

协和妇产科文献月报

2014年7月

北京协和医院妇产科

林巧稚妇产科研究中心



编辑（按照拼音排序）：

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



梵高，罗讷河上的星空，1888。

卷首语

王姝

这个月，豆仔让我写这一期《文献月报》的卷首语，真是觉得有些汗颜。越来越严重的拖延症导致我几乎总是在 **deadline** 时才交稿，甚或需要厚颜请求宽限几天，所以算是《月报》的“不良编者”。不管怎么说，终究推辞不过他的无赖坚持就硬着头皮应承下来。

如果没有记错的话，去年年底，豆仔同学发邮件给我，说想联络几个 **XDJM** 人一起做些翻译妇产科实时文献的工作。可以说这是完全非官方、自觉自愿、有劳无酬、有累无功的一项工作。初听到他的这个想法，的确有些感动，为了协和那份莫名的理想主义情结。

有人说“行医是理想主义者的职业”。所谓理想主义，以我的理解，首先是有点理想，其次是有点太理想。从小受教的“四有新人”们自然是有点理想的，如此才会最终决定把世人的苦痛生死当做自己的朝九晚五（当然，基本是朝五晚九），无论最初你是出于“不为良医即为良相”的高远志向，还是我仅为宽慰家人的一己私心。再说太理想，即便资历尚浅如我，也不禁感触于 **PUMCH** 大院子里氤氲着的浓浓的“太理想”的味道。郎大夫狭小的办公室里，堆书如山，玲儿高悬，咖啡香气弥漫，大师近旁笑谈，墙上挂画“九笔佛”低眉慈目，门边贴纸“叩门拒客，举手得书”。科里那些“较劲”的前辈们，无论你曾经觉得他们有多么严厉甚至不尽人情，当他们一例一例讲起那些病人，总结数十年临床心得并倾囊相授的时候，无论何时何地都光

彩照人。病案室查病例，会看到林巧稚大夫写条，将病人认真交代转给连丽娟大夫诊治；吴葆祯大夫在病例上写：与郎景和大夫同查病人.....，人不免有些恍惚，有穿越时空的感觉，更慨叹大家随时随地的严谨谦逊。此外，W教授自发组织同事编写国内首部由医务工作者自己写的关于SARS的书《SARS十年》，并捐赠全部书稿所得；CJJ拿自己的科研奖金托我转交给素昧平生的患者做昂贵的基因检查，为了帮那女孩但不想让她难堪.....类似的我知道和我不知道的事情还有很多。微信圈子里，痛心的伤医事件、混淆善恶的无良媒体、几乎为敌的医患氛围；病房里、手术台上、门诊诊室里，早出晚归、埋头干活、好言相劝依旧。诸如此类，完全没了客观理智的因果关系，如果纠结，只能归咎于各位所从事职业相关的那份理想主义。

扯得有点远了，总之，又要提到郎大夫的话：医学，是一种技艺、技术、也是一种艺术。以我的理解，技术和技艺或许与付出回报和得失薄厚有关，而艺术则纯粹是一种自我愉悦和个人享受，无报无求。或许看起来是痴人梦语，但在此月圆佳节，祝《月报》的编辑XDJM们能从革命同志般的合作和莫名远离功利的微薄努力中收获星点愉悦。也斗胆替大家祝有兴趣翻看《月报》的师长同道们在皓月当空之时，不值班时候的家人安康，值班的时候全国妇女同胞安康~~~

目录

本月重点文献.....	7
青少年和年轻女性的原发性卵巢功能减退.....	7
实践指南：产前胎儿监护.....	8
新生儿体重、身长和头围的国际化标准.....	12
基于系列超声测量的胎儿生长的国际化标准.....	14
修订版美国出生体重参考.....	17
孕妇流感疫苗接种及对新生儿的保护.....	20
情势紧张——NEJM 病例分析：妊娠合并风湿性二尖瓣狭窄.....	21
内膜癌：综述和目前的治疗策略.....	21
妊娠期卵巢肿瘤的治疗策略.....	34
癌症与妊娠.....	35
妊娠期肝内胆汁淤积.....	39
孕期抗抑郁药的应用及心脏缺陷的风险.....	48
每日食盐摄入量在 7.5-15 g 之间死亡和心血管疾病的风险最小.....	48
NEJM 病例报道：围产期心肌病.....	49
中国的乳腺癌.....	54
美国 2014 年癌症治疗和生存的统计.....	58
妇科肿瘤.....	62
卵巢癌.....	62
宫颈癌.....	67
宫体恶性肿瘤.....	77
外阴癌和阴道癌.....	82
滋养细胞疾病.....	83
癌症相关问题.....	84
妇科良性肿瘤.....	90
普通妇科.....	90
子宫内膜异位症和慢性盆腔痛.....	90

妇科泌尿学.....	94
其他妇科问题.....	95
产科与计划生育.....	97
生殖医学.....	108
异位妊娠.....	108
辅助生殖.....	109
其他生殖问题.....	110
其他医学问题.....	112
参考文献.....	113

本月重点文献

青少年和年轻女性的原发性卵巢功能减退

本文为ACOG第605号委员会意见^[1]。

原发性卵巢功能减退是指40岁以前卵泡衰竭、闭经。原发性卵巢功能减退的诊断标准尚未达成共识，所以临床上常常延误诊治。

病因学

多种原因可引起青少年卵巢闭锁或衰竭，常常由染色体异常或放化疗损伤引起的。脆性X的FMR1基因突变也可引起原发性卵巢功能减退。原发性卵巢功能减退与其他内分泌疾病相关，如甲状旁腺功能减低、肾上腺功能减低。此外，盆腔手术也可损伤卵巢功能。大约4%原发性卵巢功能减低的妇女抗肾上腺和抗卵巢抗体阳性，表明此病有自身免疫性原因。但是大多数原发性卵巢功能减退的病例病因不清。

诊断

至少连续3个月月经不规律；

卵泡刺激素和雌二醇水平测定（至少间隔1月的2次随机化验）；

泌乳素和甲状腺素测定。

如果诊断明确：

核型分析；

FMR1突变检测；

肾上腺抗体检测；

盆腔超声。

治疗

激素治疗

原发性卵巢功能减低的青少年激素治疗的目标是替代卵巢功能到绝经前水平，完全不同于绝经后激素替代治疗的方案。激素治疗达到的目的不仅仅是缓解症状，还要维持骨密度、预防心血管疾病及健康的性生活。所以，原发性卵巢功能减低的年轻女性所需雌激素量高于绝经期女性。乳房未发育或发育欠佳的青少年在应用孕激素之前应启动雌激素并渐渐增加用量，直到乳房完全发育并预防筒状乳房形成。对于尚未进入青春期生长发育的患者，需就诊专科医生予激素治疗促生长发育。对于青春期发育成熟的患者，激素治疗对长期的健康是至关重要的。激素治疗应达到正常卵巢的雌激素水平，每月经皮、口服或经阴道给予100mg

的雌激素量即可达到生理剂量并可缓解症状，每月后半周期性给予10-12天的孕激素对抗雌激素，预防子宫内膜增生或子宫内膜癌。由于肝脏的首过效应口服雌激素较经皮雌激素增加血栓的风险。口服避孕药的雌激素含量高于激素替代所需的雌激素量；所以，不推荐口服避孕药用于一线激素替代治疗。

生育和避孕

即使几乎没有什么功能性卵泡，仍然有生育的可能。因为卵巢功能的偶然自我恢复，虽然诊断了原发性卵巢功能减低，仍有5-10%的自然妊娠几率。若无妊娠需要，仍需有效的避孕措施。即使口服避孕药普遍应用于原发性卵巢功能减低，也鼓励采取屏障法或宫内节育器避孕。如果患者采用非雌激素方法避孕，仍需注射雌激素保护骨密度及预防其他低雌激素血症的副反应。

相关并发症

原发性卵巢功能减低增加了骨质丢失、心血管疾病及其他内分泌疾病的风险。保健医生同时也应意识到患者的心理反应，并告知患者及家属潜在的并发症风险。

（全佳丽）

实践指南：产前胎儿监护

本文为 ACOG 第 145 号实践指南^[2]。

产前胎儿监护可预防胎死宫内，主要监测手段是胎心监护，同时参考适时超声和脐动脉多普勒流速评估胎儿宫内状况。临床上产前胎儿监护技术包括胎动、宫缩应激试验、无应激试验、生物物理评分以及脐动脉多普勒流速。

母胎运动评估

胎动减少预示着胎死宫内的发生，部分病例出现在胎动减少后的几天内。这一征象提示母亲自数胎动（胎儿踢腿的次数）可作为产前胎儿监护的一种手段。虽然多种计数胎动的方案应用于临床，但是尚未确定理想的胎动计数和胎动间隔。一种监测方法是孕妇左侧卧位计数准确的胎动数，2 小时内准确计数的胎动数达到 10 次即为满意的胎动。一旦连续监测到 10 次胎动就停止计数，连续 10 次胎动的平均间隔是 20.9（±18.1）分钟；另一种监测方法是一周 3 次，每次计数 1 小时胎动，如果胎动次数等于或超过孕妇既往的胎动计数基数认为是可靠的。因此，无论采用何种胎动计数方法，如果无法确定准确的胎动数，建议进一步胎儿评估。

宫缩应激试验 CST

CST 是宫缩情况下胎心率变化，理论基础是宫缩会引起胎儿短暂的缺氧。满意的子宫收缩模式是 10 分钟至少 3 次宫缩，每次宫缩持续 40 秒。如果孕妇有满意的自主宫缩，无需诱导宫缩，如果宫缩频率 10 分钟小于 3 次，或持续时间短于 40 秒，可通过刺激乳头或静脉缩

宫素诱导宫缩。

CST 的结果分类如下：

阴性：无晚期减速或明显的变异减速；

阳性：50%以上的宫缩后出现晚期减速（即使宫缩频率 10 分钟小于 3 次）；

高度可疑阳性：间断出现的晚期减速或明显的变异减速；

可疑阳性：每 2 分钟或更频繁的宫缩期间出现胎心减速，或每次胎心减速持续 90 秒以上；

不满意的 CST：10 分钟小于 3 次宫缩或不明确的宫缩。

孕 37 周前行 CST 是监测胎心反应的安全有效的方法，CST 的禁忌症同时也是阴道分娩的禁忌症。

无应激试验 NST

NST 的理论基础是在没有酸中毒或神经受压的情况下胎心率随胎动加速。胎心率变化是胎儿正常自主活动的良好征象。反应性消失大多数情况下与胎儿睡眠周期相关，但是也可能是中枢神经系统受抑制，如胎儿酸中毒引起。无应激试验分为反应型和无反应型：反应型 NST 或正常 NST 的常用定义是：20 分钟内出现 2 次或 2 次以上胎心加速。无反应型 NST 是指超过 40 分钟没有满意的胎心加速。孕 32 周后行 NST 有更好的预测价值。NST 可能有 50% 的几率出现变异减速，如果变异减速不是反复出现且持续时间短于 30 秒，则不会出现胎儿并发症或无需产科干预。反复出现的变异减速（20 分钟出现 3 次）即使是轻度，也会增加剖宫产术终止妊娠的风险。NST 中减速持续 1 分钟以上，剖宫产术及胎死宫内的风险显著增加。这种情况下，综合考虑潜在的利弊风险决定终止妊娠。

生物物理评分 BPP

胎儿生物物理评分：无应激试验联合适时超声检查的四项观察指标，共有 5 部分。包括无应激试验 NST、胎儿呼吸运动、胎儿运动、胎儿张力和羊水深度。每一项评分 2 分或 0 分，8 分或 10 分为正常，6 分是可疑，4 分以下异常。无论总分多少，羊水过少（羊水最深直径小于 2cm）应该进一步评估。虽然羊水过少可依据羊水最深直径小于 2cm 或羊水指数小于 5cm，但是 RCT 的数据支持以羊水最深直径小于 2cm 诊断羊水过少。

脐动脉血流多普勒流速

脐动脉血流多普勒流速作为一种无创检查技术用于胎儿生长受限的产前监护，因为正常发育的胎儿与生长受限胎儿的脐动脉血流速度波形不同。正常发育胎儿的脐动脉以舒张期高速血流为特征，而生长受限胎儿的脐动脉舒张期血流速度减低。部分严重的胎儿生长受限者脐动脉舒张期血流消失甚至逆流。这种情况下，围产期死亡率显著增加。

临床思考及处理

如何保证正常产前胎儿监护结果的可靠性

多数情况下，正常的胎儿监护结果高度可信，假阴性率低。RCT 的数据显示 NST 的阴性预测值是 99.8%，CST、BPP 的阴性预测值是 99.9%。胎儿脐动脉血流速度测定是宫内生长受限者产前监护的主要监测手段，阴性预测值达 100%。这些试验的假阴性率的高低取决于母体临床状况急速恶化过程中的恰当反应。这些监测手段不能预测母胎状况急剧变化所致的死产，如胎盘早剥和脐带扭转。此外，正常的产前监护结果不能代替产时胎儿监护。

有无证据表明产前胎儿监护可降低胎儿死亡风险或改善围产儿结局

有关产前胎儿监护意义的证据依情况而定，证据主要来源于产前胎儿监护的结果与胎儿死亡率密切相关。目前尚无来自 RCT 的高质量证据证明产前胎儿监护降低胎儿死亡风险，尽管如此，产前胎儿监护仍在发达国家广泛应用于临床中。

产前胎儿监护的指征

母亲状况：

- 糖尿病
- 高血压疾病
- 系统性红斑狼疮
- 慢性肾病
- 抗磷脂抗体综合征
- 甲亢（控制不满意）
- 血红蛋白病（镰状细胞-地中海贫血）
- 紫绀性心脏病

妊娠相关疾病

- 妊娠期高血压疾病
- 子痫前期
- 胎动减少
- 妊娠期糖尿病（控制不满意或药物治疗）
- 羊水过少
- 胎儿宫内生长受限
- 晚期或过期妊娠
- 同种免疫病

- 前次胎死宫内（原因不明或再次出现的高危因素）
- 单绒毛膜多胎妊娠（胎儿生长显著差异）

何时开始行产前胎儿监护

妊娠过程中何时开始产前胎儿监护取决于多种因素，包括新生儿生存后的预后、胎死宫内的风险、母亲疾病的严重性以及因监护假阳性结果行医源性终止妊娠后早产儿潜在并发症的风险。基于理论模式和大量临床试验，建议孕 32 周后开始行产前胎儿监护，这对于大多数孕妇也是合适的。然而，对于多种合并症，尤其是极为复杂高危的孕妇（如：慢性高血压合并胎儿宫内生长受限），产前监护可开始于终止妊娠胎儿可存活的孕周。

产前胎儿监护的频率

目前尚无大量临床试验指导产前胎儿监护的频率，因此，产前胎儿监护的频率尚无定论，结合临床判断，采用个体化原则。对于大多数胎儿宫内生长受限，每 3-4 周一次系列超声检查即可充分评估胎儿状况；不建议小于 2 周的频率行超声检查，因为超声检查的系统误差会干扰正确的评估。一旦母胎状况发生显著变化，则需进一步评估。

异常的产前胎儿监护应如何处理

应该综合考虑临床情况分析产前胎儿监护的异常结果。母体的急性状况（如：糖尿病酮症酸中毒或肺炎导致的低氧血症）可导致胎儿监护结果异常，随着母体病情的好转，监护结果会正常。这种情况下，纠正母体状况，重新监护胎儿状况是最佳处理方式。

因为产前胎儿监护的假阳性率高、低的阳性预测值，异常的监护结果常需进一步监护或结合孕周、母胎情况考虑终止妊娠。通常采用多种胎儿监护方法达到很好的阴性预测价值，避免单一监护方法结果的异常所致的不必要的终止妊娠。

母亲主诉胎动减少，应行 NST、CST、BPP 进一步评估。NST 结果异常，通常需进一步行 CST 或 BPP。BPP 评分 6 分，可疑阳性，需进一步评估，或结合孕周考虑终止妊娠。如果孕周超过 37 周，BPP 6 分应进一步评估或考虑终止妊娠，反之，24 小时重复 BPP。BPP4 分通常是终止妊娠的指征，即使孕周小于 32 周，处理应个体化，进一步监护是合理选择。大多数情况下，BPP 小于 4 分是要终止妊娠的。如果无终止妊娠计划（如孕周小于 32 周），不建议行产前胎儿监护，因为监护结果不影响处理。

羊水过少是否影响分娩决定

羊水过少的定义是根据超声测量羊水最深池的深度小于 2cm 或羊水指数小于 5cm。RCT 的数据表明与羊水指数相比，羊水最深池深度诊断羊水过少可减少不必要的产科干预而不增加不良围产结局。

如何处理羊水过少，取决于多种因素，包括孕周、母胎状况。专家认为单纯持续羊水过少（羊水最深池的深度小于 2cm）孕 36-37 周可终止妊娠。孕周不足 36 周，且胎膜完整的羊水过少，结合孕周及母胎状况个体化治疗，决定是继续维持妊娠还是终止妊娠。如果不打

算终止妊娠，随诊羊水量、NST 和胎儿生长情况。

脐动脉及其他多普勒血流速度研究的意义

宫内生长受限的胎儿，脐动脉血流速度测量联合 NST、BPP 监测可改善预后。其他胎儿动脉超声监测，如大脑中动脉阻力指数可同时评估宫内生长受限的胎儿状况。然而，这些血流指数的测定并未改善围产儿预后，所以这些测量指标的临床意义尚未确定。

孕妇需每天监测胎动吗

大量研究表明胎动减少与围产儿不良结局的风险增加相关。虽然计数胎动是监测胎儿状况的一种经济方便的方法，但是其预防死产的有效性尚不确定。甚至胎动计数是否有助于建立规律的产前胎儿监护的意义也不确定。RCT 的数据表明增加产前监护的次数并不增加产科干预的几率。虽然不是所有的孕妇必须每天监测胎动，但是如果孕妇自己感觉到胎动明显减少，应该告知孕妇积极与产科医师联系，行进一步胎儿监测。

结论

A 级证据

- 与羊水指数相比，羊水最深池深度诊断羊水过少可减少不必要的产科干预而不增加不良围产结局。
- 宫内生长受限的胎儿，脐动脉血流速度测量联合 NST、BPP 监测可改善预后。

B 级证据

- NST 结果异常，通常需进一步行 CST 或 BPP。

C 级证据

- 对于多种合并症，尤其是极为复杂高危的孕妇(如：慢性高血压合并胎儿宫内生长受限)，产前监护可开始于终止妊娠胎儿可存活的孕周。
- 无产科禁忌症的情况下，产前胎儿监护异常的孕妇可实施引产术，产时密切监测胎心率及宫缩情况。
- 单纯持续羊水过少（羊水最深池的深度小于 2cm）孕 36-37 周可终止妊娠。孕周不足 36 周，且胎膜完整的羊水过少，结合孕周及母胎状况个体化治疗，决定是继续维持妊娠还是终止妊娠。如果不打算终止妊娠，随诊羊水量、NST 和胎儿生长情况。

（仝佳丽）

新生儿体重、身长和头围的国际化标准

2006 年 WHO 发表了 5 岁以下儿童的国际化生长标准，目前已经广为接受。在 INTERGROWTH-21st (International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century)

项目中，作者旨在完成胎儿、新生儿和早产儿产后生长的国际化标准^[3]。INTERGROWTH-21st 是人群为基础的项目，在 8 个地域（巴西，中国，印度，意大利，肯尼亚，阿曼，英国，美国）区分的城市人群中评估胎儿生长和新生儿大小。选择这些组的原因是绝大部分母亲所需要的健康和营养因素都已满足，并有充分的产前随诊，且在生长中没有主要的环境限制。INTERGROWTH-21st 也是 Newborn Cross-Sectional Study（NCSS）的一部分，其中部分内容就是前瞻性地收集孕期和围产期资料的同时，测量所有新生儿的体重、身长和头围。为了构建新生儿的标准，作者选择了所有符合严格个体化适合标准的妊娠（包括人群特点），这个标准是为了那些胎儿生长受破坏风险较低的情况而设定（即 NCSS 描述的亚人群）。母亲在 14 周前以可靠的超声测量顶臀长或双顶径。新生儿在出生后 12 小时内由指定的培训过的人体学测量团队以相同的装备进行测量。

从 2009 年 5 月 14 日至 2013 年 8 月 2 日，作者从 NCSS 招募的 59,137 例母亲中发现 20,486 例符合标准的母亲。对不同出生孕周的新生儿体重、身长、和头围，作者计算了性别特异的观察性和处理后的百分标准（observed and smoothed centiles）。这两个百分标准几乎是等同的。百分比标准包括第 3、第 10、第 50、第 90 和第 97 百分位。具体统计处理过程不赘述了，直接把这个标准贴在下面。

	Boys						Girls					
	Number of observations	Centiles for birthweight (kg)					Number of observations	Centiles for birthweight (kg)				
		3rd	10th	50th	90th	97th		3rd	10th	50th	90th	97th
33 weeks	34	1.18	1.43	1.95	2.52	2.82	17	1.20	1.41	1.86	2.35	2.61
34 weeks	48	1.45	1.71	2.22	2.79	3.08	65	1.47	1.68	2.13	2.64	2.90
35 weeks	128	1.70	1.95	2.47	3.03	3.32	114	1.71	1.92	2.38	2.89	3.16
36 weeks	323	1.93	2.18	2.69	3.25	3.54	293	1.92	2.14	2.60	3.12	3.39
37 weeks	857	2.13	2.38	2.89	3.45	3.74	803	2.11	2.33	2.80	3.32	3.60
38 weeks	2045	2.32	2.57	3.07	3.63	3.92	1802	2.28	2.50	2.97	3.51	3.78
39 weeks	3009	2.49	2.73	3.24	3.79	4.08	2869	2.42	2.65	3.13	3.66	3.94
40 weeks	2568	2.63	2.88	3.38	3.94	4.22	2523	2.55	2.78	3.26	3.80	4.08
41 weeks	1179	2.76	3.01	3.51	4.06	4.35	1195	2.65	2.89	3.37	3.92	4.20
42 weeks	206	2.88	3.12	3.62	4.17	4.46	224	2.74	2.98	3.46	4.01	4.30
Total	10 397	9905

Table 2: Smoothed centiles for birthweight of boys and girls according to gestational age

	Boys						Girls					
	Number of observations	Centiles for length (cm)					Number of observations	Centiles for length (cm)				
		3rd	10th	50th	90th	97th		3rd	10th	50th	90th	97th
33 weeks	33	39.69	41.09	43.81	46.55	47.97	17	39.79	41.01	43.39	45.70	46.85
34 weeks	48	41.05	42.38	44.98	47.59	48.94	65	41.04	42.22	44.55	46.79	47.92
35 weeks	128	42.26	43.54	46.03	48.53	49.82	111	42.14	43.30	45.57	47.76	48.86
36 weeks	320	43.36	44.58	46.97	49.38	50.62	292	43.13	44.26	46.48	48.62	49.69
37 weeks	849	44.34	45.52	47.82	50.14	51.34	799	44.01	45.11	47.29	49.39	50.44
38 weeks	2031	45.22	46.37	48.59	50.83	51.99	1786	44.79	45.88	48.01	50.07	51.10
39 weeks	2983	46.02	47.13	49.29	51.46	52.59	2846	45.49	46.56	48.65	50.68	51.69
40 weeks	2531	46.75	47.83	49.92	52.03	53.13	2486	46.12	47.17	49.23	51.23	52.22
41 weeks	1146	47.41	48.46	50.50	52.56	53.62	1180	46.68	47.72	49.75	51.72	52.70
42 weeks	202	48.01	49.04	51.03	53.03	54.07	218	47.19	48.21	50.22	52.15	53.12
Total	10 271	9800

Table 3: Smoothed centiles for birth length of boys and girls according to gestational age

	Boys						Girls					
	Number of observations	Centiles for head circumference (cm)					Number of observations	Centiles for head circumference (cm)				
		3rd	10th	50th	90th	97th		3rd	10th	50th	90th	97th
33 weeks	33	28-25	29-11	30-88	32-71	33-62	17	27-92	28-76	30-46	32-24	33-14
34 weeks	48	28-93	29-76	31-47	33-23	34-11	65	28-64	29-44	31-08	32-78	33-65
35 weeks	127	29-56	30-37	32-02	33-73	34-58	111	29-28	30-06	31-64	33-28	34-12
36 weeks	322	30-15	30-93	32-53	34-19	35-02	293	29-87	30-62	32-14	33-74	34-55
37 weeks	848	30-69	31-46	33-02	34-63	35-43	798	30-40	31-13	32-61	34-15	34-94
38 weeks	2032	31-21	31-95	33-47	35-04	35-83	1783	30-88	31-59	33-03	34-53	35-30
39 weeks	2985	31-69	32-42	33-90	35-44	36-20	2849	31-32	32-01	33-41	34-88	35-62
40 weeks	2532	32-15	32-86	34-31	35-81	36-56	2486	31-72	32-39	33-76	35-19	35-92
41 weeks	1147	32-58	33-28	34-70	36-17	36-91	1180	32-08	32-74	34-08	35-48	36-19
42 weeks	204	32-99	33-68	35-07	36-52	37-24	218	32-41	33-06	34-37	35-74	36-44
Total	10 278	9800

Table 4: Smoothed centiles for head circumference of boys and girls according to gestational age

(李雷)

基于系列超声测量的胎儿生长的国际化标准

本研究也是 INTERGROWTH-21st 项目的一部分 (Fetal Growth Longitudinal Study [FGLS]), 作者旨在建立胎儿生长和大小的国际化标准。INTERGROWTH-21st 是人群为基础的项目, 在 8 个地域 (巴西, 中国, 印度, 意大利, 肯尼亚, 阿曼, 英国, 美国) 区分的城市人群中评估胎儿生长和新生儿大小。选择这些组的原因是绝大部分母亲所需要的健康和营养因素都已满足, 并有充分的产前随诊, 且在生长中没有主要的环境限制。在充分健康的和充分营养状态的、宫内生长迟缓低风险的母亲中, 作者以超声检查从 14 周至出生的人体学测量结果。根据孕早期超声, 母亲核对了确切的孕周。从 14 周到 42 周每 5 周测量一次主要的超声指标: 头围, 双顶径, 枕额径, 腹围和股骨长^[4]。

总计 13,108 例母亲开始在 14 周前进行检查, 最后 4607 例符合标准, 最终 4321 例孕期没有合并症且分娩了没有先天畸形的单活胎。母亲围产期死亡率和患病率最低, 证实了这一人群不良结局的风险较低。根据孕周, 作者计算了第 3、第 10、第 50、第 90 和第 97 百分位的超声测量标准。具体特点、曲线和方程参见下述。

表 1. 母亲的基本特点和围产期事件。

	Pregnancies (n=4321)
Maternal age, years	28.4 (3.9)
Maternal height, cm	162.2 (5.8)
Maternal weight, kg	61.3 (9.1)
Paternal height, cm	174.4 (7.3)
Body-mass index, kg/m ²	23.3 (3.0)
Gestational age at first visit, weeks	11.8 (1.4)
Years of formal education, years	15.0 (2.8)
Haemoglobin level at <15 weeks, g/L	125 (11)
Married or cohabiting	4204 (97%)
Nulliparous	2955 (68%)
Pre-eclampsia	31 (<1%)
Pyelonephritis	16 (<1%)
Any sexually transmitted infection	3 (<1%)
Spontaneous initiation of labour	2868 (66%)
PPROM (<37 weeks)	80 (2%)
Caesarean section	1541 (36%)
NICU admission >1 day	240 (6%)
Preterm (<37 weeks)	195 (5%)
Preterm and spontaneous onset of labour	126 (3%)
Term LBW (<2500 g; ≥37 weeks)	128 (3%)
Neonatal mortality	7 (<1%)
Male sex	2149 (50%)
Exclusive breastfeeding at discharge	3786 (88%)
Mother admitted to intensive care unit	17 (<1%)
Birthweight (≥37 weeks), kg	3.3 (0.4)
Birth length (≥37 weeks), cm	49.4 (1.9)
Birth head circumference (≥37 weeks), cm	33.9 (1.3)

Data are mean (SD) or number (%). Maternal baseline characteristics were measured at less than 14 weeks of gestation. PPROM=preterm prelabour rupture of membranes. NICU=neonatal intensive care unit. LBW=low birthweight.

Table 1: Baseline characteristics and perinatal events of the Fetal Growth Longitudinal Study

图 3. 处理后的各测量标准的第 3、第 10、第 50、第 90 和第 97 百分位曲线。

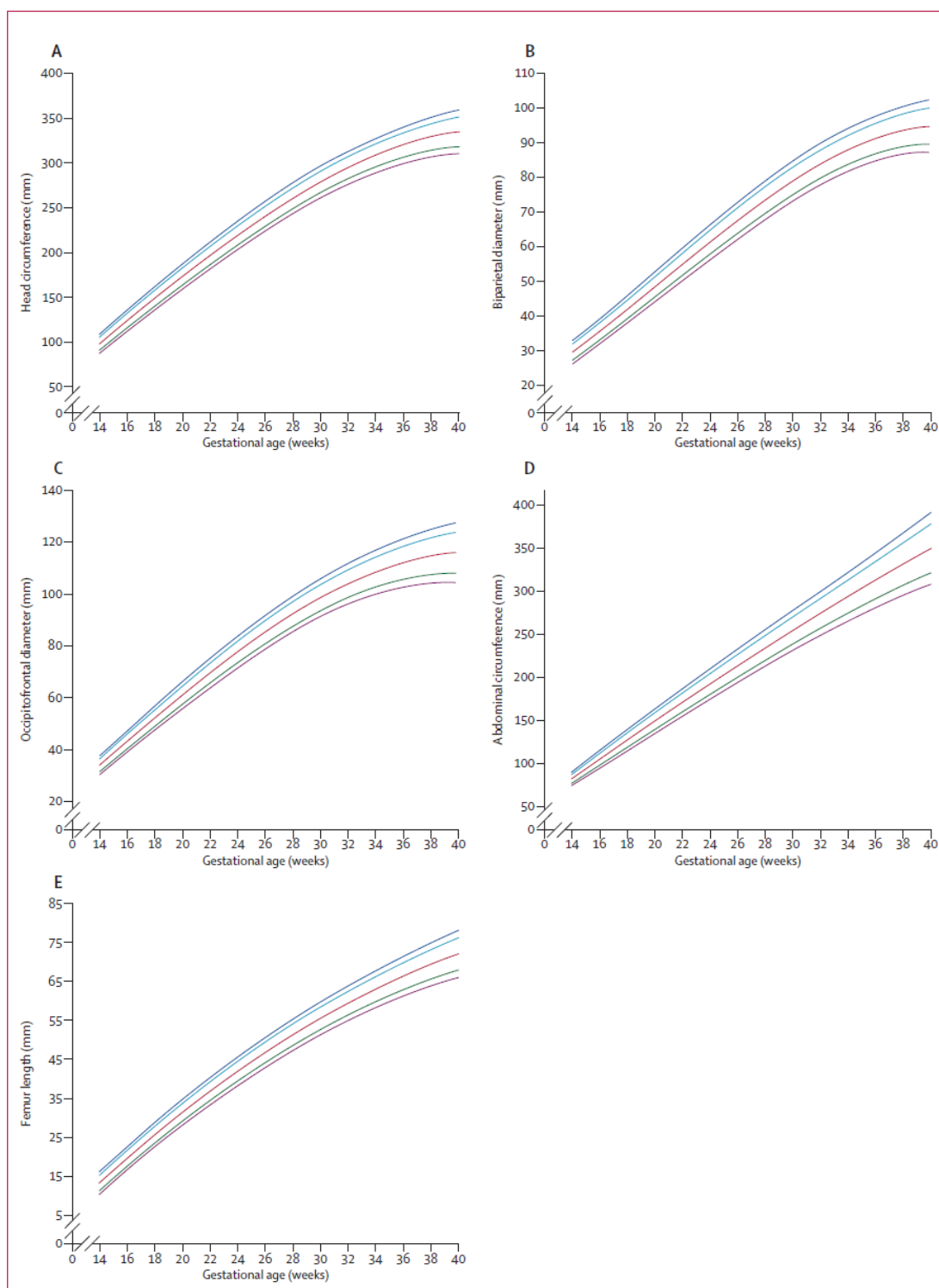


Figure 3: 3rd, 10th, 50th, 90th and 97th smoothed centile curves

Fetal head circumference (A), fetal biparietal diameter (B), fetal occipitofrontal diameter (C), fetal abdominal circumference (D), and fetal femur length (E) measured by ultrasound according to gestational age.

表 2. 胎儿生物测量的回归方程。单位：mm。GA，精确的孕周（单位：周）。

Regression equation	
Head circumference	
Mean	$-28.2849 + 1.69267 \times GA^2 - 0.397485 \times GA^2 \times \log(GA)$
SD	$1.98735 + 0.0136772 \times GA^2 - 0.00726264 \times GA^2 \times \log(GA) + 0.000976253 \times GA^2 \times \log(GA)^2$
Biparietal diameter	
Mean	$5.60878 + 0.158369 \times GA^2 - 0.00256379 \times GA^3$
SD	$\exp(0.101242 + 0.00150557 \times GA^2 - 0.000771535 \times GA^2 \times \log(GA) + 0.0000999638 \times GA^2 \times \log(GA)^2)$
Occipitofrontal diameter	
Mean	$-12.4097 + 0.626342 \times GA^2 - 0.148075 \times GA^2 \times \log(GA)$
SD	$\exp(-0.880034 + 0.0631165 \times GA^2 - 0.0317136 \times GA^2 \times \log(GA) + 0.00408302 \times GA^2 \times \log(GA)^2)$
Abdominal circumference	
Mean	$-81.3243 + 11.6772 \times GA - 0.000561865 \times GA^3$
SD	$-4.36302 + 0.121445 \times GA^2 - 0.0130256 \times GA^2 + 0.00282143 \times GA^2 \times \log(GA)$
Femur length	
Mean	$-39.9616 + 4.32298 \times GA - 0.0380156 \times GA^2$
SD	$\exp(0.605843 - 42.0014 \times GA^2 + 0.00000917972 \times GA^3)$
All log are natural logarithms. GA=exact gestational age.	
Table 2: Equations for the estimation of the mean and SD (in mm) of each fetal biometry measurement according to exact gestational age (in weeks)	

(李雷)

修订版美国出生体重参考

文章引自 *Obstet Gynecol*^[5]。如果说，国际标准不能用，美国标准不能用，那什么时候才有中国的令人信服的标准啊。

产生出生曲线，要基于产科对胎龄的评估，这一评估方法已用于修订版 2003 年美国出生证明。本研究使用国家中心 2011 年的健康统计数据，建立 24 至 42 周出生新生儿的出生体重曲线。曲线的建立是根据产科对孕周的评估，这在 2003 年修订的美国出生证明上已经应用，这包含了超声对孕周评估的信息。纳入的活产单胎新生儿出生体重在 500g 到 6000g 之间，没有畸形。这一曲线我们会与基于 1991 年的数据产生的曲线进行比较，当时 Alexander 和他的同事们给予的国家参考数据是仅根据末次月经来确定孕周。结果 1991 年曲线基于 3,84,778 例美国活产儿，2011 年曲线则是基于 3,252,011 例。1991 年的数据集内 28 至 36 周的出生体重较大。这就是说，1991 年参考曲线和 2011 年参考曲线相比，早产儿的出生体重是被高估了。例如，在 1991 年一个出生体重 2000g 的新生儿是在 31 到 32 周的第 50 百分位。而 2011 年出生体重 2000g 的新生儿是在 33 到 34 周的第 50 百分位。可以说，本文修订后美国新生儿出生体重参考曲线为出生体重提供了最新的国家参考。

图 1. 1991 年的出生体重曲线。

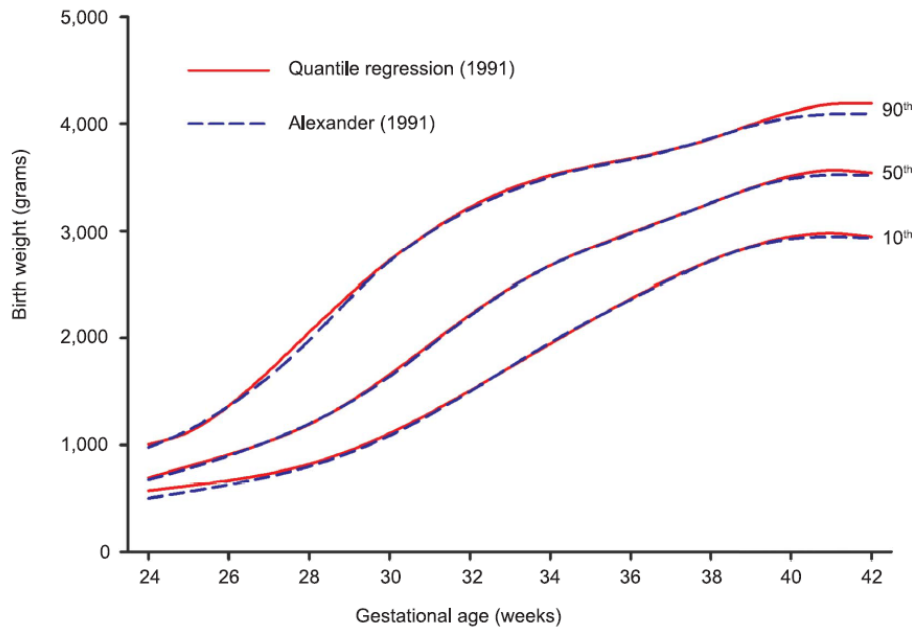


Fig. 1. Birth weight curves for 1991 using quantile regression with cubic smoothing spline (the method used to generate the 2011 curves for our analysis) compared with the original Alexander 1991 curves as published. *Duryea. Revised Birth Weight Reference Curves. Obstet Gynecol 2014.*

图 2. 1991 年出生体重曲线和 2011 年产科医师估计出生体重的比较。

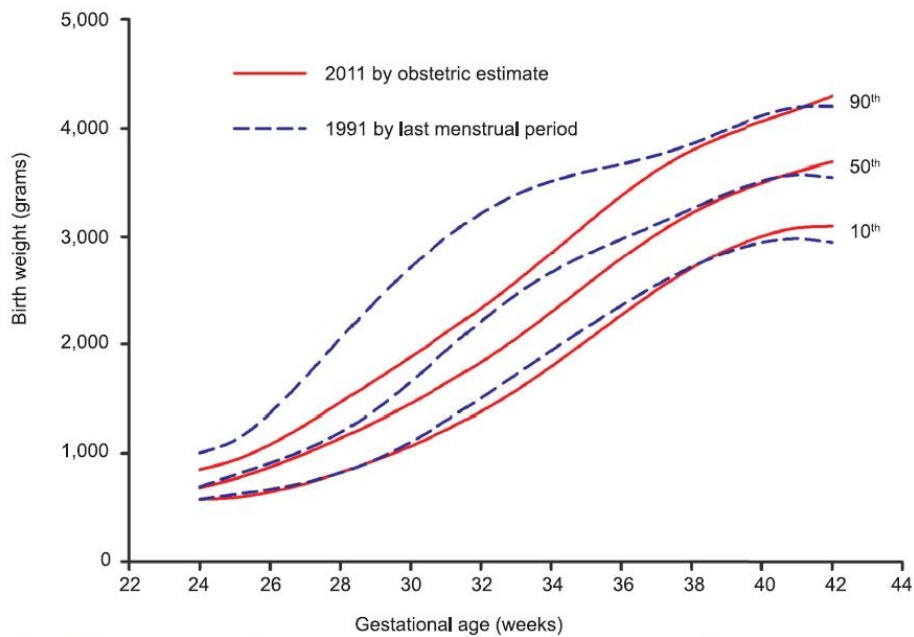


Fig. 2. Birth weight curves for 1991 neonates dated by last menstrual period compared with 2011 neonates dated by obstetrics estimate. *Duryea. Revised Birth Weight Reference Curves. Obstet Gynecol 2014.*

表 2. 2011 年孕周相关的出生体重百分比。

Table 2. 2011 Gestational Age Birth Weight Percentiles

Week of Gestation	5th	10th	50th	90th	95th
24	539	567	680	850	988
25	540	584	765	938	997
26	580	637	872	1,080	1,180
27	650	719	997	1,260	1,467
28	740	822	1,138	1,462	1,787
29	841	939	1,290	1,672	2,070
30	952	1,068	1,455	1,883	2,294
31	1,080	1,214	1,635	2,101	2,483
32	1,232	1,380	1,833	2,331	2,664
33	1,414	1,573	2,053	2,579	2,861
34	1,632	1,793	2,296	2,846	3,093
35	1,871	2,030	2,549	3,119	3,345
36	2,117	2,270	2,797	3,380	3,594
37	2,353	2,500	3,025	3,612	3,818
38	2,564	2,706	3,219	3,799	3,995
39	2,737	2,877	3,374	3,941	4,125
40	2,863	3,005	3,499	4,057	4,232
41	2,934	3,082	3,600	4,167	4,340
42	2,941	3,099	3,686	4,290	4,474

表 3. 2011 年孕周相关的男婴和女婴出生体重百分比。

Table 3. 2011 Birth Weight Percentiles for Male and Female Neonates

Week of Gestation	Female					Male				
	5th	10th	50th	90th	95th	5th	10th	50th	90th	95th
24	530	545	652	820	992	553	580	706	855	973
25	532	567	740	912	964	550	595	790	964	1,021
26	571	622	845	1,047	1,144	592	652	900	1,110	1,203
27	639	702	967	1,217	1,446	666	741	1,031	1,284	1,466
28	725	800	1,102	1,410	1,786	762	851	1,177	1,479	1,758
29	822	911	1,250	1,616	2,082	867	972	1,332	1,686	2,028
30	928	1,033	1,411	1,831	2,306	980	1,102	1,496	1,901	2,258
31	1,052	1,173	1,588	2,055	2,486	1,109	1,247	1,674	2,128	2,466
32	1,199	1,335	1,784	2,291	2,651	1,262	1,414	1,871	2,367	2,670
33	1,377	1,526	2,001	2,540	2,832	1,446	1,608	2,091	2,622	2,888
34	1,590	1,747	2,240	2,801	3,049	1,666	1,834	2,335	2,892	3,132
35	1,826	1,987	2,489	3,063	3,288	1,910	2,078	2,592	3,165	3,390
36	2,070	2,230	2,734	3,311	3,526	2,160	2,325	2,846	3,426	3,643
37	2,306	2,461	2,961	3,533	3,741	2,401	2,560	3,082	3,661	3,870
38	2,518	2,664	3,155	3,714	3,910	2,615	2,766	3,283	3,856	4,054
39	2,693	2,829	3,311	3,856	4,035	2,791	2,935	3,445	4,010	4,194
40	2,821	2,950	3,431	3,973	4,140	2,920	3,062	3,572	4,135	4,309
41	2,891	3,020	3,517	4,082	4,252	2,994	3,143	3,669	4,242	4,417
42	2,893	3,033	3,572	4,198	4,397	3,005	3,175	3,740	4,345	4,536

图 3. 1991 年和 2011 年出生体重曲线与产科医师估计出生体重的比较。

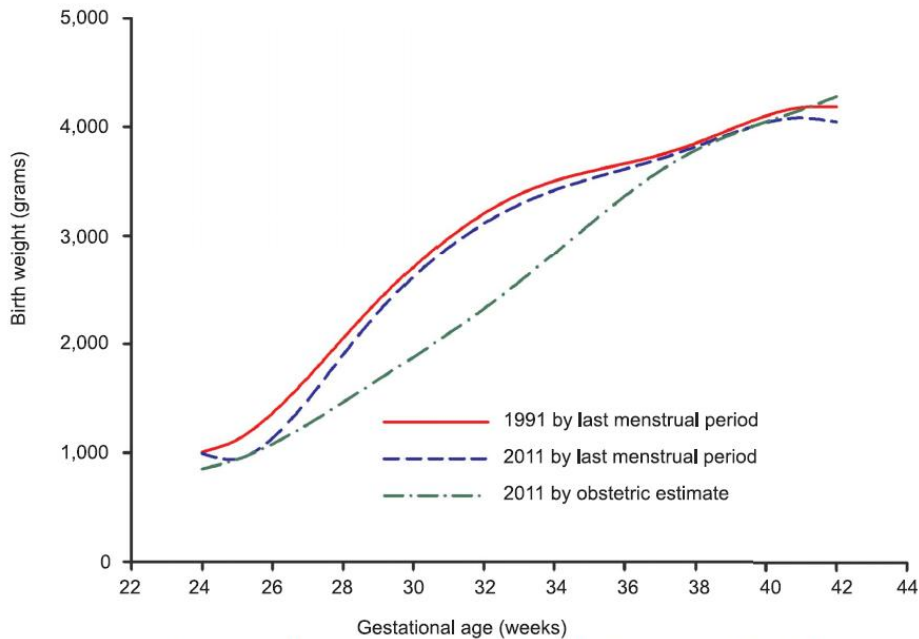


Fig. 3. Birth weight curves (90th percentile) for both 1991 and 2011 neonates dated by last menstrual period alone in comparison to those for 2011 dated by obstetric estimate, which, when available, included ultrasound data. Duryea. Revised Birth Weight Reference Curves. Obstet Gynecol 2014.

