

# 协和妇产科文献月报

2014年8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）：

戴毓欣，博士；范融，博士；胡惠英，博士；蒋芳，博士；李雷，博士；李晓燕，博士；刘倩，博士；彭澎，博士；史精华，博士；汤萍萍，博士；仝佳丽，博士；王姝，博士；王永学，博士；尹婕，博士；周倩，博士。



“十二门徒岩”，摄于澳大利亚。几块孤立的巨岩伸入广袤的太平洋，任凭岁月和海水无情的冲刷而屹立不倒。岩石后面就是广阔的澳洲大陆。

# 卷首语

彭澎

这一期的卷首语由我来写。虽感惶恐不安，自觉人卑言轻，但是想到大家这一路走来颇有一些感慨之处，也就欣然应允。上一期王姝博士谈了“理想”，我想可否借此方寸之地，再聊聊“现实”。

文献月报的发端，约摸在三四年前。当时我们这个小编辑部受国际上流行的“文献俱乐部”（journal club）启发，凭着自己满腔的热情和一点点可怜的经费，独立开始了这份“小事业”。初创之日，所有文章的简译和点评都利用业余时间完成并免费发给协和妇产科的同事。正如上一期卷首语中王姝博士提到的那样，如果心中没有一分坚持的理想，如何能月复一月的坚守下去？不过当时的“简译”，也真是简单到家了，一句话就带过去了。

大概一年多前，我们若干协和妇产科的年轻大夫，一起商量是否可以大家共同来支撑一个更好的平台。报酬，没有；时间，业余；晋升，无帮助；生活，受影响。但是大家都一起承担了下来。每期文献月报封面大家都能看到编辑名单，人员虽有进有出，但是总的结构和核心成员基本没有改变。参加的编辑都是一些“不怕虎的初生牛犊”，最年长的也不过三十五六，年轻者还是青涩的后生。但是这些“小牛犊”，在翻译完国际一流杂志的重量级文章之后，居然也敢“妄加点评一番”，甚至提出质疑，给出见解，说明我们真的在编译过程中有了思考，有了斩获。

编辑全部都毕业于协和妇产科。大家求学期间各有侧重，有肿瘤方向的，有盆底方向的，有产科的才俊，也有生殖的精英。但是文章编译，却不一定都是自己最擅长的方面。为何？为什么这帮傻小子、傻丫头要无怨无悔地干着这些“无利可图、利人不利己”的傻事？

因为，我们在坚守“追求卓越医学”的协和理想面前，也在受到这种理想“照进现实”的润泽。如果没有每月一次的编辑固定任务，我们是不是还有毅力定期读一读最新的文献？如果没有别的编辑每个月全文翻译最新的国际指南和实践指引，我们还会不会主动翻看这些最新的进展？如果没有逼着自己去“啃”那些并不熟悉的领域的文献，而仅仅轻松地浏览那些我们相对熟悉的内容，会不会让我们在这个风华的年纪就早早地落入井底而成了一只短视的青蛙？

于是，虽然耗费了一些时间，虽然没有物质的激励，但是我们收获了知识的增长，获得了免费阅读国际一流杂志的机会，得到了请教师长和同行的机会，以及感受到我们编译的成果能为妇产科的同仁带来帮助后的那份欣然。马斯洛说，人对物欲的追求还是低层次的，精神层面的向往才是一种高的境界。从这个角度上而言，我们这些编辑似乎获得了很多高层次的“现实之需”，也许这也是一种“高层次的功利主义”吧！

在现实层面吐槽一下，寥寥几语，也算对咱们这几个编辑既往工作的一点自我肯定和安慰。如果您觉得这个无偿的工作也能给您带来一些“现实利益”，抑或您有比我们更高的学术追求，何不加入我们这个集体，大家同甘苦，共快乐，岂不快哉.....！

## 目录

<b>本月重点文献.....</b>	<b>7</b>
女性生殖道小细胞癌：病灶的多方面特点.....	7
儿童及青少年肿瘤患者的妇科相关问题.....	7
晚期与过期妊娠的处理.....	11
化疗引起的卵巢功能损伤的预防.....	15
活动的癌症患者中静脉血栓的预防.....	19
生殖的保留.....	21
Olaparib 和 cediranib 的一项 2 期随机性临床研究 .....	25
为美国十多岁青少年提供免费、长效避孕措施的前瞻性研究.....	26
卵巢切除对于 <i>BRCA1</i> 或 <i>BRCA2</i> 突变患者癌症发生率及死亡率的影响.....	26
辅助孵化（assisted hatching, AH）在 IVF 中的作用.....	27
ASCO 有关成年癌症患者焦虑和抑郁的筛查、评估及诊疗指南.....	28
1990-2013 年间全球及各国家地区间母亲死亡率的水平和原因 .....	28
1990-2013 年间全球及各国家地区间婴幼儿死亡率的水平 .....	30
出生体重和成人癌症风险的相关性——回顾性分析和荟萃分析.....	32
老年肿瘤学.....	32
癌症相关疼痛.....	55
<b>妇科肿瘤 .....</b>	<b>58</b>
卵巢癌.....	58
宫颈癌.....	63
宫体恶性肿瘤.....	66
外阴癌和阴道癌.....	72
癌症相关问题.....	73
妇科良性肿瘤.....	81
<b>普通妇科 .....</b>	<b>82</b>
子宫内膜异位症和慢性盆腔痛.....	82
妇科泌尿学.....	85

其他妇科问题.....	88
<b>产科与计划生育 .....</b>	<b>90</b>
<b>生殖医学 .....</b>	<b>111</b>
异位妊娠.....	111
辅助生殖.....	112
其他生殖问题.....	119
<b>其他医学问题.....</b>	<b>122</b>
<b>参考文献 .....</b>	<b>125</b>

# 本月重点文献

## 女性生殖道小细胞癌：病灶的多方面特点

本文为 Gynecologic Oncology 的综述<sup>[1]</sup>

小细胞癌是一类神经内分泌肿瘤，最常见于肺部，占全部小细胞癌的 95%。小细胞癌亦可见于全身其他器官。其中女性生殖道小细胞癌临床十分罕见，仅占所有妇科恶性肿瘤的 2%，但恶性程度高、预后极差、尚无统一的标准诊治方案。本文作者复习了 1972 至 2014 年所有相关文献，对女性生殖道小细胞癌的形态学、免疫组化表现、分子学特性和临床诊治进行了综述。生殖道小细胞癌最常发生于宫颈，也有文献报道发生于子宫内膜、卵巢、输卵管、阴道和外阴。不同生殖道部位的小细胞癌的组织病理学特点与肺小细胞癌表现相似，均表达至少一种神经内分泌标志物，如最常用的 CgA、SYN、NSE，及 CD57、CD56 和嗜银染色。其中高危型 HPV 感染可能与宫颈小细胞癌的发生相关，但与生殖道其他部位小细胞癌无关。FIGO 分期是目前明确的影响预后因素。女性生殖道各部位的小细胞癌组织形态学特征性表现为高有丝分裂指数、合并坏死、常有血管淋巴间隙浸润，无论是何部位的小细胞癌，其临床疾病进展快，极易发生淋巴结和远处器官转移，其治疗缺乏足够经验，目前主要借鉴肺小细胞肺癌的治疗模式，包括手术、放疗和化疗，该病生存率极低，绝大部分患者生存期不超过 2 年。目前发现各个部位小细胞癌尽管组织病理和临床特征相似，但其各自发病原因及高危因素却各有不同，因此作者推测不同部位的小细胞癌可能是起源于不同的体细胞突变，但激发了相同的信号传导通路，从而表现为相似的组织病理学变化，今后进一步的基因组学研究也许是该类疾病的诊断和治疗上的突破点。

关键点：

- 女性生殖道小细胞癌是一种罕见病，这其中宫颈小细胞癌最为多见。
- 女性生殖道小细胞癌与肺小细胞癌的临床表现相似，但两者是否起源于相同的基因水平变化尚不可知。
- 虽然生殖道不同部位小细胞癌的危险因素各不相同，但组织形态学表现却相似。

（戴毓欣）

## 儿童及青少年肿瘤患者的妇科相关问题

本文为 ACOG 第 607 号委员会指导意见<sup>[2]</sup>。

随着放疗、化疗、手术及多模式综合治疗手段的飞跃发展，儿童肿瘤生存期得到显著提高。然而肿瘤及其相关治疗可能会对女性患者的生殖健康造成近期及远期影响。妇产科医师应明确如何处理该类患者在治疗前后及治疗期间可能出现的妇科相关问题，主要包括：月

经量增多和贫血、性生活、避孕、卵巢功能（包括保留生育功能）、乳腺癌及宫颈癌筛查。尤其是保留生育功能是近年来进展较快的研究领域，因此生殖内分泌专家应当参与到整个治疗决策中。

### 【肿瘤治疗及其毒性影响】

#### 放疗

放疗可以应用于治疗多种儿童肿瘤，根据放疗部位和剂量的不同，对于女性患者妇科方面的影响亦不同。

卵巢组织对于放疗高度敏感，盆腔放疗可以导致卵泡丢失、卵泡成熟障碍、卵巢皮质及实质的损害。其造成卵巢功能障碍的决定因素主要在于放疗剂量、患者年龄、放疗时性发育程度、盆腔放疗野的范围。单次超过 5Gy 的盆腔放疗剂量就能造成性腺功能缺失从而影响患者今后生育功能。新生儿时期接受 20.3Gy 的放疗剂量就可造成 97.5% 的患者在治疗后即刻出现卵巢功能衰竭，20 岁时则仅能耐受 16.5Gy。除了对于卵巢功能的影响，14-30Gy 的盆腔放射对于盆腔内的子宫也可能危害到今后妊娠结局，包括自然流产、早产、低出生体重儿。其他盆腔器官对放疗的耐受剂量较高，阴道上皮或宫颈一般至少要接受 90-100Gy 的照射才可能出现纤维化、性交困难和瘘道形成。

在儿童期患有头颅肿瘤的患者常可出现内分泌功能障碍，这可能由于肿瘤本身，亦可能由于治疗导致。中枢神经系统肿瘤的患者由于下丘脑-垂体-卵巢性腺轴受到破坏，常可能出现停经、不育。头颅放疗也能造成大脑皮层对下丘脑的去抑制作用，从而导致性早熟。其他能导致月经失调的内分泌相关影响还包括针对下丘脑放疗而出现的生长激素缺乏、甲状腺功能减低、肾上腺皮质激素低下。

#### 化疗

化疗对于卵巢功能的影响取决于患者接受化疗时的年龄、化疗药物、化疗剂量，化疗程数。烷化剂类化疗药对于性腺功能的损害最为显著。此外性腺受损程度与患者年龄及性成熟度呈正比，即开始化疗时年龄越大，今后卵巢早衰的风险越高。卵巢功能低下有可能是暂时的也可能是永久的。在性发育期间，根据性发育的不同程度，化疗可能造成性发育延迟甚至停滞。性成熟后，化疗则可导致月经量减少、停经，甚至影响妊娠结局。

#### 手术

手术切除阴道、子宫、卵巢、输卵管治疗恶性肿瘤势必要破坏患者生育能力。盆腹腔肿瘤，如肾母细胞瘤、横纹肌肉瘤的减灭术也可能造成盆腹腔粘连、不育、盆腔痛、性功能障碍及瘘道形成。有一些疾病可采用保留生育功能的手术方式，例如患者双卵巢因为受侵而手术切除，但可保留子宫以今后做供卵妊娠。

### 【肿瘤治疗中的妇科相关问题】

妇产科医师应当具备处理年轻肿瘤患者治疗前后及治疗期间妇科相关问题的技能，主要包括以下几方面：性发育问题、月经量大和贫血、性生活、避孕、卵巢功能、保留生育功能、

乳腺癌和宫颈癌的筛查。

## 性发育

儿童期肿瘤患者接受治疗时的年龄及治疗方式对于性发育有不同程度的影响,可能表现为性早熟,也可能因为卵巢功能低下表现为性发育延迟甚至停滞。位于下丘脑-垂体区域的中枢神经系统肿瘤可能因为手术治疗及放射治疗导致部分患者性早熟,而另一部分患者则出现性发育延迟。性早熟常见于年龄较小的儿童肿瘤患者中,有文献显示接受头颅放疗超过24Gy或者开始头颅放疗小于4岁的患者,性早熟的发生率增高,当然也有文献报道仅接受18-24Gy的头颅放疗就可以出现性早熟。

接受性腺毒性药物治疗的女孩可能出现性发育延迟或停滞。激素替代适用于性发育诱导和性成熟期维持治疗。同时儿童内分泌专家也应参与到治疗决策中。此外激素替代也可应用于完成性发育但有卵巢功能衰竭的年轻女性,能够有效改善今后远期的生活质量。目前评估激素替代治疗对青少年女性患者的文献较少。性发育完成应当是给予激素替代治疗的合适时机,否则可能造成骨骼提早愈合。

## 月经量大和贫血

肿瘤及其治疗本身就可能导导致女性患者月经量大和贫血,即使是正常的月经量对于已经合并贫血的患者亦是不利的。具体的处理内容可参见ACOG第606号委员会指导意见“Options for Prevention and Management of Heavy Menstrual Bleeding in Adolescent Patients Undergoing Cancer Treatment”。其中各种处理措施均有益有弊。最好是在肿瘤治疗开始前,就由病人、肿瘤医师及妇科医师共同制定一个减少月经量的治疗方案。

## 避孕

肿瘤治疗期间患者一旦怀孕就意味着要么延后治疗要么终止妊娠。同时孕早期接受放疗或化疗均可能增加先天畸形的发生。对于处于性活跃期的年轻肿瘤患者务必进行宣教,以明确治疗期间妊娠所带来的危害,并强烈建议使用有效的避孕措施。应针对不同患者对于肿瘤治疗期间及治疗后对于妊娠的考虑选择适宜的避孕方式。应充分考虑到不同避孕措施的优缺点,也要考虑到有些避孕方法的非避孕功效,如诱发停经。更多有关月经调节相关内容请参见ACOG第606号委员会指导意见。

## 急性、一过性和迟发型原发性卵巢功能减退

一些肿瘤治愈后的患者可发生急性卵巢功能衰竭,表现为肿瘤诊断后5年内发生卵巢功能丧失。有研究显示3390名童年肿瘤治愈患者,6.3%会发生急性卵巢功能衰竭,其高危因素包括:诊断肿瘤时年龄较大、霍奇金淋巴瘤、卵巢放疗剂量较高、烷化剂类化疗药物应用增加。另一项研究显示2819名儿童期肿瘤治愈的患者中,非手术导致的卵巢早衰的发生率是8%,与其姐妹对照组的0.8%相比明显增高。原发性卵巢功能减退会引起女性患者性心理障碍、不育、骨质疏松。大多数发生原发性卵巢功能减退的年轻女性患者需要长期的激素替代治疗以减少雌激素缺乏的相关症状、远期骨折和缺血性心脏病。具体诊治内容请参考ACOG第605号委员会指导意见“Primary Ovarian Insufficiency in Adolescents and Young Women”。

## 乳腺癌及宫颈癌筛查

近期一项系统性回顾调查显示既往胸部放疗史的女性患者乳腺癌发生率显著增高，在 40-45 岁期间累积发病率为 13-20%，这些病人大部分是因为霍奇金淋巴瘤接受放疗。在 10-30 岁接受过胸部放疗女性患者乳腺癌发病率增高，所以要在治疗后 8-10 年间或者在 25 岁开始进行以下筛查项目：每年的乳腺 X 线检查、每年乳腺 MRI，每 6-12 个月乳腺触诊检查。需要注意的是对于 40 岁以下的女性，乳腺 X 线较 MRI 的敏感性低，所以可能今后乳腺 MRI 更为推荐应用。

除非患者处于免疫抑制状态，否则宫颈癌的筛查仍遵循普通大众的宫颈细胞学筛查指南。目前尚没有研究或专科学会发表关于因肿瘤治疗而免疫力低下患者的筛查建议。虽然疾病预防控制中心对于 HIV 感染患者建议即使不满 21 岁，从明确艾滋病诊断时就应当开始宫颈细胞学的筛查。但目前对于其他原因所致的免疫力低下状态的青少年女性患者是否应该在 21 岁或是有性生活后再开始筛查尚无定论。

## 远期生育力及生育功能的保留

在最大的一项调查儿童肿瘤治愈患者的研究中，这些未行过手术绝育的患者成年后妊娠率与其姐妹对照组相比下降至 0.81 (95%CI, 0.73-0.90)。生育力下降的因素包括：下丘脑或垂体区域放疗剂量大于等于 30Gy；子宫卵巢区域放疗剂量超过 5Gy；烷化剂药物应用过多。常见烷化剂类药物见 Box1。

对于儿童期肿瘤治愈的患者，评估卵巢储备功能的检查项目，抗苗勒氏管激素水平测定较单纯性激素水平测定更为有价值。一项包含 53 名儿童期肿瘤治愈患者的研究进一步证实了抗苗勒氏管激素水平测定评估卵巢储备功能的应用。因此在青少年女性肿瘤患者接受治疗前，应当就如何保护其今后生育功能进行详尽的探讨。对于将要接受盆腔放疗的患者，卵巢悬吊术将卵巢从放疗区域中移开可能提供一定的保护作用。如果在肿瘤治疗前有足够的时间和安全的促排卵方案，卵子或胚胎的冷冻保存是可行的。另外冷冻保存卵巢组织用于自体移植和原始卵泡促成熟已经有成功的报道。保留生育功能是近年来进展较快的研究领域，所以推荐有生殖内分泌专家参与到临床决策中。

对于已完成性发育的女性患者，促性腺激素释放激素类似物，例如醋酸亮丙瑞林，可通过诱导卵巢机能静止而保护卵巢功能和避免细胞毒性药物对生育功能的影响。虽然该种临床应用的效果评价结果不一，但最近一项纳入 9 例回顾性研究的荟萃分析显示 366 名在接受环磷酰胺化疗的女性患者给予醋酸亮丙瑞林，较未用组卵巢功能有轻度增高。目前虽尚无证据支持该应用，但一项多中心前瞻性随机试验已经在进行中。

## 妊娠结局

既往肿瘤治疗史可能对今后妊娠产生一定影响。对于儿童期肿瘤治愈患者来说，妇产科医师需要提供今后下一代健康风险和妊娠相关风险的咨询。目前的研究显示这类患者较其姐妹更不易受孕。患有可诱发突变的生殖细胞肿瘤的患者，其下一代发生肿瘤的风险将增加。虽然有研究显示化疗未必一定会影响胎儿生长发育或子宫功能，但曾应用多柔比星或柔红霉

素等蒽环类抗生素化疗的患者，孕期可能出现心脏功能失代偿。亦有长期随诊的多项研究显示，接受过放疗的患者，其子代先天性畸形、遗传性疾病、癌症的发生率并未明显增加，但早产和低出生体重儿的发生率增加，尤其是在盆腔放疗过的患者更为明显。其他有过报道的妊娠并发症包括胎位异常、胎盘异常、妊娠期高血压疾病、产后出血和子宫破裂等。

### **Box 1. Chemotherapeutic Agents That Increase the Risk of Ovarian Dysfunction** ←

#### **Alkylating agents**

Busulfan  
Carmustine  
Chlorambucil  
Cyclophosphamide  
Ifosfamide  
Lomustine  
Mechlorethamine  
Melphalan  
Procarbazine  
Thiotepa

#### **Nonclassical alkylators**

Dacarbazine  
Temozolomide

#### **Heavy metals**

Carboplatin  
Cisplatin

Data from Children's Oncology Group. Female health issues after treatment for childhood cancer. Monrovia (CA): COG; 2008. Available at: <http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/FemaleHealthIssues.pdf>. Retrieved March 26, 2014.

(戴毓欣)

## **晚期与过期妊娠的处理**

本文为 ACOG 第 146 号实践指南<sup>[3]</sup>，由北京协和医院妇产科王姝博士编译。

本文中“过期妊娠”是指从末次月经到孕 42 0/7 周，而“晚孕”则指从 41 0/7 周至 41 6/7 周（1）。2011 年全美过期妊娠总的发生率为 5.5%（2）。过期妊娠在各人群中的发生率不同，部分上是由于各地对于超过预产期妊娠的处理有所不同。育龄的精确判断对于准确诊断和恰当处理晚期和过期妊娠至关重要。胎儿孕期监测和引产是目前降低与晚期与过期妊娠相关的围产儿患病和死亡率的原因。本文的目的是回顾现今对晚期和过期妊娠的理解，合理地根据

研究结果对其处理提出指南，基于共识和专家意见的其他指南依旧保留。

## 背景

### 病因学

大多数晚期或过期妊娠的病因不明。但在观察性研究中，发现有若干高危因素与过期妊娠相关，包括初产妇、既往过期妊娠史、男性胎儿、孕妇肥胖（3-7）。对双胞胎的研究也提示遗传倾向对晚期或过期妊娠的风险因素占 23-30%（8）。某些胎儿异常可能也与过期妊娠相关，如无脑儿和胎盘硫酸酯酶缺乏，但二者之间联系的确切原因并不清楚（9,10）。

### 胎儿和新生儿风险

数项研究表明晚期和过期妊娠增加围产儿致病和死亡率。瑞典一项大样本的足月产和过期单胎妊娠显示，过期妊娠增加新生儿抽搐、胎粪吸入综合征、以及 5 分钟 Apgar 评分<4 分的风险（11）。孕 42 周以后分娩还明显增加新生儿重症监护室的住院率（OR, 2.05; 95%CI: 1.35-3.12）（12）。

尽管大多数晚期和过期妊娠的胎儿的生长情况与其孕周相适应，但该孕周内妊娠发生巨大儿的风险大约增加两倍（13,14）。巨大儿发生率增加应该是过期产儿手术产、剖宫产和肩难产率增加的原因（3,15,16）。

过熟儿综合征占过期妊娠并发症的 10-20%（17-19）。过熟儿皮下脂肪减少、缺乏胎脂和胎毛。羊水、胎儿皮肤、羊膜和脐带粪染通常与过期产儿相关。

羊水过少在过期妊娠较小于 420/7 孕周妊娠更常见。妊娠合并羊水过少与胎心异常、脐带受压、羊水粪染、脐带血 PH 值小于 7 和 Apgar 评分较低相关（20-23）。

尽管死产和新生儿死亡发生的绝对风险低，但关于各个孕周死产和新生儿死亡的观察性研究显示，超过预产期随孕周增加上述风险增加（24-26）。一项大型评价胎儿和新生儿死亡率的回顾性研究包括 181,524 例晚期和过期妊娠，结果显示 41 周以后妊娠较 40 周妊娠的胎儿死亡率显著升高（OR 孕 41 周、42 周和 43 周分别为 1.5、1.8 和 2.9（27）。

在另一项包括 171,527 例分娩的回顾性研究中观察到，过期妊娠较足月妊娠的死产率更高（28）。死亡率的最低点在孕 41 周，在孕 43 周的死产率较孕 37 周升高 8 倍。荷兰分娩登记资料分析显示，与上述研究结果相似，死产率自 37 周(0.4/1,000)起至 43 周(11.5/1,000)明显升高(29)。

### 孕妇的风险

进入过期妊娠阶段，孕妇的风险也随之增加。一项观察性研究显示，在晚孕和过期妊娠女性中，随孕龄增加孕期及产时并发症增加，如严重的会阴裂伤、感染、产后出血和剖宫产率（30）。此外，有研究显示当妊娠接近过期时，孕妇的焦虑增加（31）。然而，在无合并症时，过期妊娠之前进行期待是恰当的。

### 临床意见和建议：

### 1. 有哪些干预措施可以减少晚期和过期妊娠的发生？

准确估计孕周会降低晚期和过期妊娠的诊断率。通过严格的临床标准和早孕超声确定早孕孕周对准确诊断晚期和过期妊娠。多项研究显示，仅使用末次妊娠估计孕周和预产期不够可靠，通常将正常妊娠误归入晚期和过期妊娠（32,33）。孕妇回忆不准确和排卵时间变化可能对依据 LMP 估计的孕龄不准有关（34,35）。另有研究显示，用超声确定月经日期可降低晚期和过期妊娠的发生，同时也能提供协助产科干预（36-39）。例如，当使用超声确定 LMP 时间时，过期妊娠率从 9.5% 下降至 1.5%（39,40）。

