 最重要的不在于定义铂类敏感或耐药, 更重要的是区分既往铂类药物治疗的情况并根据不同组织学类型进行区分。BRCA基因相关信息也应当尽量记录。

(蒋芳)

腹腔内使用 EGEN-001, 一种 IL-12 质粒来治疗持续性或者复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或者原发性腹膜癌的 II 期临床试验^[27]

这项 II 期临床试验的目的是评估 EGEN-001 在铂类耐药的卵巢癌患者治疗中的毒性和抗肿瘤活性。符合条件入组的患者每周接受一次腹腔灌注, 剂量为每平方米 24 mg。毒性和抗肿瘤活性使用 CTCAE 和 RESIST 标准评估。共同的试验终点为肿瘤反应和无瘤生存时间至少 6 个月。在进入下一个治疗之前存活无进展至少 6 个月也考虑在内。总共 58 个 EGEN-001 疗程用到了 20/22 例入组的患者(中位 2 个疗程, 1-9 个)。最主要的副反应为 1/2 级乏力、发热、寒战、腹痛、恶心、呕吐、贫血、血小板减少和白细胞低减。20 例患者中有 3 例由于 1 级与治疗相关的毒性反应选择退出试验。没有患者得到部分或者完全缓解(0%; 90%CI 0-10.9%)。16 例中有 7 例(35%)疾病稳定, 9 例(45%)疾病进展。6 例(30%)患者 PFS 大于 6 个月, 尽管有 3 例离开研究, 在 6 个月之前选择其他治疗。评价后 6 个月的 EFS 为

15%。中位 PFS 和 OS 分别为 2.89 和 9.17 个月。总的来说，EGEN-001 在剂量和疗程评估上有一些活性但作用有限，在铂类耐药复发的卵巢癌患者身上看上去耐受性较差。

(胡惠英)

细胞周期检测点激酶 2 (chk2) 支持卵巢高级别浆乳癌以铂类为基础的治疗的敏感性^[28]

铂类为基础的化疗是晚期卵巢高级别浆乳癌 (HGSOC) 的标准治疗，但大部分患者会发生药物耐药并复发。铂类诱导了双链 DNA 崩解，继而引起 DNA 损伤应答 (DDR) 激活。以 DDR 路径为靶向的药物联合化疗已经获得了很大的收益，可能增加了治疗窗。该研究探讨共济失调毛细血管扩张突变 (ATM) 信号传导轴在 DDR 中的活性状态，是一项晚期 HGSOC 患者的队列研究。入组 125 例晚期 HGSOC 未经过化疗的患者，其 DDR 的 ATM 信号轴在治疗前的活性状态通过免疫组化确定。稳定的细胞周期检测点激酶 2 敲除的卵巢癌细胞系用于研究长期克隆基因存活分析细胞周期的分布和存活情况。结果所有的 ATM 信号轴组分显示高表达。在治疗反应反差最大的两组，Chk2 的高表达与好的反应相关 (OR=0.132; p=0.014)。Chk2 缺失解除了铂类诱导的 S 期细胞周期停滞，引起长期克隆源性生存分析的铂类耐药增多。因此，Chk2 与晚期 HGSOC 患者铂类为基础的化疗的好的反应相关。Chk2 缺失的卵巢癌细胞系铂类敏感性降低，提示 HGSOC 患者 Chk2 可能不能作为药物作用靶点。

(胡惠英)

MiR-378, 卵巢癌抗血管新生治疗反应的生物标记^[29]

研究通过 qRT-PCR 来分析 miR-378 在卵巢癌细胞系和人肿瘤组织和正常卵巢上皮细胞中的表达。miR-378 转染到 SKOV3 细胞系，通过使用 microarray 分析异常表达的基因。肿瘤基因组图集 (TCGA) 通过用乘积极限法和 Cox 比例风险模型来用于校正那些抗肿瘤新生血管治疗后无进展存活患者的 miR-378 表达。结果 MiR-378 在卵巢癌细胞和肿瘤细胞中较正常卵巢上皮细胞过度表达。在卵巢癌细胞中过度表达的 miR-378 改变表达的基因相关的有血管新生 (ALCAM, EHD1, ELK3, TLN1), 凋亡 (RPN2, HIPK3), 和细胞周期调节 (SWAP-70, LSM14A, RDX)。在 TCGA 数据集中，低表达的 miR-378 在复发性卵巢癌用贝伐珠单抗治疗的亚组患者中与更长的无进展生存时间相关 (9.2vs4.2 月; p=0.02)。更进一步，两个 miR-378 目标 (ALCAM 和 EHD1) 的表达水平与接受抗血管新生治疗亚族的 PFS 相关 (9.4vs4.2 月, p=0.04ALCAM 高表达 vs 低表达; 7.9vs2.3 月, p<0.01EHD1 低表达 vs 高表达)。该研究数据提示 miR-378 在卵巢癌细胞系和肿瘤细胞中相对于正常卵巢上皮细胞为过度表达。MiR-378 和它的下调基因可能可以作为抗血管新生治疗反应性的标记物。

(胡惠英)

家族性卵巢癌和乳腺癌，电话提供咨询好还是当面咨询好？一项随机对照研究^[30]

针对如何在 BRCA1/BRCA2 遗传检测之前提供个体化的遗传咨询，作者设计了这项随机对照研究。以知晓、满意度、决策冲突 (decision conflict)、压力和生活质量作为主要研究终点，次级终点包括采取 BRCA1/2 检测的等效性 (equivalent) 以及咨询的费用。

结果发现，咨询后 2 周、3 个月的时间点上，电话咨询在所有主要研究终点上均优于常规处理。电话咨询后采取 *BRCA1/2* 检测的等效性和常规管理也并不相同 (90.1% vs. 84.2%)。电话咨询能够节省 114 美元/患者的费用。

(李雷)

不同组织学类型的 I 期交界性卵巢肿瘤复发以及浸润性复发的相关因素^[31]

这是一项回顾性研究。总计 254 例患者进入研究 (140 例粘液性, 114 例浆液性), 191 例进行了保守治疗。中位随访时间 45 个月, 43 例复发 (31 例交界性复发, 12 例浸润性癌)。总体上, 在保守治疗后复发风险显著增加, 尤其是囊肿剔除、IB 期以及没有进行完全分期的患者。在保守治疗的患者中, 下述情况中复发风险显著增加: 浆液性交界肿瘤, 接受囊肿剔除的患者, IB 期, 以及微小乳头类型 (MPP) 的患者。粘液性交界肿瘤以及 MPP 的出现是发生浸润性癌的预后因素。作者建议粘液性交界肿瘤应属于高危类型, 需要保留生育功能的 I 期患者应该给予充分知情。

(李雷)

交界性卵巢肿瘤的临床特点^[32]

这是一项德国的多中心回顾性研究。总计 950 例交界性卵巢肿瘤 (BOT) 患者进入研究, 中位年龄 49.1 岁 (14.1-91.5), 280 例小于 40 岁, 670 例 ≥ 40 岁。小于 40 岁的患者中, 53.2% (149 例) 接受了保留生育的保守手术。这 149 例患者中, 21.5% 受孕卵巢得到保留。 < 40 岁患者和 ≥ 40 岁患者相比, 复发率显著增加 (19.0% vs. 10.1%, $P < 0.001$), 复发多在卵巢组织, 但两组间疾病特异的总体生存率没有差别。在复发患者中, 年轻患者和较大年纪患者相比, 恶性变的频率较低 (12.0% vs. 66.7%, $P < 0.001$), 大部分表现为浸润性腹膜癌。多元因素分析显示, 对于小于 40 岁的患者, 更高的 FIGO 分期以及保留生育的方法是独立的影响无进展生存 (PFS) 的预后因素; 对于 ≥ 40 岁患者, 更高的 FIGO 分期以及分期不完全影响 PFS。

(李雷)

贝伐单抗用于卵巢癌一线化疗中胃肠道不良反应的三期研究^[33]

这是一项 GOG 的研究, 用于评估贝伐单抗的胃肠道反应 (肠穿孔, 肠痿, 肠坏死, 肠出血)。患者随机分为三组: R1, 6 个周期的铂类-紫杉烷类化疗, 从第 2-22 周期加用安慰剂; R2, 化疗, 从第 2-6 周期加用贝伐单抗, 从第 7-22 周期加用安慰剂; R3, 化疗, 第 2-22 周期加用贝伐单抗。结果 1,759 例患者进入研究, 2.8% 发生胃肠道不良反应: R1 组 1.7% (10/587), R2 组 3.4% (20/587), R3 组 3.4% (20/585)。多因素分析发现和胃肠道反应有关的因素包括: 既往炎性肠病治疗史 (OR 13.4, 95% CI 3.44 - 52.3, $P < 0.001$), 大肠切除术史 (OR 2.05, 95% CI 1.09 - 3.88, $P = 0.026$), 小肠切除术史 (OR 1.95, 95% CI 0.894 - 4.25, $P = 0.093$), 以及暴露于贝伐单抗 (OR 2.15, 95% CI 1.05 - 4.40, $P = 0.036$)。也就是说同时应用贝伐单抗增加胃肠道不良反应的风险, 但是化疗结束后继续应用并没有增加相关风险。

(李雷)

贝伐单抗用于铂类耐药卵巢癌的三期临床^[34]

Avastin Use in Platinum-Resistant Epithelial Ovarian Cancer (AURELIA) 研究是多中心随机对照的三期临床,用于评估贝伐单抗治疗铂类耐药卵巢癌的效果。患者随机接受单药化疗(脂质体阿霉素,紫杉醇周疗,或拓扑替康),或单药化疗+贝伐单抗(每两周 10 mg/Kg,或每三周 15 mg/Kg),直至病情进展、毒性不能接受或自愿退出。单药化疗的患者在进展后可以行贝伐单抗的单药治疗。主要终点是 RESIST 的 PFS,次级终点包括主观反应率(objective response rate, ORR), OS,安全性和患者自我报告的结局(参见下一论著介绍)。

结果 361 例患者中 301 例的数据得出 PFS 的 HR: 0.48 (98% CI 0.38 - 0.60, unstratified log-rank $P < 0.001$)。单药化疗和贝伐单抗组的中位 PFS 分别为 3.4 个月和 6.7 个月,RECIST ORR 为 11.8% vs. 27.3% ($P = 0.001$)。OS 的 HR 为 0.85 (95% CI 0.66 - 1.08, $P < 0.174$, 中位 OS 分别为 13.3 vs. 16.6 个月)。贝伐单抗组中 ≥ 2 度高血压和蛋白尿的情况更多,胃肠道穿孔率为 2.2%。

综上,贝伐单抗可显著改善 PFS 和 ORR,但 OS 倾向没有显著变化,也没有观察到更新的安全事件。

(李雷)

贝伐单抗用于铂类耐药卵巢癌患者自我报告结局的三期临床^[35]

这是 AURELIA 研究中评估贝伐单抗相关的患者自我报告结局的三期临床研究。患者自我报告的结局,即 patient-reported outcomes (PROs),是 AURELIA 研究的次级终点。铂类耐药的患者随机接受单纯化疗或化疗+贝伐单抗的治疗。PROs 以 European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Ovarian Cancer Module 28 (EORTC QLQ-OV28) 和 Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Cancer symptom index (FOSI)两种工具,在初始时和每 2-3 周期时(8/9 周)进行评估。初始的 PROs 猜想是,在 8/9 周时,贝伐单抗组更多的患者($\geq 15\%$)获得 QLQ-OV28 腹部/胃肠道症状亚类(31-36 条)的缓解。

结果 361 例患者随机接受了治疗,其中 89%递交了问卷。在 8/9 周时,贝伐单抗组更多的患者($\geq 15\%$)获得 QLQ-OV28 腹部/胃肠道症状亚类的缓解(主要 PRO 终点,21.9% vs. 9.3%, 差别 12.7%, 95% CI 4.4% - 20.9%, $P = 0.002$),所有时间点的 mixed-model repeated-measures 分析显示贝伐单抗组的结局也更好(差别 6.4%, 95% CI 2.9% - 15.2%, $P = 0.003$)。在 8/9 周时,贝伐单抗组更多的患者($\geq 15\%$)获得 FOSI 的进展(12.2% vs. 3.1%, 差别 9.0%, 95% CI 2.9% - 15.2%, $P = 0.003$)。敏感性分析的结果是类似的。

(李雷)

抗血管生成素 trebananib 用于治疗复发性卵巢癌的三期临床^[36]

这是 TRINOVA-1 研究,一项在 32 个国家中开展的随机对照双盲的多中心研究。Trebananib 抑制血管生成素 1 和 2,以及 Tie2 的受体,从而抑制血管生成。本研究对于复发性上皮性卵

巢癌患者，予紫杉醇单药周疗加用或不加用 trebananib 以评估 PFS。

入选患者既往应用过 3 种或更少种类的药物，其未应用铂类的间期小于 12 个月。紫杉醇周疗方案为 15 mg/Kg。患者根据未应用铂类间期(≥ 0 且 ≤ 6 个月 vs. > 6 个月且 ≤ 12 个月)，有无可测量的病灶以及地区（北美，西欧和澳大利亚，或其他国家）进行分层分析。

总计 919 例患者进入研究，trebananib 组和安慰剂组分别 461 例和 458 例，前者中位 PFS 显著大于后者（7.2 vs. 5.4 个月，HR 0.66, 95% CI 0.57 - 0.77, $P < 0.0001$ ）。两组之间 3 度或更严重不良事件的发生率类似（56% vs. 54%）。Trebananib 导致更多的不良反应相关的治疗终止（17% vs. 6%），更高比例的水肿（64% vs. 28%）。两组严重不良事件发生率分别为 34% 和 28%。两组在抗 VEGF 治疗祥光的种类特异的不良事件（高血压、蛋白尿，切口愈合合并症，血栓事件，胃肠道穿孔）中仅有 2% 的差别，而出血事件在安慰剂组中反而更加常见（17% vs. 10%）。

（李雷）

奥拉帕尼（olaparib）用于治疗铂类敏感的复发性浆液性卵巢癌的三期临床^[37]

这是一项随机二期临床中以 BRCA 变异情况进行的预先计划的回顾性分析（preplanned retrospective analysis）。Olaparib 是一种 PARP 抑制剂，本研究中应用方案为每天两次，一次 400 mg。患者既往接受过 2 种或更多种铂类为基础的化疗方案，对最近的治疗获得部分或完全缓解。

总计 136 例和 129 例患者接受了 olaparib 和安慰剂，两组中分别有 96% 和 95% 的患者已知 BRCA 状态，且分别有 56% 和 50% 具有恶性的或怀疑恶性的细胞系或肿瘤 BRCA 变异。具有 BRCA 变异的患者中，olaparib 组的中位 PFS 显著高于安慰剂组（11.2 vs. 4.3 个月，HR 0.18, 95% CI 0.10 - 0.31, $P < 0.0001$ ）；具有野生型 BRCA 的患者中也发现类似的结果，但其差异没有那么小（7.4 vs. 5.5 个月，HR 0.54, 95% CI 0.34 - 0.85, $P = 0.0075$ ）。两组间总体生存率没有显著差异（HR 0.88, 95% CI 0.64 - 1.21, $P = 0.44$ ），BRCA 变异（HR 0.73, 95% CI 0.45 - 1.17, $P = 0.19$ ）和野生型 BRCA（HR 0.99, 95% CI 0.63 - 1.55, $P = 0.96$ ）的情况是类似的。Olaparib 组中最常见的 3 度或更严重的不良反应时乏力（7% vs. 3%）和贫血（5% vs. $< 1\%$ ）。研究组和对照组中严重不良反应发生率分别为 18% 和 9%。BRCA 变异和总体人群中的耐受情况是类似的。

（李雷）

mTOR 抑制剂及其在宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌中的临床应用^[38]

目的：哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian targets of rapamycin, mTOR）抑制剂有生长抑制作用，已应用于人类肿瘤治疗的临床试验。本文评价这类制剂和这类制剂联合其他治疗方案在妇科肿瘤治疗中的价值。

方法：使用“mTOR inhibitor”和“human cancer”在 PubMed 搜索文献，筛选和总结分析妇科肿瘤（宫颈、内膜、卵巢）的文章

结果：mTOR 直接参与多个细胞信号通路，mTOR 抑制剂有广泛的抗肿瘤（包括妇科肿瘤）作用。mTOR 抑制剂联合其他药物，如细胞毒类化疗药、激素治疗及其他靶向治疗在子宫内膜癌和卵巢癌的治疗中有较好的结果。

结论：对于晚期或初始治疗失败的复发型妇科恶性肿瘤需要新的药物治疗。mTOR 抑制剂可抑制肿瘤的增殖和侵袭。PI3k/AKT/mTOR 抑制剂通路经常在妇科肿瘤中失调。PIK3CA 突变的患者对 PI3k/AKT/mTOR 抑制剂更敏感。常规筛查 PIK3CA 基因突变将保证 PI3k/AKT/mTOR 抑制剂治疗的有效性。

（李晓川）

BRCA 基因突变患者行预防性输卵管切除及延迟卵巢切除手术的可行性研究^[39]

已经有越来越多的证据表明：BRCA 突变患者输卵管伞端是多个浆液性肿瘤发病的起源，行预防性输卵管切除及延迟卵巢切除（PSDO）可作为降低肿瘤发生风险的治疗。本研究探讨 BRCA 突变患者人群对这一预防性手术的可行性。作者基于网络的在线调查无卵巢肿瘤病史或未行双附件切除的未绝经 BRCA 基因突变携带者对预防性手术的看法。

结果：204 名女性参与了调查，中位年龄 35 岁，其中 92.5%为白人，25.7%为犹太人，16.7%有乳腺癌病史。其中 34.3%的女性对预防性手术感兴趣，35.3%不确定，30.4%不感兴趣。83.8%的女性表示在保证不绝经且能降低卵巢癌发病风险的前提下愿意进行手术。不愿手术者的主要原因为：手术并发症（46.6%）、潜在的卵巢功能受损的风险（42.2%）、近期拟行双附件切除（32.4%）、经济原因（32.8%）。参与研究的主要风险为两次手术（77.2%）、不能降低卵巢癌的风险（68%）、卵巢血供的重新分布（66.5%）。

结论：1/3 的 BRCA 基因突变携带者愿意参加 PSDO 研究项目，绝大多数女性能接受研究相关主要风险。本研究表明参与者可以从 PSDO 项目中受益，该临床研究可行。

（李晓川）

卵巢和阑尾的黏液性交界性肿瘤：一项回顾性研究和文献复习^[40]

作者回顾性分析了 98 例卵巢黏液性交界性肿瘤的手术情况：13%术中切除阑尾（病理全部证实无异常）；4%阑尾切除史；83%未行阑尾切除（随访 2 年-23 年，平均随访时间 5 年，无阑尾受累的复发）。另一方面，29 例阑尾黏液性交界性肿瘤中：52%卵巢切除（其中 53%证实存在卵巢转移）；48%未行卵巢切除

作者复习了既往 510 例卵巢交界性黏液性肿瘤，其中 214 例（42%）行阑尾切除，仅 4 例合并阑尾恶性肿瘤。而阑尾恶性肿瘤虽然发病率极低，但 3/7 的研究推荐行卵巢切除。

因此，卵巢黏液性交界性肿瘤不见得都要切除阑尾，肉眼观阑尾异常者应切除。

点评：术中冰冻病理不一定能确定黏液性恶性肿瘤是卵巢来源还是阑尾来源的，使这篇文章的结论在目前的临床应用中有一定受限。

（李晓川）

宫颈癌

IB2-IIIB 期 PLN (+) PALN (-) 宫颈癌行低剂量, 预防性, 扩大野调强放疗同步顺铂周疗^[41]

该研究共纳入 32 例盆腔淋巴结 (pelvic lymph nodes, PLNs) 阳性、腹主动脉旁淋巴结 (para-aortic lymph nodes, PALNs) 阴性的 IB2-IIIB 期宫颈癌患者。所有淋巴结均由 PET 评估。PALN (包括从 L1 上缘至 L4-L5 间淋巴管) 与盆腔同时调强放疗 (IMRT), 总剂量为 40 Gy/25 次。同步化疗为顺铂剂量为 40 mg/m²/周。以传统的全盆腔放疗为对照。所有患者均完成了盆腔 IMRT 和近距离放疗, 31 例 (97%) 患者完成了扩大野调强放疗。急性≥3 级胃肠道, 泌尿生殖和血液学毒性分别为 2, 1 和 18 例患者。中位随访 33 个月, 5 例患者发生了照射场外远处复发, 1 例为迟发 3 级胃肠道并发症 (肠梗阻), 1 例表现为 3 级泌尿生殖毒性 (放射性膀胱炎)。这种治疗方案其 3 年总生存率、无病生存率和无远处转移生存率与传统方法相比, 分别为 87%和 62% (P=0.02), 82%和 54% (P=0.02), 79%和 57% (P = 0.01)。

结论: 涵盖 PLAN 区域剂量为 40 Gy 的扩大野调强放疗+顺铂周疗方案可以有效的消除位于腹主动脉旁淋巴结内亚临床疾病, 并改善 PLN (+) 的 IB2-IIIB 期宫颈癌预后。

(史精华)

宫颈癌术前近距离放疗后低 EIF4A1 表达预测较好的肿瘤特异性生存率^[42]

翻译起始复合物真核翻译起始因子 4F (EIF4F), 上调蛋白质的合成, 已被证明在肿瘤发生中发挥重要作用。由 EIF4A1, EIF4E 和 EIF4G1 组成。该研究收集 35 例正常宫颈标本, 术前未经治疗 87 例子宫颈癌, 以及 50 对术前近距离放射治疗前后的宫颈癌组织, 构建芯片并用免疫组织化学评估 EIF4A1, EIF4E 和 EIF4G 的表达。免疫组化染色依据染色强度和肿瘤细胞的百分比评分。

在 83.9%, 84.7%和 80.3%的子宫颈癌分别检测出 EIF4A1, EIF4E 和 EIF4G1 的过度表达, 并均与 FIGO 分期晚期, 鳞癌, 淋巴结转移以及深基质浸润相关 (P < 0.05)。EIF4A1 和 EIF4E 术前近距离放射治疗后改变的表达模式与子宫颈癌对近距离放射治疗的反应显著相关 (P = 0.029 和 0.012)。EIF4A1 表达的减少预测更好的肿瘤特异性存活率 (P = 0.02)。EIF4A1 是肿瘤特异性生存率一个独立的预测因素 (P=0.047; 危险比 0.272, 95%可信区间为 0.076-0.982)。

(史精华)

宫颈癌长链非编码 XLOC_010588 低表达提示预后不良并通过上调 c-Myc 促进癌细胞增殖^[43]

长链非编码 RNA (lncRNA) XLOC_010588 表达于胃癌, 结肠癌, 乳腺癌, 子宫颈癌和卵巢癌, 并在肝癌细胞中低表达。本研究旨在了解其在宫颈癌中的作用。选择中山大学癌症中心 (SYSUCC) 2005 年 1 月和 2009 年 10 月之间的 218 例宫颈癌组织和 218 例相应其旁正常组织。结果表明, 在宫颈癌 XLOC_010588 表达显著下调。XLOC_010588 低表达与 FIGO 分期, 肿瘤大小和 SCC-Ag 密切相关。此外, 宫颈癌患者 XLOC_010588 低表达表明预后较差。多因素 Cox 回归分析表明, XLOC_010588 的表达为总生存期的独立预测因素。XLOC_010588

的异位表达抑制宫颈癌 HeLa 和 SiHa 细胞的增殖。反之，敲除 XLOC_010588 促进 HCC94 细胞生长。Western blot 证实可以降低 c-Myc 表达。在宫颈癌组织中 XLOC_010588 和 c-Myc 的表达密切相关。

XLOC_010588 可能通过降低 c-Myc 表达而在宫颈癌的发病过程中起重要作用，并有可能在未来宫颈癌的治疗中发挥作用!

(史精华)

PAX1甲基化可作为宫颈癌筛查的一个潜在标记物^[44]

这项来自台湾的研究中，443名参加宫颈筛查的对象用TCT方法采集到宫颈脱落细胞，检测这些脱落细胞中PAX1、SOX1和NKX6-1的甲基化水平。结果显示，以阴道镜和病理活检作为对照标准，用于发现CIN3时PAX1和SOX1甲基化的灵敏性超过80%，PAX1和NKX6-1甲基化的特异性超过80%。其中，单独PAX1甲基化的灵敏性和特异性可达到85%和86%，和TCT联用时的灵敏性和特异性是89%和83%。

(彭澎)

在加州的拉美和亚裔人中，社会经济地位和民族地区对宫颈癌发病率的影响^[45]

本研究对比了生活在加州的美国人和非美国人在宫颈癌发病率的情况。从 1990 年至 2004 年共纳入 22189 例宫颈癌患者，50%为非拉美白色人种，39%为拉美人，11%为亚裔人，63%为美国出生。70%为鳞癌，19%为腺癌，11%为其他组织学类型。高飞地（76%）或社会经济地位较低者（70%）宫颈癌发病率较高。美国出生者发病率较低。社会经济地位较低的拉美人宫颈癌发病率较其他人高 12.7 倍。而社会经济地位低，位于高飞地的亚裔人宫颈癌发病率升高 6 倍。

结论：需对高危地区及高危环境人群加强宫颈涂片及宫颈HPV检测。

(李晓燕)

治疗性盆腔廓清术治疗原发或复发性宫颈癌的生存率^[46]

在德国和意大利四家中心进行的回顾性研究，纳入167例行盆腔廓清术的患者，中位年龄51岁，27例（16.2%）为晚期原发肿瘤，34例（20.4%）为放疗/放化疗后持续肿瘤，106例（63.4%）为复发肿瘤。病理均为鳞癌。121例患者（72.5%）达到切除干净（R0）。49例（29.3%）有盆腔淋巴结转移，44例（26.3%）盆壁受累。总体生存率为40.7%。5年生存期38%。预后因素包括：切缘、盆腔淋巴结情况、盆壁是否受累。提示盆腔廓清术对于局部晚期或复发患者是一种有效的治疗方式。

(蒋芳)

宫颈癌筛查的变迁^[47]

宫颈癌筛查最早为Pap smear筛查，没有年龄限制，每年一次，阳性者进行活检，阴性者继续每年一次的随访。分子筛查的里程碑是2014年3月12日，美国FDA批准以HPV作为宫颈癌的初筛而替代细胞学。在过渡完成前，可能出现复杂的、经常变化的建议，以及相互冲突的意见。

(蒋芳)

阿司咪唑对宫颈癌细胞的抗增殖和凋亡的影响^[48]

阿司咪唑是一种的新的和有趣的抗癌药，他作用于癌症中的几种蛋白质，包括Eag1钾通道。阿司咪唑在宫颈癌中的作用机制不详。本文的目的是探讨阿司咪唑在宫颈癌细胞增生和凋亡中的作用。在宫颈癌的5个细胞系（HeLa, SiHa, CaSki, INBL, and C-33A）进行研究。在不同的细胞系中均观察到Eag1表达，阿司咪唑减少40%的细胞增生并增加凋亡。阿司咪唑可能是宫颈癌治疗的新方法。

(蒋芳)

宫颈细胞学和多型 HPV 感染^[49]

本研究的目的是确定在美国31-65岁并已知宫颈细胞学检查结果的女性中，单个或多个亚型的人乳头瘤病毒（HPV）感染的发生率。研究包括8182例患者，大多数（67.7%）的细胞学结果为ASCUS，329例（4.0%）有大于等于2种亚型的HPV阳性。多个亚型HPV阳性者更容易存在细胞学异常，尤其是HSIL（OR 1.81，95% CI 1.26-2.60），如果多个亚型HPV感染并包含HPV16阳性，更容易存在细胞学异常，尤其是HSIL。

(蒋芳)

IA 期至 IIA 期宫颈癌髂外淋巴结以远旋髂淋巴结转移的分布类型^[50]

该研究的目的是探讨髂外淋巴结以远的旋髂淋巴结（CINDEIN）的转移率，及临床 IA 至 IIA 期患者临床病理因子与之的相关性，目的是确认在这些患者是否需要行 CINDEIN 淋巴结切除。633 例 FIGO 分期 IA 至 IIA 的患者接受根治性子宫切除和淋巴结清扫，进行回顾性分析。分析盆腔淋巴结（PLN）和 CINDEIN 淋巴结的转移情况。结果 PLN 淋巴结转移率为 25.6%（633 例中 162 例阳性）。162 例淋巴阳性患者中 16 例 CINDEIN 转移阳性。只有 1 例 PLN 无转移患者 CINDEIN 淋巴阳性。多因素分析显示 CINDEIN 外的盆腔淋巴结阳性（包括闭孔、髂外、髂内区域）和淋巴血管间隙受累是 CINDEIN 转移的危险因素（ $p < 0.05$ ）。二元逻辑回归分析显示其它部位的 PLN 转移是 CINDEIN 淋巴结转移的独立危险因素（比值比，50.6；95CI 6.6-386.7）。髂外淋巴结以远的旋髂淋巴结转移看上去是继发于广泛转移的 PLN。在早期宫颈癌，CINDEIN 切除作为常规手术步骤可以考虑取消，以减少手术时间，使手术病率最小。

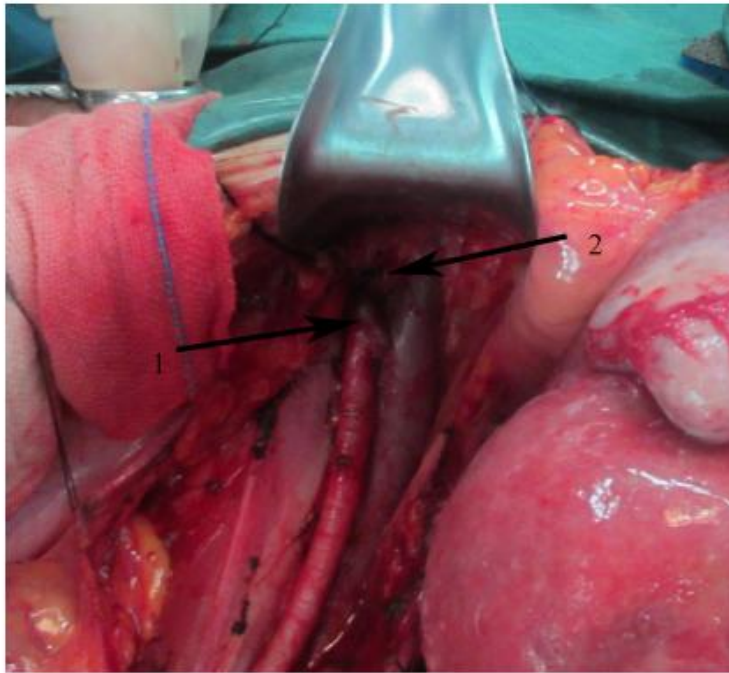


FIGURE 1. Removal of CINDEIN. 1,Deep circumflex iliac vein 2, Location of CINDEIN.