(胡惠英)

孕妇流感疫苗接种及对新生儿的保护

这是发表在 NEJM 的两项随机对照双盲研究结果的总结^[6]。研究人群是南非 2011 年感染 HIV 的孕妇，以及 2011-2012 年未感染 HIV 的孕妇，两组人群予以三价的灭活流感疫苗 (IIV3)。在出生后 24 周评估孕妇及新生儿的免疫力、IIV3 的安全性和有效性。免疫反应以血凝素抑制 (HAI) 分析，通过 RT-PCT 分析呼吸道样本以诊断流感。没有感染 HIV 的孕妇总计 2116 例，感染 HIV 的母亲 194 例。接种疫苗后 1 个月，在接种 IIV3 的人群中，血清转化率以及 HAI 滴度达到 1:40 或更高的比例要比安慰剂组要高。没有感染 HIV 的孕妇中：安慰剂组母亲及其新生儿通过 RT-PCR 确认的流感感染比例均为 3.6%；而接种组的母亲及其新生儿的比例分别为 1.8%和 1.9%，疫苗有效率 (vaccine-efficacy rate) 分别为 50.4% (95% CI 14.5-71.2) 和 48.8% (95% CI 11.6-70.4)。在感染 HIV 的孕妇中，安慰剂组患病率为 17.0%，IIV3 接种组为 7.0%，接种者疫苗有效率为 57.7% (95% CI 0.2-82.1)。

因此，作者认为流感疫苗对于感染或未感染的孕妇均有一定免疫原性，且对于未暴露于 HIV 的孕妇和新生儿能够提供部分的保护效应。

(李雷)

情势紧张——NEJM 病例分析：妊娠合并风湿性二尖瓣狭窄

原文题目为“A tight predicament”^[7]。NEJM 有一种“clinical problem-solving”的文章，一边描述患者的发病、诊断和治疗，一边进行分析和讨论，和“case report”有点不一样。9 月 5 日的这一篇文章是一位 27 岁的初产妇，妊娠 25+5 周，呼吸困难一天，咯血丝样泡沫痰，进行性加重。自觉气短和胸痛。最后诊断风湿性二尖瓣狭窄，合并中度肺动脉高压、右心室压过负荷。药物保守治疗无效后，通过球囊扩张得到痊愈，且妊娠结局良好。这个孕妇接受了两次床旁胸片，治疗中间因为严重呼吸衰竭，还给予插管治疗。真是感触良深。

风湿性二尖瓣狭窄时孕期最常见的、临床后果严重的瓣膜病变。在孕期，即使是轻度的二尖瓣狭窄，也会导致母胎患病率和死亡率上升，因为稀释性贫血和血浆胶体渗透压降低可能在较低的静水压下促进肺水肿。妊娠相关的容量负荷和心动过速降低舒张充盈时间、增加平均左房压力，从而加重病情。孕期二尖瓣狭窄的药物治​​疗包括以 β -肾上腺能受体拮抗剂控制心率从而促进左室充盈、降低左房压，必要时使用利尿剂以改善充血情况。尽管这些药物分类为 C 类，在某些临床情况下仍有应用指征，包括心率不齐、高血压、主动脉疾病和心衰。治疗时需要关注胎盘灌注，要注意增加母胎的供氧，甚至气管插管。绝大部分患者经过上述治疗好转。如果治疗失败，应该考虑瓣膜干预，尤其是严重症状性二尖瓣狭窄，或较轻程度的二尖瓣狭窄（二尖瓣面积在 $1.5-2.0 \text{ cm}^2$ ）但合并复发的系统性栓塞，或合并肺动脉高压的情况。经皮球囊二尖瓣瓣膜成形术是首选治疗，比瓣膜手术做得更多。术前评估依赖超声心动。最好的候选者具有柔韧的瓣膜，很少或根本没有瓣膜下纤维的钙化。中重度二尖瓣反流和左心房血栓是治疗的禁忌证。孕中期行介入治疗可获得成功的足月分娩，胎儿和母亲情况均极良好。但操作必须在大规模的医学中心施行，并有心内科、心外科、母胎医学和麻醉学的协力合作。如果球囊成形失败或难以施行，则需考虑手术治疗（联合部切开术或二尖瓣移植）。介入治疗后应予严密随访。分娩疼痛可能导致左心房压力增加，建议硬膜外麻醉下分娩，如有产科指征或血流动力学状态不稳定，则应考虑剖宫产。屏气动作（Valsalva maneuver）难以接受，因为它增加前负荷，导致代偿性心动过速。因此应该尽可能缩短第二产程，并让胎儿在产力下顺从地自然下降。如果出现血流动力学不稳定，应该辅助产钳或吸引器助产。绝大部分孕妇分娩时不必监测血流动力学。

本例患者妊娠 39 周胎膜破裂、临产，予催产素加强，因为发生 II 类胎心伴随着延长的减速，即行下段剖宫产娩一 3.32 Kg 的男婴，1 分钟、5 分钟 Apgar 评分 9 分。产后恢复顺利，孩子正常发育。产后继续口服了数月的小剂量美托洛尔。

（李雷）

内膜癌：综述和目前的治疗策略

八月的 *Gynecol Oncol* 发布了两篇（第 I、第 II 两部分）内膜癌的综述^[8,9]，实际上是 SGO 临床实践委员会的系列临床声明（Clinical Documents）之一。作者声明这种临床声明仅有教育意义，不负有标准之称，并经过严格的发表过程，没有任何商业支持或相关。本文的目录

如下：

1. 流行病学
2. 危险因素
3. 遗传倾向
4. 诊断评估
5. 转移的评估
6. 内膜癌的诊疗——最佳实践
7. 淋巴切除在早期内膜癌中的地位
8. 晚期内膜癌的手术治疗
9. 辅助治疗
10. 晚期疾病的治疗
11. 内膜癌和卵巢癌双癌
12. 内膜癌保留生育的治疗
13. 特殊的问题
14. 放疗作为首选治疗
15. 监测和随访
16. 激素替代治疗

现将其中部分内容摘录如下。其中大家熟知的内容，就不再介绍了。

1. 流行病学

美国内膜癌患者获得诊断时 75%为早期，生存率为 75%。流行病学存在种族差异：白人终生风险为 2.88%，黑人为 1.69%。

2. 危险因素

长期暴露于未拮抗的雌激素增加 I 型内膜癌风险。雌激素补充治疗增加 2 - 20 倍的内膜癌风险，时间越长、风险越大，但同时连续或间断应用孕激素可以显著降低这种风险。慢性无排卵（PCOS）、分泌雌激素的肿瘤也增加内膜增生和内膜癌风险。他莫昔芬增加 6 - 8 倍的风险。肥胖、糖尿病也增加内膜癌风险，高血压可能也会增加相关风险，但还不清楚是否因为其他合并的疾病导致风险增加。

3. 遗传倾向

Lynch 综合征或遗传性非息肉结肠癌（HNPCC）的女性内膜癌、结肠癌和卵巢癌的风险

均增加。常染色体显性综合征的特点在于遗传系变异发生在如下修复基因的错配之一：*MLH1*，*MSH2*，*PMS2* 或 *MSH6*。在 70 岁发生内膜癌的估计累积风险，在 *MLH1* 变异为 54%，在 *MSH2* 变异为 21%，在 *MSH6* 变异为 16%。40 岁后内膜癌风险显著增加，平均诊断年龄为 46 岁。散发内膜癌中可发现 *PTEN* 变异。Cowden 综合征（多发性错构瘤综合征）患者中可发现 *PTEN* 变异，这种罕见常染色体家族综合征的患者乳腺癌、甲状腺癌和内膜癌的风险显著增加。*BRCA* 遗传变异和内膜癌风险的关系仍有争议。

4. 诊断评估

一项 13 个研究、2900 例患者的研究发现，对于绝经后流血的患者行经阴道超声检查，以内膜厚度 5 mm 为临界值，诊断内膜癌的敏感性和特异性分别为 90%和 54%；如果以 3 mm 为临界值，敏感性和特异性分别为 98%和 35%；在检查结果阴性的女性中，评估前经阴道超声检查以 3 mm 为临界值，可以将内膜癌可能性从 10%降至 0.7%。最常用的门诊内膜癌取样器为 Pipelle 吸管。荟萃分析认为 Pipelle 吸管效果最佳，诊断内膜癌和内膜增生的准确性分别为 99.6%和 98%；但其他几种诊断器械的特异性也有 98%。宫腔镜指导下的活检仍然是诊断金标准；与盲目 D & C 相比，宫腔镜下 D & C 准确性更高，诊断野更好。

如果初始诊断结果阴性，但是症状持续存在，应该考虑其他方案继续进行评估。

推荐：

- 门诊应用 Pipelle 吸管对于绝大部分内膜癌的诊断可靠而准确（A 级证据）。
- 宫腔镜引导下内膜活检仍是诊断内膜癌的金标准（A 级证据）。
- 经阴道超声诊断内膜癌的敏感性和特异性很高，可用于内膜活检前分流患者（B 级证据）。
- 既往检查阴性的患者如果症状持续，应该行进一步评估，因为没有哪一项检查具有 100% 的敏感性（B 级证据）。

5. 转移的评估

内膜癌是手术分期，早期内膜癌的术前评估一般并不需要。但某些情况下需要对是否转移进行评估，如：患者不宜手术，或症状提示非常规部位的转移（骨骼，中枢神经系统等）。CT 和 MRI 评估淋巴结转移的敏感性 27% - 66%，特异性 73% - 99%；而 PET/CT 的敏感性、特异性、阳性预测值分别为 51% - 69%、90% - 100%和 43% - 91%。PET/CT 评估远处转移的敏感性、特异性、阳性预测值分别为 100%、94%和 63%。但是这些检测工具的卫生经济学、临床受益尚不明确。有研究提示 CT 较为昂贵，也很少改变评估后宫体肿瘤的处理，尤其是内膜样癌。

术前 CA125 和子宫外疾患（包括淋巴结转移）有相关性。其他研究则未发现 CA125 的诊断价值。选择性 CA125 评估对于无法行全面分期术以及高危组织学类型的内膜癌（如乳头状浆液性癌）的管理可能有所帮助。

推荐

- 常规术前评估内膜癌转移并无必要（A 级证据）。
- CA125 对于选择性内膜癌患者的管理计划可能有益，但目前并不推荐常规临床应用（C 级证据）

6. 内膜癌的诊疗——最佳实践

尽管绝大部分内膜癌女性病灶局限于子宫，但是全面分期术仍是内膜癌的首要治疗。在 2009 年修订的 FIGO 分期中，仍然推荐全面分期术：全子宫、双附件切除，双侧盆腔及腹主动脉淋巴结切除。

GOG LAP2 的研究中，2616 例内膜癌女性按照 2:1 的比例分配进行腹腔镜和开腹手术。结果 25.8%腹腔镜组的患者因为暴露困难转至开腹组。腹腔镜术后中重度术后不良反应少于开腹组（14% vs. 21%； $P < 0.001$ ），术中合并症发生率类似。腹腔镜手术时间较长，但总住院时间超过 2 天的比例显著小于开腹组（52% vs. 94%； $P < 0.001$ ）。术后 6 个月腹腔镜组患者生活质量评分更高。荟萃分析并未发现不同手术方式之间生存的差别。同样，GOG LAP2 研究中两组的 5 年生存率几乎相同，都是 89.8%。两组总体复发率均低于预期（11.4%及 10.2%）。根据这些结果，腹腔镜手术应是内膜癌手术的首选治疗。

腹腔镜手术在肥胖女性中比较困难。BMI 为 25 的患者，从腹腔镜转至开腹的比例为 17.5%，而 BMI 34 - 35 的患者这个比例为 26.5%，BMI ≥ 40 的比例则为 57.1%。达芬奇手术系统则能应对这种挑战。虽然没有前瞻对照研究比较机器人腹腔镜和开腹或传统腹腔镜，但目前文献提示机器人腹腔镜能够提供类似于传统腹腔镜的好处，但技术上更为便易，可以完成肥胖女性的全面分期术。传统腹腔镜的消费较低，机器人腹腔镜的费用似乎要比开腹手术更低一些，尤其是考虑到恢复相关的社会花费。

腹腔镜术后穿刺点转移的比例很低，不足 1%，且几乎都和晚期腹腔内甚或远处转移伴随发生。因此，穿刺点转移风险的顾虑不足以成为早期内膜癌患者拒绝腹腔镜手术的原因，无论是传统的还是机器人腹腔镜。

对于老年人、肥胖者或严重合并症的患者，开腹或腹腔镜手术的风险可能超过一开始的潜在好处。一些作者认为，对于早期内膜癌且手术风险很高的患者，阴道子宫切除可能比较合适。他们报道的生存率和腹式手术情况类似。

推荐

- 内膜癌的初始治疗应该行全面分期术：全子宫、双附件切除，盆腔和腹主动脉旁淋巴结切除。例外的情况需要和专业领域内的专家进行咨询，如妇科肿瘤专家（A 级证据）。
- 腹腔镜应成为内膜癌治疗的标准手术路径（A 级证据）。
- 阴道全子宫切除对于有高危手术合并症风险的选择性患者可能适用（C 级证据）。
- 机器人辅助的腹腔镜分期术方便、安全（B 级证据）。

7. 淋巴切除在早期内膜癌中的地位

内膜癌淋巴结播散的确切评估仍有争议。盆腔淋巴结切除包括髂总动脉的尾侧，髂外动脉头侧的前方和内侧，闭孔神经前侧的闭孔脂肪垫的头侧等。腹主动脉旁淋巴结切除包括肠系膜下动脉至右侧髂总动脉中段之间覆盖下腔静脉尾侧的淋巴组织，以及肠系膜下动脉中段至左侧髂总动脉中段之间覆盖腹主动脉和左侧输尿管之间区域的淋巴组织。充分的淋巴结切除要求切除淋巴结呈现病理变化，但是对于切除数目并没有要求。因此，有些术者会采取选择性淋巴结活检而非全部切除。如果只是活检的话，回顾性资料显示多点活检的患者其生存要优于有限活检或不活检的患者。对行淋巴结活检需要警惕，因为视诊和触诊对于阳性淋巴结均不够敏感；另一方面，行淋巴结活检的患者不足 10%发现有淋巴结受累。

尽管手术分期有明确的标准，手术医师对于必要的淋巴结切除范围仍有争议。焦点围绕着是否所有患者都需要行完全的双侧淋巴结切除。盆腔淋巴结阴性的患者腹主动脉旁淋巴结可能阳性。一项大规模回顾性研究中，734 例患者存在腹主动脉旁淋巴结病变，对于盆腔淋巴结阴性的情况，1% - 1.6%的患者会有腹主动脉旁淋巴结转移，低级别和高级别病变的比例是一样的。因此，他们推荐行盆腔淋巴结切除，并行有限的肠系膜下腹主动脉旁淋巴结活检，或行淋巴造影。其他数据提示腹主动脉旁淋巴结切除可能只需应用于高危的病理类型。一项 281 例患者的前瞻性研究发现 22%高危病理的患者有淋巴结转移，其中 51%有腹主动脉旁和盆腔淋巴结转移，33%仅有盆腔淋巴结转移，16%仅有腹主动脉旁淋巴结转移。因为 77%的腹主动脉旁淋巴结转移超过肠系膜下动脉之上，作者认为，高危类型的患者应该行系统性盆腔淋巴结切除，并扩展腹主动脉旁淋巴结切除范围至肾静脉水平。低级别病变（1-2 级内膜样病变，肌层浸润 < 50%，肿瘤直径 ≤ 2 cm）并没有淋巴病变，不能从系统性淋巴结切除中受益。

系统性手术分期非常重要。GOG 33 发现临床判断为所谓 I 期的患者，9%有淋巴结转移，6%有腹主动脉旁淋巴结转移，5%转移至附件，6%有其他宫外转移。系统性手术对辅助治疗还有分流作用。GOG 99 定义了一类中低危的早期内膜癌患者，可能因为辅助治疗而受益（改善无疾病生存率和局部复发）。患者是否进行放疗取决于年龄和病理因素：级别（2-3 级），浸润深度（外三分之一），淋巴血管间隙浸润。在 GOG 33 中，22%临床 I 期的患者有外三分之一肌层的浸润，15%具有淋巴血管间隙浸润，均适合进行辅助性放疗。

系统性淋巴结切除也有其风险。5% - 38%盆腔淋巴结切除的患者会发生淋巴水肿，会影响生活质量。其他风险包括血管损伤、蜂窝织炎等。为了避免淋巴水肿，可以将盆腔淋巴结切除的范围局限于在旋髂静脉以上，避免切除髂外血管尾侧的旋髂淋巴结。

在 GOG 33 中，15% - 25%的临床 I 期患者存在需要放疗的高危因素；5% - 9%的患者因为子宫外受累而分期升级。在 GOG 99 定义中高危的 I 期患者在系统手术后随机接受观察或放疗，观察组和放疗组的复发率分别为 12%和 3%，总体生存率没有区别。虽然单中心的回顾性研究支持对所有级别的肿瘤进行淋巴切除，但是一项利用全国数据库的大型系列研究仅支持对 3 级的肿瘤行淋巴切除，1 级或 2 级的肿瘤并不会因淋巴切除而受益。一项观察研究发现，对于中高危患者，腹主动脉旁淋巴结切除能够改善生存，但是低危患者却不能因此受益。有研究者发现淋巴切除的好处取决于手术切除的淋巴结数目。目前尚无随机对照研究支持对早期内膜癌行淋巴切除。

部分随机研究反对手术分期。Pancini 及其同事的研究（514 例患者）、ASTECC 研究（大型多中心欧洲研究，包括 1408 例患者）都发现盆腔淋巴结切除并未改善患者的无疾病生存。ASTECC 研究中具有复发的中高危因素的女性术后进行了随机予以放疗或观察的处理。结果并未发现无疾病生存率之间的差别。因此研究者并不推荐对于早期内膜癌患者进行常规盆腔淋巴结切除。

但是也有作者对 ASTEC 研究提出批评，指出其存在放疗选择上的偏倚。系统性手术对于放疗的作用在这项研究中被掩盖了，因为仅有 50%的高危患者随机接受了放疗。另外，7% - 9%的低危患者以及 53% - 61%有淋巴结转移的晚期患者没有接受随机过程。以高危标准判断，淋巴切除组和未切除组并不平衡，淋巴切除组的病例中，另有 3%更多的高危组织学类型、3%更多的高级别病变、3%更多的淋巴血管间隙浸润以及 10%更多的深肌层浸润。这个差别很可能影响研究判断生存差异的权重。ASTECC 也没有提供有关盆腔淋巴结用于指导放疗的信息，因为患者术后即随机接受放疗，并没有就淋巴状态进行分析。腹主动脉旁淋巴结切除的好处也没有强调，因为患者只是进行了腹主动脉旁淋巴结的触诊和选择性取样。

乳腺癌和黑色素瘤治疗中前哨淋巴结的概念也逐渐引入妇科肿瘤。Khoury - Collado 和同事评估了 266 例内膜癌的淋巴造影，成功识别了 223 例前哨淋巴结，12%为阳性，3%通过免疫组化确认为转移。另一项研究利用前哨淋巴结升级了 10%的低危患者以及 15%的中危患者。这种技术可以用于判断哪些患者能够受益于淋巴切除。

推荐

- 下述情况的患者由于复发率低，可能不需要淋巴结切除：1 - 2 级的肿瘤，不足 50%的肌层浸润，肿瘤直径 ≤ 2 cm（B 级证据）。
- 淋巴切除可能改变或消除辅助治疗的必要及其相关合并症（B 级证据）。
- 前哨淋巴结切除可能减少标准淋巴切除的相关合并症，可能增强早期内膜癌手术分期的好处（I 级证据）。

8. 晚期内膜癌的手术治疗

约 10% - 15%的内膜癌新发病例存在子宫外转移，导致了超过 50%的内膜癌相关死亡，生存率仅有 5% - 15%。由于病例较少，还没有随机前瞻研究提供最好的治疗选择。因此，治疗通常包括根治性手术，接着就是放疗、化疗和新型药物治疗的任何组合。

对于 FIGO III - IV 期内膜癌，治疗模式是包括手术、化疗和放疗的多学科治疗，其中细胞减灭术是最重要的部分。多项回顾性研究强调了理想的细胞减灭术对于 III - IV 期内膜癌治疗的作用。每项研究都发现理想的减灭术后无疾病生存和总体生存都有显著统计学意义的改善。

细胞减灭术的效果对于生存非常重要，是晚期内膜癌的独立的预后因素。肿瘤不能切净的患者，无论进行什么治疗，中位生存仅有 2 - 8 个月。理想减灭术的患者其生存是亚理想减灭术患者的两倍。术后仅有显微残留的患者中位生存 40 个月，而残留病灶小于 1 cm 的患

者其中位生存仅有 15 个月。没有病灶残留的患者和有任何残留病灶的患者其中位生存分别为 40 个月和 19 个月。无论术前病灶体积多大,在理想的减灭术后,术前小体积肿瘤(< 2 cm)和大体积(> 2 cm)转移灶在生存率上并没有显著差别。

再次肿瘤细胞减灭术对于复发病灶也有好处。无论复发病灶位于盆腔还是腹腔,再次细胞减灭术都可以改善无进展生存和总体生存。生存也取决于如下因素:复发的种类(孤立复发还是癌性复发),理想减灭术的能力,初始治疗到复发的时间等。复发内膜癌再次肿瘤细胞减灭术后的中位生存为 39 - 57 个月。对于既往放疗的患者,如果出现局灶复发,盆腔廓清术是唯一的治疗选择,但是术后的合并症(60% - 80%)和死亡率(10% - 15%)都很高。尽管如此,有报道术后 5 年生存率可达 20% - 40%。

推荐

- 对于晚期或复发内膜癌患者,积极的细胞减灭术改善无进展生存和总体生存(C 级证据)。
- 对于既往接受放疗的晚期或复发的内膜癌患者,廓清术是唯一的治疗方案(C 级证据)。

9. 辅助治疗

对于早期内膜癌患者选择恰当的辅助治疗非常困难。在研究终点是 5 年总体生存率的情况下,目前没有证据支持任何形式的辅助治疗应用于早期内膜癌患者。另外,“早期”内膜癌也存在下述两类患者从而影响判断:已经行全面分期术、接受了恰当的淋巴结评估的患者,以及并未行全面分期的患者。

最常见的辅助治疗是放疗,传统上认为化疗对内膜癌没有作用。FIGO 1 - 2 级内膜癌的患者如果病灶局限于肌层内二分之一,无论是否行全面分期术,都将不能从术后治疗中获益。但是数项大型研究发现某些辅助治疗值得考虑(参见图 1)。

目前还不清楚有复发风险的患者在全面分期术后行放疗是否有价值。这些风险包括年龄,分级,淋巴血管浸润,肌层浸润深度等。辅助性放疗可以降低局部复发率,但对于总体生存没有作用。这个发现已经得到数项随机研究的证实:尽管局部复发得到控制(复发率降低 64%),辅助性全盆腔外照射并不改善 FIGO 1988 年 I 期或 IIA 期患者疾病特异的生存或总体生存(参见表 1)。这种情况可能是由于既往没有放疗的患者在复发后通常接受抢救性治疗的缘故。另外,既往没有接受放疗的患者在复发后其生存率要优于曾经接受放疗的患者。

在中高危的内膜癌患者中,阴道短距放疗和全盆腔放疗相比,可以取得相同的局部控制效果,从而改善疾病特异生存和总体生存。这种情况适用于所有患者,无论其是否进行了全面分期手术。短距放疗的胃肠道毒性反应更低,生活质量更好。

有作者考虑化疗对于中高危患者是否有效,但没有随机数据支持。两项随机研究在中危和高危患者中比较了辅助性化疗和全盆腔放疗(参见表 2),和放疗相比,化疗并不能改善生存。但这些研究中大部分患者是高危型,因此难以得出明确的结论。和进一步治疗相比,全盆腔照射对生存并没有什么有益影响。但是进行比较的文献有明显的缺点,其结果应该仔细解释。GOG 正在招募中高危患者进行全盆腔放疗或化疗结合阴道短距放疗,从而判断辅

助性化疗的效果。透明细胞癌和浆液性癌患者辅助治疗的价值尚不明确，唯一的资料也是回顾性的。

推荐

- 某些 I 期或 II 期内膜癌行放疗可以降低局部复发率，但并不影响总体生存（A 级证据）。
- 对于早期内膜癌患者，阴道短距放疗应该是辅助性放疗的首选（A 级证据）。
- 辅助性化疗治疗 I 期或 II 期内膜癌目前没有可行的证据支持（C 级证据）。

10. 晚期疾病的治疗

晚期内膜癌包括一大群异质性患者，定义理想的治疗方案非常困难。

化疗已经从复发或不可手术疾病的姑息治疗扩展到细胞减灭术后的应用。转移的患者，即使已经切除到微小残余的程度，复发率仍很高，辅助治疗可以改善预后。晚期内膜癌患者行辅助性盆腔放疗，伴有或不伴扩展域的放疗，均可显著减少盆腔复发。但是放疗野之外的复发影响了长期生存，从而支持化疗在晚期内膜癌辅助性或挽救性治疗中的价值。

对于晚期患者，很难判断化疗、放疗或二者结合哪一种方案能改善结局。现有资料来自不同设计方案、不同治疗联合以及不同治疗人群。数据显示放疗和化疗能够显著改善子宫头状浆液性癌（UPSC）患者的预后。2006 年 GOG 的研究证实化疗（阿霉素+顺铂）优于全腹腔放疗，但毒性反应更大。有两项研究中 42 例不可切除的 III 期或 IV 期患者在化疗后放疗，中位生存超过 2 年。最近有两项研究（NSGO/EORTC 研究和 MaNGO 研究）包含了 534 例手术的内膜癌患者，分期为 I - III 期，没有残留病灶，预后因素提示高危。患者随机接受了辅助性放疗伴有或不伴有序贯化疗。在 NSGO/EORTC 研究中，联合治疗组减少了 36% 的复发或死亡风险（HR 0.64），但没有显著差异。MaNGO 研究也发现了相同的倾向（HR 0.61）。汇总分析发现，对于术后没有残留的高危患者，放疗之外的辅助性化疗改善无进展生存，但不影响总体的 5 年生存率。

腹主动脉旁淋巴结转移的患者在扩展野放疗后的长期生存率仅有 50%。一项研究探讨在盆腔和腹主动脉放疗后化疗的效果，患者有 75% 的生存率，优于既往单纯放疗的结果，提示联合放化疗有其优越之处。

放疗也用于晚期内膜癌，但是效果并不清楚。多项研究发现放疗可以降低局部复发，但是绝大部分没有发现总体生存的差别。一项回顾性研究对 FIGO III 期、病理确认盆腔和腹主动脉旁淋巴结转移的患者进行了评估，但仅有 17 例患者符合入选标准，13 例行外盆腔照射，4 例行全腹部照射。5 年无疾病生存和总体生存率分别为 81% 和 72%，但研究的异质性限制了其应用。FIGO III 期、非浆液性、非透明细胞癌的一项回顾性分析发现，患者行分期术后，放疗的患者预后优于那些没有放疗的。这项研究的人群和方法也存在异质性，放疗组中很多患者接受了放疗和化疗。一项 GOG 研究以全腹腔放疗治疗 III-IV 期术后的患者，3 年总体生存率仅有 34.5%，大块残余的患者无一生存，提示对于初始细胞减灭术后有残留病灶的患者，全腹腔放疗没有治愈作用。

两项随机研究比较了阿霉素+顺铂（AP）vs.阿霉素的治疗方案，结果发现联合方案的反应率较好，但是生存没有显著差异。GOG 177 在 273 例 FIGO III-IV 期、有可测量病灶且初次化疗的女性，或复发女性中，比较了紫杉醇、阿霉素和顺铂（TAP）vs. AP 的效果，结果 TAP 的 OS、无进展生存显著更好，但化疗的毒副反应也较大，39%的患者经历了 2-3 度的外周神经毒性，而 AP 组仅有 5%的患者发生 2-3 度的外周神经毒性。最近一项研究比较了 TAP vs. 紫杉醇+卡铂（TC）的方案，结论还不成熟。另一组报道了 III-IV 期内膜癌行理想的细胞减灭术后予辅助性 TC 化疗，3 年疾病特异的生存率为 56%。但是治疗存在显著的异质性，21%的患者接受了外照射，10%接受了阴道短距放疗，其余接受了个体化治疗。60%的患者为 UPSC 或透明细胞癌，而 GOG 122 中这些病理结果的患者比例仅为 25%；而且前一项研究中 IV 期的患者是后者的两倍多。另一项小规模回顾性研究比较了顺铂+阿霉素+环磷酰胺（CAP）vs. TC。TC 组 3 年 PFS 和 OS 分别为 50.0%、75.0%，CAP 组则分别为 37.5%和 50.0%。尽管两组间没有显著差异，化疗毒性却差别很大，TC 组毒性较小。晚期 UPSC 预后较差，最近的研究显示每三周应用 TC 至 6 个周期有一定效果，但是绝大部分患者（73.7%）在随访期间肿瘤复发。

最近剂量密集化疗（dose-dense chemotherapy）在妇科肿瘤领域获得关注，因为这种治疗已经改善了卵巢癌的预后。在一项晚期内膜癌的研究中，患者分为大块残留和显微残留两组，均接受第 1、8、15 天的紫杉醇和第 1 天的卡铂（AUC 6）。平均随访 95 个月后，显微残留组的患者中 85%存活。大块残留的患者 20%完全缓解，66%部分缓解。另一项研究在复发性或晚期内膜癌患者中进行，每三周一次化疗，在第 1 和第 8 天应用紫杉醇和卡铂（AUC 4）。晚期内膜癌的 PFS 是 10 个月。在分析时，经过中位 10 个月的随访，57%的患者仍然存活。但研究中患者没有按照残留病灶进行分类，绝大部分为 UPSC，使得对资料的解释非常困难。无论如何，这些研究说明剂量密集的 TC 对于晚期内膜癌和显微残留的患者是合理的选择。

化疗对于靶向组织具有良好控制，但是没有系统性保护作用。因此，有些研究者对于上腹部没有明显病灶的患者联合放化疗是最理想的。2004 年完成的一项研究中 III/IV 期内膜癌患者接受了三个周期的顺铂+表阿霉素+环磷酰胺（21 天一个周期），随后进行放疗。第 9 年时 IIIA/B 期和 IIIC/IV 期的患者其生存率分别为 73%和 44%。虽然结果喜人，但治疗仍存在异质性，理想方案尚待明确。不过，系统性化疗联合放疗确有治疗收益。

多项研究检查了所谓的三明治（中间型）治疗：3 个周期化疗后接着放疗，再接着 3 个周期的化疗。一项研究中 IVB 期患者在细胞减灭术后接着行铂类为基础的单纯化疗、放化疗或单纯放疗，这三组的生存没有差异。还有报道放疗后化疗有一定效果，但是 20%的患者不能完成治疗，主要是由于血液学的毒副反应。这项研究比较了 TAP 和 AP，结果发现生存没有显著差异，但 TAP 的毒性更大。大块残留的患者中，TAP 的生存是 AP 的两倍（37.5% vs. 16%），提示 TAP 可能对于残留病灶的患者有效。Geller 及其同事发现，晚期内膜癌的患者接受卡铂+多西他赛/紫杉醇的化疗结合三明治型的区域放疗，其生存率最高，毒副反应可以接受。两组病例系列的 5 年生存率为 79%。在 TC 组，第 1、3、5 年的 PFS 分别为 100%、80%和 74%，OS 分别为 100%、88%和 79%。对于 12 例内膜样腺癌患者，第 1、3、5 年的 PFS 分别为 100%、80%和 70%。多中心回顾性研究比较了三种方案：1) 放疗后化疗（3 年 PFS/OS = 47%/54%），

2) 化疗后放疗 (3 年 PFS/OS = 52%/57%), 3) 化疗后放疗再化疗 (3 年 PFS/OS = 69%/88%)。这就提示三明治技术可能优于其他两种方案。但是研究也存在显著的设计缺陷, 很难可靠地认为三组间生存存在显著差别。并没有其他实体肿瘤的数据说明三明治型的化疗和放疗有理论根据。

在一项 GOG 的 II 期研究中, 晚期内膜癌以他莫昔芬+周期性甲羟孕酮进行治疗, 反应率为 33%, 中位 PFS 和 OS 分别为 3 个月和 13 个月。其他分化良好或激素受体阳性的肿瘤中也观察到治疗有效。结果提示他莫昔芬和甲羟孕酮联合治疗晚期或复发内膜癌有其活性, 无论肿瘤级别或激素受体状态。

推荐

- 化疗能够改善晚期内膜癌患者的结局 (A 级证据)。
- 化疗和放疗联合可能要比单一治疗提供更好的结局 (B 级证据)。
- 对于大块残留的患者, 紫杉醇和卡铂的化疗与其他文献报道的方案一样有效, 但是毒性更小 (B 级证据)。

11. 内膜癌和卵巢癌双癌

内膜癌和卵巢癌双癌的患者要比内膜癌或卵巢癌的患者更加年轻, 级别较低, 多为早期阶段。双癌通常合并子宫内膜异位症, 预后好于其他类型的癌症。荷兰一项人群为基础的研究旨在探讨双癌的病理途径。结果在内膜中新发的原发癌症为 157 例 (2.9%), 观察到的双癌病例/预期病例的比值估计为 3.6 (95% CI 2.7-4.7)。所有卵巢癌患者的平均诊断年龄为 59.6 岁; 新发恶性肿瘤的 157 例女性平均年龄 58.6 岁; 研究中双癌患者的卵巢和内膜病变均为子宫内膜样。

一项最近的研究发现, 107 例双癌中 7 例符合 Lynch 综合征的临床或分子学标准, 绝大部分情况下两种肿瘤均为内膜样的。除非有 HNPCC 相关癌症的家族史, Lynch 综合征的发生率较低。因此, 家族史对于决定是否检测 HNPCC 非常关键。但有些中心推荐以流程图或列表对内膜癌患者进行广泛的或扩大的筛查以检测 Lynch 综合征。

12. 内膜癌保留生育的治疗

约 30% 的患者诊断内膜癌时不足 54 岁, 9% 不足 44 岁, 20% 在 45-54 岁之间。常见的猜想这些患者病变较早、恶性程度较低, 但是人群为基础的一项注册中 (Geneva Cancer Registry), 44 例 (3.2%) 的内膜癌患者为 45 岁或更年轻, 但仅有 8 例是 IA 期、1 级病变。因此选择保留生育功能的患者时需要小心。

年轻女性发生内膜癌的最常见高危因素是: 增加的 BMI, 未产, 和不规则的月经周期。小于 45 岁的女性, 如果 BMI 超过 35, 发生内膜癌的风险增加 22 倍。遗传体质可能也有影响。目前还不确定内膜癌是否增加 HNPCC 的变异率。

内膜癌保留生育功能的选择至今不是标准治疗, 有关长期的和妊娠相关的结局的资料比

较有限。对于需要保留生育功能的患者，诊刮是较好的评估肿瘤级别的方案。一项研究发现，全子宫切除术后，诊刮的患者有 10% 诊断升级，而内膜活检的患者则有 26% 诊断升级。一项研究比较了经阴道超声、CT、MRI 预测肌层浸润深度的情况，发现这三者的准确性、敏感性、特异性分别为 69%/50%/81%、61%/40%/75% 和 89%/90%/88%。因此 MRI 可能是评估肌层浸润的首选工具。其他有用的干预包括腹腔镜分期、激素受体状态测定等。

没有侵犯的、1 级内膜癌患者似乎是保留生育功能的理想候选人，尚没有确定的达成共识的指南。仔细地评估肿瘤有无侵犯和转移至关重要。表 3 是识别保守治疗适合候选人的流程。

对于需要保留生育功能的年轻女性，或者无法进行手术的内膜癌患者，孕激素是保守性激素治疗的主流。最常用的孕激素是醋酸甲羟孕酮（MPA）和醋酸甲地孕酮。宫内孕激素释放系统可能也是可接受的选择。一项保守治疗的研究中，231 例患者 50% 应用 MPA，23% 应用甲地孕酮，其他较少应用的药物包括：其他种类的孕激素，口服避孕药，他莫昔芬，和含药的宫内节育器。总体反应率 68%，总体复发率为 12%。47% 的患者治疗小于 6 个月，17.3% 在 7 至 9 个月间，仅 13% 长于 9 个月，其他患者情况并不清楚。

孕激素治疗的剂型、时程、给药方式和随访均不明确。绝大部分资料为回顾性病例系列。在一项 II 期的前瞻性研究中，40 岁及其以下年龄的、IA 期或不典型增生的患者以口服 MPA 治疗了 26 周。尽管总体反应率为 68%，但在获得完全缓解的患者中 47% 复发。对于完成生育的患者，如果保守治疗失败，大部分研究者明确推荐手术。在大规模系列报道的基础上，表 4 提供了药物选择、途径、剂量和时程的指南。

一项病例系列和系统性研究显示，50 例行保留生育的内膜癌患者中总计 65 次妊娠、77 次活产。这些妊娠来自辅助生育和自然受孕。一例母亲因为复发死亡。另一组报道了总体妊娠率为 35.7% (78/218)，约 18% 的女性需要辅助生育技术。

一般说来，即使早期内膜癌也需要切除双附件，因为卵巢可能是隐匿转移的部位，切除卵巢可能降低复发或后续卵巢癌的风险。一项研究中，175 例中位年龄 38.5 岁的、没有切除双附件的女性中，经过 55 个月的随访，总体生存为 93.3%，7 例复发。但没有 IA 期的患者复发；所有复发均为非内膜样癌的病理类型、深肌层浸润、宫颈间质浸润或辅助治疗不足的情况。同样，利用 Surveillance, Epidemiology, and End Results 数据库的研究也没有发现早期内膜癌患者保留卵巢的死亡情况。但是也有研究提示在早期内膜癌人群中，同时发生卵巢癌的比例可能高达 19%，应该考虑双附件切除。

推荐

- 考虑保留生育功能的女性应该通过诊刮、MRI 和其他诊断性方案进行评估，旨在排除晚期或高危疾病（A 级证据）。
- MPA 和醋酸甲地孕酮是最常用于早期内膜癌保留生育功能治疗的孕激素（A 级证据）。
- 内膜癌的年轻女性中在全子宫切除时保留卵巢是可行的，但应个体化（C 级证据）。

- 对于有 HNPCC 变异或家族史提示遗传性倾向的女性行双附件切除是合适的(B 级证据)。

13. 特殊的问题

在全子宫切除术后发现内膜癌的患者，是否行再次手术行全面分期需要仔细衡量。全面的病理回顾对于尽可能提供子宫癌症特点极为重要。这些特点包括组织细胞类型，核分裂相，FIGO 分期，肌层浸润深度，淋巴血管间隙浸润及肿瘤大小等。如果发现是子宫内膜样癌，1 或 2 级，体积较小，浅表肌层浸润，那么可能并不需要进一步干预，因为这些特点相关的宫外疾病或复发的风险很小。具有宫外播散或复发的高中危风险患者、高危组织学类型的情况、老年患者应该考虑全面分期术。如果患者适合手术，全面分期术或有助于避免不必要的辅助治疗，或能指导辅助治疗。如果患者情况不适合手术，且具有宫外播散或复发的高中危风险，应该行 CT、MRI 甚或 PET/CT 及 CA125 等方案评估是否存在宫外疾病。根据诊断评估的结果决定是否行辅助性放疗和（或）化疗。

推荐

- 因为其他原因行全子宫切除、术后发现内膜癌的女性，应该根据年龄、组织学特点、子宫肿瘤特点评估宫外播散或复发的风险，并根据这些发现行个体化治疗（C 级证据）。

14. 放疗作为首选治疗

对于不能行子宫切除或手术分期的内膜癌患者，放疗仍然是控制局部病变的可行选择。数项研究已经对此进行了研究，初次放疗后 5 年的 OS 在 39%-71%。

现代影像学技术（如 CT、MRI 或 PET/CT）用于评估宫外疾病，在放疗结束后予以辅助性化疗，可能改善女性的预后。高危组织学类型的情况，如 3 级内膜样癌，透明细胞癌，乳头状浆液性癌，癌肉瘤等，应该自然而然地考虑到辅助性化疗。

推荐

- 不适合手术的选择性的内膜癌患者应该首先考虑放疗，随之进行化疗（B 级证据）。

15. 监测和随访

内膜癌监测和随访的目的是发现并治疗复发性疾病，从而达到治愈或改善生存的目的。不幸的是，尚没有前瞻性研究评估监测的价值。NCCN 目前的指南推荐 2 年内每 3-6 个月行体检，此后 6-12 个月随访一次。SGO 的综述推荐对于任何可疑的复发相关的新发症状行系统的窥器检查、盆腔检查和阴道直肠检查。NCCN 推荐性阴道细胞学检查以检查残端复发，并每年行胸片检查。SGO 的综述并不建议这些评估，认为绝大部分阴道复发可以通过单纯体检而获得诊断，而胸片对于无症状复发的应用价值很小。SGO 进一步推荐对于怀疑复发的女性以 CT 对于胸腹部和盆腔进行扫描，或行 PET/CT 检查。

推荐

- 内膜癌患者完成治疗后的 2 年内，每 3 至 6 个月应该行彻底的窥器、盆腔和阴道直肠检查，并对可能的复发相关的新发症状（如阴道流血，盆腔痛，体重下降，乏力等）行仔

细评估，此后每 6 至 12 个月检查一次（C 级证据）。

- CA125、阴道细胞学和胸片的价值仍有争议（B 级证据）。
- 只有在怀疑复发的时候才考虑 CT 和 PET/CT 检查（C 级证据）。

16. 激素替代治疗

雌孕激素结合的激素补充治疗（HRT），似乎有增加内膜癌倾向，无论应用小于 5 年（HR 1.40；CI 0.82-2.38）或 5 年以上（HR 1.63；CI 1.12-2.38）。如果暴露超过 10 年，无论是长周期的 HRT（HR 2.95；CI 2.40-3.62）还是序贯的 HRT（HR 1.38，CI 1.15-1.66），内膜癌风险均会增加。醋酸炔诺酮和 MPA 的风险没有显著差异。替勃龙可能不增加内膜癌风险。尽管长周期和序贯的 HRT 似乎增加内膜癌风险，连续 HRT 或雌二醇+左炔诺孕酮宫内缓释系统降低内膜癌的风险。

荟萃分析显示，应用 HRT 的女性，其 BMI 和内膜癌风险显著相关，BMI 超过 27 的女性尤为明显，在从来没有暴露于 HRT 的情况更是严重。一项欧洲的研究发现，和从未应用 HRT 的情况相比，仅应用雌激素的女性（HR 2.52，CI 1.77-3.57）、应用替勃龙的女性（HR 2.96，CI 1.67-5.26）和应用雌孕激素 HRT 的女性（HR 1.41，CI 1.08-1.83）内膜癌风险均增加，但是不同处方、不同孕激素种类的情况也有差异。HRT 和 risk 的关系在年纪较大、体型瘦弱或吸烟史的患者中更加显著。

推荐

- 考虑 HRT 的女性应该仔细评估风险和收益，如果决定开始治疗，保留子宫的患者应该加用孕激素以减少内膜癌风险（A 级证据）。

表 1. I/II 期内膜癌行辅助性放疗的随即对照研究。

Series	Included cases	LND required	IVRT used	Local recurrence rate		Distant recurrence rate		Disease-specific survival		Overall survival	
				No RT	WPRT	No RT	WPRT	No RT	WPRT	No RT	WPRT
Aalders (1980) [6]	Stage I No RT arm (N = 277) WPRT arm (N = 263)	No	Yes Required Both arms	-	-	-	-	-	-	5-Year 91%	5-Year 89%
PORTEC (2000) [5]	IC (grade 1) IB/IC (grade 2) All grade 3 Any histology	No	No	5-Year 13.7% ^a	5-Year 4.2% ^a	5-Year 7%	5-Year 7.9%	5-Year 94%	5-Year 90.8%	5-Year 85%	5-Year 81%
GOG 99 (2004) [7]	IB/IC IIA (occult) Any grade Excluded Serous/clear cell	Yes	No	4-Year 7% ^a	4-Year 2% ^a	4-Year 8%	4-Year 5%	4-Year 92%	4-Year 95%	4-Year 86%	4-Year 92%
ASTEC/EN.5 (2009) ^b [8]	IA/IB (grade 3) IC/II (all grades) Serous (any) Clear cell (any)	No	Yes Optional Both arms	5-Year 6.1% ^a	5-Year 3.2% ^a	-	-	5-Year 89.9%	5-Year 88.5%	5-Year 83.9%	5-Year 83.5%
PORTEC-2 (2010) [9]	Stage IC (grade 1 or 2 and age >60) Stage IB (grade 3 and age >60) Stage IIA except >50% DOI with grade 3 Excluded serous/clear cell histology	No	-	WPRT 5-Year 2.1%	IVRT 5-Year 5.1%	WPRT 5-Year 5.7%	IVRT 5-Year 8.3%	WPRT 5-Year 78%	IVRT 5-Year 83%	WPRT 5-Year 80%	IVRT 5-Year 85%

LND = lymphadenectomy; RT = radiation therapy; WPRT = external beam whole pelvic radiation therapy; IVRT = intravaginal brachytherapy; DOI = depth of invasion; stage is based on FIGO 1988.

^a Statistically significant difference.

^b Cases with pelvic nodal metastasis included.

表 2. 评估“高中危”内膜癌化疗的随即对照研究。

Table 2
Randomized controlled trials assessing chemotherapy in patients with “intermediate”- or “high”-risk endometrial carcinomas.

	Maggi [3]	Susumu [2]
Protocol regimens	RT arm: Pelvic XRT + para-aortic RT if any (+) LNs Chemotherapy arm: CAP q28d × 5 cycles	RT arm: Pelvic XRT +/- Para-aortic RT +/- IVRT Chemotherapy arm: CAP q28d × at least 3 cycles
Included cases	LND optional Excluded serous/clear cell histology FIGO stages: IC (G3) IIA/B (G3) if ≥50% myoinvasion III (any)	LND optional Endometrioid only FIGO stages: IC-IIIC AND >50% myoinvasion <75 years old
N	RT arm: 166 Chemotherapy arm: 174	RT arm: 193 Chemotherapy arm: 192
5-Year PFS	RT arm: 63% Chemotherapy arm: 63%	RT arm: 83.5% Chemotherapy arm: 81.8%
HR (recur)	0.88 (0.63 to 1.23)	1.07 (0.65 to 1.76)
5-Year OS	RT arm: 69% Chemotherapy arm: 66%	RT arm: 85.3% Chemotherapy arm: 86.7%
HR (death)	0.95 (0.66 to 1.36)	0.72 (0.4 to 1.29)

RT = radiation therapy; XRT = external-beam radiation therapy; LN = lymph nodes; CAP = cyclophosphamide, adriamycin, cisplatin; LND = lymphadenectomy; IVRT = intravaginal brachytherapy; PFS = progression-free survival; OS = overall survival; HR = hazard ratio.

表 3. 内膜癌保守治疗理想候选人的相关因素。

分化良好的内膜癌，1 级

没有肌层浸润

没有宫外转移（没有卵巢双癌或转移，没有可疑的腹膜后淋巴结

推荐用于评估的方法

1. 诊刮
2. 增强 MRI
3. 宫腔镜（最理想的）
4. 雌孕激素受体状态，分子诊断标记物如 p53（最理想的）

腹腔镜分期（最理想的）或腹腔镜评估附件有无受累

强烈要求保留生育

没有药物治疗的禁忌

患者理解和接受这并非标准治疗（知情同意书）

表 4. 内膜癌药物治疗的选择。

Table 4
Options for medical treatment of endometrial cancer.

Author	Number of patients	Treatment	Regression	Relapse	Outcomes	Follow-up (months)
Gottlieb [66]	13	Megestrol/MPA	13/13	6/13	13/13 NED	6 to 358
Imai [67]	15	MPA	15/15	9/15	15/15 NED	10 to 146
Kaku [68]	12	MPA	12/12	5/12	15/15 NED	13 to 90
Niwa [69]	12	MPA	12/12	8/12	12/12 NED	24 to 54
Randall [70]	14	Megestrol/bromocriptine (1)	14/14	5/14	14/14 NED	9 to 78
Ushijima [50]	22	MPA + aspirin	22/22	11/22	21/22 NED	NA

MPA = medroxyprogesterone, NED = no evidence of disease, NA = not available.