胎膜剥离包括在盆腔检查宫口扩张时，用手指将胎膜从子宫下段分离，可降低晚期和过期妊娠的发生。尽管关于胎膜剥离的研究结果有矛盾之处，但最近的 Cochrane 综述显示，胎膜剥离能显著降低超过孕 41 周的妊娠数目（41）。考虑行胎膜剥离的晚期或过期妊娠孕妇应接受相关咨询，应了解该操作可能引起阴道出血和不适。胎膜剥离的禁忌症包括前置胎盘和其他阴道分娩的相关禁忌症。关于胎膜剥离操作是否会增加 B 组链球菌感染的资料不足。因此，应根据临床具体情况判断是否对某孕妇行胎膜剥离。

### 2. 晚期和过期妊娠期间是否应行胎儿监测

目前尚无随机对照试验（RCT）证明孕期胎儿监测能降低晚期和过期妊娠围产儿的发病率和死亡率。大多数超过孕产期胎儿监测的回顾性研究从 41 周至 42 周开始检查（43,44）。根据现有的观察性研究结果，41/7 及以上孕周死产率增加，因此应自此开始孕期胎儿监测。

### 3. 晚孕和过期妊娠应使用何种胎儿监测的方法，检查的频率如何？

胎儿监测的方法包括 NST、CST、生物物理评分（BPP）、改良 BPP（NST+羊水测量）。尽管表明 41/7 及以上孕周应行胎儿监测，但采用何种方法及以何频率都尚无充分的资料予以确定。

没有大型的 RCT 比较晚孕及过期妊娠时不同监护方法之间的区别。有一项小样本 RCT（包括 145 例）结果显示，超过 42 孕周时，使用 BPP 和改良 BPP 分娩是脐带血 PH 值或新生儿预后无差别（45）。

对 5 个关于胎儿监护的随机和半随机试验（共有 2,974 例高危妊娠，包括过期妊娠）的 Cochrane 综述发现，BPP 和 NST 组之间，围产儿的死亡率无差异（RR 1.35；95%CI，0.6-2.98）。分析两项质量较高研究后显示，BPP 组的剖宫产率更高，但以此参与者较少的研究所得得出结论显然是有局限的（46）。一些小样本研究提示，过期妊娠时，每周两次胎儿监护较每周一次更优，但该资料不足以得出确定的关于检查频率的建议（47,48）。晚期和过期妊娠孕妇发生羊水过少的风险增加。多项研究显示孕期超过预产时发现羊水过少的重要性。尽管仅依据回顾性研究的有限资料，但目前的证据显示超声评估羊水量发现羊水过少是可靠的。通常，羊水过少被定义为单纯最深处羊水垂直深度小于等于 2cm（不包括脐带和肢体），或羊水指数小于等于 5cm（49-51）。来自 RCT 的资料支持用最深羊水垂直深度小于等于 2cm 诊断羊水过少（52,53）。这些试验的荟萃分析结果显示，在测量 AFI 时，使用最深羊水池垂直深度方法诊断羊水过少，能降低不必要的干预，且并不增加围产儿不良预后的发生（52）。

一项包括 7,582 例高危妊娠的回顾性研究发现，羊水量减少与胎儿死亡风险上升相关（49）。如将羊水过少定义为最深羊水池垂直深度小于 3cm，且见于过期妊娠时，羊水粪染、胎儿发育受限、和胎心异常的发生率及剖宫产率升高（54）。另一项研究观察到，过期妊娠且羊水过少时，胎心异常（包括胎心率减慢及过快）发生增加（55）。如果在 41 0/7 或之后的孕周发现羊水过少，通常是分娩的指征。剖宫产应是符合一般产科指征。

#### 4. 对于晚期和过期妊娠，应在何时进行引产？

有几项 RCT 对超过预产期妊娠的期待治疗和引产进行了对比。最大的临床试验之一评估了 3,407 例孕 41 周及以上单胎妊娠孕妇的围产期结局，她们分组接受引产或期待治疗，每周进行 2-3 次胎儿监护（56）。试验最基本的结果为围产儿死亡率和新生儿患病率。其次还包括剖宫产率。作者发现，期待治疗组的剖宫产率更高，但在围产儿死亡率和新生儿患病率上无差异（56）。在另两项过期妊娠孕妇的 RCT 中，期待治疗和引产组之间的围产儿死亡和类似的孕妇和新生儿结局也没有差异（57,58）。

对包括 9,383 例孕妇的 22 项 RCT 进行的 Cochrane 综述中，对足月和过期妊娠期待和引产进行对比，引产与围产期死亡风险降低相关（RR 0.31；95%CI，0.12-0.88；17 项研究共 7,407 例孕妇），与剖宫产率降低相关（RR 0.89；95%CI，0.81-0.97；21 项研究共 8,749 例孕妇），与胎粪吸入综合发生率降低相关（RR 0.50；95%CI，0.34-0.73；8 项研究共 2,371 例新生儿）（59）。需行引产以防止围产期死亡的例数为 410（95%CI，322-1,492）。新生儿重症监护室住院率无差异（RR 0.90；95%CI，0.78-1.04；10 项研究共 6,161 例孕妇）（59）。

总之，依据目前的流行病学证据，可考虑在 41 0/7 周至 42 0/7 周之间进行引产。考虑到围产期患病率和死亡率均增加，建议 42 0/7 之后至 42 6/7 孕周之前进行引产。

#### 5. 剖宫产后阴道分娩对于治疗过期妊娠有何作用？

剖宫产后成功的阴道分娩与降低孕妇及新生儿患病率有关。尝试剖宫产后分娩（TOLAC）对于没有并发症的过期妊娠是一个合理的选择。一项大型的观察性研究显示，在预产期或超过预产期的孕妇 TOLAC 并未增加子宫破裂的风险。但与既往无剖宫产史的孕妇类似，随着孕周增加，TOLAC 失败率从 40 周前的 22.2% 升至孕 41 周之后的 35.4%（60）。对于拟行 TOLAC 但既往没有阴道分娩的孕妇，等待自然临产较引产更能避免子宫破裂风险进一步增加。因此，对于既往无阴道分娩的过期妊娠孕妇，TOLAC 不失为一个选择，但对于这些孕妇应就其个人的风险进行咨询，例如 TOLAC 失败和子宫破裂。

### 建议及结论小结

#### *以下结论基于可靠而一致的科学证据（A 级）*

晚期和过期妊娠与围产期患病率和死亡率上升相关。

建议在孕 42 0/7 周至 42 6/7 周进行引产，因为围产期患病率和死亡率升高。

#### *以下结论基于有限且不一致的科学证据（B 级）*

胎膜剥离与降低晚孕及过期妊娠风险相关。

可考虑在孕 41 0/7 周至 42 0/7 周进行引产。

### **以下结论基于基本共识及专家意见 (C 级)**

应在 41 0/7 周或之后开始胎儿监测。

对于无并发症的过期妊娠的处理，试行剖宫产后阴道分娩 (VBAC) 是一个合理的选择。

(王姝)

## **化疗引起的卵巢功能损伤的预防**

该综述对目前化疗导致卵巢功能损害的机制和可能的药物进行了详细的综述<sup>[4]</sup>。细胞毒性药物治疗后最重要的长期后果之一就是不孕、激发的卵巢早衰。目前保护生育功能的方法包括卵子/胚胎冷冻和卵巢组织的冷冻。但是这些方法均是有创的，而且费用相当高。到目前，我们对化疗期间保护生育功能方面进步有限，主要是由于我们对细胞毒性药物对卵巢的影响机制认识有限。

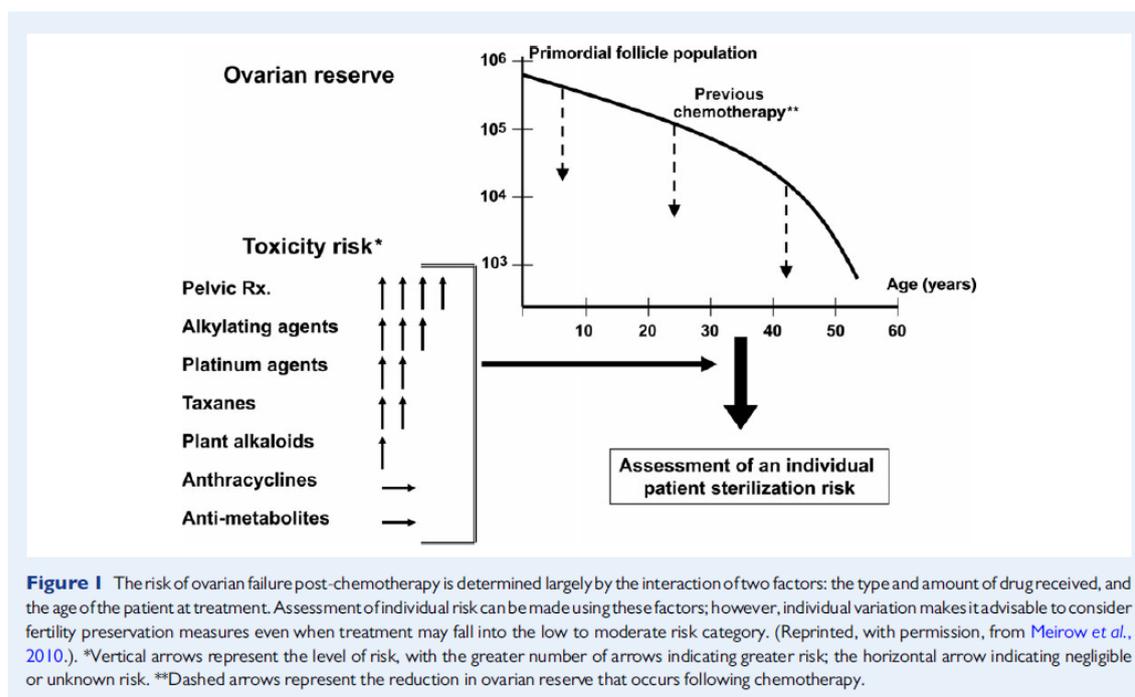
### **细胞毒性药物对卵巢功能的影响**

临床上细胞毒性药物对卵巢功能的影响是一个大的范围，可以没有影响，也可以使所用卵泡丢失从而导致不孕。卵巢损害的程度和对生育功能的影响取决于药物的类型、剂量以及治疗时患者的年龄，年龄大的患者更容易发生卵巢早衰。

按照药物的作用机制可将细胞毒性药物分为七大类：烷化剂、铂类药物、蒽环类抗生素、植物碱类、抗代谢药物、紫杉醇类药物以及生物制剂。烷化剂具有极强的卵巢损害功能，并且跟患者的年龄高度相关。铂类药物风险强度为中度，可导致胚胎的早期死亡以及非整倍体变化。蒽环类药物可导致氧化应激，其对生育功能的影响为中低风险。长春新碱类药物在动物试验中有较强的导致非整倍体发生的风险，但临床研究发现并不增加卵巢衰竭的风险。抗代谢药物的研究有限，许多已有的研究表明并不影响患者的生育功能。对紫杉醇类药物的研究也不多，目前认为其风险低或无影响。生物制剂是一类相对新的靶向的抗肿瘤药物，它针对具体的一个分子发挥作用。因为使用时间短，对生育功能的影响还不明确。因为目前患者对接受联合化疗，使得预测患者卵巢受损的风险变得非常困难。淋巴瘤治疗方案 ABVD (阿霉素、博莱霉素、长春新碱、达卡巴嗪) 对卵巢功能的影响相对少，很少发生卵巢早衰。而 COPP 方案 (环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼、强的松) 发生卵巢早衰的比例高达 72%-100%。参见图 1. 不同化疗药物对卵巢功能的影响。

化疗对生育功能的影响取决于休眠期原始卵泡存活或丢失量。化疗对卵巢有短期和长期作用。即刻短期作用发生在治疗过程中，是由于破坏了生长过程中的卵泡导致的短暂性的闭经。而长期的作用是破坏了原始卵泡所导致。多数的化疗药物优先作用于增殖快的细胞，从而抑制细胞的增生，而处于静止状态的原始卵泡并不是化疗药物的自然靶细胞。而烷化剂为

细胞周期非特异性药物, 及时细胞处于休眠状态也会受到影响, 从而使原始卵泡的数量减少。紫杉醇和顺铂也会导致原始卵泡数量减少, 其机制为直接影响卵泡和间接通过影响卵巢间质发挥作用。



## 化疗导致卵巢损伤的机制

一般来讲, 细胞毒性药物导致 DNA 损伤, 然后触发一系列复杂的反应导致细胞的凋亡。细胞的类型和化疗时细胞所处的周期决定了化疗的反应。在原始卵泡和窦状卵泡期, 细胞处于静止期; 而在 LH 峰值的刺激下进入 M 期。化疗药物导致卵巢功能损伤的的机制主要包括以下 6 个方面:

### 化疗对生长期卵母细胞的影响:

当窦状卵泡期的卵母细胞接触化疗药物后需要注意如果接触后短期发生受精, 因为女性配子细胞损伤会影响受精和自然流产率, 而且也可能导致子代的先天性畸形。动物实验已证实当卵母细胞成熟时接触化疗药物, 多数细胞毒性药物具有致突变和致畸的作用。长期的随访研究发现在化疗结束后癌症幸存者中胎儿畸形和流产率并没有明显增加。在人类, 一个卵子的生长成熟需要 6 个月的时间, 因此治疗结束 6 个月后妊娠是时的卵子在化疗中处于静止状态。

### 对生长卵泡中凋亡和 DNA 修复通路:

主要的凋亡通路为神经酰胺、Bax 和 caspases 通路发挥作用。Rad51 是 DNA 修复通路上的重要蛋白, 可以保护卵母细胞免受 DNA 的损伤。此外研究发现除凋亡通路外化疗药物还会诱导卵泡发生自我吞噬。

### 化疗对休眠期原始卵泡的影响:

在体内化疗对原始卵泡的影响是全部或部分性的丢失。研究主要来自异源性卵巢移植试验。将人体卵巢组织抑制到免疫缺陷小鼠体内后在给小鼠进行化疗，研究证实化疗增细胞的凋亡和原始卵泡数目的显著降低。当然，异源性移植有很多本身的缺点，可能移植后本身也会使原始卵泡数目降低。此外，异源性移植还可能触发原始卵泡的活化进程。

### 原始卵泡中 DNA 损伤和凋亡通路:

主要通过 C-Abl、TAp63、PUMA、NOXA 通路导致凋亡的发生。

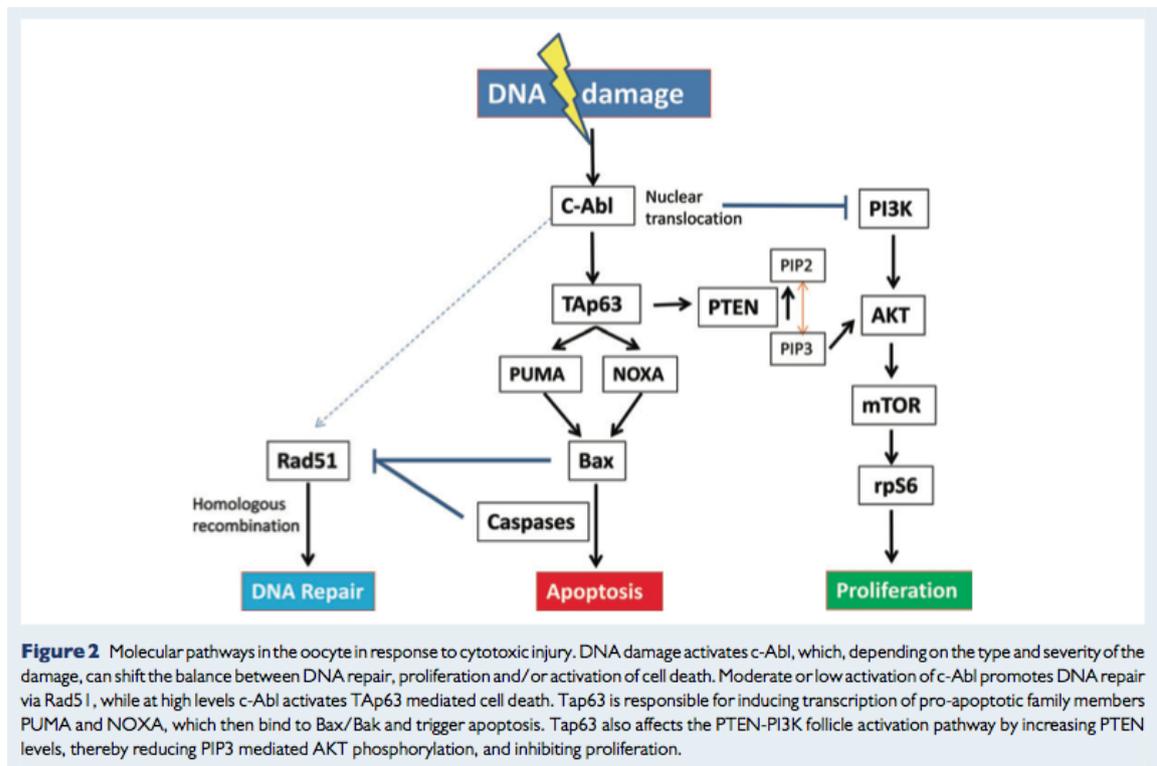
### 化疗诱导静止期卵泡活化:

近期的研究发现化疗可以触发静止期卵泡的活化和生长，从而导致损伤和卵巢储备功能的降低。主要通过 PI3K/PTEN/Akt 信号通路进行。

### 细胞毒性药物对卵巢间质的影响:

组织学检查证实化疗药物可以通过对卵巢间质造成损伤而间接的发挥作用。目前研究表明通过卵巢血管的损伤从而影响原始卵泡。

图 2: 卵巢损伤的分子通路。



### 预防/降低卵巢的细胞毒性损伤

目前可选的方法:

目前已确立的两种保留生育功能的方法为胚胎和卵子的冷冻，然而卵巢组织冷冻仍然在

实验阶段。每种方法都有自身的局限性而限制了广泛应用。胚胎冷冻需要患者有男性伴侣或愿意接受捐精，同时因为促排卵和取卵会使化疗延迟 2-6 周。卵母细胞冷冻方法的成功率没有胚胎冷冻高，它也需要时间进行促排和取卵。青春期前的患者不能进行胚胎冷冻或卵母细胞冷冻。卵巢冷冻虽然没有上述的限制，但是可能会将癌细胞再带到已治愈的患者身上。上述三种方法均需要在化疗前进行有创的操作、费用高，并且当患者准备怀孕时要进行辅助生育治疗。

一个好的保留患者生育功能的方法和药物应该满足几个条件：对于所用年龄段患者均适用、不带来额外的健康风险、不影响治疗、不需要后续创伤性的操作来实现生育。参见表 II，保留生育功能药物的优缺点和风险

**Table II Attenuating agents for fertility preservation: advantages, disadvantages and risks to consider.**

Advantages	Disadvantages	Possible risks
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suitable for patients of all ages</li> <li>• Does not require sperm donor</li> <li>• Reduces need for subsequent invasive procedures</li> <li>• Low risk to health</li> <li>• Can be used in conjunction with other fertility preservation measures</li> <li>• Cost effective</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Must be administered prior to and during treatment</li> <li>• Some agents require local administration into the ovarian bursa (such as SIP)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• May interfere with cancer treatment</li> <li>• May result in survival of damaged oocytes</li> </ul>

SIP, sphingosine - 1 - phosphate.

**Table III Potential agents for prevention of cytotoxic-induced ovarian damage.**

Protective agent	Mechanism of action on ovary	Studies demonstrating protective effect <i>in vivo</i>	Studies demonstrating no effect	Interactions with cytotoxic treatments
GnRH analog	Unclear: Suppression of pituitary-gonadal axis	Rodent: <a href="#">Meirow et al. (2004)</a> , <a href="#">Li et al. (2013)</a> Primate: <a href="#">Ataya et al. (1995)</a> Human: <a href="#">Badawy et al. (2009)</a> , <a href="#">Sverrisdottir et al. (2009)</a> , <a href="#">Del Mastro et al. (2011)</a> , <a href="#">Demeestere et al. (2013)<sup>a</sup></a>	Human: <a href="#">Gerber et al. (2011)</a> , <a href="#">Munster et al. (2012)</a> , <a href="#">Elgindy et al. (2013)</a> , <a href="#">Demeestere et al. (2013)<sup>a</sup></a>	Does not interfere with treatment drugs
SIP	Inhibition of sphingomyelin apoptotic pathway	Rodent: <a href="#">Morita et al. (2000)<sup>b</sup></a> , <a href="#">Jurisicova et al. (2006)</a> , <a href="#">Hancke et al. (2007)</a> , <a href="#">Kaya et al. (2008)<sup>b</sup></a> Primate: <a href="#">Zelinski et al. (2011)<sup>b</sup></a> Human xenograft: <a href="#">Zelinski et al. (2011)<sup>b</sup></a>	Rodent: <a href="#">Kaya et al. (2008)</a>	May interfere with apoptosis action of chemotherapy drugs
Imatinib	Inhibition of c-ABL kinase apoptotic pathway	Rodent: <a href="#">Gonfloni et al. (2009)</a>	Rodent: <a href="#">Kerr et al. (2012)</a>	May interfere with apoptosis action of chemotherapy drugs
Thalidomide	Unclear: Inhibition of angiogenic factors, suppression of pituitary-gonadal axis	Rodent: <a href="#">Ochalski et al. (2011)</a>		Antitumor effects
Tamoxifen	Antioxidant via IGF-1 axis, possibly via gonadal suppression	Rodent: <a href="#">Ting and Petroff (2010)</a> , <a href="#">Mahran et al. (2013)<sup>b</sup></a>	Human: <a href="#">Sverrisdottir et al. (2009)</a>	Adjuvant treatment
G-CSF	Unclear: neovascularization	Rodent: <a href="#">Skaznik-Wikiel et al. (2013)</a>		Does not interfere with treatment drugs
AS101	Modulation of PI3K/PTEN/ Akt follicle activation pathway	Rodent: <a href="#">Kalich-Philosoph et al. (2013)</a>		Does not interfere with and may have additive/synergistic interaction with treatment drug.

<sup>a</sup>[Demeestere et al. \(2013\)](#) reported no change in POF incidence but higher AMH values in GnRH-a treated patients.  
<sup>b</sup>These studies examined radiation not chemotherapy.  
 G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor.