(胡惠英)

吲哚菁绿和近红外成像在子宫和宫颈恶性肿瘤微创手术中前哨淋巴结检测的价值^[51]

目的：在子宫和宫颈恶性肿瘤中应用吲哚菁绿（ICG）近红外成像技术（NIR）检测前哨淋巴结（SLNs）。

方法：收集了 2011.12-2013, 4 使用荧光 SLN 成像的所有病历。具体方法：宫颈 3°、9° 分别注射 1.25 mg/ml 的 ICG 4ml，腹腔镜手术前分别在间质和黏膜下层注射 1 ml ICG。在有些病例中也可同时使用蓝色染料。

结果：227 例病历入组，中位年龄 60 岁（28-90 岁），中位 BMI 30.3 kg/m²（18-60 Kg/m²）SLN9%淋巴结的中位数为 3（1-23）。216 例单侧 SLN 检出（95%），双侧检出率为 79%（179 例）。主动脉 SLN 检出率为 10%（21/216）。单独使用 ICG 和 ICG 联合蓝色染料双侧 SLN 的检出率分别为 79%（156/197）和 77%（23/30），两者无差异。

结论：与使用蓝色染料等相比，使用宫颈内 ICG 注射 NIR 成像可以提高双侧 SLN 的检出率。ICG 联合蓝色染料检测是不必要的。

(李晓川)

宫体恶性肿瘤

术中冰冻切片能够可靠预测子宫内膜癌最终病理结果^[52]

一般情况下，全面手术分期对于高危的子宫内膜癌患者是必要的。但低危患者则可能避免行淋巴结切除及其相关的并发症。该研究试图评价术中冰冻病理与最终石蜡病理的符合率，以估计这是否能术中可靠指导手术方式，决定是否切除淋巴结。116例患者术前诊断为子宫内膜样腺癌或复杂不典型增生。收集人口学特征和分期，以及冰冻和石蜡病理切片的病理分级和肌层浸润深度。结果提示，冰冻和石蜡切片之间组织学亚型、分级、和肌层浸润深度的符合率分别为 97.5%、88%和 98.2%。7例冰冻复杂不典型增生石蜡证实为癌，2例患者再次接受手术。总之，冰冻病理分析可以作为指导手术决策是否切除淋巴结的方法。组织学亚型、分级和浸润肌层的深度，冰冻切片和石蜡切片的符合率很高，可以被用于术中决定患者是否行淋巴结切除的指标。

（王姝）

早期子宫内膜癌前哨淋巴结活检对治疗策略的影响：多中心前瞻性研究^[53]

这是一项来自2000年1月到2012年12月的多中心的回顾性研究，研究对象为304名中低危子宫内膜癌患者。回顾性分析行前哨淋巴结活检术、超分期术和淋巴结分期术对术后治疗的影响。研究结果证实：前哨淋巴结活检术淋巴结转移的检出率是分期术中行淋巴结清扫术检出淋巴结阳性转移率的3倍多，且前哨淋巴结活检的假阳性率是0%。超分期手术使得一半以上的患者重新制定术后治疗方案。通过前哨淋巴结活检发现的淋巴结转移需接受外照射放疗，而前哨淋巴结活检阴性者接受阴道内照射放疗或仅临床随诊即可。前哨淋巴结活检对复发及生存期无影响。

（全佳丽）

个案报道：Rusch 球囊导管压迫治疗子宫内膜癌引起的严重出血^[54]

难治性阴道出血是宫颈癌和子宫内膜癌的并发症。汹涌出血通常需要开腹/腹腔镜手术，或者子宫动脉栓塞等更微创的方法。本文介绍了 RUSCH 公司生产的一种放置于宫腔内的球囊导管，既往主要用于产科。

患者女，59岁，由急诊收入妇科病房

主诉：绝经后大量阴道出血3天

既往：54岁绝经，阴道分娩一子；高血压，目前每天用药阿替洛尔 10 毫克，阿司匹林 75 毫克

入院查体：BP 140/90 mmHg，P 80 次/分，严重肥胖 BMI 46。不能耐受阴道窥具检查，Hb 11 g/dL。

治疗过程：予以炔诺酮 5mg，tid。3 小时后阴道猛烈出血，BP 105/65mmHg，P 100 次/

分。复查宫颈正常，子宫孕 10 周大小。配血。血压降至 81/37 mmHg，Hb 5 g/dL，转移到手术室并开始输血。宫腔镜检查：宫腔下 1/3 段严重增厚，取内膜活检送病理。宫腔持续喷涌出血，置 RUSCH 球囊导管于宫腔并充入 220ml 生理盐水，抗炎止血放置尿管备栓塞。球囊放置 12 小时后以 30ml/3h 递减，并于 36 小时后取出。术后第二天 9.5 g/dL。病理：为子宫内膜 1 级腺癌。MRI 因体型受限，但仍提示巨大子宫内膜肿瘤累及子宫肌层外 1/2，但未超出子宫（IB 期）。右髂内可疑淋巴结阳性。四周后行子宫双附件+大网膜切除术，术后病理证实病灶侵入子宫肌层>1/2，距浆膜层不到 1mm，病理分期为 IB 期。术后予以外照射 20 次，患者恢复良好。



FIGURE 1. Rusch balloon catheter and areas of intrauterine necrosis.

点评：球囊压迫止血在产后出血方面应用广泛，然而对于妇科肿瘤引起的汹涌出血在这篇文章报道也有明显的效果，虽然不能去除病因彻底治疗，但为进一步栓塞/手术切除病灶或结扎髂血管赢得了宝贵时间，且简单易行价格低且更加微创，容易被患者接受。个人认为在急诊和基层向上级医院转移过程中可能有应用价值！

（史精华）

机器人手术对高龄子宫内膜癌患者预后的影响^[55]

随着平均寿命的延长，高龄肿瘤患者增多。65 岁以上患者几乎占新发癌症病例的三分之二和癌症相关死亡的四分之三。对 163 个高龄（≥70 岁）子宫内膜癌患者进行传统开腹（50 例）或机器人（113 例）分期手术，评估和比较围手术期发病率和无瘤生存期。结果显示：机器人手术平均手术时间长（244min vs. 217 min, $p=0.009$ ），但轻微不良事件（Clavien-Dindo 分级 I 和 II 级）减少（17% vs. 60%, $p<0.001$ ）。而重的不良事件无差异。机器人组平均估计失血量明显减少（75 vs. 334mL, $P<0.0001$ ），平均住院天数缩短（3 vs. 6 天, $P<0.0001$ ）。

平均随访时间 2 年，无瘤生存期无差异 ($p=0.61$)。

机器人手术时间延长也可能与新手术方式引入时间尚短，操作娴熟程度有关。此外，该研究为回顾性非随机试验。但一定程度上肯定了机器人手术对老年恶性肿瘤患者的优势，支持新技术的引进和应用。

(史精华)

辅助化疗在 I - II 期子宫平滑肌肉瘤：140 例多中心回顾性研究^[56]

该研究涵盖了 1976-2011 年的 140 名子宫平滑肌肉瘤 I ~ II 期妇女。其中 62 例妇女子宫切除术后未接受任何进一步的治疗，14 例放疗 (RT)，52 例化疗和 12 例放化疗。54 例应用阿霉素+异环磷酰胺联合化疗。平均随访时间 63 个月，87 名妇女 (62%) 复发，62 名 (44%) 死亡。绝大多数复发患者为远处复发 (72%)。5 年中位无瘤生存期 (disease-free survival, DFS) 和总生存率 (overall survival, OS) 分别为 43% 和 64%。经过 5 年的随访，65.6% 的化疗 (\pm 放疗) 治疗患者与 68.7% 的观察随诊患者生存 ($P=0.521$)。单因素分析未发现任何因素对 DFS 有统计影响，而有丝分裂相计数 ($> 20 \times 10\text{HPF}$)，年龄 (> 60 岁) 和辅助放疗为 OS 不良预后因素。

综上，该文献未能发现辅助化疗对生存有显著改善，因而认为辅助化疗不应被常规列于 I - II 期 ULMS 患者的治疗内。具体还需要随机临床研究将提供更多信息。

(史精华)

西班牙裔妇女 II 型子宫内膜癌的肿瘤特征，治疗和生存^[57]

数据来自于监测，流行病学和预后 (Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) 计划，选取其中 1988-2009 年间诊断为浆液性，透明细胞或低分化子宫内膜样癌的 14,434 名妇女，将其分为西班牙裔白人 (Hispanic white, HW) 1422 名 (9.8%) 和非西班牙裔白人 (non-Hispanic white, NHW) 13,012 名 (90.2%)。HW 又进一步分为本地人和移民两亚组。结果显示：HW 组较 NHW 组明显年轻 (平均年龄 63 vs. 68 岁, $p<0.001$)。HW 组晚期患者比例高于 NHW 组 (43.8% vs. 36.6%, $p=0.04$)。淋巴结清扫术比例无差异，但 HW 组淋巴结阳性率更高 (27.6% vs. 23.1%, $p=0.02$)。此外，HW 组接受放疗比率低 (39.5% vs. 42.3%, $p=0.04$)。移民组和本地组在临床病理特征无明显差异。多变量模型经年龄，分期，组织学，外科治疗，淋巴结清扫的范围，以及放射治疗校正后，两组间总生存率 (overall survival, OS) 无明显差异 (HR 1.06, 95% CI 0.97–1.16, $p=0.19$)，癌症相关生存率 (cancer-specific survival, CSS) 亦无明显差异 (HR 1.02, 95% CI 0.91–1.14, $p=0.75$)。有趣的是，HW 移民亚组相比于本地组显示了较好的 OS (HR 0.74, 95% CI 0.62–0.89, $p=0.001$) 和 CSS (HR 0.72, 95% CI 0.58–0.90, $P=0.003$)。

综上，该文献认为，尽管存在分期和淋巴结不同，总体 HW 结局并不优于 NHW 组，但移民组预后好于本地组。

(史精华)

子宫内膜癌治疗失败分析^[58]

该研究定义的内膜癌治疗失败是指病灶被完全切除后发生肿瘤复发,或者无论治疗效果如何出现的肿瘤进展或持续。923名内膜癌患者中129名治疗失败,中位复发时间13.3个月,复发后中位生存时间20.3个月,复发后5年生存率(SAR)32.4%。多因素分析显示,FIGO II-IV期、II型内膜癌、腹腔细胞学阳性和多部位复发和不良的SAR相关。5年SAR在阴道复发、肝转移和肺/骨转移分别为83.3%,50.5%和24.2%。

(彭澎)

在人类异种移植模型中 γ 分泌酶活性的抑制破坏子宫浆液性癌的生长^[59]

研究目的:子宫内膜浆液性恶性肿瘤(Uterine serous carcinoma, USC)是一种恶性程度较高的内膜癌类型。本研究旨在分析USC中Notch旁路的表达,寻找是否旁路抑制剂能抑制肿瘤生长。体外培养三份USC细胞系,使用 γ 分泌酶抑制剂(γ -secretase inhibitor, GSI)作用于细胞,使用GSI,紫杉醇/卡铂或二者结合作用于小鼠来源细胞株或USC患者来源的细胞系。测定GSI处理过的细胞Notch1和Hes1 mRNA水平的表达情况。58%USC细胞表达高水平Notch1蛋白,但与总的生存率无关。经GSI处理后,细胞数量减少,表达Notch1和Hes1 mRNA水平也呈剂量依赖性下降。GSI作用于大鼠后,USC肿瘤表达Notch1和Hes1 mRNA表达量也同样减少。GSI还能抑制UT1 USC PDXs及大鼠肿瘤的生长。联合使用GSI和P/C能增强抗肿瘤活性。

结论:USC表达Notch1, GSI介导的Notch旁路抑制作用能减少体外培养肿瘤细胞数量,并能抑制动物模型中肿瘤的生长。联合用药时, GSI表现出更强的抗肿瘤活性,这提示Notch信号通路可以作为潜在的抗肿瘤药物的研究方向。

(李晓燕)

前瞻性纵向评估子宫内膜癌患者生活质量(Quality of Life, QoL)和精神压力^[60]

本研究对所有患者在初次诊断和手术后3, 6, 12, 及24个月进行问卷调查,问卷包括Global Health Status of the EORTC QLQ-C30(GHS), EORTC QLQ-CX24(CX24),和Hospital Anxiety and Depression Scale(HADS)。研究结果:GHS在随诊过程中有所改善,但未达到统计学差异。而淋巴水肿的情况则逐渐恶化,在随诊到12和24个月时,有好转趋势($p=0.028$)。而绝经后症状的评分出乎意料地低,与基线比较,达到了38.5的标准差($p=0.011$)。术后前12个月随诊时,性生活评分有所改善($p=0.048$),之后最后一次随诊回归至基线水平($p=0.025$)。3个月随诊时,焦虑评分显著升高,之后一直持续,在多因素分析中,未婚状态与性生活评分较低相关,有生活伙伴时,绝经后症状比较明显。

结论:绝经后症状与淋巴水肿症状严重影响了子宫内膜癌患者的生活质量。由于社会关系与性生活质量和绝经后症状密切相关,可对内膜癌患者加强社会心理干预及患者教育。

(李晓燕)

盆腔廓清术治疗复发性子宫内膜癌^[61]

来自德国和意大利的回顾性研究，纳入2000-2011年的21例患者，中位年龄66岁。结果显示42.9%的患者出现大的并发症，85.7%的患者达到切除干净，71.4%的患者淋巴结阴性。无术中死亡。围手术期死亡率（到术后30天）是4.8%，5年生存率是40%，在切除干净和淋巴结阴性组中，5年生存率60%。虽然并发症发生率高，以盆腔廓清术治疗有盆腔孤立结节的子宫内膜癌复发患者，可以有较高的长期生存率。

（蒋芳）

对于仅在术后辅助阴道残端近距离放疗的 I 期子宫内膜癌的复发的预测因素^[62]

该研究的目的是确定在一组I期子宫内膜癌患者中使用阴道残端近距离放射治疗后疾病复发的危险因素。回顾性分析1989-2011年间的424例I期（以2009年分期从新分期）子宫内膜癌患者，均进行了全子宫双附件切除，部分进行了淋巴结清扫。对于Ia或Ib期中高危的患者（深肌层浸润、高级别、非子宫内膜样癌和LVSI）随后进行大剂量阴道残端近距离放射治疗（VCB）。平均随访3.7年，5年和10年无疾病生存率为98.4%和95.9%。共30例患者出现复发，主要是远处孤立病灶复发（57%）。单因素分析显示，深肌层浸润、年龄大于60岁，高级别是复发的危险因素。多因素分析显示，3级和淋巴结清扫是复发的独立预后因素，而行淋巴结清扫者多为高危型患者。这一研究显示在早期子宫内膜癌患者中，VCB治疗失败的主要表现为远处转移，提示化疗可能存在潜在的作用。

（蒋芳）

80 岁或更高年龄患者子宫内膜癌腹腔镜、开腹和经阴道手术围手术期及远期预后^[63]

本研究的目的是探讨 80 岁或更高年龄子宫内膜癌患者进行腹腔镜手术的安全性、合理性和远期疗效。术后并发症的评估遵照 Accordion 严重性分级进行。第一个 5 年存活率应用 Kaplan-Meier 法分析。726 例患者纳入研究，63 例（9%）年龄 80 岁或者更高。腹腔镜，开腹，和阴式手术分别为 22 例（35%），25 例（40%），16 例（25%）。所有的腹腔镜手术过程都顺利完成，而有一例阴式转开腹（0vs6%， $p=0.42$ ）。较开腹和阴式手术，腹腔镜手术有接近的手术时间（ $p>0.05$ ），出血相对少（ $p<0.05$ ），住院时间缩短（ $p<0.05$ ）。无术中并发症。腹腔镜相关的术后并发症（ $p=0.09$ ）和 Accordion 分级方面大于或等于 2 的并发症（ $p=0.05$ ）也相对开腹和阴式低。常规的手术过程不影响 5 年无瘤生存（ $p=0.97$, log-rank test）和总生存（ $p=0.94$, log-rank test）。因此，腹腔镜看来是 80 岁或更高年龄子宫内膜癌患者安全有效的治疗方法。研究数据显示在高龄患者，与开腹和阴式手术相比，腹腔镜可以改善围手术期的预后，而远期的预后没有明显差异。

（胡惠英）

针对个体预测低级别和高级别子宫内膜癌的总生存的风险评分模型^[64]

内膜癌具有两组有分度的患者群。风险评分模型可能用于预测子宫内膜癌的总生存情

况。加强风险评分模型的地区分度可能使得个体化的咨询和治疗成为可能。

子宫内膜癌的总生存（OS）基于患者、疾病和治疗特异性的危险因素。建立综合的风险评分模型可用于评估低级别和高级别的子宫内膜癌。1999年至2008年期间初次手术的患者，根据组织病理学分层，根据FIGO分期。低级别：G1和G2；高级别：G3，包括非子宫内膜样子宫内膜癌。患者、病理、治疗特异性危险因素和OS在术后30天进行评估，使用多因素Cox回归模型。与OS相关的独立因子用于列线图和风险评分模型。纳入符合条件的患者（N=1281）包括925例低级别和356例高级别；确定5年生存率分别为87%和51.5%。对仍然存活患者进行随访的，中位随访时间分别为5年（低级别）和4.6年（高级别）。在低级别患者中，影响OS的独立预测因子包括年龄、心血管疾病状态、肺功能、分期、肿瘤直径、盆腔淋巴结状态、G2或更高级别、30天的术后并发症。在高级别患者中，年龄、美国麻醉协会评分、分期、淋巴血管间隙浸润、辅助治疗、主动脉旁淋巴结情况、宫颈间质受累情况是OS的独立预测因子。这两个风险评分模型/列线图有很出色的参数和区分度（无偏一致性指标0.803和0.759）。综上所述，高级别和低级别子宫内膜癌患者可以考虑使用前面提到的风险评分模型来预测OS，有助于个体化治疗，制定随访监测策略，确立治疗方案和生活方式的干预。

（胡惠英）

子宫内膜癌：绝不止两种

这是 *Lancet Oncol* 的综述^[65]。表格和图表没有翻译，因为会看本文的同事一定看得懂这些图表；如果连本文都懒得一翻，翻译不翻译也就没有什么差别。

在全世界，内膜癌是最常见的妇科恶性肿瘤。传统上把内膜癌分为I型和II型两种（内膜样的，非内膜样的）不同分类系统中的肿瘤分类存在生物学、病理学和分子特点的极大的异质性。在这篇综述中作者提供了内膜癌传统的和更新的遗传学分类，并讨论分类系统如何整合遗传和组织病理学特点以明确生物学和临床相关的亚型，从而推动特异疾病亚型的治疗，并尽可能提供精准的药物疗法。

介绍

欧美女性中内膜癌是最常见的妇科恶性肿瘤，是第四常见的癌症，占据6%的新发癌症和3%的内膜癌。美国2006-2010年年年龄调整的年发生率为24.3/100,000女性，英国2008年为19.4/100,000女性。75%内膜癌确诊时为早期病变（FIGO I-II期）。对于III-IV期患者，5年生存率分别为57-66%和20-26%。传统上，按照Bokhman的分类，内膜癌分为：I型，雌激素依赖型，与内膜增生有关；II型，非雌激素依赖型，与内膜萎缩有关。内膜癌根据组织病理分为内膜样癌、浆液性癌、癌肉瘤和透明细胞癌等。I型多为子宫内膜样癌，II型绝大部分为浆液性癌。但是这些关联并不完美。

过去十年中，越来越清楚，内膜癌包括一大组在生物学、临床上、形态学和遗传学上存在异质性的肿瘤。传统分类不能完全将这种异质性和预后特点考虑在内，对治疗反应的预测也比较有限。有作者提出内膜癌的遗传分类以识别不同亚型的、可用于治疗的潜在靶目标。

传统分类

二元的和组织学的分类

Bokhman 根据临床、代谢和内分泌特点将内膜癌分为两种病理遗传类型（参见表 1）。I 型内膜癌与雌激素过多、肥胖、激素受体阳性状态和内膜增生有关，中度或高度分化，预后较好；II 型内膜癌在非肥胖女性中更为常见，发生时没有内分泌和代谢紊乱，和内膜萎缩有关，分化和预后均较差。后续的研究希望能够阐述 I 型和 II 型癌症在临床病理、组织学和分子学上的相关性。尽管这些研究推进了对内膜癌的理解，但是也产生了一些误解。

按照 WHO 的分类，宫体肿瘤包括数种组织学截然不同的类型，如上皮性癌（内摸样，浆液性，透明细胞，以及未分化的），混合性上皮和间质肿瘤（如腺肉瘤），或间叶性肿瘤（如内膜间质和平滑肌性肿瘤），生殖滋养细胞疾病，以及其他恶性肿瘤。本文集中于上皮性肿瘤，其中内摸样、浆液性和透明细胞癌分别占 75%、5-10%和 1-5%。内摸样癌存在从分化良好到分化较差（即低级别到高级别）的一系列类型，而浆液性和透明细胞癌均是高级别的。低级别内摸样癌常见于绝经前女性，与内膜增生有关，临床通常表现为惰性行为。与之相反的是，浆液性癌通常见于绝经后女性，与内膜萎缩有关，临床行为具有侵袭性（表 1）。

Bokhman 的模型形成了这样的信条基础：I 型肿瘤包括低级别内摸样癌，与未拮抗的雌激素保护有关，预后良好；II 型肿瘤绝大部分为非内摸样癌（即浆液性和透明细胞癌），预后较差（表 1 和表 2）。分子学数据支持这种二元分类。举例而言，内摸样癌（I 型）更可能和 *PTEN*、*KRAS*、*CTNBN1* 和 *PIK3CA* 的变异有关，以及和微卫星（简单重复序列）不稳定性有关。而浆液性癌（非内摸样癌，II 型）存在 *HER2* 扩增和 *TP53* 的反复变异（表 1）。内摸样癌和浆液性癌在转录水平和基因拷贝数量上通常也存在明显差别。这些发现据信与内膜癌 I 型和 II 型的区分相一致，因此组织学类型和分子学特点成为 Bokhman 二元分类的重要成分。

传统分类设计的缺点

Bokhman 和组织学分类系统无疑有助于定义。它们的应用推动了对内膜癌的理解，提供了研究的框架。但是传统分类学对亚型的定义的并不完美（表 2）。而且，有很多广泛存在的误解，即认为 Bokhman 分类定义的疾病具有生物学、遗传学和病理特点的均质性。大量证据表明，不仅 I 型和 II 型之间存在交叉，每一类型肿瘤内部也存在异质性。随着激素补充治疗和超重、肥胖患者的增加，目前内膜癌患者的特点可能与前不同。Bokhman 模型也没有将 Lynch 综合征患者中的内摸样癌考虑在内。这些患者通常体型消瘦，肿瘤往往也和内膜增生无关。另外，流行病学数据提示肥胖也和 II 型内膜癌有关，尽管这种相关性不如和 I 型内膜癌关系那么密切。I 型和 II 型肿瘤也共享多种高危因素：糖尿病病史，多产，初潮年龄，口服避孕药的使用，吸烟等等。

随着低级别内摸样癌和浆液性癌整合进入 Bokhman 模型，很多内摸样癌范畴内的肿瘤脱离了简单的二元分类。大约有 10%-19%的内摸样癌是高级别的，其临床、组织病理和分子学特点或者介于 I 型和 II 型之间，或者更接近于 II 型内膜癌，包括：缺少和内膜增生的相关性，预后较差等。相反，并不是所有浆液性癌有 II 型内膜癌经典类型的生物学行为。举例来

说，2%的浆液性癌和内膜增生有关，多达 20%的情况缺少深部肌层浸润。另外，一些常见的高级别内膜癌（如癌肉瘤），或者可识别组织类型的亚型（如透明细胞癌或未分化癌），要么并未列入 Bokhman 的原始分类中，要么并不完全符合 Bokhman 模型。

尽管 Bokhman 类型中某一类肿瘤中特异的遗传变异更为常见，但实际上不同种类之间有很多重叠。举例来说，*PIK3CA* 变异见于 52%的内膜样癌，也见于 42%的浆液性癌。*TP53* 变异，见于 75%的浆液性癌，在 12%的内膜样癌中也可发现。另外，每一类 Bokhman 和组织学类型中，存在大量的遗传异质性。举例而言，内膜样癌(I型)中仅有一种亚组包含 *PETN*、*KRAS*、*CTNNB1* 或 *PIK3CA* 等数种变异，这种情况也见于浆液性癌(II型)中的 *TP53* 变异或 *PPP2R1A* 变异。

组织学上，有些肿瘤因为重叠的形态学特点而难以准确归类，尤其是区分高级别内膜癌（包括 FIGO 3 级内膜样和浆液性癌，参见图 2），辅助性免疫印记也难以鉴别。病理结果在不同检查者之间存在客观差异，甚至在专业的妇科病理学家之间也是如此。

遗传变化和分子学分析

很多研究分析了内膜癌的遗传变化，绝大部分限于内膜样癌和浆液性癌。早期研究主要关注单个候选基因或信号途径，但是二代测序研究提供了这些肿瘤中基因组范围的遗传变化的深入见解。

候选基因研究

内膜样癌是遗传研究最为集中的内膜癌类型，通常有大量变异负荷，尤其是 *PI3K/AKT/mTOR* 信号途径（调节细胞生长和存活）以及 *Wnt/β-联蛋白 (catenin)* 信号途径（调节基因转录和形成）。抑癌基因 *PTEN*（负向调节 *PI3K/AKT/mTOR* 信号途径）在多达 80%内膜样癌中发生变异和缺失。约 55%的内膜增生患者中也可以发现 *PTEN* 变异，一种杂合性 *Pten* 老鼠模型中也发生了内膜样肿瘤。因此，*PTEN* 功能缺失被认为是内膜样癌病理发生的早期事件。另外，其他数种 *PI3K/AKT/mTOR* 信号途径的成分经常也成为内膜样癌中变异的靶目标，如 *PIK3CA*（编码 *PI3K*、*p110α* 的催化亚基）在 43%的内膜癌中发生变异，而 *KRAS* 在 43%的情况下存在变异。这些变异通常以不同的组合方式共存于某一具体的内膜样癌中。*PIK3CA* 变异及其扩增分别见于 35%和 46%的浆液性内膜癌中，但很少发现 *PTEN*、*PIK3R1* 和 *KRAS* 的变异（分别为 11%，12%和 8%）。在乳腺癌和结直肠癌中，绝大部分 *PIK3CA* 变异发生在螺旋和激酶区域的两个热点，但内膜癌中的变异分布于整个基因。在多达 45%的浆液性癌中，*PI3K/AKT/mTOR* 途径可能也被 *HER2* 基因扩增激活。

多达 50%的内膜样癌和 80%的浆液性癌中可以发现 *Wnt/β-联蛋白* 信号途径的改变，尤其是 E-钙粘连蛋白表达的缺失。活化经典 *Wnt/β-联蛋白* 信号表达的标记物——*β-联蛋白* 的核型积聚，几乎完全限于内膜样癌（内膜样癌中多达 47%，而浆液性癌中不到 3%）。*CTNNB1*（*β-联蛋白*）功能获得性（gain-of-function）变异出现在大约 25%的内膜样癌中，但是在浆液性癌中非常罕见（表 1）。

微卫星不稳定性（因为 *MLH1* 启动子高甲基化导致的重复核苷酸序列长度的改变）是至

少三分之一的散发内膜样癌中的重复事件，可能用于解释这些癌症中的高变异负荷。但在浆液性癌中，微卫星不稳定性非常罕见。

抑癌基因 *TP53* 的变异见于多达 90% 的浆液性癌和 10% 的低级别和 30% 的高级别内膜样癌中。因为 75% 的内膜浆液性上皮内癌病例中（即一般认定的浸润性浆液性癌前体）含有 *TP53* 变异，这种遗传改变被认为是内膜浆液性癌的早期事件。

在 29% 的 1 级和 2 级原发性内膜样癌以及 39% 的 3 级内膜样癌中发现 *ARID1A* 的变异（一种转化 / 蔗糖非发酵性染色质重塑复合体的成分 [switch/sucrose non-fermentable chromatin-remodelling complex]）或其蛋白产物 BAF250a 的表达缺失。BAF250a 的表达缺失也见于 16% 的内膜复杂增生或不典型增生中，以及 28% 的转移性内膜样癌中。因此，*ARID1A* 的变异和 BAF250a 表达缺失可能促成内膜样癌的进展。

编码 PP2A 全酶（一般认定的抑癌基因复合体）框架亚单位的 α 异构体的 *PPP2R1A* 的变异见于 40% 的浆液性内膜癌和 5% 的内膜样癌。目前还不清楚 *PPP2R1A* 变异是否在内膜癌肿瘤发生和肿瘤进展中扮演一定角色。

其他非内膜样内膜癌遗传变化特点的数据很少。癌肉瘤含有反复的 *TP53* 变异（44-64%）和其他基因的变异：*PTEN*（11-33%）、*PIK3CA*（22-29%）、*PIK3R1*（6%）、*ARID1A*（24%）、*KRAS*（17%）、*PPP2R1A*（21%）和 *CTNNB1*（至多达 5%）。McConechy 及其同事发现两组癌肉瘤：一组含有 *PTEN* 和 *ARID1A* 变异的内膜样类型，另一组含有 *TP53* 和 *PPP2R1A* 变异的类似浆液性癌的类型。子宫癌肉瘤和其他非内膜样亚型的分子学特点至今仍不足以得出确切结论。

应用二代测序的基因组研究

用于大规模遗传信息组分析的二代测序和生物信息学技术使得基因组范围内遗传改变的非偏倚性特点分析成为可能。一项研究利用全基因组测序（即蛋白编码的基因组区域）分析了 11 例子宫内膜样癌和 2 例混合型子宫内膜样和浆液性癌，发现 10 种候选抑癌基因（包括 *ARID1A*，*IGFBP3*，和 *WNT11*），以及 2 种候选癌基因（*HER3* 和 *RPS6KC1*）。这些变异的生物学效应和临床意义有待明确。

靶向测序研究发现了数种新型人类癌症的变异基因，包括膀胱移行细胞癌中染色体重塑基因（如 *KDM6A*，以前叫做 *UTX*），以及在 RNA 加工机制中作用重要的基因（如非上皮性卵巢癌中的 *DICER1* 变异）。三个独立的小组通过内膜浆液性癌靶向外显子测序发现了染色质重塑基因中常见的变异（如 17-19% 肿瘤中的 *CHD4* 变异），泛素连接酶复合体基因中的变异或删除（20-29% 中的 *FBXW7* 变异），以及 44% 肿瘤中 *FBXW7* 介导的泛素化靶目标 *CCNE1* 的扩增。核心 II 类 RNA 聚合酶机制中成分即 *TAF1* 的变异见于 13% 的浆液性癌，而反复的 *TP53* 变异和 *PIK3CA* 变异分别见于 60-81% 和 23-31% 的病例。*TP53*、*PIK3CA* 和 *PPP2R1A* 的变异也被认为是浆液性肿瘤发生的早期事件，因为这些变异出现在侵袭性癌症中，和浆液性上皮内癌有关。

基因组研究已经证实了以前候选基因研究中发现的那些变化，而且在浆液性癌的亚组中还发现了一些新的变异，如 *CHD4*，*FBXW7*，*SPOP*。对这些基因的再测序显示变异出现在 15%

的内膜样癌中，从而进一步证实 I 型和 II 型内膜癌就变异情况而言具有异质性。综合考虑，局灶的和基因组范围的研究均提示在高级别内膜样癌和浆液性癌中分子特点存在某些程度的交叉，其中最大的差别在于前者 *PTEN* 变异最多见，而后者 *TP53* 变异更多见。

内膜癌的遗传学分类

Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) 报道了对内膜癌综合性的遗传学和转录学分析。一大组内膜癌以二代测序以及 DNA 甲基化、逆象蛋白芯片 (reverse-phase protein array) 和微卫星不稳定性分析等进行评估。研究集中于常见的组织学类型，即内膜样 (n = 307)，浆液性 (n = 53)，以及混合性内膜样和浆液性癌 (n = 13)。在变异谱、拷贝数改变以及微卫星不稳定性状态等基础上，内膜癌被分为四种遗传学类型：1) *POLE* (超变异) 肿瘤，特点是在 *POLE* (DNA 聚合酶 ϵ 的亚单位，对于 DNA 复制作用重大) 核酸外切酶域里具有极高的变异率和热点变异，拷贝数差错较少，C→A 的逆转频率增加，*PTEN*、*PIK3R1*、*PIK3CA*、*FBXW7* 和 *KRAS* 的变异频率增加，预后良好。2) 内膜样癌中微卫星不稳定 (microsatellite-unstable, MSI [高度变异]) 肿瘤，以微卫星不稳定性为主要特点 (由 *MLH1* 启动子甲基化导致)，变异率高，拷贝数差错较少，存在反复的 *RPL22* 框架缺失以及 *PTEN* 和 *KRAS* 变异。3) 低拷贝数的 (内膜样) 肿瘤，包括微卫星稳定的 1 级和 2 级内膜样癌，变异率低，以多见的 *CTNNB1* 变异为主要特点。4) 高拷贝数的 (浆液样) 肿瘤，特点是广泛的拷贝数差错和低变异率，反复的 *TP53*、*FBXW7* 和 *PPP2R1A* 变异，*PTEN* 和 *KRAS* 变异罕见，预后较差 (表 3)。除了一例浆液性癌和一例混合性上皮性癌之外，最后一项遗传学类型包括了所有浆液性癌和混合性上皮性癌，以及四分之一的 3 级内膜样癌。在 TCGA 研究中，两位有经验的妇科肿瘤病理学家对 82 例诊断为 FIGO 3 级内膜样癌的数字图片进行独立的再次审阅，导致 20-25% 的肿瘤重新分类为浆液性癌 (观察者之间的一致性达 88%)。

TCGA 研究进一步揭示了数种值得注意的遗传模式：一类诊断为高级别内膜样癌的亚组肿瘤包含的拷贝数和变异情况和浆液性癌类似；除了 *POLE* 热点变异外，没有哪种变异仅见于某种遗传学类型；超过 92% 的 MSI (高变异的) 癌和低拷贝数 (内膜样) 癌，以及 60% 的高拷贝数 (浆液样) 内膜癌均存在 PI3K 途径改变，而且绝大部分病例中存在 *PIK3CA* 和 *PIK3R1* 互斥性变异；受体酪氨酸激酶/RAS/ β -联蛋白途径在低拷贝数、高变异和高拷贝数肿瘤中均有改变 (分别为 82%，71% 和 50%)，且存在 *CTNNB1*、*KRAS* 的变异，以及 *SOX17*、*FBXW7*、*FGFR2* 和 *HER2* 的互斥性变异。

最后，TCGA 对内膜癌的遗传学描述可能导致对内膜样和浆液样癌的再分类，从而直接影响治疗决策，并指导靶向治疗的临床研究。这项研究也有一些很重要的局限。首先，它仅仅关注宫体内膜样、浆液样和混合性癌，其他非内膜样癌 (包括癌肉瘤和透明细胞癌) 的遗传多样性仍不明确。仍不确定能够从这些分析中发现其他分子亚型。第二，尽管 TCGA 病理组采取了很高的标准，但是即使对于有经验的妇科肿瘤病理学家，高级别内膜癌的组织学分类仍具挑战性。第三，被归为高拷贝数 (浆液样) 亚类的高级别内膜样癌可能包括了混合性肿瘤 (这些肿瘤患者中可能仅仅采集到内膜样的组分)。