（李雷）

妊娠期卵巢肿瘤的治疗策略

这是Int J Gynecol Cancer的综述^[10]。

如果恶性可能性很小，可以考虑观察。但如果患者有卵巢囊肿破裂或扭转引起的急性腹痛，则应进行手术。中孕期及晚孕期持续存在的附件包块也建议手术，因为10%的几率为恶性。最好是在孕12~27周时进行手术，但早产的风险还是比较高的，某些文献报道可达22%。手术可选择腹腔镜或开腹，腹腔镜潜在的弊端是气腹针或trocar损伤子宫的风险以及CO₂气腹对胎儿可能带来潜在的影响。但另一方面，腹腔镜术后疼痛程度轻，住院时间短。目前没有妊娠期腹腔镜及开腹手术前瞻性对照试验。许多观察性研究指出，孕期进行腹腔镜手术在技术上更可行，并且孕期并发症发生几率较低。对于可疑的附件区包块，理想的手术方式是进行腹水的细胞学检查，并切除一侧附件切除，术中送冰冻。

交界性卵巢肿瘤

交界性肿瘤占卵巢恶性肿瘤的10%~20%。患者一般年轻，期别较早，预后相对好。如果确诊是交界性肿瘤，需切除肉眼可见病变。肉眼正常的卵巢可以不切除，因为双侧附件切除并不改善预后。有研究报道了40例妊娠期卵巢交界瘤患者，与非孕期比较，妊娠期交界瘤表现得侵袭性更强，期别更晚。这就要求妊娠期手术时需更仔细地探查腹盆腔，对任何可疑病灶都要进行活检。

非上皮性卵巢肿瘤

多数非上皮性卵巢肿瘤（如生殖细胞肿瘤和性索间质肿瘤）体积都较大，往往直径能达到30cm。但90%都处于I期。在一项研究中，27例患者中24例为Ia期。而另有报道所有性索间质肿瘤都为I期，但36例中有13例术中肿瘤破裂。由于I期肿瘤预后良好，因此可考保留生育功能的手术。

上皮性卵巢肿瘤。

孕期的卵巢上皮性肿瘤，如果患者需要继续妊娠，应行保留子宫的分期术。但大多数文献报道中的患者都选择终止妊娠。也有极少数患者，选择进行新辅助化疗。

系统治疗

动物试验提示铂类衍生物可致畸，尤其是在早孕期使用。早孕期用药引起先天畸形的几率为10%~20%，但在中孕及晚孕期使用，几率下降至1%~3%。中晚孕期使用化疗药，可能会引起早产，胎儿宫内发育受限，低体重出生儿以及血细胞减少。孕35周以后化疗可以降低新生儿粒细胞减少的几率。

（李晓燕）

癌症与妊娠

本文发表于 *Am J Obstet Gynecol*^[11]。妊娠合并恶性肿瘤的发生率已经从1964年1/2000次分娩上升至2000年的1/1000次分娩，与癌症发病率的升高和妇女生育年龄推迟相关。

评估与诊断

首次就诊，每个孕妇应进行详尽的病史，系统进行全面审查，全面的身体检查，包括乳房检查及子宫颈抹片检查，依据阴道镜及子宫颈病理学指南进一步检查以发现隐匿癌的存在。当怀疑恶性肿瘤时，多数医生由于考虑到对胎儿的损伤而犹豫下一步的检测。但当延误诊断会影响预后，限制治疗方式，应考虑及时进一步检查。

对于血清学肿瘤标记物，尤其是卵巢肿瘤相关标记物，应注意妊娠本身也可引起一定程度的升高。此外，可考虑组织活检和细针穿刺以最大限度减少对胎儿损害甚至无损伤。影像学监测首选超声和 MRI，CT 和平片所产生电离辐射对胎儿的影响与辐射剂量、照射部位和胎龄密切相关。通常认为<5 rads 剂量不会有明显的副作用，尤其是当胎儿器官已经形成后。但也有报道 1 rad 辐射量对儿童血液病的影响。因此当检查不可避免，应尽可能降低对胎儿辐射量，如屏蔽孕妇骨盆等。

妊娠相关肿瘤

肿瘤类型	发病率	体征	初始评估	治疗
乳腺癌	1: 3000-10000	可触及无痛性肿块; 乳头血性分泌物; 皮肤改变 (凹陷/发红)	超声; 细针活检	早孕期: 终止妊娠或中孕期手术+辅助化疗; 后者也适用于中孕期; 晚孕期: 考虑上述治疗或延至产后。 *放疗和激素治疗均应推迟至产后
宫颈癌	1-2:2000-10,000	宫颈细胞学异常; 脆性外生肿块	阴道镜/活检; 宫颈锥切术	早期宫颈癌淋巴结转移阴性可适当考虑到产后治疗; 局部晚期, 首选考虑放化疗同时终止妊娠; 新辅助化疗已在孕期使用, 但仍有待进一步研究
卵巢癌	1:10,000	超声偶然发现; 腹痛或腹胀	超声; 手术 HCG,CA125,AFP 可能升高; CEA,CA199,LDH 不受影响	大多数为早期, 性质以生殖细胞、性索间质和交界性为主。手术可选择腹腔镜/开腹, 术中应避免肿瘤破裂, 并尽可能分期; 铂类+紫杉醇化疗应选择在中/晚孕期以减少对胎儿的影响, 治疗应注意个体化。
黑色素瘤	1-2.6:1000	新的或不断增长的色素性皮肤病变	肿物切除/活检	无具体建议
淋巴瘤	1:1000-6000	无痛性淋巴结肿大; 发烧或发冷等全身症状	胸部 X 线检查 骨髓活检 腹部超声	无具体建议
甲状腺癌	0.2-1.4:10,000	可触及甲状腺结节	细针穿刺	无具体建议
结直肠癌	1:13,000	便血; 腹痛; 腹泻;	结肠镜	无具体建议

治疗

产科医师应与肿瘤医师共同再次复习病情。治疗应平衡肿瘤结局与妊娠的影响，妊娠决策包括：终止妊娠，医源性早产以及刻意延迟母体恶性肿瘤，同时应结合患者/家庭的意愿，癌症期别，胎龄以及特定治疗方案的效果。具体如下：

手术

分为诊断性和治疗性，主要不利影响为继发于手术/麻醉引起的早产。手术在早孕期不增加畸形的风险但增加流产的可能，因而多推迟至中孕期。早孕期全麻手术应超声监测胎儿情况。孕 24 周手术应连续胎心监护并请产科会诊。患者应知晓可能因意义不明确的胎心监护而紧急娩出胎儿，并于术前签署剖宫产协议。手术路径在安全的前提下首选腹腔镜。

化疗

影响取决于胎龄和药物本身。基于下述畸形率化疗应尽可能延后（从授精时间算起）：0 至 10 d，全或无；10 d 至 8 w，药物致畸，8 w 至 12 w，16%的畸形率；8 w 至 28 w，8%的畸形率；28 w 至足月，6%的畸形率。

联合用药轻度增加不良反应（25% vs. 17%），烷化剂（如环磷酰胺）和抗代谢物（如甲氨蝶呤）与不良妊娠结局关系最大，尤其是孕早期畸形。铂类（卡铂），紫杉烷类（紫杉醇）和抗生素（阿霉素）相关风险最低。患者在治疗前应分别咨询肿瘤医师、儿科医师和产科医师。

放疗

放疗的成功案例主要指乳腺癌和淋巴瘤通过正确的屏蔽技术使胎儿暴露于低于 10 rad 辐射量以减少不利胎儿结果。超过 20 rad 与致畸或流产有关。多数文献建议使用新辅助化疗以延迟放疗至产后。

一旦确定治疗癌症同时继续妊娠，应定期产前检查+超声监测。

分娩

分娩前应产科麻醉医师和新生儿科医师会诊。

新生儿结局

主要与分娩时孕周有关。尽管中晚孕期暴露于化疗的比率增高，但其先天性畸形率并不高于未暴露者。72%的病例引产或行剖宫产。医源性早产与收入 NICU 和新生儿死亡密切相关。如果早产不可避免，产前注射类固醇以促肺成熟。分娩后胎盘送病理以明确有无转移。对于需要化疗和激素治疗女性，母乳喂养为禁忌。通常建议无瘤生存期 2 年后方可考虑再次妊娠，但应告知其再次复发的风险。

保留生育功能

肿瘤类型	估计病例数	保留生育方法	禁忌/关注	生育/产科结局	肿瘤结局(保留生育功能 vs. 标准治疗)	注意事项
乳腺癌	23,000 - 34,000	芳香化酶抑制剂和他莫昔芬促排卵; 卵母细胞/胚胎冷冻保存	卵巢转移(3-30%); 激素受体状态可能影响生育治疗	冷冻胚胎:卵巢刺激时间, 受精率和获得胚胎数目与同年龄对照组无显著差异	无复发生存率相当; 短期复发率, 无进展生存期类似	BRCA 基因监测. 遗传咨询卵巢癌风险
宫颈癌	6,000	根治性宫颈切除术; 保留卵巢; 卵巢移位术; 卵母细胞/胚胎冷冻保存	卵巢转移(0.5-5%)	根治性宫颈切除: 早孕期流产 18-20%; 中孕期流产 3-8.6%; 晚孕期间分娩 62-73%; 早产 <37 周 18-28%; 足月分娩 40-55%; 卵巢移位: 50%; 保留月经; 妊娠率报道不一	复发率: 4.5-4.8%; 死亡率: 1.6-2.5%; 5 年 PFS: 96%	回顾性分析报道其安全性和有效性, 但仍需其产科和肿瘤方面长期随访; 如果宫颈易碎不建议促排卵冷冻卵母细胞/胚胎冻存, 考虑出血和恶性肿瘤细胞腹腔种植
内膜癌	10,000	激素治疗 孕激素: 醋酸甲羟孕酮; 醋酸甲地孕酮; 左炔诺孕酮宫内节育系统	约 25% 的患者持续性或进行性疾病; 禁忌: 高危组织学类型或肌层浸润	妊娠率: 增生: 41% 子宫内膜癌: 34.8%; 活产数(n=117) 增生: 28 子宫内膜癌: 89	激素治疗有效: 77% CR: 48.2% 中位 CR 时间: 6 个月 (1-18 个月) 复发: 35.4%	治疗后子宫内膜取样以明确反应; 向患者宣讲引导正确的生活方式
卵巢癌	3,300	保留子宫和对侧卵巢的分期术; 卵巢囊肿切除术(交界性肿瘤)	禁忌症: 高级别组织学类型和晚期疾病	自然流产率: 10% 异位妊娠率: 0.8% 足月产: 88% 早产: 0.4% 无先天性异常	复发率约 12%; 死亡率约 5%	告知患者疾病复发的风险

指导避孕

调查显示一半以上妇女认为自己经过肿瘤治疗后不会怀孕,45%的妇女不避孕,而且一旦妊娠半数以上妇女选择终止妊娠。2012年起草了癌症患者避孕的临床指南,认为任何有生育能力的性活跃患者均有妊娠风险。妇女应被告知月经不调或闭经可能不是不孕的可靠迹象。避孕方式取决于:恶性肿瘤类型,疾病状态(活动与缓解期)以及其它医疗合并症。对激素依赖性肿瘤(如乳腺癌)全身应用结合激素避孕药可能会产生不利的预后影响或增加复发的风险,应予避免。活动期或结束治疗6个月内由于可能增加静脉血栓的风险应避免含雌激素的避孕药。如果存在雌激素的绝对禁忌,应选择IUD,皮下埋植,屏障或行为方式避孕。

(史精华)

妊娠期肝内胆汁淤积

本文为 *Obstet Gynecol* 的继续教育内容^[12]。

妊娠期肝内胆汁淤积是最常见的妊娠特异性肝脏疾病。典型的表现为妊娠晚期出现手掌和脚掌的瘙痒、肝功能异常、血清胆汁酸升高。终止妊娠后临床表现和异常的生化指标会迅速恢复,但是再次妊娠和应用激素避孕药时会复发。妊娠期肝内胆汁淤积与不良妊娠结局的高发生率相关,包括自发的或医源性的早产、胎儿宫内窘迫、羊水粪染和胎死宫内。胎儿发生并发症的风险和母体血清中胆汁酸的水平相关,并且胆汁淤积越重风险越大。

文献报道的妊娠期肝内胆汁淤积的发病率为0.2%-2%,但因种族和地域的不同而有很大的差别。最常见于南美洲和北欧国家的孕妇。在多胎妊娠的妇女(高达22%)、IVF妊娠的妇女(2.7%)和年龄超过35岁的妇女中妊娠期肝内胆汁淤积的发病率明显增高。在瑞典进行的一项大的流行病学研究中纳入了10,067例妊娠期肝内胆汁淤积和94,863例简单妊娠妇女,研究发现在妊娠期肝内胆汁淤积的妇女中胆结石(11.6% vs. 4.6%, HR = 2.72, 95%CI 2.55 - 2.91)和丙型肝炎病毒阳性(0.7% vs. 0.2%, HR = 4.16, 95%CI 3.14-5.51)的比例明显增高。

妊娠期肝内胆汁淤积的病因学是复杂的,似乎与性激素对基因易感妇女的胆汁淤积效应相关。基因易感性的证据包括该病的家族聚集倾向,并且有家系报道该病为性别特定的常染色体显性遗传方式。有几项研究发现编码胆汁转运蛋白、胆汁酸受体和法尼酯X受体的基因发生遗传变异。女性激素在妊娠期肝内胆汁淤积发病中起作用的证据来源于该病的自然病程和口服孕激素预防早产的试验研究。啮齿动物的试验证明雌激素对胆汁淤积发生的所起的作用通过降低胆汁酸转运蛋白的表达和通过胆汁酸转运体胆盐排出泵的内化作用实现。更多近期的研究证实硫酸孕酮代谢物为法尼酯X受体的部分激动剂,降低了肝胆胆汁酸受体功能从而损害肝胆胆汁酸稳定性。很多环境因素也被认为在妊娠期肝内胆汁淤积发病病因,包括饮食中硒的水平。有趣的是,妊娠期肝内胆汁淤积在有些国家冬季常见,因为冬季自然中硒的水平低。在这一时期维生素D的水平也较低,并且有报道在妊娠期肝内胆汁淤积的妇女中有维生素缺乏。胎儿并发症的病因为有毒的胆汁酸在胎儿体内聚集导致的毒性效应。

妊娠期肝内胆汁淤积最常用熊去氧胆酸进行治疗。在几项小规模的研究中证实可以改善孕妇的症状并降低血清中胆汁酸的水平。然而，目前还缺乏大的随机对照试验来确定熊去氧胆酸是否可以降低围生期的不良结局。很多专家支持积极的管理策略，包括严密的产前监测和选择性的尽早终止妊娠。然而，这些措施的证据是有限的，医生必须根据早产的风险是否超过继续合并胆汁淤积妊娠的风险来做出个体化的判断。

诊断

大多数妊娠期肝内胆汁淤积病例的临床表现为瘙痒。最常发生在晚孕期，有超过 80% 的孕妇在孕 30 周后发病，但有部分孕妇早在孕 7 周的时候即出现症状。妊娠期肝内胆汁淤积在多胎妊娠时症状会出现的较早，但目前没有证据证明症状出现早病变就会重或者围生期结局更差。该病通常在发现肝功能异常和血清胆汁酸升高后确诊。

瘙痒

瘙痒通常是妊娠期肝内胆汁淤积唯一的表现，严重时会影响睡眠。瘙痒最典型的部位为手掌和脚掌，但是也可以其他任何部位。在夜间症状会加重，并随妊娠进展而加重。皮肤一般没有特异的表现。瘙痒的出现和肝功能异常以及胆汁酸升高关系不清楚，可以发生在异常生化指标之前，也可发生在之后。

胆汁淤积症状

妊娠期肝内胆汁淤积的孕妇会有胆汁淤积的系统性症状包括尿色深、白陶土样大便。有少数孕妇会有黄疸，但非常少见。

血清生化指标

妊娠期肝内胆汁淤积是一个排除性诊断，其他导致瘙痒、肝功能受损的原因需要进行研究（见表 1）。最敏感和特异的标志物为血清胆汁酸水平。一个具有典型瘙痒症状的孕妇排除其他导致瘙痒的原因后，如果胆汁酸水平升高则可诊断妊娠期肝内胆汁淤积。胆汁酸的参考范围因不同的检测试剂盒不同而存在差异，还与是否空腹采血有关。大多数研究所使用的胆汁酸的正常上限为 10-14 mmol/L，在禁食的孕妇中可降低到 6-10 mmol/L。妊娠期肝内胆汁淤积妇女主要以结合的初级胆盐为主。

胆汁酸为胆固醇的终产物，有内在的细胞毒性，因此其代谢需要严密的调控。在妊娠期肝内胆汁淤积妇女和其他胆固醇代谢异常的患者，从肝脏向胆囊转运胆盐受阻，并且作为代偿会有暂时性的从肝脏转移到血液中。

在多数病例中肝脏转氨酶也会升高。可以发生在血清胆汁酸升高之前或之后。在诊断妊娠期肝内胆汁淤积方面丙氨酸转移酶比天冬氨酸转移酶更准确。如果无法检查胆汁酸，英国皇家妇产科学院推荐有典型瘙痒症状和肝功能异常、但产后恢复正行的孕妇可诊断为妊娠期肝内胆汁淤积。天冬氨酸转移酶和其他肝功能检查推荐应用孕期的特异性的参考范围。累积的数据表明确定具有围生期高危因素的妇女是非常重要的，本文作者推荐应用血清学胆汁酸进行诊断。碱性磷酸酶和谷氨酰胺转移酶对诊断妊娠期肝内胆汁淤积帮助不大。

有高达 10% 的患者出现胆红素的升高，升高的胆红素以结合的胆红素为主。

一项研究显示高达 20% 的妊娠期肝内胆汁淤积患者凝血时间延长，但这与作者的经验不一致。妊娠期肝内胆汁淤积和脂肪泻的孕妇中需要检测凝血功能，因为由于维生素 K 缺乏会导致凝血异常，这种情况下需要考虑分娩的时间。

一些研究报道患妊娠期肝内胆汁淤积的孕妇会出现脂质和糖代谢的紊乱。这可能表明孕妇易患代谢综合症或者仅仅是由于血清胆酸升高造成的影响。

肝脏超声检查在排除其他原因造成的胆汁淤积方面是有用的。在妊娠期肝内胆汁淤积症患者中约有 13% 合并胆结石，但往往没有症状，并且在既往行胆囊切除的患者中常见。超声检查肝内胆管是正常的，但是胆囊在空腹和排空体积增加。

家族史

在英国有高达 14% 的妊娠期肝内胆汁淤积妇女报道有阳性的家族史，表现为其姐妹怀孕也会发病，并且发病的相对危险度 (RR) 为 12。有关的家系报道提示该病为常染色体显性性别特定的遗传方式。进一步的基因层面的病因学研究涉及的基因包括 *ABCB4*、胆盐输出泵编码基因、*ATP8B1* 基因、*ABCC2* 基因、孕烷 X 受体编码基因、类法尼醇 X 受体编码基因等。*ABCB4* 基因是研究最广泛的，它编码多药耐药蛋白 3，一种磷脂酰胆碱转出酶。胆盐输出泵的杂合子变异在妊娠期肝内胆汁淤积患者中占约 5%，主要为单核苷酸多态性 *V444A* 的改变。*AT8B1* 基因编码磷脂酰丝氨酸翻转酶 *FIC1*，在部分患者中可见到。其他的如孕烷 X 受体编码基因、类法尼醇 X 受体编码基因的变异也在妊娠期肝内胆汁淤积的发病中起到一定作用。

治疗方法

药物治疗

治疗妊娠期肝内胆汁淤积的药物试验在附录中进行了总结（详见 <http://links.lww.com/AOG/A524>）。多数的试验仅仅评估孕妇的症状和生化指标，仅有少数试验涉及到围生期结局。

治疗妊娠期肝内胆汁淤积最常用的药物为熊去氧胆酸。它不仅可以帮助缓解瘙痒症状、降低 ALT、GGT、胆红素的水平，还能显著降低血清胆汁酸水平。虽然有些小规模的研究报道熊去氧胆酸可以改善一定的围生期结局，但是到目前还没有大的随机临床试验来评估真正的有效性。熊去氧胆酸的常用剂量为每天 500mg 到 2g，最常见的副作用为胃肠道症状包括恶心、呕吐和稀便。它对胎儿没有不良作用。其作用机制还不明确，经过治疗孕妇血清和脐带血中胆汁酸的浓度显著降低，并且其他体液如羊水和初乳中的含量也会降低，同时改善了胎盘的功能。

此外还有关于其它药物治疗妊娠期肝内胆汁淤积的病例报道、小规模随机对照研究、小规模安慰剂对照试验。然而，没有一个药物在改善症状或降低生化指标方面达到熊去氧胆酸效果，因此不能作为一线治疗用药，在此仅作简单的概述。

利福平是一种具有促进胆汁分泌作用的抗生素，被成功的用于治疗原发性胆汁性肝硬化。

病例报道显示在单用熊去氧胆酸无效时加用利福平后改善了症状并降低了生化指标。其可能的作用机理为在熊去氧胆酸治疗基础上降低胆汁酸的毒性和促进胆汁酸的分泌。两种药物联合应用可能会比单用熊去氧胆酸更有效。

考来烯胺为一种阴离子交换树脂，可以改善瘙痒的症状，但不能改善胆汁酸水平和肝脏功能。此外，考来烯胺会降低熊去氧胆酸和脂溶性维生素在肠道的重吸收，可能会影响孕妇的凝血功能导致产后出血。

S-腺苷-L-甲硫氨酸影响肝细胞膜的合成，因此影响胆汁酸和其他类固醇激素的分泌。但其应用为静脉注射，限制了它的使用。而且它并不能改善血清胆汁酸水平和肝脏功能。

地塞米松既往曾经应用，但其作用不明显，目前很少使用。

因妊娠时期肝内胆汁淤积胆汁酸的肠肝循环减低，在一定程度上影响脂溶性维生素的代谢。一些医生担心会导致产后出血，故建议给以患者口服维生素 K 治疗。

其它曾报道过的药物还有苯巴比妥、瓜尔胶、活性炭，但效果远低于熊去氧胆酸。

外用润肤剂

可以用含 2%薄荷醇的乳膏来缓解皮肤症状。

中草药

目前没有证据支持使用中草药治疗妊娠期肝内胆汁淤积。

胎儿监护

没有一种胎儿监护的方法既能预测围生期不良结局的风险，又能降低风险。很多孕妇和一些医生认为进行规律的胎心监护和胎儿生长监测是可行的。然而，应该指出在很多妊娠期肝内胆汁淤积胎死宫内的病例中，在胎儿死亡前几小时或几天胎心监护还是显示正常的。

选择性提前终止妊娠

很多专家支持积极对妊娠期肝内胆汁淤积的孕妇施行选择性的提前终止妊娠。这一措施来源与肝内胆汁淤积孕妇 37 周后胎死宫内的发生率增加，旨在降低胎死宫内的风险。目前 AGOG 没有关于妊娠期肝内胆汁淤积的治疗指南，英国皇家妇产科学会的指南中没有证据支持或反对这一措施；英国近期的一项研究显示妊娠期肝内胆汁淤积的医源性早产率为 17%。提早终止妊娠的最主要方式为引产，并且没有证据证实及早终止妊娠会导致急诊剖宫产率的增加。

不良妊娠结局的风险和孕妇血清胆汁酸水平有关。因此，一些医生对胆汁酸水平达到一定数值（如 40 mmol/L）的妊娠期肝内胆汁淤积的孕妇在 37 周进行终止妊娠，低于没有达到这一数值的孕妇可以延长到 39 周在终止妊娠。我们强调目前没有随机试验评估终止妊娠的最佳时间。

并发症

妊娠期肝内胆汁淤积增加了围生期不良结局的发生率，包括自发早产、胎儿宫内窘迫、羊水粪染和胎死宫内。胎儿并发症的发生被认为与胎儿血清中高的胆汁酸水平有关。正常胎儿体内会有一定的胆汁酸水平，但当发生妊娠期肝内胆汁淤积的时候，母体的胆汁酸水平超过胎儿水平，而通过梯度效应进入胎儿体内导致胎儿的胆汁酸水平过高。很多研究证实母体胆汁酸水平和围产期不良结局的发生率密切相关，并且发现如果孕妇胆汁酸水平不超过 40 mmol/L 胎儿并发症的风险不会增加。

肝内胆汁淤积症不良妊娠结局的机制

妊娠期肝内胆汁淤积的孕妇发生 GDM 和子痫前期的比例高，这些合并症可能会使胎儿的预后更加恶化。在动物实验中，胆汁酸会刺激肠道的运动，在接受胆汁酸注射的实验小羊中 100% 可以观察到羊水的粪染。给绵羊注射胆汁酸会导致早产的发生，这是因为会增加子宫肌肉缩宫素受体的反应性。发生胎死宫内的可能一个假设为胆汁酸会导致突心率失常从而导致心源性猝死。另外，胆汁酸会导致胎盘绒毛血管的收缩从而导致急性缺氧和死亡。

随访

所有的妊娠期肝内胆汁淤积的孕妇在产后的 6-8 周都要进行肝功能和胆汁酸的检测来确认恢复正常。多数患者的肝功能在产后很快恢复正常，但在一些患者中会存在持续的肝脏损害。对这部分患者应该进行全面的评估，排除如原发性肝内胆汁淤积和丙型肝炎导致的肝脏损害。一项大的队列研究的结果显示妊娠期肝内胆汁淤积的患者以后肝胆疾病的发病率高。另外，丙型肝炎、慢性肝炎、肝纤维化或硬化、胆结石在曾患妊娠期肝内胆汁淤积的患者中很常见。此外，妊娠期肝内胆汁淤积孕妇分娩的婴儿其在 16 岁时 BMI 和脂代谢异常的风险较高。

既往患妊娠期肝内胆汁淤积的患者在以后服用口服避孕时会发生胆汁淤积和瘙痒的复发。这部分患者只能改用其他的避孕方式。

高达 90% 的患者在下次妊娠时会复发。因此建议既往有妊娠期肝内胆汁淤积的患者在下次怀孕前进行孕前咨询，明确复发的风险。

总结

妊娠期肝内胆汁淤积是一种妊娠期常见的肝脏疾病。妊娠妇女如果有瘙痒症状同时血清胆汁酸水平升高可以诊断。患者以后肝胆疾病的发病率增加，但在妊娠期短暂性的胆汁淤积。妊娠期应该监测胆汁酸的水平，因为越来越多的证据表明胆汁酸水平越高围生期不良结局包括胎死宫内的风险增加。孕妇胆汁酸超过 40 mmol/L 时胎儿并发症的风险增加，并且如果孕妇合并其他产科合并症如妊娠期糖尿病或子痫前期时风险会进一步增加。治疗妊娠期肝内胆汁淤积的常用药物为熊去氧胆酸，可以降低孕妇的瘙痒程度，改善肝脏功能。采取积极的治疗措施，加强产前监护，选择性提早终止妊娠很普遍，其目的是降低晚期胎死宫内的风险。然而，目前缺乏强有力的证据来支持或反对这些措施，医生必须根据早产的风险是否超过继续合并胆汁淤积妊娠的风险做出个体化的判断。引产并没有增加急诊剖宫产的风险。到目前为止没有有力的证据证明熊去氧胆酸可以改善围生期结局或孕妇及新生儿长期的健康状况。

表 1 妊娠期肝内胆汁淤积的鉴别诊断。

鉴别诊断	典型表现	鉴别特点
妊娠特异性的瘙痒		
妊娠瘙痒症	瘙痒，常发生于晚孕期	类似于妊娠期肝内胆汁淤积，但肝功能及胆汁酸正常
妊娠特异性皮疹	瘙痒，常发生于孕早期	干燥红的皮疹，伴有或不伴有水泡，好发于躯干和四肢的屈侧
妊娠性多形红斑	瘙痒，常发生于晚孕期	通常影响下腹部的皮肤，肚脐不受影响；表现为荨麻疹、丘疹和斑块、水泡或皮损
妊娠性类天疱疮	痒性皮炎，常发生在中晚孕期	补体结合的免疫球蛋白 G 抗体导致的罕见的自身免疫性疾病；皮疹变大发展为水泡；早产和 SGA 的风险增加；在下次怀孕和应用口服避孕时会复发。
妊娠痒疹	瘙痒，常发生在晚孕期	腹部和四肢伸侧面的红褐色丘疹；丘疹在产科后会持续存在
妊娠期瘙痒性毛囊炎	瘙痒，常发生在晚孕期	肩部、上背部、大腿和前臂的痤疮样丘疹；滤泡性丘疹和脓疱，内科含脓液，但培养为阴性；随妊娠的症状会改善。
既往存在的瘙痒性疾病		
过敏性皮炎	瘙痒，可发生在妊娠任何时间	既往过敏性皮炎史
药物过敏	瘙痒，可发生在妊娠任何时间	接触过敏原或药物的病史；可见斑丘疹
系统性疾病	肝脏、肾脏或甲状腺疾病	是系统性疾病症状和体征的一部分；怀孕前有瘙痒的病史

妊娠期特异性肝脏损伤

妊娠期急性脂肪肝（AFLP）	晚孕期恶心、呕吐、头痛、腹痛、多尿、烦渴	在晚孕期新出现的恶心和呕吐，与妊娠剧吐无关；AFLP 的患者常伴有肾脏损伤、凝血异常、低血糖和子痫前期
HELLP 综合征	在中孕及晚孕期出现高血压、蛋白尿、头痛、上腹痛、视物模糊	高血压和糖尿病是最主要的特点
妊娠剧吐	在早孕期出现的恶心和呕吐	常发生在早孕期，治疗后肝功能恢复正常
既往导致肝脏损伤的疾病		
病毒性肝炎	黄疸、恶心、呕吐、腹痛	全身症状，重要为不适
原发性胆汁性肝硬化或原发性硬化性胆管炎	瘙痒、黄疸、倦怠，合并其它免疫性疾病	妊娠前既有症状；与自身抗体有关
自身免疫性肝炎	恶心、倦怠感，黄疸，合并其它免疫性疾病	妊娠前既有症状；与自身抗体有关
药物导致的肝脏损伤	瘙痒、黄疸	症状出现前摄入药物或有肝脏生化指标异常
胆梗阻	腹痛、陶土样大便、尿色深	肝脏超声可见异常
静脉血栓性疾病	腹痛、腹胀、腹水、黄疸、胃肠道出血	影像学可见血栓，具有血栓形成倾向

表 2. 孕期肝功能的参考值。

Table 2. Reference Ranges for Liver Function in Pregnancy

Liver Enzyme	Nonpregnant	Pregnant	1st Trimester	2nd Trimester	3rd Trimester
ALT (international units/L)	0–40	—	6–32	6–32	6–32
AST (international units/L)	7–40	—	10–28	11–29	11–30
Bilirubin (micromoles/L)	0–17	—	4–16	3–13	3–14
GGT (international units/L)	11–50	—	5–37	5–43	3–41
Alkaline phosphatase (international units/L)	30–130	—	32–100	43–135	133–418
Albumin (g/L)	35–46	28–37	—	—	—
Bile acids (micromoles/L)	0–14	0–14	—	—	—

ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; GGT, gamma glutamyl transferase.
 Modified from Walker I, Chappell LC, Williamson C. Abnormal liver function tests in pregnancy. *BMJ* 2013;347:f6055. Table in *BMJ* adapted from Girling JC, Dow E, Smith JH. Liver function tests in pre-eclampsia: importance of comparison with a reference range derived for normal pregnancy. *BJOG* 1997;104:246–50. Copyright 2005 John Wiley and Sons, used with permission. Additional data in *BMJ* table from Nelson-Piercy C. *Handbook of obstetric medicine*. 4th ed. London (UK): Informa Healthcare; 2010.

图 1. 胆管摄取和转运的涉及胆酸内环境和基质特异性的主要蛋白。

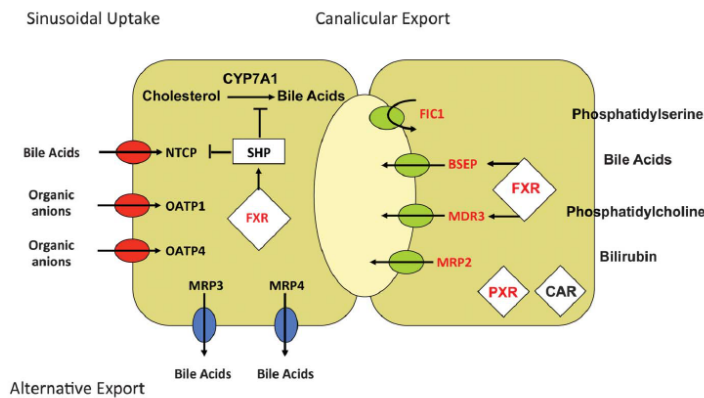


Fig. 1. Schematic showing the major hepatobiliary uptake and export proteins involved in bile acid homeostasis and their substrate specificities. Synthesis and homeostasis of bile acids are tightly regulated by the nuclear hormone receptor farnesoid X receptor (FXR). In response to raised intracellular levels of bile acids, FXR downregulates (⊥) synthesis and uptake, acting through the promoter-specific repressor SHP, and upregulates (→) export. Pregnane X receptor (PXR) and constitutive androstane receptor (CAR) also play a role in bile acid homeostasis, regulating alternative pathways. Genetic variation contributing to the etiology

of intrahepatic cholestasis of pregnancy has been identified in several of the hepatobiliary transporters (indicated in red font). Green ovals indicate canalicular export, red ovals indicate sinusoidal uptake, and blue ovals indicate alternative export, induced in the presence of cholestasis.

Williamson. *Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy*. *Obstet Gynecol* 2014.

图 2. 熊去氧胆酸和利福平治疗的可能机制。

Fig. 2. Schematic showing the complementary effects of ursodeoxycholic acid (orange arrows) and rifampicin (purple arrows) in the treatment of cholestatic liver disease. Ursodeoxycholic acid enhances the canalicular excretion of bile acids and phosphatidylcholine by upregulation of BSEP and multidrug resistance protein (MDR) 3, respectively. It also upregulates expression of MRP4 at the basolateral membrane, facilitating further excretion of bile acids through alternative export pathways. Rifampicin enhances excretion of bilirubin through induction of MRP2 and also facilitates the conversion of hydrophobic bile acids to more hydrophilic species through the induction of CYP3A4. This then promotes bile acid excretion through the basolateral exporter MRP3. Pregnane X receptor (PXR) is directly upregulated by rifampicin.

Williamson. *Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy*. *Obstet Gynecol* 2014.

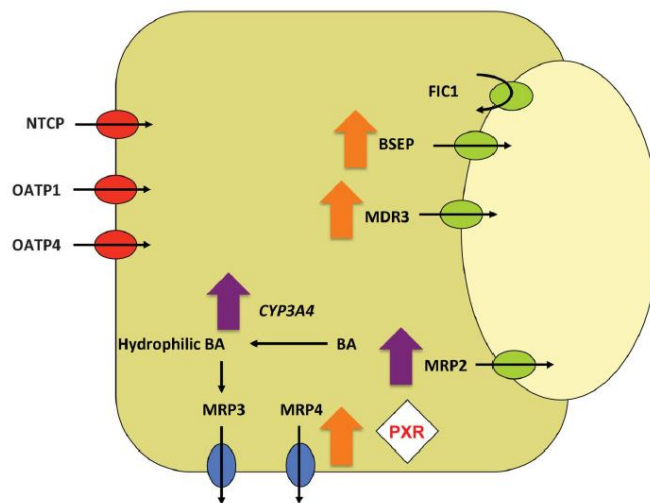


图 3. 流产和母亲血浆胆酸、围产期不良结局的关系。

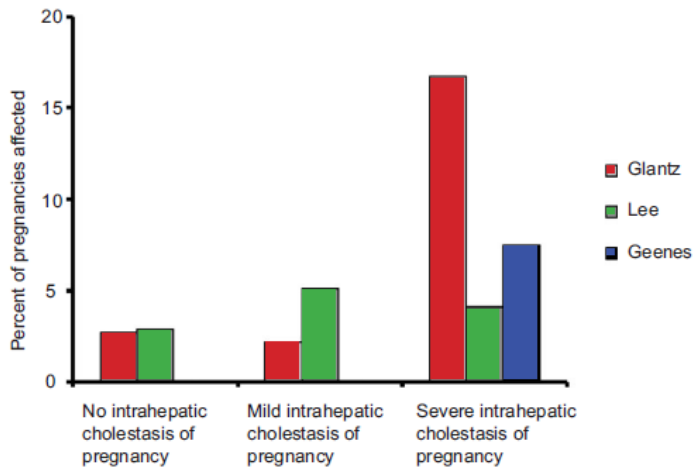


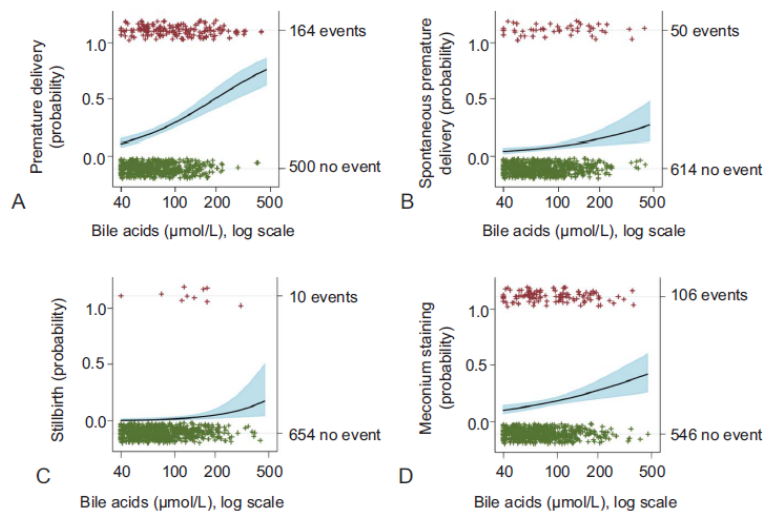
Fig. 3. Graph showing the incidence of spontaneous preterm delivery in studies that have investigated the association between maternal serum bile acid levels and rates of adverse perinatal outcomes.^{7,14,25} Intrahepatic cholestasis of pregnancy has been classified according to the maternal bile acid level; no intrahepatic cholestasis of pregnancy (less than 10 micromoles/L), mild (10–39 micromoles/L), and severe (40 micromoles/L or greater). Glantz et al⁷ used fasting maternal bile acid levels and Geenes et al²⁵ used nonfasting maternal bile acid levels; Lee et al⁶ did not report whether the mothers were fasted. Glantz et al⁷ and Geenes et al²⁵ used peak bile acid levels, Geenes et al²⁵ only studied perinatal outcomes in women with severe intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Williamson. *Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Obstet Gynecol* 2014.

图 4. 英国队列研究中严重妊娠肝内胆汁淤积女性中血浆胆酸和围产期不良结局的关系。

Fig. 4. Graphs showing the relationship between maternal serum bile acid levels and adverse perinatal outcomes in a U.K. cohort of women with severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. The estimated probability and 95% confidence intervals of preterm delivery (A), spontaneous preterm delivery (B), stillbirth (C), and meconium staining of the amniotic fluid (D) in relation to the maternal serum bile acid level are shown. Reprinted from Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014;59:1482–91.

Williamson. *Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Obstet Gynecol* 2014.



(王永学)

孕期抗抑郁药的应用及心脏缺陷的风险

这是发表在 *NEJM* 的一篇来自美国 Medicaid Analytic eXtract 数据库的队列研究^[13]。

孕期应用选择性五羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 和其他抗抑郁药是否会增加先天性心脏缺陷, 仍属未知。尤其是既往研究提示帕罗西汀和右心室流出道梗阻, 舍曲林和室间隔缺损之间可能存在联系。总计 949,504 例孕妇进入本研究, 其中 64,389 例 (6.8%) 在孕早期应用抗抑郁药。总体上, 没有暴露于抗抑郁药的人群中诞生了 6403 例心脏缺陷的婴儿 (72.3 例心脏缺陷/10,000 例新生儿), 而暴露组诞生了 580 例 (90.1 例心脏缺陷/10,000 例新生儿)。随着混杂因素调节水平的增加, 抗抑郁药和心脏缺陷之间的相关性逐渐减弱。应用 SSRIs 导致心脏缺陷的相对风险在未调整的分析中为 1.25 (95% CI 1.13-1.38), 如果分析限制在有抑郁症女性中则 RR 为 1.12 (95% CI 1.00-1.26), 如果限制在有抑郁症女性中行全面调整后的分析则 RR 为 1.06 (95% CI 0.93-1.22)。作者未发现应用帕罗西汀和右心室流出道梗阻之间存在显著相关性 (RR 1.07, 95% CI 0.59-1.93), 也未发现应用舍曲林和室间隔缺损之间存在显著相关性 (RR 1.04, 95% CI 0.76-1.41)。

因此, 这篇大规模以人群为基础的队列研究并未发现孕早期应用抗抑郁药会增加心脏畸形风险的实质性增加。

(李雷)

每日食盐摄入量在 7.5-15 g 之间死亡和心血管疾病的风险最小

最近 *NEJM* 发布了几篇有关钠摄入和心血管疾病的文章。我感兴趣的是有关钠摄入量与死亡和心血管疾病风险的多中心研究^[14]。一般心血管病的指南推荐每日钠摄入量在 1.5-2.4 g 间 (即食盐 4-6 g 间), 但很多人很难达到这样的生活方式。这篇多中心的研究就是为了探讨理想的钠摄入量。作者以 24 小时尿钠和尿钾排泄相对精确地计算钠、钾的摄入。17 个国家 101,945 人进入研究, 综合结局包括死亡和主要心血管事件。

结果平均每天钠、钾的估算排泄量为 4.93 g 和 2.12 g。经过平均 3.7 年的随访, 3317 例出现综合结局 (3.7%)。以估算的钠排泄量 4.00-5.99 g/天作为参考, 更高的钠排泄量 (≥ 7.00 g/天) 导致综合结局风险上升 (OR 1.15, 95% CI 1.02-1.30), 其中死亡和主要心血管事件的风险均上升。这种相关性在每日钠排泄量 ≥ 6.00 g/天的高血压参与者中最为严重 (交互作用的 $P = 0.02$)。以估算的钠排泄量 4.00-5.99 g/天作为参考, 更低的钠排泄量 (< 3.00 g/天) 也导致综合结局风险上升 (OR 1.27, 95% CI 1.12-1.44)。另一方面, 和每日钾排泄量 < 1.50 g 的人群相比, 更高的钾排泄量和综合结局风险降低有关。

基于上述结果, 作者认为, 每日估计钠摄入量在 3-6 g (即食盐 7.5-15 g) 可能降低死亡

和心血管疾病的风险；较高的钾排泄量（ ≥ 1.50 g）与死亡和心血管事件风险降低有关。

（李雷）

NEJM 病例报道：围产期心肌病

Case 22-2014：40 岁女性，产后呼吸困难和低氧血样^[15]。

可能有些同事觉得这样简单的病例有什么好讨论的，为什么还能上 NEJM？但正是从看似普通的病例入手，丝丝入扣地分析疾病特点和机制，我本人很欣赏和敬仰这种平和缜密的专业态度。

入院前 10 天，患者以 39 周、临产行下段剖宫产娩一健康新生儿。入院前 5 天（剖宫产后第 5 天）出现端坐呼吸、活动后呼吸困难，伴有轻度下肢水肿。入院前 2 天，出现间断性胸骨下胸紧，伴有恶心、呕吐、咳嗽，咯血痰，但没有发热或寒战。入院前 1 天急诊检查提示窦速（130 bpm）；呼吸空气情况下氧饱和度 99%；呼吸 16 breath per minute（bpm）；CT 提示心脏增大，少量胸腔积液，并排除肺栓塞。入院前 2 小时患者出现明显的焦虑，气短加重，血压上升至 201/176 mmHg，脉搏 173 bpm，呼吸 21-30 bpm。立刻给予依托咪酯和异丙酚，气管插管，人工通气。吸出 200 ml 泡沫样粉色分泌物。10 分钟后，血压下降至 76/43 mmHg，脉搏下降至 111 bpm，呼吸 31 bpm，氧饱和度 81%。下一个小时中，给与了静脉琥珀酰胆碱、呋塞米和咪达唑仑。导尿 1 L。人工通气情况下氧饱和度 90%。7 年前患者以妊娠 40 周、产程停滞、胎儿窘迫行剖宫产；两次流产史。其他病史：Graves 病史，腕管综合征，贫血，泌尿系感染。平时常用布洛芬、多库酯、他巴唑，孕早期应用过微粒化黄体酮和丙基硫尿嘧啶。没有明确过敏史。出生南美，5 年期移民至美国。是一个清洁工。从不饮酒、吸烟或使用成瘾药物。父亲 60 岁死于心梗，外婆死于中风，父亲、母亲和祖母均有高血压和高胆固醇血症，姐姐患肾结石和哮喘。入院检查时患者处于镇静和插管状态，自主呼吸并有一定活动。体温 36.3℃，血压 126/87 mmHg，脉搏 164 bpm，呼吸 24 bpm，呼吸 100% 氧气时饱和度 94%。其他辅助检查提示肺水肿、心脏增大。实验室检查参见表 1。床胸参见图 1。

然后各位大佬就展开了鉴别诊断的讨论。呼吸困难主要包括肺部原因和心血管原因两大类（参见表 2）。患者端坐呼吸，大量粉色泡沫样分泌物，双侧胸腔积液，腿部水肿，B 型尿钠肽和肌钙蛋白升高，心动过速，肢端湿冷，低血压等临床表现，虽然不是非常极端，但仍然提示肺静脉充血和心血管病因。尽管肺水肿发生在 1/1000 的妊娠中，但是围产期急性肺水肿基本上是由于医源性病因、先兆子痫或心源性疾病。

液体过负荷

这是产后急性肺水肿第一位原因。宫缩抑制剂增加水肿风险，机制不清。

先兆子痫

标记是高血压和蛋白尿，很可能由于来自胎盘的在晚孕期释放的抗血管因子造成（包括

可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 [sFlt-1, 也称作可溶性血管内皮生长因子受体 1])。先兆子痫引起的肺水肿是多原因的: 内膜损伤造成血管渗漏, 收缩期失功能, 以及急性升高的血压引起肺静脉充血, 血浆蛋白丢失降低了血管内渗透压等。