预防治疗的时机：

预防治疗应该在治疗之前或治疗的同时进行，甚至一些激素类药物要在治疗开始前几周开始应用，以使卵巢达到一个新的稳态。具有潜在作用的药物：GnRH-a、1-磷酸鞘氨醇、伊马替尼、沙利度胺、他莫昔芬、G-CSF、AS101。具体见表 III。

（王永学）

## 活动的癌症患者中静脉血栓的预防

这是 NEJM 的综述文章<sup>[5]</sup>。癌症患者静脉血栓栓塞风险是其他患者 4 至 6 倍，实体肿瘤和血液型癌症中的风险最高，接受放化疗的、接受手术、转移性疾病或遗传性血栓形成倾向的患者风险也增加。静脉血栓是癌症患者第二位的死亡原因。对于癌症患者，合并血栓的患者第 1 年的生存率是没有血栓患者的三分之一。甚至有的医疗研究机构宣称住院期间的静脉血栓栓塞是一种医疗过失。但是目前对于癌症患者住院期间预防性抗凝的数据很有限。小规模研究发现高危患者（如胰腺癌）中预防性抗凝可以显著降低静脉血栓栓塞的发生率。

Khorana 危险评分模型来自 2700 例癌症患者的前瞻性研究（参见表 1）。在 2.5 个月的中位时间内，低危患者（0 分）发生静脉血栓栓塞的风险为 0.3%，中危患者（1 分或 2 分）风险为 2.0%，高危患者（≥ 3 分）风险为 6.7%。这个预测模型的准确性在后续研究中也获得证实。另两项前瞻性研究，PROTECHT 和 SAVE-ONCO 发现，总体上接受安慰剂治疗的活动癌症患者发生静脉血栓栓塞事件的比例为 3%到 4%。PROTECHT 研究中包括了 1150 例癌症患者，应用那屈肝素（nadroparin）组综合性静脉和动脉事件的发生率下降 50%（2.0% vs. 3.9%， $P = 0.02$ ）。在 SAVE-ONCO 研究中，3212 例局灶晚期癌症及转移性癌症患者随机接受何思莫肝素（semulparin）和安慰剂，研究组和对照组的静脉血栓栓塞发生率分别为 1.2%和 3.4%（HR 0.36, 95% CI 0.21 – 0.60,  $P < 0.001$ ）。最近一项 27479 例患者的回顾性研究发现实际静脉血栓的发生率并没有那么低，开始化疗后 3.5 个月和 12 个月的发生率为 7.3%（范围 4.6 到 11.6）和 13.5%（范围 9.8 到 21.3）。另一项回顾性研究中，75%诊断了无症状肺栓塞的癌症患者具有的胸痛症状，这些症状以前都被误诊为癌症或相关治疗的结果。一项研究比较了如下两组静脉血栓栓塞的复发率、出血情况和死亡情况：一组无意发现肺栓塞并予抗凝治疗，另一组为症状性肺栓塞进行抗凝治疗。结果两组之间的临床结果并没有显著差别。

尽管活动的癌症患者接受预防性抗凝治疗可以导致静脉血栓栓塞相对风险的显著下降，但是实际改变的风险很小，且生存的预后价值还不清楚。抗凝相关的出血风险在癌症患者中要显著大于普通人群。不过在 PROTECHT 和 SAVE-ONCO 研究中接受预防性抗凝和安慰剂的患者少量出血（minor bleeding）的比例相似；在 SAVE-ONCO 研究中，抗凝患者严重出血（major bleeding）的风险也没有增加。癌症患者静脉血栓栓塞的其他风险包括：不活动的时间延长，使用激素治疗，使用抗血管生成抑制剂等。其他已知高危因素应该在使用预防性抗凝决策时予以考虑，如既往深静脉血栓的病史，由于肿瘤或腺病造成的血管压迫，已知的遗传性血栓形成倾向。对于以下情况应该考虑预防性抗凝：转移性病灶，既往威胁生命的肺栓塞病史或严重的下肢深静脉血栓病史，或者临床上严重的肿瘤对大静脉的压迫（下腔静脉，肝静脉，

门静脉，锁骨下静脉，髂静脉等类似的静脉）。血液系统癌症的患者血栓风险和胰腺癌的情况类似，但是由于骨髓受累以及抑制骨髓化疗的应用，血液系统癌症患者出血的风险更高。这些病人一般从预防性抗凝的癌症研究中排除出去，但是患者可能受益于静脉血栓栓塞风险的个体化评估以及预防性抗凝利弊的讨论。有关推荐参见表 2。

有关癌症患者出血风险的关注应予考虑，但是预防剂量抗凝治疗相关的出血应该比用于治疗急性静脉血栓栓塞的全量抗凝治疗引起的出血更少。接受化疗和预防性抗凝的活动的癌症患者可以密切监护，如果肾功能或血小板计数发生变化提示出血风险，应该停止抗凝治疗。所有的指南都认为，如果血小板计数小于 50,000/mL 应该停止任何剂量的抗凝治疗。但是对于非常高危患者，如果血小板计数超过 30,000/mL 还是可以考虑继续抗凝治疗。对于静脉血栓栓塞风险增加的患者（如既往威胁生命的肺栓塞患者，目前需要来那度胺（lenalidomide）治疗骨髓瘤的患者，以及新发血小板减少或最近发生严重出血的患者）可以考虑其他剂量策略，如隔日用药。

来自美国胸科医师协会（ACCP）、美国临床肿瘤协会（ASCO）和国立综合癌症网络（NCCN）的指南存在微小差别（参见表 2）。但是所有的建议都反对对绝大部分活动的癌症患者进行常规的针对静脉血栓栓塞的预防性抗凝治疗。一个例外就是多发性骨髓瘤、需要沙利度胺或来那度胺治疗的患者，这些患者中静脉血栓栓塞的发生率高达 23%到 75%。推荐应用依诺肝素（每天应用 40 mg 皮下注射或等效剂量）或华法林，尽管不同指南推荐的国际化正常比率（INR）目标有所差异（ASCO 推荐 1.5，NCCN 和 ACCP 推荐 2.0 到 3.0）。对于静脉血栓栓塞风险增加的患者，如 Khorana 评分 $\geq 3$  分，或胰腺癌、肺癌或胃癌的患者，ASCO 和 NCCN 指南推荐和患者进行个体化的讨论，分析预防性抗凝的利弊；ACCP 指南推荐应用预防性低分子肝素或整分子肝素。

**表 1. 根据 Khorana 评分的静脉血栓栓塞的风险评估模型。**全血细胞计数应该在治疗前检查。总分为 0 的情况为低危，总分 1 分或 2 分为中危，总分 3 分或更高的情况为高危。

<b>Table 1. Risk-Assessment Model for Venous Thromboembolism, According to the Khorana Score.*</b>		
<b>Variable</b>	<b>Points</b>	<b>Odds Ratio (95% CI)</b>
Type of cancer		
Stomach or pancreatic	2	4.3 (1.2–15.6)
Lung, lymphoma, gynecologic, bladder, or testicular	1	1.5 (0.9–2.7)
Platelet count $\geq 350,000/\text{mm}^3$	1	1.8 (1.1–3.2)
Hemoglobin $< 10 \text{ g/dl}$	1	2.4 (1.4–4.2)
White-cell count $> 11,000/\text{mm}^3$	1	2.2 (1.2–4.0)
BMI $\geq 35$	1	2.5 (1.3–4.7)

## 总结

静脉血栓栓塞导致所有患者人群患病率、死亡率以及诊疗的复杂性增加，但是对于癌症患者，这种合并症可能也会导致手术和化疗的延迟，并增加全量抗凝治疗导致的出血风险增加。在适合的高危的活动性癌症患者中应用预防性抗凝可能改善预后。需要进一步的研究分析这种预防性治疗对于癌症患者患病率、死亡率以及诊疗花费的影响。

表 2. 静脉血栓栓塞预防的推荐的比较。

Potential Indication	Recommended Use of Prophylaxis			
	Author	ACCP	ASCO	NCCN
Treatment of multiple myeloma with thalidomide or lenalidomide with high-dose dexamethasone, doxorubicin, combination chemotherapy, or other risk factors	Yes†	Suggest	Yes	Yes
Cancer associated with high risk of venous thromboembolism (pancreatic or gastric)				
With other risk factors	Yes†	Suggest	Consider	Consider
Without other risk factors	Consider‡	No	Consider	Consider
Cancer associated with intermediate risk of venous thromboembolism (lung, ovarian, primary central nervous system, bladder, lymphoma)				
With other risk factors	Consider‡	Suggest	Consider	No
Without other risk factors	No‡	No	Consider	No
Cancer associated with low risk of venous thromboembolism				
With other risk factors	Consider‡	Suggest	Consider	No
Without other risk factors	No	No	Consider	No

\* Consensus guidelines of professional societies are not always explicit. Variations in the strength of recommendations exist because data are limited and often recommendations are extrapolated from other patient populations. All societies agree that high-risk patients with multiple myeloma should receive prophylaxis, although the wording of the American College of Chest Physicians (ACCP) is “suggest,” or a weak recommendation based on limited data. For other patient groups, “yes” indicates a definitive recommendation; “suggest,” a weak recommendation; and “consider,” a possible benefit but with no supporting data and therefore uncertainty regarding benefit. The ACCP<sup>11</sup> suggests the use of prophylaxis in patients with solid tumors, a low bleeding risk, and additional risk factors for venous thromboembolism. According to other societies and clinicians, additional risk factors for venous thromboembolism include previous venous thromboembolism, inherited thrombophilia, the use of hormonal therapy, the presence of metastatic disease, vascular compromise by tumor or lymphadenopathy, and a high Khorana risk score. The American Society of Clinical Oncology (ASCO) suggests that the use of prophylaxis should be considered on a case-by-case basis in highly selected outpatients who have solid tumors and are receiving chemotherapy, and the uncertainty of risks and benefits should be discussed. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) advises that prophylaxis against venous thromboembolism should not be used outside the setting of a clinical trial, although it can be considered for patients with a Khorana score of 3 or higher.

† Bleeding risk must be assessed and considered. High-risk factors for bleeding include a recent episode of major active bleeding or bleeding at a critical site, a platelet count of less than 50,000 per cubic millimeter, and the presence of untreated central nervous system metastases.

‡ The risk for the individual patient should be assessed, and the risk–benefit ratio should be discussed with that patient.

(李雷)

## 生殖的保留

2014年10月3日的Lancet有关专题是保留生殖。包括三篇文章：

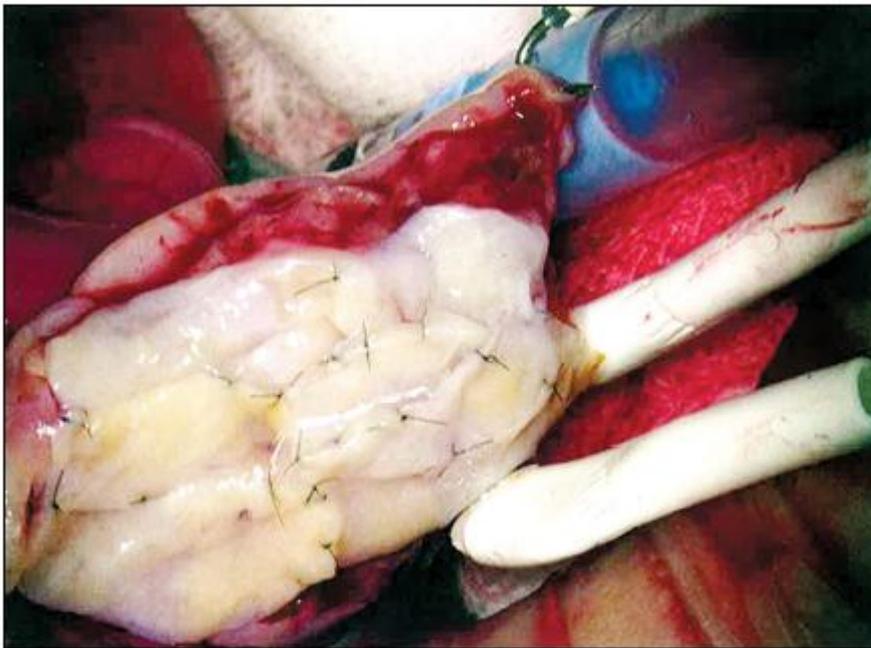
## 年龄相关的生殖力衰退的生殖保留

### 女性癌症患者的生殖保留

### 男性癌症患者的生殖保留

## 年龄相关的生殖力衰退的生殖保留<sup>[6]</sup>

卵子或卵巢组织冷冻保存用于癌症患者保留生殖能力的研究始于 1994 年 R G Gosden 的绵羊试验。临床研究已经获得巨大成功。因为非医学指证（社会因素）利用 Kuwayama 卵子玻璃化技术冷冻卵子的方法已经诞生了很多健康的孩子，但是到目前为止很少有癌症患者以冷冻保存的卵子成功受孕。通常肿瘤学家不愿意延迟癌症治疗，而患者可能需要多周期卵巢刺激以收获卵子，患者只有在完成癌症治疗后才能开始应用卵子。卵巢刺激和收获卵子对于希望推迟生育的非癌症患者来说并不是什么障碍，因此卵子冷冻保存对于克服年龄相关的生殖力衰退变得越来越普遍。卵巢组织的冷冻保存也是种选择。至今已有超过 35 个宝贝以冷冻保存卵巢组织的方法在癌症患者中诞生，这些患者完全恢复了激素功能以及基础水平的生活自理。无论是卵子还是卵巢组织的冷冻保存对于保留生殖力而言都可能是适合的，不仅适用于癌症患者，也可用于因为年龄相关的女性生殖力衰退的情况。



**Figure 2: Transplantation of thawed and quilted ovarian slices**

## 女性癌症患者的生殖保留<sup>[7]</sup>

年轻癌症女性长期生存率的进步以及生殖医学和冷冻生物学的进步导致女孩儿和年轻女性癌症患者中保留生育技术的兴趣不断增加。目前的资料提示年轻的癌症患者应该迅速转诊进行生殖力保存的咨询以帮助她们进行处理。尽管新的进步不断用于临床（包括卵子玻璃化和体外卵子成熟）已经导致辅助生殖程序获得了相当的成功率，这些技术对于保留生育的经验仍然处在婴儿期。有望这些和其他方法（有些仍被视为试验性的，如卵巢组织冷冻保存，

针对性腺毒药物的药理学保护，体外滤泡成熟，滤泡移植等）将在下一个十年获得完善并得到确立。滤泡生长活化和抑制的复杂机制的阐明不能能够扩展癌症女性的诊疗，还将为更多面临年龄相关生殖力下降的女性提供更多信息。

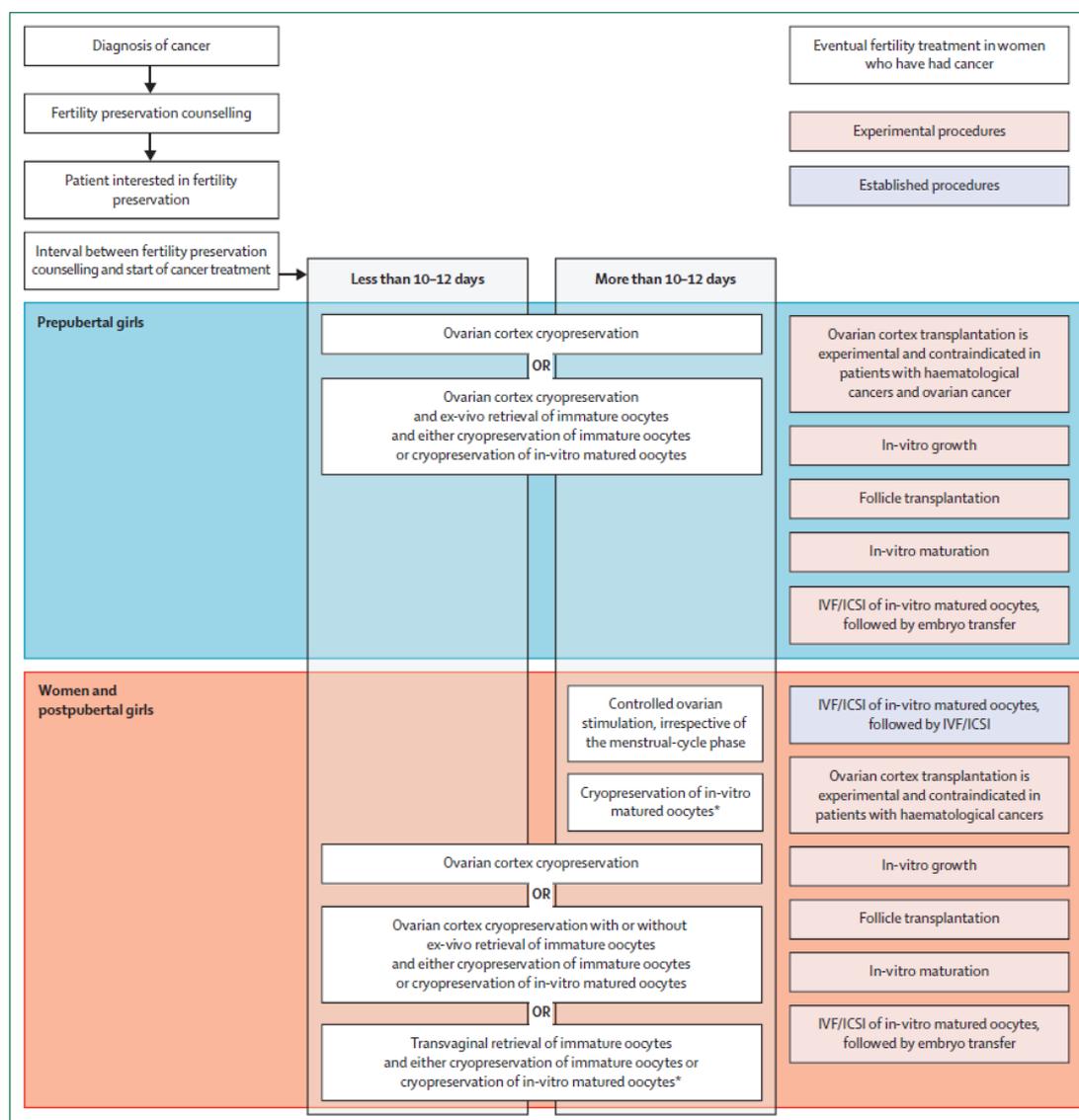


Figure: Recommended fertility preservation approaches  
\* Or cryopreservation of embryos. IVF=in-vitro fertilisation. ICSI=intracytoplasmic sperm injection.

### 男性癌症患者的生殖保留<sup>[8]</sup>

癌症治疗本身可能破坏生殖力，尤其是暴露于烷化剂及全身放疗的情况，可以导致生殖细胞的损失。睾丸癌、白血病和 Ewing 肉瘤的儿童和青少年接受癌症治疗后永久绝育的风险最高。因此需要不同的策略以保留生育功能。精子冷冻保存是一种有效的、但应用不足的保护性方法。在过去数年中，青春期前生殖细胞保存已经取得重大进步，用于今后移植睾丸组织和相应的生殖细胞。来自干细胞的男性配子发生也有很多希望；但是目前数据还停留在动物阶段，可能尚需很多年的努力才能在人类中应用。

**Panel:** 影响精子发生的化疗药物及其风险。

**Panel: Risk of chemotherapy for impairment of spermatogenesis**

**High risk**

- Cyclophosphamide
- Ifosfamide
- Chlormethine
- Busulfan
- Melphalan
- Procarbazine
- Dacarbazine
- Chlorambucil
- Nitrogen-mustard, oncovin (vincristine), procarbazine, prednisone (MOPP)

**Medium risk**

- Cisplatin
- Carboplatin
- Doxorubicin
- Bleomycin, etoposide, cisplatin (BEP)
- Adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine (ABVD)

**Low risk**

- Vincristine
- Methotrexate
- Dactinomycine
- Bleomycin
- Mercaptopurine
- Vinblastine

Data taken from Wallace and colleagues.<sup>14</sup>

图 接受性腺毒治疗且有高危绝育风险的癌症患者的选择。

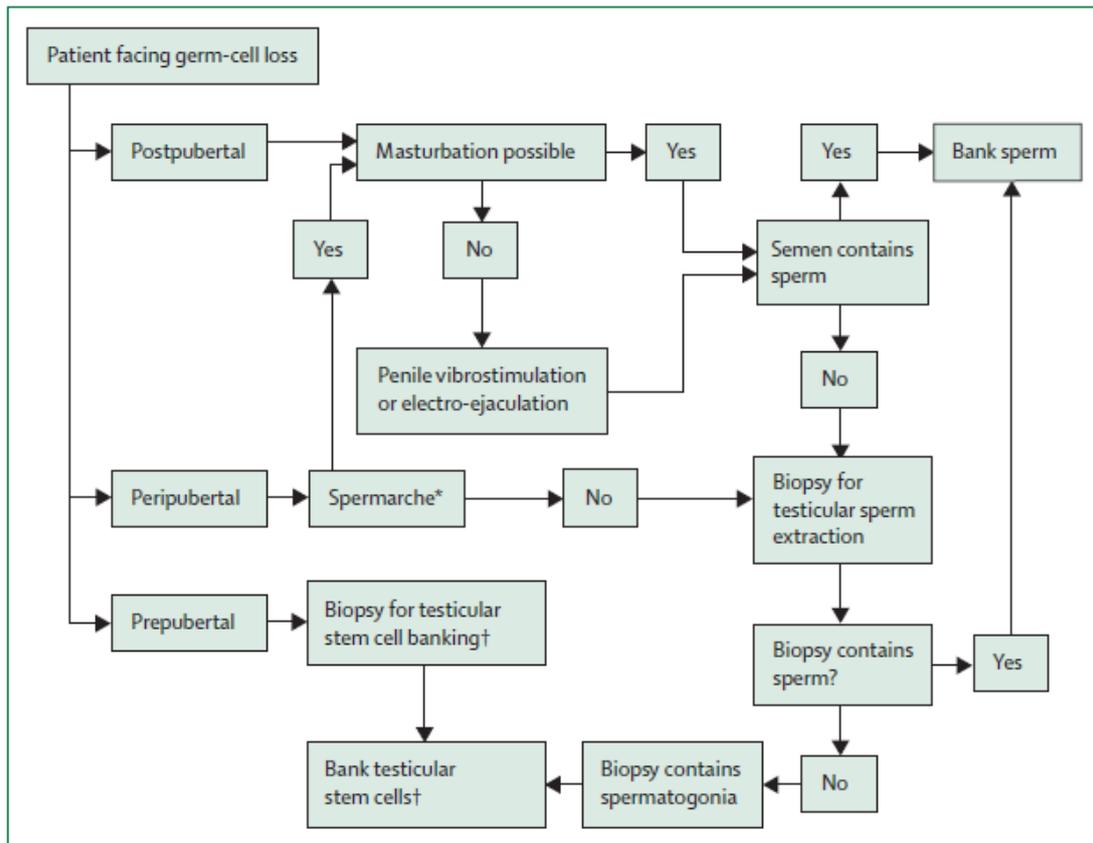


Figure: Present options for patients with cancer undergoing gonadotoxic treatments with a high risk of sterility  
 \*When physical examination and endocrine parameters suggest onset of spermarche. †Part of experimental protocol aiming at transplantation or in-vitro culture of testicular stem cells.

(李雷)

## Olaparib 和 cediranib 的一项 2 期随机性临床研究

这篇研究发表于 *Lancet Oncology*<sup>[9]</sup>。Olaparib 是聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂, cediranib 是抗血管生成的药物, 主要针对 VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3。这两种口服药物对于复发性卵巢癌有一定的抗肿瘤活性, 1 期研究发现其联合应用有一定抗肿瘤活性, 其毒性反应也可以掌握。在这篇研究中, 在九个美国学术医学中心中, 有可测量病灶的、铂类敏感的、复发性高级别浆液性或内膜样卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌患者, 或者有害的遗传系 BRCA1/2 突变患者参与研究。作者将参与者按照 1:1 的比例, 根据随机排列区组 (permuted blocks), 按照遗传系 BRCA 状态和既往抗血管生成治疗的经历进行分层, 随机分配患者接受 olaparib 胶囊 400 mg 每天两次, 或者 cediranib 30 mg 每天一次+olaparib 胶囊 200 mg 每天两次的治疗。主要研究终点是意图治疗族群 (intention-to-treat population) 的无进展生存 (PFS)。2 期临床不再增加患者。在 50% 的预期事件发生后以及有效结果揭示后, 在 2013 年 11 月进行中期分析。最终分析在 2014 年 3 月进行。

从 2011 年 10 月到 2013 年 6 月总计招募了 46 例女性接受单药治疗，44 例接受联合治疗。联合治疗和单药治疗组的中位 PFS 分别为 17.7 个月（95% CI 14.7 – not reached）和 9.0 个月（95% CI 5.7 – 16.5），HR 0.42，95% CI 0.23 – 0.76（ $p = 0.005$ ）。这个比较对于 *BRCA1/2* 突变的患者以及野生株或未知状态的患者也是类似的。3 级和 4 级不良事件在联合治疗组中更为常见，包括乏力（12 例 vs. 5 例）、腹泻（10 例 vs. 0）和高血压（18 例 vs. 0）。作者认为在此研究基础上可以进行 3 期研究。但是不良事件的问题也提示这样的调查应该包括对生活质量和患者报告结果（用于理解持续口服药物进行断续化疗的有效性）的评估。

（李雷）

## 为美国十多岁青少年提供免费、长效避孕措施的前瞻性研究

美国青少年妊娠率高于其他发达国家（真的是太高了，20 岁前女孩儿妊娠的比例高达 30%！）。在圣路易地区开展了一项 Contraceptive CHOICE 的项目<sup>[10]</sup>，为参与者提供长效的可逆避孕方法（LARC）以及有关可逆性避孕的教育，强调 LARC 的益处，并告知可逆性避孕的选择无需任何费用，对这些参与者随访 2 到 3 年。作者分析了人群中 15 至 19 岁女孩儿和女性中妊娠、分娩和引产的比例，并且和美国相同年龄组的人群进行比较。总计 1404 例十多岁女孩儿和女性进入这个项目，72%选了宫内节育器或皮埋剂，其余 28%选择了其他避孕方法。从 2008 年到 2013 年，平均的年妊娠率、出生率和流产率分别为每 1000 个十余岁女孩儿/女性中为 34.0 例、19.4 例和 9.7 例。而在 2008 年美国有性经验的十余岁女孩儿和女性中妊娠率、出生率和流产率每 1000 人分别为 158.5 例、94.0 例和 41.5 例。作者认为为有经验的十余岁的女孩儿和女性提供免费的避孕措施，以及可逆性避孕的教育、LARC 方法的好处，可以显著降低这一人群中的妊娠率、出生率和流产率。

（李雷）

## 卵巢切除对于 *BRCA1* 或 *BRCA2* 突变患者癌症发生率及死亡率的影响

*BRCA1* 或 *BRCA2* 突变的女性进入这项国际注册研究项目<sup>[11]</sup>，总计 5783 例女性完成了基础的问卷调查，以及至少一次的随访问卷调查。这些女性接受观察，直至发生卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌，或死亡，以及最近随访的日期。经过平均 5.6 年随访，186 例女性发生了卵巢癌（132 例）、输卵管癌（22 例）或腹膜癌（32 例），68 例患者死亡。双卵巢切除对于卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌的 HR 为 0.20（95% CI 0.13 – 0.30， $P < 0.001$ ）。对于基础调查没有癌症病史的女性，卵巢切除相关的到 70 岁所有原因死亡的 HR 为 0.23（95% CI 0.13 – 0.39， $P < 0.001$ ）。作者认为，对于 *BRCA1* 或 *BRCA1* 突变的携带者，预防性的卵巢切除可以降低 80%卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌的风险，并降低 77%所有原因的死亡率。

图 1. *BRCA1* 或 *BRCA2* 突变携带者发生癌症后 5 年生存情况。

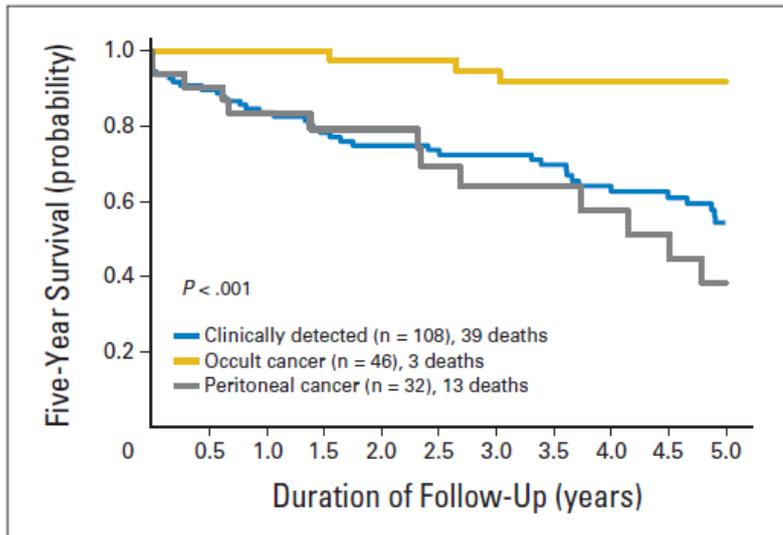


Fig 1. Five-year survival after cancer in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers by type of cancer.