迈向整合的分类系统

考虑到内膜癌重要的遗传学和形态学异质性，目前基于组织病理的分类需要改善。我们认为将分子和临床病理特点考虑在内的整合的分类系统将能够明确内膜癌亚组的生物学和临床相关性。

绝大部分癌症命名学具有预后性，而有些癌症如肺癌的分类则提供了预测信息。在内膜癌，临床和手术特点（包括 FIGO 分期，组织学和分期的病理特点等）都是明确的预后因素。将分子标记物整合入明确的临床病理参数中对于改善预后准确性以及提供预测信息具有潜力。很多内膜样癌患者可以通过单纯手术治疗获得痊愈，对于这些患者的过度治疗应予避免。因此识别可靠的预后及预测标记物具有重大的临床价值。

我们猜想，分子生化标记物的标准化评估（如 P53 和 POLE，参见图 2）可能会更准确地评估内膜样癌的预后。举例来说，TCGA 研究显示，绝大部分 P53 功能失调的内膜样癌和浆液性癌相比，具有类似的拷贝数和基因变异情况，因此可能受益于辅助性治疗措施，这些治疗恰是针对浆液性癌的侵袭性临床行为。与之相反的是，通过肿瘤测序或替代性免疫组化分析对内膜样癌的 POLE 变异进行评估，识别了一类很可能预后良好的患者。对于这些患者，无论组织学分级如何，均不需要化疗或放疗。基因型和临床行为之间的联系需要进一步评估和独立证实，如 TCGA 研究本质上是一项回顾性研究，而且包括了以不同方法治疗的患者。

TCGA 的数据实际上对于病理学实践有即刻应用的价值。遗传标记物的整合应用可能辅助诊断具有挑战性的肿瘤组织学类型，尤其是高级别肿瘤（图 2）。对不同亚型之间已经发现的特异性改变的基因或基因产物进行评估，可能为准确诊断提供特异性的辅助信息。比如内膜样癌和浆液性癌的鉴别诊断，对 TP53 (P53)、PTEN (PTEN)、PPP2R1A (PPP2R1A) 和 ARID1A (BAF250a) 或 DNA 错配修复基因（蛋白）的测序（或免疫组化）分析可能提供重要的辅助信息用于准确诊断。举例来说，有 TP53 (P53) 或 PPP2R1A (PPP2R1A) 变异（改变）、但具有野生型 PTEN (PTEN)、ARID1A (BAF250a) 和 DNA 错配修复基因（蛋白）的肿瘤更倾向于被诊断为浆液性癌，而相反的模式则更倾向于被诊断为内膜样癌。PTEN 的免疫组化分析当然也存在技术上的挑战，如分析前变量、抗原回收、抗体、克隆和免疫组化表达模式的解释等。

内膜样癌和浆液性癌的遗传学分类强调了根据遗传改变对患者进行分层的重要性。这样基于生化标记物的研究将有助于识别预后较差的患者，她们更可能受益于特异性的药物治疗，更可能明确治疗反应的遗传学决定因素。应该在这样的研究中，将已经证实的临床实体作为预测指标整合到内膜癌的诊断流程中去。

未来的挑战和机遇

二代测序研究已经证实和扩展了目前内膜癌中信号途径改变的相关知识，而且铺垫了基于基因组学的临床研究理性设计的基础。对于高变异率肿瘤，在内膜样癌的亚类患者中已知癌症基因的上位效应模式（patterns of epistatic interactions）可能将这些情况与其他上皮性恶性肿瘤疾病相鉴别。另外，目前还不清楚，不同的基因变异（如 PTEN、PIK3CA、PIK3R1 或 KRAS）以及影响相同信号途径的基因变异组合对于靶向药物的活性和反应是否存在不同的效果。对于特异性的治疗和疾病管理，产生的丰富资料提供了重新审视疾病分类、预后评

估和反应预测的机会。

疾病分类

尽管遗传数据在某种程度上证实了 Bokhman 的 I 型和 II 型模型的可靠性，但很明显，这种模型并不足以包含内膜癌的多样性。I 型（低级别）癌症包括一类异质性的肿瘤——MSI（高变异），*POLE*（超变异），以及低拷贝数的基因型。和普遍观点不同的是，II 型（高级别）癌症可能包括浆液性癌和高级别内膜癌的一个亚类。

开发内膜癌综合性的分类系统需要对罕见组织学类型进行细致研究，包括透明细胞癌、鳞状细胞癌、小细胞癌和癌肉瘤（被视为化生性癌）。TCGA 研究分析了后者的遗传改变特点。罕见内膜癌的遗传分析可能识别特殊亚型的新型驱动基因或体细胞基因改变的新型组合。这些发现也使得对那些未分化癌重新分类、了解其潜在机制成为可能。

内膜样和非内膜样癌（II 型）的高危因素也非常相似。如果按照肿瘤级别分类，这些高危因素（尤其是肥胖）在 II 型和高级别内膜样癌、低级别内膜样癌中也有所差别。是否不同遗传亚型的肿瘤具有类似的或不同的高危因素及致病途径，仍不确定。

二代测序已经发现，其他癌症类型中存在大量的肿瘤间遗传异质性。内膜癌中肿瘤间遗传异质性的程度仍然未知，需要克隆结构的细节性分析。在 *POLE*（超变异）和 MSI（高变异）亚型高变异率的基础之上，可以推断并非所有肿瘤内的细胞都含有所有已识别的变异。在活检或诊断标本中评估的生化指标可能因为肿瘤活检部位有所不同，或在原发性肿瘤、转移性或复发性疾病中有所不同。设计理想的组织取材方案用于内膜癌及其前体的遗传特点分析，对于遗传发现成功转化为临床管理非常重要。

随着已有遗传信息的应用，有可能定义靶向基因范围以用于概括现有内膜样和浆液性癌的组织学分类，并且识别 TCGA 分析中定义的亚类肿瘤。挑战在于如何将信息整合入临床有效的预后和预测模型中，且这种模型能够将临床病理特点和遗传改变相结合。

预后和反应预测

手术分期（即肌层浸润程度和局灶或远处转移）是内膜癌最重要的预后因素。其他特点，如患者年龄、肿瘤组织学分级、类型和大小，也提供重要的预后信息，也成为风险评估的范式。对于如何判断哪些高级别或晚期内膜癌患者并不需要系统性治疗，任何相关的尝试和流程都具有优先权。在其他恶性疾病中学到的教训也应该借鉴，特别是那些临床病理和分子联合特点几乎总是优于解剖学和生物标记物单独应用的情况。

目前已有评估明确分子亚型肿瘤预后的工具，但是用于预测检测结果的信息有待增加。应该研究预临床的肿瘤模型以总结概括 *POLE*（超变异）、MSI（高变异）、低拷贝数和高拷贝数的遗传亚型。在遗传亚型中检测到的数种分子改变（绝大多数既往曾经报道过在内膜癌中出现反复改变）可能和特异靶向治疗的反应有关。举例来说，*PTEN*、*PIK3CA* 或二者同时出现变异，以及 *FGFR2* 的变异，可以预测它们相应途径抑制剂的反应（表 4）。通过二代测序识别新型变异，包括浆液样癌中的 *FBXW7* 变异以及微卫星不稳定性癌中的 *HER2* 变异，可能分别用来预测组蛋白脱乙酰酶抑制剂以及不可逆性 *HER2* 抑制剂（neratinib）的治疗反应

(表 4)。尽管已知在内膜癌中存在 PI3K/AKT/mTOR 途径的改变, 靶向该途径的单药治疗的临床研究并未显示有实质性的治疗效果, 也未发现任何治疗反应的有效生化标记物。但是这些研究并未将组织学和分子生物学亚型考虑在内, 检测生化指标也是回顾性分析。这些研究可能用于定义癌细胞对 PI3K/AKT/mTOR 途径依赖性的生物基础, 并且识别特异药物治疗敏感性的机制。其他方法, 如对其他患者肿瘤基因组的分析, 也可能提供有关遗传决定性的线索, 以判断影响该途径的变异之间的敏感性或上位效应的作用。这些努力中, 最重要的是理想的组织采集以及所研究肿瘤的细节化组织病理特点。

检测新型药物的临床研究通常收入既往已经治疗的晚期或复发性癌症患者。目前还不清楚在早期、晚期或复发性内膜癌之间是否存在不同的遗传事件改变(就像原发和转移性乳腺癌中那样)。低级别内膜样癌偶尔会以高级别癌或模糊不清的肿瘤形式复发, 而且孕激素受体的状态和原发肿瘤并不一样。这些特点提示克隆选择性发生在肿瘤进展过程中。另外, 在复发性或转移性内膜癌女性中的一项 mTORC1 抑制剂变构体(temsirolimus)的临床研究发现, 既往接受过化疗的患者要比初治的患者反应性要差。在设计临床研究时需要考虑这些因素。TCGA 的分析已经确认, 很大一部分(多达 45%)的浆液性癌含有 PIK3CA 变异或扩增。另外, 在上述提到的临床研究中, 一部分内膜样癌和浆液性癌患者中对 mTORC1 抑制剂变构体有所反应。并不清楚对 mTORC1 抑制剂敏感的浆液性癌是否有 PIK3CA 的改变。不过, 这些发现提示浆液性癌患者的治疗选择并不限于化疗。

即使没有个体化的 TCGA 遗传分类, 遗传分析仍可能识别其他内膜癌亚型, 这些亚型受明确的遗传改变驱动, 并可能成为特异治疗药物的靶目标。在激素受体表达基础上对内膜癌进行精细的分类也存在可能。雌激素受体和孕激素受体状态对于内膜癌具有预后价值, 可能有助于确定哪些患者人群会受益于激素治疗。在将这些标记物整合进入内膜癌诊断和诊疗流程之前, 用于雌激素和孕激素受体的免疫组化为基础的预分析、分析方法和临界值应予标准化, 类似于美国临床癌症协会/美国病理协会的乳腺癌指南。另外, 尚需探索这些标记物预后价值的研究, 并判断这些标记物能否提供遗传学分类系统支持的特殊价值。

疾病筛查和诊断

内膜癌的遗传特点无疑具有肿瘤命名学之外的应用价值和治疗预测价值。这样的信息很可能提供用于疾病早期诊断和处理的高度准确的筛查方法。在一项原理论证研究(proof-of-principle study)中, 从常规液基宫颈细胞学标本中提取的 DNA 进行大规模平行测序检测到内膜癌细胞。

结论

二代测序研究已经大大扩展了对内膜癌的认识。不过, 仍然需要将少见亚型的细节化分析以及新型变异生物学重要性的阐述转化为患者的临床受益。不同患者最佳治疗的信息不太可能通过体细胞遗传改变的分析获得, 特别是因为影响内膜癌相同途径成分的遗传改变非常复杂。理解特异变异的相关性可能需要仔细设计功能性试验, 并在创新性的临床研究设计中优化疾病模型。最后, 随着表观遗传学和蛋白质组学研究技术的进步, 全面完整的分析无疑将提供明确的内膜癌分类系统进展的基础, 这种系统能够将解剖学和分子学特点结合起来。

	Type I	Type II
Clinical, endocrinological, and morphological components (Bokhman classification⁵)		
Distribution	60–70%	30–40%
Reproductive function	Decreased	No disturbances
Onset of menopause	After age 50 years	Younger than age 50 years
Background endometrium	Hyperplasia	Atrophy
Oestrogen associated	Yes	No
Associated obesity, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus	Yes	No
Tumour grade	Low (grades 1–2)	High (grade 3)
Myometrial invasion	Superficial	Deep
Potential for lymphogenic metastatic spread	Low	High
Prognosis	Favourable	Unfavourable
Sensitivity to progestagens	High	Low
Outcome (5-year survival)	86%	59%
Clinicopathological and molecular correlates^{7–30}		
Prototypical histological type	Endometrioid	Serous
Oestrogen-receptor or progesterone-receptor expression	High	Low
Stage at diagnosis	Early (FIGO stage I–II)	Advanced (FIGO stage III–IV)
Common genetic alterations^{10–17}		
PTEN mutation	52–78%	1–11%
PIK3CA mutation	36–52%	24–42%
PIK3R1 mutation	21–43%	0–12%
KRAS mutation	15–43%	2–8%
ARID1A mutation	25–48%	6–11%
CTNNB1 mutation	23–24%	0–3%
TP53 mutation	9–12%	60–91%
PPP2R1A mutation	5–7%	15–43%
HER2 amplification	0	27–44%
Microsatellite instability	28–40%	0–2%
FIGO=International Federation of Gynaecology and Obstetrics.		
Table 1: Dualistic classification of epithelial endometrial cancer, including clinical, pathological, and common molecular genetic correlates		

	Bokhman ⁵	WHO ^{6*}	The Cancer Genome Atlas ⁷
Basis	Clinical and epidemiological features	Histological features	Genome-wide genomic characterisation
Categories	Type I Type II	Endometrioid Serous Clear cell	POLE (ultramutated), MSI (hypermutated), copy-number low (endometrioid), copy-number high (serous-like) Copy-number high (serous-like) NA
MSI=microsatellite instability. *WHO mucinous, squamous-cell, transitional-cell, small-cell, and undifferentiated carcinoma subtypes were not considered in Bokhman's classification.			
Table 2: Comparison of classification systems of endometrial cancer			

	POLE (ultramutated)	MSI (hypermuted)	Copy-number low (endometrioid)	Copy-number high (serous-like)
Copy-number aberrations	Low	Low	Low	High
MSI/MLH1 methylation	Mixed MSI high, low, stable	MSI high	MSI stable	MSI stable
Mutation rate	Very high (232×10^4 mutations/Mb)	High (18×10^4 mutations/Mb)	Low (2.9×10^4 mutations/Mb)	Low (2.3×10^4 mutations/Mb)
Genes commonly mutated (prevalence)	POLE (100%) PTEN (94%) PIK3CA (71%) PIK3R1 (65%) FBXW7 (82%) ARID1A (76%) KRAS (53%) ARID5B (47%)	PTEN (88%) RPL22 (37%) KRAS (35%) PIK3CA (54%) PIK3R1 (40%) ARID1A (37%)	PTEN (77%) CTNNB1 (52%) PIK3CA (53%) PIK3R1 (33%) ARID1A (42%)	TP53 (92%) PPP2R1A (22%) PIK3CA (47%)
Histological type	Endometrioid	Endometrioid	Endometrioid	Serous, endometrioid, and mixed serous and endometrioid
Tumour grade	Mixed (grades 1-3)	Mixed (grades 1-3)	Grades 1 and 2	Grade 3
Progression-free survival	Good	Intermediate	Intermediate	Poor

The four genomic classes were identified by The Cancer Genome Atlas Network⁶¹ by combining information on mutations, copy-number aberrations, and microsatellite instability. General characteristics of the genomic classes are shown. Mb=megabase. MSI=microsatellite instability.

Table 3: Characteristics of four genomic classes of endometrioid and serous carcinomas

	Aberration	Prevalence in genomic subtypes ^{7,73}	Potential drugs	Method of detection
PTEN	Mutation, homozygous deletion	POLE (ultramutated) 94%; MSI (hypermuted) 89%; copy-number low 77%; copy-number high 15%	PI3K, AKT, and mTOR inhibitors, ^{7,9,65} olaparib, and veliparib ^{66,72}	DNA sequencing, immunohistochemistry
PIK3CA	Mutation, amplification	POLE (ultramutated) 71%; MSI (hypermuted) 54%; copy-number low 53%; copy-number high 60%	PI3K, AKT, and mTOR inhibitors ^{7,9,65}	DNA sequencing
FGFR2	Mutation, amplification	POLE (ultramutated), 29%; MSI (hypermuted) 14%; copy-number low 13%; copy-number high 10%	Dovitinib, NVP-BGJ398, PD173074, AZD4547 ^{67,68}	DNA sequencing
HER2	Amplification	POLE (ultramutated) 0; MSI (hypermuted) 2%, copy-number low 0; copy-number high 25%	Trastuzumab, pertuzumab, lapatinib ⁶⁹	Immunohistochemistry, FISH, CISH
HER2	Mutation	POLE (ultramutated) 12%; MSI (hypermuted) 8%; copy-number low 1%; copy-number high 0	Neratinib ⁷⁰	DNA sequencing
FBXW7	Mutation	POLE (ultramutated) 82%; MSI (hypermuted) 9%; copy-number low 6%; copy-number high 22%	HDAC inhibitors (eg, vorinostat) ^{34,71}	DNA sequencing

FISH=fluorescence in-situ hybridisation. CISH=chromogenic in-situ hybridisation. HDAC=histone deacetylase. MSI=microsatellite instability.

Table 4: Genomic alterations in genomic subtypes of endometrial cancer potentially predictive of response to targeted therapy

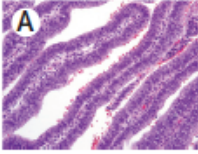
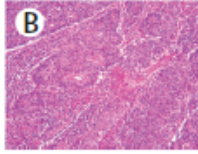
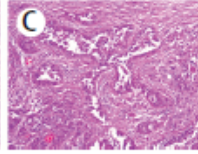
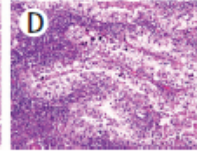
				
Histological type	Endometrioid	Endometrioid	Serous	Clear cell
Histological grade	Low	High	High	High
Metastasis	Uncommon	Lymph nodes Distant organs	Lymph nodes Peritoneal Distant organs	Lymph nodes Peritoneal -/+
Prognosis	Favourable	Poor	Poor*	Poor*†
Molecular markers¹⁸⁻²¹				
ER/PR expression	+	+/-	-/+	-
PTEN expression	-/+	-/+	+	+
DNA MMR loss	-/+	-/+	-	-/+
Aberrant P53	-	-/+	+	-/+
Ki-67/MIB-1	Low	High	High	Low or high

Figure 1: Clinicopathological and molecular characteristics of the common types of epithelial endometrial carcinoma

(A) FIGO grade 1 endometrioid carcinoma composed of well formed glands. (B) FIGO grade 3 endometrioid carcinoma displaying solid growth pattern. (C) Serous carcinoma composed of atypical cells with pleomorphic nuclei. (D) Clear-cell carcinoma composed of cuboidal cells with clear cytoplasm. ER=oestrogen receptor. PR=progesterone receptor. MMR=mismatch repair; +=present/high. -=absent/low. -/+ =occasional. +/- =frequent. FIGO=International Federation of Gynaecology and Obstetrics. *Frequently diagnosed at advanced stages. †When diagnosed at an early stage, prognosis is better than that of serous carcinoma of the same stage.

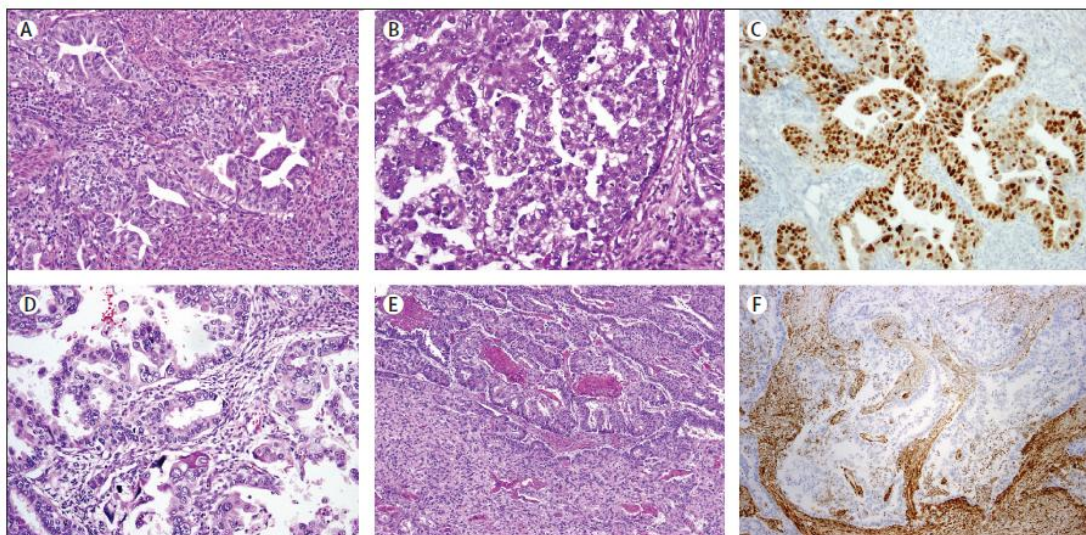


Figure 2: Histologically ambiguous high-grade endometrial carcinomas
 (A) Suggestive of both endometrioid and serous carcinoma. (B) Suggestive of serous and clear-cell carcinoma. (C) P53 immunohistochemical analysis (clone Do7) may be used to assign an ambiguous endometrioid-serous tumour to the serous category, as shown in (A). (D) Serous and (E) endometrioid carcinoma components from one tumour, which showed loss of PTEN expression (clone 6H2.1) in both components (F).

(李雷)

miR-230 超甲基化在子宫内膜癌中的意义^[66]

目的：子宫内膜癌中 SOX4 的异常表达与 miR-129-2 的超甲基化相关，其它 miRNA 也被报道与 SOX4 的异常表达相关。本研究的目的是探讨子宫内膜癌中 miRNA 的超甲基化调节 SOX4 表达的机制。

结果：在 SOX-4 的 3'-UTR 发现了 13 个 miRNA 作用位点，内膜癌细胞中 miR-203、miR-219-2、miR-596 和 mi-618 有超甲基化现象。52% 的 I 型子宫内膜癌中存在 miR-203 超甲基化(131 例)，而 10 例正常内膜组织中未发现该现象 ($p < 0.001$)。mi-203 甲基化状态与微卫星不稳定和内膜癌的 MLH1 甲基化相关 ($P < 0.001$)。内膜样和透明细胞样子宫内膜癌中存在 miR-203 超甲基化，宫颈鳞状细胞癌和卵巢癌中未发现 miR-203 超甲基化。

结论：miR-203 超甲基化在子宫内膜癌中存在，且与微卫星不稳定和 MLH1 甲基化状态相关，有可作为子宫内膜样和透明细胞样子宫内膜癌的肿瘤标记物。

(李晓川)

应用免疫组化指标鉴别子宫内膜不典型增生与高分化子宫内膜癌^[67]

目的：区别和正确诊断高分化子宫内膜腺癌 (G1-EC) 和子宫内膜不典型增生 (AEH) 对临床选择治疗方案的决策很重要。误诊可造成术前、术后病理的不一致。因此我们的研究目的是希望通过一系列组织免疫指标将两者区分开。

方法：我们选择了与子宫内膜癌发病相关的 13 个免疫组化指标，通过其中部分指标的联合使用指导 G1-EC 和 AEH 的诊断。

结果：42 个标本 (20 例 EC, 22 例 AEH)。共发现 3 组联合指标。这 3 种组合使 G1-EC 的误诊率减低为 8%。

1. MMP-9 高表达+ER 低表达+PR-A 低表达：提示 G1-EC

2. MMP-9 高表达+ER 低表达：提示 G1-EC

3. MMP-9 和 bcl-2 高表达+ER、PR-A、CD44-v6 低表达：提示 G1-EC

结论：免疫组化指标联合使用会使 G1-EC 和 AEH 的诊断更为准确。

(李晓川)

子宫浆液性乳头状癌 (UPSC) 的预后影响因素：台湾妇产科学会的研究^[68]

作者回顾性收集 1991 年-2010 年台湾妇产科学会旗下 11 家医院 UPSC 患者的临床病理及诊治资料。结果：UPSC 患者 119 例，其中 I、II、III、IV 期患者分别为 34.5%、2.5%、36.1%、26.9%。FIGO I/II 期的复发率为 20.5%，III/IV 期的复发率为 55.2%。I、II、III、IV 期的 5 年生存率分别为 92.0%、66.7%、34.2%、17.3%。多因素分析显示：肿瘤的分期 (III/IV 期 HR = 8.65, 95%CI = 3.00-24.9) 和理想的化疗 (HR = 0.40, 95%CI = 0.22-0.37) 是影响总体生存率的独立影响因素。理想的肿瘤细胞减灭术 (HR = 0.36, 95% CI = 0.17-0.78) 和放化疗联合治疗 (HR = 0.11, 95% CI

= 0.04-0.37) 可以改善晚期病人 (FIGO III/IV期) 的总体生存期。

(李晓川)

帕唑帕尼单抗 (Pazopanib) 用于复发或者持续性子宫癌肉瘤治疗的 II 期临床评估^[69]

女性生殖道癌肉瘤, 又称恶性混合性苗勒氏管肿瘤, 是恶性程度很高的双相性肿瘤。二线治疗在复发/持续性患者中产生边际效应。考虑到妇科癌瘤中血管新生可能潜在的作用, 研究将帕唑帕尼单抗 (一种小分子 VEGFR 抑制剂) 用于治疗复发和持续性子宫癌肉瘤的疗效。符合条件的入组患者, 经组织病理学确认为子宫癌肉瘤, 入组之前最多用到两种治疗方案, 肝肾和血液系统功能在 0-2 级。帕唑帕尼单抗口服 800 mg。通过计算患者无进展生存至少 6 个月和目标肿瘤有反应的患者的比例, 从而确认帕唑帕尼单抗的活性。次级目标包括根据 CTCAEv4.0 评估确定副作用的发生频率和严重程度。结果有 22 例患者入组, 19 例可用于评估毒性和存活情况。没有患者取得部分或完全的反应 (90%可信区间[CI]:0% - 14.6%)。3 例 (15.8%) PFS 大于 6 个月 (90%CI:4.4%, 35.9%)。中位 PFS 2 个月 (第 1 和第 3 四分位分别是 1.6 和 4.0 个月)。中位总的生存期是 8.7 个月 (第 1 和第 3 四分位分别是 2.6 和 14 个月)。结果提示帕唑帕尼单抗在子宫癌肉瘤的治疗中效果有限。可能与疾病的潜在原因为基因突变和染色体倍增有关。

(胡惠英)

外阴癌和阴道癌

前哨淋巴结活检在外阴癌长期随诊中的评估意义^[70]

本文研究的主要目的是外阴鳞癌患者中单纯行前哨淋巴结检查, 评估腹股沟复发和并发症发生率。对入组的外阴癌患者在术中于肿瘤周围注射硫化Tc99胶体, 以蓝染显示前哨淋巴结。对于前哨淋巴结阴性的患者不行进一步处理, 前哨淋巴结阳性的患者行腹股沟淋巴结清扫术。随诊术后复发情况及并发症发生率。研究的结果表明行孤立的前哨淋巴结切除术后腹股沟淋巴结复发率低, 且术后复发率低, 可考虑为外阴鳞癌的一种治疗选择。

(全佳丽)

澳大利亚土著妇女外阴癌的聚集性和基因纯合性^[71]

澳大利亚北部的阿纳姆地土著妇女是外阴癌患病的群聚人群。对此人群进行基因病例对照研究, 30例外阴浸润癌、高级别外阴上皮内瘤变患者和61例正常对照组的唾液标本进行基因分型, 证实基因纯合型。结果未发现外阴癌患病人群中的基因纯合性, 却证实了宫颈上皮内瘤变与外阴癌、外阴上皮内瘤变的相关性。文中指出虽然研究的结果没有达到研究的预期结果, 但是仍不能否认外阴癌群聚患病的遗传风险因素, 有待于建立合适的统计学模型或基因模型。

(全佳丽)

滋养细胞疾病

利用正常24小时尿hCG消退曲线确诊完全性葡萄胎后的持续性滋养细胞疾病^[72]

该研究旨在通过应用 24 小时尿 hCG 消退曲线作为完全性葡萄胎后预测持续性滋养细胞疾病 (PTD) 诊断指标的价值。研究选用 2004 年至 2011 年就诊的 312 例葡萄胎患者。61 例依据 2000 年 FIGO 标准诊断的 PTD 患者的 hCG 水平, 与经 251 例痊愈葡萄胎患者 hCG 消退正常曲线的 95%百分位数作比较。结果显示, 符合 FIGO 2000 年标准 PTD 的 61 例患者, 平均在葡萄胎清宫后 7.6 (± 3.4) 周后诊断, 而该组第一次 hCG 超过 95%百分位数上限的时间明显更早, 在平均 4.5 (± 1.9) 周。然而, 有 14%痊愈完全性葡萄胎患者的 hCG 水平也至少有一次在 95%百分位数以上, 提示单个 95%的指标对于诊断 PTD 不够准确。总之, 正常尿 hCG 消退曲线可能作为随诊完全性葡萄胎清宫术后的一个指标。清宫术后 11 周内至少有一次超过 95%百分位数, 应被加入目前的 FIGO 标准, 但不加入也可能预防不必要的治疗。

点评: 在是否诊断标准是照顾阳性患者还是阴性患者方面, 还需要看, 如果所谓的延误诊断延迟治疗是否改变患者预后, 如果影响, 自然是努力早期诊断为好, 但如果不影响预后, 也就说可以等待更明确的 hCG 改变出现后再诊断治疗, 也不改变结局, 可能还是不“错杀”更好; 当然具体情况还应具体对待。

(王姝)

第一次妊娠在孕早期诊断为部分性葡萄胎的女性未来发生妊娠滋养细胞疾病的风险增高^[73]

该研究的目的是明确部分性葡萄胎患者未来发生滋养细胞肿瘤 (GTN) 的危险因素。共 111 名部分性葡萄胎患者纳入研究, 其中 35 名发生 GTN。发生 GTN 的部分性葡萄胎患者既往孕次较少, 且第一次妊娠即为部分性葡萄胎的比率明显升高。所有发生 GTN 的患者均为 I 期, 且全部是低危型 GTN。所有发生 GTN 的患者最终疾病均消退, 其中 85.7% 的患者使用 MTX 作为一线化疗方案。

(彭澎)

癌症相关问题

机器人手术专业技巧训练评估的正确性有可靠性^[74]

该研究旨在建立手术受训者机器人手术专业技巧的客观评价体系。研究为包括多个大学培训项目的多中心研究。用 5 个单纯的操作评估机器人手术技巧。在标准培训模式中, 由妇科、普通外科和泌尿外科住院医师、临床研究员、专科医生来完成 5 个标准操作。操作者被盲法分给三位评委, 用评分表打分。用参与者不同等级手术经验来测验编制的正确性; 评分者之间的一致性和评分者间的可靠性也进行评估。结果表明, 在接受评估的 83 位住院医师、9 位临床研究员、和 13 位专科医生中 (共 105 位); 88 例 (84%) 为妇科。评估表显示, 专科医生和临床研究员的操作明显较住院医师好 (平均得分分别为 8968, 74617 和 59622);

此外接受更多机器人操作者的评分明显高于操作较少者。机器人手术专业技巧客观评分系统显示较好的评分者可靠性和一致性。该系统对于区分操作者技术水平可能有所帮助。

(王姝)

妇科癌症患者小便失禁后改道的短期结局：回肠、乙状结肠和横结肠的对比^[75]

该研究的目的在于评估尿失禁改道术后的相关并发症，并对照各种改道术式的并发症率。对1993年-2013年间166接受尿失禁改道的患者资料进行回顾性分析。患者改道手术分为回肠、乙状结肠和横结肠。术后30-90天评估改道手术的相关并发症。严重的术后并发症包括：输尿管狭窄、改道后瘘，改道后梗阻，改道局部缺血坏死，输尿管吻合口瘘，支架梗阻需要介入干预治疗或再次手术、肾功能衰竭。166例患者中大多数是因为妇科恶性肿瘤行廓清手术时需尿失禁改道手术。129例为回肠，11例横结肠，26例乙状结肠。30天内总的改道手术相关并发症率为15.1%。回肠、横结肠和乙状结肠的并发症率分别为14.7%、0%和23.1%。90天内，严重并发症的总发生率为21.8%；上述三种术式的并发症率分别为22.3%、0%和28.9%。最常见的改道相关并发症为改道或输尿管温和口瘘，以及改道梗阻。术后1年和2年，总的改道相关并发症率升至26.5%和30.1%。综上，有多组织适用于尿失禁的改道手术，选择应个体化。术后大多数相关并发症发生与90天内。

(王姝)

妇科肿瘤患者发热的病因及处理^[76]

回顾性分析自2008年1月至2012年12月间连续200例因发热收住由同一妇科肿瘤机构(Barnes-Jewish Hospital)的患者。其中142例(71%)住院期间发热。最常见的发热原因为泌尿系感染(28%)和血液感染(27%)，同时有24%的发热原因的待查。89例患者接受腹/盆CT，其中53例(60%)发现发热病因，胸部X线和胸部CT诊断分别为6%和21%。血培养和尿培养诊断分别为29%和32%。术后30天以内收入院的患者相比于30天以上者，其伤口感染率更高(38% vs. 10%， $P < 0.001$)。