心梗

孕期或最近曾经怀孕的女性心梗风险是非孕期的三倍, 绝对发生率为 1/10,000。冠脉夹层导致了三分之一的病例, 绝大部分发生在围产期。虽然这个患者没有 ECG 和血清标记物的明显改变, 但也不能完全排除心梗诊断。心动超声可以辅助诊断。以前存在的心肌或心瓣膜疾病也要考虑在内。患者来自南美, 需要考虑 Chagas 心肌病、风湿性心脏病等。孕期血流动力学发生巨大变化, 心脏疾病可能被掩盖。但是血流动力学的变化主要发生在孕早期和孕中期, 经典的心衰临床表现也发生在这些时期。

围产期心肌病

患者低血压和外周血管收缩的证据提示低心输出量, 需要考虑围产期心肌病的诊断。围产期心肌病的特点是, 在没有其他确认的心脏疾病原因下, 在孕末期或产后数月出现充血性心力衰竭和左心室收缩功能异常。超声心动的射血分数几乎总是小于 45%, 90%以上的病例在产后第一周内出现症状。发生率为 1/300 活产~1/3000 活产。两个热点地区是海地和尼日利亚。非洲裔中国产期心肌病最常见。其临床表现与其他心肌病类似, 包括静脉充血的症状和体征, 如气短、呼吸困难、水肿, 极端情况下还会出现低氧血症。孕期 B 型尿钠肽水平一般并不增加, 但是在经典的围产期心肌病中可能增加。胸片提示心脏增大, 但是围产期心肌病可以不合并心脏增大。

研究发现, 在晚孕期和产后, 心脏脉管损害触发围产期心肌病, 包括循环的泌乳素在心脏中不恰当地分裂成有效的抗血管片段, 以及晚孕期胎盘分泌 sFlt-1。泌乳素和 sFlt-1 开始在妊娠后期循环, 可能解释围产期心肌病的发生时相。sFlt-1 水平在先兆子痫和多胎妊娠中也上升, 这种发现和围产期心肌病等一系列疾病的流行病学相一致。超声心动对于围产期心肌病具有诊断价值。表 2 中其他呼吸困难的原因均难以解释本例患者的情况。比如, 患者甲状腺功能正常, 就排除了甲状腺毒症的可能。

处理上, 和其他围产期心肌病一样, 降低心脏的前负荷和后负荷, 打断导致收缩性心力衰竭的异常神经激素反应, 是治疗重点。利尿剂和硝酸盐类是容量过负荷的治疗首选。血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEIs) 和血管紧张素 II 受体抑制剂可用于本例患者, 但对于孕妇禁忌使用。鉴于孕期的高凝状态, 本例患者应该予以抗凝治疗以预防系统性栓塞。对于妊娠的情况, 提前终止妊娠或为此行剖宫产, 均没有指征。

由于泌乳素在围产期心肌病病因中的地位, 溴隐亭可能具有治疗作用。一项小规模的一期临床显示药物有效, 但尚待后续大规模研究的确认。推荐患者终止哺乳以降低泌乳素水平, 尽管一项回顾性研究发现哺乳的结局更好而不是更坏。

约 50%的围产期心肌病患者最终恢复心功能, 但 25%发展为晚期心力衰竭, 通常导致心脏移植或死亡。就诊时低射血分数的患者预后更差, 恢复更慢。下次妊娠时容易复发, 再次

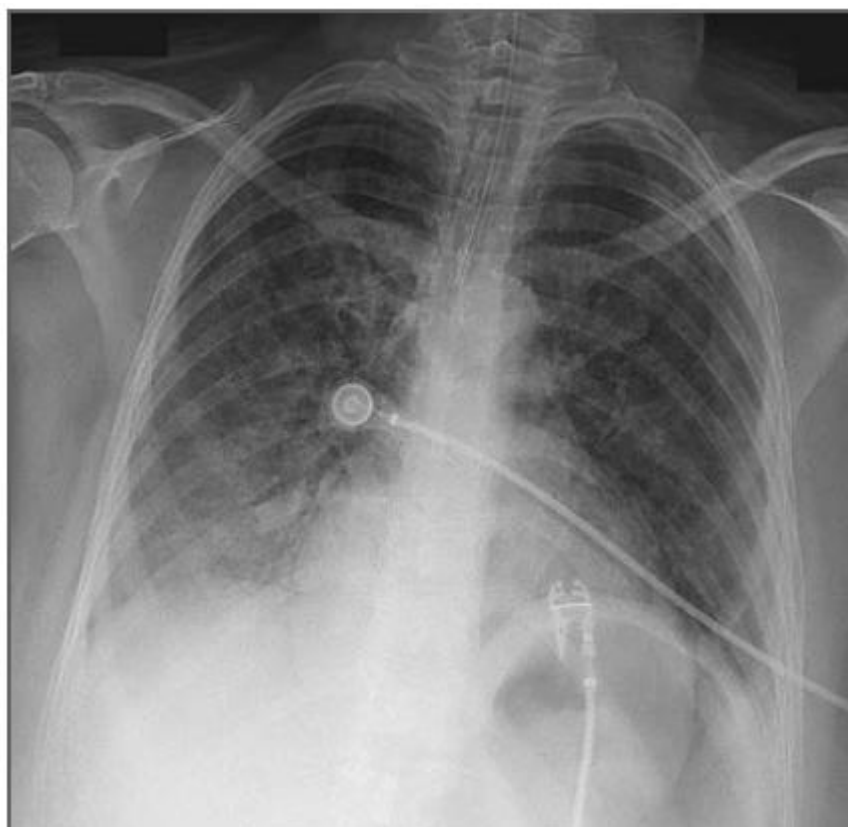
妊娠的想法需要个体化考虑。

本例患者入院时，经胸部超声心动（图 2）的发现符合围产期心肌病的诊断：左心室增大，左室收缩功能严重受损，估计的左室射血分数为 11%；左室壁广泛出现运动功能减退，与冠脉分布不符；二尖瓣关闭不全，符合乳头肌异位的情况；二尖瓣活动能力下降，符合心输出量降低的情况；轻到中度的三尖瓣反流；左房增大；右室大小和收缩功能正常，收缩压估计为 30 mmHg，基本可排除肺动脉栓塞的可能；没有心包积液。

心内科大夫立即行冠脉造影并测量一系列的血流动力学参数。冠脉是通畅的，血流动力学的结果并不符合经典的心源性休克，但与产后的状态相符合：心输出量较高而系统血管阻力较低。给该例患者放置了动脉内球泵。以去甲肾上腺素维持 24 小时，同时给予小剂量呋塞米。48 小时后拔除了气管插管。患者的甲状腺功能一直受关注，其总 T4 水平轻度增加，可能和围产期结合蛋白水平增加有关，应该属于正常的甲状腺功能，即停用他巴唑。其他阴性检查还包括：ANA，莱姆病抗体，克氏锥虫滴度，铁缺乏的相关检测。

去甲肾上腺素撤退后患者出现了高血压，即以硝普钠治疗，同时给予卡托普利和螺内酯，并移除了患者的动脉内球泵。停用卡托普利后予赖诺普利和卡维地洛治疗。第 10 天出院。左室舒张功能不断改善，第 1 天、第 6 天和 2 个月后的射血分数分别为 27%、36%和 39%。7 个月后超声心动提示左室收缩功能轻度损害，射血分数 46%（参见图 2）。左室和左房大小已经下降，三尖瓣反流减少。患者曾挤出奶水喂养新生儿，但很快就停了。

图 1. 患者入院时床胸结果。



Variable	Reference Range, Adults†	Other Hospital	On Admission, This Hospital
Hematocrit (%)	36.0–46.0	31.5	40.1
Hemoglobin (g/dl)	12.0–16.0	11.0	13.6
White-cell count (per mm ³)	4500–11,000	8700	20,900
Differential count (%)			
Neutrophils	40–70	67.6	88
Lymphocytes	22–44	24.1	9
Monocytes	4–11	5.4	2
Eosinophils	0–8	2.1	1
Basophils	0–3	0.8	0
Platelet count (per mm ³)	150,000–400,000	292,000	608,000
Sodium (mmol/liter)	135–145	143	142
Potassium (mmol/liter)	3.4–4.8	3.3	3.1
Chloride (mmol/liter)	100–108	112	107
Carbon dioxide (mmol/liter)	23.0–31.9	26	17.5
Anion gap (mmol/liter)	3–15	5	18
Glucose (mg/dl)	70–110	100	174
Alkaline phosphatase (U/liter)	30–100	109	162
Creatine kinase (U/liter)	40–150		187
Troponin (ng/ml)			
I (quantitative)	0.00–0.04	0.03	
I (screening)	Negative		Positive
T	<0.03		0.12
Lactic acid (mmol/liter)	0.5–2.2		3.3
N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (pg/ml)	0–450 (age <50 yr)		1090
Arterial blood gases			
Fraction of inspired oxygen			1.00
pH	7.35–7.45		7.29
Partial pressure of carbon dioxide (mm Hg)	35–42		45
Partial pressure of oxygen (mm Hg)	80–100		268
Bicarbonate (mmol/liter)	24–30		21
Base excess (mmol/liter)			–5.3
Mixed venous oxygen saturation (%)‡			83 (7 hr after arrival)

* To convert the values for glucose to millimoles per liter, multiply by 0.05551. To convert the values for lactic acid to milligrams per deciliter, divide by 0.1110.

† Reference values are affected by many variables, including the patient population and the laboratory methods used. The ranges used at Massachusetts General Hospital are for adults who are not pregnant and do not have medical conditions that could affect the results. They may therefore not be appropriate for all patients.

‡ The oxygen saturation was measured through a pulmonary-artery catheter.

表 2. 产后呼吸困难和低氧血症的原因。

肺部原因

常见的

肺栓塞

肺炎

吸入性肺炎

气道高反应性疾病

少见的

急性呼吸窘迫综合征

羊水栓塞

脉管炎

肺动脉高压

气胸

心血管原因

常见的

先兆子痫

医源性液体过负荷

抑制宫缩剂相关的水肿

心梗

既往存在的心脏疾病

围产期心脏病

罕见的

脓毒性心肌病

心包操作

应激性心肌病（心碎综合征，Takotsubo cardiomyopathy）

中毒性心肌病（如酒精或可卡因中毒）

甲状腺毒症

主动脉夹层

二尖瓣腱索撕裂（通常合并二尖瓣脱垂）

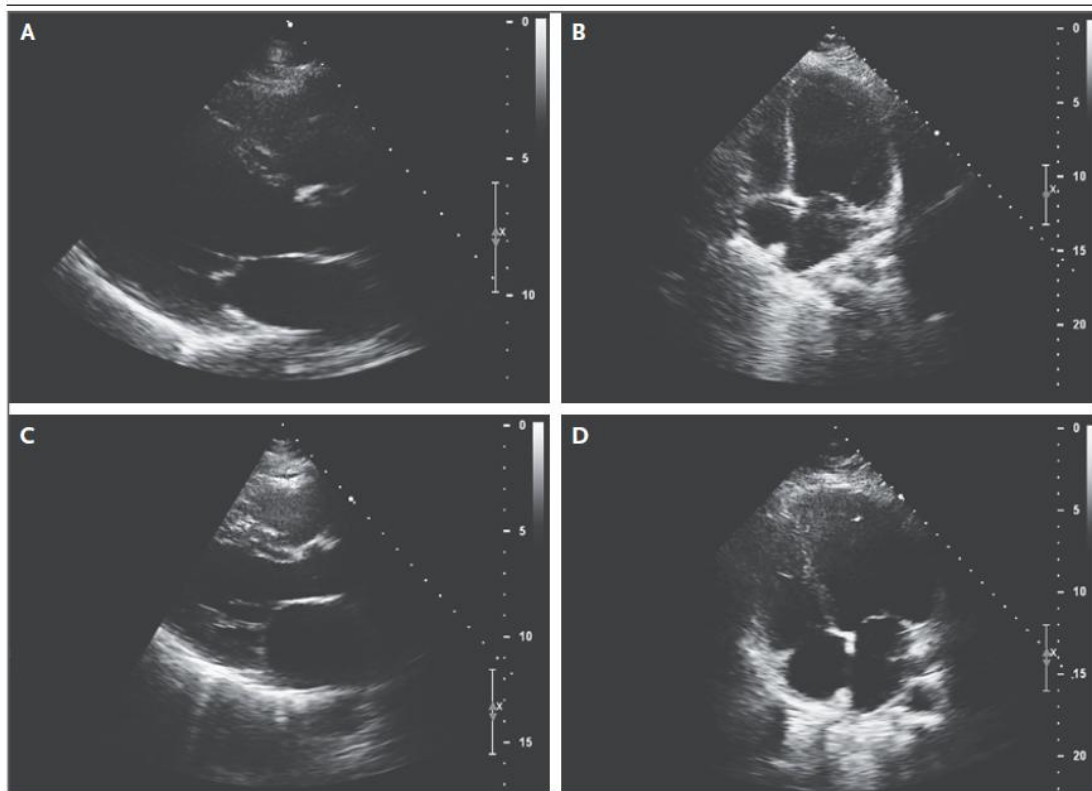


Figure 2. Transthoracic Echocardiographic Studies.

Parasternal long-axis (Panel A) and apical four-chamber (Panel B) views from a transthoracic echocardiographic study obtained on admission show a diffusely hypokinetic and dilated left ventricle and severely impaired left ventricular systolic function. The left ventricular ejection fraction was 11%, as determined with the use of the Quinones method.²⁶ Parasternal long-axis (Panel C) and apical four-chamber (Panel D) views from a transthoracic echocardiographic study obtained at the 7-month follow-up visit show that the left ventricular systolic function has improved and the ventricle is less dilated. The left ventricular ejection fraction was 46%, as determined with the use of the biplane Simpson's method.²⁷

(李雷)

中国的乳腺癌

这是 *Lancet* 的综述^[16]。乳腺癌的负担在中国不断增加，每年新诊断患者 160 万，死亡患者 120 万。乳腺癌是中国、也是全世界女性最常见的恶性肿瘤，中国的患者占据了全世界 12.2% 的新诊断病例及 9.6% 的死亡病例。随着一般群众社会经济状况提升及独生子女政策，中国乳腺癌的比重不断增加。作者在这篇综述中描述了不同人群的流行病学资料和社会经济的差异、分化。另外，中国和其他高收入国家的差别在于：**患者发病年龄更年轻，独特的单独政策，乳腺癌筛查提供和接受的水平较低，诊断拖延导致晚期病例更多，资源不足，民众对乳腺癌认知不足等**。最后作者推荐了促进中国乳腺癌患者健康结局的一些关键措施。这些建议包括：(1) 综合而平衡的健康管理系统：财政支持以减少自费的医疗开支；确保控制癌症的资源公平分布，并重点关注弱势人群。(2) 国家性的乳腺癌控制计划：整合医疗、经济、教育和环境部门探讨癌症控制的策略。(3) 乳腺癌登记和数据收集：改善国家和地区癌症登记体系；从不同学科和中心收集准确的基于医院的资料；完善健康结局和经济效益的

研究用于癌症控制。(4) 预防 IV 期病变：改善抗癌治疗的可行性和质量；加速新药批准；促进非专利药物的质量控制；实施灵活的保守治疗方案。(5) 乳腺癌研究和教育：扩展癌症管理人员的培训；资助乳腺癌管理的多学科工作；建设病理和生化标记物检测的指南和培训项目；促进中国人群的临床和实验室研究；开拓国际合作。(6) 改善乳腺癌指南：充分考虑并不充分的医疗资源，以及治疗选择时新药应用的困难；定义最低限度的临床推荐。

图 1. 每 1000 人中医疗技术人员的数量。



Figure 1: Number of medical technical personnel per 1000 people
Figure based on data from the China health statistics yearbook (2011).³

图 2. 平均每例乳腺癌的费用。

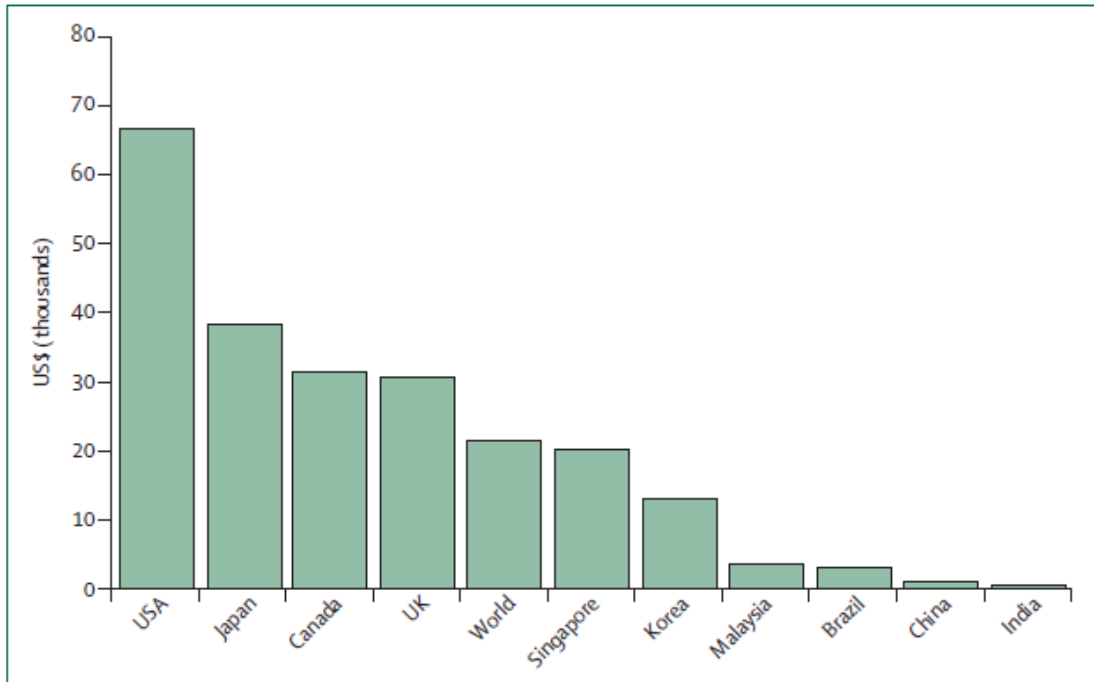


Figure 2: Average cost per breast cancer case
Figure based on data from the Economist Intelligence Unit (2009).⁹

图 3. 中国所有登记区域 2009 年女性年龄特异的乳腺癌发病率。

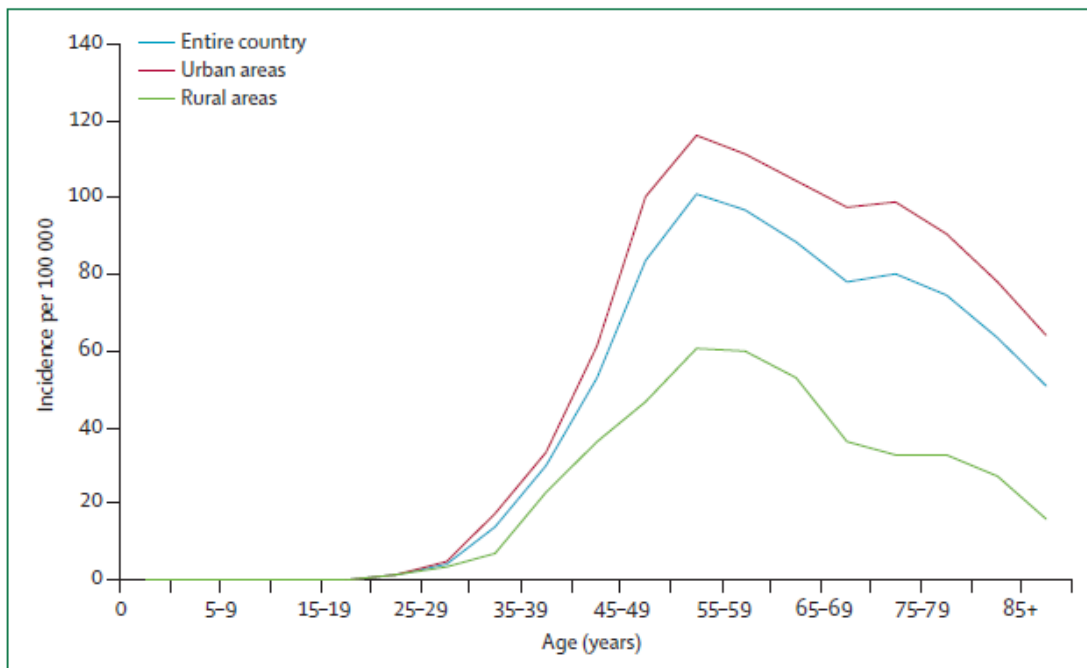


Figure 3: Age-specific incidence of female breast cancer in all registry areas, 2009
Figure based on data from the Chinese Cancer Registry annual report.¹⁵

图 4. 乳腺癌患者的年龄分布。

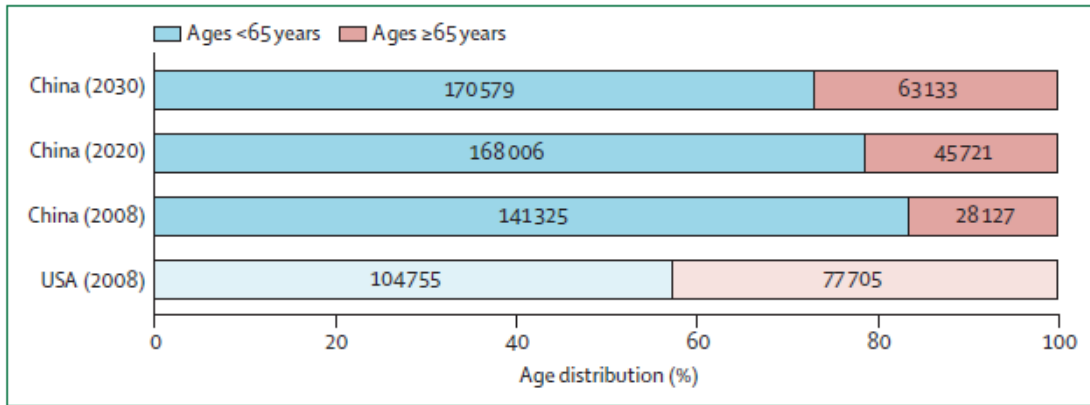


Figure 4: Age distribution of patients with breast cancer

Figure shows age distribution in China and the USA in 2008, and estimated distributions in China in 2020 and 2030; based on data from the WHO China country profile.²⁷

图 5. 中国所有登记区域 2009 年女性年龄特异的乳腺癌死亡率。

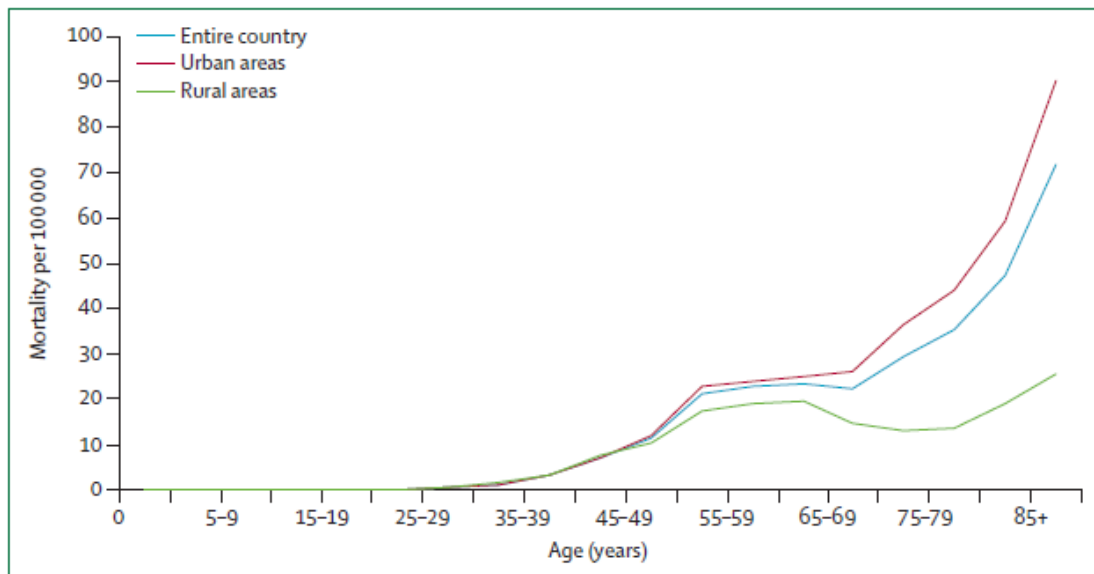


Figure 5: Age-specific mortality for female breast cancer in all registry areas, 2009

Figure based on data from the Chinese Cancer Registry annual report.¹⁵

图 6. 2010 年每 1000 人的出生人口。

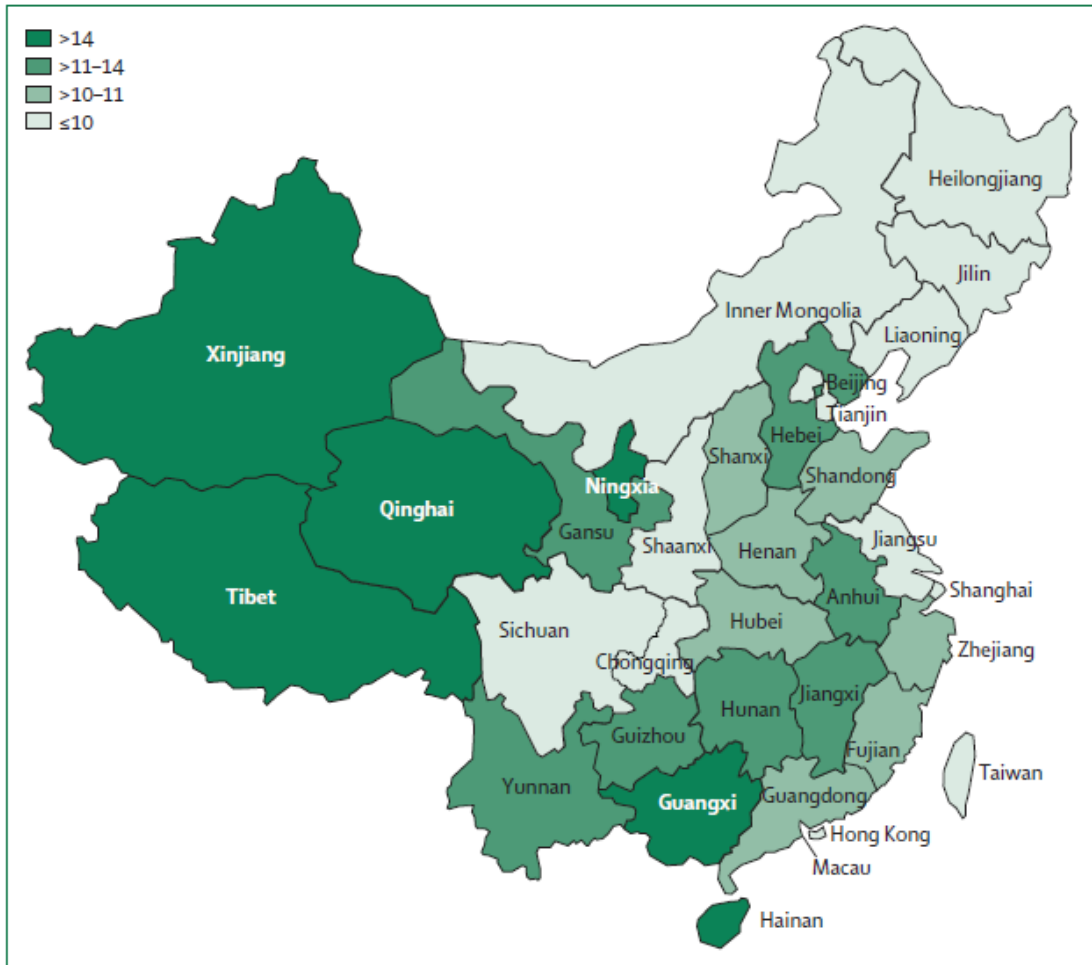


Figure 6: Chinese birth rate by region per 1000 population, 2010
Figure based on data from the China health statistics yearbook (2011).³

(李雷)

美国 2014 年癌症治疗和生存的统计

随着年龄、人口增长，以及早期诊疗技术的进步，癌症生存者不断增加。为了让公共卫生组织更好地服务这些生存者，ACS 和 NCI 联合合作，以 Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program registries 中的数据，估算了目前和将来生存者的数目^[17]。另外，根据 National Cancer Data Base 和 SEER and SEER-Medicare linked databases 两个数据库，作者描述了最常见的癌症种类目前的治疗模式；文中也简短介绍了治疗相关的不良反应。在 2014 年 1 月 1 日，既往癌症史的存活者约 1.45 千万；到 2024 年 1 月 1 日，这个数目将增加到 1.9 千万。男性存活者中最常见的三种癌症分别为前列腺癌（43%），结直肠癌（9%）和黑色素瘤（8%）；女性存活者中最常见的三种癌症分别为乳腺癌（41%），宫体癌症（8%）和结直肠癌（8%）。不同癌症中存活者年龄分布也有变化。举例来说，绝大部分前列腺癌存活者（62%）是 70 岁或更大年纪，而不到三分之一（32%）的黑色素瘤存活者在这个较大的年龄组中。

重要的是，临床医师应该理解癌症存活者独特的药物和社会心理需求，并积极地评估和处理这些问题。越来越多的资源用于帮助患者、看护者和卫生执业者处理癌症存活的不同时期。

图 1. 按部位分类，美国癌症存活者的估计数目。

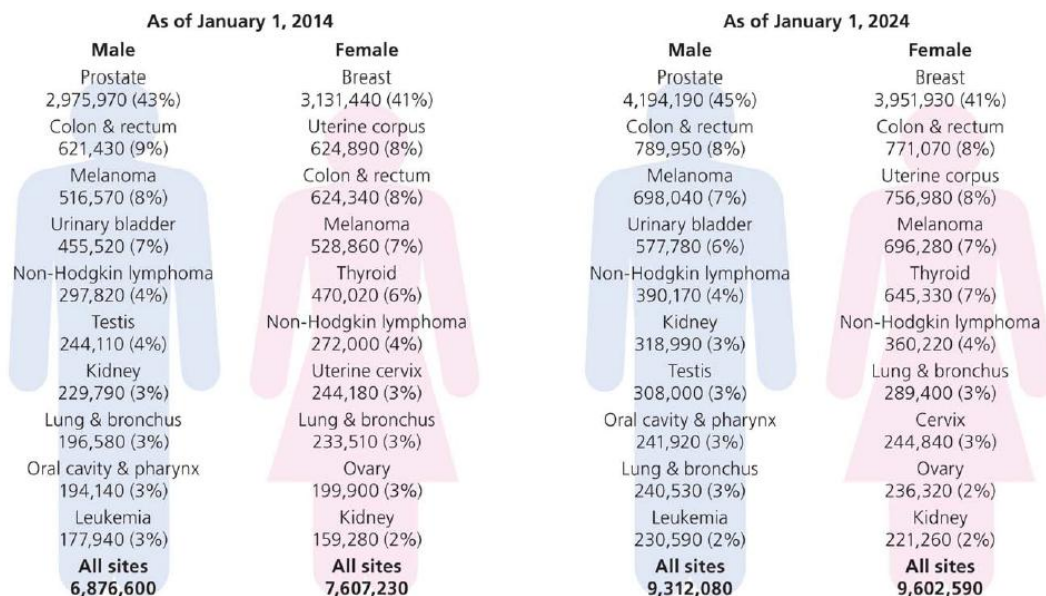


FIGURE 1. Estimated Number of US Cancer Survivors by Site.
Source: Data Modeling Branch, Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute.

表 1. 2014 年 1 月 1 日按照性别和诊断时间的美国癌症存活者的估计数目。

TABLE 1. Estimated Number of US Cancer Survivors as of January 1, 2014, by Sex and Time Since Diagnosis

YEARS SINCE DIAGNOSIS	MALE AND FEMALE			MALE			FEMALE		
	NO.	PERCENT	CUMULATIVE PERCENT	NO.	PERCENT	CUMULATIVE PERCENT	NO.	PERCENT	CUMULATIVE PERCENT
0 to <5	5,149,350	36%	36%	2,731,710	40%	40%	2,417,640	32%	32%
5 to <10	3,407,910	24%	59%	1,739,950	25%	65%	1,667,960	22%	54%
10 to <15	2,263,770	16%	75%	1,070,460	16%	81%	1,193,310	16%	69%
15 to <20	1,455,280	10%	85%	617,230	9%	90%	838,050	11%	80%
20 to <25	912,890	6%	91%	338,530	5%	94%	574,360	8%	88%
25 to <30	547,240	4%	95%	175,620	3%	97%	371,620	5%	93%
≥30	747,400	5%	100%	203,100	3%	100%	544,300	7%	100%

Note: Percentages do not sum to 100% due to rounding. Source: Data Modeling Branch, Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute.

表 2. 2014 年 1 月 1 日按照性别和流行年龄的美国癌症存活者的估计数目。

TABLE 2. Estimated Number of US Cancer Survivors as of January 1, 2014, by Sex and Age at Prevalence

	MALE AND FEMALE			MALE			FEMALE		
	NO.	PERCENT	CUMULATIVE PERCENT	NO.	PERCENT	CUMULATIVE PERCENT	NO.	PERCENT	CUMULATIVE PERCENT
All ages	14,483,830			6,876,600			7,607,230		
0-14 y	60,620	<1%	<1%	38,210	1%	1%	22,410	<1%	<1%
15-19 y	48,690	<1%	1%	24,950	<1%	1%	23,740	<1%	1%
20-29 y	185,500	1%	2%	77,470	1%	2%	108,030	1%	2%
30-39 y	399,720	3%	5%	140,770	2%	4%	258,950	3%	5%
40-49 y	985,470	7%	12%	347,780	5%	9%	637,690	8%	14%
50-59 y	2,388,540	16%	28%	971,660	14%	23%	1,416,880	19%	32%
60-69 y	3,811,640	26%	54%	1,858,250	27%	50%	1,953,390	26%	58%
70-79 y	3,762,310	26%	80%	2,026,380	29%	80%	1,735,930	23%	81%
≥80 y	2,841,340	20%	100%	1,391,130	20%	100%	1,450,210	19%	100%

Note: Percentages do not sum to 100% due to rounding. Source: Data Modeling Branch, Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute.

图 2. 2014 年某些癌症种类存活者的年龄分布

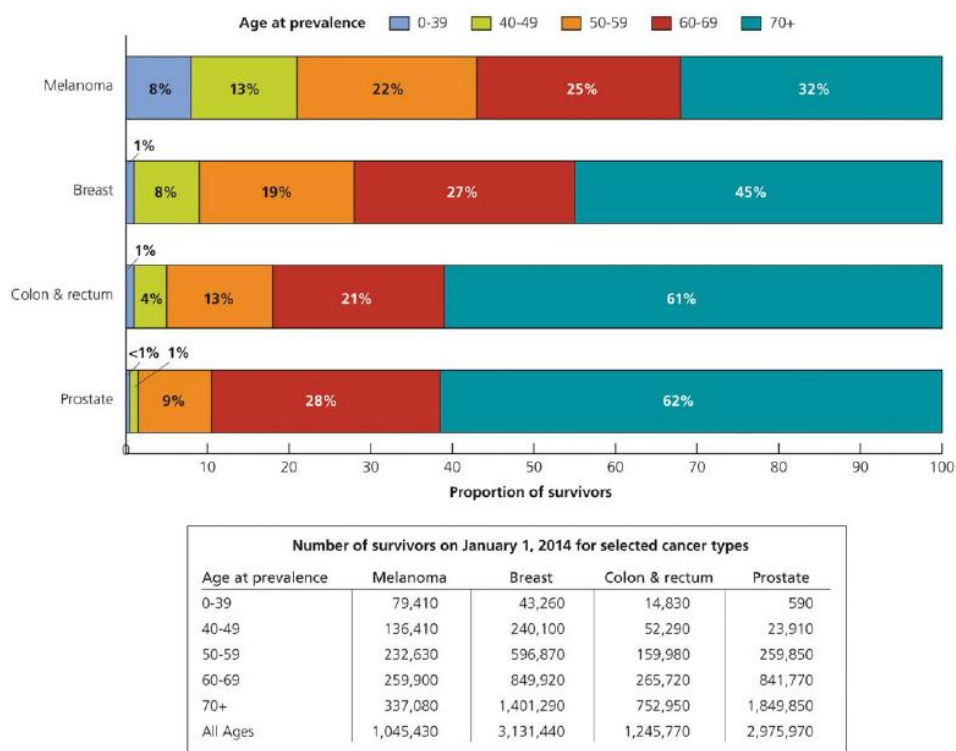


FIGURE 2. Age Distribution of Survivors for Selected Cancer Types, January 1, 2014. Percentages may not sum to 100% due to rounding.

图 3. 新发病例的年龄分布 (%), 诊断时的中位年龄, 新发病例的估计数目, 以及癌症部位分类的 5 年相对生存率。

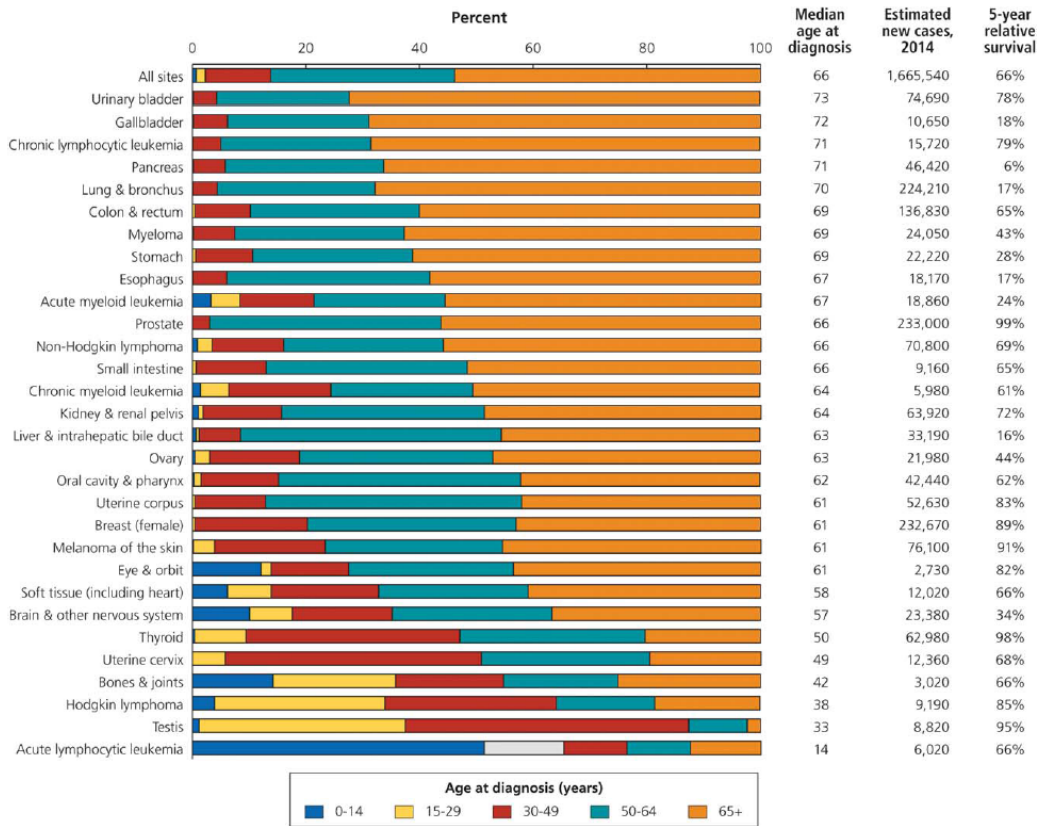


FIGURE 3. Age Distribution of New Cases (%), Median Age at Diagnosis, Estimated Number of New Cases, and 5-Year Relative Survival Rates by Cancer Site.

Note: Sites are ranked in order of median age at the time of diagnosis from oldest to youngest. Sources: Age distribution based on 2009 to 2010 data from the North American Association of Central Cancer Registries and excludes Arkansas, Nevada, and Ohio.⁵⁵ The median age at diagnosis and the 5-year relative survival rate are based on cases diagnosed during 2006 to 2010 and 2003 to 2009, respectively, from the 18 Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registries and were previously published in Howlader et al.⁷ 2014 estimated cases were derived from Siegel et al.⁹

图 4. 2011 年女性乳腺癌的治疗模式 (%), 按照疾病期别分类。

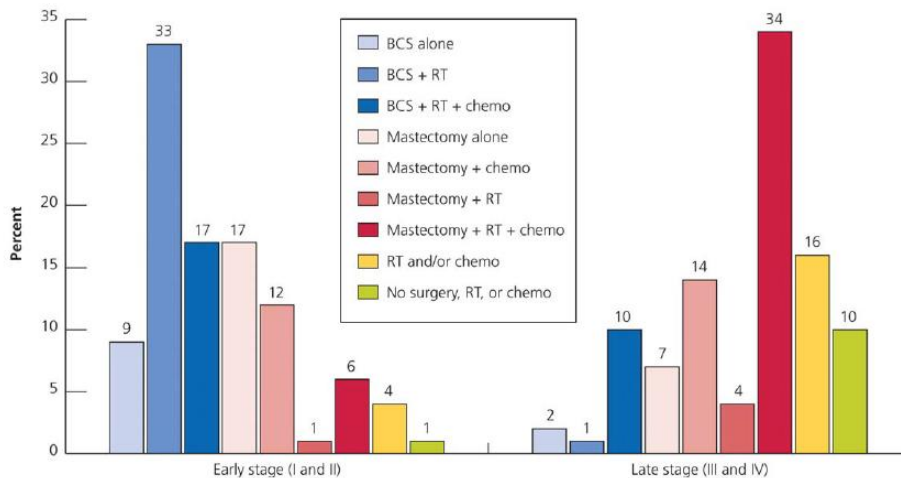


FIGURE 4. Female Breast Cancer Treatment Patterns (%) by Stage of Disease, 2011.