(李雷)

## 辅助孵化 (assisted hatching, AH) 在 IVF 中的作用

这是 ASRM 和 SART 实践委员会的指南<sup>[12]</sup>，以代替 2008 年的指南。

总结如下：

- 尽管 AH 已经广泛和长期应用，检验 AH 对活产率效果的研究数目有限，缺少充分证据说明 AH 能够改善出生率 (C 级证据)。
- 有很好的证据表明，在预后不良的患者中(包括既往 IVF 周期失败以及预后不佳的患者)，AH 轻度改善临床妊娠率 (A 级证据)。
- AH 似乎与多胎妊娠的风险增加有关 (A 级证据)，但是没有充分的证据表明 AH 与单卵双胞胎妊娠的风险增加有关 (C 级证据)。
- 在有关活产率和多胎妊娠风险的数据还没有出现之前，在所有预后不良的患者中推荐 AH 是不成熟的。

因此，指南推荐，AH 不应该常规推荐用于所有进行 IVF 的患者 (C 级证据)。

(李雷)

## ASCO 有关成年癌症患者焦虑和抑郁的筛查、评估及诊疗指南

这是在泛加拿大实践指南基础上进行“本地化”的临床指南<sup>[13]</sup>。指南推荐，所有癌症患者在诊疗过程中应该周期性地对抑郁和焦虑症状进行评估。评估应该以确认的和发表的测量和程序进行评估。根据症状水平和补充信息，推荐使用不同的治疗途径。未能发现焦虑和抑郁将增加生活质量恶化的风险，并有可能增加疾病相关的患病率和死亡率。该指南是一个大型生存指南系列的一部分。尽管医师也许并不一定能够预防癌症的某些慢性和晚期医学效应，但是他们对于转移负面情绪和行为后果具有重要责任。有效识别和治疗焦虑或抑郁的表现症状将降低人类癌症的代价。

(李雷)

## 1990-2013 年间全球及各国家地区间母亲死亡率的水平和原因

这是 Global Burden of Disease Study 2013 的系统性分析<sup>[14]</sup>。联合国的第 5 项千年发展计划 (MDG 5) 确立了如下目标：在 1990 年到 2015 年之间，将母亲死亡率 (MMR, 每 10 万次活产的母亲死亡数目) 降低 75%。基于此目标，作者从 1990 到 2013 年间，根据 188 个国家中 7065 地点-年的数据进行了母亲死亡水平和原因的分析。其中，由于 HIV 导致的妊娠相关死亡的数目基于孕期 HIV 阳性孕妇死亡相对风险的系统性综述，以 HIV 阴性的女性作为对照。为了将母亲死亡的估计数目归入九大原因，作者分析了 61 种来自系统性综述和 943 地点-年的重要注册数据的来源。作者也对母亲死亡时间的报道进行了系统性综述，识别了用于分析的 142 种来源。对于每个国家，统计方法应用 Bayesian meta-regression，所有数值估算 95% 的不确定区间 (UIs)。

结果 2013 年总计发生了 292,982 例 (95% UI 261,017 - 327,792) 母亲死亡，1990 年则是 376,034 例 (95% UI 343,483 - 407,574)。每年 MMR 的变化率在 1990 至 2003 年间是 -0.3% (-1.1 - 0.6)，在 2003 至 2013 年间为 -2.7% (-3.9 - -1.5)，有证据表明这种降低还在加速。在 1990-2013 年间，南亚、东亚和东南亚的 MMR 持续降低，而撒哈拉以南非洲的大部分国家中在 1990 年代则出现上升。2013 年总计 2070 例 (1290 - 2866) 母亲死亡和 HIV 有关，占全球总体母亲死亡的 0.4% (0.2 - 0.6)。无论 1990 年还是 2013 年 MMR 在年龄较大的女性中都是最高。2013 年，绝大部分死亡发生在产程中或产后。各个地区从 1990 年到 2013 年的死亡原因有所变化。2013 年在东亚，主要母亲死亡率的具体原因从高到低分别为：出血，流产，难产，高血压和感染。2013 年，南苏丹的 MMR 最高 (956.8, 685.1 - 1262.8)，冰岛最低 (2.4, 1.6 - 3.6)。

图 7. 2013 年的母亲死亡率。

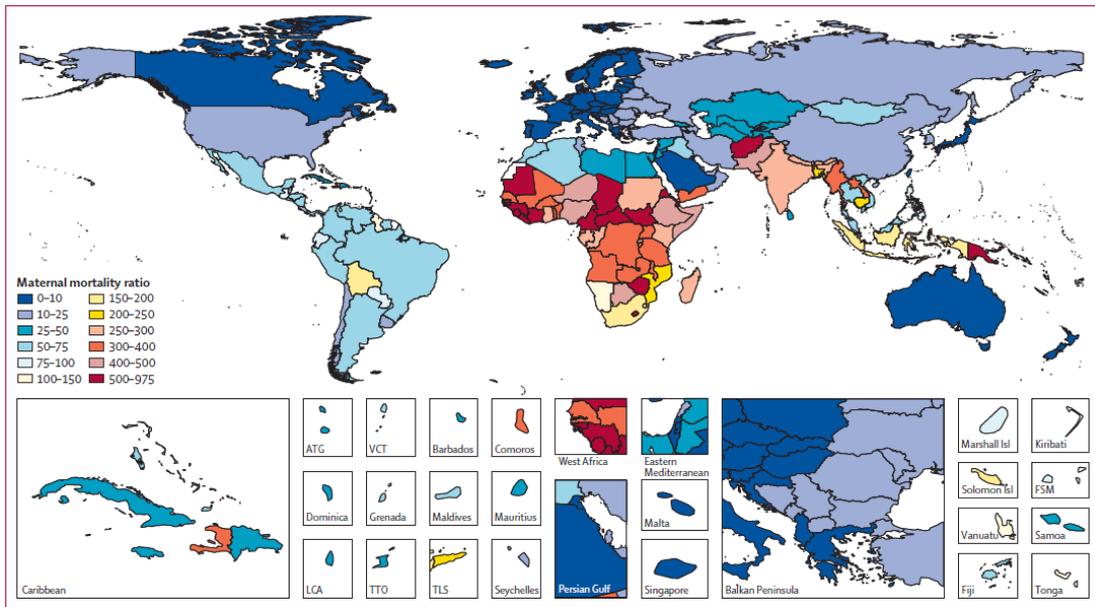


Figure 7: Maternal mortality ratio in 2013  
 ATG=Antigua and Barbuda. VCT=Saint Vincent and the Grenadines. Isl=Islands. FSM=Federated States of Micronesia. LCA=Saint Lucia. TTO=Trinidad and Tobago. TLS=Timor-Leste.

图 9. 2030 年的母亲预期死亡率。

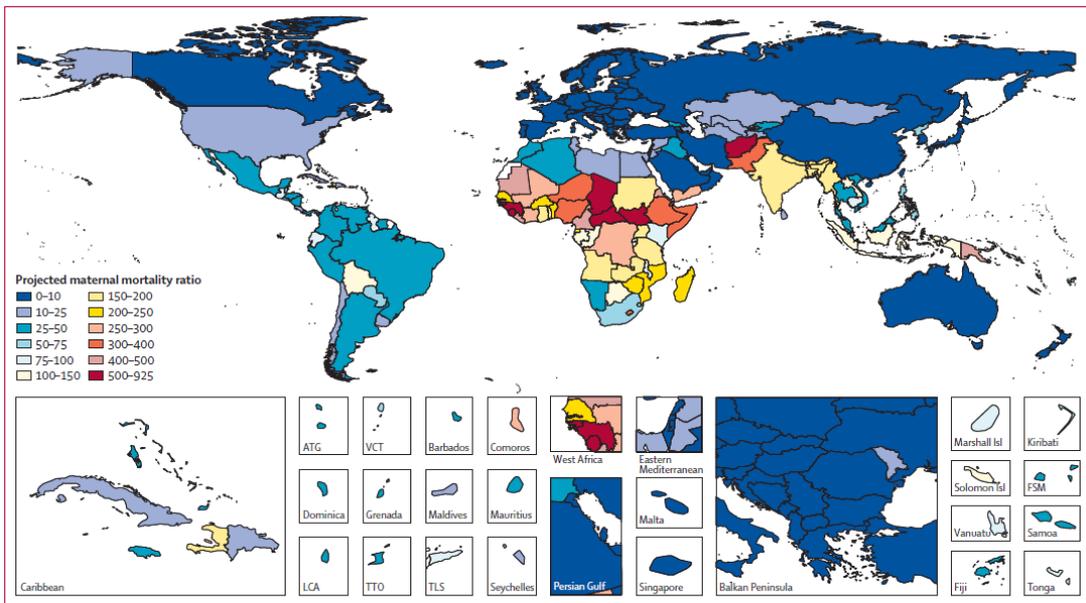


Figure 9: Projected maternal mortality ratio in 2030  
 ATG=Antigua and Barbuda. VCT=Saint Vincent and the Grenadines. Isl=Islands. FSM=Federated States of Micronesia. LCA=Saint Lucia. TTO=Trinidad and Tobago. TLS=Timor-Leste.

到 2015 年，只有 16 个国家能够完成 MDG 5 的目标。中国已经完成了这个任务，母亲死亡率从 1990 年的 141.7/10 万次活产降低到 2013 年 17.2/10 万次活产。

(李雷)

## 1990-2013 年间全球及各国家地区间婴幼儿死亡率水平

这是 Global Burden of Disease Study 2013 的系统性分析<sup>[15]</sup>。

将五岁以下新生儿、婴儿和儿童死亡率降低三分之二是联合国第 4 项千年发展计划 (MDG 4) 的任务。作者从 1970 年到 2013 年通过在 188 个国家中 2.9 万多份调查、人口普查、重要注册和样本注册数据点分析,对各个年龄段的儿童死亡率进行了估计:早期新生儿 (0-6 天),晚期新生儿 (7-28 天)、新生儿后期 (29-364 天)、儿童 (1-4 岁) 和 5 岁以下 (0-4 岁)。作者应用 Gaussian process regression, 并调整偏倚和非样本错误以综合每个国家的数据;以分离模型估计每个具体年龄组的死亡率;以 explanatory mixed effects regression 模型评估 5 岁以下死亡率和个人收入、母亲教育、HIV 儿童死亡率、长期趋势和其他因素的相关性。作者应用“长期趋势”(secular trend)这个词,意指更加充分的利用特定的儿童健康技术,以及对于更加有效进行健康干预的理解的进步,还有健康程序和其他技术进步的交互作用的干预(如扩展途径或其他相关下层建筑)(We used the term “secular trend” to more broadly encompass the availability of specific child health technologies and changes in our understanding of how to more effectively deliver health interventions, and the interaction of health programmes with other technological change such as the expansion of roads or other related infrastructure.)。为了确保不同因素和出生数目变化的有效性,作者应用 Shapley decomposition。根据 2000 至 2013 年间的变化率外推到 2030 年的情况。

分析显示,2013 年估计发生了 6.3 百万例 (95% UI 6.0-6.6) 5 岁以下儿童的死亡,与 1970 年 17.6 百万 (17.1-18.1) 相比,下降了 64%。在 2013 年,儿童死亡率最高发生在几内亚比绍 (152.5/1000 次活产,130.6-177.4),最低在新加坡 (2.3/1000 次活产,1.8-2.9)。188 个国家中,1990-2013 年度变化率从-6.8%到 0.1%,2000-2013 年下降速度快于 1990-2000 年间情况。在 2013 年,新生儿死亡占据 5 岁以下死亡的 41.6%,而 1990 年这个比例为 37.4%。和 1990 年相比,2013 年出生人口的增加(尤其是撒哈拉以南非洲)导致额外 140 万儿童的死亡,而个人和母亲教育程度的改善分别减少了 90 万和 220 万儿童的死亡。长期趋势的变化减少了 420 万死亡。无法解释的因素只占据-1%儿童死亡的变化。在 30 个发达国家,仅由于收入、教育和长期趋势等因素,自 2000 年死亡率降低趋势得以加速。估计仅有 27 个国家预期取得 MDG 4 的目标。

中国已经实现这个目标,2013 年 5 岁以下儿童总体死亡率为 13.0/1000 次活产,1990 年至 2013 年年度改变为-6.6% (-6.2--7.0)。

图 5. 从 2000 年到 2013 年各个国家 5 岁以下儿童死亡率的统计学差异。

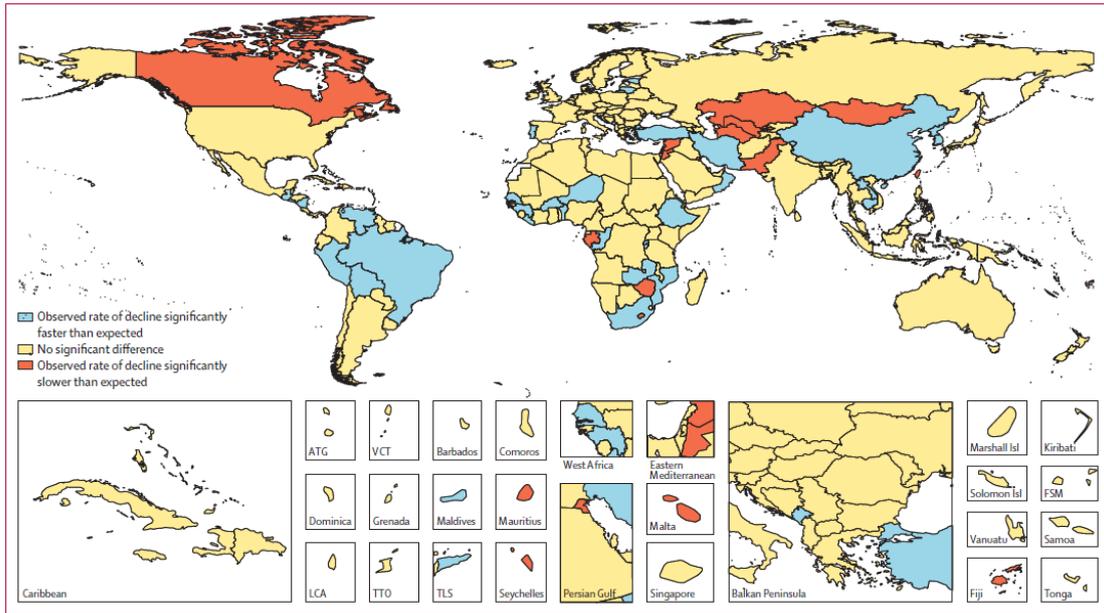


Figure 5: Countries with statistically significant differences between the observed rate of decline in under-5 mortality between 2000 and 2013, compared with the expected rate of decline on the basis of income, education, shift in secular trend, and HIV death rates in the absence of intervention  
 ATG=Antigua and Barbuda. LCA=Saint Lucia. VCT=Saint Vincent and the Grenadines. TTO=Trinidad and Tobago. TLS=Timor-Leste. FSM=Federated States of Micronesia.

图 7. 2030 年预期的 5 岁以下儿童死亡率。

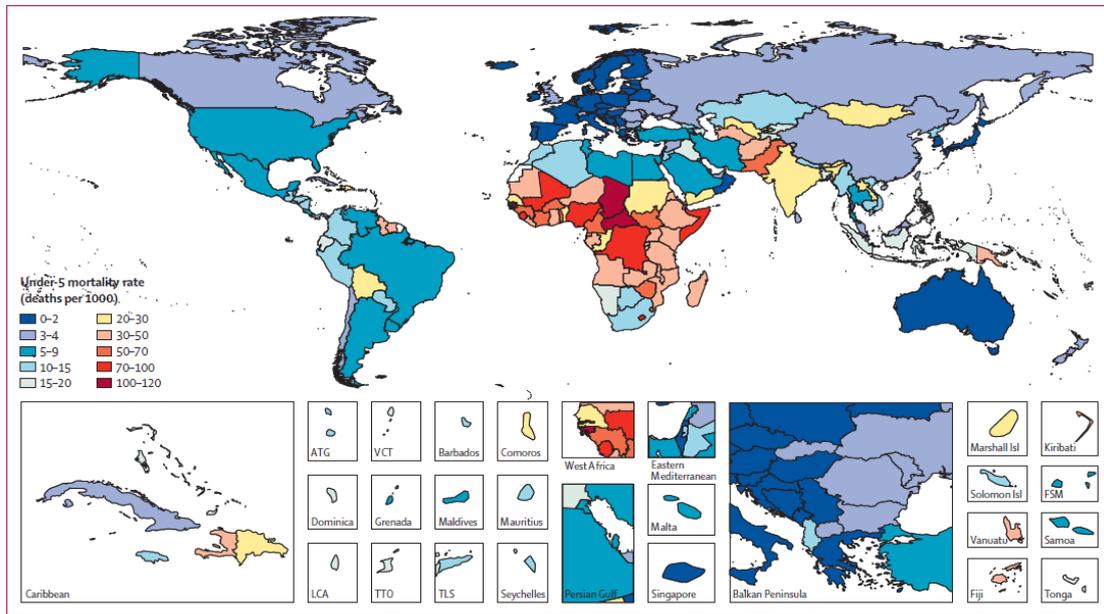


Figure 7: Projected under-5 mortality rate in 2030, on the basis of the observed rate of change for each country, 2000-13  
 ATG=Antigua and Barbuda. LCA=Saint Lucia. VCT=Saint Vincent and the Grenadines. TTO=Trinidad and Tobago. TLS=Timor-Leste. FSM=Federated States of Micronesia.

(李雷)

# 出生体重和成人癌症风险的相关性——回顾性分析和荟萃分析

这是一项来自英国女性的大规模队列研究<sup>[16]</sup>。1930年代和1940年代出生的453,023例女性报道了她们的出生体重、母亲吸烟史、父母身高、月经初潮、成年身高、成年吸烟史等多项个人特点。超过1500例的癌症类型用于相对风险的评估，并以17种可能的混杂因素进行校正。

结果发现成年体重和出生时体重显著相关（相关系数0.78， $P < 0.0001$ ）。出生体重和多项混杂因素相关，关系最显著的是成年身高。每位女性经过平均9.2年的随访，总计注册了39,060例癌症。以成人身高校正后，出生体重和癌症风险的相关性很微弱或并不存在（校正后每种癌症的 $P[\text{trend}] > 0.01$ ）。相反的是，经过对出生体重和其他因素的校正后，除了肺癌，成年身高和每一种癌症的风险均显著相关（ $P[\text{trend}] < 0.0001$ ），身高越大，风险越大。对于肺癌，对吸烟的校正减少了和出生体重的相关性。荟萃分析也支持上述发现。参见下表。

（李雷）

## 老年肿瘤学

2014年8月的一期J Clin Oncol是有关老年肿瘤的综述专刊，非常难得。选择其中的13篇文章摘录如下。这些文章题目包括：

1. 老年女性的卵巢癌和乳腺癌
2. 癌症和衰老的生物学：细胞衰老相关的复杂性
3. 癌症生存者问题：治疗后的生活及对老年人群的意义
4. 老年人抗癌治疗的心脏问题
5. 癌症系统治疗对认知的影响：对老年患者和生存者看护的意义
6. 为罹患癌症的老年和衰弱成人设计治疗性的临床研究
7. 将生物标记物整合入癌症和衰老研究中
8. 国际老年肿瘤协会有关老年癌症患者评估的共识
9. 老年肿瘤的个体医学
10. 老年患者的放疗：临床决策的框架工作
11. 老年癌症患者有关支持治疗的考虑
12. 老年癌症患者有关手术的考虑

### 13. 老年实体肿瘤患者的靶向治疗

具体笔记和摘录如下。

#### 1. 老年女性的卵巢癌和乳腺癌<sup>[17]</sup>

几乎一半的乳腺癌和卵巢癌患者诊断时年龄在 65 岁或更大年龄，其数目随着人群年龄和预期寿命的增加而不断增加。老年患者往往不同意得到标准的癌症治疗，更易发生高级别的毒副作用，死亡率更高。但生物年龄不应成为决策的唯一因素。功能性依赖、器官功能、合并症、药理学、社会支持、认知和（或）社会心理因素、总体生活期望和患者诊疗目标同样重要，应该在治疗前、治疗中不断评估。

由于缺少充分的筛查工具和非特异性症状，绝大部分卵巢癌女性是晚期患者（80%为 III-IV 期）。老年女性死亡率要增加 2 倍。

#### 手术选择

手术至关重要，因为残余肿瘤是生存的主要预后因素。老年患者手术患病率和死亡率风险增加。开腹探查即可进行诊断，如果可能可行微创操作。一旦确诊卵巢癌，手术治疗包括全子宫切除、双附件切除、大网膜切除、腹膜后淋巴结活检、横膈探查、腹膜活检和盆腹腔冲洗液检查。肿瘤细胞减灭术（CRS）后，最大的残留的未切除病灶直径在 1 cm 或以下的患者为“理想”的，更大病灶的情况为“亚理想的”。但是，没有大块病灶残留是手术目标，并预示着更好的预后。

手术训练和能力是影响 CRS 的主要因素。老年患者往往得不到确切的 CRS 治疗，绝大部分不会转诊到妇科肿瘤医师那里去。在一个系列报道中，80 岁以上的患者大部分由普通外科医师（31%）和妇产科医师（29%）诊疗，提供的是不够积极的手术。在 *Surveillance, Epidemiology, and End Results* 研究中，因为不能切除、患病率及手术医师的决定，理想的 CRS 随着年龄增加而降低：60 岁以下的为 43.7%，60-79 岁间 29.5%，80 岁以上 21.7%。Nodin 等发现 75 岁以上老年患者对于治愈性手术尝试的渴望和年轻患者是相同的。

严重的合并症常见于老年患者，对高手术患病率和死亡率的担心可能影响决策。一项研究中，年龄超过 80 岁的女性中 83% 患有严重的合并症，尽管 88% 的患者尝试 CRS，只有 25% 达到了理想的肿瘤切除，38% 出现了严重的并发症，13% 在术后死亡，75% 需要重症监护管理。尽管如此，Wright 报道，对于各个期别的年轻患者和 70 岁以上的老年患者，理想的 CRS 和术后合并症发生率是类似的。目前正在研究术前老年学评估以辅助衡量手术风险和收益。