结论：尿检和血培养应做为通过病史和查体未发现病因的患者的初始化验。对于持续发热治疗效果欠佳者应考虑盆腹胸CT。胸x-ray检查常做但通常无法诊断。对于手术后30天以内发热患者伤口探查很重要。

(史精华)

因良/恶性指征行机器人辅助子宫切除术或合并其他操作当日出院的可行性和安全性^[77]

选取自07/2010至12/2012行机器人辅助子宫切除术后当天出院的200个病例，对其质量监测评估，年龄中位数为52岁(范围30-78)，BMI为26.8 KG/M²(范围17.4-56.8)，美国麻醉分级(American Society of Anesthesiology, ASA)为2级(范围1-3)。从医院到病人家的距离用<http://maps.google.com>确定，平均行驶距离为31.5英里(范围0.2-149)。依据手术操作分为两组：简单组(TLH+/-BSO)109(55%)例和复杂组(TLH+/-BSO与前哨淋巴结定位，盆腔及/或主动脉淋巴结清扫术，阑尾切除术，或网膜切除术)91(45%)例。

了解其在手术后的 30 天内急诊（UCC）就诊和再住院情况，并从最初的手术日期确定就诊时间。手术的指征分别为：子宫内膜癌（n=82；41%），卵巢癌（n= 5； 2.5%），宫颈癌（n= 8； 4%），以及非妇科良恶性疾病（N= 105； 53%）。157（78%）例成功手术当天出院。这些病例平均出院时间为 4.8 h（范围 2.4-10.3）。手术时间，下午 6 点前结束手术，和术中使用酮咯酸都与成功当天出院相关。当天成功出院的 157 例患者中 8 例（5.1%）就诊于 UCC，4 例（2.5%）需要再次住院，未成功当天出院的 43 例患者中 5 例（11.6%）需要住院（P=0.08），3 例需要再次住院（P=0.02）。

结论认为：因良/恶性疾病行腹腔镜辅助子宫切除手术当天出院是安全可行的，极大的节约社会资源。

（史精华）

他汀类药物对妇科癌症的风险：一项基于观察性研究和随机对照试验的荟萃分析^[78]

实验研究中发现他汀类药物具有诱导细胞凋亡和抑制肿瘤细胞的生长，增殖，侵袭和转移的作用，然而在流行病学和临床研究报道他汀类药物使用与妇科癌症的相关风险不一致。

该荟萃分析共纳入 14 个（4 个随机对照，5 个队列和 5 个病例对照）研究，涉及 12,904 名妇科肿瘤患者。汇总结果显示应用他汀类药物者之间总妇科癌症风险无统计学意义减低（RR=0.89，95% CI，0.78-1.01）。不同癌症部位分层分析显示他汀类药物对卵巢癌有中度保护作用（RR=0.79，95% CI，0.64-0.98），而与子宫内膜癌无相关性（RR=0.90，95% CI，0.75-1.07）。针对子宫颈癌和外阴癌他汀类药物使用的效果是没有定论。此外，长期使用他汀类药物（> 5 年使用）并没有显著影响子宫内膜癌的危险性（RR=0.69，95% CI，0.44-1.10），但对卵巢癌的风险明显降低（RR=0.48，95% CI，0.28-0.80）。此外，长期使用他汀类药物（> 5 年使用）并没有显著影响子宫内膜癌的危险性（RR=0.69，95% CI，0.44-1.10），但明显降低卵巢癌的风险（RR=0.48，95% CI，0.28-0.80）。

总结：他汀类药物的使用，尤其长期使用他汀类药物（>5 年），明显降低卵巢癌的风险。他汀类药物的使用对其他类型妇科癌症提示可能有保护作用，结论尚不一致，如有报道表明他汀类药物对亚洲人可能降低子宫内膜癌风险，不同种族之间可能存在差异，仍需进一步研究。

（史精华）

高剂量阴道残端短距放疗时膀胱排空和充盈时的3维剂量^[79]

在这项研究中，45名患者要求在CT检查前45分钟饮用400 ml水，然后分别在膀胱充盈和排空后做2种放疗计划，测定膀胱和小肠在这两种状态下受到的放射剂量有何差别。结果显示，35名患者膀胱排空后的放疗剂量更低（平均低0.5Gy），其他10名患者在膀胱充盈时的剂量更低（平均低0.2Gy）。膀胱排空时的剂量参数更低，但是容积参数更高。膀胱排空后小肠受到的剂量更高一些，但是没有超过限值。

（彭澎）

遗传性非息肉样结肠癌家族成员进行妇科监测的结果^[80]

充分的证据显示，遗传性非息肉样结肠癌家族成员（例如Lynch综合征家族成员）患有子宫内膜癌和卵巢癌的风险增加。丹麦自1991年起对上述高危家族成员进行了登记和定期的妇科监测。监测手段包括2年一次的盆腔检查和经阴道超声，必要时行子宫内膜活检。根据19,334妇女/年的数据，内膜癌在MMR基因（错配修复基因）突变者以及可疑Lynch综合征患者的风险明显增加。因此，内膜癌监测仅应该施行于MMR基因突变者。

（彭澎）

全面描述肿瘤放疗工作组（Radiation Therapy Oncology Group, RTOG）中妇产科肿瘤工作^[81]

过去40年中，RTOG进行了大量的关于改善子宫内膜癌和宫颈癌的生存率，减少患病率的临床试验。主要工作包括高压氧，中子放疗，缺氧细胞敏化，化疗增敏以及容量直接放疗。RTOG 7920 研究显示，对宫颈癌 IB 到 IIB 期患者，进行预防性放疗腹主动脉旁淋巴结，与仅进行盆腔放疗比较，总的生存期有所改善。RTOG 9001 显示，对于晚期宫颈癌，放疗同步进行 5-FU 和顺铂化疗，与单纯广泛盆腔放疗比较，总的生存率有显著改善。最近又有一些试验使用了放射保护措施，分子靶向治疗，调强放疗等。妇科肿瘤小组在全球范围内进行了宫颈癌，内膜癌及外阴癌的临床治疗模式运用研究。也有关于免疫组化标记物，基因表达以及 miRNA 相关的转化研究。RTOG 还进行了一些改善宫颈癌和内膜癌预后的，提高患者生存率的临床试验。

（李晓燕）

Study-II Nutrition Cohort 研究中附件切除和子宫切除与癌症的发病率^[82]

研究目的：评价单纯子宫切除和子宫双附件切除，相对于未做手术者，全身和局部患癌风险。这是癌症预防研究 II 中的一项队列研究。共纳入 66802 例绝经后患者，随诊时间为 13.9 年，诊断出 8621 例癌症。1892 例进行了子宫双附件切除，与未行子宫切除者共 55586 例相比较，患癌几率下降 10%（RR: 0.90, 95% CI 0.85–0.96）。但 55 岁以上患者则不符合这项规律（583 例; RR 1.02, 95% CI 0.94–1.12）。子宫和附件切除（715 例）患乳腺癌的几率下降 20%，于年龄无关（RR 0.80, 95% CI 0.73–0.88）。仅在 45 岁之前进行单纯子宫切除者（541 例 RR 0.88, 95% CI 0.80–0.97），患乳腺癌风险才有所下降（419 例; RR 0.86, 95% CI 0.76–0.96）。

结论：这是一项大样本的前瞻性研究，55 岁之前进行子宫双附件切除，与未做手术者对比，总的患癌风险下降。对于 45 岁之前患者尤其如此。

（李晓燕）

妇科肿瘤患者的生活质量和手术结局—手术风险新的预测指标？^[83]

妇科恶性肿瘤患者的生活质量（QoL）是化疗毒性和总体生存期的预测指标，该研究的目的是评估妇科肿瘤患者术前基线QoL和术后30天发病率、再住院率之间的关系。来自北卡罗莱那大学医疗保健中心的前瞻性研究，纳入2012年8月至2013年6月间的182例患者。结果显

示功能状况评分低与术后30天发病率（OR 1.07, 95%CI 1.01–1.21）和再次住院率（OR 1.11, 95%CI 1.03–1.19）相关。一个主观性评估的得分也与再住院率相关（OR 1.89, 95%CI 1.14, 3.16）。

（蒋芳）

依西美坦联合卵巢抑制治疗绝经前乳腺癌^[84]

依西美坦（exemestane）是一种芳香化酶抑制剂。在这篇 *NEJM* 的研究中，在两项三期临床研究中，绝经前激素受体阳性的早期乳腺癌患者随机接受依西美坦+卵巢抑制 vs. 他莫昔芬+卵巢抑制，总计 5 年的治疗时间。卵巢抑制通过舍曲瑞林、卵巢切除或卵巢放疗进行处理。结果 4690 例患者接受了中位 68 个月的随访，在依西美坦+卵巢抑制治疗组和他莫昔芬+卵巢抑制治疗组中，5 年无疾病生存分别为 91.1% 和 87.5%（疾病复发、继发浸润性癌或死亡的 HR 为 0.72, 95% CI 0.60 - 0.85, $P < 0.001$ ）。两组中 5 年时无癌比例分别为 92.8% 和 88.8%（复发的 HR 为 0.66, 95% CI 0.55 – 0.80, $P < 0.001$ ）。194 例死亡，总体生存两组间没有显著差异（死亡的 HR 为 1.14, 95% CI 0.86 – 1.51, $P = 0.37$ ）。选择性 3 度或 4 度的不良事件分别为 30.6% 和 29.4%。安全性和绝经后女性中的情况是类似的。作者认为依西美坦可以显著降低绝经前乳腺癌的复发率。

（李雷）

癌症儿童的创伤后应激和精神发育^[85]

在这项病例对照研究中（研究组 255 例，对照组 101 例），作者并未发现癌症年轻患者中创伤后应激障碍和症状的风险增加。尽管儿童期癌症是一件重大和富有挑战性的事件，这项研究显示了儿童对此具有很好的调节能力，甚至更加茁壮成长（... and even thrive）。

（李雷）

新型阿片类药物^[86]

这是 *JCO* 的综述。尽管阿片类镇痛剂已经得到熟练应用，对于缓解癌痛至关重要，但仍然缺少充分证据以支持目前药物临床应用的很多问题。因此，对有效治疗选择的需求更加迫切。过去几年已经上市了数种新型阿片类药物，包括羟考酮和氧吗啡酮（参见表 1）。另外，已经开发出了混合性的阿片类药物，这些药物有联合的作用机制；其中他喷他多（tapentadol）就是一种中枢性作用的口服镇痛药，具有联合的作用机制： μ -阿片受体活性以及去甲肾上腺素再摄取的抑制作用。涉及纳洛酮的药物开发策略已经尝试减少阿片药物相关的周围性不良反应。其原理乃基于纳洛酮对肠道阿片受体的局灶性激动活性，以及口服纳洛酮后微不足道的生物活性（尤其是长效制剂）。已经开发了新的递送系统用于提供高效阿片类药物（如芬太尼）的快速镇痛效果。尽管这些即将到来的新药物和新技术将增加现存阿片类药物的种类，它们的好处和可靠性最终仍然依靠个体化的医师对于个体化的疼痛患者进行个体化的治疗。

表 1. 癌痛治疗中的新型阿片类药物。

阿片类	与口服吗啡大概的效比	机制	毒性	备注
羟考酮	2:1	μ 受体拮抗剂	经典的阿片类不良反应	现存数据仅和可待因比较过
氧吗啡酮	1.8:1	μ 受体拮抗剂	经典的阿片类不良反应	与氧可酮类似
他喷他多	1:3.3	弱的 μ 受体拮抗剂；抑制去甲肾上腺素再摄取	经典的阿片类不良反应	有治疗神经性疼痛的作用；随着剂量增加的倾向较低；有待于在大规模研究中检验
氧可酮+纳洛酮	1.5:1	μ 受体拮抗剂；肠道 μ 受体激动剂	经典的阿片类不良反应，便秘较少	用于便秘的靶向治疗；有待于和常用泻药相比较
丁丙诺啡+纳洛酮	—	部分 μ 受体拮抗剂；μ 受体激动剂	头痛，便秘，失眠，阶段症状，每一类的发生率均> 20%	癌症患者中尚无数据
快速起效的阿片类（芬太尼）	颊含片，100:1；舌下，100:1；鼻胶，100:1	μ 受体拮抗剂	经典的阿片类不良反应；局灶反应	对于爆发性疼痛较口服药物起效快；效价比有待确定

（李雷）

癌症疼痛管理中的社会心理和行为干预^[87]

这是 *J Clin Oncol* 的综述。充分的证据表明，情绪压力、抑郁、无把握感（uncertainty）和无助感等与疼痛相互作用，未能缓解的疼痛可以增加速死的想法。癌症患者应用很多不恰当的策略处理疼痛，包括与疼痛加剧相关的灾难化情绪（catastrophizing）以及与减少疼痛报道相关的自我效能（self-efficacy）。多项荟萃分析和高质量的随机对照研究显示，一系列社会心理和认知干预治疗能够降低疼痛的严重性，并且能够干预功能。有效的方法包括教育（应对技能训练）、催眠、认知行为干预和以意象进行放松（relaxation with imagery）等。在癌症患者和长期生存者中已经广泛地检查了锻炼的效果，但很少有研究评估锻炼对于疼痛的效果。在治疗后的生存者中，瑜伽和催眠，与锻炼一样，均有控制疼痛的希望。尽管有些治疗可以有效减少晚期癌症患者的疼痛，但很少有治疗用于终末期患者。鉴于社会心理因素能够影响癌痛，而且社会心理和行为治疗能有效减少活跃期疾病状态下多种类型的疼痛，这些方法需要在治疗后的癌症生存者以及终末期患者中行进一步研究。多学科团队在癌症情境下至关重要，可以整合止痛治疗、提供社会心理和行为干预的专家标准意见，这些症状就包括疼痛。

（李雷）

阿片类药物治疗癌痛的原则^[88]

这是 *J Clin Oncol* 的综述。全文非常详尽，现将其中的表格翻译出来与同道分享。

表 1. 活跃期癌症人群中疼痛评估的主要目标。

1. 明确疼痛多个方面的特点
强度
时间特点：发作，时程，每天的波动，以及爆发性疼痛
定位和放射
质量
刺激因素或缓解因素
2. 确切阐述对疼痛性质的理解
病因学
推测的病生理
疼痛综合征
3. 明确疼痛对于生活质量领域的影响
对体格功能和健康的影响
对于心情、适应力以及相关社会心理健康的影响
对角色功能以及社会、家庭关系的影响
对睡眠、情绪、活力和性功能的影响
4. 明确肿瘤性疾病的严重程度、治疗计划和预后
5. 明确既往疼痛诊疗的性质和质量
6. 明确合并的其他疾病
7. 明确精神疾病的合并症
药物滥用史
抑郁和焦虑
人格障碍
8. 判断其他缓解治疗干预的需要
其他症状
和社会心理或宗教相关的痛苦
看护者的负担和实际需要
沟通、协作治疗和目标设定的问题

表 2. 癌痛治疗的种类。

分类	治疗类型
药物性	阿片类镇痛药 非阿片类镇痛药 非传统性镇痛药（辅助性镇痛药）
干预性	注射治疗 神经阻断 埋置治疗
康复性	诸如热和冷的实体 治疗性锻炼 职业治疗法 水疗 治疗特定的疾病（如淋巴水肿）
精神性	心理教育性干预 认知-行为治疗 放松治疗，意象导引，其他类型的压力管理方法 其他心理治疗的方式
神经刺激	经皮 经颅 经皮外周神经和脊髓/脊神经根刺激
综合性（互补或替代）	针灸 按摩 运动治疗 其他

表 3. 阿片类药物的种类。

药物类型和名称	注释
单纯激动剂	
可待因	没有临床相关的镇痛天花板效应；增加剂量可以获得镇痛效果，而剂量限制的不良反应随之发生
吗啡	
芬太尼	最常用于中重度疼痛
氢可酮	
氢吗啡酮	
羟甲左吗喃	
哌替啶	
美沙酮	
氧可酮	
氧吗啡酮	
激动剂-拮抗剂	
混合性激动剂-拮抗剂	存在镇痛的天花板效应
布托啡诺	
戊唑辛（镇痛新）	较单纯阿片类会更快地产生拟精神病样不良反应
纳布啡	体格依赖于激动型阿片类的患者中存在诱导急性戒断反应的可能
部分性激动剂	
丁丙诺啡	美国有小剂量制剂的贴皮丁丙诺啡，其他国家有更高剂量的贴皮制剂
有阿片类效应的作用于中枢的药物	
反胺苯环醇	镇痛机制部分来自 μ 阿片类，部分和血清素激活的和（或）去甲肾上腺素性的效力相关
他喷他多	安全剂量存在天花板效应；通常作为既往没有应用阿片类的患者初始治疗的选择
单纯拮抗剂	
甲基那曲酮	用于预防或逆转阿片类效应
纳洛酮	
环丙甲羟二羟吗啡酮	
阿维莫洋	

表 4. 常用于治疗癌痛的单纯 μ 激动型阿片类药物。

药物	等效剂量		半衰期 (hours)	持续时间 (hours)	评论
	量(mg)	应用 方法			
可待因	200	PO	2-4	4-6	有时用于中度疼痛但并不提倡这种用法，因为存在前体药物（可待因）转化为代谢产物（吗啡）的遗传差异的不可预测性
氢可酮	30	PO	3-4	4-8	与含非阿片类药物联合应用用于中度疼痛
吗啡	10	IM/IV/SC	2-3	3-4	阿片类比较的标准；有多重应用途径
	30	PO	2-3	3-6	
缓释吗啡	30	PO	2-3	8-12	
长效吗啡	30	PO	2-3	12-24	
氢吗啡酮	1.5	IM/IV/SC	2-3	3-4	其效力和高溶解性对于需要大剂量阿片类的患者可能更好，可用于皮下注射
	7.5	PO	2-3	3-6	
缓释氢吗啡酮	7.5	PO	2-3	24	
氧可酮	20	PO	2-3	3-6	可作为单药治疗，或与阿司匹林或对乙酰氨基酚联合应用
缓释氧可酮	20	PO	N/A	8-12	
氧吗啡酮	1	IM/IV/SC	-	3-6	
	10	PR	-	4-6	
	15	PO			
缓释氧吗啡酮	15	PO	N/A	12	
羟甲左吗喃	2	IM/IV/SC	12-15	3-6	半衰期较长，开始应用或增加剂量后可能有累积效应

	4	PO	12-15	3-6	
美沙酮	10 20	IM/IV/SC PO	<75 ->130	6-8	可能要比表格中指示的更为有效，推测是因为目前的外消旋物的效力部分归功于其 D-异构体（一种 NMDA 拮抗剂，可能逆转耐受性并放大镇痛效果）；半衰期变化极大，患者需要在数周内保持更高的警觉，直至稳定状态明确确立；也能够延长 QT _c 间期，绝大部分情况下，应该检查基础 ECG，并在滴定剂量时重复 ECG
芬太尼	50-100 μg	IV/SC	7-12	1-2	可连续静脉输注或皮下输注
芬太尼贴皮系统	-		N/A	每帖 48-72	按照药物说明书用于口服和胃肠道外等效剂量指南。目前可应用的剂量并不推荐用于初次应用阿片类的患者。不推荐用于急性疼痛
经粘膜枸橼酸芬太尼制剂	-		7-12	1-2	新剂型用于爆发性疼痛的治疗。有不同的产品，包括口腔内、颊含片、颊贴剂、舌下和鼻内制剂。不推荐用于初次应用阿片类的患者。初始剂量应从最低剂量开始，即使患者正在按计划接受一种相对较大剂量的阿片类药物

缩写说明：ECG，心电图；IM，肌注；IV，静脉注射；N/A，暂缺；NMDA，N-甲基-D-天冬氨酸；PO，口服；PR，经直肠；SC，皮下。

表 5. 阿片类换用的指南。

<p>第 1 步</p> <p>在既往经验、供货、价格和其他因素的基础上，选择新型药物</p> <p>根据等效剂量表计算等效剂量</p> <p>如果换用美沙酮或芬太尼以外的其他阿片类药物，确定要比计算出的等效量下调 25%-50%的自动剂量减少窗（automatic dose reduction window）</p> <p>如果换用美沙酮，下调 75%-90%的自动剂量减少窗，如果每天应用量超过 40 mg 则罕有换用美沙酮的</p> <p>如果换用芬太尼贴剂，不用下调剂量，按照药物说明书计算并使用等效量</p> <p>在等效量差不多更适用于处方规则或患者特点的判断基础上，选择接近于自动剂量减少窗的下限剂量（降低 25%）或上限剂量（降低 50%）</p> <p>如果患者目前正在使用相对较高剂量的阿片类、患者非白人种族或年纪较大、较为虚弱，选择接近于降低上限的剂量</p> <p>其他情况下，特别是换用相同药物的不同应用途径时，选择接近降低下限的剂量</p>
<p>第 2 步</p> <p>在评估疼痛严重性和其他药物、社会心理特点的基础上，增加或降低 15%-30%的计算量以明确初始剂量是否有效，并减少导致停药或不良反应的可能性</p> <p>评估反应性，并滴定新处方的剂量以获得最满意效果</p> <p>如果需要补充剂量，按照每日阿片类药物总量的 5%-15%进行计算，并按照合适的时间间隔应用；肌注性芬太尼剂型是个例外，永远需要从最低剂量开始使用</p>

（李雷）

美国肿瘤医师的劳累过度和职业满意度^[89]

这是 ASCO 的一项问卷调查，在接触的 2,998 例医师中，1,490 例医师返回了调查问卷，1,117 完成了全部问卷。平均每周工作 57.6 个小时，根据 Maslach Burnout Inventory 问卷中感情耗竭和（或）人格解体领域的评分，484 例医师（44.7%）感觉过度劳累（burnout），每周工作时间和过度劳累直接相关。绝大部分医师对于职业选择（82.5%）和专业选择（80.4%）感觉满意（与美国总体医师的满意度类似），但个体执业医师的满意度要比学术研究（academic practice）医师的满意度要低（所有的 P 均 < 0.006）。

（李雷）

癌症基因组学和遗传风险^[90]

二代测序（next-generation sequencing, NGS）能够进行肿瘤全外显子和全基因组测序以寻找治病变异，从而能够更加准确地进行靶向治疗。在对肿瘤进行测序的过程中，和种系基因组的比较可能识别和癌症及其它遗传性疾病相关易感性的变异。目前，大规模平行测序（massively parallel sequencing）和选择性捕获技术（selective capture approaches）的联合应用可以对大量候选基因实现有效的实时基因分析（多重分析）。现在很明显的是，随着 NGS

进入肿瘤学领域进行肿瘤和种系分析，我们在应用这种技术时，获得高通量基因型的能力已经超过了我们目前能够恰当解释和利用如此巨大数据的能力。对目前和癌症风险或治疗结局罕见和常见遗传变异知识状态的理解已经取得重大进展，但这些发现的临床转化也存在大量挑战。肿瘤学家、遗传咨询者和癌症遗传学家的共同努力能够将目前的范式转向个体化医学或精确医学，并能够确保将 NGS 技术参与肿瘤预防的实践中去。

（李雷）

非阿片类在治疗癌痛中的作用^[91]

这是 *J Clin Oncol* 的综述。摘要如下：WHO 有关癌症疼痛治疗的三阶梯方案基于疼痛症状，获得广泛适用。非阿片类药物用于轻度疼痛，弱阿片类用于中度疼痛，而强阿片类用于重度疼痛。这篇综述发现，抗炎药物（如对乙酰氨基酚/扑热息痛，非甾体类抗炎药即 NSAIDs）治疗轻度疼痛证据明确。对于更严重疼痛，在阿片类基础上加用 NSAID 是有效的，但长期不良反应还不明确。对乙酰氨基酚治疗中重度癌痛的证据有限。皮质激素对于脊髓压迫和脑转移具有独特作用，而其镇痛效果只是附带效果。对于以控制疼痛为主要目的情况，在强阿片类基础上加用皮质激素的证据有限。系统性研究建议抗抑郁药物和抗惊厥药物用于治疗神经源性疼痛，但目前的研究存在方法学的问题。在某些肿瘤类型的骨转移患者中，双磷酸盐能够缓解疼痛；denosumab（靶向 RANK 配体的全人源单克隆抗体）对于缓解疼痛恶化较双磷酸盐更为有效。非阿片类药物用于中重度癌痛的效果需要更长时间的研究以说明相关的重要问题。

（李雷）

Triclosan 包被的 PDS II（PDS Plus）并不能降低开腹手术切口的感染率^[92]

这是发表在 *Lancet* 的一项多中心随机对照研究。来自德国 24 家医院的 1224 例患者随机接受了 PDS Plus 和普通 PDS II 的缝合，结果并未发现前者能够显著降低腹部切口的感染率（14.8% vs.16.1%，OR 0.91, 95% CI 0.66-1.25, $p = 0.64$ ），严重不良反应二者也没有显著差别。

妇科良性肿瘤

子宫肌瘤、皮肤平滑肌瘤和肾癌综合征^[93]

这是一例 Reed 综合征的病例报告。一例 48 岁子宫肌瘤女性，发现皮肤不对称病变，活检病理提示皮肤平滑肌瘤，随后的基因分析确诊了遗传性平滑肌瘤病和肾癌综合征的诊断。遗传性平滑肌瘤病和肾癌综合征（HLRCC）也称 Reed 综合征和多发皮肤子宫平滑肌瘤病（MCUL），表现为子宫平滑肌瘤、皮肤平滑肌瘤，少见合并乳头状肾细胞癌。这是一种由富马酸水合酶缺陷引起的常染色体显性遗传疾病，这种酶是三羧酸循环中的关键酶，是肿瘤抑制因子。典型的临床表现是，年轻时即发生子宫肌瘤，20-30 岁出现皮肤平滑肌瘤病，表现为固定的、平滑肌瘤样、从皮肤色到棕色甚或红色的真皮结节，大小约 0.2-2cm。对 HLRCC 患者行影像学筛查很重要，因为 15% 的患者在皮肤症状出现后可发现肾肿瘤。虽然没有正式

的筛查标准，建议每年行妇科检查、全面皮肤检查，每1-3年腹部影像学检查排除肾肿瘤。因为HLRCC是常染色显性遗传，应对高危家族成员提供遗传咨询。

（仝佳丽）

伴有染色体1p删失的子宫富于细胞性平滑肌瘤表现出不同的特点^[94]

富于细胞性子宫平滑肌瘤（CL）是子宫肌瘤的一种较少见类型。该文章探索了染色体1p删失在CL中出现的程度及其和临床病理学特点的关系。从梅奥诊所101例和其他文献16例CL的病理标本进行的荧光原位杂交（FISH）结果显示，23%的CL病例存在染色体1p的删失。和没有1p删失的CL患者相比，有1p删失的患者更多处于绝经期、子宫更重、肌瘤体积更大。有染色体1p删失的标本细胞更加丰富，高倍镜下坏死更常见，提示这些患者肌瘤的恶性潜能更大。

（彭澎）

以醋酸优力司特（UPA）长期治疗子宫肌瘤^[95]

醋酸优力司特是选择性孕激素受体调节剂（SPRM），可以强效调节孕激素受体活性，而对纤维细胞产生凋亡/抗增殖作用。之前的临床试验显示，短期（3个月）使用UPA可以减少月经量并缩小肌瘤体积，治疗结束后，月经在4-5周内恢复，肌瘤体积缩小可以维持6个月。试验中还发现SPRM给药可导致良性的、非生理性、非增殖性、子宫内膜的功能性改变，称为P受体调节剂相关的子宫内膜的改变（PAEC）。这种改变在3个月的治疗结束后几周~几个月自然逆转。因而，对于长期治疗的管理，间歇性重复3个月的疗程是潜在选择。该研究是之前III期临床试验的延续，旨在研究以醋酸优力司特长期治疗有症状的子宫肌瘤的安全性和有效性。该试验在欧洲的临床妇科中心进行。多个疗程开放间断使用UPA治疗，随后随机双盲应用醋酸炔诺酮或安慰剂。纳入209例症状性子宫肌瘤患者，包括严重的月经量增多。干预方式：四个疗程UPA10 mg Qd*3个月的治疗，随后随机应用醋酸炔诺酮（10 mg QD）或安慰剂10天。主要观察指标：闭经、肌瘤体积、子宫内膜病理学。结果：UPA治疗1疗程后，79%的患者闭经，发生的中位数时间为4天（2-6天），肌瘤体积改变中位数45%（55%-25%）。治疗2、3、4程后，闭经的发生率依次是89%，88%和90%，肌瘤体积的改变分别是63%，67%和72%，子宫内膜病理学无恶性提示。结论：对于有症状的子宫肌瘤患者，重复3个疗程为期3个月的UPA治疗可以有效控制子宫出血并明显缩小肌瘤体积。

（蒋芳）

普通妇科

子宫内膜异位症和慢性盆腔痛

在小鼠模型中ENMD-1068一种蛋白酶活化受体2拮抗剂可以抑制子宫内膜异位症的发生^[96]

研究证实蛋白酶活化受体2（protease-activated receptor 2, PAR2）在子宫内膜异位症的发生中起重要的作用，可以促进子宫内膜异位的间质细胞活化，诱导产生白介素-6和白介素-8。ENMD-68为PAR2的选择性的拮抗剂，阻止PAR2的活化。经过研究证实，在小鼠模型中ENMD-68可以有效的抑制子宫内膜异位病灶的生长。

（王永学）

内异症患者术后血管内皮功能异常逐渐恢复：2年随访研究^[97]

近期一些文献报道在年轻的内异症患者中，即便没有解剖结构的改变，但血管内皮的损伤也已经存在，表现为血流介导的血管扩张功能损害（FMD）。但尚无手术治疗内异症后，血管内皮细胞改变的资料。该研究即对22例接受手术治疗的内异症患者（简称为STE, surgical treatment endometriosis）和10例无内异症对照进行随访，通过FMD和检测血浆内皮激活和炎症指，在术后2年评估其血管内皮功能；并与基线水平比较。结果表明，结果显示，STE患者术后2年FMD，较基线水平明显上升；而对照患者无该表现；术后2年随访时，STE组和对照组的FMD水平无显著差别。随访的内皮细胞激活和炎症指标在两组间也无差异。综上，手术治疗内异症导致内皮功能改善，可能降低心血管疾病的风险。血管内皮功能损害可能成为预测心血管事件的一个较好的指标，内异症患者术后的内皮功能改善情况对其未来的心血管疾病风险有重要的意义。

（王姝）

发现子宫直肠窝封闭和直肠浸润型内异症的学习曲线^[98]

在直肠内异症方面，诊断的主要问题原因是多方面的。月经期疼痛或痉挛仍被认为是“正常的”，而没有给患者一个病因，甚至没有建议寻求专业的诊疗帮助。而盆腔内异症的TVS诊断只有有经验的操作者才能达到准确。该研究旨在通过前瞻性研究，观察熟练使用经阴道超声诊断子宫直肠窝封闭和直肠的深部浸润型内异症需要多久。选择121可疑内异症患者入组，对于有症状及转诊到盆腔痛门诊的患者，分别由有经验的超声医生（E.S.）和两位受训者（T1/T2）进行检查。使用累积和的学习曲线显示，受训者（标记为T1和T2）达到预先规定的熟练程度发现直肠结节，分别在42个和37例患者后。E.S.检查直肠结节的发生率为21%。与E.S.相比，T1和T2行TVS的敏感性、特异性、阳性和阴性预测值、以及准确性依次分别为72%和89%，96%和95%，87%和80%，90%和98%，89%和94%。子宫直肠窝封闭，用子宫滑动征阴性作为标志，其发生率为27%。T1、T2受训者达到预期熟练程度分别在42

和 33 例患者后。敏感性、特异性、阳性和阴性预测值、以及准确性依次分别为 83%和 89%，95%和 95%，91%和 80%，90%和 98%，91%和 94%。总之，在转诊的盆腔痛门诊，熟悉 TVS 使用的超声医师，能在大约 40 个患者后熟练诊断直肠内异症，并利用子宫滑动征发现道格拉斯窝封闭。

(王姝)

既往口服避孕药对内异症发病风险的影响与产次有关^[99]

为了评估女性应用口服避孕药对后续诊断内异症的影响，作者进行了前瞻性基于社区样本的纵向研究。9,585 位女性年龄在 18-23 岁之间。自我报告内异症的形式评估风险。与从未应用避孕药的女性相比，未产妇<5 年和≥5 年口服避孕药内异症的风险比值 (HR) 分别是 1.8 和 2.3。报告有不孕和不确定受孕情况的女性中的风险也类似。而经产妇<5 年应用 OC 者的内异症 HR 是 0.41，≥5 年者为 0.45。报告早期因非避孕原因使用 OC 女性的风险倍增 (HR=2.07)。结果提示，经产妇使用 OC 能降低内异症诊断风险，而初产妇则增加风险；且不受受孕状态影响。早期非避孕使用 OC 女性的内异症诊断风险升高可能与未产妇 OC 风险增加相关。

(王姝)

hs-CRP 检测与内异症诊断及分期无关：834 例患者的前瞻性研究^[100]