BCS indicates breast-conserving surgery; RT, radiation therapy; chemo, chemotherapy (includes immunotherapy and targeted therapy). Source: National Cancer Data Base, 2011.¹¹

图 14. 2011 年子宫体癌症的治疗模式（%），按照疾病期别分类。

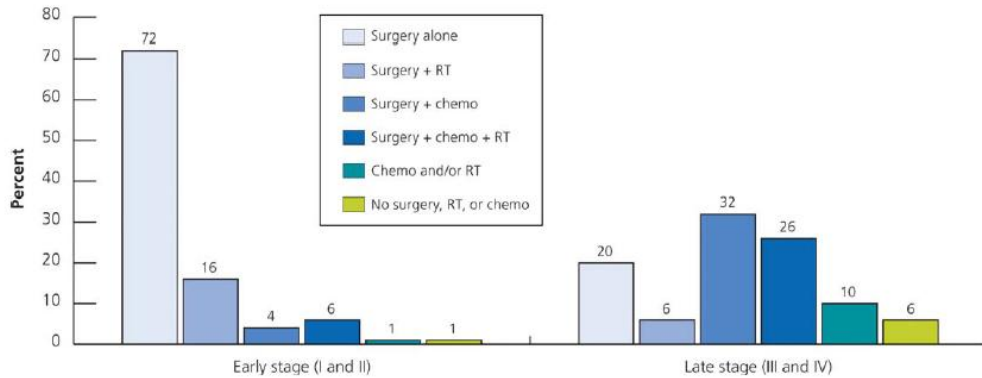


FIGURE 14. Uterine Cancer Treatment Patterns (%) by Stage of Disease, 2011. RT indicates radiation therapy; chemo, chemotherapy (includes immunotherapy and targeted therapy). Source: National Cancer Data Base, 2011.¹¹

（李雷）

妇科肿瘤

卵巢癌

贝伐单抗在低级别浆液性卵巢癌和原发腹膜癌治疗中显示活性^[18]

低级别卵巢浆液性癌和原发腹膜癌是罕见的疾病，且治疗选择有限。观察到的细胞毒性化疗药物反应率低。尽管如此，此类患者经贝伐单抗治疗后有显著疗效已有报道。该研究的目的是确认贝伐单抗单用或联合化疗对于复发性交界性浆液性瘤或低级别卵巢浆液性癌或原发腹膜癌的反应率。该研究为单中心回顾性研究，检测贝伐单抗用于治疗交界性浆液性瘤或低级别浆液性癌的反应率。入组的为 2005 年至 2012 年在 Memorial Sloan Kettering Cancer Center 接受治疗的患者。入组的总共有 17 例患者，其中 15 例最佳的总有效率在初级终点测定。2 例患者为单用贝伐单抗治疗，剩下的为与化疗联合（紫杉醇，和美新，口服环磷酰胺，吉西他滨，或者吉西他滨加卡铂）。贝伐单抗在被评估患者中的中位使用时间是 23 周（平均 32.2 周；范围 6-79.4 周）。没有完全缓解的病例。6 例患者部分缓解（其中 5 例联合紫杉醇华丽，1 例联合吉西他滨化疗）。总的有效率为 40%，在 LGS 亚组中总有效率为 55%。结果显示贝伐单抗联合化疗时复发性 LGS 卵巢癌的有效治疗方案。可以考虑进行贝伐单抗联合紫杉醇治疗 LGS 的前瞻性研究。

（胡惠英）

多因素指数分析（MIA）临床解读中卵巢影像的影响^[19]

该研究是探讨影像评估和多因素指数分析（MIA）在术前预测卵巢恶性病变可能性时的关系。研究纳入对象涉及全美 44 地的 2 个相关的前瞻性多中心研究。研究对象是具有附件

包块的女性，有卵巢影像学检查结果、生化指标分析并接受了手术。卵巢肿瘤在影像学上根据实性或者乳头样的形态被归为高危型。生化指标和影像学结果最终与手术发现相关联。1110例纳入研究的具有附件包块有影像学结果的女性中，1024例可评估。255例恶性，769例为良性肿瘤。1232次影像学检查结果中46%为高危，1024例MIA评估中61%高危。随着MIA评分的升高，恶性风险升高；同样的，影像结果，与低危相比，风险越高，恶性的可能性越高，敏感性和特异性对于卵巢恶性肿瘤的预测，超声/MIA为98%（95% CI，92-99）或31%（95% CI，27-34），超声且MIA为68%（95% CI，58-77）和75%（95% CI，72-78）。对于CT/MIA，敏感性为97%（95% CI，92-99），特异性22%（95% CI，16-28）；对于CT且MIA的敏感性和特异性分别为71%（95% CI，62-79）和70%（95% CI，63-76）。只有1.6%的卵巢肿瘤为恶性，当影像和MIA都提示低危时。这样就出现了一个逻辑回归模型来预测恶性。研究结论是对于盆腔影像学检查如何影响MIA评分的理解可以帮助临床医生更好地解读卵巢肿瘤的恶性风险。

（胡惠英）

卵巢上皮性癌患者静脉血栓性疾病对生存的影响^[20]

该研究的是为了评价静脉血栓性疾病，如果考虑根治术的相对关系时，对卵巢上皮性癌生存期的影响。经伦理审查委员会的批准，纳入了从1996年至2011年的I期至IV期的卵巢上皮性癌的患者进行回顾性研究。COX比例风险模型用于评估VTE和PFS及OS的初始结果的关系。共有586例患者符合研究标准。中位年龄为63岁（范围，17-94岁）；中位BMI为27.1kg/m²（范围，13.7-67.0）。大部分肿瘤为高级别浆液性癌（68.3%）和晚期肿瘤（III/IV，75.4%）。3.7%有术前的VTE；13.2%发生术后VTE。多因素分析，对年龄、分期、组织学类型、一般情况和残存病灶进行调整后，发现术前VTE对于OS（HR3.1, 95% CI: 1.6-6.1, p = 0.001）而不是PFS（p = 0.055）具有预测性。术后VTE与较短的PFS（HR 1.45, 95% CI: 1.04-2.02, p = 0.03）和OS（HR 1.8, 95% CI: 1.3-2.6, p = 0.001）相关。当VTE的时间纳入模型，术前VTE（HR 3.5, 95% CI: 1.8-6.0, p < 0.001）和初始治疗后的术后VTE（HR 2.3, 95% CI: 1.4-3.6, p = 0.001）对OS有预测性。因此，术前和术后VTE对于上皮性卵巢癌的总生存期有不利的影响。当建模为一个二元变量，术后VTE降低PFS；而当以VTE的时间建模，术后VTE与PFS无关。尚不清楚VTE是否是天生的不良预后标记或者说如果改进VTE的预防和治疗可以使这些患者达到与没有VTE的患者类似的生存情况。

（胡惠英）

输卵管结扎术、全子宫切除术、一侧卵巢切除术与罹患卵巢癌的风险^[21]

本研究采用前瞻性队列研究的方法分析输卵管结扎术、全子宫切除术、一侧卵巢切除术与卵巢癌发病的关系。一列研究样本量为1211,700已婚女性护士，年龄30-55岁，另一列研究样本量为116,430已婚女性护士，年龄25-42岁。研究结果初步证实35岁之前行输卵管结扎术可降低罹患卵巢癌的风险，尤其是非浆液性卵巢癌。全子宫切除术也与降低非浆液性卵巢癌密切相关。一侧卵巢切除术可降低30%的卵巢癌风险，而卵巢癌的病理类型无差异。

(仝佳丽)

新辅助化疗在治疗晚期卵巢内胚窦瘤中的作用^[22]

本研究研究了1995年至2010年就诊于北京协和医院的内胚窦瘤患者共53例。其中21例在进行新辅助化疗后进行中间型肿瘤细胞减灭术(研究组)。32例患者未行化疗直接手术(对照组)。研究结果显示,研究组整体情况均优于对照组,研究组中满意的肿瘤细胞减灭术比例更高,围手术期并发症更少。7例(13.2%)患者复发。在肿瘤大于20 cm的患者中,研究组较对照组患者无肿瘤进展生存期长,残余肿瘤大于2 cm是肿瘤复发的独立危险因素。

研究结论:对于部分晚期内胚窦瘤,术前进行新辅助化疗是更优的治疗选择,尤其是对于不可切净的肿瘤或患者一般状况较差时。

(李晓燕)

晚期卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌在完成中间型肿瘤细胞减灭术后的复发情况^[23]

与初始肿瘤细胞减灭术一样,中间型减灭手术(IDS)也要求完全切除所有肉眼可见病灶。然而,大多数在中间型减灭手术全面切除病灶后仍会复发。该研究旨在分析卵巢、输卵管和腹膜癌患者接受中间型减灭术后复发的特点。回顾性研究了105例III或IV期卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌的患者,新辅助化疗后进行IDS。中位随访时间为42.1月,70例患者复发(66.7%),35例患者(33.3%)未发现病灶。腹膜播散为最常见的复发形式(60%)。多因素分析中,腹腔细胞学阳性和IDS术前血清Ca125水平升高是复发的独立影响因素。总之,III或IV期卵巢、输卵管和腹膜癌患者全面IDS术后,IDS术中腹水细胞学阳性和术前Ca125水平升高是复发的相关因素。IDS术中腹水细胞学阳性强烈预测患者预后不佳。

(王姝)

激素治疗在卵巢颗粒细胞瘤中的作用:系统性回顾研究^[24]

该研究系统性回顾了卵巢颗粒细胞瘤患者应用激素治疗的情况。在MEDLINE、EMBASE和临床对照试验中心注册库(CENTRAL)截止2014年1月的研究报道。研究评估了卵巢颗粒细胞瘤患者应用激素的反应。总共有19项研究中的31例患者纳入本研究。激素治疗总的反应率是71.0%。25.8%完全反应,45.2%部分反应。4例患者疾病稳定,5例患者疾病进展。不同的激素治疗显示不同的结局,例如,芳香化酶抑制剂在9例治疗患者中均显示有反应(100%),而他莫昔芬治疗3例无一例有反应(0%)。激素治疗后的无进展生存的中位时间是18个月(0-60月)。上述材料说明,尽管材料有限,对于晚期复发的颗粒细胞瘤患者,激素治疗可能是一个较好的替代治疗。但相关的前瞻性研究尚待开展。

(王姝)

奥沙利铂用于复发性卵巢癌的效果:铂类耐药或铂类过敏患者治疗的单中心经验^[25]

过敏反应会妨碍铂类作为患者的二线化疗并增加顺铂/卡铂的替代治疗。该研究针对原发卵巢上皮癌、腹膜癌和输卵管癌的复发或进展患者(含曾有过敏反应的患者)应用奥沙利铂

的经验。对 1995 至 2012 年接受奥沙利铂治疗的复发或进展型卵巢癌的情况进行回顾性分析。接受 1 程及以上化疗的患者即纳入研究，疗效反应在 2 程及以上进行评价。结果显示，44 例患者中，所有患者曾用卡铂，38.6%曾接受顺铂。23 例患者曾有铂过敏反应史。患者此前平均接受至少 2 程的含铂方案化疗。1 例患者出现 3 级疼痛，没有 4 级毒副反应；没有因血细胞减少而延迟化疗。恶心和感觉异常用药治疗有效且呈剂量依赖性。奥沙利铂没有加重肾脏病变和神经病变或显示剂量依赖。43.2%患者治疗有效，其中 36.8%曾有铂过敏史。含奥沙利铂方案化疗中位疗程数为 5 程。中位随访时间为 15.5 个月。上述结果显示，奥沙利铂对于既往铂过敏或铂耐药的复发进展型卵巢癌患者，耐受性良好，并显示较好的反应效果。

(王姝)

氯硝柳胺抑制 Wnt 基因/ β -catenin 路径：对卵巢癌的治疗靶点^[26]

Wnt/ β -catenin 路径能够调节细胞增殖，并在化疗耐药中起重要作用。氯硝柳胺是 FDA 批准用于绦虫感染治疗的水杨酰胺衍生物，其作用机理是针对 Wnt/ β -catenin 途径。本研究中细胞系选用 SKOV3.ip1，原代培养共计纳入 34 例原发性卵巢癌患者腹水分离癌细胞，予以氯硝柳胺 (0.1 至 5 μ M) \pm 卡铂 (5 至 150 μ M)。结果显示，氯硝柳胺诱导 SKOV3.ip1 卵巢癌细胞的细胞毒性。相比于单药治疗，34 例患者中 32 例联合治疗细胞毒性增加。Western blot 显示 Wnt/ β -catenin 途径蛋白和靶基因表达的减少。TCF/LEF 荧光素酶报告分析 (TOPflash) 显示 Wnt/ β -catenin 信号通路明显减少。治疗后腹水 ALDH1A1 和 LRP6 染色增加而实体肿瘤相应染色减少。作者认为氯硝柳胺及其类似物可能作为卵巢癌新的药物治疗。

(史精华)

浆液性卵巢癌细胞 merlin/NF2 与 FAK 抑制剂反应相关性的研究^[27]

在浆液性卵巢癌中粘附斑激酶 (Focal adhesion kinase, FAK) 过表达。神经纤维瘤病 2 型肿瘤抑制因子 merlin 的缺失，被认为在间皮瘤中是 FAK 抑制剂敏感性的生物标记物。该研究旨在了解卵巢癌中 merlin 与 FAK 的相关性。共研究 9 个人和 2 个小鼠卵巢癌细胞系。结果显示：在锚定非依赖性而非贴壁培养条件下，予以 0.1 μ M 的 PF-271 (FAK 抑制剂)，大于 50%的 OVCAR8、HEY 和 ID8-IP 卵巢癌细胞生长受抑制 ($p < 0.001$)。PF-271 介导的 FAK Y397 磷酸化的降低独立于生长抑制。OVCAR3, OVCAR10, IGROV1, IGROV1-IP, SKOV3, SKOV3-IP, A2780 和 5009-MOVCAR 的悬浮生长不受 0.1 μ M PF-271 的影响。Merlin 的表达与浆液性卵巢癌肿瘤分级或分期均无关。PF-271 (30 mg/kg, 一日两次) 不能抑制 5009-MOVCAR 肿瘤的生长。即使添加 PF-271, 在 SKOV3-IP 和 OVCAR10 细胞系敲除 merlin 不能改变其悬浮细胞生长。结论认为：不同细胞系对 FAK 抑制剂反应不同。内源性低 merlin 水平与 PF-271 介导的锚定依赖性生长抑制有关，但 merlin 表达的减少并不影响 FAK 抑制的敏感性。其进一步影响可能需要对患者分层分析。

(史精华)

发生于接受一线化疗的卵巢癌患者的深静脉血栓 (DVT) ^[28]

该研究回顾性分析了 2008-2012 年在美国西北大学接受手术+一线化疗的卵巢癌患者发

生DVT的情况。12.5%的研究对象发生了DVT，7%发生了肺栓塞。基于该数据作者认为，在一线化疗期间预防性抗凝措施应该给与考虑。

(彭澎)

使用电子医疗记录系统提高卵巢癌患者遗传风险评估的转诊率^[29]

该研究设计了一种格式化的“卵巢癌患者遗传风险评估”会诊单，并将其嵌入电子医疗记录系统中，然后比较该电子转诊单使用前1年和使用后一年卵巢癌患者的遗传风险评估转诊率有无提高。结果发现，使用电子转诊系统后，转诊率从17%提高到了30%。

(彭澎)

长链非编码RNA HOTAIR过表达预示着上皮性卵巢癌预后不良且容易转移^[30]

这项复旦大学的研究发现，过表达的长链非编码RNA HOTAIR预示着上皮性卵巢癌的预后不佳，并且体内和体外实验都证明其增加了卵巢癌细胞转移的能力。MMP/EMT相关基因对转移前肿瘤细胞的HOTAIR水平可能起调控作用。

(彭澎)

卵巢恶性生殖细胞肿瘤中手术分期及性腺发育不全影响^[31]

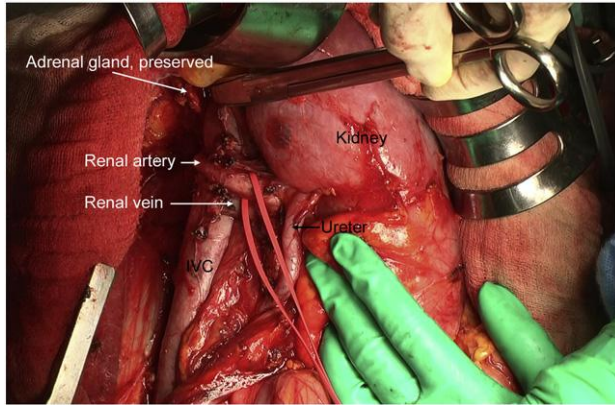
这是来自得克萨斯大学西南医学中心的回顾性分析。1976-2012年在该中心诊治的卵巢生殖细胞肿瘤患者，其中50例为恶性生殖细胞肿瘤(MOGCTs)，中位年龄24(13-49)岁，42%为无性细胞瘤，20%未成熟畸胎瘤，16%内胚窦瘤，22%混合生殖细胞瘤。7例(14%)患者的染色体为46XY，包括6例无性细胞瘤和1例混合生殖细胞瘤。5例Swyers syndrome和2例完全性雄激素不敏感综合征。21例无性细胞瘤患者中，29%的染色体核型为XY，其临床结局与XX者相似。单因素和多因素分析显示，与疾病复发相关的因素包括未进行手术分期和内胚窦瘤。全面分期手术与低复发率相关。

(蒋芳)

输卵管癌患者的下腔静脉及右肾静脉后方的主动脉旁肿大淋巴结切除术^[32]

这是一篇来自日本东京的手术介绍，一个68岁的IIIC期输卵管癌患者，术前的增强CT提示主动脉旁淋巴结增大。手术切除子宫+双附件+大网膜+盆腔淋巴结后，切除了主动脉后方的肿大淋巴结。手术中游离右肾并将其完全翻转以暴露右肾、肾动静脉背侧，随后达到该部位淋巴结切除。术后将右肾复位到原解剖位置。参见下图，淋巴结位于下腔静脉和肾血管之间。

(蒋芳)



原发性卵巢癌的铂类耐药的化疗反应检测^[33]

这篇文章的目的是探讨化疗反应检测（chemoresponse assay）是否可以在患者接受治疗前预测铂类耐药。试验前瞻性地纳入276例FIGO III-IV期的卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌患者，标本接受铂类耐药检测，结果显示，检测到铂类耐药与以紫杉醇+卡铂（TC方案）化疗治疗的晚期卵巢癌患者的PFS短相关。这一结果支持了在TC标准方案治疗患者中，使用这种检测方法发现有早期复发倾向者。

（蒋芳）

宫颈癌

FIGO 分期在 Ib 至 II 期的高危子宫内膜癌患者辅助治疗及失败的分析：一项意大利多中心回顾性研究（CTF 研究）^[34]

本回顾性研究的目的是评价具有高危因素的早期子宫内膜样子宫内膜癌的临床结局（分期 Ib 或 II 期，肌层浸润>50%，分化 2-3 级）。共评估了 192 例进行了子宫双附件切除和盆腔淋巴结清扫的患者的临床资料，这些患者组织学上盆腔淋巴结阴性，CT 检查没有发现主动脉旁淋巴结受累。中位生存时间 21.2 个月后 36 例患者肿瘤复发。复发情况为阴道 7 例（19.4%），远处 16 例（44.4%），腹主动脉 8 例（22.2%），而多处复发的有 5 例（13.9%）。有一种趋势是 143 例患者接受了辅助放疗（+化疗）的患者和 46 例没有接受这些治疗的患者比阴道的发生率相对较低（2.1% vs 8.7%）。远处或者主动脉区复发在 37 例接受辅助化疗（+放疗）患者较没有接受这些治疗的患者的发生率低（2.75vs 18.4%， $p = 0.02$ ）。29 例接受续贯辅助化疗和放疗的患者，没有一例出现局部复发，只有一例有远处复发。有一种趋势是接受化疗（+放疗）的患者与没有接受这些治疗的患者相比有更好的 5 年 PFS 和 OS（分别为 86% vs 71.3%，和 92.3% vs 75.6%）。我们的数据提示辅助化疗降低了远处及主动脉区复发的风险，而续贯辅助化疗和放疗在这些情况下能达到对疾病的局部和远处复发的出色控制。

（胡惠英）

高龄患者宫颈癌根治性子宫切除的安全性和耐受性^[35]

虽然已有研究提示根治性子宫切除在高龄患者中有很好的耐受性,但可获得的老年女性这一手术结局的基于人群的数据很少。这是一项以人群为基础的研究,来分析确定高龄宫颈癌患者进行根治性子宫切除的死亡率、致残率和资源利用情况。分析的数据是 1998 年至 2010 年因浸润性宫颈癌接受经腹根治性子宫切除的住院病人资料。患者根据年龄分层: $<50,50-50,60-60,\geq 70$ 岁。使用卡方检验和多变量广义估计方程来检测年龄和感兴趣的结局之间的相关性。结果总共 8199 例患者纳入研究,其中 768 例年龄在 60-69 岁 (9.4%), 463 例大于 70 岁 (5.6%)。所有病例的发病率增加, <50 岁 22.1%, 50-59 岁组 24.7%, 60-69 岁组 31.4%, 而 >70 岁组 34.9% ($P<0.0001$)。与 <50 岁的女性相比, 这些 >70 岁的有可能有更多的术中并发症 (4.8% vs . 9.1%, $P = 0.0003$), 手术部位并发症 (10.9% vs . 17.5%, $P < 0.0001$), 和用药并发症 (9.9% vs . 19.5%, $P < 0.0001$)。不能常规出院 (去往护理机构) 的风险 <50 岁组为 0.5%, 而 ≥ 70 岁组为 12.3% ($P < 0.0001$)。围手术期的死亡率 ≥ 70 岁组是 <50 岁组的 30 倍 ($P < 0.0001$)。因此, 高龄的宫颈癌患者进行根治性子宫切除可能有潜在更高的围手术期死亡率和致残率。这些患者可以考虑非手术治疗。

(胡惠英)

赞比亚人对宫颈癌的了解情况^[36]

宫颈癌是赞比亚女性中最常见的恶性肿瘤,在Lusaka肿瘤医院就诊的患者中,宫颈癌约占28%。本研究的目的是分析宫颈癌患者对此疾病了解,及在专科医院的治疗情况。由21名调查员对患者进行问卷调查。结果显示,大多数参与者并不了解宫颈癌。她们认为自己是被诅咒,并使用一些传统的药物或中药治疗。大多数患者表示自己在得到治疗之前很长一段时间即有症状。她们表示曾因阴道出血,排液等症状而受到隔离,排斥及羞辱。参与者并不了解自己将得到怎样的治疗,并认为治疗是一个可怕的过程。

研究者总结并建议:赞比亚女性对宫颈癌了解太少,应普及宫颈癌知识,改变不良习惯,认识宫颈癌的症状,进行涂片检查,并即早就诊。

(李晓燕)

宫颈鳞状细胞癌随期别的升高血清中 12 种蛋白的水平亦显著增高^[37]

研究目的为确定宫颈鳞癌患者血清蛋白谱的改变,可能为阐明疾病机制或/和发现新的靶向治疗方法提供帮助。本横断面研究共纳入宫颈鳞状细胞癌 I、II、III 期和癌前病变患者共 1057 例。运用多通道 Luminex 免疫芯片技术检测 47 种血清蛋白。结果:血清淀粉样蛋白 A (SAA)、C 反应蛋白 (CRP)、可溶性肿瘤坏死因子受体 I 和 II (sTNFRI 和 sTNFRII)、可溶性白介素 2 受体 (sIL2)、CXCL1、CXCL9、干细胞生长因子、鳞状细胞癌抗原 (SCCA)、胰岛素样受体结合蛋白 2、CA125 和 CEA 随疾病的进展明显升高。在早期 (I 期) 患者中 SAA、CRP、sIL2R、sTNFRII、SCCA、CEA 明显与其它期别不同 (p 值从 0.02 到 0.0001); 晚期患者血清中 12 中蛋白的水平明显高于非浸润病变患者。并且随着疾病的进展这些蛋白区分疾病状态的曲线下面积也不断提高。在不同的期别这些蛋白的相互关系也显示为不同的方式。这些蛋

白涉及到多个机制如炎症反应和免疫、血管形成、生长促进、转移。结论：在不同期别的宫颈癌患者血清中许多蛋白的浓度也有明显的差别。

(王永学)

白介素 1 β 和白介素 1 受体拮抗剂基因多态性和宫颈癌的关系：一项 Meta 分析^[38]

先前的研究显示白介素 1 β (IL-1 β) 和其受体拮抗剂 (IL-1RN) 基因多态性和宫颈癌发生风险关系在不同的研究中结果并不相同。该研究的目的是进行一项 Meta 分析来研究 IL-1 β 和 IL-1RN 基因多态性和宫颈癌发生风险的关系。共纳入 14 项研究，其中 5 项研究为 IL-1 β -511C/T，3 项研究为 IL-1 β -31T/C，6 项研究为 IL-1RN。结果显示，6 项关于 IL-1RN 基因型的研究均显示基因型和宫颈癌的风险相关(RN2/RN2 vs. RN1/RN1: OR 2.64, 95% CI 1.29-5.40; 隐性基因的 OR 值为 2.15, 95% CI 1.06-4.38; 显性基因的 OR 值为 1.60, 95% CI 1.07-2.38)。联合分析显示 IL-1 β -511C/T 多态性也和宫颈癌发生风险增加相关 (TT vs. CC: OR 1.56, 95% CI 1.31-1.99)。然而没有发现 IL-1 β -31T/C 基因多态性与宫颈癌发生风险增加相关。结论：该 Meta 分析显示 IL-1RN 和 IL-1 β -511C/T 基因多态性可能增加了宫颈癌的遗传易感性。

(王永学)

MiR-31 是宫颈癌的独立预后因素，并通过 ARID1A 基因发挥作用微小 RNA (miRNAs) 在肿瘤的发生和发展中起重要的作用^[39]

本研究的目的是探讨 miR-31 在宫颈癌中的作用并证明通过调节 ARID1A 基因起作用。通过实时定量 RT-PCR 技术检测肿瘤组织及细胞系中 miR-31 表达水平，并通过 MTT、克隆形成、凋亡、细胞周期、损伤修复等模型进一步研究调控机制。结果发现，在宫颈癌组织及宫颈癌细胞系中 miR-31 明显上调，并且表达水平与更高的 FIGO 期别、淋巴结转移、血管间隙浸润、间质浸润相关。高表达的患者其预后差。并通过进一步研究证实 miR-31 通过靶向调节 ARID1A 基因来发挥作用。结论：新发现的 miR-31 通路提供了洞察宫颈癌进展方向，并可能成为新的治疗靶点。

(王永学)

宫颈癌 IA2 和 IIB 期患者能不行盆腔淋巴结切除吗？^[40]

术前评估宫颈癌是否有盆腔淋巴结转移，并评估不行盆腔淋巴结切除可能的效果。共有 163 例浸润性宫颈癌患者 FIGO 分期为 IA2-IIB，所有患者接受根治性子宫切除+盆腔淋巴结切除。IA2、IB1、IB2、IIA 和 IIB 期宫颈癌的淋巴结转移发生率分别为 0%、17%、22%、33% 和 63%。有淋巴结转移的总生存情况有显著差异。单因素分析显示宫旁侵犯、肿瘤标志物、肿瘤大于 2cm、肿瘤小于 3cm、肿瘤大于 4cm 与淋巴结转移相关。多因素分析表明宫旁浸润、肿瘤大于 2cm 是淋巴结转移的独立影响因素。总之，盆腔淋巴结切除在宫旁无浸润、肿瘤直径小于 2cm 的患者或许可以免于施行，从而减少手术并发症。

(王姝)

宫颈癌患者治疗中副反应的倾向性^[41]

该研究旨在观察患者对宫颈癌治疗中副作用的倾向性。视觉模拟评分（VAS）和标准博弈法（SG）用于评价宫颈癌治疗后无残留病灶患者的倾向性。VAS和SG高评分表示对现有的健康状况满意的级别。健康状况包括阴道缩短、腹泻、饮食改变、绝经、重度恶心呕吐、直肠出血和性交异常和自发性尿。78位患者纳入研究，中位年龄为44.1岁（范围24.9-67.8岁）。治疗完成的中位时间为31.2个月（1-113.3月）。VAS和SG均被用于健康状况分级。对于绝经和阴道缩短，年龄越大VAS评分越高。饮食改变、性交障碍和腹泻方面，与高加索和非高加索白人相比，美国黑人的VAS评分更高。总之，对于宫颈癌治疗后生存的患者，多个人口学和临床因素与治疗副反应的程度相关。更好的理解患者治疗副反应的倾向有助于更个体化应对这些临床问题。

（王姝）

经腹宫颈根治术中保留子宫动脉在什么情况下患者受益？^[42]

为了保证子宫有更好的血供，有时会在经腹宫颈根治术中（ART）保留子宫动脉，但其效果很少受评价。该研究对 ART 术中不同方式处理子宫动脉可能的结果进行分析。利用计算机断层血管成像技术（CTA）评价 ART 术中保留或不保留子宫动脉患者的子宫血供情况。26 例 ART 术后的患者中，16 例（61.5%）保留动脉；10 例结扎子宫动脉（38.5%）。26 例患者中，17（65.4%）仅通过卵巢动脉供血；7 例（26.9%）一侧子宫动脉和对侧卵巢动脉供血；仅 2 例（7.6%）单纯由子宫动脉供血。未见有结扎的子宫动脉再通或有其他新生的代偿循环。16 例保留子宫动脉患者中，仅有 2 例（12.5%）显示确切的双侧子宫动脉供血，而其他 7 例（43.6%）有单侧子宫动脉闭塞，其他 7 例（43.6%）双侧闭塞。3 例患者有产科结局，2 例由卵巢动脉供血，一例由混合动脉供血。结果显示，卵巢动脉是 ART 术后子宫血供的主要来源，术中保留子宫动脉的患者在术后也有 87.5% 发生闭塞。而且这些保留下来的血管并未显示有供血优势。因此，ART 术中保留子宫动脉的价值有限。

图1. A中是卵巢动脉供血模式，图中看不见子宫动脉。B中子宫动脉为主的混合型供血模式，右侧子宫和左侧卵巢动脉供应子宫血供。C中为子宫动脉供应模式。

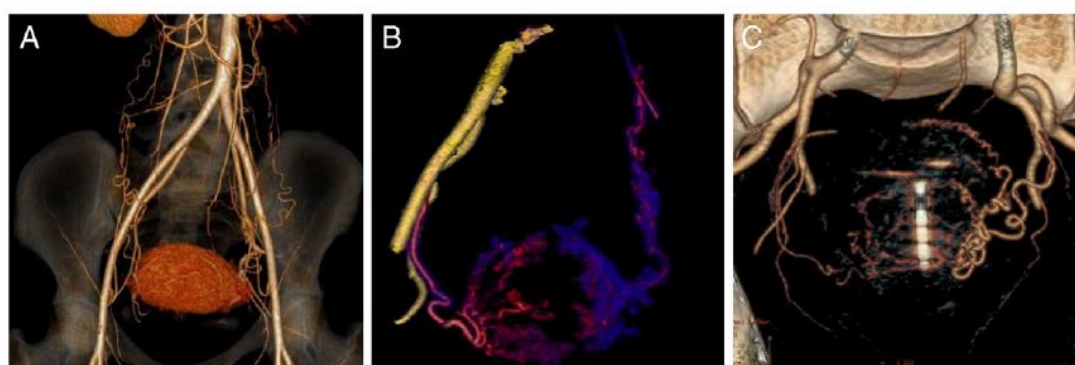
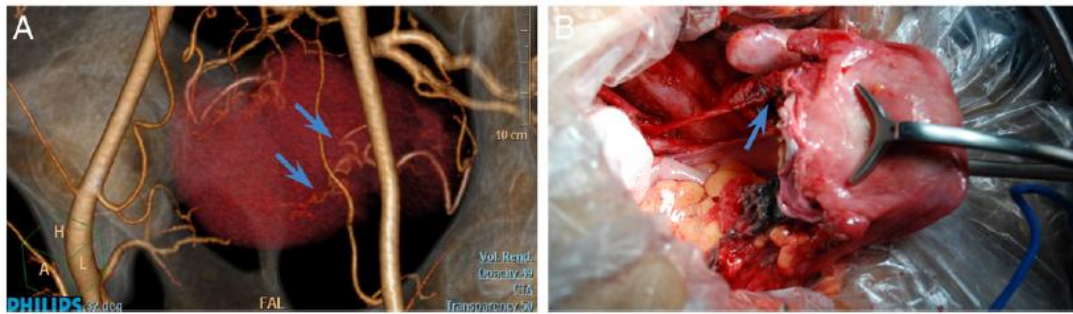


图 2. A 中是 ART 术前重建的带有宫颈癌的子宫，双侧子宫动脉供应子宫。B 中是 ART 术中保留的子宫动脉，切除的边缘距离子宫动脉进入子宫的入口处非常接近。



(王姝)

晚期宫颈癌治疗前腹膜后腹主动脉旁淋巴结分期^[43]

统计纳入 22 篇文献, IB-IVA 期宫颈癌病人腹主动脉淋巴结 (PALN) 转移率为 18% (8%-42%)。腹主动脉旁淋巴结组织学阳性比率与影像学可疑阳性比率 (阳性预测值) 分别为 20% 与 66% (CT), 0% 与 27% (MRI), 86% 与 100% (PET) 以及 50% 与 75% (PET-CT)。阴性预测值分别为 53% 与 92% (CT), 75% 与 91% (MRI), 87% 与 94% (PET) 以及 83% 与 92% (PET-CT)。组织学证实 PALN 转移而影像学显示为正常的比率分别为 9% 与 35% (CT 与 MRI), 4% 与 11% (PET) 以及 6% 与 15% (PET-CT)。PALNS 平均并发症发生率为 9%, 范围 4% 至 24%, 其中以淋巴囊肿最为常见。结论: 治疗前手术切除 PALN 或淋巴结取样是可行的, 其并发症低, 延迟治疗时间短。相比而言, 治疗前 PET 或 PET-CT 评估 PALN 转移准确率最高, 但难以发现镜下肿瘤。即使 PET-CT 显示正常, 仍然有 4%-15% 的患者存在 PALN 转移。IB2-IVA 期宫颈癌 PALN 转移阳性将会修正治疗方案, 从而获得更好的总生存率和无瘤生存期。

(史精华)

盆腔放疗前使用钛螺旋钉进行卵巢固定术^[44]

该研究比较了钛螺旋钉用于计划盆腔放疗的患者行卵巢移位固定术的效果。在 14 名患者进行的研究表明, 和传统的缝合法相比, 固定效果一样, 但是手术操作简单, 更节省时间。

(彭澎)

HPV 疫苗完成“追赶接种 (Catch-Up Schedule)”计划的相关因素^[45]

在西方国家, HPV 疫苗计划接种推荐于性活动开始前, 一般是 11-13 岁开始。在 13-26 岁才进行接种的成为“追赶接种 (catch-up schedule)”。该研究回顾性分析了 310 例进行“追赶接种”的 13-26 岁女性, 56% 的研究对象完成了总共 3 针的完整免疫。结果显示, 妊娠是导致无法完整免疫的首要因素, 人种和民族也是不能完整免疫的相关因素。

(彭澎)

放疗联合顺铂为基础的双（多）药化疗或联合顺铂周疗用于宫颈癌治疗的系统评价和荟萃分析^[46]

对于局部晚期宫颈癌（ \geq I B期），放疗联合顺铂每周增敏化疗时目前的标准治疗。但是近期的研究提示，如果在顺铂每周增敏的基础上再增加一个细胞毒性药物（比如羟基脲、5-FU、吉西他滨），能够增加治疗的效果。这项系统评价分析了放疗+顺铂周疗增敏和放疗+顺铂为基础的双（多）药联合增敏化疗对局部晚期宫颈癌是否有疗效差别。结果显示，顺铂为基础的联合化疗延长了PFS和OS。作者认为，顺铂联合化疗+放疗可以成为局部晚期宫颈癌的标准治疗。

点评：除了延长PFS和OS，联合化疗增加的毒副作用也应该引起重视。

（彭澎）

HIF-1 α 的过度表达是宫颈癌预后不良的预测指标^[47]

来自广东的研究，该文章对74例手术治疗的早期宫颈癌患者进行临床病理分析，并对各个期别的宫颈癌患者进行荟萃分析，来评估缺氧诱导因子（HIF）-1 α 的表达对疾病的预后作用。HIF-1 α 的表达以免疫组化的方法评估。结果显示：94.6%的标本显示HIF-1 α （细胞核）阳性。HIF-1 α 阳性率与肿瘤分期、肿瘤大小、贫血之间有显著相关性。多因素Cox回归现实，HIF-1 α 的过度表达以及肿瘤分级是无疾病生存期（HR, 2.67, 95%CI 1.10-6.47; 5.56, 95%CI, 1.47-21.13）和总生存期（HR, 2.57; 95%CI, 1.06-6.23; 6.23; 95%CI, 1.49-25.97）缩短的独立危险因素。荟萃分析显示，HIF-1 α 的过度表达是DFS（HR, 1.98; 95%CI, 1.22-3.21）和OS（HR, 2.58; 95%CI, 1.86-3.56）缩短的预后因素。

（蒋芳）

IB1期宫颈癌次广泛手术的术前MRI标准^[48]

目的是希望通过术前MRI检查，发现Ib1期宫颈癌中宫旁浸润（PMI）的低危人群。这一研究纳入190名有肉眼可见病变的Ib1期宫颈癌患者，均行C2型根治性子宫切除并进行了术前MRI检查。其中19例（10%）病理提示宫旁浸润。术前MRI显示的肿瘤最大直径中位数21 mm（0-60 mm）。根据MRI结果，患者被分为低危组（127例）和高危组（63例）。低危组定义为术前MRI测量肿瘤最大直径 \leq 25 mm，并且无PMI证据。PMI阳性率在两组分别是0.0%和30.2%，有显著差别。五年无疾病进展率在两组分别95.9%和85.6%，有显著差异。提示术前MRI有助于发现PMI低危组的患者，可以作为次广泛根治手术的术前筛选。该研究以25 mm做为切割值，增加了低危组的范围。

（蒋芳）

以肿瘤直径2 cm为切割值在手术治疗的FIGO Ib期宫颈癌中的预后价值^[49]

研究显示,对于宫颈癌而言肿瘤大小是疾病复发和生存期的重要预后因素,肿瘤直径小于2 cm被做为低危因素,但不同的研究结果并不一致。这篇研究的目的是,分析对于以肿瘤大小做为手术治疗大块侵袭性宫颈癌的预后因素时,选择2 cm做为切割值是否合适。研究纳入366例手术治疗的Ib期宫颈癌患者,其中肿瘤直径 ≤ 2.0 cm占28.7%,肿瘤2.1–4.0 cm的占52.5%,大于4 cm的占18.9%。随肿瘤体积增大,盆腔淋巴结阳性比例增加且有显著差异(13.3% vs. 23.4% vs. 43.5%),复发率增加(6.7% vs. 18.8% vs. 29.4%)。5年生存率显著降低(94.0% vs. 85.1% vs. 69.9%)。经过多因素分析,淋巴结受累和肿瘤最大直径是复发和总体生存期的独立预后因素。结论:目前的结论支持肿瘤体积是FIGO分期Ib期宫颈癌的预后因素。进一步分期可以以2cm为切割值。肿瘤直径 ≤ 2.0 cm可能代表低危。

(蒋芳)

美国最新子宫颈癌筛查异常女性的临床处理指南介绍^[50]

我们月报既往已经详细介绍了ASCCP的指南,现将《中华妇产科杂志》的文章再次介绍如下。

2012指南有关临床处理的术语包含5类,依次为:(1)推荐的(recommendation):有可靠资料支持的唯一方法;(2)最佳的(prefer):在可选择的几种方法中最好的方法;(3)可接受的(acceptable):是可选择的几种方法中的一种,且没有资料表明另一种方法更好或哪一种方法好;(4)不推荐的(unrecommendation):较弱的证据反对使用该方法;(5)不宜的(unacceptable):有充分的证据反对使用该方法。子宫颈癌筛查或临床处理需要权衡利弊,2012指南特别强调在现阶段试图使子宫颈癌的发生率降为零是不现实的,过度筛查或治疗很可能对妇女造成不必要的伤害。对细胞学标本不满意或细胞学阴性但缺乏子宫颈管/移行区(endocervical/transformation zone, EC/TZ)成分妇女的临床处理虽然在个别论文中讨论过,但在2001或2006指南中均未提及,而2012指南针对上述情况的临床处理进行了专门叙述。2012指南对子宫颈细胞学检查阴性但高危型HPV检测阳性妇女的临床处理方案进行了详细规定,而且,明确规定了在子宫颈癌筛查中HPV检测只能使用美国食品药品监督管理局(FDA)批准的几种方法。检测低危型HPV对评估细胞学异常或子宫颈癌的防治没有意义,所以不提倡检测低危型HPV。出于对妊娠安全的考虑,针对子宫颈细胞学异常孕妇的临床处理与一般人群有所不同。另外,年轻妇女HPV感染很常见,但大多数在1-2年内自行清除HPV,并且,25岁以下妇女子宫颈癌的发生率非常低,故2006年临床处理指南设20岁及以下青少年女性为一特殊人群组,对其处理与一般人群不同;而2011年子宫颈癌筛查指南进一步建议对20岁及以下的女性不必要进行子宫颈癌筛查,所以2012临床处理指南未涉及20岁及以下青少年女性人群,但将21~24岁妇女新列为一组特殊年轻人群,其相应的临床处理有别于一般人群。

一、子宫颈细胞学异常女性的临床处理

(一) 不满意的细胞学

细胞学不满意占有所有细胞学检查的1%或更多，液基制片的不满意细胞学标本主要是因为鳞状细胞量不足，应用不满意的细胞学标本检测子宫颈上皮细胞是不可靠的。2001和2006指南对细胞学不满意的情况处理没有设置具体的规定。2012指南指出，细胞学不满意而未行HPV检测或HPV检测阴性者，推荐于2-4个月时重复细胞学检查；重复检查若异常则按指南相应条款处理，若重复检查阴性则转至常规筛查，若仍为不满意细胞学则行阴道镜检查。30岁以上妇女则推荐行细胞学+HPV共同检测，若细胞学不满意但HPV阳性，可选择于2-4个月时重复细胞学检查或直接进行阴道镜检查。不推荐对细胞学不满意者行反馈性（reflex）HPV检测以替代指南推荐的临床处理。

（二）细胞学阴性，但缺乏EC/TZ成分

对于传统涂片或液基制片，“足够的EC/TZ成分”是指查见至少10个保存完好的单个或成簇的子宫颈管腺细胞或鳞状化生上皮细胞，以前的指南建议对细胞学阴性但缺乏EC/TZ成分的妇女应提前细胞学检查。最近的文献分析发现，即使EC/TZ成分不足或缺乏，细胞学阴性结果仍然有较高的特异性和阴性预示价值。此类妇女患子宫颈上皮内瘤变（CIN）III的危险并不高于细胞学满意（即伴EC/TZ成分）的妇女，为此2012指南进行了相应的修订。2012指南对此类妇女的临床处理包括：

1. 21-29岁妇女：推荐常规筛查，不推荐进行HPV检测。
2. 30岁及以上妇女：（1）最好进行HPV检测。因为一些研究表明，HPV检出率与是否存在EC/TZ成分无关，HPV检测有助于预测发生子宫颈病变的危险。HPV检测结果阴性，则推荐常规筛查；若阳性，则可选择在12个月时进行细胞学+HPV共同检测或是立即进行HPV基因分型；若HPV16或18阳性，可进行阴道镜检查；若HPV16或18阴性则12个月时重复共同检测。（2）如果不进行HPV检测，可选择3年时重复细胞学检查。

（三）细胞学阴性伴HPV阳性

2012指南建议对30-65岁妇女最好的筛查办法是共同检测（细胞学+HPV），所以会出现细胞学阴性而HPV阳性的状况。这些妇女尤其是HPV16和18阳性者以后发生CIN III的概率高于共同检测结果为双阴性者。对这些妇女的临床处理2012指南列出两种可选择的方法：

1. 在12个月时重复共同检测。如果HPV仍然阳性或细胞学为ASCUS或以上，推荐阴道镜检查；如果双阴性，则推荐在3年时重复共同检测。
2. 马上进行HPV基因分型。如果HPV16或18阳性，推荐阴道镜检查；如果HPV16和18阴性，推荐在1年时重复共同检测。

（四）ASCUS

ASCUS是最常见的细胞学异常发现，1/3-2/3的ASCUS妇女HPV阴性；与高度鳞状上皮内病变（HSIL）伴高危型HPV阳性者相比，ASCUS伴高危型HPV阳性者中HPV16或18所占的比例要低得多。所以，ASCUS妇女患CIN III的概率也相对低。2012指南制定时也针对ASCUS伴高危型HPV阳性妇女是否进行HPV基因分型的问题进行了研究，考虑到对这组妇女进行HPV基因

分型并不对I类处理方案产生影响，所以不建议对ASCUS伴高危型HPV阳性妇女再进行HPV基因分型。2012指南对孕妇和绝经后ASCUS妇女的处理方案与2006年指南相同。2012指南对ASCUS妇女的临床处理如下：

1. 最佳方案：反馈性HPV检测。如果HPV检测为阴性（无论是反馈性检测或共同检测），推荐在3年时重复共同检测。如果HPV检测为阳性，推荐阴道镜检查。如果阴道镜检查未见CIN，在12个月时重复共同检测。如果共同检测双阴性，在3年时恢复与年龄相对应的筛查。如果3年时所有检查均为阴性，则可继续常规筛查。
2. 可选择的方案：不进行HPV检测，在1年时重复细胞学检查。如果重复细胞学检查结果阴性，则推荐恢复3年间期的细胞学筛查；如果重复细胞学检查为ASCUS或以上结果，则推荐阴道镜检查。
3. 21~24岁妇女：最佳方案是在12个月时行单独细胞学检查。可选择的方案是反馈性HPV检测，如果反馈性检测结果高危型HPV阳性，推荐在12个月时重复细胞学检查。不推荐马上进行阴道镜检查或重复HPV检测。如果反馈性HPV检测高危型阴性，推荐恢复常规3年间期的细胞学筛查。
4. 65岁及以上的妇女：对绝经后妇女ASCUS的处理与一般人群基本相同。但是，65岁及以上妇女ASCUS伴HPV阴性时不应终止筛查，还应继续监测。推荐在1年时复查，且最好的方案是共同检测，但也可以选择单独细胞学检查。

（五）LSIL

LSIL妇女HPV感染率为70%-80%，发生CIN II及以上病变的概率为10%~20%。2012指南对LSIL妇女的处理原则：

1. 一般人群：对未行HPV检测或HPV阳性者，推荐阴道镜检查。如果共同检测结果为细胞学LSIL而HPV阴性，最佳方案是在1年时重复共同检测，可选择的方案是直接进行阴道镜检查。若1年时共同检测结果为非双阴性，即细胞学ASCUS（或以上）和（或）HPV阳性，则推荐阴道镜检查；若1年时重复共同检测结果为双阴性，推荐在3年时再次进行共同检测，如仍为双阴性，则推荐常规筛查。
2. 21~24岁妇女（含同年龄段的孕妇）：临床资料表明，21~24岁LSIL妇女患CIN III的危险低于年龄较大的妇女，所以对此年龄组LSIL妇女，推荐12个月间期的细胞学复查，不推荐阴道镜检查。如果在12个月时细胞学复查为不除外高度病变的不典型鳞状上皮细胞（ASC-H）或HSIL，才推荐进一步阴道镜检查。如果在第24个月时细胞学复查为ASCUS或以上，也推荐阴道镜检查。如果连续2次复查均为阴性，则推荐恢复常规筛查。
3. 孕妇（不包括21-24岁的孕妇）：细胞学LSIL的孕妇，最佳的处理办法是阴道镜检查，也可选择在产后6周行阴道镜检查；不宜进行宫颈管搔刮术（ECC）。对于细胞学、组织学或阴道镜下未见可疑CIN II及以上病变的孕妇，则推荐产后随访，在妊娠期间不宜再次进行阴道镜或细胞学检查。

4. 绝经后妇女：绝经后LSIL妇女的高危型HPV阳性率低于年轻LSIL妇女，所以临床处理有所不同。针对绝经后LSIL妇女的临床处理，2012指南与2006年指南相似，可选择的处理方法有3种：（1）HPV检测；（2）在6和12个月时重复细胞学检查；（3）直接行阴道镜检查。如果HPV检测为阴性或阴道镜下未见CIN，推荐在12个月时重复细胞学检查。如果HPV检测为阳性或重复细胞学检查为ASCUS及以上，则推荐进一步阴道镜检查。如果连续2次重复细胞学检查均为阴性，则推荐恢复常规筛查。

（六）ASC-H

ALTS研究结果表明，ASC-H妇女HPV阳性率为85%。KPNC最近的报道显示，ASC-H妇女HPV阳性率为71%，5年随访结果CIN II及以上病变在HPV阳性组为38%，而HPV阴性组为9%。ASC-H妇女发生子宫颈癌的危险为2%。2001年、2006年和2012年3个版本的ASCCP指南对ASC-H的临床处理方案都基本相同，即无论HPV结果如何，ASC-H妇女均应进行阴道镜检查，不推荐反馈性HPV检测。但事实上美国许多医院对ASC-H妇女常规选择反馈性HPV检测，作者认为对ASC-H妇女进行反馈性HPV检测是必要的，部分HPV阴性患者可能不需要进行阴道镜检查。

（七）HSIL

细胞学HSIL的妇女中HPV阳性率超过90%，其中60%~70%可发现CIN II及以上病变，2%的患者可为子宫颈癌。

1. 一般人群：2012指南对HSIL的一般人群处理方案与旧版指南相似，无论其HPV结果如何都要进行阴道镜检查。另1个可选择的方案是直接行宫颈环形电切术（LEEP）。不宜进行重复细胞学检查或反馈性HPV检测。如果阴道镜检查发现CIN II及以上病变，则按相应的治疗方案处理。

2. 21~24岁妇女：对此年轻组HSIL妇女，推荐阴道镜检查，不宜立即进行LEEP。如果阴道镜检查发现CIN II及以上病变则按2012指南中对年轻妇女CIN的治疗方案来处理。如果阴道镜下活检未见CIN II及以上病变，可以随诊观察，每间隔6个月进行阴道镜和细胞学检查直至24个月。在观察期间如果阴道镜改变似高级别病变或细胞学检查为HSIL持续1年，则推荐活检。如果细胞学HSIL持续24个月，但组织学活检没有发现CIN II及以上病变，则推荐诊断性宫颈锥切或LEEP。如果阴道镜检查不满意或发现CIN II或CIN III或不可以分级别的CIN病变，则推荐诊断性宫颈锥切或LEEP。如果连续两次细胞学阴性且阴道镜检查未见高级别病变的证据，可恢复常规筛查。

（八）不典型腺细胞

宫颈细胞学原位腺癌（adenocarcinoma in situ, AIS）、不典型腺细胞（AGC）或良性腺细胞的诊断重复性很差，大多数AGC妇女随访结果为良性病变（包括息肉和化生性改变等），但是10%~20%可见高级别病变。此外，大多数细胞学AGC相关的病变为鳞状上皮病变，宫颈AIS或浸润性腺癌在AGC中所占比例为1%~4%。作者认为，对AGC妇女进行反馈性HPV检测对于宫颈腺癌或AIS的患病风险评估有一定的作用，HPV阴性者罹患宫颈腺癌或AIS的概率非常低。HPV检测对识别患子宫内膜腺癌的危险没有帮助。