#### 一线化疗方案

仔细考虑化疗剂量、方案和路径（静脉 vs. 腹腔内）以及时机（新辅助化疗 vs. 术后化疗）非常重要。生物年龄不应该成为用于决策唯一因素。功能性依赖，器官功能（听力，肾脏），合并症，多药治疗，社会支持，认知和（或）社会心理因素以及总体生活期望都同等重要，应该在治疗前、治疗中进行评估。重要的一线化疗研究及其老年患者的结果总结于表 3。

表 3. 卵巢癌治疗的一线方案。

Table 3. First-Generation Treatment in Ovarian Cancer						
Trial Name/ Reference	Year	Treatment	Total Patient Enrollment	Patients Age 70 Years or Older		Comments
				No.	%	
GOG-158 <sup>63</sup>	2003	Carboplatin-paclitaxel v cisplatin-paclitaxel	792	95	12	No subset analysis of elderly population Carboplatin-paclitaxel improved OS (57.4 v 48.7 months)
GOG-172 <sup>66</sup>	2006	IV cisplatin-paclitaxel v IP cisplatin-paclitaxel	415	48	12	No subset analysis of elderly population IP cisplatin-paclitaxel improved OS (63 v 52 months) with higher toxicity Single-center retrospective reviews of IP treatment in the elderly; IP is feasible if dose can be modified and eligible patients are selected
GOG-182 <sup>54,68</sup>	2009	Carboplatin-paclitaxel v carboplatin-paclitaxel-third agent (liposomal doxorubicin, topotecan, or gemcitabine)	3,686	620	17	No statistical improvement in OS with addition of third chemotherapy agent compared with carboplatin-paclitaxel Subset analysis of elderly population was done: older patients had 8-month shorter OS and greater toxicity (neuropathy, neutropenia)
JGOG <sup>64</sup>	2009	Carboplatin-paclitaxel v carboplatin-weekly dose-dense paclitaxel	631	NR		No subset analysis was done on elderly population Carboplatin-weekly dose-dense paclitaxel improved OS (111 v 63 months)
GOG-218 <sup>69</sup>	2011	Carboplatin-paclitaxel ± bevacizumab (concurrent ± maintenance)	1,873	430	23	No subset analysis was done on elderly population Addition of bevacizumab added minimal improvement in PFS, but not OS Bevacizumab has been associated with higher toxicity in older patients
ICON-7 <sup>70</sup>	2011	Carboplatin-paclitaxel ± bevacizumab	1,528	150	10	No subset analysis was done on elderly population Addition of bevacizumab added minimal improvement in PFS, but not OS Bevacizumab has been associated with higher toxicity in older patients
Vergote <sup>67</sup>	2010	Carboplatin-paclitaxel v NACT carboplatin-paclitaxel	670	166	25	OS comparable in the two arms NACT (30 months) v primary surgery, then carboplatin-paclitaxel (29 months) Age not associated with OS
EWOC 1 and EWOC 2 <sup>65</sup>	2007	Two consecutive single-arm studies: carboplatin-cytosin or carboplatin-paclitaxel	155	155	100	European elderly-specific prospective study Similar OS; carboplatin-cytosin (22 months) v carboplatin-paclitaxel (26 months) Age, depression, and stage were associated with poor OS
GOG-273	2014	Physician's choice: First: carboplatin (AUC 5) Second: carboplatin (AUC 5)/paclitaxel (135 mg/m <sup>2</sup> ) Third carboplatin (AUC 5) weekly dose-dense paclitaxel (60 mg/m <sup>2</sup> )	Accrual ongoing (goal, n = 313)	313	100	First elderly-specific prospective trial in the United States Dose-reduced chemotherapy; physician chooses regimen Geriatric assessment integrated into study

Abbreviations: AUC, area under the curve; EWOC, Elderly Women With Ovarian Cancer; GOG, Gynecologic Oncology Group; ICON, International Collaborative Ovarian Neoplasm; IP, intraperitoneally; IV, intravenous; JGOG, Japanese Gynecologic Oncology Group; NACT, neoadjuvant chemotherapy; NR, not reached; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

## 术后化疗

卵巢癌是化疗敏感的恶性肿瘤，一线化疗方案对于初治的生存有重要影响。目前标准的治疗是静脉卡铂（曲线下面积[AUC] 6）加上紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup>（每三周一次）或紫杉醇 80 mg/m<sup>2</sup>（每周一次）。术后老年患者化疗的耐受性研究很有限；绝大部分报道是回顾性研究或大型临床研究中的次级研究。改善一线方案耐受性的策略包括单剂卡铂化疗，小剂量周疗，以及减少基础剂量。目标在于减少毒性反应并保持疗效。

数项研究已经发现，能够耐受 CRS 的适合的老年女性可以（并且应该）接受标准的铂类-紫杉烷化疗。一项三级癌症中心接受了 CRS 的患者后续进行了化疗，不同年龄之间并没有结局上的差异。疾病分期、理想的 CRS 率、化疗周期数和化疗修正的情况在不同年龄组之间是相似的；在老年人群（大于 65 岁的患者）仅发现中位卡铂剂量（AUC）较低。临床完全缓解率（70% vs. 79%）、6 个月的铂类敏感率（61% vs. 65%）和总体中位生存（52 vs. 55 个月）在老年组和年轻组中是类似的。

但是，多中心的 GOG-182 研究中，620 例老年患者（70 岁或更大年龄）的分析显示，年龄是重要的危险因素。经过对主要预后因素进行调整后，老年患者一般状况更差，化疗完成率更低，毒性反应（粒细胞减少、神经炎）增加，8 个月的总体生存率（OS）更短。为了强调结局的差异性，一项新近诊断 III-IV 期卵巢癌的老年女性（70 岁或更大年龄）的大规模多中心前瞻性研究（GOG-273）正在进行中，接近完成（参见表 3）。

老年学评估有助于肿瘤医师进行治疗选择。法国协作 GINECO 组（Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers de l'Ovaire et du Sein）进行了一项专门的老年女性卵巢癌（EWOC）项目。两项前瞻性研究用于评估 70 岁或更大年龄患者中铂类为基础的化疗方案的耐受性，以及老年学评估的应用。在第一项研究中（EWOC 1），72% 的患者完成了六个周期的卡铂和环磷酰胺（每四周一次），毒性反应很小。老年学评估对于毒性反应有预后价值，特别是基础水平的抑郁，功能依赖和执行状态（American Society of Anesthesiologists 评分 $\geq 2$ ）。OS 相关的独立的预后因素是抑郁，FIGO 分期 IV 期，以及每天用药超过 6 种。在第二项研究中（EWOC 2），68% 的患者完成了六个周期的卡铂（AUC 5）和紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup>（每三周一次），和卡铂及环磷酰胺的方案相比，前者的血液学和神经毒性更大。不良预后的预测因素包括：高龄，基础状态的抑郁症状，紫杉醇的应用，以及 FIGO 分期 IV 期。

### **腹腔内化疗**

对于 III 期理想 CRS 术后的卵巢癌患者，卡铂为基础的腹腔内（IP）化疗能够显著改善生存收益。技术上的困难（IP 导管放置、合并症等）和增加的毒性（肾功能异常、神经病变和听力丧失）使得 IP 治疗不易接受，尤其是老年患者。在 GOG-172 中，只有 48 例女性（12%）超过 70 岁。无论什么年龄，由于毒性反应，不到 50% 的患者能够完成四个或更多周期的 IP 方案。两项回顾性研究报道了一组合适的老年患者人群中修正后的 IP 方案。他们发现老年患者不易完成所有的计划周期，更需要对剂量进行修正，但有相似的生存率和毒性反应。应该仔细地选择良好功能状态、充分肾脏和听力功能患者，并使之理解 IP 化疗更高毒性反应的可能性。

### **新辅助化疗**

初始手术的一种替代治疗方案是新辅助化疗（NACT）后进行手术，主要目标是减少瘤负荷，增加成功、安全手术的可能性。一项大规模前瞻性随机化欧洲研究中，NACT 和初次 CRS 的 OS 并没有差别。NACT 的患者合并症更少一些。两项 NACT 的回顾性研究也有类似的发现，作者认为那些不太合适的、高合并症的老年患者手术患病率的风险更高，这些患者是 NACT 的恰当的候选者。Memorial Sloan-Kettering Cancer Center 的研究组报道了他们的癌症人群中 10% 的患者因为期别高、合并症或高龄（超过 85 岁）而选择了 NACT。选择 NACT 的患者 OS 较低，因此作者认为，如果可能的话，初次 CRS 仍应是治疗首选。需要建立指南明确哪些患者更适合进行 NACT。Aletti 等发现了一组高危女性，她们似乎并不适合初次手术，可能更适于应用 NACT。危险因素包括：IV 期疾病，较高的初始肿瘤负荷，不良的执行状态（American Society of Anesthesiologists 评分 $\geq 3$ ），不良的营养状态（白蛋白 $< 3.0$  g/dL），以及高龄（75 岁或更大年龄）。

## 复发性卵巢癌

### 化疗

大部分 III 期和 IV 期上皮性卵巢癌的女性都会复发,化疗在复发的情况下具有缓解作用。保证生活质量,避免毒性反应,保持功能独立对于治疗决策极端重要。铂类敏感(铂类治疗后无进展间期为 6 个月或更长时间)程度,癌症相关的症状,可测量疾病的出现,执行状态,合并症,患者诊疗的目标能够有助于治疗决策。在老年患者中,老年学工具可用于预测毒性反应并且指导恰当的药物治疗。

### 铂类敏感的复发

可考虑单剂卡铂用于无法评估的老年患者,因为它具有较好的耐受性和中度缓解率(22%到 59%)。但是,鉴于双重药物对于 OS 的改善,绝大部分老年患者能够接受双药治疗。卡铂和紫杉醇、吉西他滨或脂质体阿霉素(doxil)都是标准的选择。对于老年患者,更常选择 doxil 或吉西他滨,因为它们较好耐受。CALYPSO 研究(Caelyx Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Carboplatin in Patients With Epithelial Ovarian Cancer in Late Relapse)用于比较卡铂-doxil 和卡铂-紫杉醇的非劣势性(noninferiority)。这项研究中,16%的患者为 70 岁或更大年龄。剂量设计在各年龄组间是相似的,但是老年患者和年轻患者相比,骨髓抑制更轻、神经病变更重。和紫杉醇组相比,doxil 组有更好的无进展生存(11.3 vs. 9.4 个月),卡铂过敏反应更低(5.6% vs. 18.8%)。最后,OCEANS 研究(Study of Carboplatin and Gemcitabine Plus Bevacizumab in Patients With Ovary, Peritoneal, or Fallopian Tube Carcinoma)比较了吉西他滨-卡铂和贝伐单抗或安慰剂的疗效。贝伐单抗组无疾病进展生存更好(12.4 vs. 8.4 个月),但是 OS 没有改善。大约 35%的患者是 65 岁或更大年龄,但是她们也取得了相当的治疗收益。

### 铂类耐药疾病

单药治疗用于铂类耐药的疾病。NCCN 指南列举了已知效果的药物。没有指南说明化疗的特定顺序。选择决定在于临床情景。应该考虑患者的偏好,合并症,功能状态,执行状态以及治疗的目标。肾功能不全患者的治疗指南已经发布。最常见的治疗包括周疗单药的紫杉醇、吉西他滨、拓扑替康和 doxil。培美曲塞、依托泊甙、依立替康、多西他赛、环磷酰胺、白蛋白结合紫杉醇(nab-paclitaxel)、奥沙利铂、长春瑞滨较少应用。贝伐单抗已经作为单剂或联合方案用于化疗。在老年患者,尚需关注血栓事件增加的风险。最后,激素治疗可用于如下情况的缓解治疗:患者没有症状也没有可测量病灶,CA125 逐渐上升。选择应该基于毒性反应和患者风险(如他莫西芬的血栓风险,芳香化酶抑制剂引起的骨质疏松)。

复发后大量可选的化疗药物经常导致患者接受多重药物治疗。一项耐药疾病患者的研究发现,很多人直至生命的最后几个月仍在接受几乎没有临床益处的治疗。两种连续药物治疗后疾病仍然进展的话,应该考虑停止细胞毒性治疗,或至少开始讨论保守治疗。

总之,生物年龄不应成为决策的唯一因素。功能依赖、器官功能、合并症、多药使用、社会支持、认知和(或)社会心理因素、总体生活期望以及患者诊疗的目标同等重要,应在癌症治疗前和治疗中进行评估。

## 2. 癌症和衰老的生物学：细胞衰老相关的复杂性<sup>[18]</sup>

在过去 50 年中，我们对于导致衰老和癌症的驱动力（包括平行的和对抗的力量）的理解已经取得重大进步。上世纪 50 年代开始出现大量有关衰老的理论，包括端粒生物学，老化理论（senescence）以及成人干细胞调节理论。这些假说得到了不断积累的实验证据的支持。这些观点提示突变的积聚可能是衰老和癌症的常见动力。另外，某些导致衰老的肿瘤抑制途径也符合拮抗性基因多效性学说（antagonist pleiotropy theory）。根据进化选择的一次性体细胞理论（disposable soma theory），衰老应该主要影响体细胞。在细胞水平，内源性和外源性途径都调节衰老和老化。但是，不断增加的证据支持如下假说，即这些驱动力可能受到修饰能量平衡的进化保守性途径调节。根据功能亢进理论，衰老是有益于年龄相关疾病和癌症的准程序（quasi-program），可以通过长寿途径（longevity pathways）的调节而被抑制。这篇综述总结了 60 年来有关衰老和癌症的假说及相关实验数据。

表 1. 衰老的理论

名称	主要描述	对于癌症进展的意义
突变积累理论	在生活中（背景辐射，氧化应激）积聚了基因组损害。一直到生活晚期，那些不能通过自然选择消除的突变才会发生破坏效果。这些突变持续积累并促进衰老。	年龄通过遗传和表观遗传的不稳定性促使癌症发生。
拮抗性基因多效性理论	自然选择更有利于那些促进生殖的基因，即使这些基因会在晚期生活中导致不利变化（衰老）。	细胞凋亡和老化的主要调节因素，如 p53 和 p16 <sup>INK4A</sup> ，是肿瘤的抑制因素。它们促进终身的抗癌保护作用，最终导致组织耗竭，减少长寿。它们的灭活可能导致癌症。
一次性体细胞理论	在体细胞系 vs. 生殖细胞系，更高级的有机体发展出分化的动力性校对和其他促进准确性的措施。在体细胞中，准确性降低导致能量节约、发育和生殖加速，但是最终的后果将是恶化和死亡。相反的是，在生殖细胞系中，需要保持高水平的准确性。	年龄可能通过不同途径促进癌症：（1）在体细胞中，老化有双重作用，通过细胞自主性和非自主性途径产生抗肿瘤和促肿瘤效果。（2）端粒异常延长（端粒酶基因活性，替代途径）可能导致细胞不死和癌症发生。（3）在干细胞的老化过程中，缺陷性生殖细胞的系统性消除导致组织消耗并最终导致增殖性选择的缺失，最终导致克隆选择
功能亢进理论	衰老是在成人发育后生理性过程过度刺激诱导的准程序。	年龄通过如下机制促进癌症：（1）组织过度刺激可能导致内稳态的缺失；（2）DNA 过度活化的破坏反应可能促进突变和表观突变。

图 1. 图示说明有关预防及增强衰老和癌症理论的不同地位。

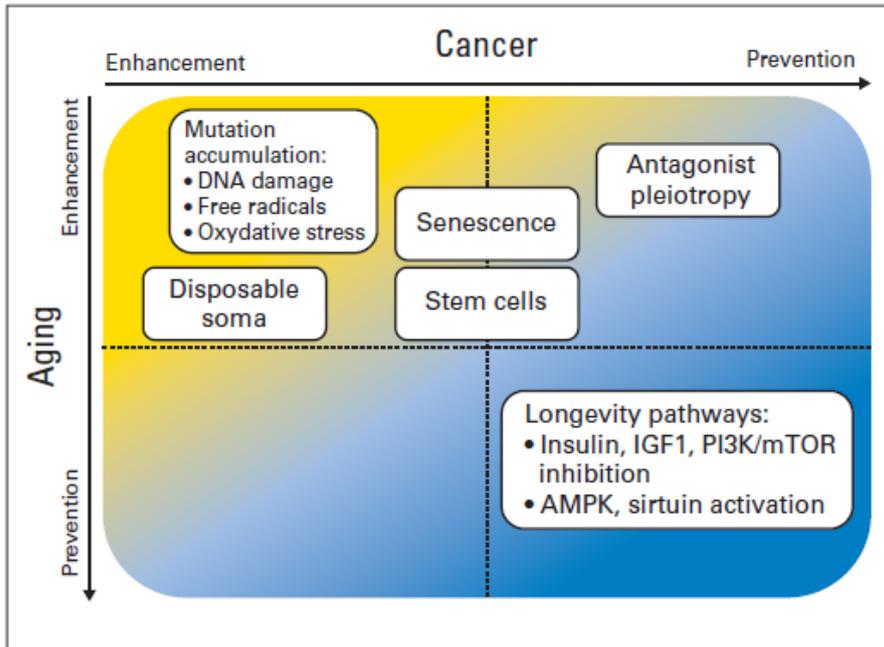


Fig 1. Diagram representing the different positions of the theories of aging on the prevention versus enhancement of aging and cancer. AMPK, 5'-AMP-activated protein kinase; IGF-1, insulin growth factor 1; mTOR, mammalian target of rapamycin; PI3K, phosphatidylinositide 3-kinase.

### 3. 癌症生存者问题：治疗后的生活及对老年人群的意义<sup>[19]</sup>

随着全国人口的老化和癌症患者预期生存的延长，到 2020 年，美国三分之二的癌症生存者年龄 $\geq 65$  岁（图 1）。图 2 中可见绝大部老年患者在癌症诊断后生存 $\geq 5$  年。和年轻人相比，老年癌症生存者社会心理的适应更好。但同时，老年患者体格受限的风险更大，因为很有可能既往合并的健康问题会因为妥协的癌症护理而加重。80%的老年人有一种合并疾病，50%有两种或更多。与没有癌症的同龄人相比，即使以合并疾病种类进行控制，癌症生存者功能受限仍然更重。最近的数据发现了一些癌症及其治疗相关的晚期体格健康效应，这些情况对于老年人非常重要，包括：癌症相关的乏力，认知功能削弱，化疗导致的外周神经病变（特别是老年人可导致步态不稳）以及骨骼健康问题（见于以芳香化酶抑制剂治疗宫颈癌的绝经后女性，以及暴露于抑制雄激素治疗的前列腺癌患者）。现有证据表明锻炼干预对于老年生存者是安全和有效的，能够降低风险或控制功能衰退、骨骼健康及癌症相关的乏力。另外，观察性研究发现体格锻炼可能会延长生存。人群中大约有 8%有 $> 1$  种癌症；在所有新发癌症的患者中，16%有癌症病史。而诊断癌症年龄 $\leq 19$  岁的年轻患者中， $< 1\%$ 有癌症病史；在 60-69 岁，癌症史的比例为 7%，而在 70-79 岁和 $\geq 80$  岁人群中比例分别为 10%和 12.1%。

作者从制度设计层面回顾了老年癌症生存者治疗后随访的现有模式以及相关指南，并讨论了未来研究的机会，非常细致和深入。我真是大开眼界。一些有关癌症生存者的总结和结论参见表 1 和表 2。建设和传递“治疗总结”（treatment summaries, TSs）和“生存诊疗计划”（survivorship care plans, SCOs）对于所有生存者和初级保健管理者而言都非常重要。表

3 列出了可能有利于预后的 TSs 和 SCPs 的建议：从生存者知识、功能和健康，到医师对系统水平效率和费用节省的知识和行为。全美各地应用和传递 TSs 和 SCOs 的比例都非常低。表 4 列出了挑战和可能的解决方案。

图 1. 1971-2008 年按照年龄分组的估计的有癌症病史的患者数目，延伸至 2030 年。

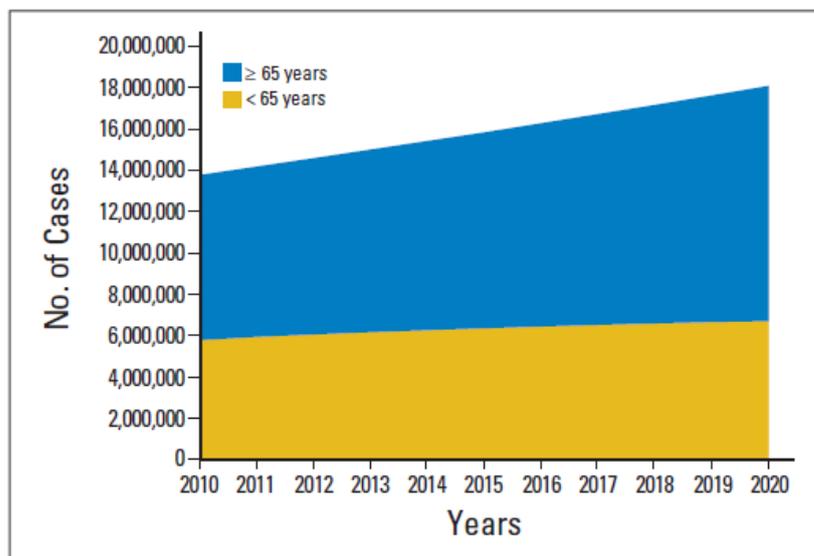


Fig 1. Estimated number of persons with history of cancer from 1971 to 2008, by age group, projected through the year 2030. Data adapted.<sup>1</sup>

图 2. 2014 年年齡≥65 岁的癌症生存者以年齡、性别和生存时间分组。

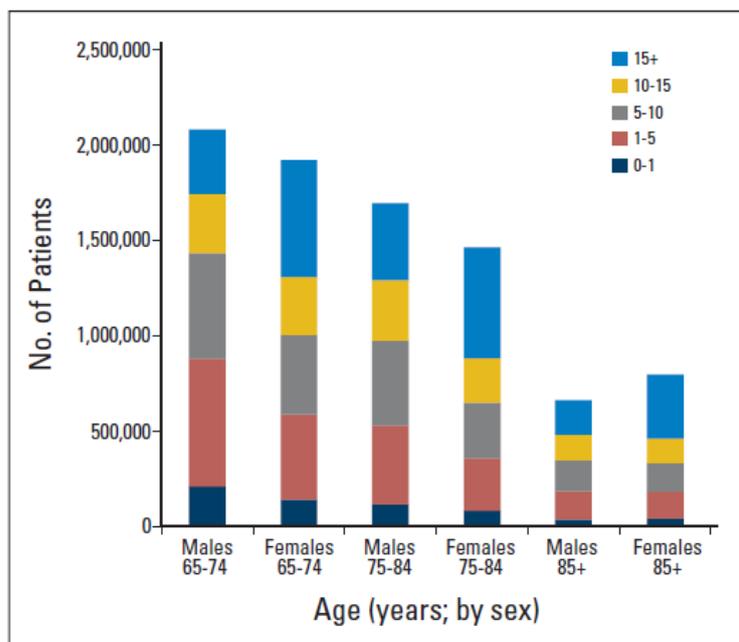


Fig 2. 2014 prevalence by age, sex, and duration among cancer survivors age  $\geq$  65 years. Prevalence was projected for 2014 using SEER data and applying Prevalence Incidence Approach Model, a method that calculates prevalence from cancer incidence, cancer survival, and all-cause mortality.