内异症的发病机制与炎症过程相关。该研究评估血清中hs-CRP水平是否能作为发现内异症系统炎症的有效方法。作者进行了前瞻性基于实验室的研究，内异症组包括了370例组织学证实的患者，对照组有464例正常女性。患者接受了全面的手术病灶切除并行病理分析，包括腹膜浅表内异症、内异症囊肿、深部浸润型内异症；研究组即对照组均检测血清中hs-CRP水平。根据激素治疗和月经周期也对hs-CRP进行比较。结果显示，hs-CRP血清水平在内异症和对照组患者间无统计学差异；而且分组分析发现浅表内异症、内异症囊肿和深部浸润型内异症与对照组之间也没有差异。激素治疗和月经周期对其也没有影响。因此显示，尽管内异症也是一种炎症性疾病，但没有发现hs-CRP的全身改变，因此hs-CRP血清学分析不能协助内异症的诊断或分期。

(王姝)

子宫内膜异位症引起的输尿管积血一例^[101]

该个案报道了一名合并多个泌尿生殖系统畸形的 17 岁未育女性。

症状及体征：盆腔疼痛和单侧腹膜后肿物。

既往：婴儿时行左肾和部分输尿管切除，12 岁时因为阴道积血行部分阴道左侧横膈切除。

术前 MRI：左侧腹膜后肿块，延伸至膀胱旁间隙，部分切除的阴道左侧横膈后方再次积血，左侧子宫角扩张以及子宫积血，双子宫。

腹腔镜检查：可见双子宫，左侧宫角扩张，右侧宫角正常，双侧卵巢均正常。

经阴道检查:可及左阴道横膈。

治疗: 经阴道抽吸阴道积血及子宫积血, 腹腔镜切除左侧宫角及宫颈。左侧走行于腹膜后肿块从盆腔侧壁切开, 结扎, 并横断, 可见粘稠棕色液体流出。

病理: 盆腔肿物病理显示平滑肌和移行上皮成分, 与输尿管一致, 此外还有出血和腺体结构与子宫内膜异位症一致。子宫内膜异位症也存在于左侧子宫角的浆膜。因此, 左腹膜后肿物为残余左侧输尿管, 子宫内膜碎片异位种植于此导致输尿管积血。

讨论: 有两种输尿管子宫内膜异位症: 内在性和外在性。苗勒氏管畸形、阴道梗阻或处女膜闭锁者子宫内膜异位症发病风险明显增加。在此之前泌尿生殖手术可进一步复杂化和干扰解剖。因此, 术前了解患者的泌尿生殖系统异常对鉴别诊断和预测手术所需非常重要。

(史精华)

内异症患者CD147水平升高及其在人内膜细胞凋亡和迁移过程中的调节作用^[102]

在该研究选择60名内异症患者和16名无内异症的健康人作为研究对象, 发现CD147的表达在内异症组织中明显升高。CD147同时降低人子宫上皮细胞的迁移能力和活性, 对CD147进行免疫耗竭试验可以诱导子宫上皮细胞的凋亡。

(彭澎)

经阴道 3D 超声比 2D 超声在诊断深部子宫内膜异位症 (DIE) 中的优势^[103]

本研究从 2009 年至 2012 年, 共纳入 202 例患者, 手术指征均为 DIE。由同一个超声医生对每一位患者进行经阴道超声, 记录两个部位的深部内异症病灶情况: 肠道内异症, 后盆腔病灶 (包括阴道, 阴道直肠隔和宫骶韧带)。先对每一位患者进行 2D 超声检查, 再进行 3D 超声测量。研究结果: 129 例患者手术证实为深部内异症, 两种超声诊断肠道内异症的 AUCs 相似。而诊断后盆腔的 AUCs 则有显著差异 (3D 超声, 0.891, 95% CI 0.839–0.943; 2D 超声, 0.789, 95% CI 0.720–0.858; $P = 0.0193$)。在 3D 超声下, 如果病灶累及肠道, 敏感性, 特异性, 阳性和阴性预测值, 阳性似然率 (LR+) 和阴性似然率 (LR2) 分别为 93% (89–95%), 95% (88–98%), 89% (83–92%), 97% (93–99%), 13, 0.06。2D 超声分别为 97% (93–99%), 91% (84–94%), 95% (88–98%), 95% (91–96%), 25, 0.09。而对于后盆腔病灶, 2D 超声下, 敏感性, 特异性, 阳性和阴性预测值, LR+和 LR2 分别为 88% (82–93%), 71% (64–77%), 83% (75–90%), 79% (74–83%), 6.10, 0.32。3D 超声下分别为 94% (89–97%), 87% (81–91%), 92% (86–96%), 90% (85–93%), 14.0, 0.14。

研究结论: 三维超声在诊断未浸润肠道的深部子宫内膜异位症中, 较普通超声有明显的优势, 尤其是宫骶韧带, 阴道直肠隔等部位的DIE时。

(李晓燕)

乳腺癌生存者性交痛的疼痛定位^[104]

对于乳腺癌治疗后并绝经后患者往往由于未使用雌激素而生殖道触痛, 导致性交困难。

本研究即定位这种触痛，并使用局麻，区别这种触痛是位于外阴前庭或阴道。本研究是一项双盲随机对照试验，使用 4% 的利多卡因进行局麻，生理盐水作为空白对照，注射至所发现的触痛点，并对比患者疼痛评分改变。研究结果：49 例年龄为 37-69 岁（平均年龄 55.6 ± 8.6 岁），中位疼痛评分为 8 分（7-9）。在检查过程中，所有的患者在外阴前庭处都有触痛，4 点处最为明显。另外，一例患者有阴道粘膜的触痛。另两例患者有盆底肌肉疼痛。所有患者都有外阴阴道萎缩，其中 86% 无阴道分泌物。注射 4% 的利多卡因能减少所有患者的疼痛。例如，触痛最明显点，使用局麻后，疼痛评分从 5（4-7）下降至 0（0-1），而生理盐水组，从 6（4-7）下降至 4（3-6）。

研究结论：对于乳腺癌治疗后患者，性交困难的原因为外阴前庭的疼痛，可使用利多卡因缓解，而阴道疼痛很少见。

（李晓燕）

子宫内膜白血病抑制因子（endometrial leukemia inhibitor factor, LIF）是否能作为不明原因不育（unexplained infertility, UI）患者子宫内膜容受性的标记物^[105]

这是一项前瞻性的病例对照研究，对比子宫内膜中 LIF 蛋白水平及 $\alpha\gamma\beta 3$ 整合素表达升高的 UI 患者妊娠时间。使用免疫组化及 RT-PCR 评估蛋白及 RNA 的表达情况。LIF 在上皮细胞中表达，在 UI 患者和对照组分泌期子宫内膜中都过度表达，而 $\alpha\gamma\beta 3$ 整合素的表达则减少。用 RT-PCR 检测发现，表达低水平 $\alpha\gamma\beta 3$ 整合素的内膜与表达正常 $\alpha\gamma\beta 3$ 整合素者相比较，LIF RNA 表达量下降 4.4 倍。在对照组中，LIF 在腺上皮中的表达呈周期性，而在研究组和对照组的分泌期内膜中，LIF 的表达无差异。LIF 表达下降提示生育能力低下。

结论：子宫内膜 LIF 表达峰值在分泌中期，在部分 UI 患者内膜中表达减少。LIF 结合 $\alpha\gamma\beta 3$ 整合素作为子宫内膜容受性的标记物比单纯 $\alpha\gamma\beta 3$ 整合素有优势。

（李晓燕）

子宫内膜异位症中抗苗勒氏管激素和受体的过度表达^[106]

该研究为前瞻性研究，目的是检测子宫内膜异位症患者内膜、卵巢和深部病灶的抗苗勒氏管激素（AMH）和 AMH 受体 II mRNA 和蛋白表达。通过子宫内膜异位症和健康对照患者的宫腔镜检查获得子宫内膜标本；卵巢子宫内膜异位症（n = 29）或深部子宫内膜异位症（n = 26）标本通过腹腔镜获取。血清样本在部分子宫内膜异位症患者（n = 23）和健康对照患者（n = 20）获得。主要终点测量指标为通过免疫组化定量 RT-PCR 检测的 AMH 和 AMHR II mRNA 水平，经 ELISA 法检测的组织 and 血清 AMH 水平。结果子宫内膜异位症患者内膜 AMH 和 AMHR II mRNA 水平较对照组高，增殖期和分泌期没有显著性差异。卵巢和深部内膜异位病灶样本的 AMH 和 AMHR II mRNA 表达水平最高。免疫定位研究确认 AMH 和 AMHR II 蛋白高表达在子宫内膜异位病灶部位。各组的血清 AMH 水平没有发现有差异。内膜和子宫内膜异位病灶 AMH 和 AMHR II mRNA 和蛋白表达的增加提示 AMH 可能参与子宫内膜异位症的发病过程。

（胡惠英）

妇科泌尿学

尿道中段悬吊带术后复发，再次进行尿道中段悬吊带术的有效性和安全性^[107]

这是一项回顾性队列研究，对 2008 年至 2011 年进行尿道中段悬吊带治疗 SUI 的患者进行随访，分析其中复发病例。6914 例患者进行了尿道中段悬吊，165 例复发，其中 98 例进行了再次尿道中段悬吊带术，67 例进行了尿道扩张。165 例接受再次手术的患者中，11 例的（11.2%）尿道中段悬吊带术失败，26 例（38.8%）尿道扩张失败（ $P = 0.004$ ）。两组间围手术期并发症以及不良反应发生率无显著差异。在多因素 logistic 回归分析中，进行尿道扩张术的患者手术失败的风险显著大于尿道中段悬吊带术患者（OR 3.49，95% CI 1.34–9.09， $P = 0.01$ ）。

（李晓燕）

女性需要行压力性尿失禁或盆腔器官脱垂手术的终生风险^[108]

本研究利用 U.S. claims and encounters 2007 年到 2011 年的数据库中，对需要行压力性尿失禁（SUI），盆腔器官脱垂（POP）手术终生风险的人群进行回顾性分析。研究对象为 18 岁到 89 岁间女性。总计 10,177,480 例研究对象，其中 65,397 例需行 SUI 手术，57,755 例需行其他脱垂手术。总之，80 岁之前，SUI 或 POP 手术概率为 20%（95% CI 19.9 - 20.2）。其中 SUI 概率为 13.6%（95% CI 13.5 - 13.7）。POP 手术概率为 12.6%（95% CI 12.4 - 12.7）。按年龄划分，SUI 手术高峰年龄为 46 岁和 70-71 岁，分别每年每 1000 人中有 3.8 和 3.9 人需手术；POP 患者年龄高峰为 71-73 岁，每年每 1000 人中有 4.3 人需要手术。总之 80 岁之前，需要行 SUI 和 POP 手术的终生风险为 20%。

（李晓燕）

其他妇科问题

加强妇产科抑郁症患者的关怀——一项随机对照研究^[109]

这项随机对照研究的目的是评估基于询证医学的协作性关怀与普通关怀模式相比，是否更适于妇产科抑郁症患者。研究对象是经过健康问卷调查评分为 9-10 分，符合重度忧郁症或精神抑郁症，随机分为协作性关怀和普通关怀组，分别于 6 个月、12 个月、18 个月评估关怀效果，主要评估：抑郁症状、功能状态。研究的结果表明：协作性关怀显著改善患者的抑郁状况和生活质量。

（全佳丽）

MicroRNA 与妇科生殖疾病^[110]

小 RNA 是一组短片段非编码 mRNA，约占动物基因的 30%，通过抑制 mRNA 转录达到调节 mRNA 的转录。小 RNA 的异常表达与人类许多疾病相关，包括妇科疾病、肿瘤、炎症疾病和心血管疾病。本文综述了子宫肌瘤、子宫内膜异位症患者组织中小 RNA 的异常表达情况。小

RNA在炎症反应、免疫应答、细胞分化、凋亡和组织重建中发挥着重要作用，这些基因表达过程中的微调节对正常内膜组织功能至关重要。目前的研究已经发现几百个子宫内膜或病变内膜中异常表达的小RNA与子宫和内膜病变密切相关。小RNA的表达模式在鉴别正常和病变组织方面更优于mRNA的表达模式。总之，小RNA的细胞增生分化的调节作用是显而易见的，并关系到妇科疾病的发生发展。小RNA在妇科生殖疾病的诊断和治疗方面的研究将是一个新的研究领域。

(仝佳丽)

三维超声宫腔声学造影与诊断性宫腔镜诊断准确性的比较及对宫腔镜子宫成形术后宫腔评估的一致性^[111]

宫腔镜子宫成形术后通常需要复查宫腔情况而行二次宫腔镜，不仅具有侵入性而且昂贵，具有一定风险。调查显示仅 6% 的患者需要再次手术修正。如果能通过影像学检查而达到复查的目的就可以避免这些负担和痛苦。

这是一项前瞻性观察研究，共纳入既往有流产和/或不孕史，因纵隔子宫行宫腔镜子宫成形术 (hysteroscopic metroplasty, HM) 141 名妇女。于 HM 术后 6-8 周行三维超声宫腔声学造影 (three-dimensional sonohysterography, 3D-SIS) 或检查性宫腔。观察指标包括:宫腔形态，宫底部瘢痕长度 (≥ 1 或 < 1 厘米)，有无宫腔粘连，并对其中随机选取 30 例患者评估其自身及之间的一致性。141 例女性宫腔镜检测 18 例 (12.8%) 子宫发育异常。3D-SIS 检测具有高度的准确性 (97.2%)，敏感性 (97%) 和特异性 (100%)，其阳性预测值 100% 和阴性预测值 85%。宫腔镜和 3D-SIS 的诊断无显著差异 (McNemar 检验)。3D-SIS 在评估整体宫腔方面其自身及之间具有一致性 (κ 分别为 0.79 和 0.78)。

点评:3D-SIS 诊断术后宫腔情况与检查镜具有较好的一致性，并避免了侵入性操作，因而预计将会有比较高的患者接受率和广泛的应用价值。但也不能完全替代，对于有可能需要再次手术的患者建议使用检查镜。

(史精华)

阴部脱毛的并发症^[112]

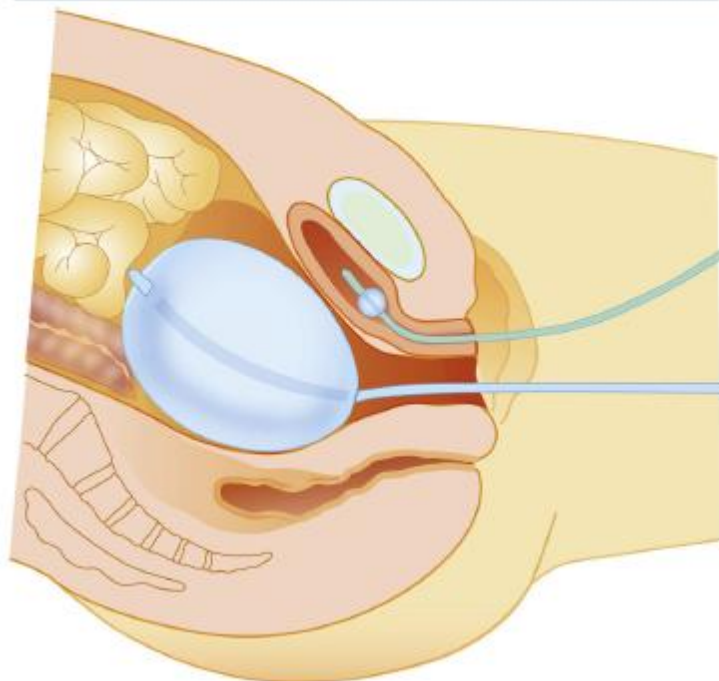
在美国，有 50% 以上的年轻人 (18-24 岁) 进行过阴部脱毛，这成为一种潮流，但与此行为相关的并发症的发生率鲜有报道。本文来自德克萨斯大学医学分校的研究，采用问卷调查的形式，纳入 2012 年 4-6 月间 333 例女性 (16-40 岁)。结果显示，87% 的女性承认她们目前至少有部分阴部脱毛，其余在过去曾经脱毛。不足或体重正常者比超重或肥胖者更容易报告会阴区脱毛。这些女性中 60% 存在至少一种脱毛相关并发症，最常见的并发症是表皮擦伤和毛发向内生长。黑人和西班牙裔女性比白人报告的并发症少。仅有 4% 的女性在出现并发症后到诊所就诊以及与医生讨论这一行为的安全性。总之，阴部脱毛常常会出现轻微并发症，妇科就诊可以为妇女讨论阴部脱毛提供安全环境。

(蒋芳)

Bakri 产后水囊在子宫切除术后盆底出血处理中的有效应用^[113]

子宫切除术后，有时候会发生广泛的盆腔出血，尤其是在一些手术过程复杂的情况。常规的方法往往不能控制这种危及生命的出血。本文报道了大容量 Bakri 水囊的成功应用，作为盆腔压迫装置来控制不可及的子宫切除术后盆底部位出血，连续三例成功应用的病例。Bakri 水囊经开腹切口植入，将充盈装置经后穹隆切开置入阴道，当达到合适的位置时，用无菌盐水逐渐充大至有效压迫盆腔出血的最小体积，以控制出血。可用 1L 的静脉补液袋置于床边持续牵引。在 3 个病例中，当水囊充到 400 至 550ml 时出血可很快控制，水囊在术后 24 至 30 小时去除。随访结果，所有患者术后恢复且无并发症。根据作者经验，盆腔压迫用 Bakri 水囊可快速止血救命。使用安全，易于操作，迅速止血，可快速组装、使用、去除，大小也可以调节，其自带的引流装置可便于观测腹腔内持续出血的情况，不需要放置额外的引流。这个装置的应用值得更进一步的探讨。

FIGURE 2
Positioning the balloon



(胡惠英)

开腹子宫切除术前提前使用加巴喷丁^[114]

研究目的是确认开腹子宫切除术前使用加巴喷丁的证据。使用下面的数据库：PubMed，EMBASE，Ovid MEDLINE，CLINICALTrials.gov，对照研究的 Cochrane 注册中心进行电子搜索。医学术语、关键词用的是：围手术期疼痛，子宫切除，妇科手术，加巴喷丁，超前阵痛，超前麻醉。手工检索了确认的研究的参考文献列表。对患者接受全子宫切除，切或没切双侧输卵管卵巢，接受全麻的随机对照研究进行考察。只有那些术前用了加巴喷丁的实验纳入本研究。进行 meta 分析和系统综述，根据 PRISMA 陈述进行报告。41 项研究符合纳入标准，抽

取的数据包括 448 例加巴喷丁组和 443 例对照组。24 小时累计镇静药物的用量和 24 小时后可视疼痛评分术后用于疼痛评分。当加巴喷丁分别在术前（从 24.3-55.9mg 至 13.2-42.7mg, 标准平均差-0.69）单次给或术前和术后给药（从 25.7-80 至 20.3-55mg, 标准平均差-1.45）的话，吗啡的 24 用量皆显著降低。meta 回归分析显示加巴喷丁降低吗啡在仅术前用药组强于术前和术后都用药组。超前使用加巴喷丁降低了可视评分从 9-42.7 至 2-25.3（标准平均差-1.03, 95%CI-1.36 至-0.71）。和对照组相比（16.1-96.7%），恶心的发生率加巴喷丁组更低（11.6-70%，相对风险 0.76, 95%CI0.66-0.88）。结论：超前使用加巴喷丁在降低术后疼痛评分，镇静药物使用，恶心呕吐症状等方面都很有效。

（胡惠英）

产科与计划生育

合并与不合并锁骨骨折的新生儿臂丛神经麻痹的发生率和预后^[115]

本研究的目的是报道合并与不合并同侧锁骨骨折的新生儿臂丛神经麻痹的发生率，并比较两组的预后情况。研究所采用的数据主要为美国德克萨斯州达拉斯县帕克兰纪念医院1988年至2012年24年间的出生记录、相应的转诊记录以及转诊医院的治疗记录。达拉斯县有完善的转诊制度及治疗臂丛神经损伤的权威医院—德克萨斯苏格兰共济会医院，几乎所有的臂丛神经损伤新生儿都会转诊到该医学中心进行治疗和随诊。结果显示，在帕克兰纪念医院24年间臂丛神经损伤的新生儿共有1291例，发病率为3.5/每1000新生儿。其中320例（25%）合并同侧的锁骨骨折，971例（75%）没有发生锁骨骨折。在此期间共有3739例新生儿发生锁骨骨折，发生率为10.2/每1000新生儿，但仅9%合并臂丛神经麻痹。从德克萨斯共济会医院数据分析，24年间共接受转诊1383例臂丛神经麻痹的新生儿，其中320例合并同侧锁骨骨折。合并锁骨骨折的自然缓解率为74%（55/74），而不合并锁骨骨折组的缓解率为72%（154/214）。单独分析帕克兰纪念医院的数据显示，合并锁骨骨折组的缓解率为98.1%（314/320），不合并锁骨骨折组的缓解率为94.4%（917/971）。结论：锁骨骨折的发生可以促进臂丛神经麻痹的恢复。

（王永学）

宫颈管长度测量和胎儿纤连蛋白检测对于先兆早产的预测价值^[116]

该研究评估宫颈管长度测量联合纤连蛋白检测在预测有早产症状孕妇发生早产中的价值。这是一项在荷兰的 10 个围产中心进行的全国范围内前瞻性研究。研究对象为在 24-34 周内出现胎膜完整有早产症状的孕妇，对其进行纤连蛋白定量检测（界值为 0.050-ug/ml）及宫颈管测量。利用 Logistic 回归预测检测后 7 天内出现自发性早产的情况。相对于宫颈管至少为 25mm 女性的风险，风险小于 5%，视为低危。结果显示，2009 年 12 月和 2012 年 8 月，共有 714 例孕妇入组，665 例进行纤连蛋白和宫颈管长度检测，其中 80 例（12%）在 7 天内分娩。纤连蛋白阴性，宫颈管长度 \geq 30mm 或 15-30mm 的孕妇 7 天内自然分娩低危（ $<$ 5%）。

在宫颈管 15-30mm 的孕妇中（103 例，整个研究组的 15%），纤连蛋白将其进一步分类为低危和高危（36 例，整个研究组的 5%）。因此，宫颈管长度测量联合纤连蛋白对于宫颈管长度在 15-30mm 的孕妇，能够提高 7 天内自然分娩风险的确定情况。

（王姝）

评价1型糖尿病病人妊娠期体重增加的发生率及对新生儿出生体重及妊娠结局的影响^[117]

作者对2009-2012年该中心接诊的1型糖尿病女性进行了回顾性队列分析。根据2009年内科学增重建议并权衡分娩孕周和孕前BMI后确定本研究的超重标准。分析人口学和结局资料，对比孕期超重和不超重女性的妊娠结局。结果表明，175位女性总114例孕期超重（65.1%），超重孕妇的新生儿出生体重大于孕龄儿（LGA）发生率为42.1%（48/114），增重在建议范围内的孕妇LGA发生率8.2%（5/61），考虑孕前体重、分娩时孕周、产次和血管并发症和血红蛋白A1c检测后，孕期超重与LGA之间仍有显著相关性。分层分析显示正常、超重或肥胖女性孕期增加体重过多与LGA有相关性。总之，在有1型糖尿病体重正常、超重或肥胖的孕妇，孕期体重增加过多均与新生儿LGA高发相关。对1型糖尿病孕妇，孕期干预以控制体重增加可能降低胎儿过大的发生。

（王姝）

子痫前期遗传学的生物信息学研究^[118]

该研究利用生物信息学从既往发表的文章中抽提和组织基因及其改变，以确定妊高症的候选基因和遗传变化。用聚类分析汇总和抽提与以下情况相关的基因，包括子痫前期、重度子痫前期、早期或晚期子痫前期、母体或胎儿的组织来源、伴随的情况（如，胎儿发育迟缓、妊娠期高血压、或HELLP综合征）。用基因本体论将大组基因归入各本体组中。结果显示，PubMed中超过22,000,000条文献中关于子痫前期的有28,000篇，作者利用其数据挖掘工具确定23,00篇有关遗传相关性子痫前期相关表型的文章。最终选出729篇包含统计学意义文章，其中涉及535个基因。发现这些基因由于子痫前期的严重程度、发病时间、母体和胎儿组织来源、以及并发情况的不同，这些基因极其分散。因此，作者得出结论子痫前期的临床表现多样，在遗传学上母儿的遗传学贡献彼此不同但有所重叠。

（王姝）

常规产后血红蛋白评估的临床应用^[119]

本研究的意义在于评价常规和选择性产后监测 CBC 的意义。回顾性配对入组 1 年内的 800 例患者，初步的结果是产后输血率。结果显示，在相似的输血风险情况下，减少常规产后 CBC 检测与降低输血率有关。CBC 使用从 59%降至 22.2%。二者均有统计学差异。没有出血副反应发生。多因素模型分析提示，产后出血的发生是预测输血风险的最佳预测指标。减少常规 CBC 检测是减少输血风险的独立影响因素。由此每年节省的费用大概约 58,000 美元。因此，有目的地进行 CBC 检测能减少输血、降低花费，同时提高患者的质量医疗。

（王姝）

先找子痫中蜕膜血管病变相关的心血管和血栓风险^[120]

既往研究提出有妊高症使的女性，心脏代谢、心血管疾病和易栓性风险升高，特别是心血管和血栓性疾病风险增加。蜕膜病变指母体子宫螺旋动脉的血管异常，在妊高症患者发生率高达40-60%。有学者提出因为有相似的形态学改变，蜕膜病变与动脉粥样硬化相关。对此作者针对妊高症女性进行了回顾性病例研究，有蜕膜病变组95例，无蜕膜病变组81例，产后7月数据进行分析。结果发现，蜕膜病变组舒张压较高（73Vs70mmHg），心室每搏量较低（71Vs76ml），总的外周血管阻力更高（1546Vs1385），低血容量的比例更高（34%Vs19%），均有统计学差异。而蜕膜病变与其他心血管参数、尿蛋白、体重指数、糖脂代谢参数或易栓性方面无相关性。因此认为，有妊高症史的女性，静脉容受性降低，动脉张力升高，没有代谢或易栓性方面的障碍。

（王姝）

激光手术治疗双胎输血综合征存活患儿的神经发育结局得到改善^[121]

作者对该中心 2 个不同时期用激光手术治疗双胎输血综合征存活患儿神经发育损伤情况的发生情况做以对照。作者对照了 2000-2005 年和 2008-2010 年激光手术治疗后两组 TTTS 患儿的神经发育情况。在幼儿 2 岁时，用 Bayley 量表评估神经发育、认知和运动发育情况。229 例双胎妊娠用激光手术治疗，113 例在第一组，106 例为近期组。总的存活率上升（70%Vs80%）。神经发育损伤发生率下降（18%Vs6%），均有统计学差异。多因素分析表明，出生时严重的大脑损伤是神经发育损伤的独立影响因素。需要预防大脑损伤以进一步改善双胎并发症的后果。

（王姝）

疫苗不良事件报告系统对妊娠妇女注射A型肝炎和A型B型肝炎疫苗后的报告^[122]

本文研究的主要目的是分析疫苗不良事件报告系统对妊娠妇女注射A型肝炎疫苗以及A型B型联合疫苗后所记录的不良事件。1996年至2013年自动报告监督系统共记录了139例不良事件，7例（5%）属于严重副反应，导致母胎死亡。疫苗注射后最常见的不良妊娠结局是自然流产，15例（10.8%）、早产7例（5.0%）；最常见的与妊娠无关的不良事件是泌尿系感染和恶心呕吐，共3例（2.2%）。1例新生儿在注射A型肝炎疫苗后发生下肢缺损。但是不良事件的的具体分类还没有完全明确。

（仝佳丽）

超声测量宫颈长度缩短的比率与自发性早产的生物通路^[123]

本研究的主要目的是评估中孕期宫颈长度与全身感染时母体血清学指标、母胎下丘脑垂体轴激活、出凝血系统改变的关系，以预测妊娠人群中早产的发生。对孕20-33周妇女行超声测量宫颈长度、测定母亲血清促肾上腺皮质激素释放激素、C反应蛋白、凝血酶III复合物，并随访监测到分娩。研究的结果显示：宫颈长度的缩短与血清促肾上腺皮质激素释放激素、C反应蛋白的升高密切相关，尤其是宫颈长度小于25mm。血清凝血酶III复合物浓度与宫颈长

度的缩短无相关性。所以，妊娠中期超声提示宫颈长度缩短时，孕妇血清学指标的异常表明宫颈长度缩短与全身感染、母胎下丘脑垂体轴激活相关，而与凝血异常无关。

（全佳丽）

小鼠子痫前期模型中胎儿期应用普伐他汀类对胎儿生长模式和出生后生长代谢功能的影响

[124]

子痫前期改变胎儿的生长模式并长期影响子代的代谢功能。动物模型证实普伐他汀类可预防子痫前期，应用已建立的小鼠模型探讨普伐他汀类对胎儿的生长模式和子代的代谢功能的影响，评估预防性应用普伐他汀类的意义。实验设计如下：CD-1小鼠经尾静脉注射腺病毒包裹的可溶性fms样络氨酸激酶1（sFlt-1），随机分为普伐他汀类注射组和注射用水组；对照组注射腺病毒包裹的小鼠免疫球蛋白G2aFc片段（mFc）。雄雌子代每月称体重直到6月龄，分别在3月龄、6月龄行空腹血糖、16小时后腹膜内糖耐量实验。以血糖和胰岛素反应来评价小鼠子代的代谢功能。研究表明：动物模型中，子痫前期改变了子代的生长模式和代谢功能，母体应用普伐他汀类可预防子代生长模式和代谢功能的改变。

（全佳丽）

非裔妇女妊娠、分娩与子痫前期^[125]

撒哈拉沙漠以南非洲地区的母婴死亡率仍居高不下。来自穆拉戈医院的资料显示：母婴死亡的两个主要原因是子痫前期和梗阻性难产的并发症，而梗阻性难产的发生与新生儿出生体重相关，常常让产科医师处于尴尬境地。现有的文献资料可得出这样的结论：子痫前期和梗阻性难产更常见于非洲本地人群甚或非裔妇女。非洲妇女较其他种族妇女罹患子痫前期的风险更高，排除社会经济学原因，部分可以归因于生物和遗传因素。有关子痫前期的遗传学证据尚需进一步讨论证实，探讨分娩方式的选择与新生儿出生体重的平衡有利于避免部分梗阻性难产的发生。还有数据显示非洲妇女的妊娠状况和分娩方式存在进化选择。非洲种族中存在着更多的基因多态性，而基因连锁的不平衡性少见，所以更易定位非洲人群中调节出生体重和胎盘形成的基因。总而言之，有关非洲妇女出生体重和子痫前期的研究对减少母婴死亡的发生是至关重要的。

（全佳丽）

患者安全性研究的新进展？近年来最好的文章^[126]

1. 产科质量和母婴死亡率的种族差异及矛盾的趋势

作者依据美国卫生保健和治疗管理机构（AHRQ）制定的产科质量安全条例分析2000年到2009年之间美国多个地区母婴死亡率和产伤情况，发现9年来白人和黑人的新生儿产伤率均呈上升趋势；黑人的剖宫产率显著高于白人；剖宫产后再次阴道分娩率下降，白人中下降更为显著。所以，虽然AHRQ不断健全的住院患者产科安全条例，但是住院患者得到母婴死亡率并没有得到改善。

2. 分娩和助产所面临的安全障碍

作者分析了助产团队中存在的四大安全隐患：危险的捷径、能力不足、缺乏尊敬及操作不当。虽然90%以上的医师、助产士及护士意识到这些安全隐患，但是只有10%左右的医师、助产士和护士当面向对方指出并充分表述了这些安全隐患。大多数人保持沉默的原因包括担心打击报复或今后的工作环境变得更为困难，甚或担心引发矛盾冲突，尤其是在患者面前。所以有待改进的方面包括团队培训和鼓励积极发言，建立患者安全质控体系，提高个人报告和应付安全隐患的能力。我们每一位医务工作者都应担负消除分娩和助产过程中潜在安全隐患的责任。

3. 实施助产计划并评估对剖宫产分娩的影响

一个敬业的全职助产士可降低剖宫产分娩率，同时降低孕产妇并发症和死亡率，并同时减少卫生经济费用。所以，助产士培训领域还有待于更进一步地开发。

4. 纸质的孕周计算表普遍不准确

31个版本的纸质孕周计算表推算同一末次月经期的预产期，竟然相差一周，而用20个不同版本的电子孕周计算表推算的预产期完全相同，因为电子孕周计算表严格按照280天设计。所以提出纸质孕周计算表很不准确，易误导临床医师，增加早产率、母亲血清学筛查假阳性率。建议临床医师应用电子孕周计算表推算预产期。

上述内容引自如下文章

Obstet Gynecol 2013;121:1201-8.

N Engl J Med 2014;370:341-51.

Am J Obstet Gynecol 2013;209:402-8.

Am J Obstet Gynecol 2013;209:251.

Am J Obstet Gynecol 2014;210:145.