2012指南对AGC或细胞学AIS妇女的处理与2006年指南相似，简介如下：

1. 初始工作：（1）除了不典型子宫内膜细胞，其他所有类型的AGC或AIS均推荐阴道镜检查并ECC，不推荐反馈性HPV检测，不宜进行重复子宫颈细胞学检查。（2）35岁及以上的AGC或AIS妇女，除阴道镜检查 and ECC外，同时应进行子宫内膜诊刮检查。（3）35岁以下的AGC妇女，如果存在疑似的子宫内膜病变，也应进行子宫内膜诊刮检查。（4）细胞学见不典型内膜细胞的妇女，最好首选子宫内膜诊刮和ECC检查。如果子宫内膜诊刮和ECC检查阴性，则推荐阴道镜检查。
2. 随后的临床处理：（1）对于AGC妇女如果未见CIN II及以上病变，推荐12个月和24个月时进行细胞学+HPV共同检测。如果2次共同检测均为阴性，推荐3年以后再行共同检测。（2）如果初始处理时发现CIN II及以上病变，但未见腺上皮病变，则按2012指南有关CIN的内容进行处理。（3）细胞学结果为AGC倾向肿瘤（AGC favor neoplasia, AGC-N）或子宫颈AIS者，如果初始阴道镜检查没有发现浸润癌，推荐进行诊断性子宫颈切除术。
3. 特殊人群伴AGC：（1）孕妇：初始处理与非妊娠妇女相同，但不宜进行ECC或子宫内膜诊刮。（2）21-24岁妇女：与一般妇女相同。

（九）良性腺细胞

绝经前妇女发现正常子宫内膜腺细胞、子宫内膜间质细胞或组织细胞，不需要进一步处理。作者研究表明，无论月经周期状况如何，绝经前妇女子宫颈细胞学检查发现正常子宫内膜细胞者发生子宫内膜病变的危险都非常低。绝经后妇女发现正常子宫内膜细胞，则推荐进行子宫内膜评估。已切除子宫的妇女发现正常腺细胞，则无需进一步评估。

二、组织学诊断为CIN或AIS的处理

2012指南中有关组织学诊断为CIN和AIS的临床处理与2006年指南相似，但对年轻妇女有新的规定。

21-24岁妇女因ASCUS或LSIL细胞学异常而组织学发现CIN I者，推荐在12个月时进行细胞学检查，不宜进行HPV检测。如果12个月时检查结果为ASC-H或HSIL，推荐阴道镜检查。如果12个月和24个月连续两次细胞学阴性，则恢复常规筛查。对经组织学证实CIN II、CIN III或CIN II-III的年轻妇女，有两种方法可供选择，（1）子宫颈切除治疗；（2）每隔6个月进行阴道镜和细胞学检查，观察12个月。

（李雷）

宫体恶性肿瘤

芳香化酶抑制剂用于子宫内膜癌的治疗意义^[51]

本文回顾最近关于芳香化酶抑制剂用于子宫内膜癌治疗的研究，以及芳香化酶抑制剂在这一领域应用的收益和挑战。研究者在 Pubmed 上使用下述的术语进行检索相关的研究和手

稿, 这些检索词分别单独或者联合: 芳香化酶、芳香化酶抑制剂、来曲唑、阿纳曲唑、子宫内膜癌、乳腺癌、内分泌, 治疗和副作用。结果近期的研究显示芳香化酶抑制剂, 可以干扰雌激素的生物合成, 通过抑制芳香化酶的活性, 可以被用来治疗子宫内膜癌及其某些程度的癌前病变。在早期子宫内膜癌或不典型增生, 一种子宫内膜癌的癌前病变, 芳香化酶的效果很有前景。尽管如此, 在晚期或复发性子宫内膜癌, 芳香化酶抑制剂的应用明显还解决不了问题。此外, 这些抑制剂也有局限, 例如药物的副作用和耐药问题。对具有更高的特异性和更少的副作用的新一代芳香化酶抑制剂的需求也提示应该做深入的研究。因此, 芳香化酶抑制剂在子宫内膜癌的治疗上显得很有前途, 尤其是早期患者。更进一步的研究应该考虑开展来研发下一代芳香化酶抑制剂, 使之具有更高的特异性和更少的副作用。

(胡惠英)

通过^{99m}Tc 与亚甲蓝联合一起宫颈注射检测前鞘淋巴结在手术治疗子宫内膜癌中的运用^[52]

本研究的目的是评估宫颈局部注射以及手术分期治疗子宫内膜癌的有效性。这是一项单中心前瞻性临床观察研究, 收集2011年至2013年诊断为子宫内膜癌, 拟行手术患者共50例。在手术前一天通过宫颈局部注射^{99m}Tc后行SPECT-CT得到局部淋巴结情况。在手术当天, 使用亚甲蓝局部注射宫颈, 术中能过肉眼, 以及F-探针明确变蓝的前鞘淋巴结。术中进行盆腔及腹主动脉旁淋巴结清扫。计算前鞘淋巴结的检出率以及阴性预测值。研究结果显示, 50例患者, 46例检测到前鞘淋巴结(92%), SLN平均数目为1.54(1~5)。非前鞘淋巴结清扫数目为17(5~34)枚。SLN最常见的部位为髂外淋巴结33(46.47%)。5枚SLN(7.1%)位于腹主动脉旁。3枚SLN病理阳性(5.9%)。其他非SLN淋巴结均为阴性。SLN的阴性预测值为100%(95% CI:89.79~99.79)。最终的病理结果显示, 42例为子宫内膜样癌(84%), 3例为癌肉瘤(6%), 4例为透明细胞癌(8%), 1例为浆乳癌(2%)。

研究结论: 检测SLN可以辅助判断淋巴结的转移情况。由于其较高的阴性预测值, 因此可考虑作为术中评估是否需要清除所有淋巴结的标准。

(李晓燕)

体重指数对于机器人腹腔镜下子宫内膜癌分期术后患者结局及疾病复发的影响^[53]

本研究的目的是评估体重指数对于机器人腹腔镜下子宫内膜癌分期术后患者短期结局及疾病复发和无复发生存期的影响。研究对象包括2007年至2012年间共364例子宫内膜癌术后患者, 研究结果显示, 平均年龄为63.6(SD:10)岁, 平均体重指数为34.8 kg/m²(SD:10.1)。364例患者中, 有3例中转开腹(0.8%)。平均手术时间为162.3(SD:54.6)分钟, 平均术后住院天数为1.6(SD 1.9)天。组织学类型包括80.5%子宫内膜样癌, 19.5%为其他特殊类型, 平均盆腔淋巴结和腹主动脉旁淋巴结清扫数目为15.9(SD:8.2)和3.6(SD 4.3)枚。58例(16%)被诊断发生了肿瘤转移。中位随访时间为29.3个月。子宫内膜样癌患者复发率为4.1%, 其他特殊类型复发率为14.1%。BMI小于30者占复发人数的68.2%(15/22), 肥胖患者占复发人数的31.8%(7/22)。当对每一种组织学类型进行分析发现, BMI小于30kg/m²者复发率显著高于大于30 kg/m²者。3年总的生存率为98.2%, 3年无复发生存率为92%。本研究结论: 对于

机器人腹腔镜下子宫内膜癌分期手术患者，肥胖并不影响手术效果。无论是子宫内膜样癌或其他病理类型患者，肥胖患者与BMI小于30kg/m²者相比较，肿瘤复发率低。

(李晓燕)

POLE核酸外切酶突变提示着较长的子宫内膜癌（G3）患者的无进展生存期^[54]

最近发现一部分子宫内膜癌出现了POLE核酸外切酶突变，导致在DNA复制时出现有缺陷的校对功能。本研究的目的即进一步研究高级别子宫内膜癌患者POLE核酸外切酶突变的临床及病理显著性。共入组53例G3子宫内膜样癌，25例浆乳癌，16例透明癌以及5例未分化癌。研究结果显示，8例（15%）子宫内膜样癌患者有POLE核酸外切酶突变，其他病理类型内膜癌均未出现此突变。这8例患者中，仅有1例患者错配修复蛋白表达显示有缺陷，单因素及多因素分析显示，POLE核酸外切酶突变与较长的无进展生存期相关（P<0.05）。8例有POLE核酸外切酶突变的患者均未复发。

研究结论：POLE核酸外切酶突变可作为提示高级别子宫内膜样癌患者预后的分子学标记物，往往与较好的预后相关。

(李晓燕)

同步放化疗治疗晚期子宫内膜癌^[55]

本研究的目的是为回顾性的分析同步放化疗治疗晚期子宫内膜癌的治疗持续时间、毒性以及患者的生存情况。患者纳入的标准为在接受化疗期间进行盆腔外照射。研究共纳入 2006年至 2013 年间接受同步放化疗的 III-IV 的子宫内膜癌患者 51 名，患者的中位年龄为 60 岁，子宫内膜样癌为 36 例（70.6%），浆液性癌、透明细胞癌或混合型癌为 13 例（25.5%），癌肉瘤为 2 例（3.9%）。III 期患者为 48 例，IVB 期患者为 3 例。化疗方案为紫杉醇+卡铂，而对于癌肉瘤化疗方案为卡铂、紫杉醇或异环磷酰胺。平均的治疗时间为 107 ± 19 天。42 名患者完成了预定的化疗疗程，16 名患者化疗剂量进行了减量。副反应方面，34（66.7%）名患者经历 3-4 级的毒性反应，主要的毒性反应为血液学毒性。没有因治疗相关的死亡发生。86% 的患者接受 G-CSF 治疗，25% 的患者接受输血治疗。7 名患者发生了晚期的 3-4 级的并发症：4 例为胃肠道，2 例为泌尿生殖道，1 例为持续的神经毒性。中位的无进展生存期为 42.8 个月（4.4-81.5 个月），中位的总生存期为 44.9 个月（5.1-82.6 个月）。3 年的总生存率为 80%。结论：同步放化疗对于晚期子宫内膜癌患者是可以耐受的治疗方法，并且可以缩短治疗的总体时间。

点评：早期的子宫内膜癌有很好的预后，而晚期的子宫内膜癌预后较差。目前针对晚期子宫内膜癌的常见治疗方法为放疗和化疗的序贯治疗或“三明治”夹心治疗。同步放疗在宫颈癌、头颈部肿瘤中已成熟应用，本研究中可见同步放疗对晚期子宫内膜癌也有很好的疗效，但副反应还是值得商榷，研究中输血治疗的比例接近 25%。

(王永学)

MRIT2高信号的63个子宫肿瘤术前进行超声引导下穿刺活检^[56]

仅依靠MRI鉴别子宫肉瘤和良性子宫肌瘤是有困难的；常常需要另外的术前诊断方法。该文章报道了对这些肿瘤在超声引导下穿刺活检的结果。研究对MRI可疑恶性子宫平滑肌瘤的63例患者进行超声引导下穿刺，对比术前活检和术后病理结果。MRIT2加权高信号的子宫肿瘤中，12例（19.3%）穿刺诊断为恶性，51例（80.6%）为良性。12例术前诊断恶性的患者中，11例接受手术治疗，1例化疗。51例术前诊断良性的患者中，27例手术，24例随诊观察；27例手术患者中有1例术后病理为低度恶性子宫内膜间质肉瘤。38例手术患者中，穿刺诊断的敏感性、特异性、阳性和阴性预测率分别为91.7%、100%、100%和96.2%。总之，超声下可疑恶性子宫肿瘤活检可能为一种可靠的术前诊断方法。

（王姝）

IIIC 期内膜癌患者的临床分析^[57]

该研究旨在寻找 IIIC 期内膜癌患者复发和生存的相关因素。共 147 例患者接受分期手术，根据 2009 年 FIGO 分期标准术后分期为 IIIC1 和 IIIC2。剔除诊断子宫肉瘤和同时合并其他肿瘤的患者。患者平均年龄为 58.6 岁。在这些患者中，63 例为 IIIC1，84 例为 IIIC2。子宫外播散见于 22% 患者。清扫的腹主动脉旁和盆腔淋巴结的中位数目分别为 16.5 和 38 个。腹主动脉旁和盆腔淋巴结受累分别见于 84 例和 125 例患者。放疗是最常用的辅助治疗。3 年无进展生存和 3 年疾病特异生存（DSS）分别为 65% 和 84%。盆腔外转移的复发率为 70%。淋巴结转移的部位和腹主动脉旁淋巴结转移数目与 3 年 PFS 和淋巴脉管浸润相关。单因素分析中，淋巴结转移的部位和是否复发与 3 年 DSS 相关。多因素分析中，无任何手术病理因素与 3 年 PFS 相关，是否复发是 3 年 DSS 的独立影响因素。总之，单因素分析中，切除转移淋巴结的数目和腹主动脉淋巴结受累的数目与复发相关。是否复发是生存的唯一独立影响因素。因此，对于淋巴结受累的内膜癌患者，应行系统的淋巴结切除受累腹主动脉旁淋巴结应取代淋巴结活检。

（王姝）

应用 2 种不同风险分类对早期子宫内膜癌患者术中冰冻切片指导分期手术准确性的评估^[58]

回顾性分析 331 例 I 型子宫内膜癌患者，依据 GOG33 和 Mayo Clinic 两种方法研究冰冻（FS）和永久切片（PS）的病理学特征。依据 GOG33 分类 FS 和 PS 一致性好（ $k = 0.790$ ），依据 Mayo Clinic 分类二者一致性最好（ $k = 0.810$ ）。应用 GOG 33 分类方法，FS 经过 PS 再评估，20 例（6.7%）风险级别上升，20 例（6.7%）风险级别下降；二者符合率为 86.5%。应用 Mayo Clinic 分类方法，19 例（7.6%）冰冻和永久切片不一致，只有 1 例（0.4%）淋巴扩散的风险被低估；二者一致率为 92.4%。FS 的灵敏度、特异性、阳性预测值及阴性预测值依据 GOG33 分别为 92%，94%，92% 和 93%，而 Mayo Clinic 分别为 98%，91%，77% 和 99%。

该研究认为对于早期内膜癌，即使在不同中心 Mayo Clinic 方法均可以用于术中冰冻切片评估以指导手术治疗。

附：两种风险分类方法

GOG33 分类： 低风险，任何级别 IA 期，以及 IB 期 1 级；

中等风险，IB 期 2-3 级；

高风险，IC 期以及更高期别任何级别。

Mayo Clinic 分类： 低风险，肿瘤最大直径 ≤ 2 cm，肌层浸润 $\leq 1/2$ ，1-2 级；

高风险，肿瘤最大直径 ≥ 2 cm，肌层浸润 $\geq 1/2$ ，3 级以及更高期别。

（史精华）

错配修复表达缺陷与子宫内膜样子宫内膜癌预后无明显相关性^[59]

子宫内膜型子宫内膜癌（EEC）预后较好。然而仍有 20% 复发，需要新的预后标记物。微卫星不稳定性（MSI），与错配修复（MMR）缺陷相关，是 EECs 中一种常见的改变并被认为与预后有关。该文共计纳入 212 例 EEC 标本，该研究并未发现 MMR 缺陷与 OS 或 PFS 有相关性（p 值分别为 0.6565 和 0.4380）。经过 FIGO 分期分层分析，依然未发现 MMR 与任何一期 EEC 患者 OS 或 PFS 有相关性。对于伴有淋巴管侵袭组，依然未发现 MMR 表达与 OS 或 PFS 有任何相关性。总之，该研究认为 MMR 缺陷非 EEC 好的预后标记物。

（史精华）

子宫内膜癌中HPV的流行情况：一项系统评价和meta分析^[60]

在这项系统评价中，作者发现子宫内膜癌中HPV DNA的流行率大约为10%，但是各项研究间的异质性很大。作者认为，HPV在子宫内膜癌的发生学中没有作用。

点评：这是一项阴性结论的研究。可见，只要设计合理、证据令人信服，阴性结果同样可以发表在国外大牌杂志。

（彭澎）

子宫体癌患者的生活质量（QoI）、体重指数（BMI）和体力活动（PA）^[61]

来自宾夕法尼亚大学的横断面研究，结果显示在子宫体癌患者中，BMI增加与QoI下降显著相关。对于内膜癌患者，每周PA超过150分钟者，对BMI的负面影响有一定保护作用。

（蒋芳）

台湾年轻女性子宫内膜癌患者的临床病理特征和生存率^[62]

本文的目的是比较子宫内膜癌患者的临床病理特征与生存率在年轻（年龄 < 50 岁）患者与年老患者（ ≥ 50 岁）之间的差别。回顾性分析台北荣民医院2001-2010年间收治的子宫内膜癌患者，其中146名小于50岁，占28.5%。中位随访时间36.5月（0.9-121.7月）。与年老者相比，在年轻患者中，低体重指数（ ≤ 23 kg/m²）、初产妇、同时存在原发卵巢癌、主动脉旁

淋巴结阴性、无间质浸润、无血管间质浸润的发生率更高。年轻者的无疾病生存期和总生存期要显著好于年老者。多因素分析显著，期别高对无疾病生存期和总生存期有显著影响。

(蒋芳)

外阴癌和阴道癌

肿瘤基因突变：背景的重要性^[63]

本文是 Gynecol Oncol 的重要社评。

恶性黑色素瘤是少见的外阴、阴道、宫颈的妇科恶性肿瘤，发生在卵巢上的就更为罕见了，预后极差。这一肿瘤的命名反映了基于细胞来源的国际惯例，因为黑色素瘤来源于黑色素细胞，在胚胎发育过程中从神经嵴迁移到全身各处。诊断标准和报告指南也来源于更为常见的皮肤黑色素瘤。要指出所谓的“更常见”是那些在这一领域内对大量具有北欧血统患者群的研究的医生视角，皮肤粘膜黑色素瘤的比例在世界范围内差别巨大。这样，黑色素瘤在宿主遗传背景的基础上有了戏剧性的变化。

皮肤黑色素瘤绝大部分为表浅浸润 (< 1 mm)，有不错的预后，但是对于更具侵袭性的或晚期肿瘤患者直到目前仍无有效的治疗措施。BRAF 突变见于 50% 以上病例，给 BRAF 抑制剂的靶向治疗带来了可能，针对那些黑色素瘤检测突变 BRAF 阳性的患者已经有了临床研究。

在本刊的这一期中，van Engen-van Grunsven 等报道了生殖道黑色素瘤的分子研究^[64]。在他们研究的 24 例中没有一例发现 BRAF 外显子 15 的突变，与之前观察到的粘膜/未经阳光照射部位的黑色素瘤与皮肤黑色素瘤比有不同细胞表型的发现相一致。黑色素瘤基于致病因子（如光化学损伤）的不同有显著的不同。他们同时还检查了 NRAS 突变（24 例中有 4 例）和 KIT 突变（24 例中有 1 例）。

这一研究给我们提出了很多兴奋点，其意义和兴趣的着眼点，远远超出了罕见的妇科黑色素瘤研究的范围。从技术的角度来说，他们从 5 个中心获取病例，即使这样也仍然只是一个规模较小的病例组。对于罕见肿瘤的研究，考虑到其他发表的研究病例数更少，像本文作者们这样从多中心获取病例将是唯一有前景的方法。我们已经看到黑色素瘤有明显的遗传异质性，使得从阳光暴露部位皮肤黑色素瘤的研究得出针对外阴黑色素瘤的结论是不合适的。只有通过那些有针对性地病例数更小的研究来获取我们需要的信息以改善外阴或者阴道黑色素瘤患者的预后。这一研究在技术领域的第二个要点是他们使用了对热点的 Sanger 测序来查看肿瘤基因突变。下一代测序的时代，在很低的成本下完成很多基因的测序，马上就要到来。具有从福尔马林固定石蜡包埋的组织中来确认突变的能力的技术，与那些罕见的肿瘤类型研究相关，因为这些肿瘤缺乏可用的冰冻肿瘤标本，高质量的 DNA 可以从这些处理过的标本中获得，使得在可预见的未来利用那些归档的福尔马林固定和石蜡包埋的样本做研究成为可能。这一技术的发展，在未来将允许罕见肿瘤类型的研究，从那些已经归档的病理中产生更多的数据，而成本相对较小。将来也可能使得这一检测在临床应用也能负担，对于这

些肿瘤类型，基因可以被成功地定位，相应的药物也可以确定。

在解读分子水平的异常时，还有大量的证据提示肿瘤细胞类型的重要性。BRAF 突变在皮肤黑色素瘤很常见，是治疗的靶点。在低级别浆液性癌，BRAF 突变相对常见，但显示 BRAF 突变与较好的预后相关，这一靶点的突变使得肿瘤不易进展，无需进一步的辅助治疗。在结肠癌，BRAF 突变与预后不良相关，预示着对于靶向治疗不敏感。对于那些肿瘤没有表达 MLH1 错配修复酶的患者，他们也提供了证据这种缺失不是由于细胞系 MLH1 突变（如 lynch 综合征）。这一令人困惑不解的谜题公然挑战了我们需要快速转向纯粹的肿瘤细胞分类学这一观点（HER2 突变肿瘤，BRAF 突变肿瘤等）。致癌突变的临床意义是否重大取决于细胞的类型，取决于存在于一种特定的细胞类型内，取决于其他分子异常在肿瘤细胞内的存在。

这一研究另一个意义在于让主合派（lumpers）沮丧。虽然他们仅仅发现了一个 KIT 突变，这是一例阴道黑色素瘤。他们的研究包括了极少的外阴黑色素瘤（n = 1），所以基于他们的研究要比较 KIT 突变在外阴和阴道黑色素瘤的频率是不可能的，尽管如此，在他们的文献回顾中，发现 KIT 突变在阴道黑色素瘤中很少见（55 例中 3 例，仅 5.4%，包括了他们研究的病例），而外阴黑色素瘤中显著地更为常见（79 例中有 20 例，25%；p = 0.0024），显示外阴皮肤和阴道鳞状上皮的黑色素瘤有很大的不同，即使细胞来源和病因可能一样。在将来的研究中，将外阴和阴道黑色素瘤区别对待是很重要的，分析病例时要分开来。

与 KIT 相比，NRAS 突变在外阴和阴道黑色素瘤基本相持平。NRAS 突变是治疗粘膜黑色素瘤的潜在靶点。新的靶向治疗已经缓慢地出现，尽管如此，很多有前景的临床前研究或临床 1 期研究结果并没有提出有效的治疗方案，NRAS 突变在生殖道黑色素瘤需要被验证是否能成为特定的靶点。发现 NRAS 突变在 80% 的良性先天性黑色素痣中存在，这提示单独的 NRAS 突变并不能使形态改变；因此 van Engen-van Grunsven 等建议除了 NRAS 突变，可能还需要以其他途径为靶点，这样才能有效。

我们正逐渐地向个体化医疗前进；目前，我们将研究单个的靶点或者小量的多个靶点，这些突变的意义将高度取决于遗传背景：宿主的遗传因子，致病因子，细胞类型，身体部位、和肿瘤中其他的遗传学异常。

点评：这是一篇编者按，本来想简要翻一下，初读之后觉得很有意思，故做了全文翻译。有些地方的提法可能还有待商榷，请读者指正。

（胡惠英）

滋养细胞疾病

病例报道：利用短串联重复分析技术确诊一例子宫来源的原发绒癌^[65]

原发绒癌最常见的部位为卵巢，子宫的原发绒癌非常罕见。天津医科大学医院报告了一例 62 岁绝经后女性子宫来源的原发绒癌。经过对肿瘤组织、患者外周血、患者丈夫外周血进行 STR 基因分析技术，发现肿瘤基因和患者外周血一致，而与其丈夫基因无相关性，因

此确定为子宫原发的绒癌。

(王永学)

绒癌合并第二原发肿瘤几率的研究：基于 SEER 分析 (1973-2010) ^[66]

据报道大约 1/6 的新发癌症为第二原发肿瘤 (second primary tumor, SPT)。绒癌因其对化疗良好的反应性和 hCG 的有效监测而获得关注。这是一项回顾性研究，纳入了 1973-2010 年间收入监测，流行病学和最终结果 (SEER) 数据库确诊为妊娠相关绒癌并继而出现第二原发肿瘤的患者。

总计 818 例患者患有原发妊娠相关绒癌，19 例患者继而出现 SPT。相比于一般人群，有多种癌症发病率明显升高。其发病率比值 (IRR) 最高为急性髓系白血病 (AML) (6.3) 和甲状腺癌 (2.6)。而肺癌，乳腺癌，结肠直肠癌和子宫体癌的发病率低于正常人群。在 50 岁以下人群，IRR 相对较高的疾病为 AML (20) 和非霍奇金淋巴瘤 (NHL) (5)。

(史精华)

癌症相关问题

妇科肿瘤单孔腹腔镜手术的结果和可行性^[67]

单孔腹腔镜手术 (SPALS) 用于简化和改善目前常用的多孔腹腔镜手术过程。本回顾性研究旨在评价 SPALS 在诊断性腹腔镜和双侧附件切除这 2 种简单的妇科肿瘤手术过程中的实际使用情况。为回顾性单中心研究，病例纳入的是那些行双侧附件切除及进行诊断或分期的腹腔镜检查，考察的项目包括手术室占用时间，术中和术后并发症，术后疼痛，住院时间等。主要的目的是评估 SPALS 在妇科手术中应用的可行性和效用。次要目的是将 SPALS 组与同期进行多孔腹腔镜手术的进行比较。结果从 2009 年 8 月至 2012 年 3 月，共有 134 例患者接受了前述的两种手术过程。共施行了 80 例附件切除，其中 41 例经 SPALS，39 例 MPLAS。共实施了 54 例诊断性腹腔镜，每组 27 例。在附件切除组，SPALS 组的手术时间明显与 MPCLS 比要短 (36vs 59 分钟， $P<10^{-4}$)，术后住院时间也是一样的情况 (1 晚 vs 2.2 晚， $P<10^{-4}$)。经过比较，在诊断性腹腔镜组，两种方法间各种参数的比较没有显著性差异。因此，本文作者的经验显示 SPALS 对于简单的妇科手术是可行且安全的。这一过程可能可以让术后恢复过程更舒适，住院时间更短，这样可以提升为日间护理过程。

(胡惠英)

妇科肿瘤机器人腹腔镜后生活质量结局的前瞻性研究^[68]

本研究的目的是确认妇科肿瘤机器人手术治疗后健康相关生活质量 (HRQL) 的特点。共有 211 例患者在术前完成了生活质量问卷。术后问卷，由同样的术后情况问题组成，在术后 1 周、3 周、3 月、6 月、12 月完成。肿瘤治疗的功能总体评估 (FACT-G) 和分量表用于评估 HRQL。使用身体形象量表评估患者相关情况。威尔卡森符号等级检定用于计算统计学

意义。最小重要区别（MID）值用于分析评估临床的重要意义。结果发现总的 HRQL 和身体形象在术后 1 周降低，术后 3 周回到基线水平。身体和功能在术后 1 周降低，在术后 3 周回到基线水平。尽管如此，使用 MID 标准，体能在术后 3 周回到基线水平。社会福利没有显著的改变。情绪健康在术后 1 周有显著的增加。综上所述，患者在接受妇科肿瘤机器人腹腔镜治疗后 HRQL 结局显示快速恢复到术前水平。

（胡惠英）

妇科肿瘤手术中的闭孔神经损伤^[69]

本研究的目的是评估妇科肿瘤术中的闭孔神经损伤发生几率，严重程度以及相关因素。本研究回顾性分析了 2003 年到 2011 年间开腹进行妇科肿瘤手术患者共 406 例。研究结果显示，在手术第一阶段，11 例（2.7%）患者发生了闭孔神经损伤，当术中使用 Bookwalter 牵开器时，损伤几率更高（5.1% vs 0%, p=0.01）。进行盆腔淋巴结清扫时，发生几率也升高（5.1% vs 0.9%, P=0.01）。212 例（52.5%）使用 Bookwalter 组发生闭孔神经损伤较盆腔淋巴结清扫组高（7.8% vs 2.0%, P=0.05）。而在手术第二阶段，需要牵开器暴露指定的术野，132 例患者中 1 例（0.7%）发生闭孔神经损伤，而这一例，占有 43 例使用 Bookwalter 牵开器的 2.3%。与第一阶段比较，第二阶段使用牵开器程度及手术时间更短，因此闭孔神经损伤的几率有所下降，虽然这并无统计学差异，但有一定的临床意义。

研究结论：使用牵开器以及手术时间较长，会增加神经损伤的几率，因此应尽量减少牵开器的使用时间，如果需使用牵开器，应放置盆腔垫片。

（李晓燕）

客观评估妇科肿瘤手术技巧的作用^[70]

本研究的目的是评估妇科肿瘤手术技巧的加拿大国内共识。共有 20 例妇科肿瘤的领导成员参与。研究结果显示，95% 的参与者（19 名）进行了网络问卷填写。17 名（89.5%）成员认为目前妇科肿瘤手术技巧没有足够的标准评估方法。本研究从一组有经验的妇科肿瘤手术医师中得到了评估手术技巧的因素和指标，并达成共识。

（李晓燕）

妇科肿瘤治疗中静脉血栓栓塞性疾病评价模型的正确性^[71]

接受手术的妇科肿瘤患者静脉血栓栓塞性疾病风险增加（VTE）。该研究旨在评估妇科肿瘤患者 VTE 评价模型的准确性。2004 至 2010 年所有患者均经开腹手术确定或疑似妇科恶性肿瘤的患者均纳入研究。就人口学、手术病理特点和并发症情况进行分析。VTE 依据症状诊断。Caprini 风险评价模型（RAM）用于 VTE 风险的评分和分级。结果显示，1123 例妇科肿瘤患者纳入研究。卵巢癌最为常见（39%），中位年龄为 56.1 岁。所有患者接受梯度加压装置（SCD），40% 接受双重预防治疗。VTE 总的发生率为 3.3%，其中下肢静脉血栓（DVT）为 17 例，肺栓塞（PE）为 20 例。各组并发症发生率近似。根据 Caprini 评分模型，92% 患者纳入最高风险。Caprini RAM 准确预测所有 37 例 VTE，所有这些患者均为最高风险组。接受双重预防

措施的患者比率从2004年12%升至2010年63%。尤为重要的是，37例VTE中，25例未接受双重预防。结果显示，利用CapriniRAM能准确预测VTE最高风险的患者。由于准确预测有助于给予恰当的双重预防措施，建议对拟行妇科恶性肿瘤的患者术前进行CapriniRAM评分分级。

(王姝)

女性泌尿生殖道黑色素瘤中NRAS较KIT突变发生更常见——荷兰24例病例研究^[64]

该研究就女性原发泌尿生殖道黑色素瘤 KIT、NRAS 和 BRAF 致癌突变进行研究，旨在确定有可能进行靶向治疗的患者人群。对 24 例女性泌尿生殖道黑色素瘤病例资料进行回顾，并进行 Sanger 序列分析以检测 KIT 的外显子 9、11、13、NRAS 外显子 2、3 和 BRAF 外显子 15 的致癌突变情况。24 例患者中包括 14 例阴道黑色素瘤、4 例宫颈、5 例尿道和 1 例外阴黑色素瘤。NRAS 突变 (4/24, 21%) 较 KIT 突变 (1/24, 4%) 发生率高，BRAF 无突变。NRAS 突变在阴道黑色素瘤 (21%) 主要影响密码子 61 (3/4)。他们与 KIT 突变互斥。阴道黑色素瘤中的 KIT 突变影响外显子 17。综上，女性泌尿生殖道黑色素瘤的基因突变主要涉及 NRAS，故它可能成为此类晚期患者的治疗兴趣靶点。与既往报道不同，KIT 突变少见。当然，也不能除外解剖学位置相关或人群相关的 KIT 突变频率差异。

(王姝)

腹腔注射曲安奈德 (TA) 治疗终末期妇科肿瘤患者癌性腹水的初步研究^[72]

终末期患者由于癌性腹膜炎往往出现难以控制的腹水。该研究共纳入 2010-04 至 2012-09 需频繁腹腔穿刺放腹水的 26 例终末期患者。每次放腹水量为 2000 – 3000 mL，放后予以 TA (10 mg/kg) 腹腔注射，共计注射 59 次。应用 TA 前后腹腔穿刺间隔时间，体力状态 (performance status, PS)，CRP 平均值 (SD) 分别为 13.2 (12.6) 天和 21.9 (23.6) 天 (P = 0.0117)，2.4 (0.7) 和 1.6 (1.1) (P<0.0001)，以及 7.5 (5.2) mg/dL 和 5.5 (5.0) mg/dL (P = 0.007)。副反应为单次的 2 级腹痛 (1.7%)，4 例 (15.4%) 肠穿孔。

总结：穿刺后腹腔注射曲安奈德可以延长穿刺间隔，提高体力状态从而改善终末期肿瘤患者生活质量。

(史精华)

B7-H4 作为妇科癌症免疫治疗的潜在目标：仔细一看^[73]

B7-H4 是一种跨膜蛋白，与活化 T 细胞的未知受体结合后通过细胞周期阻滞，减少的增殖和降低 IL-2 产生而抑制 T 细胞的效应功能。B7-H4 在多种人类癌症中的肿瘤细胞和免疫抑制的肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 的表面表达上调。B7-H4 的表达水平与卵巢癌患者生存成反比，使得 B7-H4 作为治疗干预的有力候选。B7-H4 除具有免疫调节作用外，还对肿瘤细胞凋亡，肿瘤发生，转移有重要作用。体外实验中，抗鼠 B7-H4 抗体和抗人 B7-H4 抗体对 B7-H4 介导的 T 细胞抑制有效。以 T 细胞治疗为基础利用 B7-H4 靶向治疗，或克服它在 T 细胞疗法中的抑制作用，可能在未来卵巢癌和其它 B7-H4+ 恶性肿瘤治疗发挥作用。图 1, 2, 3 详细描述了其作用和治疗机制。

图 1. B7-H4 削弱 T 细胞功能。

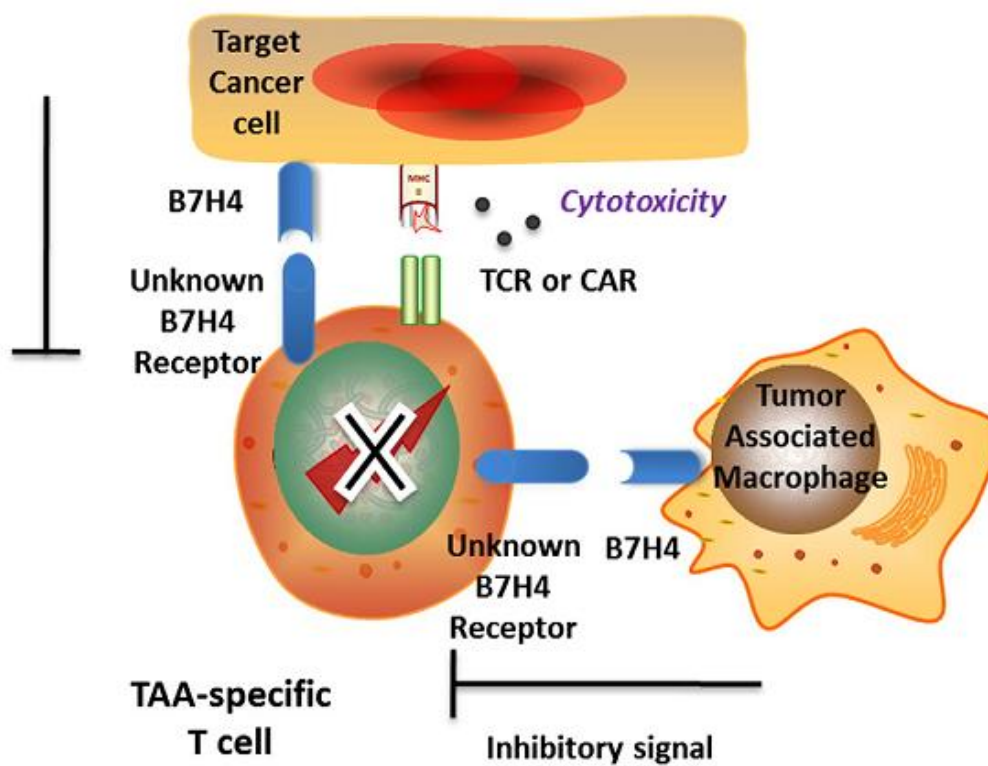


图 2. 抗 B7-H4 治疗挽救 T 细胞功能。

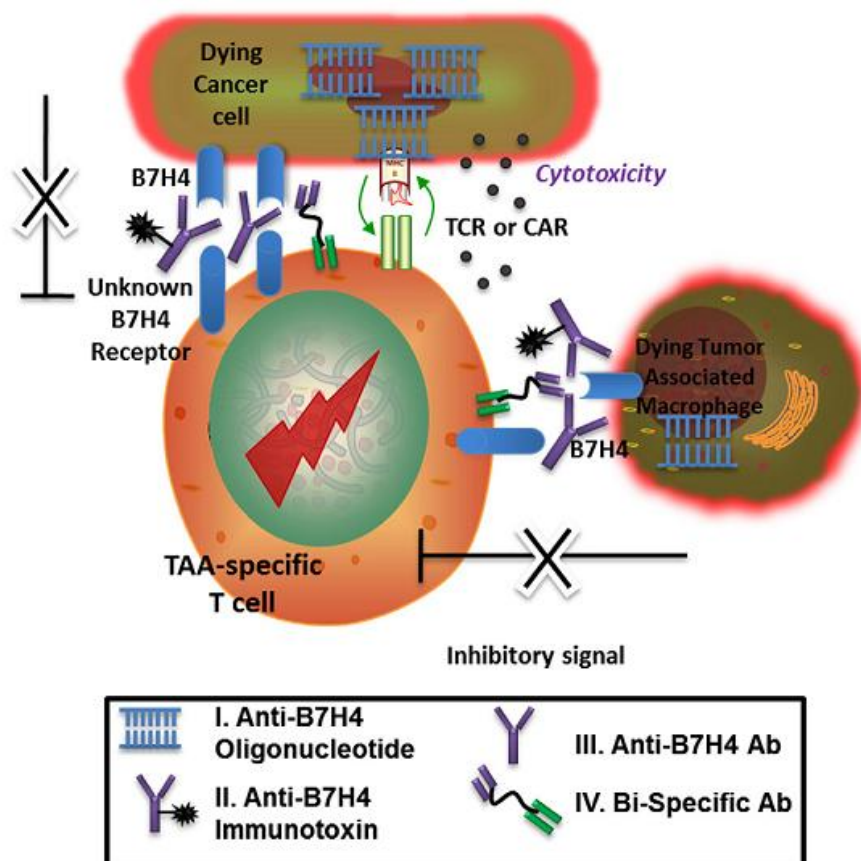
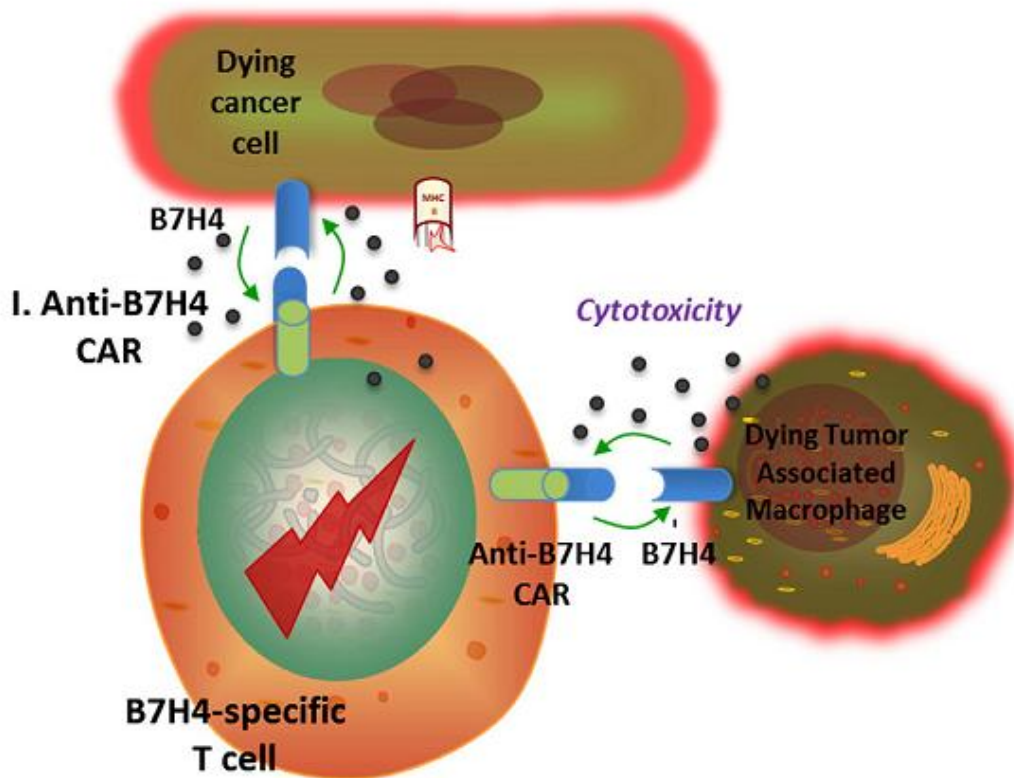


图 3. 抗 B7-H4 嵌合抗原受体 (CAR) 直接杀伤 B7-H4+ 目标。



(史精华)

一个直肠代阴道手术对妇科肿瘤后性功能恢复情况的十年经验^[74]

来自美国水牛城大学医院的回顾性研究，回顾性分析2002-5-1到2012-4-30之间的14例行直肠代阴道手术的妇科恶性肿瘤患者。结果显示，这一手术有良好的结局，86%的患者术后一年后有性生活，79%的患者在性生活时感到愉快。主要副反应是分泌粘液。直肠代阴道手术是阴道成形术安全、有效的替代。

(蒋芳)

癌症生存者的吸烟和戒烟^[75]

这是 *CA Cancer J Clin* 的综述。在美国所有癌症患者中大约 30%是由于烟草使用和吸入引起的，18 处解剖部位的癌症和吸烟有因果联系，最常见的部位是：肺，头颈，膀胱和食道。诊断癌症后短期内戒烟率和尝试戒烟率都相对较高，但是复吸率也很高。癌症患者继续吸烟会影响癌症治疗的有效性，并增加合并症的风险以及二次癌症的风险。因此对于癌症生存者而言，筛查、治疗和预防烟草复吸势在必行。现在研究已经明确证实药物和行为的联合干预对于获得最好的戒烟率非常重要，近来更是强调个体化的治疗最有希望。目前的挑战在于缺少适当的资源以及培训，从而影响了烟草依赖治疗相关的重大临床问题进展（如精神疾患很高的合并症，其他药物滥用等）。作者推荐肿瘤医师对所有患者筛查吸烟的问题，必要时转诊至专科治疗。作者认为，肿瘤医师应该能够提供有关戒烟、药物治疗和利用外部资源的基

本信息和建议。因此，作者在本文中详尽地介绍了目前有关吸烟和相关治疗的信息，所举证据，均来自循证医学。编者粗粗浏览，汗流浹背。

（李雷）

PALB2 的失功能变异是遗传性乳腺癌的重要原因^[76]

最初发现 PALB2（BRCA2 的伴侣和定位子）是与 BRCA2 相互作用的蛋白，对于关键的 BRCA 基因组看护功能非常重要；后来发现它也 和 BRCA1 相互作用。PALB2 的双等位基因种系失功能变异（也叫 FANCN）导致 Fanconi 贫血，而单等位基因的失功能变异与乳腺癌和胰腺癌风险有关。但乳腺癌的终身风险仍然未知。

这篇发表在 NEJM 的研究分析了 154 个家庭的 362 个女性成员，她们均具有 PALB2 的有害的截短突变、剪接突变或缺失突变。结果，与普通人群相比，小于 40 岁的携带 PALB2 变异的女性，乳腺癌风险增加到 8 到 9 倍；40 到 60 岁的携带者风险增加到 6 到 8 倍；60 岁及其以上的携带者风险增加到 5 倍。50 岁前女性携带者估计的乳腺癌累积风险为 14%（95% CI 9-20），70 岁前为 35%（95% CI 26-46）。乳腺癌风险也显著受到出生队列（即不同出生年代，参见下表， $P < 0.001$ ）和其他家族因素（ $P = 0.04$ ）影响。女性 PALB2 变异携带者的乳腺癌绝对风险，在 70 岁前、没有乳腺癌家族史的人群中为 33%（95% CI 25-44），而 50 岁前、有两个或更多一级亲属乳腺癌家族史的为 58%（95% CI 50-66）。因此作者认为，PALB2 的失功能变异是遗传性乳腺癌的重要原因，而且作者的数据显示 PALB2 变异携带者的风险和 BRCA 变异的情况有所重叠。

Table 3. Estimated Relative Risk of Breast Cancer for Female PALB2 Mutation Carriers in Earlier and Later Birth Cohorts.	
Year of Birth	Relative Risk (95% Floated CI)*
Before 1940	1.00 (0.59–1.69)
1940–1959	2.84 (1.64–4.93)
In 1960 or later	6.29 (2.81–14.10)

* Floated CIs allow for comparisons of the relative-risk estimates across all categories without the need to define a reference category. $P < 0.001$ for heterogeneity, from the comparison of the model allowing for a single relative-risk parameter and the model with cohort-specific parameters.