**表 1. 治疗总结的构成。**

已经执行的诊断性检查及其结果
肿瘤特点（如位置，分期和分级，激素受体状态，标记物信息）
治疗开始和结束的日期
手术，化疗，放疗，移植，激素治疗，遗传治疗，或其他提供的治疗，包括使用的药物、治疗方案、总体剂量、临床研究的编号和题目（如果有的话）、治疗反应的指示和标记、治疗中经历的毒性反应
提供的社会心理、营养和其他支持服务
全部的联系信息，用于治疗机构和关键的个人提供者

**表 2. 生存者诊疗计划的关键领域。**

复发或新发癌症的监测
为保证持续效果的评估、治疗或转诊，包括社会心理、经济和体格上的情况
风险评估用于预防晚期效应（如第二癌症，心脏问题，甲状腺疾病，骨质疏松），并促进健康（生活方式干预：饮食，体重控制，体格锻炼，日晒，酒精控制，戒烟）
协调诊疗（如就诊的频率，将要执行的检查，谁来做这些检查）

**表 3. 生存者诊疗计划评估的重要性：成功的指标。**

生存水平
改善（或认知）医患交流
改善对需要随诊检查及其意义和时间、由谁来进行这些检查等问题的理解
更好地理解疾病的潜在的晚期效应，以及哪些症状可能很重要，需要及时报告
更好地依从推荐的随访活动；减少不必要检查的需要
改善对提供者和资源的识别能力，这些提供者和资源用于关注癌症的持续效应
减少癌症相关的患病率
改善健康相关的生活质量和功能
改善健康的生活方式选择
潜在改善总体生存
临床水平
改善（或认知）医患交流
改善医师之间的交流
更好地协调诊疗能力
改善随访诊疗行为的有关知识并最终使之标准化
在对有关治疗暴露和随访的需求发生新变化时，能够改善生存者健康和执行变化的监测能力
系统水平

减少重复服务

改善获取随访指导所必须的信息的能力；减少搜寻这些内容所需的时间

增强传递看护的能力（如依从改进的质量标准）

**表 4. 影响生存治疗以及诊疗计划执行的障碍：基于社区的观点。**ASCO, 美国临床肿瘤协会；EHR, 电子健康记录；NCCN, 美国国立综合癌症网；RQRS, 快速治疗报告系统。

障碍	克服障碍的策略
时间限制	
收集资料和完成表格的时间紧张	应用肿瘤注册数据收集表格
患者完成治疗和肿瘤注册提取资料之间的时间间隔(或滞后)	购买商业化的软件产品以电子化地收集材料 在肿瘤注册中执行 RQRS 以提供更加及时的资料摘要
信息技术	
手工收集表格 vs. 从 EHRs 中自动收集文件	护士长/护士手工收集表格（有很多在线的标准模板） 购买能够在癌症中心和个体执业诊所间分享 EHRs 的软件
癌症中心和个体执业诊所间缺乏共享的 EHRs	利用（或扩大）现有的流程用于交流并从个体执业诊所那里索求信息
难以获取个体执业医疗记录	建立获取个体执业医疗记录的方法
处理和责任	
对于哪些患者治疗总结是恰当的？	从多学科团队那里获取反馈以识别生存人群，从而关注初始执行的情况
如果接受了其他治疗，怎样将升级内容加入总结中？	建设生存门诊（survival clinics）
治疗方案推荐	
缺少成人癌症生存监测的标准	与多学科团队成员合作，在 ASCO、NCCN 和其他专业指南的基础上建立随访监测（和诊疗）的推荐方案

#### 4. 老年人抗癌治疗的<sup>心脏问题</sup><sup>[20]</sup>

癌症治疗，包括化疗和放疗，均会显著增加短期和长期的心血管功能效应。其心脏毒性可以是急性的，如 ECG 的改变，心律失常，缺血，以及心包炎和（或）心肌炎样综合征；心脏毒性也可以是慢性的，如心室功能失常。抗癌治疗也会导致间接效应，如血压改变，或导致代谢异常从而增加老年人心脏事件的风险。在观察性和临床研究数据中，蒽环类化疗导致的<sup>心脏毒性</sup>风险随着年龄增加而增加。但并不清楚这种年龄和心脏毒性的关系是否也见于新型治疗方案中。由于老年患者在临床研究中代表不足，且这一人群中尽量避免使用这些治疗，所以这种相关性可能并未得到充分说明。另外，作者还讨论了监测和预防老年心脏毒性的策略。对于老年人，重要的是在长期随访中监测并预防心脏毒性，并且考虑其后期效应的预防和监控。

**蒽环类：**蒽环类是导致充血性心力衰竭（CHF）的经典药物，也可以导致急性心脏毒性如 ECG 改变、心律失常、心包炎和（或）心肌炎综合征，但比较罕见。急性毒性往往可逆，并不会导致晚期发病的 CHF。其心脏毒性的机制可能包括：自由基的形成，诱导凋亡，由于细胞内腺苷酸三磷酸产物变化导致的心脏收缩功能下降，药物相关的心脏谷胱甘肽过氧化酶活性受抑制，线粒体 DNA 损伤导致呼吸缺陷和（或）拓扑异构酶 II 的干扰（表 1）。一项大规模单中心研究发现蒽环类导致的心肌病中位生存时间大约 1 年。年龄是独立的危险因素，每十年风险增加 20%。阿霉素药物累积剂量在 200 mg/m<sup>2</sup>、400 mg/m<sup>2</sup>、500 mg/m<sup>2</sup> 和 550 mg/m<sup>2</sup> 时 CHF 的风险分别是 2%、5%、16% 和 26%。65 岁以上患者风险是年轻患者的两倍；如果阿霉素累积剂量达到 400 mg/m<sup>2</sup>，风险增加到 3 倍。输注时间越长，风险越低，且不会影响反应率和生存。脂质体阿霉素可以显著降低心衰的风险（RR 0.38；95% CI 0.24 – 0.59）。心血管疾病风险，如高血压病史、糖尿病、已知的冠心病等，也增加蒽环类相关心脏毒性的风险。

**氟嘧啶：**氟尿嘧啶（FU）可导致急性心肌缺血，最常见的症状时心绞痛样胸痛，也有心梗、心律失常、心衰、心源性休克和猝死的报道。具体病理机制还不清楚，可能和血管结构破坏和直接的心肌毒性有关。高危因素包括：冠心病史，既往纵膈放疗史，同时应用顺铂治疗。毒性似乎是剂量依赖的，也和输液速度有关。7.6% 的应用 FU 的患者会发生心脏事件，从用药到心脏症状的平均时间为 3 天。卡培他滨也能够造成心绞痛症状，主要的高危因素是已经存在的冠心病。钙离子通道阻滞剂可能预防氟嘧啶导致的心脏缺血。哪些患者在发生心脏毒性后还可以考虑氟嘧啶治疗，仍有争论。目前再次用药仅限于哪些没有其他替代方案的患者，且必须有严密的监测。

#### 生物制剂：

**曲妥单抗：**引起的心脏毒性很可能和心肌细胞中人类上皮生长因子受体 2（HER2，也叫做 ErbB2）受到抑制有关。蒽环类和曲妥单抗联合使用增加这种毒性。一项多中心随机研究中（16.2% 患者 ≥ 60 岁），9% 发生心脏毒性（左室射血分数下降，CHF，和[或]心源性死亡）。另一项乳腺癌的随机研究要求患者射血分数（EF）超过 50%，在蒽环类应用之后继续使用紫杉烷和曲妥单抗，其中 47% 的患者 ≥ 60 岁，结果 20.6% 的患者发生了心脏毒性，没有应用曲妥单抗的研究组其比例为 11.9%，而曲妥单抗和非蒽环类化疗的研究组心脏毒性比例为 9.8%。一项人群为基础的研究中，23.1% 的年龄 ≥ 66 岁的早期乳腺癌患者接受了曲妥单抗，CHF 比例为 29.4%，而那些没有应用曲妥单抗的研究组这个比例为 18.9%。应用曲妥单抗的患者中，CHF 的高危因素包括：年龄 ≥ 80 岁（HR 1.53），心脏合并症如冠心病（HR 1.82）和高血压（HR 1.24），每周应用一次的和每三周应用一次的情况相比 HR 为 1.33。那些应用曲妥单抗后发生 CHF 的患者，68.8% 的 CHF 发生在用药开始 12 个月内。

**贝伐单抗：**贝伐单抗对 VEGF 的抑制可能导致内皮细胞功能异常和血管排列缺陷，导致组织因子活化，引起血栓栓塞风险增加。另外，VEGF 的抑制可能导致一氧化氮和环前列腺素水平降低，导致血管收缩，增加外周血管阻力，最终导致高血压。临床上高血压的发生率为 7% 到 36%。

**酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs):** 这是一类针对特异的分子和信号途径的靶向药物, 由于其作用机制和后续毒性差别较大, 目前还不清楚其心脏毒性是药物特异的还是种类特异的现象。

**放疗:** 随机对照研究发现乳腺癌的放疗增加缺血性心脏病的风险。具体数据从略。

**监测和随访:** 临床研究有关心脏毒性事件的定义和分级非常混乱, 研究之间难以进行比较分析。目前监测心血管毒性的指南建议用超声心动或闪烁扫描法 (acintography) 评估射血分数。MRI 增强成像可以提供心脏解剖和射血分数的细节数据。但是测量射血分数可能低估了实际心脏损害的情况, 因为影像研究难以发现心脏功能发生的微妙改变。血浆心肌标记物如 N 端前激素脑钠肽和 (或) 肌钙蛋白可能也有一定作用。国际老年肿瘤协会建议,  $\geq 70$  岁患者接受蒽环类药物化疗时, 每两到三个周期应用超声心动或闪烁扫描法常规评估 EF; 他们进一步推荐考虑应用脂质体阿霉素, 延长输液时间, 或如果 EF 下降超过 10% (即使在正常范围内) 即应用右丙亚胺 (dexrazoxane)。这个推荐尤其适用于高血压、糖尿病或冠心病的患者。有关风险预测模型的研究还不充分, 不足以进行推荐。

**预防:** 右丙亚胺是一种螯合铁剂, 可用于降低蒽环类导致的心脏病变, 但是尚未在实践中常规应用。ASCO 仅建议在阿霉素超过  $300 \text{ mg/m}^2$  的患者中应用。主要担心该药降低化疗的抗肿瘤效应。一项系统性综述未发现治疗效果或二次癌症相关的差别, 但是该药会导致更严重的 3-4 级的贫血和白细胞降低。 $\beta$  阻滞剂是否能够保护 EF, 尚待更大规模的研究证实, 尤其是老年患者中。

**表 1. 抗癌治疗的心血管毒性。** ATP, 腺苷酸三磷酸盐。CHF, 充血性心力衰竭。HER2, 人类表皮生长因子受体 2。mRNA, 信使 RNA。VEGF, 血管内皮生长因子。

方案	毒性	可能的机制	年龄相关的毒性
蒽环类	左室功能异常 CHF 心包炎和 (或) 心肌炎	活性自由基的产生 诱导凋亡 ATP 产物改变 线粒体 DNA 损伤 肌浆内质网钙 ATP 酶的 mRNA 表达下调	>65 岁的风险增加 风险随着累积剂量增加而增加
氟尿嘧啶和 (或) 卡培他滨	心绞痛 心梗 心律失常 CHF 心源性休克 猝死	血管痉挛 直接的心肌毒性 冠状动脉栓塞 发生动脉炎 诱导凋亡	未知
硼替佐米 (Bortezomib)	左室功能异常 CHF	蛋白酶体抑制后诱导内质网应激	未知
环磷酰胺	CHF	直接损伤内皮细胞 毛细血管内微血栓	未知

		冠状动脉血管痉挛	
多西他赛和 (或)紫杉醇	CHF 心肌缺血 心动过缓	氢化蓖麻油 EL 甾体诱导组胺释放 对 Purkinje 系统的影响和 (或) 心肌外自主控制	未知
顺铂	血栓	血小板活化和凝聚 内皮完整性破坏 von Willebrand 因子升高导致血 管痉挛	未知
曲妥单抗	左室功能异常 CHF	HER2 受抑制 ATP 耗竭 线粒体完整性破坏	>80 岁风险增加
贝伐单抗	CHF 动脉血栓 心绞痛 心梗 高血压	VEGF 受抑制 一氧化氮和环前列腺素减少 心肌毛细血管密度降低 心肌纤维化	不肯定
拉帕替尼 (Lapatinib)	左室功能异常 CHF QT 延长	HER2 受抑制 ATP 耗竭 线粒体完整性破坏	未知
伊马替尼 (Imatinib)	CHF	c-Abl 受抑制	未知
达沙替尼 (Dasatinib)	CHF QT 延长	c-Abl 受抑制 Src 受抑制	未知
尼罗替尼 (Nilotinib)	QT 延长	未知	未知
舒尼替尼 (Sunitinib)	CHF 高血压	线粒体破坏 心肌细胞中调节高血压应激反 应的酪氨酸激酶受抑制 诱导凋亡 ATP 耗竭 VEGF 受抑制	未知
索拉非尼 (Sorafenib)	心肌缺血 高血压	VEGF 受抑制 诱导凋亡	未知
厄洛替尼 (Erlotinib)	心肌缺血 心梗 血栓	未知	未知
沙利度胺和	心衰	血小板和内皮的相互作用	未知

(或) 来那度胺	心动过缓	血小板凝聚和 von Willebrand 因子增加 血管迷走途径的激活	
三氧化二砷	QT 延长	动作电位延长	未知
组蛋白去乙酰化酶抑制剂	血栓栓塞 QT 延长	未知	未知
放疗	冠状动脉疾病 急性心包炎 心肌炎 CHF 瓣膜病变 传导疾病	活性自由基的产生 内皮损伤 发生动脉炎 发生心肌纤维化	未知

## 5. 癌症系统治疗对认知的影响：对老年患者和生存者看护的意义<sup>[21]</sup>

老年人多器官系统经历年龄相关的改变，其中就包括大脑的退行性变化，这样系统性治疗和生存结局评估的决策就更加复杂。有持续的证据表明，一些老年癌症患者经过系统性治疗后，神经心理测试和神经影像学发现其大脑选择性认知区域会受到破坏。一个或多个认知区域的破坏对于老年患者的日常生活有重要影响。虽然已经有明确的方法预测哪些老年患者风险增加，但是系统性治疗后认知破坏的确切生物学机制并没有很好的理解。已知数据表明，风险可能包括生活因素，如吸烟、遗传倾向、特定的合并症如糖尿病和心血管疾病。这种风险也和生理和认知储备功能相互作用，即使是相同的生物学年龄、相同的疾病种类，老年人的储备功能也差别极大，有的储备极好（生物学上较其年龄年轻），有的储备极差（生物学上较其年龄更老）。目前已经出现了很多评估工具可用于常规临床以预测老年患者认知破坏的情况，并有助于多学科合作，尽管这些工具还没有进行过充分检验其预测效应及对预后的影响。认知功能损害的监测对于老年癌症生存者的长期看护也非常重要。增加老年学训练的癌症看护者，使之在富有经验的多学科团队内工作，对于将癌症系统性治疗的认知效应整合进入常规临床实践中非常关键。

**表 2. 受癌症系统性治疗影响的认知功能域及在老年癌症患者中的意义。**

领域	大脑区域	对功能的影响
工作记忆	双侧前额叶和顶叶	能够组织活动，按时到达，制定计划和决定，改正错误，策划问题，以恰当的速度反应
执行功能	同侧的背侧部前额叶皮质	
精神运动速度	分布于额叶皮质下网络；双侧额叶和椎体、锥体外系	
注意力，集中力	分布于额叶皮质下网络	能够注意新的信息并加工这种信息

语言和口头记忆	左侧大脑半球	能够顺利地想起话来
学习和短时记忆	颞叶中部和前额叶皮质	能够学习或回忆新的信息
视觉记忆	右侧大脑半球	能够整合运动相关的视觉信息
视觉空间	右侧大脑半球和双侧额叶	

**表 3. 癌症系统治疗后认知破坏的高危因素及其作用机制。***TNF- $\alpha$ -308*, 肿瘤坏死因子- $\alpha$ -308; SNP, 寡核苷酸多态性。

#### 激素环境

他莫西芬：作用于额叶和海马的雌激素受体；维持端粒长度

芳香化酶抑制剂：降低循环的雌激素

雄激素阻断治疗：降低睾酮水平

炎症/细胞因子和细胞因子调节：调整神经元和胶质细胞功能，神经修复，以及对正常认知功能非常重要的神经递质的代谢

氧化应激，DNA 破坏和（或）修复：导致肿瘤和脑细胞死亡的治疗诱导的 DNA 破坏；降低大脑塑性和修复

#### 遗传易感性

*ApoE*：脂类的吸收、转运和分布；损伤后神经修复及塑性的作用

*COMT*：儿茶酚胺的代谢；神经递质水平的影响

*BDNF*：神经修复和生存，树突和轴突生长，信号电位

*TNF- $\alpha$ -308* 启动子 SNP：炎症

血管完整性：血脑转运的变化（如编码蛋白 P-糖蛋白的多药耐药 1[*MDR1*]基因）；糖尿病或血管疾病的影响；对脑细胞和（或）细胞死亡的直接毒性作用并诱导细胞分裂

端粒长度：加速衰老过程和（或）导致神经有丝分裂细胞的凋亡效应

细胞老化：炎症和损伤

干细胞：对干细胞的神经毒性

## 6. 为罹患癌症的老年和衰弱成人设计治疗性的临床研究<sup>[22]</sup>

对于老年患者如何最好地平衡现有癌症治疗的风险和收益，仍然知之甚少；这些患者在临床研究中的代表分量不够。现有的临床研究通常并未包括适用于老年群体的研究终点，如功能的保留、认知和独立性。为了推动老年肿瘤学的进步，癌症和衰老研究组（Cancer and Aging Research Group）在 2012 年 11 月和 NCI、国立衰老研究所（National Institute on Aging）和肿瘤临床研究联盟（Alliance for Clinical Trials in Oncology）联合举办了一次会议，其目的在于为老年和（或）衰弱成人的治疗性临床研究的设计和完成提出建议并建立研究指南。这次会议旨在识别老年患者癌症临床研究中的知识分歧，并提出临床研究设计以弥补这些分歧。会议最终目标是提出研究以用于老年和（或）衰弱成人的癌症的循证诊疗。这个话题离鄙人的实际临床工作真是差得太远，附表也就不翻译了。

## 生物标记物整合入癌症和衰老研究中<sup>[23]</sup>

很多肿瘤学家认为生物年龄本身不足以成为判断是否采取某种治疗方案的决定因素。容易测量的标记物提供了功能年龄的评估，对于评价衰弱状态非常理想，可能预测患者癌症治疗的合并症（包括增加的毒性、功能衰退、生活质量下降和生存变差）。已经有数种潜在的标记物对于了解治疗相关的合并症提供了可能性，包括慢性炎症指标，细胞衰老指标，已经用影像学评估肌肉容积以检测肌肉减少症。

**表 1. 推荐的功能年龄标记物的总结。** IL-1RA, IL-1 受体拮抗剂; q-PCR, 定量 PCR; qRT-PCR, 定量实时 PCR; sVCAM, 可溶性血管细胞粘附分子。

标记物	来源	检测方法	与衰弱和（或）功能的关系	与死亡率的关系
慢性炎症性标记物	血浆或血清	ELISA	是（CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , D-dimer, IL-1 RA）	是（CRP, IL-6, D-dimer, sVCAM）
端粒长度	白细胞 DNA	q-PCR 或 Southern blot	是	是
p16 <sup>INK4a</sup>	T 淋巴细胞 RNA	qRT-PCR	否	否
肌肉容积	CT 扫描	商业制备的软件用于体积分析	是	是

## 7. 国际老年肿瘤协会有关老年癌症患者评估的共识<sup>[24]</sup>

为了升级国际老年肿瘤协会（International Society of Geriatric Oncology, SIOG）2005 年有关老年癌症患者老年学评估（geriatric assessment, GA），协会对下述主题的关键证据进行了回顾，然后发表了共识声明。这些主题包括：执行 GA 的基础理论；老年肿瘤患者中进行 GA 的发现；GA 发现和总体生存（OS）的关系；GA 发现对于肿瘤治疗决策的影响；GA 的构成，包括主要领域和工具；在临床诊疗中完成 GA 的方法。共识声明认为 GA 对于肿瘤事件极具价值，原因如下：GA 能够发现那些常规病史或体格检查不能发现的功能损害，能够预测严重的治疗相关的毒性反应，对于很多肿瘤和治疗情景能够预测 OS，能够影响治疗选择和强度。专家组推荐在下述领域应该以 GA 进行评估：功能状态，合并症，认知，心理健康状态，乏力，社会状态及支持，营养，老年病综合征的出现。尽管目前肿瘤实践领域内已有多种 GA 评估工具的联合应用以及多种实践模式，专家组尚不能指出哪一种工具或模式更优。有志于老年病的同事最好精读这篇文章。

## 8. 老年肿瘤的个体医学<sup>[25]</sup>

### 介绍

癌症治疗远远不是以一应万的尝试。治疗方案却局取决于无数因素，包括肿瘤类型、分期、组织学、肿瘤遗传学和既往治疗史，选择治疗剂量也是如此。剂量选择的因素并不相同，取决于个体化用药，但通常都会包括年龄、合并药物、药物遗传因素、合并症、既往治疗毒

性以及肝肾功能。以体表面积激素药物用量是成功衡量效应和毒性的努力，但由于还缺少药物暴露水平和大部分治疗药物结局的相关性，这种方法本身并不充分，尤其是药代动力学改变的患者，以及其他特异性因素可能增加药物毒性的情况，如 65 岁以上的患者。约 56% 的男性癌症患者及 51% 的女性癌症患者其诊断年龄在 65 岁以上，70% 癌症相关的死亡发生在老年人群中。老年人治疗相关的毒性风险增加，因为他们通常存在药物代谢、分布和排泄的改变，以及合并的疾病、经常应用的药物、其他自然衰老过程的生理变化效应（如骨髓储备降低）。其他因素，如药物代谢酶的遗传突变和药物基因组学变化，可能对老年患者有更明显的效应，使其易于发生代谢变化，导致毒性风险增加。

### 老年人药代动力学的考虑

随着年龄增加，肝脏首过效应和后续的生物学利用度均显著下降。CYP450 酶活性的下降临床意义最大，因为大约 90% 的药物（包括很多肿瘤药物）或多或少通过该系统代谢。人类研究中已经发现了 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 年龄相关的下降。虽然这些变化本身不足以说明剂量的改变，但可能用于推测那些年龄相关的改变对于药物遗传学突变的、对毒性或破坏效应敏感的患者可能更重要。另一方面，酶途径的年龄相关的活性降低可能导致某些途径更加常用。因此少数途径的药物基因组学改变如果变得更为更为常用的话，就可能有更重要的临床价值。目前约 50% 的药物代谢与 CYP3A 家族的酶有关。绝大部分体内和体外研究并不支持 CYP3A 活性的年龄相关的降低，但目前老年人群中高频应用的药物使得 CYP3A 仍是代谢关注的重点。肾脏分泌功能研究最多，药代动力学推荐的资料更多，但是在老年患者中数据仍然有限。目前肿瘤学中药物剂量更加有效的肾功能计算方法非常有限，标准的计算方法仍是绝大部分药物剂量推荐的常用方法。

### CYP2D6 和他莫西芬在乳腺癌的老年患者中

对于所有年龄的乳腺癌患者，来曲唑和他莫昔芬相比，可以改善无疾病生存；但是老年患者（≥ 75 岁）由于疾病进展和不良反应，很少能完成这两种药物的治疗。两种药物经济学的比较发现，对于固定收入的患者，他莫昔芬可能更加合适。他莫昔芬是一种前体药物，最终通过 CYP2D6 转化为内昔芬（endoxifen）。目前已经发现了 70 多种 CYP2D6 等位基因，不同人种和种族间酶的活性和分布差别很大。年龄相关的代谢改变、CYP2D6 基因型以及同时应用的药物及依从性对于内昔芬浓度的最终影响及后续的临床效应，在乳腺癌患者中变化极大。

### 老年癌症患者紫杉醇相关的毒性

紫杉醇 97% 多与蛋白结合，通过 CYP2C8 代谢程主要的代谢产物 6 $\alpha$ -羟基紫杉醇，不过 CYP3A4 也产生部分 3-羟基紫杉醇。年龄和临床相关紫杉醇暴露的关系是相互矛盾的，药物载体的药代动力学以及总体紫杉醇与未结合药物的比例使之更加复杂化。绝大部分研究显示年龄增加和原始药物暴露剂量以及未结合药物存在直接相关性。已经有研究评估三个年龄人群和紫杉醇暴露以及毒性之间的关系，153 例患者每三周接受 175 mg/m<sup>2</sup> 的紫杉醇。年纪最大的人群（75 岁或更大年纪）和其他较为年轻的两组人群（55 至 56 岁，65 至 74 岁）相比，平均的暴露剂量最高（P = 0.01），这一人群中 3 级或更严重的中性粒细胞减少比例最高（49%，