(全佳丽)

分娩过程中胎儿并发症的预测^[127]

大多数分娩过程中的胎儿缺氧发生于无妊娠合并症的产妇，而现有的产程监测技术并不能减少足月新生儿脑瘫的发生。这篇文章以此为背景提出风险评分，对正常妊娠分娩前实施风险分层评估预测。对601名研究对象采用前瞻性观察研究，在分娩发动前对所有研究对象行超声检查，测量胎儿多普勒血流阻力指数，记录脐动脉、脐静脉和大脑中动脉搏动指数，形成风险评分系统，分析其与分娩结局的相关性。

研究初步得出的结论是：正常脐动脉搏动指数的均值是0.80（范围0.46-1.53），第10百分位数是0.64，第90百分位数是0.89。正常大脑中动脉搏动指数是1.37（范围0.68-2.32），第10百分位数是1.04，第90百分位数是1.71。大脑中动脉与脐动脉搏动指数的平均比值是1.77（范围0.56-3.15），第10百分位数是1.26，第90百分位数是2.32。脐静脉平均流速是

60.4ml/min/Kg。第 10 百分位数是 41.6 ml/min/Kg，第 90 百分位数是 79.1 ml/min/Kg。依据第 10 百分位数、平均值、第 90 百分位数分别对大脑中动脉搏动指数、脐动脉搏动指数、大脑中动脉与脐动脉搏动指数比值、脐静脉平均流速进行 0、1、2 三级量化评分，每位研究对象可得到 4 项测量指标的累积量化评分，分值（0-8 分）。分析妊娠结局及围产儿结局与评分的相关性，结果显示，7-8 分的胎儿急诊剖宫产分娩率显著增高，为 53.3%，相比之下，0-2 分的胎儿急诊剖宫产分娩率仅为 3.4%；且 7-8 分的围产儿心电监护病理性异常显著增加。

点评：本研究的意义在于多普勒血流指数量化评分联合胎儿心电监护可提高分娩时胎儿缺氧的预测程度。

（全佳丽）

预防性宫颈环扎术中应用吲哚美辛和抗生素——一项随机对照研究^[128]

本文的目的是探讨预防性宫颈环扎术中围手术期应用吲哚美辛和抗生素对延长孕周的意义。53 名年龄大于 18 岁，单胎妊娠，孕周 16-13+6 周的患者随机分为围手术期应用联合吲哚美辛和抗生素组和未预防性用药组。干预组在术后即刻、术后 8 小时和 16 小时分别口服 50mg 吲哚美辛 3 次，同一时间点分别静脉注射头孢呋啉 1g，共 3 次。除此之外，不常规或预防性应用其他药物。胎膜早破或可疑胎膜早破时拆除环扎线，常规于孕 36-37 周间拆除环扎线。结果显示，用药组的妊娠时间显著延长了至少 28 天，但是两组的终止妊娠的周数和新生儿结局相似。

点评：本研究的最终结果证实了预防性应用抗生素联合消炎痛可延长孕周至少 28 天，但是并没有改善早产率和围产儿结局。预防性用药的意义仍需大样本的进一步研究。

（全佳丽）

剖腹产皮肤切口缝合与钉合的比较^[129]

这是一项前瞻性随机临床试验，选自 2010 年至 2012 年间孕 23 周或以上在美国三家医院选择低位横切口剖腹产（CS）的 746 名妇女。其中 370 例连续皮下缝合，376 例钉合。依据体重指数、初次 CS、再次 CS 对每个中心患者分层后随机分为皮肤切口缝合组和钉合组。主要观察伤口并发症的发生率，包括感染，血肿，皮下积液，切口裂开 ≥ 1 厘米，或因伤口并发症再住院。平均胎龄为 39 周。58 例妇女（7.8%）出现伤口并发症--连续皮下缝合组 4.9%；钉合组 10.6%（调整后的比值比[OR]0.43，95%可信区间[CI]0.23-0.78）；这主要取决于伤口裂开在各组的比率（7.4% vs. 1.6%；校正后 OR=0.20，95% CI 为 0.07-0.51）。CS 连续皮下缝合切口相比于钉合其切口并发症下降 57%。皮肤缝合时间比钉合时间长 9 分钟。

综上：该研究认为尽管钉合方便迅速，但其并发症明显高于连续皮下缝合。

（史精华）

联合孕早期筛查与无创产前检测对诊断方法的影响^[130]

该研究主要收集三个时间段：1）应用联合早孕筛查前 20 月；2）应用联合早孕筛查后

72 月；3) 无创性产前检查引入后 16 个月。为期 9 年的时间，共收集 15,418 例产前检查，其中 9,780 例联合早孕筛查，1,265 例无创产前检测，608 例绒毛膜绒毛取样 (CVS) 和 3,765 例羊膜穿刺。联合早孕期筛查在 2009-2010 年达到峰值 (1,836 例)，引入无创性产前检测后下降了 48.1%。无创性产前检查引入后，联合早孕筛查/100 例超声检查也显著降低 ($P < 0.05$)。联合早孕筛查引入后，CVS 在 2007-2008 年达到 100 例高峰，增幅为 81.8%。引进无创产前检测后，CVS 在 2012-2013 年期间下降了 68.6%。CVS/100 例超声检查体现了同样的趋势。羊膜穿刺术研究期间逐年下降 (总体 78.8%)，引入联合早孕筛查后下降了 60.3%，引入无创性产前检查后进一步下降 46.7%。每月羊膜穿刺/100 例超声检查在引入联合早孕筛查和无创性产前检查后也显著降低 ($P < 0.05$)。

结论： 引入联合早孕筛查后 CVS 显著增加而羊膜穿刺明显减少。引入无创产前监测后 CVS 和羊膜穿刺均明显减少。

(史精华)

急重症孕产妇发病率的预防^[131]

急重症孕产妇发病率 (Severe acute maternal morbidity, SAMM) 是指孕产妇处于非常严重、危及生命的疾病状态，若非幸运或治疗得当将会死。在发达国家，SAMM 病例的评估越来越多地用于补充评审孕产妇死亡。其发病率的分析已成为产妇护理质量问题的主要内容。SAMM 在发达国家的发病率为 3.8-13.8%。

该研究旨在评估 SAMM 病例入住重症监护病房 (intensive-care units, ICU) 或高依赖病房 (high-dependency units, HDUs) 的可预防性。17 月的研究共纳入了 4 个卫生局区域收入 ICUs 或 HDUs 的 98 名孕产妇 (怀孕及产后 42 天内)。结果显示 38 (38.8%) 例被视为有预防的可能，36 (36.7%) 例无法预防但需要改善护理和 24 (24.5%) 例无法预防。最常见的可预防的因素与临床医生相关：延迟或未能诊断或识别高风险状态 (51%)；延迟或不恰当的治疗 (70%)。可预防严重发病的最常见原因是失血和败血症。这些研究结果对于指导临床教学和政策制订有重要意义。

(史精华)

血小板-单核细胞聚集成成的 sFlt-1 与子痫前期发病相关^[132]

可溶性血管内皮生长因子受体 1 (Soluble fms-like tyrosine kinase, sFlt-1) 在子痫前期的发病中起重要调节作用。目前认为血液循环中的 sFlt-1 主要来源于胎盘。然而，由滋养细胞产生的 sFlt-1 不足以解释循环 sFlt-1 与子痫前期的相关性。该研究即针对血小板-单核细胞聚集 (platelet-monocyte aggregates, PMAs) 过程中所生成的 sFlt-1。将患者分为三组：子痫前期组，正常妊娠组和非妊娠组。血清学检测结果显示，子痫前期组相比于正常妊娠组血小板和单核细胞总 FLT-1 浓度在基线基础上明显增加 (25 vs. 10 pg/mL, $P = 0.0003$)。单核细胞孵育于非妊娠妇女凝血酶活化的血小板可产生 sFlt-1，sFlt-1 在转录水平受 p38 和核因子- κ B 依赖途径的调控。

PMAs 来源的 sFlt-1 既往缺乏认识，本文研究提示其可能与内皮功能障碍和全身炎症反

应相关，并参与了子痫前期的发病机制。

(史精华)

基于母婴结局而定义的“第一产程异常”^[133]

这篇研究的目的在于探索什么样的“第一产程异常”能够触发不良的母婴结局。在这项回顾性连续队列研究中，第一产程定义为宫口扩张4 cm到开全为止。按照第一产程时间的90%、95%和97%百分位进行划分，结果显示第一产程延长和第二产程延长、母体发热、新生儿2-3级特护、肩难产相关。通过推算截断值，估计每预防一次肩难产需要进行29-30次剖宫产。由此作者认为，尽管部分第一产程延长的孕妇最终也能阴道分娩，但是母婴的并发症均显著增加，特别是肩难产的风险。

(彭澎)

早孕期多胎妊娠经阴道减胎后的双胎妊娠与未经减胎的双胎妊娠结局对比^[134]

这是一项前瞻性队列研究，共 77 例多胎妊娠进行了减胎，对照组为 78 例双绒双羊未经减胎者。结果：三胎妊娠减至双胎者共 55 例，未减胎者 78 例。两组之间对比，32 周之前（1.9% vs. 1.4%）和 34 周之前（15.1% vs. 19.2%）的早产率无显著差异。两组间平均分娩孕周（36.54 vs. 36.35 weeks）和新生儿平均出生体重（2,365 vs. 2,365 g）无显著差异。发生妊娠期糖尿病（15.1% vs. 14.1%）和 IUGR 的几率（IUGR; 1.9% vs. 9%）也无差异。减胎组发生妊娠期高血压的几率较对照组高（24.5% vs. 9%），但早产率和 IUGR 的几率并未升高。

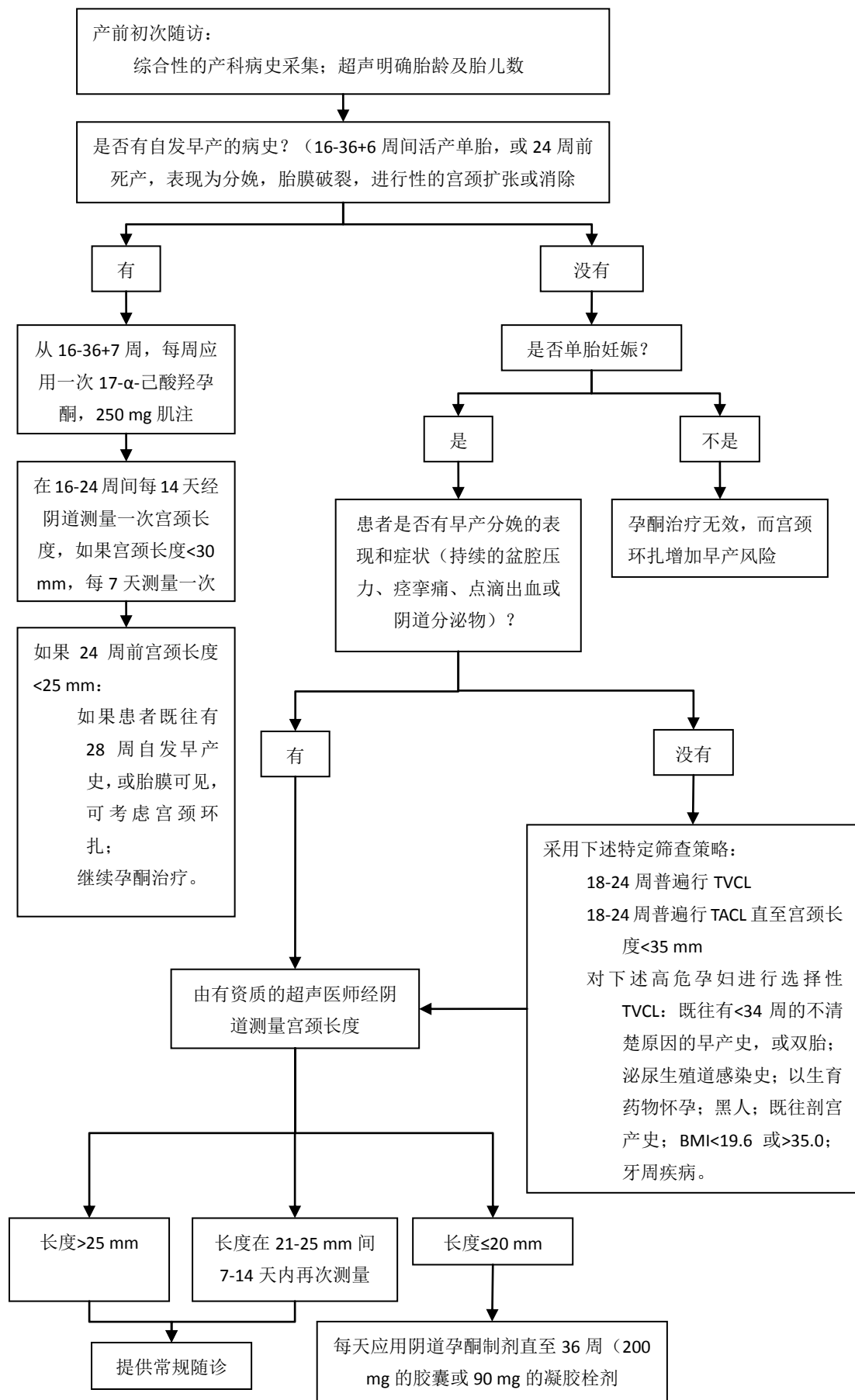
结论：减胎后的双胎妊娠结局较未减胎者无明显差异。

(李晓燕)

识别适用孕酮治疗的早产患者：为什么用？谁该用？怎么用？何时用？^[135]

这是美国妇产科学会（ACOG）在其会刊 *Obstetrics & Gynecology* 上发表的一篇继续教育（CME）专家讲座，由美国俄亥俄州立大学的 Jay D. Iams 教授撰写。该讲座系统地介绍了黄体酮及其衍生物在治疗早产中的临床价值和方法。从标题就可以看出，文章介绍了几方面知识：为什么黄体酮可以治疗早产；谁是孕酮治疗的合适对象；怎么使用孕酮治疗早产以及合适开始治疗早产。下面这张流程图很好的显示了评估孕酮治疗早产的步骤和方法。这张表格引自 *NEJM* 的综述，我们在二月的月报中已经发表了一次。这里再次发布一下。

(彭澎)



胎儿心功能异常和IUGR胎儿心肌肌节超微结构改变有关^[136]

该研究选用9例严重的早发型IUGR胎儿和9例因为其他原因在围产期死亡的符合孕周胎儿作为研究对象,通过超声心动图、B-尿钠肽和肌钙蛋白-1作为心功能检测指标。结果显示,IUGR胎儿的心功能严重异常,心肌细胞肌节和正常胎儿相比明显缩短。心肌肌节的缩短可能是IUGR胎儿心功能障碍的原因。

(彭澎)

剖宫产对未来妊娠的影响——一项回顾性队列研究^[137]

已有研究表明剖宫产后的受孕率下降,妊娠之间的间隔时间较长。但因为临床研究本身的缺陷使的这些结论很难理解。本研究的目的是分析剖宫产对未来妊娠的影响。本文是一项回顾性队列研究,纳入2000年1月到2012年12月,英国1047644名研究对象,年龄为15-40岁,单胎足月分娩。排除高危妊娠:前置胎盘,子痫前期,子痫,妊娠期高血压,妊娠期糖尿病。研究结果:在低危的初产妇中,224024(21.4%)剖宫产分娩,之后10年的分娩率为74.7%。与阴道分娩者对比,因臀位进行剖宫产的妊娠率略低(调整后HR为0.96,95%CI:0.94-0.98)。其他指征进行剖宫产者影响更大(调整后的HR为0.81,95%CI:0.78-0.83)。急诊剖宫产后HR为0.91,95%CI:0.90-0.93)。因为臀位选择性剖宫产的影响最小,但在年龄小于30岁时,这种影响无统计学意义(adjusted HR 0.98,95%CI 0.96-1.01)。

结论:剖宫产对将来妊娠无影响或仅有轻微影响,导致剖宫产的临床和社会环境对将来妊娠的影响要远远大于手术本身。

(李晓燕)

评估Foley导尿管和地诺前列醇在足月分娩引产中的作用^[138]

这是一项多中心随机对照研究,入组对象包括孕36周单活胎,头位,胎膜完整,宫颈评分低(扩张小于3cm,消退少于80%),无引产的禁忌。从宫颈置入Foley导尿管,30ml小泡或使用地诺前列醇12小时。两种方法与催产素不重叠使用。研究共纳入376例患者,185例要求使用Foley导尿管,191例选择地诺前列醇。导尿管组分娩更快(中位时间为21.6小时,用药组中位时间为26.6小时,P=0.005)。24小时内分娩的人数更多(56% vs 40%,P=0.005)。阴道分娩的时间更短(20.1小时 vs 24.3小时,p=0.005)。剖宫产分娩率两组无统计学差异,分别为29%,39%。

结论:使用Foley导尿管开始引产与地诺前列醇比较,分娩更快,分娩时间更短,24小时内分娩比例更高,而两组剖宫产概率无差异。

(李晓燕)

高危妊娠患者孕期呼吸睡眠紊乱(sleep-disordered breathing, SDB)与不良妊娠结局的关系^[139]

一项前瞻性的队列研究,主要是明确高危妊娠患者孕期SDB的发病趋势及发病率。研

究募集体重指数 30 kg/m²，慢性高血压，妊娠期糖尿病，子痫前期病史，和（或）双胎妊娠者。在 6~20 周进行第一次 SDB 评估，晚孕期进行第二次评估。SDB 定义为呼吸暂停或呼吸抑制指数大于等于 5。具体分类为：轻度 SDB（5~14.9），中度 SDB（15-29.9），以及重度 SDB（>30）。研究结果：188 名早孕期女性完成睡眠评估，182 名已分娩。早孕期及晚孕期暴露于 SDB 的孕妇与孕期发生子痫前期，34 周之前的早产，小于孕龄儿（5%），大于孕龄儿（95%）两组孕妇的无相关性。而早孕期 SDB 的严重性与孕期发生妊娠期糖尿病相关（无 SDB，25%；轻度 SDB，43%；中重度 SDB，63%；P=0.03）。中重度 SDB 者孕期发生妊娠期糖尿病的调整后 OR 为 3.6（0.6，21.8）。结论：早孕期 SDB 与妊娠期糖尿病的发病率呈剂量依赖关系。而早孕期 SDB 与子痫前期，早产，大于或小于孕龄儿无相关性。

（李晓燕）

妊娠期糖尿病的孕期预测：对多囊卵巢综合征孕妇主要并发症的对多中心前瞻性队列研究^[140]

荟萃分析显示有多囊卵巢综合征病史的孕妇，妊娠期并发症的发生率增加，如GDM（OR 2.32-3.66），子痫前期（OR 1.45-4.23）等，GDM对母儿均有近期及远期影响。但目前所有的研究都是回顾性的，且样本量有效，很难得出与妊娠结局相关的孕前因素。本研究的目的是希望建立一个模型，从患PCOS的孕妇中发现妊娠期发生GDM的高危人群。这是一个多中心前瞻对照试验的一部分，纳入2008年4月~2012年4月的326例PCOS患者，结果189例（58%）患者妊娠并分娩活产新生儿。62例（33%）出现妊娠并发症，主要是GDM（n = 41; 22%），妊娠期的预测模型中包括2型糖尿病、空腹血糖、空腹胰岛素、雄烯二酮和孕期激素结合球蛋白。但该模型需要进一步在更多人群中进行验证。

（蒋芳）

米非司酮联合米索前列醇不同给药途径用于中期引产——一项前瞻性随机对照研究^[141]

目前中期引产常用的药物是米非司酮联合口服米索前列醇。阴道给药时，米索前列醇的生物利用度是口服给药的3倍；舌下含服时，血药浓度和生物利用度高于阴道给药。本文假设中期引产时，改变米索前列醇的给药途径后会减少引产时间。2009年4月~2013年4月在爱德华国王纪念医院进行了一个前瞻性随机对照临床试验，纳入302例中期引产者。口服200 mg 米非司酮，24-48小时后阴道用800 μg米索前列醇，随后药物加量时随机分3组，每3小时口服400 μg米索前列醇；每4小时一次阴道给药；每3小时一次舌下含服。主要观察指标：首次米索前列醇给药12小时内未分娩的百分比。总流产时间在口服组最长：口服9.5 h（95% CI 8.5-11.4），阴道 7.4 h（95% CI 6.5-8.2），舌下7.8 h（95% CI 7.0-9.2）。总共84（27.8%）例未在12小时内分娩，其中口服组37.0%（95% CI 28.7-47.8），阴道组 20.5%（95% CI 14.0-30.1），舌下组21.0%（95% CI 14.3-30.7）。结论：在中期引产时，阴道给予负荷量米索前列醇后，阴道或舌下给予米索前列醇比口服给药能缩短终止妊娠的时间。

（蒋芳）

成功外倒转后的分娩方式——综述和 meta 分析^[142]

这是一个综述和meta分析，纳入3个队列研究和8个病例对照研究，46641例患者。结果显示成功外倒转后剖宫产率是21%。外倒转成功后，因难产而剖宫产的风险增加（OR 2.2, 95% CI 1.6–3.0），因胎儿窘迫而剖宫产的风险增加（OR 2.2, 95% CI 1.6–2.9），阴道助产的风险增加（OR 1.4, 95% CI 1.1–1.7）。虽然如此，外倒转仍然是避免剖宫产的有效方法，推荐对所有臀位患者进行外倒转。

（蒋芳）

应用胎儿心血管分数来预测宫内生长受限婴儿的高血压和动脉重塑的发生^[143]

宫内生长受限（IUGR）的胎儿会经历心血管重塑并持续至婴儿期，并与成年后的心血管事件相关。婴儿期高血压是成年后心血管疾病的重要危险因素。这是来自西班牙的前瞻性的对照研究，纳入宫内发育迟缓和发育正常的胎儿各 100 名。胎儿围产期评估包括多普勒成像，心脏形态，射血分数，心输出量，等容舒张时间（IVRT），三尖瓣环平面收缩漂移（TAPSE）和组织多普勒成像。婴儿高血压和动脉重构被定义为在生后 6 个月时平均血压>第 95 百分位与主动脉内膜中层厚度>第 75 百分位数。同时获得与婴儿结局有关联的胎儿参数比值比。结果显示胎儿 TAPSE，右球形指数，IVRT 和 cerebroplacental 比例是出生后血管重塑最强的预测因子。结论：胎儿超声心动图参数可以确定哪些 IUGR 胎儿为高危人群，从而有针对性地对对其进行血压和其他心血管危险因素的早期筛查和促进健康饮食和体育锻炼。

（蒋芳）

达比加群酯和达比加群酯甲磺酸盐经人胎盘双重灌注的转运情况^[144]

评估口服凝血酶抑制剂达比加群酯和其前体达比加群酯甲磺酸盐经足月胎盘转运的药代动力学，从而评估胎儿药物暴露问题。经孕妇知情同意，从健康足月剖宫产获得胎盘。达比加群酯和达比加群酯甲磺酸盐分别用孤立的胎盘子叶用体外双重灌注经胎盘转运。达比加群酯，浓度为 35 ng/ml，在实验开始阶段加入到母体循环。母体和胎儿的血样在实验前 1 小时和试验阶段（3 小时）获取检测达比加群酯浓度和胎盘活性的生物指标。独立的胎盘灌注达比加群酯甲磺酸盐最初母体的浓度为 3.5ng/ml。达比加群酯和达比加群酯甲磺酸盐的测量使用液相质谱-串联质谱法。与安替比林相比，达比加群酯从母体到胎儿循环的转运相对较慢，在 3 小时后中位胎儿-母体的浓度比值比为 0.33（中间的四分位范围为 0.29-0.28）（n=3）。药物的前体，达比加群甲磺酸盐，经胎盘转运的效率更低，3 小时后胎儿-母体的浓度比值为 0.17（四分位范围 0.15-0.17）（n=3）。胎盘活性的生物标记在灌注过程中都处理正常范围。这一实验直接证明了达比加群酯和达比加群酯甲磺酸盐能经足月妊娠胎盘从母亲到达胎儿。从临床的角度来看，这些数据提示，达比加群酯不能用于孕妇的抗凝血治疗。因为药物可能对胎儿血流造成不利影响。

（胡惠英）

2000年至2011年美国妊娠期糖尿病治疗中与胰岛素应用相比，格列本脲的使用趋势^[145]

从2000年至2011年健康护理数据库获取数据，描述GDM的药物治疗选择趋势，并确定与之相关的因子。这是一项回顾性队列研究，涉及全美国范围的人群，从2000年至2011年使用胰岛素或格列本脲且保险覆盖的妊娠期糖尿病女性。研究排除了年龄小于15岁和大于50岁及多次妊娠的女性。10778例患有GDM的女性使用格列本脲（n=5873）或胰岛素（n=4905）。从2000年到2011年，格列本脲的使用从7.4%上升到64.5%，在2007年成为常用治疗。具有代谢性疾病（发生率0.71，95%CI 0.50-0.99）、高肾上腺皮质激素（发生率0.77，95%CI 0.62-0.97）、多囊卵巢综合征（发生率0.88，95%CI 0.78-0.99）、甲状腺功能减退（发生率0.89，95%CI 0.83-0.96）或者不育（发生率0.93，95%CI 0.86-1.02）治疗中的女性格列本脲使用相对较少。年龄每增加10岁，使用格列本脲的比例下降5%（发生率0.95，95%CI 0.91-0.99）。在开了格列本脲处方的女性，有7.8%换或加用另一种药物，而胰岛素初始使用的病人这部分占比例为1.1%。在过去的十年中，格列本脲已经取代胰岛素成为GDM药物治疗的主要用药。考虑其快速的吸收和对母体和新生儿健康血糖控制的潜在影响，格列本脲相对有效性的评估需要保证在妊娠糖尿病患者治疗选择时要充分知情。

（胡惠英）

妊娠剧吐中昂丹司琼与甲氧氯普胺应用比较^[146]

这是一项随机双盲研究，招募了160例妊娠剧吐女性。受试者随机给予静脉4mg昂丹司琼或者10mg甲氧氯普胺，每8小时一次每疗程持续24小时。每个受试者24小时记录呕吐情况，在24小时后，使用10分制可视评分评价疗效，并回答副反应问卷。结果昂丹司琼和甲氧氯普胺在治疗妊娠剧吐的呕吐和恶心方面没有显著性差异。总的说来，考虑到副作用，更偏好使用昂丹司琼。由于甲氧氯普胺与昂丹司琼相比价格明显便宜，也成为止吐选择的原因。

（胡惠英）

早孕期人绒毛膜促性腺激素水平与之后子痫前期的关系：一项队列研究^[147]

母体早孕期血清绒毛膜促性腺激素水平低可能提示滋养细胞的增殖或侵蚀受损，这样血清绒毛膜促性腺激素水平低可能可以作为一个胎盘发育受损的标记。胎盘发育受损是子痫前期的原因，但是目前几乎没有前瞻性研究来支持这一假说。本研究为前瞻性队列研究，在Oslo大学医院1996年至2010年IVF后妊娠患者链接到Norway医学出生注册系统来获得子痫前期的相关信息。结果发现种植后12天的hCG浓度与子痫前期存在剂量依赖的负相关（ $P_{\text{trend}} 0.02$ ）。与hCG ≥ 150 IU/L的女性相比，hCG < 50 IU/L女性子痫前期的总风险要高2倍（绝对风险6.4% vs 2.8%；OR 2.3，95%CI 1.2-4.7）。负相关如限于与严重的子痫前期（ $P_{\text{trend}} 0.01$ ），则hCG < 50 IU/L较hCG ≥ 150 IU/L的女性风险超过4倍（绝对风险3.6 vs 0.9%；OR 4.2，95%CI 1.4-12.2）。对于轻度子痫前期，没有相关性（ $P_{\text{trend}} 0.38$ ）。本研究的局限性在于IVF妊娠的结果可能不能广泛用于正常怀孕的妇女。极早孕期母体血清hCG浓度低的少数可能原因是胎盘发育受损和延迟种植。如此，试验结果提供了前瞻性的证据支持假说：胎盘发育受损可

能与严重的子痫前期相关。

(胡惠英)

妊娠剧吐和子代的远期预后^[148]

孕期恶心呕吐非常常见，但妊娠剧吐（孕期严重的呕吐）的发生率却低很多，报道的发生率有 0.3 至 3.6%。有研究显示妊娠期恶心呕吐与胎儿预后好相关，比如较低的流产率。但，与妊娠剧吐相关着眼于妊娠和新生儿预后的数据却非常有限。最近，有一些研究提示在健康方面远期有不利的影 响，如童年期胰岛素敏感性的降低，成年后精神疾病发生率的增加。妊娠剧吐对子代的影响需要更进一步的研究，贯穿整个童年、青少年、直至成年，这样远期疾病的风险才能有效评估。

(胡惠英)

两次足月妊娠时间间隔与先天性异常的关系^[149]

该研究以评估两次妊娠的时间间隔与先天性异常的关系为目的，为回顾性队列研究，入组的为 1999 年至 2007 年有两次单胎妊娠病例。妊娠间隔是两次连续的分娩之间的时间间隔减去后一次妊娠的孕周算得。先天性异常的定义参照国际疾病分类。孕母的情况和产科情况及两次妊娠间隔都被纳入了针对先天性异常的多因素逻辑回归分析模型。共纳入 46243 例，总的先天性异常发生率为 2.2%。较长和较短的妊娠间隔都与先天性异常发生率升高相关。发生率最低的为 12-17 个月组（1.9%），发生率增加的在较短的时间间隔（2.5% 0-5 个月，调整的比值比，1.32；95%CI 1.01-1.72）和较长的时间间隔（2.3% 24-35 个月；调整的比值比 1.25，95%CI 1.02-1.52）中都有发现。与叶酸相关的先天性异常存在统计学上的显著相关性，而与叶酸无关的先天性异常中没有观察到这种现象。这项研究支持了目前已有文献中的一些有限的数 据，但需要进一步研究受影响先天性异常的类型，对进一步的研究和产前风险评估有启发。

(胡惠英)

产科干预和晚期早产的关系^[150]

有一种担心认为产科干预（足月前剖宫产和引产）导致了晚期早产。该研究的目的是评估产科干预与晚期早产的独立相关性，探讨晚期早产母体和胎儿的独立危险因素。这是以人群为基础的横断面研究，BORN information 系统用于确认在 2005 年至 2012 年加拿大安大略省所有 34 周至 40 周之间出生的婴儿信息。相关的产科干预（足月前剖宫产和引产）和晚期早产的出生之间的关系应用广义估计方程回归来评估。共 917013 例 34 周至 40 周间出生的新生儿纳入研究，49157 例为 LP（5.4%）。经过调整后分析，与足月分娩相比，“任何产科干预”（RR, 0.65；95%CI, 0.57-0.74），引产（RR, 0.71；95%CI, 0.61-0.82）和足月前剖宫产（RR, 0.66；95%CI, 0.59-0.74）都与 LP 有相对较低的似然比。一些非独立的 LP 潜在危险因素包括前次剖宫产史（RR, 1.28；95% CI, 1.16e1.40），妊娠期吸烟（RR, 1.28；95% CI, 1.21e1.36）high material（RR, 1.1；95% CI, 1.03e1.18）及社会因素（RR, 1.09；95% CI, 1.02e1.16）。经过计算母体和胎儿风险的不同，发现晚期早产较足月出生与产科干预的相关性低了 35%。可

能产科服务提供者倾向于避免在孕 34 周和 37 周之间进行引产和足月前剖宫产。

(胡惠英)

单绒毛膜和双绒毛膜双胎晚期早产胎死宫内和新生儿发病率的^[151]

本研究的目的是前瞻性确定接受密切监测的单绒和双绒双胎 34 周后胎死宫内 (IUFD) 的发生率。另一目的是计算经孕周和绒毛膜情况分层的未成熟新生儿发病率情况。作为回顾性队列研究, 纳入了 1987 年至 2010 年南加州医科大学出生的大于 34 周的双胎。双胎妊娠有母胎医学专家长期连续监测随访, 有规范的护理。孕周特异性胎儿/新生儿死亡率和新生儿发病率的组成根据绒毛膜情况进行比较分析。广义线性混合模型用于确定与新生儿发病率增加相关的因子。结果共纳入 798 例双胎妊娠 (601 例双绒毛膜, 167 例单绒毛膜), 只有一例双绒毛膜发生 IUFD。34 周后双绒毛膜双胎 IUFD 的风险为 0.17%, 而单绒毛膜为 0。新生儿发病率的组成随着孕周的增加而降低 ($p < 0.001$)。发病率在白种人、妊娠糖尿病、选择性引产时增加。单绒毛膜双胎新生儿发病率的最低点在 36 周至 36 周+6, 双绒毛膜在 37 周至 37 周+6。研究数据不支持 34 周后没有并发症情况密切监测下单绒毛膜死胎的风险增加的论断。研究数据显示单绒毛膜双胎晚期早产新生儿发病率明显增加, 且不能由相应减少的死产的风险调整。该研究数据支持没有并发症的单绒毛膜双胎在 37 周分娩。

(胡惠英)

妊娠前小剂量阿司匹林对于妊娠结局的影响^[152]