（李雷）

妇科良性肿瘤

通过高通量开放数组的qPCR基因面板明确适合子宫肌层及子宫肌瘤表达分析的看家基因^[77]

本研究的目的是评估51种不同的看家基因,及其在增殖期和分泌期作为子宫肌层及子宫肌瘤内参时的作用。取育龄期进行子宫切除术患者标本进行研究,包括6份子宫肌层及相匹配的子宫肌瘤。使用Taqman高密度开放数组的人类内源性控制面板进行实时定量PCR进行检测。研究结果明确了10种看家基因, ARF1, MRPL19, FBXW2, PUM1, UBE2D2, EIF2B1, HPRT1, GUSB, ALAS1, 以及TRIM27,可作为对比增殖期及分泌期子宫肌层和子宫肌瘤进行对比的正常基因。

研究结论:对比不同月经周期时,子宫肌层和子宫肌瘤样本时,许多基因需要的校正。理想的看家基因需要在不同月经周期有稳定的表达。本研究即找到了10种这类基因。

(李晓燕)

经腹子宫肌瘤剔除术中应用自体血回输^[78]

选自 2007-2011 排除行微创、宫腔镜、阴式子宫肌瘤剔除的 607 例经腹子宫肌瘤剔除术患者, 425 例 (70%) 启用自体血回输仪器。其中 85 例 (20%) 对回收血处理并回输患者体内。在多因素分析中, 术者 (OR 值 2.14; 95%可信区间 [CI], 1.28-3.59), >5 个肌瘤 (OR, 2.49; 95% CI, 1.27-4.89), 子宫体积大与启用自体血回输相关。反之, 生殖内分泌不孕专家作为术者使用血回输装置明显降低 (OR, 0.37; 95% CI, 0.21-0.66)。对于使用自体血回输装置者, 子宫体积>15-19 周妊娠子宫大小 (OR, 3.22; 95% CI, 1.56-8.95) 或 20 周妊娠子宫大小 (OR, 4.62; 95% CI, 1.45-14.73), 手术时间>120 分 (OR, 3.98; 95% CI, 1.70-9.29), 以及术中失血>1000 mL (OR, 26.31; 95% CI, 10.49-65.99) 与回收血再输注正相关。

结论:对经腹子宫肌瘤剔除者并不一定常规使用自体血回输,当回收血重新输注方成本效益高。但临床特征并不能准确预测是否需要输注自体回收血。

(史精华)

普通妇科

子宫内膜异位症和慢性盆腔痛

脂氧素A4调节雌激素受体的表达,并抑制17 β 雌二醇诱导的人子宫内膜间质细胞中的p38促分裂原蛋白激酶磷酸化^[79]

本研究的目的是: Lipoxin A4在子宫内膜异位症的中作用。本研究进行了子宫内膜间质细胞的原代培养并进行了分子生物学分析。研究组为49例子宫内膜异位症患者的在位及异位内

膜，19例正常对照组。使用ELISA检测Lipoxin A4水平，使用qRT-PCR进行雌激素受体（ER），肿瘤坏死因子 α （TNF α ），白介素6（IL-6）。使用Western blot检测p38分裂原蛋白磷酸化激酶的水平（p38 MAPK）。研究结果显示，异位内膜组织中Lipoxin A4，ER α 和PR表达下降，而ER β 表达升高。研究者进一步发现Lipoxin A4的表达水平与ER α 呈正相关，而与ER β 的表达呈负相关。而使用Lipoxin A4作用于子宫内膜间质细胞后，能促间质细胞中ER β 的表达，并很可能从而抑制了17 β 雌二醇诱导的人子宫内膜间质细胞中的p38促分裂原蛋白激酶磷酸化。

（李晓燕）

子宫内膜异位症患者的一氧化氮动力，卵泡微环境的改变以及卵母细胞的质量^[80]

本研究的目的是比较内异症患者和非内异症患者自由基动力，卵泡质量以及辅助生殖的结局。这是一项前瞻性队列研究。入组研究组及对照组共28例。研究显示，两组之间临床特征以及辅助生殖生产率均无显著差异。研究组血清E2峰值明显偏低（2,068.8 \pm 244.6 pg/mL vs. 2,756.2 \pm 205.0 pg/mL），颗粒细胞凋亡率较高（80.0% vs. 22.2%），硝基酪氨酸染色率较高（70.0% vs. 22.2%）。研究组未成熟卵泡培养成成熟卵泡的比例（0.6 \pm 0.3）较对照组（1.4 \pm 0.2）低。体外培养成熟卵泡皮质颗粒丢失的几率更高（83.3% vs. 24.0%），主轴破坏几率更高（66.7% vs. 16.0%），透明带溶解时间更长133.8 \pm 9.4 s vs. 90.5 \pm 5.8 s）。研究组中受孕失败者的卵泡液中的硝酸盐水平（478.2 \pm 43.1 nmol/L）较受孕成功者高（173.3 \pm 19.0 nmol/L）。

研究结论：内异症患者卵泡质量下降，蛋白硝化反应，颗粒细胞凋亡，卵母细胞老化提示NO氧化功能失调在滤泡环境改变的病理生理变化中起到作用。

（李晓燕）

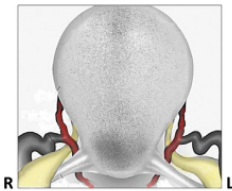
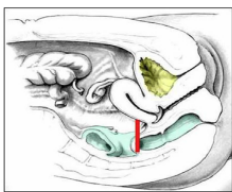
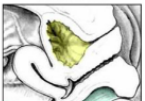
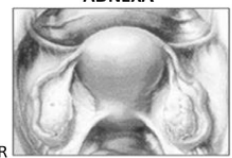
超声量表（ultrasound mapping）在深部子宫内膜异位症手术中的作用^[81]

本研究目的：阴道超声检测经手术/病理确诊的深部子宫内膜异位症病灶的部位及大小。这是一项前瞻性观察研究。能过经阴道超声，入组104例怀疑深部内异症患者。超声下详细检测深部内异症的大小及部位，并在腹腔镜下仔细核对，并制定出不同部位病灶的详细量表。研究结果显示，根据深部内异症的部位不同，经阴道超声诊断的准确率为76%~97%。阴道直肠隔内异症的超声诊断敏感性最低，为59%，准确性为76%。诊断膀胱内异症及子宫直肠窝内异症病灶的准确性最高，为97%。

研究结论：本研究中运用的超声量表评估了深部内异症的严重程度，对于有症状的深部内异症患者的术前准备及术中处理能起到一定的作用。量表参见图1，示例参见图2。

（李晓燕）

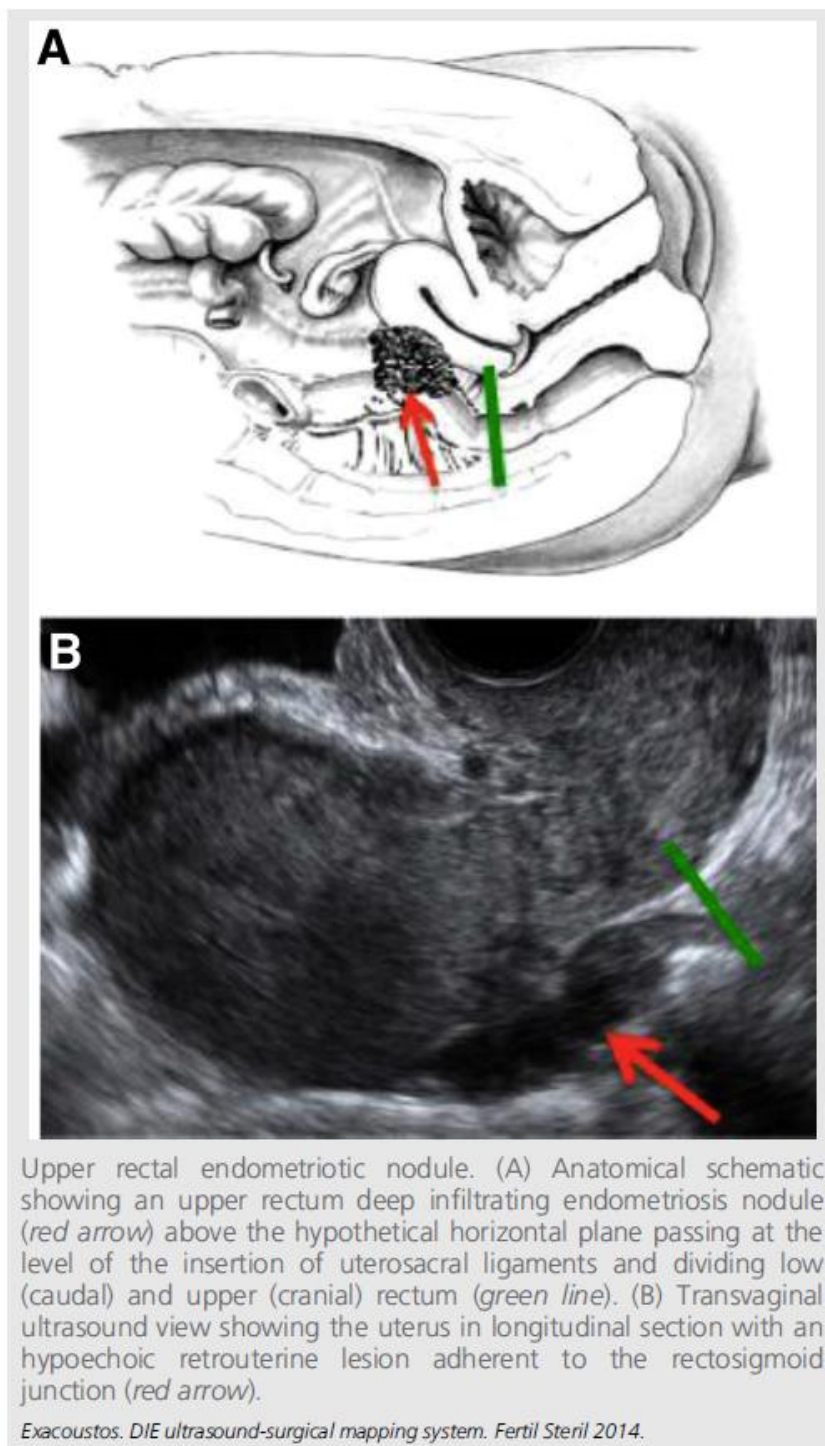
FIGURE 1

LOCATION	LESION			
POSTERO-LATERAL DIE				
UTEROSACRAL LIGAMENTS (USL) and TORUS  PARAMETRIA and URETERS RECTO-VAGINAL SEPTUM and VAGINA  CRANIAL and CAUDAL RECTUM	NODULE			
	No	Yes <1 cm	Yes 1-3 cm	Yes > 3cm
	RIGHT USL			
	No	Yes		
	LEFT USL			
	No	Yes		
	TORUS			
	No	Yes		
	RIGHT PARAMETRIUM			
	No	Yes		
	LEFT PARAMETRIUM			
	No	Yes		
	RIGHT URETER			
	No	Compression	Dilatation	
LEFT URETER				
No	Compression	Dilatation		
RVS				
No	Yes			
VAGINA				
No	Yes mm			
CRANIAL RECTUM				
No	Yes			
Wall infiltration grade				
Superficial	Full thickness			
CAUDAL RECTUM				
No	Yes			
Wall infiltration grade				
Superficial	Full thickness			
DOUGLAS (D)				
DOUGLAS POUCH OBLITERATION				
No	Yes partial	Yes complete		
ANTERIOR DIE				
BLADDER 	BLADDER			
	NODULE			
	No	Yes mm	
	site :			
	Distance from right ureter: mm			
	Distance from left ureter: mm			
	ADHESIONS			
No	Yes			
ADNEXAL ENDOMETRIOSIS				
ADNEXA 	ADNEXA			
	ENDOMETRIOMA (right ovary)			
	No	Yes mm		
	ADHESIONS (right ovary)			
	No	Yes	site:	
	RIGHT TUBE			
	No	Yes mm		
	ENDOMETRIOMA (left ovary)			
	No	Yes mm		
	ADHESIONS (left ovary)			
No	Yes	site:		
LEFT TUBE				
No	Yes mm			
OTHER SITES				

Mapping sheet of the "Endometriosis Surgical-Ultrasonographic System" (ESUS). The ESUS sheet is filled in by marking "yes" or "no" in each box of the chart corresponding to endometriotic locations. The location of the deep infiltrating endometriosis lesion could also be drawn on the anatomical scheme laterally. L = left; R = right.

Esposito DIF ultrasound clinical mapping system. Fertil Steril 2014

FIGURE 2



CD26/DPPiV在内异症患者的子宫内膜间质细胞迁移中下调^[82]

本研究的目的是证实一个假说，即内异症患者的子宫内膜间质细胞在缺氧的状态下活性增强。这是一项前瞻性病例对照研究。入组者为18例内异症患者及19例其他良性疾病患者。在正常的氧浓度（20%）及缺氧状态下（6.5%）培养在位子宫内膜，使用PCR和ELISA检测细

胞迁移及侵袭能力。流式细胞学检测CD26/DPPIV的表达情况。研究结果显示，缺氧状态下内异症患者的子宫内间质细胞比对照组表现出更强的迁移能力。PCR提示缺氧状态下内异症患者内膜间质细胞中迁移抑制剂CD26/DPPIV表达下调，血管生成因子（CXCL6）表达上调。内异症患者的内膜间质细胞在缺氧状态下培养，使用抑二肽素和基质细胞来源因子1 α 作用于所培养的细胞能增强其迁移及侵袭能力。

研究结论：缺氧状态下降低CD26/DPPIV水平并增加血管生成因子能促进内异症病灶的生长。

（李晓燕）

腹腔镜输尿管内膜异位症切除术：手术细节、长期随访和生育结局^[83]

研究目的为评估输尿管深部子宫内膜异位症行腹腔镜输尿管松解术的围手术期细节、长期结局和术后妊娠情况。回顾性纳入行腹腔镜输尿管松解术的输尿管深部子宫内膜异位症患者共 109 名。结果：所有患者均成功经腹腔镜方式完成手术，没有中转开腹病例。1 例（0.9%）患者发生了术中的输尿管损伤。9 例（8.3%）患者放置了输尿管支架。8 例（7.3%）患者发生术后并发症，但没有严重并发症和输尿管瘘的发生。短期和长期不良结局的发生率随术前肾积水的严重程度而增加。术后有 80 例患者有完整的随诊数据，再次行输尿管手术的患者为 5 例（6.3%），然而有 22（27.5%）例患者子宫内膜异位症复发。术后有 36 例患者有妊娠意愿，共有 20 例（55.6%）患者完成了 26 例次妊娠。流产率为 15.6%。术前肾积水程度 ≥ 2 度是手术时间长以及术后症状复发的独立危险因素。术后的辅助激素治疗是唯一的妊娠率相关的因素，可以降低妊娠成功率。总结：腹腔镜下输尿管子宫内膜异位症切除术是一个安全的术式，有满意的长期预后以及令人鼓舞的妊娠率。然而，术前肾积水 ≥ 2 度提示预后不良。

（王永学）

妇科泌尿学

妊娠期骶神经调节器的使用：病例报道^[84]

对于膀胱过度活动，膀胱功能紊乱的尿潴留患者，如果保守治疗失败，则可以在体内植入骶神经调节器。这个装置对于妊娠的影响并不明确。本文介绍了一例34岁带有此装置合并妊娠的患者，在妊娠期间断使用了调节器。最终这名患者妊娠足月并剖宫产一正常新生儿。从本例来看，妊娠期使用骶神经调节器是安全的，相比起间断导尿，能减少尿路感染的几率。

（李晓燕）

吊带术治疗女性压力性尿失禁：系统回顾和荟萃分析^[78]

选择 1990-2013.04 英文文献比较治疗 SUI 不同吊带术之间，以及吊带术与 Burch 术随机对照实验进行荟萃分析，要求随访时间至少为 12 个月。结果显示：尿道中段悬吊术（MUS）vs Burch，meta 分析显示客观治愈率无明显差异（OR, 1.18; 95%可信区间[CI], 0.73-1.89）。

选择手术方式主要应权衡潜在不良反应（AEs）和后续的手术。耻骨阴道吊带术 vs Burch，无论在客观还是主观治愈率均倾向于吊带术。我们推荐耻骨阴道吊带术以达到最大限度的治疗效果。耻骨阴道吊带术 vs MUS，Meta 分析显示 MUS 主观治愈率更好（OR, 0.40; 95% CI, 0.18-0.85）。因而推荐 MUS。经闭孔吊带术 vs 耻骨后 MUS，meta 分析在客观（OR, 1.16; 95%CI, 0.93-1.45）和主观治愈率（OR, 1.17; 95% CI, 0.91-1.51）均倾向于耻骨后吊带但差异无统计学意义。对治疗效果的满意度显示经闭孔吊带更高，但其差异也无统计学意义（OR, 0.77; 95% CI, 0.52-1.13）。不同吊带术 AEs 差别较大；耻骨后吊带术后膀胱过度活动更常见（OR, 1.413; 95% CI, 1.01-1.98, P=0.046）。对于耻骨后和经闭孔吊带的选择不应因治疗效果而主要取决于 AEs。对于迷你吊带 vs 全长 MUS，meta 分析全长吊带无论是客观（OR, 4.16; 95% CI, 2.15-8.05）还是主观（OR, 2.65; 95% CI, 1.36-5.17）治愈均明显升高。

结论：SUI 不同的手术方式存在不同的成功率和并发症，这些都应在制定手术方案时慎重考虑。

（史精华）

经阴道和经腹膀胱阴道瘘修补术后性功能的比较^[85]

该研究旨在比较经阴道和经腹膀胱阴道瘘修复术后的结局和性功能恢复情况。60 名患者接受经阴道修补，31 名患者接受经腹修补。经阴道修补手术时间更短，出血更少，住院天数更少。不论何种手术方式，术后患者的性功能均有改善，两种手术方法在改善性功能和直观类比评分方面没有明显的优劣之分。

（彭澎）

其他妇科问题

双宫颈：明确诊断的困境^[86]

尽管双宫颈通常意味着双子宫，但明确诊断双宫颈同时合并其它苗勒氏管异常是具有挑战性的。该文旨在了解双宫颈合并其它苗勒氏管畸形的频率，并明确如何依据影像及临床特点进行区别。共 64 例患者符合双宫颈诊断标准：32 例（50%）纵隔子宫，27 例（42%）双子宫以及 5 例（8%）双角子宫。宫颈管分离占纵隔子宫的 34%（11/32），双子宫的 26%（7/27）。双角子宫中不存在宫颈管分离的现象。以双子宫平均宫颈距离（12.05 mm）为最大（P<0.001），而纵隔子宫为 5.43 mm，双宫角为 5.40 mm。结论认为，对于双宫颈患者，合并纵隔子宫和双子宫的几率大致相当，均高于双角子宫。尽管 MRI 所测宫颈距离增加可能支持双子宫，但宫底的评估对复核诊断十分重要。

（史精华）

自体组织工程的阴道成形——探索性队列研究^[87]

本文是四例 Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser 综合征（MRKHS）以自身组织工程行阴道成

形的报道。患者 13-18 岁间。每例患者中均活检得到自体的外阴组织。作者培养、扩增上皮及肌肉细胞，并将其种植到生物降解支架上，从而构建阴道器官并使之在恒温箱中成熟以能够用于人类组织制造。作者从会阴手术放置这些器官，记录病史、体格检查、阴道检查、系列组织活检、MRI 和自评的“女性性功能指数问卷”，并随访 8 年。

结果并没有观察到长期的术后合并症。年度的系列活检发现成形阴道被覆三层的结构：上皮，实质和肌肉，符合预期的阴道构成。免疫组化确认了表型正常的平滑肌和上皮细胞的存在。MRI 不仅显示了术前阴道发育不全的形态，还清晰显示了术后人工阴道的形态，每年的阴道检查也并未发现有何异常。问卷调查显示患者性生活均获得满意（包括性欲，唤起，润滑，高潮，满意度和疼痛）。

（李雷）

为女孩儿插尿管^[88]

NEJM 经常发布一些临床操作的录像，并不是什么高深的内容，比如妇科检查、静脉穿刺、吸氧、放置喉罩等等。这一次介绍的是为女孩儿查尿管。诊断性指证包括：收集无菌性尿液标本用于培养和尿液分析（尤其是不能自主排尿的小孩儿，但是获取尿液样本又非常重要），进行膀胱尿道造影，以及术后或重症患者监测出入量等。插尿管也可用于治疗性目的，如急性尿潴留的解压，神经性膀胱的间断排尿，连续膀胱灌注用于移除血块或注药。

放置尿管的唯一的绝对禁忌证是可疑的下尿道急性创伤，见于盆腔损伤或骑跨伤。体格检查发现的会阴血肿、尿道口血迹或大量血尿均提示这类损伤。如果有所怀疑，应该行逆行尿道造影以排除尿道撕裂。相对禁忌证包括：下泌尿系已知的主要解剖畸形，最近行尿道或膀胱颈的重建等。另外，尚需明确患儿是否对乳胶过敏。

图 1. 女孩应用的尿管的适合尺寸。 新生儿用 4-6 French，婴儿用 6-8 French，青春期前应用 10-12 French，青少年应用 14 French 以下的。

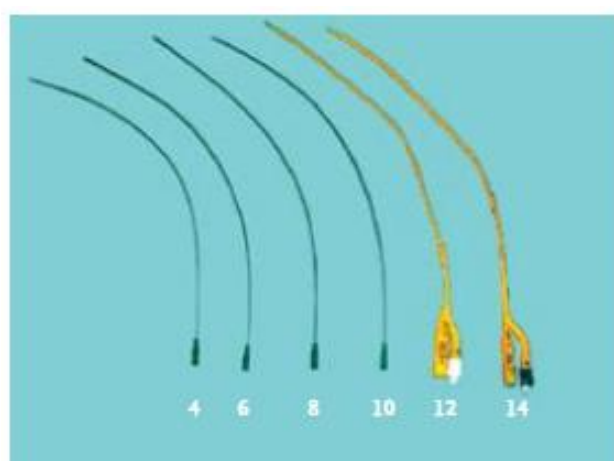


Figure 1. Appropriate Catheter Sizes for Use in Girls.

图 2. 尿道开口的位置。位于阴蒂和阴道之间。有时难以定位，因为阴道口粘膜可能会覆盖尿道口；有时也会因为阴唇粘连而难以辨认。



图 3. 放置尿管。阴道口的粘膜可能覆盖尿道口，使其难于定位；可以轻柔地将阴道口头侧皮褶向下牵拉以暴露尿道口。一旦定位，以优势手的手指把握润滑后的尿管，缓慢而轻柔地插入尿管的头部并推送进膀胱。



(李雷)

产科与计划生育

超声检测出孤立性先天性畸形的胎儿胎死宫内的风险^[89]

研究为了评估孕期合并产前超声检查发现一项大的孤立性先天畸形时胎死宫内的风险以及伴发的生长受限的影响。为回顾性队列研究，1990 年之 2009 年间所有的单胎妊娠进行了常规解剖畸形筛查的单胎都纳入了研究。超声检测出孤立的大的先天畸形的胎儿与没有检测出大的畸形的胎儿的胎死宫内的发生率进行比较。死产率按照每 1000 次妊娠来计算。排除标准包括 24 周前出生、多胎妊娠、小的畸形和染色体异常。分析以分娩时孕龄进行分层（32 周前与 32 周及以后进行比较）我们使用逻辑回归进行混杂因素的调整。结果在 65308

例 24 周或之后出生的单胎妊娠中，确定有 873 例合并有孤立的大的先天性畸形（1.3%）。有大畸形的胎儿的总的胎死宫内发生率在 55/1000，而没有畸形的胎儿的胎死宫内发生率为 4/1000（调整后的比值比[OR]15.17， 95% CI 11.03-20.86）。有畸形的胎儿 32 周前的胎死宫内发生率为 26/1000，32 周及之后的发生率为 31/1000。在生长受限的胎儿中，有畸形的胎儿胎死宫内的发生率为 127/1000，没有畸形的发生率为 18/1000，先天畸形仍然考虑与高的胎死宫内发生率发生有关（调整后的比值比 8.20， 95% CI 5.27-12.72）。因此，无论是否伴发生长受限，胎死宫内在畸形胎儿中的发生率增加。这些风险可能有助于临床工作人员在设计针对有畸形的胎儿的护理计划时有所帮助，因为这些胎儿死产和新生儿死亡的风险都提高了。

（胡惠英）

妊娠期有针对性地甲状腺功能检测在临床实践中的意义^[90]

评估临床实践中孕期有针对性地甲状腺功能检查的效用。这是在瑞典乌普萨拉县进行的回顾性队列研究。血标本在进行常规 17-19 周的常规超声筛查时留取。在本研究中，5254 例预产期在 2009 年 1 月 1 日至 2011 年 12 月 31 日的妊娠女性纳入研究。通过回顾她们的病史，在临床实践中孕期需要检测甲状腺功能是否异常的女性得到确认（n = 891）。剩下未检测的女性，1006 例进行随机检测分析 TSH、FT4、TPOAb。TSH 水平在两组中分析都参照国际内分泌协会指南推荐的早中晚孕特异相关参考值上限。结果早中晚孕特异相关的 TSH 升高的比例在针对性筛查组为 12.6%，未检测组为 12.1%（p = 0.08； 比值比为[OR]1.04, 95% CI 0.79-1.37）。隐匿性甲状腺功能减低的比例在两组中分别为 1.1%和 0.7%（p = 0.4； OR 1.57, 95% CI 0.55-4.45）。结论：早中晚孕特异相关的 TSH 水平升高和隐匿性甲状腺功能减低的发生率在有针对性进行甲功检测组和未进行检测组相当。在临床实践中执行起来，有针对性的进行甲功筛查并不令人满意，广泛地甲状腺功能筛查检测可能是更合理的选择。

（胡惠英）

一项基于人群关于前次流产后妊娠胎盘功能障碍的风险的研究^[91]

该研究试图探讨前次流产和本次妊娠胎盘功能障碍的关系，包括：子痫前期，胎死宫内，小于胎龄儿的出生，胎盘早剥和自发性早产。这是一项以人群为基础的队列研究，纳入了 610,587 例女性，分别评估了这些具有 1 次（n = 68,185）、2 次（n = 11,410）、3 次或更多次（n = 3823）流产的女性胎盘功能障碍的风险。风险根据非条件的回归分析计算比值比，并根据孕妇年龄、早孕期体重指数、身高、吸烟习惯、出生地，受教育年限，IVF，慢性高血压，孕前糖尿病，甲状腺功能低减，系统性红斑狼疮，胎儿性别和胎儿出生年限等进行调整。结果发现与没有前次流产史的女性相比，有 1 次前次流产史的女性基本上风险没有增加。有 2 次流产史的女性自发性早产、早产小于胎龄儿、胎膜早破的风险增加。有 3 次或更多次流产史的女性与没有流产史的女性相比，所有的风险都增加：子痫前期 5.83% vs 4.27%；胎死宫内，0.69% vs 0.33%，SGA 新生儿 5.09% vs 3.22%，胎盘早剥 0.81% vs 0.41%，自发性早产 6.45% vs 4.40%。调整后的比值比有 3 次流产史的女性早产的风险接近 2。

因此，2次或更多次流产史与胎盘功能障碍的风险增加相关，可以参考作为产前护理的一个危险因素。

（胡惠英）

基因拷贝数目与胎儿超声异常的相关性^[92]

本研究应用基因芯片分析比较超声检查胎儿结构正常与异常者的罕见良性基因拷贝数变异，探讨罕见良性基因拷贝数与胎儿超声异常的相关性。超声筛查异常的1082名胎儿中，752名的染色体核型是正常的，61例整倍体核型发生非常见的良性基因拷贝数变异，约为8.1%。多系统畸形的胎儿的罕见良性基因拷贝数变异的发生率远远高于正常胎儿的拷贝数变异（13.0% vs 3.65, $P < 0.01$ ）。与罕见良性基因拷贝数变异明确相关的特定系统畸形是肾脏畸形和心脏系统畸形。本研究提示我们在今后的临床工作中，如果超声筛查发现胎儿结构畸形，可运用基因芯片技术进一步分析染色体核型，染色体基因拷贝数的异常取决于系统的畸形程度。

（全佳丽）

青少年反复妊娠的预防：产后立即置入避孕器的成本效益？^[93]

本研究的主要目的是评估青少年产妇产后立即置入宫内节育器的成本效益。这是来自于北美州政府的一项资助，以前瞻性观察性研究的方法比较产后置入宫内节育器和常规避孕方法（对照组）术后6、12、24、36月的医疗费用和避孕失败率。结果表明，术后半年内，宫内节育器组的医疗花费超出对照组73,000美元，但是术后12月、24月、36月的宫内节育器组较对照组分别节约550,000美元、2500万美元和4500万美元。如果对照组术后12月、24月、36月的妊娠率为13.8%、18.6%和30.5%，两组的花费是相当的，但是对照组术后的实际妊娠率为20.1%、46.5%和83.7%。所以，事实证明产后立即置入宫内节育器成本效益合理。

（全佳丽）

美国剖宫产后再次妊娠的可能性^[94]

本研究的目的是评估剖宫产术后决定再次妊娠的趋向性，剖宫产数量以及分析是否与人口学资料相关。这是一项横断面研究，收集了2006年至2010年分娩者，入组条件为单活胎。共6526名研究对象，剖宫产分娩，再次妊娠的可能性下降。而且这种可能性随着剖宫产次数增加而下降。在分娩3次的人中，有2~3次剖宫产经历者再次妊娠的意愿分别下降37%及59%。家庭收入低，且有过2~3次剖宫产经历的人（调整后RR 2.50, 95% CI:1.23~5.05），较家庭收入高者（调整后RR 2.39, 95% CI 1.01~5.65），进行再次分娩的可能性高。研究结论：有剖宫产史者再次妊娠的可能性下降，在低收入人群中，这种可能性下降不明显。

（李晓燕）

影响低体温治疗缺氧缺血性脑病成功率的围产期风险因素^[95]

研究目的为明确影响低体温治疗缺氧缺血性脑病成功率的围生期危险因素。研究共纳入

2007年至2012年期间接受低体温治疗孕龄大于35周的可疑缺氧缺血性脑病的新生儿共109例。98例患儿在出生后7-10进行了MRI检查。8例患儿在进行MRI之前死亡。定义严重脑损伤为患儿死亡或异常MRI结果（病例组），对照组为MRI正常的患儿。通过Logistic回归分析来明确影响因素。结果：两组在孕周、出生体重、分娩方式等方面无差异。分析发现病例组有更多的胎盘早剥、代谢性酸中毒、低血小板、低血糖、恢复自主呼吸时间长、器官插管、胸外按压、抽搐病例。多因素logistic回归分析发现，低的动脉血氧PH值、恢复自发呼吸时间大于30分钟、无氧气供给是发生严重脑损伤的危险因素，其敏感性为74.3%，特异性为74.4%。

（王永学）

述评——双胞胎宫颈环扎：我们可以做的更好！^[96]

双胞胎妊娠早产（preterm birth, PTB）的发生率可达50%，新生儿早期的死亡风险较单胎妊娠高5倍。然而目前没有有效的干预措施来预防多胎早产的发生。基于RCT的研究显示，宫颈环扎目前对于以下三类人群是有效的：（1）由病史诊断而行宫颈环扎：单胎妊娠有3次或以上的早产或中孕期流产患者；（2）超声诊断而行环扎：既往有自发早产史的单胎妊娠妇女，在孕24周之前经阴道超声提示宫颈长度小于25mm；（3）体格检查发现宫颈扩张而行宫颈环扎（physical exam-indicated cerclage, PEIC）。目前来说宫颈环扎还仅限于单胎妊娠。

在双胞胎妊娠中目前仅有一项关于宫颈环扎的RCT研究（32年前），其研究的内容为因病史诊断而行的宫颈环扎，结果显示宫颈环扎对PTB并没有预防作用。对超声诊断而行的宫颈环扎没有专门的RCT研究，仅有一项meta分析涉及到这部分孕妇，但结果显示并没有降低PTB的发生率。同样的，对于PEIC目前也没有RCT的研究，仅有少数的病例报道显示PEIC改善妊娠结局包括超过32周分娩和新生儿存活率。

近期Miller等发表了一篇比较单胎和双胞胎妊娠PEIC的回顾性研究，其结果显示双胞胎PEIC的结局和单胎相似。但该研究中单胎和双胞胎孕妇人口学特征和危险因素不同，而且并不是所有的PTB的危险因素都进行了评估。研究对照组最合适的人群应该为具有相似特征的未进行PEIC的双胎孕妇。

我们可以做的更好：基于目前双胎24周前宫颈扩张孕妇PTB的发病率，评估PEIC有效性的RCT研究每组至少需要23例病例。通过检索www.controlled-trials.gov没有发现这样的试验，但是我们计划进行该研究。感兴趣的合作者可以通过email联系amanda.roman@jefferson.edu。

Miller的研究不应该改变目前的推荐。因缺乏RCT研究结果，目前宫颈环扎不适合双胎或多胎妊娠。因此，对多胎妊娠的孕妇我们不进行阴道超声测量宫颈长度，因为没有干预措施可以改善妊娠结局。

（王永学）

在足月绒毛膜羊膜中泌乳素作为促炎介质分泌调节剂的潜在作用^[97]

研究的目的是观察体外试验中泌乳素对促炎介质以及基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 分泌的影响。结果显示在体外培养的羊膜组织中加入泌乳素可以降低 IL-1 β , TNF- α 和 MMP-9 的分泌。但 MMP-2 的分泌并不受影响。结论: 泌乳素可能是一个潜在的促炎介质信号通路上的重要调节剂。

(王永学)

宫颈条件差的初产肥胖孕妇足月剖宫产的风险: 选择性引产 vs. 期待治疗^[98]

研究目的为观察宫颈条件差的初产肥胖孕妇在 39 周后进行选择性引产与期待治疗相比较母儿结局的差异。该研究为回顾性分析, 纳入 2007 年至 2012 年在 MedStar Washington Hospital Center 分娩的初产肥胖孕妇共 470 名, 在分娩时孕妇的 BMI \geq 30 kg/m²。在 38.0-38.9 周时检查宫颈条件差, Bishop 评分小于 5 分。孕妇选择在 39.0-40.9 周之间进行选择性引产或 39.0 周后进行期待治疗。结果, 60 名孕妇选择进行引产, 410 名孕妇选择进行期待治疗。两组比较, 剖宫产率选择性引产组显著高于期待治疗组 (40.0% vs. 25.9%, P=0.022)。其它的孕妇方面的结局如阴道手术助产、3-4 度会阴裂伤、绒毛膜羊膜炎、产后出血、输血的概率相似。在引产组中, 新生儿转入 NICU 的比例高于期待治疗组 (18.3% vs. 6.3%, P=0.001)。出生体重、脐动脉血 PH 值小于 7.0、5 分钟 Apgar 评分小于 7 分的比例两组相似。结论: 宫颈条件差的初产肥胖女性选择性引产会增加剖宫产的风险和更高的新生儿 NICU 转入率。

(王永学)

剖宫产后阴道分娩的成本效益^[99]

本研究的目的是比较剖宫产后阴道分娩 (trials of labor after cesarean deliveries, TOLAC) 与再次剖宫产 (elective repeat cesarean deliveries, ERCD) 的成本和收益。研究建立了孕妇和新生儿的模型来比较 TOLAC 和 ERCD 两种方式。假定没有前置胎盘的情况下才能进行 TOLAC, TOLAC 成功的孕妇将来可以继续阴道分娩, ERCD 的孕妇将来继续进行 ERCD。主要的研究结局为母儿的死亡率、直接的花费、质量调整生命年等。结果显示, TOLAC 花费更少, 收益更多, 并且增加了后续分娩的数量。

(王永学)

鼠李糖乳杆菌 GR-1 上清液可以预防怀孕 CD-1 小鼠脂多糖诱导的早产并且降低炎症反应^[100]

研究目的为检测益生菌鼠李糖乳杆菌 GR-1 上清 (GR-1 SN) 对脂多糖有诱导的早产的预防作用以及孕鼠体内炎性介质的变化。在 GR-1 SN 治疗与未治疗的怀孕小鼠宫腔内注射脂多糖观察早产的发生情况。并检测孕鼠血清、子宫肌层、胎盘、羊水细胞因子和趋化因子以及孕酮等的水平。结果显示, GR-1 SN 可以降低脂多糖诱导的早产率达 43%。GR-1 SN 可以显著降低孕鼠血清中 IL-1 β 、IL-6、IL-12p40、TNF- α 、CCL4、CCL5 的水平; 降低子宫肌层中 IL-6、IL-12p70、IL-17、IL-13、TNF- α 的水平; 降低了羊水中 IL-6、TNF- α 、CCL3、CCL4 的水平。孕鼠血清中孕酮水平也显著降低。结论, GR-1 SN 可以降低脂多糖诱导的早产的发生率,

其机制可能为控制全身和宫腔局部的验证反应。

(王永学)

子痫前期的发生与内源性抗炎介质-脂氧素 A4 缺乏相关^[101]

研究目的探讨脂氧素 A4 (LXA4) 缺乏是否会导致子痫前期。该研究通过监测妊娠妇女血清、胎盘组织中 LXA4 的浓度并比较子痫前期孕妇和正常孕妇 LXA4 浓度的差别;进一步通过动物实验对 LXA4 通路进行了研究。结果显示,子痫前期孕妇 FPR2/ALX 和 LXA4 及其合成酶的水平显著降低。补充 LXA4 可以显著改善脂多糖诱导子痫前期模型小鼠的症状,然而阻断 LXA4 信号通路可以导致子痫前期发生。LXA4 可以显著降低 IL-6、TNF- α 和 IFN- γ 的水平,但是会增加 IL-10 的水平;LXA4 可以增强 11 β -HSD2 的表达。结论,LXA4 缺乏可能导致子痫前期,可能归因于对炎症反应、氧化应激和调节 11 β -HSD2 作用的降低。

(王永学)

早期早产儿胎盘输血策略^[102]

该研究针对分娩时增加胎盘输血与早钳夹脐带干预相比较对于小于32孕周早产儿的影响。对PUBMED、Embase和ClinicalTrials.gov数据库的相关文章进行系统性分析。检索到的369篇中有全文的82篇。仅包括含小于32孕周新生儿数据的文章,增加胎盘-胎儿输血干预包括延迟钳夹脐带和脐带挤榨,与钳夹脐带比较。包括12项合格的相关研究,共有521例新生儿,平均孕周为28周。增加胎盘输血的益处包括减低死亡率、低输血率和脑室内出血发生率。调整其他影响因素后,生后四小时的平均输血量差异为21.14 ml,血压升高约3.24 mmHg。两组间安全性的相关检查结果无显著性差异(5分钟Apgar评分、住院期间的体温、产房内插管的概率和血清胆红素的峰值水平)。该文献荟萃分析结果显示,产时胎盘输血(延迟钳夹脐带时间或行脐带挤榨)与早钳夹脐带相比,新生儿结局更好,降低新生儿总死亡率、脑室内出血的风险、减少输血率。对需要立刻复苏新生儿的最佳脐带结扎时间仍无定论。

(王姝)

产程中预防性抗B族链球菌治疗:有4小时的用药时间吗?^[103]

尽管胎儿 B 族链球菌疾病的预防工作有所进展,但美国仍然是新生儿早发脓毒血症的首要原因。所幸, B 族链球菌感染女性接受治疗及预防性抗炎是有效的。然而唯一与未能行药物预防相关的因素是入院至分娩时间短。尽管至少 2 个小时的预防性抗菌素治疗在药理学上有效,但预防早发的 B 族链球菌感染最有效的方法是用药 4 小时疗法。应改进产时的治疗策略以改善抗菌素用药的效率。产科医生应考虑从预防新生儿暴露 B 族链球菌的角度给予至少 4 小时的治疗时间,以便加强产时预防性抗菌素的获益。

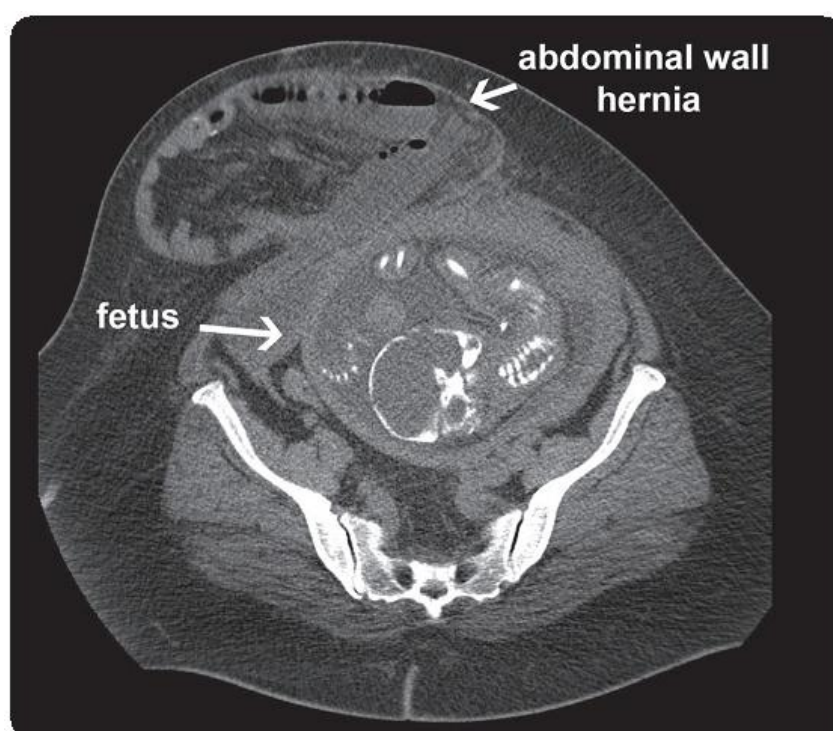
(王姝)

撕心裂肺的感觉:妊娠合并巨大腹壁疝伴肠梗阻^[104]

个案报道:肥胖妇女, G4P3, 孕 28⁺⁴ 周,伴有腹痛,恶心,胆汁性呕吐。既往:上次

妊娠后有腹疝症状，行开腹探查小肠部分切除及网片修补手术史；PE：腹胀，垂直疝修补疤痕处压痛；实验室检查正常；胎儿状况良好并排除早产；影像学检查：腹部X线提示机械性肠梗阻，CT表现为24×10×24 cm前腹壁疝伴大小肠进入疝囊但无嵌顿或绞窄的证据；治疗：妊娠期行保守治疗，静脉输液+胃肠减压（禁食水+放置胃管），症状明显缓解，一天内即恢复肠蠕动。余孕期无不适，至足月选低位横切口避开疝行剖宫产，产后10周行开腹疝修补术（应用网片修复筋膜），术后未再复发。

点评：该作者有以下三点经验分享：1) 腹部CT是评估疝并发症最好的影像学检查，小于5拉德的辐射剂量并不增加胎儿异常或死亡；2) 建议剖宫产后行疝修补术而非同时进行，以免污染切口；3) 只有当嵌顿或绞窄发生才在怀孕期间进行手术，避免胎儿暴露于不必要的麻醉和早产的风险。



（史精华）

绝育以外：正视流产后避孕的所有障碍^[105]

绝大多数美国流产（2008年70%）是在专科诊所（至少有一半的年门诊人次为流产）进行。其余的主要在生殖健康中心进行（24%），仅有4%在医院进行。虽然这样流产安全和质量有保证，但提供流产后避孕欠佳。根据2008-2009年Guttmacher研究所的报道，专业流产机构并非为提供各种避孕方法而设立，很少在流产后立即或单独提供宫内节育器（避孕环），皮埋避孕药物和口服避孕药。

改善流产后避孕的障碍之一涉及到患者的认知和对专业流产诊所的期望；其次，这些诊所的专业为流产，对放置IUD，植入物和绝育知识及经验匮乏；其他的障碍包括成本和补偿，在大多数州医疗补助仅在极少数情况下支付流产，许多国家也是如此。即使有保险覆盖，报

销比例和结构也很难追踪，并可能导致其他问题，如捆绑其他特定厂商药物或器械等。所有这些问题指向第三方替代方案：改善提供流产后可逆性避孕。上述的主要障碍均是可以克服的，包括对医护团队的培养，争取更多的公共和商业保险等。

（史精华）

产后出血（PPH）代际传递的风险：2个苏格兰出生队列分析^[106]

资料来自 2 个苏格兰出生队列：Walker 队列（1952-1966）和苏格兰发病率记录队列（SMR02）（1975-至今）。结果显示：总的 PPH 发病率为 4.3%（Walker-4.6%，SMR02-4.3%）。其母亲/祖母有产后出血妇女自身产后出血的几率并不比那些母亲/祖母没有产后出血妇女的风险更大。研究表明产后出血代际传递风险增加的比值比（OR），如果存在的话，应该小于 1.3。未生育、巨大儿、剖宫产和生殖道损伤校正后 OR 分别为 1.47、1.84、8.20 和 9.61。综上所述，即使家族史存在对产后出血风险的影响，也小于妊娠本身的影响。

（史精华）

妊娠急性脂肪肝伴发的止血功能异常^[107]

这项研究旨在探讨妊娠畸形脂肪肝是DIC的发生率、止血功能异常的原因和特点。51名急性脂肪肝患者中，80%在分娩时出现明确的DIC且持续到产后4-5天。如果以胎盘早剥为对照，急性脂肪肝患者的纤溶酶原降解受到抑制，纤溶酶-纤溶酶原裂解产物的清除也较胎盘早剥降低。急性脂肪肝患者肝功能异常以血凝前产物减少为特点。网织红细胞增加、有核红细胞出现和持续升高的胆红素水平反映了持续进展的止血功能异常。

（彭澎）

在Medicaid和儿童健康保险计划内提高母婴健康结局^[108]

Medicaid是美国公立保险系统的一种。该项评论介绍了美国近期医疗界、政府、保险公司坐在一起探讨如何在Medicaid和儿童健康保险的范畴内提高母婴健康结局的措施以及实现的办法。

（彭澎）

物理检查指征行宫颈环扎术的双胎孕妇术后结局^[109]

这是一项单中心回顾性队列研究。从 1980-1-1 到 2012-8-15 间，442 名孕妇通过物理检查提示宫颈机能不全行宫颈环扎术，其中 104 名（23.5%）是双胎。和单胎孕妇相比，双胎孕妇在 28 周前早产的风险并不增加，最终的产科结局也无差别。

（彭澎）

先兆子痫和子痫后的神经认知功能情况：一项长期随访研究^[110]

既往研究已经发现，先兆子痫/子痫产妇产后会出现神经认知功能的异常，但是发生的原因解释不一，且随访时间也不够长。该研究纳入年龄匹配的46名子痫、51名先兆子痫和48

名正常产妇。平均随访时间为7年，通过标准的认知测验评价6项客观认知功能情况：视觉感知、运动能力、工作记忆、长期记忆、注意力和执行功能。采用专门的问卷系统评估主观认知功能情况。结果发现，先兆子痫/子痫产妇的运动能力明显降低，主观认知方面的量表得分也明显降低。

(彭澎)

输卵管结扎术后的疼痛减轻—综述和荟萃分析^[111]

结果显示，腹腔镜输卵管结扎术使用局部麻醉，术后镇痛可达8小时。

(蒋芳)

第二产程延长的母婴结局^[112]

来自美国 12 个中心 (19 家医院) 的回顾性研究，纳入 2002-2008 年的 43810 初产妇和 59605 名经产妇，头位单胎，分娩孕周 ≥ 36 周。第二产程延长的定义：初产妇 $>2h$ ，有硬膜外阵痛者 $>3h$ ，经产妇 $>1h$ ，有硬膜外阵痛者 $>2h$ 。结果：第二产程延长的发生率在初产妇 (无硬膜外和有硬膜外) 为 9.9% 和 13.9%，经产妇为 3.1% 和 5.9%。第二产程延长与绒毛膜绒毛膜炎和 III-IV 度会阴撕裂的增加相关。新生儿并发症方面，初产妇中，二程长者与正常者相比，败血症的发生率在硬膜外阵痛和无硬膜外阵痛分别为 2.6% vs 1.2% (调整 OR 2.08, 95% CI: 1.60–2.70)；和 1.8% vs 1.1% (调整 OR 2.34, 95% CI 1.28–4.27)；窒息 (硬膜外阵痛) 0.3% (调整 OR 2.39, 95% CI 1.22–4.66)；无硬膜外阵痛者，围产期死亡率在初产妇为 0.18% (调整 OR 5.92, 95% CI 1.43–24.51)；经产妇为 0.21% (调整 OR 6.34, 95% CI 1.32–30.34)。在有硬膜外阵痛的二程长的产妇 (3533 初产妇和 1348 经产妇) 的后代中，没有缺血缺氧性脑病和围产期死亡。结论：增加阴道分娩的好处应该与第二产程延长所致的潜在的少量孕产妇和新生儿风险增加之间进行权衡。

(蒋芳)

产科脓毒症评分—一个发现孕妇脓毒症发病危险的模型^[113]

本文试图设计一个急诊科脓毒症评分系统，以确定孕妇和产后妇女进入重症监护病房 (ICU) 的风险。这个产科脓毒症评分 (S.O.S.)，是在现有评分系统基础上根据妊娠生理变化而改建的，整合了快速急诊医学评分 (REMS) 和急性生理和慢性健康评估 (APACHE) II 中的元素。在一组回顾性队列研究中，包括2009年2月至2011年5月之间临床疑诊脓毒症的孕妇及产后患者850名。结果显示 S.O.S. ≥ 6 是ICU入住率增加、血培养阳性和胎儿心动过速的独立危险因素。一个专为产科设计的脓毒症评分系统可以有效发现ICU入住的高危人群，需要进一步前瞻性的验证。

(蒋芳)

FIGURE 1
Sepsis in Obstetrics Score

Variable	High abnormal range				Normal	Low abnormal range			
	+4	+3	+2	+1		+1	+2	+3	+4
Score					0				
Temperature (°C)	>40.9	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<30
Systolic Blood Pressure (mmHg)					>90		70-90		<70
Heart Rate (beats per minute)	>179	150-179	130-149	120-129	≤119				
Respiratory Rate (breaths per minute)	>49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
SpO ₂ (%)					≥92%	90-91%		85-89%	<85%
White Blood Cell Count (/μL)	>39.9		25-39.9	17-24.9	5.7-16.9	3-5.6	1-2.9		<1
% Immature Neutrophils			≥10%		<10%				
Lactic Acid (mmol/L)			≥4		<4				

Scoring template for S.O.S., a sepsis scoring system designed specifically for obstetric patients.