P = 0.006), 其他两组的比例分别为 22%和 35%。总体紫杉醇的暴露量和不良反应的法神有关, 主要是粒细胞减少和神经病变。每周一次的给药方案和每三周一次的方案相比, 毒性作用也有差别, 主要是 3 级或更严重神经病变(0% vs. 25%)和粒细胞减少的情况(41% vs. 88%)。紫杉醇引起的神经毒性风险也受到同样可能导致神经病变的合并症的影响, 如糖尿病。CYP2C8\*3 等位基因的遗传多态性和临床相关的神经病变风险增加有关。欧洲人群中 2 级或更严重神经病变与 CYP2C8\*3 等位基因有关 (P = 0.006)。ABCB1 (p-糖蛋白, MDR1) 的遗传突变也和神经病变有关。但也并非所有研究都支持 CYP2C8 和 ABCB1 基因型和毒性的关系。性别、激素状态、紫杉醇方案及肝功能也可能部分解释这种相关性的缺失。

### 老年癌症患者的阿片类治疗

老年患者的疼痛管理极具挑战性, 且疼痛通常治疗不足。这种情况是多因素的, 可能是担心药物过量、主观评估、缺少患者报告或教育等因素的结果。老年人群中疼痛药物治疗剂量尤其是阿片类药物需要引起慎重, 因为药物代谢发生了改变更易于发生毒性, 特别是肾功能下降的情况。药物基因组学突变和年龄相关的代谢效应、同时应用的药物及合并症等, 影响药物和剂量的选择。可待因是最常用于轻中度疼痛的阿片类止痛药, 它也通过 CYP2D6 代谢最终转化为吗啡。根据患者基因组状态可以分为四种: 超级迅速代谢者 (ultra-rapid metabolizers, UMs), 快速代谢者 (extensive metabolizers, EMs), 中等代谢者 (intermediate metabolizers, IMs) 和不良代谢者 (poor metabolizers, PMs)。尽管已有研究比较不同基因型药物代谢的差别, 但是 CYP2D6 基因型年龄相关的改变对于可待因效力和毒性的相互作用仍属未知, 从而提供了今后临床研究的机遇。

### 治疗药物监测: 氟尿嘧啶

治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 可能有助于理想地选择药物剂量。卡培他滨是口服的氟尿嘧啶类产物, 最终通过胸苷磷酸化酶代谢为氟尿嘧啶 (FU)。FU 的毒性通过二氢嘧啶脱氢酶 (DPD) 的异化途径进行去毒和消除。大约 85%的初始药物通过 DPD 进行分解, 因此 DPD 缺乏的患者服用 FU 时毒性反应增加, 尤其是胃肠道和血液学反应。年龄相关的 FU 的药代动力学参数没有清楚说明。总体上三分之一的患者会出现严重的毒性反应, 一半的接受了常规剂量的患者并未实现治疗反应。这说明个体化的 FU 治疗既有价值, 尤其是容易发生白细胞减少等不良反应的老年患者。

大量研究已经发现系统性连续输注 FU 的暴露 (以 AUC 计算) 和毒性的关系。以药代动力学指导的 FU 治疗患者 (平均年龄 71 岁) 总体缓解率更高 (33.7% vs. 18.3%, P = 0.004), 中位总体生存更好 (22 vs. 16 个月), 毒性事件更少 (P = 0.003)。

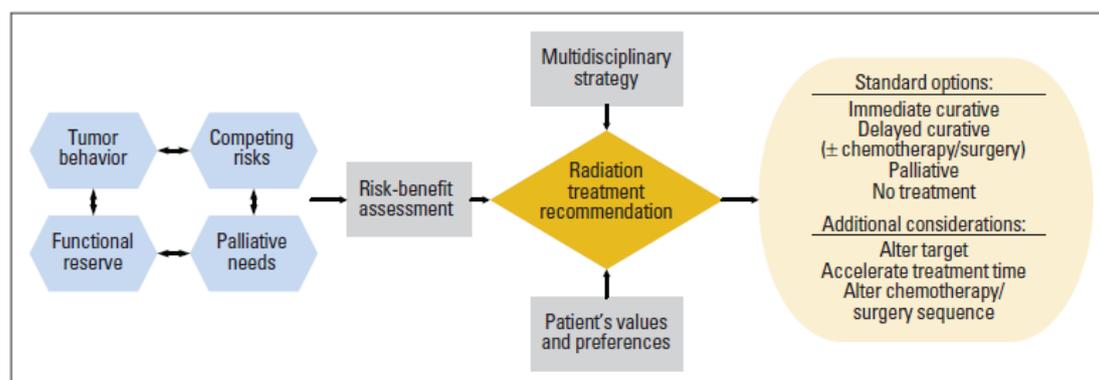
## 9. 老年患者的放疗: 临床决策的框架工作<sup>[26]</sup>

老年患者中, 放疗在治愈性和缓解性癌症治疗中扮演了重要角色。应该在治疗效果和毒性的基础上, 综合考虑个体化风险-收益评估, 再做出放疗推荐。作者评估了几种显著影响老年患者放疗效果和毒性的临床因素, 总结如下。首先, 老年患者中, 局灶区域肿瘤行为在某些疾病部位较为惰性, 但是在其他部位可能更具侵袭性。对局灶区域肿瘤复发风险的评估

为放疗期待收益的程度和时长提供了信息。第二,在患者有关健康需要的全部范围和时程内,对抗肿瘤 vs. 非癌性死亡和患病风险的评估应该在整体上满足癌症治疗优先权选择。第三,功能性储备的评估将有助于预测患者急性反应的耐受情况,从而辨别那些患者不太可能从治疗收益,或哪些存在治疗合并症的风险。有效的放疗选择包括即刻的治愈性治疗、延迟的治愈性治疗以及不治疗。这些情况还需考虑放疗的靶目标、剂量,或者与化疗和(或)手术的序贯安排。最后,如果达不到治愈目的,缓解性放疗对于控制症状、有效地改善生活治疗仍有其价值。作者的目的是设计决策框架,在多学科范围内整合那些有助于放疗肿瘤学家设计策略性治疗推荐意见的因素。未来仍然需要搞清楚如何精准应用高级技术进行治疗性和缓解性放疗,从而增强老年患者的风险-收益问题,并在这一人群中更确切地量化治疗效果。

文章还附有老年患者放疗的随机对照研究的表格,可惜没有妇科放疗的研究设计。

图 1. 老年癌症患者放疗肿瘤学决策的概念性框架。



## 10. 老年癌症患者有关支持治疗的考虑<sup>[27]</sup>

老年患者尤其容易经历发热性白细胞减少,以及化疗诱导所致的恶心、贫血、骨质疏松(特别是乳腺癌和前列腺患者)、抑郁、失眠和疲乏等并发症。这些情况往往还合并其他年龄相关的慢性疾病,如糖尿病和心脏病等。很多患者,可以通过调整生活方式和药物治疗改善症状。因此,改善老年癌症患者生活方式的关键在于了解他们特异性的需要,并且熟悉急诊治疗的选择。作者对这些症状进行了很好的推荐。现将几张表格翻译如下,并摘录部分正文内容。

**骨骼健康:** WHO 认为如下因素为骨量丢失的高危因素(而不是低骨量的危险因素): 年龄, 女性性别, 吸烟, 50 岁前骨折史, 父母髌骨骨折史, 低 BMI ( $< 20 \text{ Kg/m}^2$ ), 每天饮酒超过 3 次, 使用激素, 合并其他疾病(如风湿性关节炎或维生素 D 缺乏)。Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) 流程就是应用上述危险因素对 10 年内骨折风险进行评估的较好工具。

**贫血:** WHO 定义的贫血在男性中为血红蛋白小于  $13.5 \text{ g/dl}$ , 在女性中小于  $12.0 \text{ g/dl}$ 。对于 65 岁或更大年纪的女性, 血红蛋白在  $12.5\text{-}14 \text{ g/dl}$  之间死亡率和残疾率最低。超过 50% 的患者其贫血是可以诊治的, 包括缺铁性贫血和营养性贫血。三分之一的患者, 贫血原因并

不明显，可能包括早期病态造血，肾功能不全，性腺功能低下，维生素 D 和铜缺乏，还可能包括造血干细胞的耗竭。至少一半的贫血患者有两种以上相互交错的病因，在大约 30-50% 缺铁的老年成人中，由于萎缩性胃炎、幽门螺杆菌感染和乳糜疾病可能造成铁吸收不良。维生素 B12 缺乏的主要原因包括萎缩性胃炎和药物作用（质子泵抑制剂和二甲双胍）。红细胞生成素相对缺乏是绝大部分老年患者贫血的原因，也可能是癌症相关贫血的因素。在老年个体中，贫血是死亡、功能性依赖、术后昏迷、充血性心力衰竭和跌倒的危险因素。贫血也增加认知破坏和痴呆的风险。认知破坏的患者更易贫血；贫血的患者在随后数年中更易发生认知破坏。贫血也降低对放疗的反应，增加细胞毒化疗药物的骨髓毒性。因为大多数抗肿瘤药物结合在红细胞上，因此毒性作用随着贫血而增加。贫血也可能是乏力的一个原因，而乏力是癌症最常见的合并症，可能导致功能性依赖。所有贫血患者都应该评估贫血的原因并尽快予以治疗。缺铁患者可能需要静脉铁剂治疗，因为他们可能无法正常吸收铁剂。癌症患者应该慎重输血。如果血红蛋白没有降到 7-8 g/dl 之下，一般不推荐输血。红细胞生成素刺激因子（ESA）应该根据指南和不同国家药监部门的规定应用。这些药剂对于改善乏力和生活质量是有效的，但有些研究提示其可能造成深静脉血栓。在几乎所有的研究中，如果血红蛋白小于 12 g/dl，ESA 的应用是安全的。

**抑郁：**抑郁的发生率和流行率随着年龄增加而增加。如果不予适当治疗，抑郁将增加残疾、患病和死亡的风险。抑郁可以以“亚临床”的形式呈现，即并不满足所有经典抑郁表现的情况。亚临床抑郁也和医疗合并症、残疾、死亡和全面爆发的抑郁症等风险增加有关。但并不清楚哪种治疗最佳。但至少应该加强看护，如果亚临床症状干扰了正常活动或生活质量，应立即干预。癌症患者中抑郁尤其高发，且影响预后。老年癌症患者中抑郁更加常见和严重。实际上，老年患者的自杀风险通常难以识别。绝大部分抑郁患者没有得到恰当诊断和治疗。可用于评估老年个体抑郁症的工具包括 Geriatric Depression Scale 和 Center for Epidemiologic Studies Depression Scale。确切治疗应该尽可能转至老年精神医师那里。首先诊断抑郁的卫生执业者应该采取一系列干预，包括：确认患者对于健康的关注，死亡的风险，残疾，不适，理解刺激抑郁综合征的社会矛盾，对患者的监护人给予支持，管理多重药物治疗，调查和抑郁相关的潜在疾病（如甲状腺功能低减）。如果应用药物治疗，最好避免三环类抗抑郁药，因为它会导致便秘、尿潴留、口干等不良反应，且用药从最小剂量开始，并关注不良反应。

**乏力：**乏力是癌症及相关治疗最常见的慢性合并症，但其机制并不清楚。癌症相关的乏力其流行率随着年龄上升而上升。预防措施包括癌症治疗期间的日常锻炼，这已经得到荟萃分析的证实。治疗中乏力体验最少的患者也是那些得益于锻炼最多的患者。这说明开始锻炼的最佳时机是乏力发生之前。化疗期间的营养支持也可能预防或消除乏力。抗抑郁药的作用没有明确证据。治疗贫血对于预防乏力也非常重要。

**失眠：**失眠是癌症患者的常见主诉，发生率是普通人群的 2-5 倍。失眠也随着年龄增加而增加。65 岁以上老人中超过 50% 的人会经历某种形式的睡眠障碍。失眠症状也与合并症的数目有关。老年癌症患者评估睡眠有五条关键标准：至少有一个月的睡眠困难；睡眠障碍导致严重的不安甚或破坏；需要排除一种主要的睡眠疾病（如发作性睡眠症，睡眠呼吸暂停等）；排除精神性合并症（抑郁或焦虑）；排除常见的医学疾病、药物影响或药物滥用。应该

考虑睡眠卫生。治疗失眠的方案包括认知行为治疗和（或）安眠药。安眠药可能对于短期内控制失眠有效，但是老年癌症患者长期应用的风险和收益并不清楚。而且还要考虑到药物的不良反应，如日间嗜睡，认知破坏，缺少运动协调等。失眠对老年癌症患者有重要的影响。失眠的患者看急诊、寻求医疗咨询和使用非处方药的频率更高。失眠还会导致身心障碍的时间更长，并增加功能性破坏。失眠患者车祸风险更高。睡眠障碍相关的死亡率更高。

**表 1. 癌症风险指数中支持治疗的多国相关性(MASCC 评分)。**60 岁以上即被视为危险因素；评分 21 分或更高者是低危患者，其他情况都有感染合并的高危风险。

特点	评分
疾病负荷	
没有或轻度症状	5
中度症状	3
没有低血压	5
没有慢性梗阻性肺疾病	4
实体瘤/淋巴瘤或既往没有真菌感染	4
没有脱水	3
发热时在门诊随诊	3
年龄 < 60 岁	2

**表 2. MASCC/ESMO 止吐指南：急性期和延迟期预防的总结。**推荐的 5-HT<sub>3</sub>RA 是阿洛诺司琼，昂丹司琼，口服的多拉司琼和托烷司琼。延迟期阿瑞吡坦的使用取决于急性期阿瑞吡坦/福沙吡坦的应用。5-HT<sub>3</sub>RA，5-羟色胺-3 受体拮抗剂；AC，蒽环类抗生素-环孢菌素；DEX，地塞米松；DRA，多巴胺受体拮抗剂。\*如果没有神经激肽-1 受体拮抗剂，那么阿洛诺司琼是 AC 方案中较好 5-HT<sub>3</sub>RA 的一类。

呕吐风险 分组	风险 (% 患者)	急性期预防	延迟期预防
高危	> 90	5-HT <sub>3</sub> RA+DEX+阿瑞吡坦/福沙吡坦	DEX+阿瑞吡坦
AC 联合	-	5-HT <sub>3</sub> RA+DEX+阿瑞吡坦/福沙吡坦*	阿瑞吡坦
中危	30-90	阿洛诺司琼+DEX	DEX
低危	10-30	单剂 (DEX, 5-HT <sub>3</sub> RA)	不需常规预防
极低危	< 10	不需常规预防	不需常规预防

**表 3. 老年癌症患者自杀相关的急性和慢性危险因素。**

急性	慢性
活跃症状	社会隔离
自杀想法	经济受限
冲动	既往精神病史（情绪，精神分裂，药物滥用或人格障碍）
失眠或睡眠障碍	尝试自杀的病史
不安或激惹	自杀家族史
焦虑，恐惧或恐慌	既往阿片类镇痛剂、抗抑郁药或苯二氮平类药物使用史
精神症（psychosis）	体格功能较差或受破坏
醉酒	
难以控制的疼痛	
谵妄	
无望	
有组织的或致死性计划	慢性疾病或多发疾病
最近丧失亲人或丧偶	慢性痛
癌症复发	既往颅脑损伤
癌症治疗失败	晚期癌症转移

**表 4. 影响有效乏力治疗的障碍。**

与患者相关的障碍	与卫生执业者相关的障碍
不想麻烦医生	未能就癌症相关乏力进行讨论
担心影响治疗	认为乏力和衰老的正常过程相关
不想被视为抱怨	未能认识到乏力是个问题
认为自己必须去适应	并不清楚有有效的治疗方法
认为癌症相关乏力无法治疗	缺少乏力评估和管理策略的知识

**表 5. 睡眠卫生。**

入睡前数小时避免酒精、尼古丁、咖啡因和可可的摄入
减少床上的非睡眠时间
避免卧室摆放可以看见的钟表
避免努力使自己睡觉
建立规律的睡眠计划表
每天锻炼
睡前处理好担心的事情
调整自己的环境

确保房间不是太暖
减少光线
减少声响
确认床铺和枕头舒服

### 11. 老年癌症患者有关手术的考虑<sup>[28]</sup>

本文主要讨论年龄和几种癌症手术治疗风险的相关性，包括结肠癌、肺癌、肝癌、头颈部癌症等。有效的手术需要安全的实施、合理的术后生活期望以及对生活质量的满足。可能适合老年患者的治疗决策应该充分考虑来自对老年病综合征（如衰弱，功能和认知受限，营养不良，合并症，多重药物治疗等）评估得到的数据，还要考虑社会支持。术后看护包括预防和治理老年人更常见的合并症，如术后昏迷，功能减退等，还要考虑收容照看（institutionalization）的要求。对于实体肿瘤，手术仍然是最好的治疗方案，单纯的年龄不应成为治疗决策的决定因素。如果有充分的术前风险分析、功能评估以及肿瘤学预测，老年癌症患者手术的死亡率、患病率和年轻患者相同。如果手术已经证明是合适的治疗选择，患者不应因为他们的年龄而拒绝这种选择。

老年病评估对于预测手术结局的重要性已经得到报道（表 1）。对于行胸腹部大型手术的患者，术前认知破坏，低白蛋白水平，既往摔倒史，低红细胞压积，任何的功能依赖，以及高负荷的合并症，与 6 个月的死亡率和出院后收容照看的风险最为密切。对于术后需要在 ICU 住院的患者，基础的认知破坏和术后合并症种类增加、住院延长、6 个月内死亡率等均有关。在 Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly (PACE) 研究中，功能依赖、乏力和异常的执行状态导致术后合并症的相对风险增加 50%。对于 65 岁以上的患者，较低的 Mini-Mental State Examination 评分和较大的年纪与胆囊切除术后发生谵妄的风险显著相关，那些发生谵妄的患者更可能再次入院和再次手术。在进行胰十二直肠切除的患者中，较大的年龄和较差的老年学评估评分能够预测主要的合并症、更长的住院时间以及手术相关的 ICU 入院。

老年患者合并症的风险增加，通常称为“住院灾难”，包括谵妄、营养不良、尿失禁、褥疮、抑郁、摔倒、应用管制（use of restraints）、感染、功能衰退、药物不良反应和死亡。三分之一的住院老年成人会发生新的残损，至少 20% 的老年患者会在住院期间发生谵妄。术后谵妄增加住院时间、花费、患病率和死亡率。

### 12. 老年实体肿瘤患者的靶向治疗<sup>[29]</sup>

靶向药物治疗尚没有老年患者特定的临床研究，绝大部分数据是从包含老年患者的较大研究中推导出来的。因此目前推荐相关治疗时，需要认识到老年临床研究参与者并不代表日常实践中的情况。恰当的药物选择、剂量和监护，患者选择和老年学评估是非常重要的。如果能够谨慎应用，这些治疗对于老年癌症患者安全和有效治疗将是巨大的进步。表 2 就是基于重要研究的治疗推荐。表中可见，大部分靶向药物的毒性数据在老年患者中非常有限；如果有这样的数据，其在老年患者中的毒性也通常会增加。

这篇综述未能就妇科肿瘤进行更多讨论。

(李雷)

## 癌症相关疼痛

这也是 JCO 的系列综述, 以前已经介绍过数篇药物治疗的内容。以下是其他方面的内容。

### 康复医学和运动器械在癌症相关疼痛治疗中的作用<sup>[30]</sup>

作者进行了非系统的文献综述以描述目前标准的诊疗。用于治疗疼痛的康复和运动器械可以分为四种类型: 用于调节伤害感受 (nociception) 的, 稳定或解除痛性结构的, 影响直接作用于伤害感受的生理过程的, 缓解常常出现于术后肌肉和结缔组织过负荷或晚期癌症阶段肌肉萎缩的疼痛。大部分器械在过去数年实用性已经得到改善, 很多获得了循证证明, 可惜很少在肿瘤患者中得到明确证明。除了少数例外, 这些器械都是由患者控制, 且没有不良反应。作者认为, 运动器械和康复医学为传统医学系统和镇痛干预策略提供了有益的辅助以用于控制癌症相关的疼痛。这些方案对于运动相关疼痛以及对药物镇痛不满的情况可能尤其有价值。

**图 1. 执行日常活动的辅助器械。A, 铜环钩 (zipper pull); B, 晾衣杆/穿袜辅助器 (dressing stick/sock aid); C, 重力纽扣辅具 (weighted button aid); D, 穿袜器 (sock donner)。**

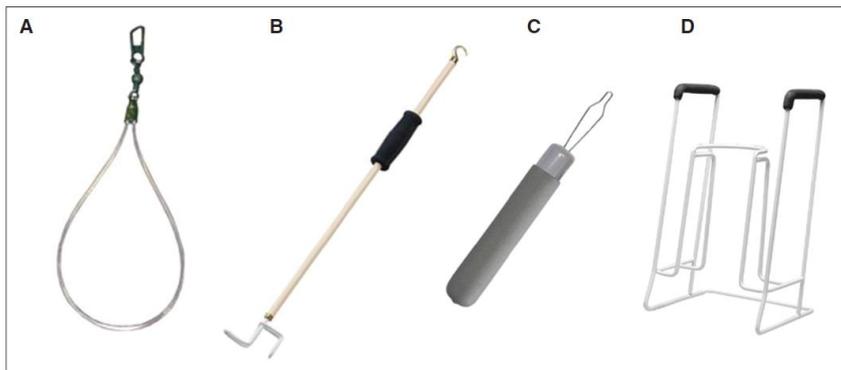


Fig 1. Assistive devices for performance of activities of daily living: (A) zipper pull, (B) dressing stick/sock aid, (C) weighted button aid, and (D) sock donner.

**图 2. 定制的胸腰骶骨正位器 (orthoses) 以限制脊柱活动。**

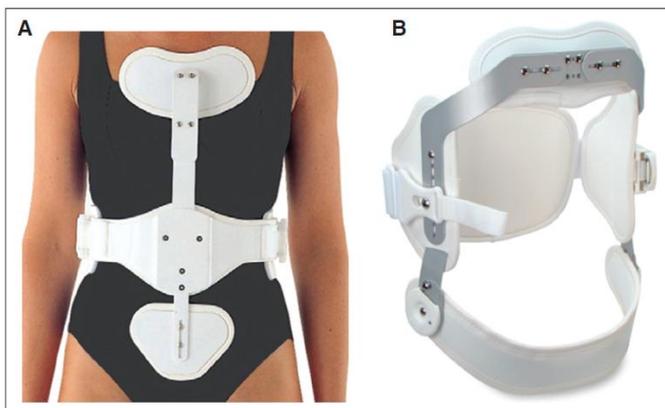


Fig 2. Prefabricated thoracolumbosacral orthoses to limit spinal flexion: (A) CASH and (B) Jewett braces.

图 3. 定位装置。A, 床位枕垫; B, 扶手枕垫; C, 挛缩垫; D, 位置楔枕。



Fig 3. Positioning aids: (A) bed bolster, (B) armrest bolster, (C) contracture cushion, and (D) positioning wedge.

### 疼痛和伤害感受：癌症诱导骨痛的机制<sup>[31]</sup>

作者分析癌症诱导的骨痛是一种复合型疼痛状态，涉及神经病理和炎性疼痛，其中包含癌痛的独特成分。疼痛状态难以预料，其轻度变化极大，使其难以掌握。转化医学的动物模型的建立已经开始揭示涉及癌痛的分子机制。作者展示了涉及癌症诱导骨痛产生和持续的重要药理学和神经生物学机制，并讨论了这些对于了解和治疗患者的背景。作者还讨论了肿瘤生长区域中外周信号途径的变化，检查了脊髓敏感性的机制，最后强调了中枢处理的过程。作者旨在提供癌症诱导感觉特点的机制背景，并以之作为更好理解和治疗这种情况的基础。

图 2. 外周、脊柱和脊上部位疼痛处理的基础机制，以及不同外周机制的影响，包括肿瘤细胞介导的和免疫细胞介导的前递质因子 (pronociceptive factors) 的释放，直接的组织破坏，以及通过破骨细胞活性导致的骨降解。由于外周事件，中枢发生了兴奋性改变的动员。这些事件一起产生了大脑更高级中枢体验的最终疼痛。

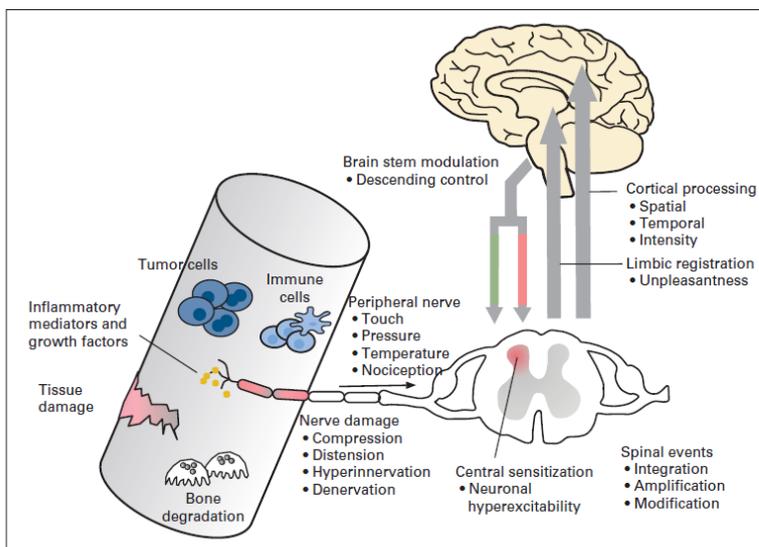


Fig 2. Basic mechanisms of pain processes at peripheral, spinal, and supraspinal sites and influences of various peripheral mechanisms, including tumor cell- and immune cell-mediated release of pronociceptive factors, direct tissue damage, and bone degradation through osteoclast activation. Because of peripheral events, central excitability changes are recruited. Combination of these events produces final pain experience at highest centers of brain.