在这项多中心、随机对照双盲研究中, 符合如下标准的 18-40 岁女性进入研究: 初始标准限于那些上一年妊娠 20 周前流产的女性, 扩张标准包括既往有 1 至 2 次流产的女性, 且并不拘于流产时间。根据中心和标准进行大片随机 (block-randomised)。研究组每天服用 81 mg 的阿司匹林+叶酸, 对照组每天应用安慰剂+叶酸, 使用至 6 个月经周期; 已经妊娠的女性治疗持续到妊娠 36 周。

总计 1078 例女性完成研究和分析 (研究组和对照组分别为 535 例和 543 例)。两组的活产率分别为 58% vs. 53% ($P = 0.0981$, 绝对活产率差 5.09%, 95% CI -0.84 - 11.02)。流产率分别为 13% vs. 12% ($P = 0.7812$)。在初始标准人群中, 活产率分别为 62% (151 例) 和 53% (133 例) ($P = 0.0446$, 绝对活产率差 9.20%, 95% CI 0.51 - 17.89); 在扩展标准人群中, 活产率分别为 54% (158 例) 和 52% (153 例) ($P = 0.7406$, 绝对活产率差 1.71%, 95% CI -6.37 - 9.79)。两组间主要不良事件发生率类似。低剂量阿司匹林导致阴道流血率增加, 但这种变化与流产无关。

因此, 对于既往 1-2 次流产的女性, 妊娠前应用阿司匹林并不能改变活产率或妊娠率, 但是上一年有过妊娠 20 周内流产的女性可能因此受益。总体上, 作者并不推荐在妊娠前应用阿司匹林以预防流产。

(李雷)

人类染色体镶嵌性的起源、机制、发生率和临床后果^[153]

镶嵌性表现为两种不同的类型：普遍性型和局限性（**general and confined**）。普遍性镶嵌在人类胚胎生长是比较常见，种植前遗传筛查在分裂期和胚泡期检测发现，导致胎盘和胎儿的镶嵌。局限性镶嵌已经在大脑、性腺和胎盘等部位出现报道。镶嵌来自一系列机制，包括染色体不分离、细胞分裂后期滞后（**anaphase lagging**）或内复制（**endoreplication**）。细胞分离后期滞后，指的是种植前胚胎中镶嵌起源的主要过程。另外，镶嵌性也可来自任何胎盘、母体或外在（如培养基或来在体外授精的过程中控制性超促排卵）的任何因素。在来源自 IVF 的分裂期和胚泡期中，镶嵌性可分别高达 70%和 90%。镶嵌性的临床后果取决于受累的染色体，以及何时、何处发生错误等多个方面，其后果对每件事而言都是特别的（**the consequences being unique for each event**）。减数分裂或非常早期的有丝分裂的有丝分裂性错误（**mitotic error**）将导致典型的普遍性镶嵌，而在特异性细胞系位点中的有丝分裂性错误将导致典型的局限性镶嵌。

（李雷）

不同胎儿镜激光凝结方法治疗双胎输血综合征的开放性随机对照研究^[154]

双胎输血综合征(TTTS)围产期死亡率高达 11%，如果不予治疗，总体死亡率高达 73-100%。胎儿镜激光血管凝结是治疗 TTTS 的经典方案，双胎生存率 35-67%。在生存的儿童中，4-16%存在脑损伤，13-17%存在神经发育的患病率。术后合并症主要因为胎盘残余血管交通支的存在，高达 33%。这些残存的交通支可导致严重的合并症，如双胎贫血-红细胞增多症序贯事件（**twin anaemia polycythaemia sequence**，发生率 13%）以及 TTTS 的复发（14%）。在这项开放的、国际合作的、多中心随机对照研究中，作者比较了两种技术的有效性和安全性，一种是传统的血管交通支凝结，另一种是将整个血管赤道平面（**vascular equator**）进行凝结，即 Solomon 技术（具体细节参见 *BJOG* 2010; 117: 1350-57 以及 *Fetal Diagn Ther* 2012; 31: 170-78）。研究主要终点是双胎贫血-红细胞增多症序贯事件的发生率，TTTS 的复发率，围产期死亡，或严重的新生儿患病率。总计 274 例孕妇进入研究，Solomon 组 139 例，标准治疗组 135 例。两组主要终点事件发生率为 34% vs. 49%（OR 0.54, 95% CI 0.35 - 0.82）。Solomon 技术可以显著降低双胎贫血-红细胞增多症序贯事件的发生率（3% vs. 16%，OR 0.16, 95% CI 0.05 - 0.49），以及 TTTS 的复发率（1% vs. 7%，OR 0.21, 95% CI 0.04 - 0.98）。两组间围产期死亡率和严重新生儿患病率没有显著差异。在常见的、已知的 TTTS 及其治疗的相关合并症之外，没有发生严重的不良事件。

（李雷）

图 2. 颜色染料染色的双胞胎输血综合征的胎盘，以传统方法进行治疗。蓝色和绿色的染料用于动脉染色，粉色和黄色的染料用于静脉染色。箭头指向激光治疗点。

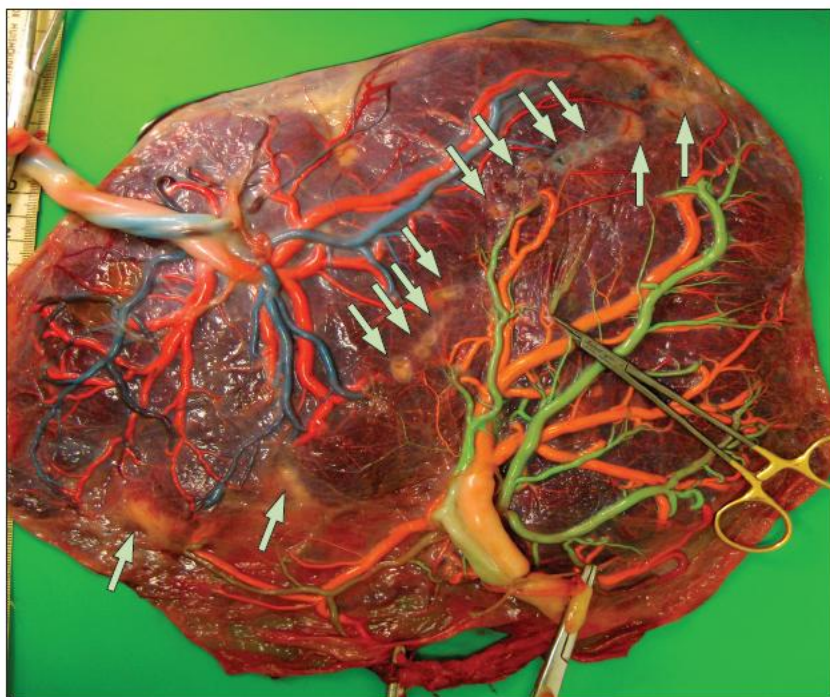
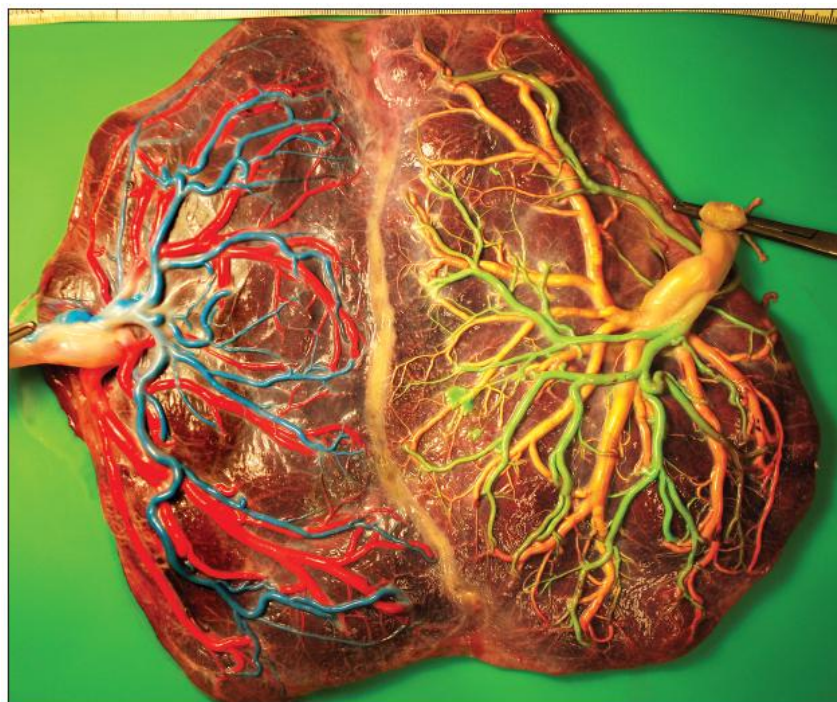


图 3. 颜色染料染色的双胞胎输血综合征的胎盘，以 Solomon 技术进行治疗。蓝色和绿色的染料用于动脉染色，粉色和黄色的染料用于静脉染色。在识别和凝结每一支交通支后，整个血管平面从一侧胎盘边缘向另一侧边缘进行凝结。



NADPH 氧化酶在小鼠模型胎儿酒精综合征中的作用^[155]

目的：胎儿酒精综合征（FAS）是最常见的非遗传原因所致的智力发育迟缓。氧化应激被认为是最主要的发病机制，烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶（NADPH 氧化酶，NOX）是最主要的参与氧化反应的酶，因此我们探讨 NOX 在小鼠 FAS 模型脑组织的表达。

结果：酒精暴露的小鼠胎儿脑组织中 DUOX2（ 1.61 ± 0.28 vs 0.84 ± 0.09 ; $P = 0.03$ ）、NOXA1（ 1.75 ± 0.27 vs 1.09 ± 0.06 ; $P = 0.04$ ）、NOXO1（ 1.59 ± 0.10 vs 1.28 ± 0.05 ; $P = 0.02$ ）上调。胎盘组织中 mRNA 表达无差异，酒精暴露后 p67phox 在肝脏组织中的表达也上调。

结论：酒精暴露后小鼠胎儿脑组织中 NOX 的多个亚基上调，这种现象在胎儿肝脏和胎盘组织中不存在。提示 NOX 系统可能通过参与氧化反应导致 FAS 的发生，也提示其可能作为靶点以助于 FAS 的预防。

（李晓川）

射频消融在单绒双羊妊娠中的应用^[156]

目的：评估单绒双羊妊娠中使用射频消融（RFA）的有效率、手术并发症和预后。

方法：前瞻性研究，连续收集孕期行射频消融治疗的单绒双羊病例 100 例，详细记录治疗的指征、具体操作方式及预后。

结果：孕期 RFA 治疗的最主要指征为引起胎儿异常的双胎输血综合征。总的活产率为 78%，中位分娩孕周为 35.15 周，17.9% 的孕妇出现了 <32 周的早产分娩。3% 出现了治疗后胎儿 MRI 结果异常。不同的孕周进行操作或为指征不影响 RFA 的治疗预后。

结论：射频消融(RFA)可作为单绒双羊妊娠减胎治疗的可行方式，其总体活产率为 78%。

（李晓川）

生殖医学

HRT

绝经后 HRT 应用者泌乳素水平升高和乳腺癌风险上升有关^[157]

这是来自前瞻性欧洲 EPIC 队列研究的数据，其中包括 2250 乳腺浸润癌患者。研究发现绝经后泌乳素水平升高和乳腺癌风险有关（ $OR_{Q4-Q1} = 1.29$, 95% CI 1.05 - 1.58），但这种关系似乎仅限于抽血时正在应用 HRT 的人群中（ $OR_{Q4-Q1} = 1.45$, 95% CI 1.08 - 1.95, $P_{trend} = 0.01$ ），非应用者未发现这种关系（ $OR_{Q4-Q1} = 1.11$, 95% CI 0.83 - 1.49, $P_{trend} = 0.80$ ）（ $P_{het} = 0.08$ ）。在绝经前人群中，以及不同激素受体水平人群中并未观察到泌乳素水平和乳腺癌的关系。

（李雷）

异位妊娠

腹腔镜切除外凸型瘢痕妊娠的有效性评估^[158]

本研究为回顾性分析，其目的为评估腹腔镜切除外凸型瘢痕妊娠病灶手术方式的安全性和可行性。共纳入71例外凸型的瘢痕妊娠患者，治疗方式分为腹腔镜瘢痕妊娠病灶切除与宫腔镜瘢痕病灶切除两组，比较两组的手术时间、术中出血量、术后宫腔引流量、术后住院天数、 β -HCG降到正常水平的的时间以及包块吸收的时间。32例患者行腹腔镜治疗，39例患者行宫腔镜治疗。在术前准备中患者均口服3天米非司酮，量为25mg bid。宫腔镜病灶切除术是在腹部超声监视下进行。两种手术方式术后均放置宫腔引流管，在术后48小时拔出。术后每周监测患者 β -HCG下降情况直到降低到正常；术后两周行经阴道超声检查随诊包块吸收情况。结果显示，宫腔镜组中有2例因为病灶外凸严重和严重的术中出血改为开腹手术，另有8例患者因为术后 β -HCG下降不满意经阴道超声提示可见明显包块而行进一步治疗包括2例患者行腹腔镜切除、3例行子宫动脉栓塞+MTX、3例行再次宫腔镜切除。腹腔镜组均手术成功，没有患者需要再次进一步治疗。经过统计分析，腹腔镜组 β -HCG降到正常水平的的时间以及宫腔引流管放置时间均明显短于宫腔镜组（ $P<0.05$ ）。术中出血量、术后住院时间两组无差异（ $P>0.05$ ）。但腹腔镜组的手术时间要比宫腔镜组长（ $P<0.05$ ）。结论：腹腔镜治疗外凸型瘢痕妊娠具有成功率高、并发症少和 β -HCG恢复正常时间短的优点，对于外凸型瘢痕妊娠的治疗是非常合适的。

（王永学）

气囊压迫成功治疗早孕期宫颈妊娠13例^[159]

目前缺乏早孕期宫颈妊娠的统一治疗方法，本文报道了使用气囊压迫成功治疗早孕期宫颈妊娠 13 例。这是一项回顾性研究，作者总结了 1995 年至 2014 年 13 例早孕期宫颈妊娠共 13 例。作者对所有的患者都采用同一种手术方法，即清宫加气囊压迫。

结论：宫颈妊娠一种罕见的异位妊娠，除了用阴式超声诊断外，往往在自然流产或中孕期才发现，都可能导致大出血甚至切除子宫。早期使用阴式超声，尤其是 3D 超声，通常能明确宫颈妊娠物种植情况，采用清宫后气囊压迫的方法治疗。

（李晓燕）

输卵管开窗并不能显著提高妊娠率

这是发表在 *Lancet* 的一项开放的随即对照研究^[160]。输卵管妊娠的患者随机接受输卵管开窗或输卵管切除。研究的主要终点是自然妊娠率，次级终点是持续性宫外孕（准确的说法应该是 persistent trophoblast）及辅助生育后的妊娠。作者在这篇文章中使用的是 salpingotomy，我自己更偏向喜欢用 salpingostomy。

结果 446 例女性进入研究，215 例接受开窗术，231 例接受切除术。两组的累积妊娠率分别为 60.7% vs. 56.2%（生育力 RR 1.06, 95% CI 0.81 - 1.38, log-rank p = 0.678）。开窗组持续

性宫外孕的比例更高（7% [14 例] vs. < 1% [1 例]，RR 15.0, 2.0 - 113.4）。再次异位妊娠率分别为 8%（18 例） vs. 5%（12 例），RR 1.6（95% CI 0.8 - 3.3）。后续通过促排卵、人工授精或 IVF 妊娠的比例在两组间没有显著差别。43 例（20%）的患者在初始治疗时由于持续的输卵管出血从开窗组转至切除组。

重要的是，作者的荟萃分析结果（包括本研究）也支持研究中的结论（参见下图）。

因此，对于输卵管妊娠的女性，如果对侧卵巢正常，输卵管开窗术和输卵管切除术相比，并不能改善生育。

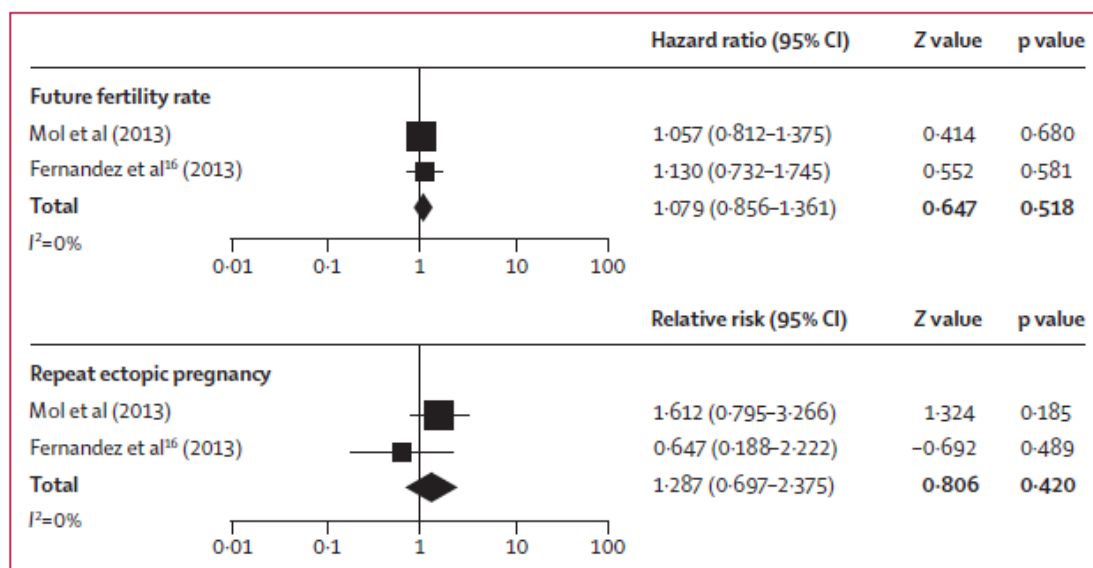


Figure 3: Meta-analysis of studies comparing salpingotomy with salpingectomy in women with tubal pregnancy

（李雷）

异位妊娠的hCG判别范围^[161]

在没有典型症状和阴道超声可以诊断的异位妊娠患者中，hCG值可以被用来判断孕龄，超过一定HCG值后仍无法看到宫内孕囊常提示异常，虽然不一定为宫外孕。在不同的指南中，这一判别范围被定义为小于1500或2000、2500、3000（IU/L）。然而hCG的结果受检验方法的影响。本文是比较不同检测平台对同一标本的测定结果的差异是否影响对判别范围的定义。结果显示虽然不同检验平台测定的hCG值有显著差异，但以1500-3000做为判别区可以适用于各种不同方法。

（蒋芳）

辅助生殖

全国范围内 IVF 的花费情况^[162]

目前IVF公共政策保证了IVF的质量，IVF公共政策要求单个胚胎移植，有效降低了由IVF发生的多胎妊娠率。该研究的目的在于对加拿大魁北克地区，第一年增加公共IVF计划后，IVF费用全部公费计划的临床和经济学影响进行考察。对2009年至2011年魁北克地区进行的7364周期IVF进行前瞻性对照队列研究，并包括经济分析。对两个时期的使用IVF情况、妊娠率、多胎率和花费进行对比。结果表明，新政策推行后，该地区IVF周期数增加192%。前一时期（2009年）选择性单胚胎移植率为1.6%；而到第二时期(2011年)升至31.6%。尽管每个移植胚胎的临床妊娠率2011年较2009年低（24.9 Vs39.9%），但多胎妊娠率显著下降（6.4%Vs29.4%）。公共IVF计划将政府投入从每周期CAD\$3,730提高到CAD\$4,759期。尽管每周费用增加，但如果以每次活产的花费评价有效性，用产后1年的健康花费为指标，发现无论是新鲜胚胎抑或冷冻胚胎，每个婴儿的花费从CAD\$49,517降至CAD\$43,362。因此，IVF全面公费覆盖增加了IVF治疗，显著降低了多胎妊娠率，尽管增加了每周期的费用但降低了每次活产的花费。

（王姝）

超重的不孕患者经显著减重后对生育结局的影响：一项回顾性队列研究^[163]

在该研究中，“显著减重”的含义是体重减轻>10%。在52名超重不孕患者中（BMI > 25 kg/m²），32名达到了显著减重。这些减重显著的患者受孕率更高（88% vs 54%），活产率也更高（71% vs 37%）。

（彭澎）

关于高龄夫妇如何选择最佳不育方案的随机临床研究^[164]

研究目的：生育能力下降的女性怎样进行最佳的不育治疗。本研究为随机对照试验。研究对象为38-42岁，持续6个月不明原因不育。分为两组，一组进行两个周期克罗米酚，另一组进行IUI。研究结果：共154对夫妇接受了CC/IUI（N=51），FSH/IUI（N=52），或者立即进行IVF（N=51），三组人的临床累积妊娠率分别为21.6%，17.3%，49.0%。所有治疗完成后，154对夫妇中，有110有过临床明确的妊娠，46.1%至少分娩一次活婴。82.2%的活婴都是通过IVF获得。IVF组较其他组或得活婴所需的周期数少36%。

结论：对于年龄较大的不明原因不育女性，直接进行IVF与进行2个周期卵巢刺激后IUI对比，前者更有优势，需要的治疗周期更少。

（李晓燕）

MicroRNA 与胚胎种植的综述^[165]

本文分析了miRNA可作为一种诊断子宫内膜容受性的潜在工具，并阐述其在胚胎发育，

辅助生殖中胚胎移植失败以及在异位妊娠中的作用及机理。本文总结在将来更进一步的研究后，miRNA 可能能在临床上诊断和治疗胚胎种植相关疾病方面发挥作用。

(李晓燕)

中国人早期流产的危险因素：以医院为基础的病例对照研究^[166]

这是来自郑州3家医院的病例对照研究，纳入620例早期流产患者和1240例正常对照，以问卷的方式调查。经过多因素分析显示，早孕自然流产的危险因素包括：自然流产史、多次人工流产史、夜班工作以及频繁熬夜。补充维生素和定期身体活动减少流产的风险。没有发现配偶年龄、酒精摄入或吸烟与早期流产相关。结论：健康饮食、规律锻炼身体和计划怀孕对早孕有利，人工流产、夜班和频繁熬夜增加流产风险。

(蒋芳)

避孕药使用的种族/民族差异^[167]

在美国，半数以上的女性有过意外怀孕，意外怀孕率有显著的种族和民族差异，在黑人和西班牙裔人中明显高。这与是否避孕及避孕的方式相关。以美国全国家庭成长调查2006-2010年的数据进行分析，结果显示，黑人比白人更少采取避孕措施（调整 OR 0.65），黑人和西班牙裔人更少使用高等或比较有限的避孕方法（调整 OR 0.49, 0.57）。以年龄调整后，年轻人中的这种差异更明显。因此认为，为了减少意外怀孕的差异，应当在年轻人中提高避孕药的使用。

(蒋芳)

IVF 患者中情绪调节相关的社会心理因素——系统性综述^[168]

针对精神压力的调节可能影响生殖结局以及精神疾病的发展。作者发现三分之一的社会心理因素变量与情绪调节结局的测量结果显著相关。多项研究发现神经敏感症(neuroticism)和逃避现实的适应策略与精神压力正相关。数项研究发现社会支持与精神压力负相关。一些其他社会心理变量似乎也和精神压力有关，包括自我批评(self-criticism)、依赖(dependency)、情景评价和附属方式(situation appraisals and attachment style)，但是研究的数量很少。很少有研究应用正向情绪结局测量(如幸福，好心情，欢乐，或生活满意)对情绪调节进行定量调节。

(李雷)

使用复合口服避孕药准备周期时对内膜容受性相关的基因表达的影响^[169]

使用复合口服避孕药(COCP)来准备周期，是否会改变了与子宫内膜容受性相关的子宫内膜基因表达？围绕着IVF周期准备使用COCP存在着矛盾的理论，有一些作者认为可能对活产率不利。microarray技术用于组织基因表达的研究已经提示了在不同的情况下与子宫内膜容受性相关的基因的表达行为。研究入组的有10位年轻健康的供卵女性，接受控制性卵巢刺激募集，时间为2012年6月至2013年2月。10例年轻健康卵细胞供体女性经GnRH

类似物和重组 FSH 的 COS。在 A 组 (n=5), COCP 的准备在 12 至 16 天用, 从药物停止应用 5 天后开始刺激。B 组 (n=5), 在自然月经周期的第 3 天开始。内膜活检在 hCG 刺激后的第 7 天进行。主要监测终点指标: A 组与 B 组相比, 没有个体展现出增加或减少表达 (倍数改变>2)。尽管如此, 本实验不能把内膜标本区分为能容受或不能容受。研究使用 ERA 去关注与内膜容受性相关的 238 个基因, 这样简化了数据的分析和理解。研究局限性: 在种植窗时, 我们不能检测任何相关基因的改变。结论: 当周期的准备使用 COCP, 虽然之前的研究中有相互矛盾的结果, 但 COCPs 在这种情况下使用并没有对子宫的容受性产生不好的影响。

(胡惠英)

其他生殖问题

健康育龄女性月经周期中尿的细胞因子和趋化因子谱^[170]

该研究旨在通过检测整个月经周期尿细胞因子的变化及其与激素的关系, 以监测生育功能。研究对 248 例自诉月经规律并至少有一次排卵的育龄期女性, 进行纵向队列研究。结果显示, 30 个检测指标中, 有 24 个指标至少有 50% 在可测量水平。白介素-6 (IL-6)、IL-8、IL-10、IL-15, 集落细胞刺激因子(G-CSF), 干细胞生长因子(HGF), 干扰素-a(IFN-a)、RANTES 在月经周期内变化明显。前炎症因子 IL-1b、IL-6、IL-8 和 HGF 在月经期是卵泡晚期的 1.5-3 倍。IL-1b、IL-6、IL-8 与低雌激素和孕激素浓度相关。因此, 细胞因子在月经周期的改变及与生殖激素的联系支持月经周期中细胞因子起一定作用; 但鉴于大多数细胞因子没有明显变化, 用尿作为评估月经周期中炎症情况的介质临床价值有限。

(王姝)

育龄期女性心血管和代谢风险的聚类分析^[171]

研究寻求妇科医疗的女性内分泌障碍与代谢异常的联系。作者回顾性分析了 573 例女性, 包括 384 例代谢性疾病低危, 和 189 例高危。心血管和代谢参数、临床和生化指标均纳入研究。结果显示, 代谢性疾病的高危因素为初潮年龄小, hs-CRP 和肝酶水平高, 性激素结合蛋白水平低。有超重/肥胖、多囊卵巢综合征、少经或闭经, 高雄激素血症者, 心脏代谢性疾病的风险增加。然而, 高泌乳素血症和卵巢早衰与心脏代谢性疾病无关。雄激素方面, 血清总睾酮水平和游离雄激素指数 (但非雄烯二酮和硫酸脱氢表雄酮) 与心脏代谢风险相关。结果显示, 尽管 PCOS 与代谢风险相关, 肥胖本身是育龄期女性心脏代谢异常最重要的影响因素。高泌乳素血症和卵巢早衰与心血管和代谢性疾病风险无关。

(王姝)

无法解释的复发性流产患者再次受孕的时间和活产的时间^[172]

这是一项巢式群组前瞻性研究, 目的是探索无法解释原因的复发性流产患者再次妊娠的时间和活产的时间和正常人群有无差别。251 名患者进入研究, 累计受孕率在 6 个月时为 56%, 12 个月时为 74%, 24 个月时为 86%, 活产率为 65%。中位受孕时间为 21 周, 中位活产时间为

102周。

(彭澎)

续用左炔诺酮宫内释放系统（即曼月乐）患者阴道出血的表现和使用者的满意度：一项5年期前瞻性研究^[173]

这项4个欧洲国家参与的为期5年的前瞻性研究目的是探索第二次继续使用曼月乐的患者（用于避孕或治疗月经过多），其阴道出血表现有何特点，以及使用者的满意性如何。共有170名患者加入研究，他们都是在使用第一个曼月乐即将满5年时更换第二个曼月乐。结果显示，在更换曼月乐的第2-5年间大约70%的使用者不受阴道出血的困扰，最多时有49%的使用者闭经。在更换曼月乐的第一年里阴道出血天数略微增加。因为经血明显减少，所以使用者的满意程度很高。

(彭澎)

microRNA在卵巢功能中的调节作用^[174]

这篇综述介绍了microRNA在卵巢内分泌以及排卵功能中的调节作用，并且展望了基于microRNA调控的卵巢功能障碍性疾病的治疗前景。

(彭澎)

MicroRNA和精子形成^[175]

这篇综述介绍了microRNA在精子形成和男性生育功能调节中的作用。

(彭澎)

有商业保险的慢性病女性所收到的避孕药处方^[176]

有慢性病的女性非意愿妊娠率是50-60%，明显高于没有慢性疾病的女性。以前的研究多为探讨慢性疾病和避孕使用之间的关系，但所得结果并不一致。这篇文章的目的是比较有慢性疾病或没有者之间，避孕药的使用率是否相同。这一回顾性研究来自密西根Blue Care Network的数据，纳入2004-2009年间有商业保险的21-45岁女性11649名，16.0%（n=1,862）有至少一种慢性病（高血压，哮喘，甲减，糖尿病，肥胖，类风湿关节炎，炎性肠病或SLE）。有慢性病得人群中，33.5%（n=623）在3年的研究期间接受处方避孕药，而对照组为41.1%（n=4,018）（P<.001）。调整协变量后分析，有慢性病者比没有者更少使用避孕药（调整OR 0.85, 95% CI 0.76-0.96）。

(蒋芳)

与产次和末次生育时间相关的卵巢激素的差异^[177]

本研究为横断面研究，目的是为了确认产次和距离末次生育的时间与卵巢功能之间的关系，是来自于加利福尼亚健康护理项目的研究，纳入了18至39岁346个自然周期女性。收集每日尿样达8个月经周期后，用酶连免疫法检测了平均卵泡期尿雌二醇代谢浓度（E1C）

和平均黄体期孕酮代谢浓度 (PdG)。周期的长度由激素的情况和日常记录来计算。3 年内生过孩子的女性较没有生育过的女性, 或者距离末次生育超过 3 年的女性的 E1C 要低。距离末次生育超过 3 年的女性较未生育的女性有更长的卵泡期。产次与 PdG 或者黄体期的长度无关。本横断面研究数据提示卵巢功能在未生育女性和已生育女性中存在差异, 且与距离末次生育的时间有相关性。作者认为需要纵向研究来探讨产前和产后卵巢功能的变化。

(胡惠英)

内膜中的铁通道^[178]

至今在内膜中或内膜起源的细胞中已发现 14 种铁通道, 包括囊性纤维跨膜传导调节子 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), 上皮钠通道和不同的 Ca^{2+} 、 K^{+} 通道。不同物种中开展的体外和体内研究 (包括啮齿类, 猪, 人类) 显示不同的铁通道参与胚胎种植的过程, 具体调节机制包括: (i) 宫腔液容积; (2) 内膜蜕膜化; (iii) 种植相关的基因表达。重要的是, 已经发现异常的铁通道表达破坏内膜容受性, 和 IVF 种植失败有关。

(李雷)

人类生殖健康和疾病中的 Kisspeptin-GnRH 途径^[179]

这是 *Hum Reprod Update* 的综述。Kisspeptin 是 GnRH 分泌中关键调节因子。其重要作用在于它对于青春期启动、甾体类性激素介导的反馈调节以及成人生育力的调控至关重要。尽管存在性分化的神经解剖和功能性的二态现象, 上述功能在男性和女性中都很重要。Kisspeptin 作用于 GnRH 的上游, 在神经激肽 B 和强啡肽 (KNDy 神经肽) 的旁分泌刺激性和抑制性输入之后, 直接对 GnRH 神经元发出信号从而控制 GnRH 的脉冲式释放。如果以不同亚型、途径和剂量作用于人体, kisspeptin 强力地刺激 LH 分泌和 LH 的脉冲频率。KNDy 系统的调控目前是转化研究的焦点, 有望在未来应用于临床, 在那些以 LH 脉冲性降低为特征的生殖疾病中 (包括下丘脑性闭经和低促性腺素性功能减退性腺技能减退) 调节 LH 的脉冲性, 增加性腺性甾体类激素的分泌。相反的是, 在 LH 高分泌作用于表型时 (如 PCOS 综合征) 也有可能用于降低 KNDy 系统的活性从而减少 LH 的分泌。

(李雷)

乳糜泻和生殖疾病的关系——系统性研究^[180]

研究者发现总体人群中不明原因不育、习惯性流产或 IUGR 的患者发生乳糜泻 (脂肪泻, celiac disease) 的比例更高: 不明原因不育 OR 5.06 (95% CI 2.13 – 11.35), 习惯性流产 OR 5.82 (95% CI 2.30 – 14.74), IUGR OR 8.73 (95% CI 3.23 – 23.58)。但是乳糜泻和 SGA 或早产没有明确关系。在乳糜泻患者中, 流产 (RR, 95% CI -)、IUGR (RR, 95% CI -)、低出生体重 (RR, 95% CI -) 和早产 (RR, 95% CI -) 的风险显著增加。另外, 未治疗的患者和治疗的相比, IUGR、低出生体重和早产的风险显著增加。乳糜泻患者中习惯性流产、不明原因死产或先兆子痫的风险没有显著增加。体外研究发现胎母界面中胎盘损害模型中两种主要的病理机制。在胎盘的胚胎侧, 有作者提出, 抗反式谷氨酰胺酶抗体和滋养细胞的直接结合, 从而通过细胞凋亡性破坏降低了滋养细胞的侵袭性。抗反式谷氨酰胺酶也可能损害内膜的抗血管生成,