S.O.S., Sepsis in Obstetrics Score; SpO₂, blood oxygen saturation.

Albright. *The Sepsis in Obstetrics Score*. *Am J Obstet Gynecol* 2014.

孕妇血清中双酚 A (BPA) 浓度与流产的风险^[114]

在工业上，双酚 A (BPA; 2,2 双[4-羟苯基]丙烷) 被用来合成聚碳酸酯塑料和环氧树脂。BPA 无处不在，从电脑、热敏数据纸、塑料食品和饮料容器、医疗器械到牙科密封剂中，都有它的身影。本文是一个队列研究，旨在分析母体血清中双酚 A 浓度与流产的关系。纳入 115 名早孕妇女，47 例安全分娩，68 例流产，测定这些孕妇早孕期的血清双酚 A 浓度，结果显示血清双酚 A 浓度与整倍体和非整倍体流产风险增高相关。

(蒋芳)

美国的母亲死亡率：诊疗方案对于致死性产后肺栓塞和高血压相关颅内出血的预测性和影响^[115]

作者来自美国医院联盟 (Hospital Corporation of America, HCA)。HCA 包括了 21 个州的 110 家母婴机构，年分娩量 21 万，约占美国总分娩量的 5-6%。作者在 2008 年发表了美国 2000-2006 年间 150 万分娩中母亲死亡的文章(参见 *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 36.e1-5.)，就该系统内 (即 HCA 内) 和全国范围内实施某些特定的、有效改善死亡率步骤的价值进行了评估。这些步骤包括用于指导预防剖宫产肺栓塞死亡、高血压危象中颅内出血和产后出血的诊疗方案。有关这些步骤实施后的临床价值，作者进行了 6 年的观察和细致分析 (2007-2012 年)，并同 200-2006 年间的数据进行了比较。本研究中作者旨在评估这些举措对于母亲死亡的预测性，以及母亲死亡率相关风险识别和转诊的理想系统的价值；作者还希望能够评估出院编码数据的死亡原因诊断的准确性。

结果，和 2000-2006 年间相比，在 HCA 2007-2012 年>120 万的分娩中，母亲死亡率为

6.4/10 万。广泛应用充气加压装置以预防剖宫产后肺栓塞显著降低了术后肺栓塞死亡率（7/458,097 vs. 1/465,880 次剖宫产， $P = 0.038$ ）。自主和快速的降压治疗消除了住院患者颅内出血的死亡，将先兆子痫的死亡率从 15 人降至 3 人（ $P = 0.02$ ）。有 3 例患者的死亡和剖宫产有关：1 例手术出血，1 例肺动脉高压，1 例术后肺栓塞。其中第一例是明确和剖宫产有关的。总体上，在一个有入院分流和转诊的理想系统中，只有 7% 的死亡是可能预防的。利用出院编码数据的死亡原因分析仅有 52% 的准确性。

作者认为疾病特异诊疗方案对于降低高血压疾病和产后肺栓塞相关的母亲死亡率是有益的。推算在全美国估计每年 2-6 人死于剖宫产手术本身。降低产后出血应该是预防母亲死亡的首要任务。

（李雷）

母儿幽门螺杆菌感染的特点及防治^[116]

这是《中华妇产科杂志》的讲座。

幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)是全球范围内具有高感染率的慢性感染性致病菌。Hp 感染是感染性疾病，没有“携带状态”，Hp 感染不存在垂直传染。中国 Hp 感染流行病学荟萃分析显示，新生儿 Hp 尿素酶—IgG(HpU—IgG)抗体总阳性率为 56.51%，至 6 个月后降为 10.02%，此后感染率随年龄增长迅速上升，1~5 岁组感染率为 39.55%，6~10 岁组为 42.04%，11~20 岁组为 53.38%，21~30 岁组为 65.75%，达到高峰阶段，以后均维持在此高水平。从以上人群 Hp 感染率的年龄分布可以看出，人的一生中感染 Hp 的最主要年龄阶段是在儿童期，尤其在出生后最初几年内，可见婴幼儿是受 Hp 侵袭最危险的人群。Hp 可以从胃反流入口腔，使口腔成为 Hp 储存库。已有研究表明，采用 PCR 或分离培养等方法可从 Hp 感染者唾液、牙菌斑甚至根管牙髓中检测出 Hp，通过限制性内切酶分析，证实与患者胃内 Hp 同源，为 Hp 有可能通过唾液为媒介口—口传播提供了依据，并提示 Hp 不仅仅限于在胃黏膜定植。Hp 在口腔中并不只是“路过菌”，而是可以有条件地定植于口腔中。Hp 流行病学调查还显示，有些地方由于母亲习惯于先将食物嚼碎后再喂孩子，导致幼儿 Hp 感染高发，共用食具的传统习惯也可能易致 Hp 经口—口途径传播。随着胃黏膜上皮更新脱落，寄居其上的 Hp 伴随脱落，通过胃肠道从粪便排出，粪—口的传播模式与已知经胃肠道传播的病毒性疾病，如甲型肝炎和脊髓灰质炎等相似，粪—口传播也是 Hp 感染率在发展中国家高于发达国家的原因之一。黄晓玲和万波采用粪便 Hp 抗原方法检测 3 620 例孕产妇，结果发现 Hp 感染与孕中、晚期病理妊娠，尤其是妊娠剧吐和胎儿生长受限有关。目前尚未见孕、产妇 Hp 感染率的调查报告，但从新生儿 HpU—IgG 抗体总阳性率高达 56.51% 可以看出，一半以上新生儿的母亲是 Hp 感染者。Hp 感染呈现显著的家庭聚集性，通过对以家庭为单位，父母及幼儿 Hp 感染率的分析，证实幼儿的 Hp 感染主要来自年长的家庭成员，尤其是母亲。母儿 Hp 感染问题，是 Hp 感染防治领域的瓶颈，处理好此问题，可望明显降低人群 Hp 感染率。

儿童期的高 Hp 感染率和家庭聚集性的显著特征提示，儿童 Hp 感染的传染源主要是感染 Hp 的家庭成员和保育人员，尤其是与儿童接触最密切的母亲，通过以唾液为媒介的口口

传播,很可能是儿童获得 Hp 感染的重要模式。Hp 感染引起宿主固有免疫应答和适应性免疫应答,但是宿主的免疫应答无法清除 Hp,导致其终生感染。儿童感染 Hp 后虽可无临床症状,但 Hp 可长期存在,并且胃黏膜的炎症改变呈进展趋势。Hp 相关性慢性胃肠疾病和口腔 Hp 感染等 Hp 感染性疾病均不可能自愈,且 Hp 感染者既是患者又是 Hp 的传染源,对 Hp 感染者必需进行医学干预。因此,为预防儿童被感染 Hp,有效降低儿童 Hp 感染率,孕前筛查和治疗 Hp 感染非常必要,并建议与子代有可能密切接触的其他家庭成员,也进行 Hp 感染的筛查和治疗。

(李雷)

断脐前重力对于胎盘输注的影响^[117]

适当延长断脐时间可以降低新生儿缺铁的风险。既往认为,由于重力关系,应该将新生儿放置在阴道水平才能保证胎盘向新生儿的血流灌注。但是这么做,操作不是很容易,而且影响了母婴的早期接触。于是阿根廷一帮人在三家教学医院进行了多中心的非劣势研究(non-inferiority trial),并在 *Lancet* 发表了研究结果。母亲按 1:1 比例随机分为两组,在断脐前 2 分钟揭示随机结果:阴道组,新生儿娩出后置于阴道水平;腹部组,新生儿娩出后置于母亲腹部或怀里。产后和断脐后新生儿立即两次称重。主要结局是体重差异,特异性的非劣势边缘结果为 18 g (20%)。

结果,分别有 274 例和 272 例新生儿进入阴道组和腹部组,最终两组分别有 77 例和 78 例不适合随机化(如剖腹产,产钳分娩,脐带过段或脐带绕颈)。阴道组和腹部组平均体重差异分别为 56 g (SD 47, 95% CI 50-63) 和 53 g (SD 45, 95% CI 46-59), 两组间没有劣势差别(差异 3 g, 95% CI -5.8 - 12.8; p = 0.45)。研究中没有发现任何严重的不良事件。

因此作者认为重力因素并不影响胎盘向新生儿的血流灌注;作者建议可以在断脐前即开始母婴的早期接触。

不过话说回来,我感觉,分娩后立刻抱抱全身都是血水和胎脂的宝宝还是需要很大勇气的,呵呵。

(李雷)

生殖医学

异位妊娠

吉非替尼联合甲氨蝶呤治疗输卵管以外的异位妊娠^[118]

输卵管以外部位异位妊娠的死亡率高于输卵管妊娠,近年来随着剖宫产和辅助生育的发展,其发病率在不断增加,手术治疗复杂。本文报告了以吉非替尼(表皮生长因子受体抑制剂)联合甲氨蝶呤治疗输卵管妊娠以外的异位妊娠情况。包括2家中心的8例患者:5例间质

部妊娠和3例剖宫产瘢痕妊娠，治疗前hCG 2458 – 48550 IU/l，6例患者hcg > 5000 IU/l。治疗方案是肌注MTX (50 mg/m² on Day 1, ± Day 4 or Day 7) 和口服吉非替尼 (250 mg qd × 7天)。随访到HCG小于15时认为是异位病灶吸收。8例治疗均成功，最常见的副作用是短暂的皮疹和腹泻。所有患者均恢复月经，3例患者此后顺利妊娠 (2例已分娩，1例在中孕期)。这一经验为以后治疗输卵管妊娠以外的异位妊娠提供了新的选择。

(蒋芳)

辅助生殖

自然妊娠及辅助生育妊娠后代中基因的甲基化状态^[119]

辅助生育治疗在一定范围内增加了不良产科结局、出生缺陷和长期后遗症的风险，但是其生物学基础还不清楚。越来越多的证据表明表观遗传学在不孕中起一定作用，并且和生育与健康有关系。那么通过 IVF 和 ICSI 出生的后代与自然怀孕出生的后代其 DNA 甲基化的状态是否不同？该文章针对此问题进行了研究。研究纳入匹配的自然妊娠生产的儿童 86 例，IVF 妊娠的儿童 49 例，ICSI 妊娠的儿童 20 例。取颊粘膜细胞提取 DNA，并用焦磷酸盐测序法进行甲基化的测定。所测定的基因包括父系表达基因 3 (paternally expressed gene 3, PEG3)、胰岛素样生长因子 II (IGF2)、小核核糖核蛋白多肽 N (small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N, SNRPN)、长散在重复序列 1 (long interspersed nuclear element 1, LINE1) 和胰岛素基因 (insulin gene, INS)。结果显示，后代中 SNRPN 基因甲基化与父母的辅助生育治疗相关。ICSI 出生的儿童其 SNRPN 甲基化水平高于自然妊娠及 IVF 出生的儿童，ICSI vs. 自然妊娠 (P=0.031)、ICSI vs. IVF (P=0.043)、ICSI vs. (自然妊娠+IVF) (P=0.023)。并且高的 SNRPN 甲基化水平与父母不孕的时间相关，不孕时间越长甲基化水平越高。在出生到 7 岁之间 LINE1 基因甲基化水平显著增加，而在相同的时间内基因 INS 的甲基化水平降低。结论：该研究结果为表观遗传学的作用尤其对生育能力的影响提供了支持。

(王永学)

抗苗勒管激素 (AMH) 升高女性的特点：AMH与多囊卵巢综合征表型的关系及辅助生育技术的结局^[120]

血清AMH升高已被证明在诊断多囊卵巢综合征中有一定价值。然而，然而极端高水平的AMH的临床意义尚未被研究。该研究旨在观察AMH (>5 ng/mL) 升高女性的特点。作者所在生殖中心随机发现的AMH高于>5 ng/mL女性作为研究对象，对134例患者资料进行回顾性队列研究。研究对象依据AMH 5-10 ng/mL, >10-14 ng/mL和>14 ng/mL被分为3组。内分泌特点，PCOS的表型、生殖率、移植率、临床妊娠、和多胎妊娠率进行组间的对比。结果显示，AMH范围是5-48 ng/ml。97%AMH > 10 ng/mL的女性有PCOS。与AMH 5-10 ng/ml组相比，AMH>10 ng/mL组女性出现卵巢多囊改变和月经稀发的发生率更高。此外，血清AMH水平与黄体生成素、睾酮和硫酸脱氢雄酮呈正相关。此外，AMH对闭经有很强的预测能力。尽管年龄和抑制胚胎的平均数相似，但AMH > 10 ng/ml女性显示卵巢过度刺激综合征 (HOSS) 和临床妊

娠率更高。总之，AMH升高女性中，如果AMH > 10ng/ml，大多数女性有PCOS。AMH升高的程度与PCOS严重程度相关，并与辅助生育技术中HOSS和临床妊娠的发生率较高相关。

(王姝)

46岁女性新鲜自体卵泡体外受精活产的病例报道^[121]

一位46岁的未产女性，其AMH水平低于0.61，接受自体新鲜卵泡的IVF。采取共7个卵泡，其中4个在分裂其抑制，结果妊娠并在31+3周分娩一健康男婴，体重1,580。该病例提示对于较高龄女性，尤其是AMH测不出者，自体新鲜胚胎IVF的活产结局仍较差，故本文的报道因提醒，对于45岁以上的女性，不应给予患者过高的妊娠希望。

(王姝)

年轻妇女月经第三天FSH升高：促性腺激素刺激/宫腔内人工授精一个很好的选择吗？^[122]

该回顾性研究共纳入563名妇女总计1396个促性腺激素刺激/宫腔内人工授精周期。依据月经第三天FSH水平(<10 vs ≥10 U/L)分组并比较其结局。尽管年龄轻(31.9±2.5岁)，仍然有10.2%的妇女第三天FSH升高。FSH升高组相比于正常组用药更多(1058.9±1106.0 vs 632.7±477.5 IU, P<0.0001)，药物刺激时间更长(10.6±2.4 vs 11.5±2.9天, P=0.0006)，E2水平(注射绒毛膜促性腺激素当天或前一天)更高(分别为529.5±244.3 vs 450.0±244.2和359.6±141.7 vs 306.8±160.9 pg/mL, p<0.05)。两组间临床妊娠率相当(14.6% vs 14%, P>0.05)。FSH升高组其自然流产率和多胎率有增加但无显著意义(27.8% vs 12.0%，22.2% vs 13.8%，P>0.05)。综上，35岁以下FSH升高妇女通过增加用药可以达到与FSH正常妇女同样的妊娠率。

点评：这项研究对FSH升高的年轻妇女来说无疑是重大的慰藉！

(史精华)

冷冻胚胎移植后出生婴儿的主要先天异常：一项1995年-2006年的队列研究^[123]

该队列研究比较了冻融胚胎移植(FET)分娩的新生儿和新鲜胚胎移植(fresh ET)分娩的新生儿出生后主要的先天异常有无。共1830例FET和2942例fresh ET新生儿纳入研究。结果显示，FET和fresh ET的新生儿发生主要先天异常的风险相似。

(彭澎)

其他生殖问题

复合口服避孕药的使用对于复发缓解型多发性硬化的长期影响^[124]

该研究为回顾性和探索性研究，目的是评价复合口服避孕药对于复发缓解型多发性硬化(RRMS)的长期影响，关注致残性进展和继发进展型多发性硬化(SPMS)。总共174例临床确诊MS的女性纳入研究，在这些患者中，33例在进入本研究时已发展为SPMS，而其他

141 例仍然是复发缓解型 RRMS。所有纳入研究的女性经过访谈获得妇产科病史。主要结局测量指标是扩展残疾状态量表 (EDSS), 多发性硬化严重程度评分 (MSSS), 年化复发率和进展到 SPMS 的情况。研究中疾病的平均 SD 期为 14.3 ± 9.8 年。与没有使用复合口服避孕药的患者相比, 使用 COCs 的患者有相对低的 EDSS 评分, 而 MSSS 相对低的情况只发生在之前或目前正在使用免疫调节治疗的亚群众。未使用 COCs 是 SPMS 疾病进展的预测因子, 无论是否在使用免疫调节药物。年化的复发率并不受 COCs 使用的影响。在 EDSS 评分上没有差异和进展到 SPMS 取决于是否检测到 COCs 成分。综上所述, 我们的结果提示 COCs 的使用与较轻的病情和较不严重的疾病进展相关。是否不同的孕激素剂量和类型有不同的影响还需要研究确认。

(胡惠英)

性腺恶变的风险及预防性切除性腺: 102例Y染色体或携带Y基因的表型为女性的研究^[125]

XY女性表型的性发育异常包括XY单纯性腺发育不全、XY混合性腺发育不全、XY雄激素不敏感综合征。携带Y染色体或Y基因而表型为女性的患者罹患性腺肿瘤的风险为10-30%。早期诊断和评估置管重要, 但是性发育异常者的处理尚有争议。本研究中102例患者在确诊后均行预防性性腺切除术, 18例患者术后病理证实性腺肿瘤, 性腺的恶变率为17.6%, 17例为性腺母细胞瘤, 1例为无性细胞瘤。102例患者术后行长期激素替代治疗维持女性第二性征, 术后每3-6月随访一次, 随访5年。仅1例无性细胞瘤患者术后复发接受辅助放疗, 其余患者随访期间无瘤生存, 且对社会性别满意。研究结果提出: 理想的性腺切除时机需个体化, 依据性发育异常的类型、患者的年龄及第二性征的发育程度, 如果是成人诊断为XY性发育异常, 应立即行预防性性腺切除术, 而青春期前可等待第二性征发育, 最佳手术年龄是16-18岁, 同时建议先行性腺活检较为稳妥。对于年龄较大的患者, 长期的激素替代治疗联合心理治疗也是至关重要的, 尤其是心理治疗。

(全佳丽)

轮班工作对早期生育结局的影响-系统回顾和 meta 分析^[126]

研究的目的是评估女性进行轮班工作与早期生殖结局之间是否存在关联。研究的数据来自 MEDLINE、Embase、Web of Science、Google Scholar、Cochrane Library 等主要数据库。纳入研究的标准是比较轮班女性(在 8AM 到 6PM 之外的时间工作)和不轮班女性月经情况不规律(周期小于 25 天或长于 31 天)、不孕情况和早期妊娠流产(小于 25 周)情况的比较。共纳入符合标准的研究 15 项(包括 123,403 例妇女)。与不轮班工作妇女像比较, 轮班妇女有月经不规律比率更多(16.05% vs. 13.05%, OR=1.22)、不孕率更高(11.3% vs. 9.9%, OR=1.8), 但早期自然流产的发生率不高(11.84% vs. 12.11%, OR=0.96)。夜班会导致早期流产增加(OR=1.29)。进过对混杂因素的调整后, 轮班工作仍会影响月经周期(adjusted OR=1.15), 但和不孕无明显关系(adjusted OR=1.11)。夜班和早期流产之间的关系依然存在(adjusted OR=1.41)。

结论: 本系统回顾研究为轮班工作和早期生殖结局之间的关系提供了证据。然而临床医

生缺乏充足的证据来建议限制生育年龄女性进行轮班的工作。

(王永学)

异常子宫出血的新进展：去年的最佳文章^[127]

著名的 *Obstetrics & Gynecology* (绿杂志) 会定期对前一年涉及某个临床问题的优秀文章进行点评。这一次介绍的是2013年发表的文章中关于异常子宫出血 (AUB) 的优秀稿件。本期一共点评了4篇文章。第一篇文章指出了美国近年来因为肌瘤和其他良性疾病施行的子宫切除术数量下降，但是因为AUB而切除子宫数量并没有减少。第二篇文章对比了药物治疗和左旋炔诺酮释放系统(即曼月乐)对严重月经过多的效果，结果显示曼月乐的效果很好，可以作为治疗严重月经过多的一线方案。第三篇文章发表的是一项为期10年的随机对照研究，比较了曼月乐和子宫切除在治疗月经过多时患者生活质量和费效比的差异。结果显示曼月乐和子宫切除的效果相当，但可以节省30%的费用。第四篇是ACOG的临床实践指南，告诉大家如何规范的定义和处理因为排卵功能异常而导致的AUB。

(彭澎)

计划妊娠的丹麦妇女中主动吸烟和被动吸烟与受精能力的关系^[128]

该研究旨在探索受精能力与主动吸烟、戒烟时间和被动吸烟之间关联的程度。共3773名18-40岁的丹麦妇女进入这项前瞻性队列研究。结果发现，吸烟超过10年的正在吸烟者比不吸烟者的受精能力明显下降。已戒烟者，无论戒烟时间有多久，如果当年每年吸烟超过10包，那么受精能力也下降。对于被动吸烟者则没有这种相关性。

(彭澎)

清瘦的多囊卵巢综合征女性的胰岛素抵抗状况评估^[129]

该研究试图探索用于超重的和清瘦的PCOS患者其胰岛素抵抗 (IR) 状况评估的工具。201名清瘦患者和198名超重患者纳入这项回顾性研究。采用OGTT、正常血糖-高胰岛素钳夹试验、雄激素和生化分析，绘制ROC曲线来分析个体的IR指数。结果提示，不管清瘦的还是超重的PCOS患者都应该进行胰岛素抵抗评估，HOMA-M120是一种简单、有效的评估清瘦PCOS患者胰岛素抵抗状况的工具。

(彭澎)

其他医学问题

To the point: 医学生的妇产科全球健康经验^[130]

本文来自于To the Point 系列，由妇产科研究生医学教育委员会的教授协会准备。提供给教育者们一种针对医学生妇产科全球健康经验的考虑视角。对于妇产科全球健康如何整合入研究生医学课程进行了讨论。对医学生的全球健康临床经验进行了有针对性地思考，包括

如何选择临床地点、如何监督和指导，目标和目的，出发前的准备和评估，对这些问题都进行了回顾综述。

（胡惠英）

reVITALize的执行概要^[131]

在电子病历书写，重要的统计数据 and 卫生保健中，精准的语言至关重要。临床定义的标准，是一个强大的国家数据库的基础步骤，这对临床医生和病人来说，都是有用并可用的。本文提到的reVITALize领导和协调全国多学科一起规范产科临床数据定义，为书面和口头沟通、获取电子健康记录数据以及，重要的统计数据和公共卫生数据的监测、质量改进、报告和提供重要的工具。

（李晓燕）

低收入国家主要心血管事件的发生率和死亡率高于高收入国家^[132]

超过 80%的心血管死亡发生在中低收入国家，原因不清楚。发表在 NEJM 上的这篇研究从 17 个国家（3 个高收入，10 个中等收入，4 个低收入，中国算是中等收入国家）628 个城市和农村社区招募了 156,424 人，以 INTERHEART 风险评分评估了他们的心血管风险。该评分不应用实验室检查，而对高危因素负担进行定量分析，评分越高，高危因素负担越大。参与者平均随访 4.1 年，观察心血管事件和死亡的发生率。

结果发现高收入国家平均的 INTERHEART 风险评分最高，中等收入国家居中，低收入国家最低（ $P < 0.001$ ）。但是高收入国家主要心血管事件的发生率（死于心血管原因，心梗，中风，心衰）却低于比中等和低收入国家（3.99 事件/1000 人-年 vs. 5.38 事件/1000 人-年和 6.43 事件/1000 人-年； $P < 0.001$ ）。高收入国家的病例死亡率也最低（高、中、低收入国家分别为 6.5%、15.9%和 17.3%； $P = 0.01$ ）。城市社区的高危因素负担要比农村更重，但是心血管事件的发生率更低（4.83 vs. 6.25 事件/1000 人-年， $P < 0.001$ ），病例死亡率更低（13.52% vs. 17.25， $P < 0.001$ ）。预防性药物的应用和血管重建操作在发达国家中更为常见（ $P < 0.001$ ）。作者认为，高收入国家中高负荷的危险因素可能通过更好的危险因素控制措施、更常应用的药物治疗和血管重建措施而得到转移。

（李雷）

参考文献

- [1] Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):193-7.
- [2] Practice bulletin no. 145: antepartum fetal surveillance. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):182-92.
- [3] Villar J, Ismail LC, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014;384(9946):857-868.
- [4] Papageorgiou AT, Ohuma EO, Altman DG, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014;384(9946):869-879.
- [5] Duryea EL, Hawkins JS, McIntire DD, et al. A revised birth weight reference for the United States. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):16-22.

- [6] Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, et al. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med.* 2014;371(10):918-31.
- [7] Bui AH, O'Gara PT, Economy KE, et al. Clinical problem-solving. A tight predicament. *N Engl J Med.* 2014;371(10):953-9.
- [8] Burke WM, Orr J, Leitao M, et al. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):385-392.
- [9] Burke WM, Orr J, Leitao M, et al. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part II. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):393-402.
- [10] Mancari R, Tomasi-Cont N, Sarno MA, et al. Treatment options for pregnant women with ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(6):967-72.
- [11] Salani R, Billingsley CC, Crafton SM. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):7-14.
- [12] Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):120-33.
- [13] Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2397-407.
- [14] O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2014;371(7):612-23.
- [15] Arany ZP, Walker CM, Wang L. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 22-2014. A 40-year-old woman with postpartum dyspnea and hypoxemia. *N Engl J Med.* 2014;371(3):261-9.
- [16] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):e279-e289.
- [17] DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014.
- [18] Grisham RN, Iyer G, Sala E, et al. Bevacizumab shows activity in patients with low-grade serous ovarian and primary peritoneal cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(6):1010-4.
- [19] Goodrich ST, Bristow RE, Santoso JT, et al. The effect of ovarian imaging on the clinical interpretation of a multivariate index assay. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):65 e1-65 e11.
- [20] Gunderson CC, Thomas ED, Slaughter KN, et al. The survival detriment of venous thromboembolism with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):73-7.
- [21] Rice MS, Hankinson SE, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. *Fertil Steril.* 2014;102(1):192-198 e3.
- [22] Lu Y, Yang J, Cao D, et al. Role of neoadjuvant chemotherapy in the management of advanced ovarian yolk sac tumor. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):78-83.
- [23] Usami T, Kato K, Taniguchi T, et al. Recurrence patterns of advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers after complete cytoreduction during interval debulking surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(6):991-6.
- [24] van Meurs HS, van Lonkhuijzen LR, Limpens J, et al. Hormone therapy in ovarian granulosa cell tumors: A systematic review. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):196-205.
- [25] Taylor SE, Beck TL, Krivak TC, et al. Oxaliplatin salvage for recurrent ovarian cancer: A single institution's experience in patient populations with platinum resistant disease or a history of platinum hypersensitivity. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):68-72.
- [26] Arend RC, Londono-Joshi AI, Samant RS, et al. Inhibition of Wnt/beta-catenin pathway by niclosamide: A therapeutic target for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):112-20.
- [27] Shah NR, Tancioni I, Ward KK, et al. Analyses of merlin/NF2 connection to FAK inhibitor responsiveness in serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):104-11.
- [28] Pant A, Liu D, Schink J, et al. Venous thromboembolism in advanced ovarian cancer patients undergoing frontline adjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(6):997-1002.
- [29] Petzel SV, Vogel RI, McNiel J, et al. Improving referral for genetic risk assessment in ovarian cancer using an electronic medical record system. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(6):1003-9.

- [30] Qiu JJ, Lin YY, Ye LC, et al. Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR predicts poor patient prognosis and promotes tumor metastasis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):121-8.
- [31] Lin KY, Bryant S, Miller DS, et al. Malignant ovarian germ cell tumor - Role of surgical staging and gonadal dysgenesis. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):84-9.
- [32] Kato K, Yamamoto A, Takeshima N. Cytoreduction of para-aortic lymph nodes behind the inferior vena cava and the right renal vessels in a patient with fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):164-5.
- [33] Krivak TC, Lele S, Richard S, et al. A chemoresponse assay for prediction of platinum resistance in primary ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):68 e1-8.
- [34] Gadducci A, Cosio S, Landoni F, et al. Adjuvant treatment and analysis of failures in patients with high-risk FIGO Stage Ib-II endometrial cancer: An Italian multicenter retrospective study (CTF study). *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):29-35.
- [35] George EM, Tergas AI, Ananth CV, et al. Safety and tolerance of radical hysterectomy for cervical cancer in the elderly. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):36-41.
- [36] Maree JE, Kaila I. Zambian Women's Experiences and Understanding of Cervical Cancer: A Qualitative Study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(6):1065-71.
- [37] Zhi W, Ferris D, Sharma A, et al. Twelve serum proteins progressively increase with disease stage in squamous cell cervical cancer patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(6):1085-92.
- [38] Wu S, Hu G, Chen J, et al. Interleukin 1beta and Interleukin 1 Receptor Antagonist Gene Polymorphisms and Cervical Cancer: A Meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(6):984-90.
- [39] Wang N, Zhou Y, Zheng L, et al. MiR-31 is an independent prognostic factor and functions as an oncomir in cervical cancer via targeting ARID1A. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):129-37.
- [40] Togami S, Kamio M, Yanazume S, et al. Can Pelvic Lymphadenectomy be Omitted in Stage IA2 to IIB Uterine Cervical Cancer? *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(6):1072-6.
- [41] Sun C, Brown AJ, Jhingran A, et al. Patient preferences for side effects associated with cervical cancer treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(6):1077-84.
- [42] Tang J, Li J, Wang S, et al. On what scale does it benefit the patients if uterine arteries were preserved during ART? *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):154-9.
- [43] Smits RM, Zusterzeel PL, Bekkers RL. Pretreatment Retroperitoneal Para-aortic Lymph Node Staging in Advanced Cervical Cancer: A Review. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(6):973-83.
- [44] Perri T, Ben-Baruch G, Davidson T, et al. Use of Titanium Spiral Tacks for Long-term Oophoropexy Before Pelvic Irradiation. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(6):1133-6.
- [45] Perry R, Rankin K, Yu MC, et al. Factors associated with human papillomavirus vaccination completion on a catch-up schedule. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):76-81.
- [46] Petrelli F, De Stefani A, Raspagliesi F, et al. Radiotherapy with concurrent cisplatin-based doublet or weekly cisplatin for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):166-171.
- [47] Huang M, Chen Q, Xiao J, et al. Overexpression of Hypoxia-Inducible Factor-1alpha Is a Predictor of Poor Prognosis in Cervical Cancer: A Clinicopathologic Study and a Meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(6):1054-64.
- [48] Lee JY, Youm J, Kim TH, et al. Preoperative MRI criteria for trials on less radical surgery in Stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):47-51.
- [49] Horn LC, Bilek K, Fischer U, et al. A cut-off value of 2cm in tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage IB cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):42-6.
- [50] Zhao C, 毛瑛玉. 美国最新子宫颈癌筛查异常女性的临床处理指南介绍. *中华妇产科杂志.* 2014;49(1):73-77.
- [51] Gao C, Wang Y, Tian W, et al. The therapeutic significance of aromatase inhibitors in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):190-195.
- [52] Lopez-De la Manzanara Cano C, Cordero Garcia JM, Martin-Francisco C, et al. Sentinel Lymph Node Detection Using 99mTc

- Combined With Methylene Blue Cervical Injection for Endometrial Cancer Surgical Management: A Prospective Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(6):1048-53.
- [53] Menderes G, Azodi M, Clark L, et al. Impact of body mass index on surgical outcomes and analysis of disease recurrence for patients with endometrial cancer undergoing robotic-assisted staging. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(6):1118-25.
- [54] Meng B, Hoang LN, McIntyre JB, et al. POLE exonuclease domain mutation predicts long progression-free survival in grade 3 endometrioid carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol*. 2014;134(1):15-9.
- [55] Wilkinson-Ryan I, Binder PS, Pourabolghasem S, et al. Concomitant chemotherapy and radiation for the treatment of advanced-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;134(1):24-8.
- [56] Tamura R, Kashima K, Asatani M, et al. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of 63 uterine tumors having high signal intensity upon t2-weighted magnetic resonance imaging. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(6):1042-7.
- [57] Turan T, Ureyen I, Duzguner I, et al. Analysis of Patients With Stage IIIC Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(6):1033-41.
- [58] Sala P, Morotti M, Menada MV, et al. Intraoperative frozen section risk assessment accurately tailors the surgical staging in patients affected by early-stage endometrial cancer: the application of 2 different risk algorithms. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(6):1021-6.
- [59] Ruiz I, Martin-Arruti M, Lopez-Lopez E, et al. Lack of association between deficient mismatch repair expression and outcome in endometrial carcinomas of the endometrioid type. *Gynecol Oncol*. 2014;134(1):20-3.
- [60] Olesen TB, Svahn MF, Faber MT, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2014;134(1):206-215.
- [61] Lin LL, Brown JC, Segal S, et al. Quality of life, body mass index, and physical activity among uterine cancer patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(6):1027-32.
- [62] Lau HY, Chen YJ, Yen MS, et al. Clinicopathological features and survival in young taiwanese women with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(6):1015-20.
- [63] Gilks CB. Mutations in oncogenes: Context matters. *Gynecol Oncol*. 2014;134(1):1-2.
- [64] van Engen-van Grunsven AC, Kusters-Vandeveldel HV, De Hullu J, et al. NRAS mutations are more prevalent than KIT mutations in melanoma of the female urogenital tract-A study of 24 cases from the Netherlands. *Gynecol Oncol*. 2014;134(1):10-4.
- [65] Wang Y, Yang Y, Teng F, et al. Pure nongestational uterine choriocarcinoma in a postmenopausal Chinese woman confirmed with short tandem repeat analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(1):e1-3.
- [66] Sisti G, Kanninen TT, Ascitti S, et al. Rate of second primary tumors following diagnosed choriocarcinoma: A SEER analysis (1973-2010). *Gynecol Oncol*. 2014;134(1):90-5.
- [67] Figurelli J, Bresson L, Narducci F, et al. Single-port access laparoscopic surgery in gynecologic oncology: outcomes and feasibility. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(6):1126-32.
- [68] Abitbol J, Lau S, Ramanakumar AV, et al. Prospective quality of life outcomes following robotic surgery in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol*. 2014;134(1):144-9.
- [69] Maneschi F, Nale R, Tozzi R, et al. Femoral nerve injury complicating surgery for gynecologic cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(6):1112-7.
- [70] McVey RM, Clarke E, Segev Y, et al. Determining the Role of a National Objective Assessment of Surgical Skills in Gynecological Oncology: An e-Delphi Methodology. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(6):1098-104.
- [71] Stroud W, Whitworth JM, Miklic M, et al. Validation of a venous thromboembolism risk assessment model in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol*. 2014;134(1):160-3.
- [72] Shoji T, Takatori E, Miura Y, et al. Pilot study of intraperitoneal administration of triamcinolone acetonide for cancerous ascites in patients with end-stage gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(6):1093-7.
- [73] Smith JB, Stashwick C, Powell DJ, Jr. B7-H4 as a potential target for immunotherapy for gynecologic cancers: A closer look. *Gynecol Oncol*. 2014;134(1):181-189.

- [74] Khulpateea BR, Silver DF. A ten year experience of cecal neovagina procedures for the restoration of sexual function on a gynecology oncology service. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):150-3.
- [75] Karam-Hage M, Cinciripini PM, Gritz ER. Tobacco use and cessation for cancer survivors: An overview for clinicians. *CA Cancer J Clin.* 2014.
- [76] Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 2014;371(6):497-506.
- [77] Almeida TA, Quispe-Ricalde A, Montes de Oca F, et al. A high-throughput open-array qPCR gene panel to identify housekeeping genes suitable for myometrium and leiomyoma expression analysis. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):138-43.
- [78] Schimpf MO, Rahn DD, Wheeler TL, et al. Sling surgery for stress urinary incontinence in women: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):71 e1-71 e27.
- [79] Chen S, Wu RF, Su L, et al. Lipoxin A4 regulates expression of the estrogen receptor and inhibits 17beta-estradiol induced p38 mitogen-activated protein kinase phosphorylation in human endometriotic stromal cells. *Fertil Steril.* 2014;102(1):264-71.
- [80] Goud PT, Goud AP, Joshi N, et al. Dynamics of nitric oxide, altered follicular microenvironment, and oocyte quality in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2014;102(1):151-159 e5.
- [81] Exacoustos C, Malzoni M, Di Giovanni A, et al. Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2014;102(1):143-150 e2.
- [82] Tan CW, Lee YH, Tan HH, et al. CD26/DPPIV down-regulation in endometrial stromal cell migration in endometriosis. *Fertil Steril.* 2014;102(1):167-177 e9.
- [83] Uccella S, Cromi A, Casarin J, et al. Laparoscopy for ureteral endometriosis: surgical details, long-term follow-up, and fertility outcomes. *Fertil Steril.* 2014;102(1):160-166 e2.
- [84] Mamopoulos A, Stavarakis T, Mavromatidis G, et al. Active sacral neuromodulator during pregnancy: a unique case report. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):e4-5.
- [85] Mohr S, Brandner S, Mueller MD, et al. Sexual function after vaginal and abdominal fistula repair. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):74 e1-6.
- [86] Smith BC, Brown DL, Carter RE, et al. Double cervix: clarifying a diagnostic dilemma. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):26 e1-5.
- [87] Raya-Rivera AM, Esquiliano D, Fierro-Pastrana R, et al. Tissue-engineered autologous vaginal organs in patients: a pilot cohort study. *Lancet.* 2014;384(9940):329-36.
- [88] Manzano S, Vunda A, Schneider F, et al. Videos in clinical medicine. Catheterization of the urethra in girls. *N Engl J Med.* 2014;371(2):e2.
- [89] Frey HA, Odibo AO, Dicke JM, et al. Stillbirth risk among fetuses with ultrasound-detected isolated congenital anomalies. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):91-8.
- [90] Granfors M, Akerud H, Skogo J, et al. Targeted thyroid testing during pregnancy in clinical practice. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):10-5.
- [91] Gunnarsdottir J, Stephansson O, Cnattingius S, et al. Risk of placental dysfunction disorders after prior miscarriages: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):34 e1-8.
- [92] Donnelly JC, Platt LD, Rebarber A, et al. Association of copy number variants with specific ultrasonographically detected fetal anomalies. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):83-90.
- [93] Han L, Teal SB, Sheeder J, et al. Preventing repeat pregnancy in adolescents: is immediate postpartum insertion of the contraceptive implant cost effective? *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):24 e1-7.
- [94] Masinter LM, Feinglass J, Grobman WA, et al. Likelihood of continued childbearing after cesarean delivery in the United States. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):111-9.
- [95] Wayock CP, Meserole RL, Saria S, et al. Perinatal risk factors for severe injury in neonates treated with whole-body hypothermia for encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):41 e1-8.
- [96] Berghella V, Roman A. Cerclage in twins: we can do better! *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):5-6.

- [97] Zaga-Clavellina V, Parra-Covarrubias A, Ramirez-Peredo J, et al. The potential role of prolactin as a modulator of the secretion of proinflammatory mediators in chorioamniotic membranes in term human gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):48 e1-6.
- [98] Wolfe H, Timofeev J, Tefera E, et al. Risk of cesarean in obese nulliparous women with unfavorable cervix: elective induction vs expectant management at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):53 e1-5.
- [99] Wymer KM, Shih YC, Plunkett BA. The cost-effectiveness of a trial of labor accrues with multiple subsequent vaginal deliveries. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):56 e1-56 e12.
- [100] Yang S, Li W, Challis JR, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 supernatant prevents lipopolysaccharide-induced preterm birth and reduces inflammation in pregnant CD-1 mice. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):44 e1-44 e12.
- [101] Xu Z, Zhao F, Lin F, et al. Preeclampsia is associated with a deficiency of lipoxin A4, an endogenous anti-inflammatory mediator. *Fertil Steril.* 2014;102(1):282-290 e4.
- [102] Backes CH, Rivera BK, Haque U, et al. Placental Transfusion Strategies in Very Preterm Neonates: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):47-56.
- [103] Turrentine M. Intrapartum antibiotic prophylaxis for Group B Streptococcus: has the time come to wait more than 4 hours? *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):15-7.
- [104] Serra AE, Fong A, Chung JH. A gut-wrenching feeling: Pregnancy complicated by massive ventral hernia with bowel obstruction. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):79 e1-2.
- [105] Sonfield A, Gold RB. Beyond consent to sterilization: facing up to the full range of barriers to post-abortion contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):3-4.
- [106] Sharp GC, Saunders PT, Greene SA, et al. Intergenerational transmission of postpartum hemorrhage risk: analysis of 2 Scottish birth cohorts. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):51 e1-7.
- [107] Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG. Hemostatic dysfunction with acute Fatty liver of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):40-6.
- [108] Applegate M, Gee RE, Martin JN, Jr. Improving Maternal and Infant Health Outcomes in Medicaid and the Children's Health Insurance Program. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):143-9.
- [109] Miller ES, Rajan PV, Grobman WA. Outcomes after physical examination-indicated cerclage in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):46 e1-5.
- [110] Postma IR, Bouma A, Ankersmit IF, et al. Neurocognitive functioning following preeclampsia and eclampsia: a long-term follow-up study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):37 e1-9.
- [111] Harrison MS, DiNapoli MN, Westhoff CL. Reducing Postoperative Pain After Tubal Ligation With Rings or Clips: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):68-75.
- [112] Laughon SK, Berghella V, Reddy UM, et al. Neonatal and maternal outcomes with prolonged second stage of labor. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):57-67.
- [113] Albright CM, Ali TN, Lopes V, et al. The Sepsis in Obstetrics Score: a model to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):39 e1-8.
- [114] Lathi RB, Liebert CA, Brookfield KF, et al. Conjugated bisphenol A in maternal serum in relation to miscarriage risk. *Fertil Steril.* 2014;102(1):123-8.
- [115] Clark SL, Christmas JT, Frye DR, et al. Maternal mortality in the United States: predictability and the impact of protocols on fatal postcesarean pulmonary embolism and hypertension-related intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):32 e1-9.
- [116] Yee KC. 母婴幽门螺杆菌感染的特点及防治. *中华妇产科杂志.* 2014;49(6):477-480.
- [117] Vain NE, Satragno DS, Gorenstein AN, et al. Effect of gravity on volume of placental transfusion: a multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2014;384(9939):235-40.
- [118] Horne AW, Skubisz MM, Tong S, et al. Combination gefitinib and methotrexate treatment for non-tubal ectopic pregnancies: a case series. *Hum Reprod.* 2014;29(7):1375-1379.

- [119] Whitelaw N, Bhattacharya S, Hoad G, et al. Epigenetic status in the offspring of spontaneous and assisted conception. *Hum Reprod.* 2014;29(7):1452-1458.
- [120] Tal R, Seifer DB, Khanimov M, et al. Characterization of women with elevated antimullerian hormone levels (AMH): correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):59 e1-8.
- [121] Trolice MP. Live birth from a 46-year-old using fresh autologous oocytes through in vitro fertilization(). *Fertil Steril.* 2014;102(1):96-8.
- [122] Souter I, Dimitriadis I, Baltagi LM, et al. Elevated day 3 follicle-stimulating hormone in younger women: is gonadotropin stimulation/intrauterine insemination a good option? *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):62 e1-8.
- [123] Pelkonen S, Hartikainen AL, Ritvanen A, et al. Major congenital anomalies in children born after frozen embryo transfer: a cohort study 1995-2006. *Hum Reprod.* 2014;29(7):1552-1557.
- [124] Gava G, Bartolomei I, Costantino A, et al. Long-term influence of combined oral contraceptive use on the clinical course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Fertil Steril.* 2014;102(1):116-22.
- [125] Liu AX, Shi HY, Cai ZJ, et al. Increased risk of gonadal malignancy and prophylactic gonadectomy: a study of 102 phenotypic female patients with Y chromosome or Y-derived sequences. *Hum Reprod.* 2014.
- [126] Stocker LJ, Macklon NS, Cheong YC, et al. Influence of Shift Work on Early Reproductive Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):99-110.
- [127] Pearlman MD. What is new in abnormal uterine bleeding?: best articles from the past year. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):159-61.
- [128] Radin RG, Hatch EE, Rothman KJ, et al. Active and passive smoking and fecundability in Danish pregnancy planners. *Fertil Steril.* 2014;102(1):183-191 e2.
- [129] Morciano A, Romani F, Sagnella F, et al. Assessment of insulin resistance in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2014;102(1):250-256 e3.
- [130] Hampton BS, Chuang AW, Abbott JF, et al. To the point: obstetrics and gynecology global health experiences for medical students. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):18-23.
- [131] Menard MK, Main EK, Currigan SM. Executive Summary of the reVITALize Initiative: Standardizing Obstetric Data Definitions. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):150-3.
- [132] Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med.* 2014;371(9):818-27.