这一点也得到体外内膜样内皮细胞（在老鼠模型中培养所得）研究的证实。血管生成的抑制似乎是内膜样内皮细胞中抗反式谷氨酰胺酶抗介导的细胞骨架破坏的最终效应。

作者建议，对于不明原因不育、习惯性流产或 IUGR 的患者，应该评估是否有未诊断的乳糜泻。合并乳糜泻的女性流产、IUGR、低出生体重和早产的风险显著增加。这种风险可以通过去除谷蛋白的饮食得到缓解。

（李雷）

其他医学问题

MicroRNA：关键基因表达的调控者^[181]

MicroRNA 也称作miRNA，是19-22核苷酸大小的非编码RNA，是内源性表观基因表达的调控者。通过RNA多聚酶II和III转录为大的原始的miRNA或前miRNA，然后经核糖核酸酶Drosha和Dicer降解成为成熟形式。这些成熟的miRNA聚成RISC复合体（RNA-induced silence complex），这些复合体与mRNA 3'端-UTR互补区结合，诱导mRNA降解或抑制mRNA转录，导致基因沉默。小RNA对胚胎、细胞和组织的发育至关重要，调节细胞分化、增生和凋亡。目前，检测这些分子的手段包括实时RNA、基因芯片、原位杂交和基因测序。miRNA不仅存在于细胞中，大多数的体液，包括血清、血浆和唾液中也证实了miRNA的存在。一旦miRNA经细胞分泌，miRNA与微泡结合，或与蛋白结合，保护miRNA免于RNA酶降解，长时间存在。以上这些表明miRNA可能调节旁分泌信号传导途径，也可能成为潜在的生物标记物。实际上，许多医药公司已经开始研究miRNA，为人类疾病提供新的治疗途径。

（全佳丽）

女性和男性相比，糖尿病是导致中风的更高危因素——系统性综述和荟萃分析^[182]

这项 *Lancet* 的研究包括 64 项队列研究，代表了 775,383 例个体，12,539 例致命性和非致命性中风。汇总的糖尿病相关中风的最大化-调节后的 RR 在女性和男性分别为 2.28（95% CI 1.93-2.69）和 1.83（95% CI 1.60-2.08）。和糖尿病男性患者相比，糖尿病女性患者中风的危险更高：汇总的 RR 的比率为 1.27（95% CI 1.10-1.46， $I^2 = 0\%$ ），且未发现发表偏倚的影响。这种性别差异在各种主要的预定义中风（predefined stroke）、不同参与者和研究亚型中都存在。

（李雷）

成功和不成功的妇产科职位申请人的特点^[183]

在美国要成为妇产科医生必须申请妇产科专科培训，也就是常说的“fellowship”。如果申请成功，即所谓的“match”成功，那么才能进入fellowship的培训。这篇文章比较了那些成功申请到fellowship人群的特点。结果显示，成功者最要来自传统的“医学院”（allopathic medical schools）而不是“骨科学院”（Osteopathic medical school），大部分成功申请人持有申请领域

知名专家的推荐信；成功者更多的是专业学会的成员，发表研究论文的人也很普遍。

(彭澎)

参考文献

- [1] Committee opinion no. 601: tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1394-7.
- [2] Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med.* 2014;370(23):2211-8.
- [3] Committee opinion no. 600: ethical issues in the care of the obese woman. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1388-93.
- [4] Committee opinion no. 602: depot medroxyprogesterone acetate and bone effects. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1398-402.
- [5] Committee Opinion No. 604: OnabotulinumtoxinA and the Bladder. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1408-11.
- [6] Committee opinion no. 603: evaluation of uncomplicated stress urinary incontinence in women before surgical treatment. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1403-7.
- [7] Wang J, Dai JM, Che YL, et al. Elmo1 helps dock180 to regulate rac1 activity and cell migration of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(5):844-50.
- [8] Shigetomi H, Sudo T, Shimada K, et al. Inhibition of Cell Death and Induction of G2 Arrest Accumulation in Human Ovarian Clear Cells by HNF-1beta Transcription Factor: Chemosensitivity Is Regulated by Checkpoint Kinase CHK1. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(5):838-43.
- [9] Tewari KS, Java JJ, Gatliffe TA, et al. Chemotherapy-induced neutropenia as a biomarker of survival in advanced ovarian carcinoma: An exploratory study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 2014;133(3):439-45.
- [10] Scarfone G, Bergamini A, Noli S, et al. Characteristics of clear cell ovarian cancer arising from endometriosis: A two center cohort study. *Gynecol Oncol.* 2014;133(3):480-4.
- [11] Revekka G, Christina L, Ekaterini P, et al. Differential transcriptional and protein expression of thyroid-stimulating hormone receptor in ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(5):851-6.
- [12] Romero-Laorden N, Olmos D, Fehm T, et al. Circulating and disseminated tumor cells in ovarian cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol.* 2014;133(3):632-639.
- [13] Wimberger P, Chebouti I, Kasimir-Bauer S, et al. Explorative investigation of vascular endothelial growth factor receptor expression in primary ovarian cancer and its clinical relevance. *Gynecol Oncol.* 2014;133(3):467-72.
- [14] Lydiksen L, Jensen-Fangel S, Blaakaer J. Is it possible to define an optimal time for chemotherapy after surgery for ovarian cancer? *Gynecol Oncol.* 2014;133(3):454-9.
- [15] Matsuo K, Sheridan TB, Mabuchi S, et al. Estrogen receptor expression and increased risk of lymphovascular space invasion in high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2014;133(3):473-9.
- [16] Mantia-Smaldone G, Ronner L, Blair A, et al. The immunomodulatory effects of pegylated liposomal doxorubicin are amplified in BRCA1- deficient ovarian tumors and can be exploited to improve treatment response in a mouse model. *Gynecol Oncol.* 2014;133(3):584-90.
- [17] Kristensen GS, Schledermann D, Mogensen O, et al. The value of random biopsies, omentectomy, and hysterectomy in operations for borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(5):874-9.
- [18] Kawano M, Mabuchi S, Kishimoto T, et al. Combination treatment with trabectedin and irinotecan or topotecan has synergistic effects against ovarian clear cell carcinoma cells. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(5):829-37.
- [19] King MT, Stockler MR, Butow P, et al. Development of the measure of ovarian symptoms and treatment concerns: aiming for optimal measurement of patient-reported symptom benefit with chemotherapy for symptomatic ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(5):865-73.
- [20] Konstantinopoulos PA, Wilson AJ, Saskowski J, et al. Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) enhances olaparib activity by targeting homologous recombination DNA repair in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;133(3):599-606.
- [21] Friedlander ML, Stockler M, O'Connell R, et al. Symptom burden and outcomes of patients with platinum resistant/refractory

- recurrent ovarian cancer: a reality check: results of stage 1 of the gynecologic cancer intergroup symptom benefit study. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(5):857-64.
- [22] Fust K, Li X, Maschio M, et al. Cost-effectiveness of prophylaxis treatment strategies for febrile neutropenia in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):446-53.
- [23] Emons G, Gorchev G, Sehouli J, et al. Efficacy and safety of AEZS-108 (INN: Zoptarelin Doxorubicin Acetate) an LHRH agonist linked to doxorubicin in women with platinum refractory or resistant ovarian cancer expressing LHRH receptors: A multicenter Phase II trial of the ago-study group (AGO GYN 5). *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):427-32.
- [24] Davidson B, Trope CG, Reich R. The clinical and diagnostic role of microRNAs in ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):640-646.
- [25] Du J, Sun B, Zhao X, et al. Hypoxia promotes vasculogenic mimicry formation by inducing epithelial-mesenchymal transition in ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):575-83.
- [26] Davis A, Tinker AV, Friedlander M. "Platinum resistant" ovarian cancer: What is it, who to treat and how to measure benefit? *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):624-631.
- [27] Alvarez RD, Sill MW, Davidson SA, et al. A phase II trial of intraperitoneal EGEN-001, an IL-12 plasmid formulated with PEG-PEI-cholesterol lipopolymer in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):433-8.
- [28] Alkema NG, Tomar T, van der Zee AG, et al. Checkpoint kinase 2 (Chk2) supports sensitivity to platinum-based treatment in high grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):591-8.
- [29] Chan JK, Kiet TK, Blansit K, et al. MiR-378 as a biomarker for response to anti-angiogenic treatment in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):568-74.
- [30] Schwartz MD, Valdimarsdottir HB, Peshkin BN, et al. Randomized noninferiority trial of telephone versus in-person genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(7):618-26.
- [31] Uzan C, Nikpayam M, Ribassin-Majed L, et al. Influence of histological subtypes on the risk of an invasive recurrence in a large series of stage I borderline ovarian tumor including 191 conservative treatments. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1312-9.
- [32] Trillsch F, Mahner S, Woelber L, et al. Age-dependent differences in borderline ovarian tumours (BOT) regarding clinical characteristics and outcome: results from a sub-analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) ROBOT study. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1320-7.
- [33] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Risk Factors for GI Adverse Events in a Phase III Randomized Trial of Bevacizumab in First-Line Therapy of Advanced Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1210-7.
- [34] Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2014.
- [35] Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, et al. Patient-Reported Outcome Results From the Open-Label Phase III AURELIA Trial Evaluating Bevacizumab-Containing Therapy for Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2014.
- [36] Monk BJ, Poveda A, Vergote I, et al. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):799-808.
- [37] Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):852-61.
- [38] Hussein N, Hussein HD. mTOR inhibitors and their clinical application in cervical, endometrial and ovarian cancers: A critical review. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):375-381.
- [39] Holman LL, Friedman S, Daniels MS, et al. Acceptability of prophylactic salpingectomy with delayed oophorectomy as risk-reducing surgery among BRCA mutation carriers. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):283-6.
- [40] Kleppe M, Bruls J, Van Gorp T, et al. Mucinous borderline tumours of the ovary and the appendix: A retrospective study and overview of the literature. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):155-8.

- [41] Liang JA, Chen SW, Hung YC, et al. Low-Dose, Prophylactic, Extended-Field, Intensity-Modulated Radiotherapy Plus Concurrent Weekly Cisplatin for Patients With Stage IB2-IIIB Cervical Cancer, Positive Pelvic Lymph Nodes, and Negative Para-aortic Lymph Nodes. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(5):901-7.
- [42] Liang S, Zhou Y, Chen Y, et al. Decreased Expression of EIF4A1 After Preoperative Brachytherapy Predicts Better Tumor-Specific Survival in Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(5):908-15.
- [43] Liao LM, Sun XY, Liu AW, et al. Low expression of long noncoding XLOC_010588 indicates a poor prognosis and promotes proliferation through upregulation of c-Myc in cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):616-23.
- [44] Kan YY, Liou YL, Wang HJ, et al. PAX1 Methylation as a Potential Biomarker for Cervical Cancer Screening. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(5):928-34.
- [45] Froment MA, Gomez SL, Roux A, et al. Impact of socioeconomic status and ethnic enclave on cervical cancer incidence among Hispanics and Asians in California. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):409-15.
- [46] Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, et al. Survival after curative pelvic exenteration for primary or recurrent cervical cancer: a retrospective multicentric study of 167 patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(5):916-22.
- [47] Dinkelspiel H, Kinney W. State of the Science: Cervical cancer screening in transition. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):389-93.
- [48] de Guadalupe Chavez-Lopez M, Hernandez-Gallegos E, Vazquez-Sanchez AY, et al. Antiproliferative and proapoptotic effects of astemizole on cervical cancer cells. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(5):824-8.
- [49] Dickson EL, Vogel RI, Geller MA, et al. Cervical cytology and multiple type HPV infection: A study of 8182 women ages 31-65. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):405-8.
- [50] Yin YJ, Li HQ, Sheng XG, et al. Distribution Pattern of Circumflex Iliac Node Distal to the External Iliac Node Metastasis in Stage IA to IIA Cervical Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(5):935-40.
- [51] Jewell EL, Huang JJ, Abu-Rustum NR, et al. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):274-7.
- [52] Stephan JM, Hansen J, Samuelson M, et al. Intra-operative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):499-505.
- [53] Raimond E, Ballester M, Hudry D, et al. Impact of sentinel lymph node biopsy on the therapeutic management of early-stage endometrial cancer: Results of a retrospective multicenter study. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):506-11.
- [54] Kyrgiou M, Martin-Hirsch P, Singh M. The use of a rusch intrauterine balloon to cause tamponade on a severe hemorrhage in a case of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(5):946-9.
- [55] Lavoue V, Zeng X, Lau S, et al. Impact of robotics on the outcome of elderly patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):556-62.
- [56] Mancari R, Signorelli M, Gadducci A, et al. Adjuvant chemotherapy in stage I-II uterine leiomyosarcoma: A multicentric retrospective study of 140 patients. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):531-6.
- [57] Mahdi H, Hou H, Kowk LL, et al. Type II endometrial cancer in Hispanic women: Tumor characteristics, treatment and survival compared to non-Hispanic white women. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):512-7.
- [58] Huang HJ, Tang YH, Chou HH, et al. Treatment failure in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(5):885-93.
- [59] Groeneweg JW, Hall TR, Zhang L, et al. Inhibition of gamma-secretase activity impedes uterine serous carcinoma growth in a human xenograft model. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):607-15.
- [60] Ferrandina G, Petrillo M, Mantegna G, et al. Evaluation of quality of life and emotional distress in endometrial cancer patients: A 2-year prospective, longitudinal study. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):518-25.
- [61] Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, et al. Pelvic Exenteration for Recurrent Endometrial Adenocarcinoma: A Retrospective Multi-institutional Study About 21 Patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(5):880-4.
- [62] Dunn EF, Geye H, Platta CS, et al. Predictive factors of recurrence following adjuvant vaginal cuff brachytherapy alone for stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):494-8.
- [63] Bogani G, Cromi A, Uccella S, et al. Perioperative and Long-term Outcomes of Laparoscopic, Open Abdominal, and Vaginal Surgery

- for Endometrial Cancer in Patients Aged 80 Years or Older. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(5):894-900.
- [64] AlHilli MM, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, et al. Risk-scoring models for individualized prediction of overall survival in low-grade and high-grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):485-93.
- [65] Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):e268-e278.
- [66] Huang YW, Kuo CT, Chen JH, et al. Hypermethylation of miR-203 in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):340-5.
- [67] Laas E, Ballester M, Cortez A, et al. Supervised clustering of immunohistochemical markers to distinguish atypical endometrial hyperplasia from grade 1 endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):205-10.
- [68] Huang CY, Tang YH, Chiang YC, et al. Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer - A Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):221-8.
- [69] Campos SM, Brady WE, Moxley KM, et al. A phase II evaluation of pazopanib in the treatment of recurrent or persistent carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):537-41.
- [70] Robison K, Roque D, McCourt C, et al. Long-term follow-up of vulvar cancer patients evaluated with sentinel lymph node biopsy alone. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):416-20.
- [71] McWhirter RE, Thomson RJ, Marthick JR, et al. Runs of homozygosity and a cluster of vulvar cancer in young Australian Aboriginal women. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):421-6.
- [72] van Cromvoirt SM, Thomas CM, Quinn MA, et al. Identification of patients with persistent trophoblastic disease after complete hydatidiform mole by using a normal 24-hour urine hCG regression curve. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):542-5.
- [73] Worley MJ, Jr., Joseph NT, Berkowitz RS, et al. Women with a partial mole during their first pregnancy and diagnosed earlier in gestation are at increased risk of developing gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(5):941-5.
- [74] Siddiqui NY, Galloway ML, Geller EJ, et al. Validity and reliability of the robotic objective structured assessment of technical skills. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1193-9.
- [75] Tabbaa ZM, Janco JM, Mariani A, et al. Short-term outcomes after incontinent conduit for gynecologic cancer: Comparison of ileal, sigmoid, and transverse colon. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):563-7.
- [76] McCartney SA, Sabo MC, Massad LS, et al. Etiology and workup of fevers in gynecologic oncology patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(5):950-5.
- [77] Lee SJ, Calderon B, Gardner GJ, et al. The feasibility and safety of same-day discharge after robotic-assisted hysterectomy alone or with other procedures for benign and malignant indications. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):552-5.
- [78] Liu Y, Qin A, Li T, et al. Effect of statin on risk of gynecologic cancers: A meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):647-655.
- [79] Kobzda JD, Cikowska-Wozniak E, Michalska M, et al. Three-dimensional dosimetry of the full and empty bladder in high dose rate vaginal cuff brachytherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(5):923-7.
- [80] Ketabi Z, Gerdes AM, Mosgaard B, et al. The results of gynecologic surveillance in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):526-30.
- [81] Gaffney DK, Jhingran A, Portelance L, et al. Radiation therapy oncology group gynecologic oncology working group: comprehensive results. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(5):956-62.
- [82] Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, et al. Oophorectomy and Hysterectomy and Cancer Incidence in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1247-55.
- [83] Doll KM, Snavely AC, Kalinowski A, et al. Preoperative quality of life and surgical outcomes in gynecologic oncology patients: A new predictor of operative risk? *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):546-51.
- [84] Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(2):107-18.
- [85] Phipps S, Klosky JL, Long A, et al. Posttraumatic stress and psychological growth in children with cancer: has the traumatic impact of cancer been overestimated? *J Clin Oncol*. 2014;32(7):641-6.

- [86] Mercadante S, Porzio G, Gebbia V. New Opioids. *J Clin Oncol.* 2014;32(16):1671-1676.
- [87] Syrjala KL, Jensen MP, Mendoza ME, et al. Psychological and Behavioral Approaches to Cancer Pain Management. *J Clin Oncol.* 2014;32(16):1703-1711.
- [88] Portenoy RK, Ahmed E. Principles of Opioid Use in Cancer Pain. *J Clin Oncol.* 2014;32(16):1662-1670.
- [89] Shanafelt TD, Gradishar WJ, Kosty M, et al. Burnout and Career Satisfaction Among US Oncologists. *J Clin Oncol.* 2014;32(7):678-686.
- [90] Stadler ZK, Schrader KA, Vijai J, et al. Cancer genomics and inherited risk. *J Clin Oncol.* 2014;32(7):687-98.
- [91] Vardy J, Agar M. Nonopioid Drugs in the Treatment of Cancer Pain. *J Clin Oncol.* 2014;32(16):1677-1690.
- [92] Diener MK, Knebel P, Kieser M, et al. Effectiveness of triclosan-coated PDS Plus versus uncoated PDS II sutures for prevention of surgical site infection after abdominal wall closure: the randomised controlled PROUD trial. *Lancet.* 2014.
- [93] Orseth ML, Redick D, Pinczewski J, et al. Something to Reed about: Fibroids, cutaneous leiomyomas, and renal cell carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(6):584 e1-2.
- [94] Hodge JC, Pearce KE, Clayton AC, et al. Uterine cellular leiomyomata with chromosome 1p deletions represent a distinct entity. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(6):572 e1-7.
- [95] Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril.* 2014;101(6):1565-1573.e18.
- [96] Wang Y, Lin M, Weng H, et al. ENMD-1068, a protease-activated receptor 2 antagonist, inhibits the development of endometriosis in a mouse model. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(6):531 e1-8.
- [97] Santoro L, D'Onofrio F, Campo S, et al. Regression of endothelial dysfunction in patients with endometriosis after surgical treatment: a 2-year follow-up study. *Hum Reprod.* 2014;29(6):1205-10.
- [98] Tammaa A, Fritzer N, Strunk G, et al. Learning curve for the detection of pouch of Douglas obliteration and deep infiltrating endometriosis of the rectum. *Hum Reprod.* 2014;29(6):1199-204.
- [99] Tu FF, Du H, Goldstein GP, et al. The influence of prior oral contraceptive use on risk of endometriosis is conditional on parity. *Fertil Steril.* 2014;101(6):1697-1704.
- [100] Thubert T, Santulli P, Marcellin L, et al. Measurement of hs-CRP is irrelevant to diagnose and stage endometriosis: prospective study of 834 patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(6):533 e1-533 e10.
- [101] Lakhi N, Dun EC, Nezhat CH. Hematoureter due to endometriosis. *Fertil Steril.* 2014;101(6):e37.
- [102] Jin A, Chen H, Wang C, et al. Elevated expression of CD147 in patients with endometriosis and its role in regulating apoptosis and migration of human endometrial cells. *Fertil Steril.* 2014;101(6):1681-1687.e1.
- [103] Guerriero S, Saba L, Ajossa S, et al. Three-dimensional ultrasonography in the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(6):1189-98.
- [104] Goetsch MF, Lim JY, Caughy AB. Locating pain in breast cancer survivors experiencing dyspareunia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1231-6.
- [105] Franasiak JM, Holoch KJ, Yuan L, et al. Prospective assessment of midsecretory endometrial leukemia inhibitor factor expression versus $\alpha\beta 3$ testing in women with unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2014;101(6):1724-1731.
- [106] Carrarelli P, Rocha AL, Belmonte G, et al. Increased expression of antimullerian hormone and its receptor in endometriosis. *Fertil Steril.* 2014;101(5):1353-8.
- [107] Gaddi A, Guaderrama N, Bassiouni N, et al. Repeat midurethral sling compared with urethral bulking for recurrent stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1207-12.
- [108] Wu JM, Matthews CA, Conover MM, et al. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1201-6.
- [109] Melville JL, Reed SD, Russo J, et al. Improving care for depression in obstetrics and gynecology: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1237-46.
- [110] Santamaria X, Taylor H. MicroRNA and gynecological reproductive diseases. *Fertil Steril.* 2014;101(6):1545-1551.

- [111] Ludwin A, Ludwin I, Kudla M, et al. Diagnostic accuracy of three-dimensional sonohysterography compared with office hysteroscopy and its interrater/intrarater agreement in uterine cavity assessment after hysteroscopic metroplasty. *Fertil Steril*. 2014;101(5):1392-1399 e4.
- [112] DeMaria AL, Flores M, Hirth JM, et al. Complications related to pubic hair removal. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):528 e1-5.
- [113] Charoenkwan K. Effective use of the Bakri postpartum balloon for posthysterectomy pelvic floor hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):586 e1-3.
- [114] Alayed N, Alghanaim N, Tan X, et al. Preemptive Use of Gabapentin in Abdominal Hysterectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1221-9.
- [115] Wall LB, Mills JK, Leveno K, et al. Incidence and prognosis of neonatal brachial plexus palsy with and without clavicle fractures. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1288-93.
- [116] van Baaren GJ, Vis JY, Wilms FF, et al. Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1185-92.
- [117] Scifres CM, Feghali MN, Althouse AD, et al. Effect of excess gestational weight gain on pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1295-302.
- [118] Triche EW, Uzun A, DeWan AT, et al. Bioinformatic approach to the genetics of preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1155-61.
- [119] Steele HB, Goetzl L. The practical utility of routine postpartum hemoglobin assessment. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):576 e1-6.
- [120] Stevens DU, Al-Nasiry S, Fajta MM, et al. Cardiovascular and thrombogenic risk of decidual vasculopathy in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):545 e1-6.
- [121] van Klink JM, Koopman HM, van Zwet EW, et al. Improvement in neurodevelopmental outcome in survivors of twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):540 e1-7.
- [122] Moro PL, Museru OI, Niu M, et al. Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System after hepatitis A and hepatitis AB vaccines in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):561 e1-6.
- [123] Moroz LA, Simhan HN. Rate of sonographic cervical shortening and biologic pathways of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):555 e1-5.
- [124] McDonnold M, Tamayo E, Kechichian T, et al. The effect of prenatal pravastatin treatment on altered fetal programming of postnatal growth and metabolic function in a preeclampsia-like murine model. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):542 e1-7.
- [125] Nakimuli A, Chazara O, Byamugisha J, et al. Pregnancy, parturition and preeclampsia in women of African ancestry. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):510-520 e1.
- [126] Pridjian G. What is new in patient safety?: best articles from the past year. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1352-3.
- [127] Prior T, Mullins E, Bennett P, et al. Prediction of fetal compromise in labor. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1263-71.
- [128] Miller ES, Grobman WA, Fonseca L, et al. Indomethacin and antibiotics in examination-indicated cerclage: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1311-6.
- [129] Mackeen AD, Khalifeh A, Fleisher J, et al. Suture compared with staple skin closure after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1169-75.
- [130] Larion S, Warsof SL, Romary L, et al. Association of combined first-trimester screen and noninvasive prenatal testing on diagnostic procedures. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1303-10.
- [131] Lawton B, MacDonald EJ, Brown SA, et al. Preventability of severe acute maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):557 e1-6.
- [132] Major HD, Campbell RA, Silver RM, et al. Synthesis of sFlt-1 by platelet-monocyte aggregates contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):547 e1-7.
- [133] Harper LM, Caughey AB, Roehl KA, et al. Defining an abnormal first stage of labor based on maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):536 e1-7.

- [134] Haas J, Hourvitz A, Dor J, et al. Perinatal outcome of twin pregnancies after early transvaginal multifetal pregnancy reduction. *Fertil Steril*. 2014;101(5):1344-8.
- [135] Iams JD. Identification of candidates for progesterone: why, who, how, and when? *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1317-26.
- [136] Iruretagoyena JI, Gonzalez-Tendero A, Garcia-Canadilla P, et al. Cardiac dysfunction is associated with altered sarcomere ultrastructure in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):550 e1-7.
- [137] Gurol-Urganci I, Cromwell DA, Mahmood TA, et al. A population-based cohort study of the effect of Caesarean section on subsequent fertility. *Hum Reprod*. 2014;29(6):1320-6.
- [138] Edwards RK, Szychowski JM, Berger JL, et al. Foley catheter compared with the controlled-release dinoprostone insert: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1280-7.
- [139] Facco FL, Ouyang DW, Zee PC, et al. Implications of sleep-disordered breathing in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):559 e1-6.
- [140] de Wilde MA, Veltman-Verhulst SM, Goverde AJ, et al. Preconception predictors of gestational diabetes: a multicentre prospective cohort study on the predominant complication of pregnancy in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2014;29(6):1327-36.
- [141] Dickinson JE, Jennings BG, Doherty DA. Mifepristone and oral, vaginal, or sublingual misoprostol for second-trimester abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1162-8.
- [142] de Hundt M, Velzel J, de Groot CJ, et al. Mode of Delivery After Successful External Cephalic Version: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1327-34.
- [143] Cruz-Lemini M, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, et al. A fetal cardiovascular score to predict infant hypertension and arterial remodeling in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):552 e1-552 e22.
- [144] Bapat P, Kedar R, Lubetsky A, et al. Transfer of dabigatran and dabigatran etexilate mesylate across the dually perfused human placenta. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1256-61.
- [145] Camelo Castillo W, Boggess K, Sturmer T, et al. Trends in glyburide compared with insulin use for gestational diabetes treatment in the United States, 2000-2011. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1177-84.
- [146] Abas MN, Tan PC, Azmi N, et al. Ondansetron compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1272-9.
- [147] Asvold BO, Vatten LJ, Tanbo TG, et al. Concentrations of human chorionic gonadotrophin in very early pregnancy and subsequent pre-eclampsia: a cohort study. *Hum Reprod*. 2014;29(6):1153-60.
- [148] Ayyavoo A, Derraik JG, Hofman PL, et al. Hyperemesis gravidarum and long-term health of the offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):521-5.
- [149] Chen I, Jhangri GS, Chandra S. Relationship between interpregnancy interval and congenital anomalies. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):564 e1-8.
- [150] Bassil KL, Yasseen AS, 3rd, Walker M, et al. The association between obstetrical interventions and late preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):538 e1-9.
- [151] Burgess JL, Unal ER, Nietert PJ, et al. Risk of late-preterm stillbirth and neonatal morbidity for monochorionic and dichorionic twins. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):578 e1-9.
- [152] Schisterman EF, Silver RM, Leshner LL, et al. Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomised trial. *Lancet*. 2014;384(9937):29-36.
- [153] Taylor TH, Gitlin SA, Patrick JL, et al. The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):571-81.
- [154] Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, et al. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9935):2144-51.
- [155] Hill AJ, Drever N, Yin H, et al. The role of NADPH oxidase in a mouse model of fetal alcohol syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(5):466 e1-5.

- [156] Kumar S, Paramasivam G, Zhang E, et al. Perinatal- and procedure-related outcomes following radiofrequency ablation in monozygotic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):454 e1-6.
- [157] Tikkanen K, Sookthai D, Johnson T, et al. Circulating prolactin and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in the EPIC cohort. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1422-8.
- [158] Wang G, Liu X, Bi F, et al. Evaluation of the efficacy of laparoscopic resection for the management of exogenous cesarean scar pregnancy. *Fertil Steril.* 2014;101(5):1501-7.
- [159] Fylstra DL. Cervical pregnancy: 13 cases treated with suction curettage and balloon tamponade. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(6):581 e1-5.
- [160] Mol F, van Mello NM, Strandell A, et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2014.
- [161] Desai D, Lu J, Wyness SP, et al. Human chorionic gonadotropin discriminatory zone in ectopic pregnancy: does assay harmonization matter? *Fertil Steril.* 2014;101(6):1671-1674.
- [162] Velez MP, Connolly MP, Kadoch JJ, et al. Universal coverage of IVF pays off. *Hum Reprod.* 2014;29(6):1313-9.
- [163] Kort JD, Winget C, Kim SH, et al. A retrospective cohort study to evaluate the impact of meaningful weight loss on fertility outcomes in an overweight population with infertility. *Fertil Steril.* 2014;101(5):1400-3.
- [164] Goldman MB, Thornton KL, Ryley D, et al. A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T). *Fertil Steril.* 2014;101(6):1574-1581.e2.
- [165] Galliano D, Pellicer A. MicroRNA and implantation. *Fertil Steril.* 2014;101(6):1531-1544.
- [166] Xu G, Wu Y, Yang L, et al. Risk factors for early miscarriage among Chinese: a hospital-based case-control study. *Fertil Steril.* 2014;101(6):1663-1670.
- [167] Dehlendorf C, Park SY, Emeremni CA, et al. Racial/ethnic disparities in contraceptive use: variation by age and women's reproductive experiences. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(6):526 e1-9.
- [168] Rockliff HE, Lightman SL, Rhidian E, et al. A systematic review of psychosocial factors associated with emotional adjustment in in vitro fertilization patients. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4):594-613.
- [169] Bermejo A, Iglesias C, Ruiz-Alonso M, et al. The impact of using the combined oral contraceptive pill for cycle scheduling on gene expression related to endometrial receptivity. *Hum Reprod.* 2014;29(6):1271-8.
- [170] Whitcomb BW, Mumford SL, Perkins NJ, et al. Urinary cytokine and chemokine profiles across the menstrual cycle in healthy reproductive-aged women. *Fertil Steril.* 2014;101(5):1383-1391 e2.
- [171] Tzeng CR, Chang YC, Wang CW, et al. Cluster analysis of cardiovascular and metabolic risk factors in women of reproductive age. *Fertil Steril.* 2014;101(5):1404-1410 e1.
- [172] Kaandorp SP, van Mens TE, Middeldorp S, et al. Time to conception and time to live birth in women with unexplained recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2014;29(6):1146-52.
- [173] Heikinheimo O, Inki P, Schmelter T, et al. Bleeding pattern and user satisfaction in second consecutive levonorgestrel-releasing intrauterine system users: results of a prospective 5-year study. *Hum Reprod.* 2014;29(6):1182-8.
- [174] Imbar T, Eisenberg I. Regulatory role of microRNAs in ovarian function. *Fertil Steril.* 2014;101(6):1524-1530.
- [175] Kotaja N. MicroRNAs and spermatogenesis. *Fertil Steril.* 2014;101(6):1552-1562.
- [176] DeNoble AE, Hall KS, Xu X, et al. Receipt of prescription contraception by commercially insured women with chronic medical conditions. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1213-20.
- [177] Barrett ES, Parlett LE, Windham GC, et al. Differences in ovarian hormones in relation to parity and time since last birth. *Fertil Steril.* 2014;101(6):1773-1780.e1.
- [178] Ruan YC, Chen H, Chan HC. Ion channels in the endometrium: regulation of endometrial receptivity and embryo implantation. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4):517-529.
- [179] Skorupskaitė K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4):485-500.

- [180] Tersigni C, Castellani R, de Waure C, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):582-593.
- [181] Moreno-Moya JM, Vilella F, Simón C. MicroRNA: key gene expression regulators. *Fertil Steril*. 2014;101(6):1516-1523.
- [182] Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014;383(9933):1973-80.
- [183] Iqbal IJ, Sareen P, Shoup B, et al. Attributes of successfully matched versus unmatched obstetrics and gynecology fellowship applicants. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):567 e1-8.