### 癌症生存者的疼痛<sup>[32]</sup>

疼痛是癌症生存者中的常见问题，尤其是治疗后的头几年。长期来看，大约 5%到 10%的生存者有慢性的严重的干扰功能的疼痛。某些人群中疼痛发生率尤其高，比如乳腺癌生存者。所有的癌症治疗方案都有导致疼痛的可能。目前，癌症生存者的疼痛治疗方式和慢性癌症相关疼痛的情况类似，药物仍是首要的治疗选择。尽管对于中重度疼痛的癌症生存者，强阿片类可能需要持续应用，但是癌症生存者中绝大部分疼痛问题可能并不需要这样的药物治疗。另外，由于超过 40%的癌症生存者可能生活超过 10 年，非患者人群中阿片类药物长期不良反应，以及误用、滥用和过量的危险得到越来越多的关注。就像慢性非癌性疼痛，整合非药物治疗的多模式干预应该成为癌症生存者的疼痛治疗的一部分，应该旨在恢复功能状态而不仅仅是提供舒适。对于复合型疼痛的患者，应该尽可能应用多学科程序。新发疼痛或疼痛加重的癌症生存者应该予以评估以判断病因是由于疾病复发还是第二恶性肿瘤。本文关注那些没有急性病变、并非治疗阶段的有癌症史的患者，并关注治疗相关疼痛的病因学。疼痛治疗的不同药物和非药物选择的益处和弊端也在文中得以总结。

### 癌症患者疼痛评估和管理的个体化方案<sup>[33]</sup>

疼痛是癌症患者最常见也是最折磨人的症状之一。本文作者讨论了个体化疼痛评估和管理的循证方案。最近对疼痛表达途径的发现导致疼痛管理范式的转变，使得临床医师能够根据个体需要进行个体化的治疗。个体化的疼痛管理始于系统性筛查，紧接着综合性的疼痛评估。完善理解疼痛的特点可以为其病因学及机制提供信息以指导治疗选择。疼痛调节因素（modulators）的识别，如心理压力，酗酒，药物滥用和谵妄使得临床医师进一步调整治疗推荐方案。个体化疼痛目标的说明提供了个人的反应标准，然后针对疼痛机制、病因学因素和调节因素提出多维度的治疗方案。最后，根据个体化要求定制的纵向随访允许临床医师能够改善依从性并最终将疼痛控制最优化。

### 克服癌痛管理的障碍<sup>[34]</sup>

疼痛是多维度症状，包括生理、心理、情绪和精神成分。尽管新的镇痛药物不断出现，疼痛指南不断升级，癌痛仍然管理不足，很多中重度疼痛患者仍未接受充分的疼痛治疗。不充分的疼痛治疗归咎于很多障碍，包括卫生执业者、患者和卫生系统等。常见的专业相关的障碍包括：疼痛评估不够，缺少相关知识和技巧，医师不愿意开出阿片类的处方。患者相关的障碍包括：认知因素，情感因素，对镇痛药的依从性。系统相关的障碍包括：难以获得阿片类药物，缺少疼痛和保守治疗专家等（尤其是资源不足的地区）。因为癌痛的多维度性质和涉及到的多方面障碍，有效的疼痛控制需要专业团队之间的多学科干预。患者的教育干预和健康管理的专业人士可能促进疼痛管理的成功。

### 癌痛的患者教育、训练和自我管理<sup>[35]</sup>

很多系统性综述和荟萃分析均发现患者教育对于改善癌痛管理是有效的，但是其机制并不明确，最理想的递送、内容、时机、频率和时程也不清楚。本文作者通过患者为中心的诊疗、自我管理、训练和行为改变轮盘（a behavior change wheel），在考虑克服癌痛评估和

管理障碍策略的背景下，评估最有可能收效的患者教育成分的证据。这些证据发现最佳的策略是以患者为中心的、符合个体化需要的，并根植于良好的医患交流和关系，能够让患者实现自我管理并协同其诊疗；最佳的策略也是能够常规整合入标准癌症诊疗的策略。最有效的方案能够将患者教育整合到相应的措施和系统中去，确保疼痛评估和管理、健康教育等内容的关键标准得以实现。因此作者认为，患者教育对于降低癌痛是有效的，应该成为所有情况下的标准方案。为了获得最佳效果，患者教育应该整合到其他策略中去，保证循证的、个体为中心的诊疗得以实现，并能够在患者、提供者和健康系统内克服癌痛诊疗的障碍。

图 1. 行为改变的轮盘。

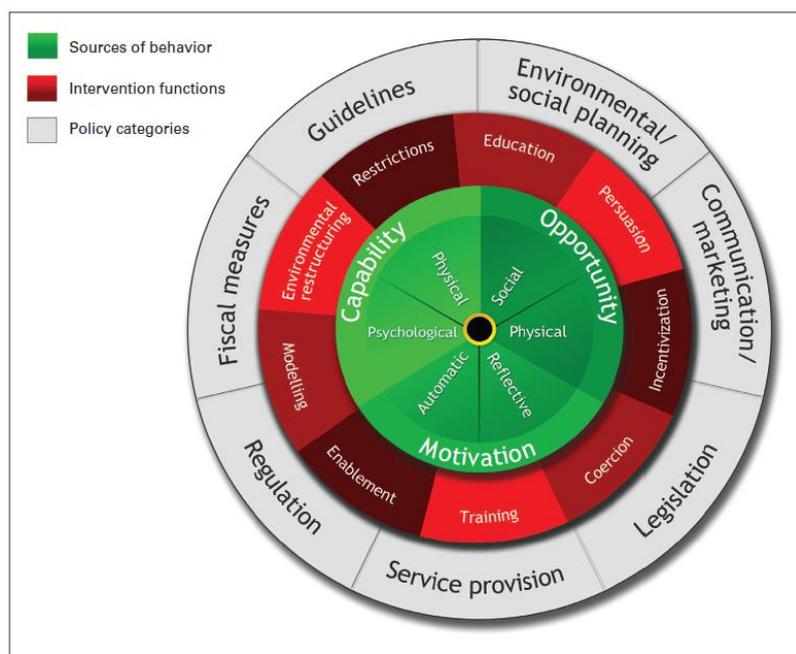


Fig 1. Behavior change wheel. Data adapted.<sup>17</sup>

(李雷)

## 妇科肿瘤

### 卵巢癌

#### 年轻卵巢癌女性活体取卵<sup>[36]</sup>

本文旨在帮助年轻未生育的卵巢恶性肿瘤患者通过保存卵子来保留她们的生育功能。可以使用超促排卵药物进行促排卵治疗，在进行妇科恶性肿瘤的同时取卵然后将卵子低温冻藏，随着辅助生育技术的发展，这些患者也可以拥有自己的孩子。这也需要妇科医生、妇科肿瘤医生、妇科内分泌医生共同协作。



**Fig. 2.** Intraoperative photographs showing oocyte retrieval from the stimulated right ovary. All visible and palpable follicles were aspirated, yielding a total of 12 oocytes.

*Whyte. Oocyte Cryopreservation in Invasive Cancer. Obstet Gynecol 2014.*

(周倩)

#### 一项体外实验评估 XRT 介导的 Rad51 位点重组预示卵巢癌对 PARP 抑制剂的反应<sup>[37]</sup>

BRCA 阳性卵巢癌患者受益于 PARP 抑制剂。约 50% 卵巢癌肿瘤存在同源重组 (HR) 缺陷, 称为“BRCA 类似”, 可能促进卵巢癌对 PARP 抑制剂的敏感性。然而, 尚无预见性评估来明确这类患者。本研究旨在评估若经辐射介导的 Rad51 位点 (HR 标志) 重组, 与卵巢癌模型中对 PARP 抑制剂反应的相关性。将卵巢癌细胞系暴露于 PARP 抑制剂 ABT-888, 评估其对细胞生长的影响。辐射前通过免疫印迹法评估 Rad51 蛋白表达水平。体外培养的细胞和原代肿瘤细胞移植瘤 (PDX) 经过辐射后, 运用探针检测 Rad51 位点。ABT-888 联合顺铂治疗 PDX 肿瘤。结果显示 7 种细胞系中有 3 种对 ABT-888 敏感。敏感细胞系中 Rad51 位点重组几率在辐照后呈现最低表达, 包括功能性 HR 缺陷。接近 50% PDX 样品 Rad51 位点重组下降。全部 Rad51 蛋白表达水平一致下调, 说明 DNA 受损诱发可用于定性 HR 状态。体外电离辐射分析能够准确地预示 PDX 模型在体内外均对 PARP 抑制剂敏感。由体外分析预示, 单独应用 ABT-888 能够抑制 A2780ip2 细胞系原位成瘤的速度约 51%。3 例 PDX 模型对 PARP 抑制剂的敏感型与体外分析一致。

体外电离辐射分析与卵巢癌对 PARP 抑制剂敏感型相关。

(尹婕)

#### 铂耐药孤立性卵巢癌复发患者的再次肿瘤细胞减灭术: 一项回顾性分析<sup>[38]</sup>

本文研究的主要目的是评估再次肿瘤细胞减灭 (SCS) 术对铂耐药孤立性的卵巢癌复发患者生存结局的意义。回顾性分析 268 例铂耐药的卵巢癌复发患者, 其中复发为孤立性病灶者 27 例 (10.1%), 孤立性病灶的定义是指单一部位出现的单个结节, 术前影像学检查评估, 术中确诊。27 例患者中, 16 例 (59.3%) 仅接受化疗, 11 例 (40.7%) 的患者接受再次肿瘤细胞减灭术, 术后继续非铂类的化疗。两组复发患者的临床病理特征、复发特征、无铂间期及

化疗方案无统计学差异。SCS组11例患者中,6例(54.5%)为孤立的腹膜复发病灶;5例(45.4%)为孤立的淋巴结复发;均行局部病灶及淋巴结切除术。2例出现术后并发症,发生率约为18.2%,1例是淋巴囊肿,1例是伤口愈合不良。SCS显著延长了二线化疗开始到出现肿瘤进展的中位时间(12月 vs 3月,  $P=0.016$ ); SCS显著延长了三线化疗开始到再次出现肿瘤进展的中位时间(8月 vs 3月,  $P=0.037$ ),且复发后生存期(定义:复发确诊到死亡或随访结束的时间)也显著延长(32月 vs 8月,  $P=0.002$ )。多因素回归分析结果也证实SCS是复发后生存期的独立预后因素。所以,SCS较单独化疗显著延长铂耐药孤立性复发卵巢癌的复发后生存期。

(仝佳丽)

### 腹腔镜附件肿物切除意外发现卵巢恶性肿瘤<sup>[39]</sup>

一般说来腹腔镜附件切除主要用于良性肿瘤,但也有少部分患者术中发现或术后病理方提示其为恶性。回顾性分析日本 Aichi 医学院妇产科 2007.05 - 2013.09 收治的 884 例行腹腔镜附件肿物切除术患者。

结果显示共切除 1128 个附件包块,其中 13 名患者(1.5%)患有卵巢恶性肿瘤:6 例卵巢癌(1 例粘液性,1 例子宫内膜型 G1,1 例颗粒细胞和 3 例类癌)和 7 例交界性肿瘤(BOT; 5 例粘液性和 2 例浆液性)。2 例浆液性交界性肿瘤患者行保留生育功能的手术,6 例行开腹分期术。

由于术中肿物破裂,9 例(69.2%)升级为 Ic 期。8 例患者再次手术,平均手术间隔时间为 88.9 天(范围 39-182 天)。所有患者均存活,随访过程中无复发(平均随访 38 个月,范围 6 - 80 个月)。

研究局限:回顾性分析,小样本资料,随访时间短。

结果推广意义:早期意外发现卵巢恶性肿瘤并不改变患者的预后,即使腹腔镜术后延迟行分期术。

(史精华)

### 吉西他滨、卡铂和贝伐单抗联合治疗铂类敏感的复发性卵巢癌的 II 期临床研究<sup>[40]</sup>

吉西他滨和卡铂双药联合对于复发性卵巢癌的治疗有效,而再加贝伐单抗的治疗可能会增加更多的收益。这项 II 期临床研究目的是检测每两周一次的吉西他滨、卡铂联合贝伐单抗治疗铂敏感的复发性卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌的有效性和安全性。

患者和方法:入组的患者疗程第 1 天和第 15 天接受静脉吉西他滨 1000mg/m<sup>2</sup>,卡铂 AUC 取 3,贝伐单抗 10mg/kg,28 天一个疗程共 6 个疗程或如有临床收益延至 24 个疗程。主要的终点指标为根据 RECIST 得到的 PFS 和安全性;次要的终点指标为客观反应率和总体生存率。最终有 45 例病人入组。中位 PFS 为 13.3 个月(95% CI, 11.3 至 15.3)。客观反应率为 69%。4 度血液系统毒性包括中性粒细胞减少(27%)和血小板减少(2%)。3 到 4 度非血液系统毒性包括疲劳(18%),疼痛(9%),和恶心/呕吐(4%)。有两例出现脑血管意外,2 例出现 DVT,没有发生肠穿孔。中位总体生存为 36.1 月(95% CI, 26.7 至 45.5)。结论是每

两周一次吉西他滨、卡铂和贝伐单抗是复发性卵巢癌治疗的有效方案，而与最近报告的第一天吉西他滨、卡铂、贝伐单抗和第 8 天吉西他滨方案毒性反应也相当。反应率和 PFS 较报告的吉西他滨和卡铂双药要更好。三药联合方案两周一次给药的方案可能更合理，而具体合理到什么程度需要更进一步的评估。

(胡惠英)

#### 机器人辅助手术在复发性卵巢癌处理中的可行性和围手术期结局：一项多中心研究<sup>[41]</sup>

复发性卵巢癌基本不采用微创手术。本研究的目的是评估机器人辅助手术在复发性卵巢癌处理中的可行性和手术结局。入组的病人包括那些确认卵巢癌复发，评价又可经手术切除，且认为在使用机器人平台的情况下可以完全切除的患者。那些癌症扩散证据的患者不适用于经机器人手术。临床和病理数据来自于医疗记录。使用 SPSS 统计软件程序进行统计测算 (SPSS 20.0 Inc., Chicago, IL)。结果入组的共有 48 例患者。36 例 (75%) 有复发的肿块或者肿瘤局限于一个解剖部位 (盆腔或腹部)。手术需要中转开腹的有 4 例 (8.3%)。在没有中转开腹的病例中，中位手术时间，术中出血量，和住院时间分别为 179.5min，50ml 和 1 天。达到满意的肿瘤细胞减灭术的有 36 例 (82%)。有 6 例 (13.6%) 发生并发症。没有中转开腹和中转开腹的手术相比，中位手术时间、出血量、住院时长和并发症等都有统计学意义的显著较低 ( $p < 0.001$ )。本研究结果提示选择没有播散证据的复发性卵巢癌患者可以考虑用机器人手术进行再次肿瘤细胞减灭术。复发性卵巢癌患者考虑手术和术后结局，与报道的开腹手术相比，都更倾向于选择机器人手术。

(胡惠英)

#### 卵巢上皮性癌中非标准 Wnt 配体、Wnt5a 上调与上皮间质转化相关<sup>[42]</sup>

既往的研究发现异常的 Wnt 信号通路与妇科肿瘤相关，本研究的目的是调查上皮性卵巢癌中 Wnt5a 的表达，并澄清其在  $\beta$ -连环蛋白依赖性和非依赖性的 Wnt 信号通路的激活或抑制作用。在一组卵巢癌患者 (623 例) 的标本中以免疫组化的方式检测 Wnt5a，并与临床病理学结果相联系，在卵巢癌细胞系中检测 Wnt5a 的功能。结果显示，与交界性肿瘤或对照相比，Wnt5a 蛋白在卵巢癌 (浆液性、子宫内膜样、透明细胞、粘液性) 中表达显著上调。以重组 Wnt5a 处理的卵巢上皮细胞，其细胞粘附减少，上皮间质转化 (EMT) 增加。此外， $\beta$ -连环蛋白依赖性 Wnt 信号通路的下游目标被抑制，随 Wnt5a 上调， $\beta$  连环蛋白非依赖性目标增加。卵巢癌细胞中的 Wnt5a 基因静默与 EMT 相关，但与细胞迁移和增生无显著影响。这个研究提供了更多证据表明 Wnt 信号通路在卵巢癌中有重要作用。

(蒋芳)

#### 紫杉醇周疗+saracatinib (AZD0530) 治疗铂类耐药卵巢癌的随机安慰剂对照研究<sup>[43]</sup>

Saracatinib (AZD0530) 是一种 Src 的抑制剂。Src 是非受体的胞浆内酪氨酸激酶八成员家族的一部分，通过多种信号被活化，并控制多种过程，包括增殖，活力，侵犯，生存和血管发生。在卵巢癌中 Src 过度表达，并在晚期疾病中活化。对 Src 活性的抑制可以减少异种植物的生长。Src 参与微管的动力学，并在卵巢癌模型中促进对紫杉烷类化疗的耐药。

这项研究中,铂类耐药的卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌患者按照 2:1 的比例接受 8 周的治疗:紫杉醇周疗 (80 mg/m<sup>2</sup> × 6 周, 有两周间隔) + saracatinib (175 mg 每天一次) 或安慰剂 (在紫杉醇前 1 周开始应用, 直至疾病进展)。患者按照无紫杉烷类间隔 (既往没有使用紫杉烷类 < 6 个月 vs. ≥ 6 个月)。研究终点是 6 个月时的无进展生存 (PFS) 率, 次级终点是总体生存 (OS) 和反应率 (RR)。

总计 107 例患者进入研究, 中位年龄 63 岁。43 例既往接受过 > 2 种的化疗方案。紫杉醇+ saracatinib 组和安慰剂组 6 个月的 PFS 率分别为 29% 和 34% (P = 0.582), 中位 PFS 分别是 4.7 和 5.3 个月 (HR 1.00, 95% CI 0.65 – 1.54, P = 0.99), 完全+部分的反应率分别为 29% 和 43% (P = 0.158)。3/4 级不良事件分别为 36% vs. 31% (P = 0.624)。最常见的 3/4 级毒性反应为呕吐 (saracatinib 组 5.8% vs. 安慰剂组 8.6%), 腹痛 (5.8% vs. 0) 和腹泻 (4.3% vs. 5.7%)。发热性中性粒细胞减少在 saracatinib 组更常见 (4.3% vs. 0)。对于紫杉烷类治疗间隔 ≥ 6 个月或既往没有紫杉烷类治疗的患者 (n = 85), 无论是反应率、PFS 还是 OS 均显著优于既往治疗 < 6 个月 (n = 22) 的患者, 无论有无随机分类。因此作者认为 saracatinib 并不能改善铂类耐药的卵巢癌患者进行紫杉醇周疗的活性。无紫杉烷类间隔与预后有关。

(李雷)

#### I 期卵巢生殖细胞肿瘤的儿童及青少年在初次术后的生存<sup>[44]</sup>

这是儿童肿瘤组 AGCT0132 的报告, 用以评估 I 期恶性卵巢生殖细胞肿瘤 (MOGCT) 儿童的总体生存。从 2003 年至 2011 年, 收入卵黄囊瘤、胚胎癌或绒毛膜癌的 0 至 16 岁的患者。对于残留或复发的患者, 以 PEB (顺铂 33 mg/m<sup>2</sup> 第 1-3 天, 依托泊苷 167 mg/m<sup>2</sup> 第 1-3 天, 博来霉素 15 U/m<sup>2</sup> 第 1 天) 每 3 周一次计 3 个周期进行化疗。研究总计招募了 25 个女孩儿 (中位年龄 12 岁), 23 例 AFP 升高, 主要组织学类型为卵黄囊瘤。中位随访 42 个月后, 12 例患者有病灶持续存在或复发的证据 (4 年无事件生存[event-free survival]为 52%, 95% CI 31% - 69%)。中位复发时间为 2 个月。所有患者复发时均有 AFP 升高, 6 例有局灶病灶, 2 例有转移病灶, 4 例仅有肿瘤标记物的升高。12 例复发的患者中 11 例成功接受了化疗 (4 年的总体生存率为 96%, 95% CI 74% - 99%)。作者认为 50% 的患者可以免于化疗, 即使那些复发的患者 OS 也算不错。

儿童肿瘤组对于 MOGCT 的手术指南包括: 收集腹水或腹腔冲洗液用于细胞学分析; 检查腹膜表面, 对于异常区域进行活检; 触诊腹膜后淋巴结, 如果有异常发现 (质地较硬或增大) 则近做活检; 检查网膜, 如有异常发现进行活检; 触诊/视诊对侧卵巢, 如有异常发现进行活检; 完全切除受累的完整的卵巢 (保持包膜完整), 如果卵巢没有受累则可保留。

(李雷)

#### BRCAPRO 模型低估了高级别浆液性卵巢癌患者 BRCA1 或 BRCA2 突变的风险<sup>[45]</sup>

BRCAPRO 模型是根据个人史和家族史估计 BRCA1/BRCA2 突变的最常用的风险模型 (<http://www4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene/>)。在这项三个研究所的工作中, 589 例卵巢癌以 BRCAPRO 评分和遗传分析进行评估, 结果 31% 的患者检测结果阳性。BRCAPRO

评分小于 40%的患者，观察到的突变较预计的要多（93 个 vs. 34.1 个， $P < 0.001$ ）。如果 BRCAPEO 评分小于 10%的患者没有做遗传检测，那么将有 28%（51/180）的突变会被漏掉。BRCAPEO 低估了高级别浆液性卵巢癌的风险，但是高估了其他组织学类别的风险（ $P < 0.001$ ）。随着诊断年龄增加，低估的情况也随之增加（ $P = 0.02$ ），模型在不同研究所之间执行的情况也有所不同（ $P = 0.02$ ）。因此作者强烈推荐对于所有高级别浆液性卵巢癌患者进行 *BRCA1/BRCA2* 的检测，无论有无家族史。

（李雷）

## 宫颈癌

### LKB1肿瘤抑制子在宫颈癌细胞中的表达和转录谱<sup>[46]</sup>

该研究旨在阐明LKB1的生物学活性，检测LKB1蛋白表达，并寻找可能成为宫颈癌治疗靶点的LKB1调节基因。检测表达LKB1的宫颈癌HeLa细胞的增生情况。LKB1在正常宫颈组织中和在宫颈癌组织中的表达情况通过免疫组化方法检测。稳定表达LKB1的宫颈癌HeLa细胞基因表达谱经基因芯片分析。结果显示，LKB1表达抑制HeLa细胞增生，激活AMPK，在多与50%宫颈癌中表达缺失。在有LKB1和无LKB1的HeLa细胞中，200多个基因的表达有差异。生物信息学分析表明LKB1在接受不同刺激并将其转化为分子信号中有重要作用。KEGG PATHWAY分析显示8个通路有明显改变。包括精氨酸和脯氨酸代谢，以及纤维醇的磷酸代谢。定量RT-PCR证实随机选择的7个基因表达有差异。此外，LKB1过度表达细胞总INPP4B蛋白恒定水平上调。总之，该研究证明，LKB1在宫颈癌组织中有重要的肿瘤抑制作用，并为寻找LKB1新的信号调节通路开辟思路。

（王姝）

### 儿童和青少年癌症患者存活者早发宫颈癌<sup>[47]</sup>

已有大量数据证实儿童和青少年（PAYA）癌症患者较正常同年龄人群较早罹患其他慢性疾病，本研究旨在观察这些幼时癌症患者中确诊宫颈癌的年龄与普通人群有无差异。纵向观察分析1973年至2010年9个中心的数据资料。儿童和青少年癌症患者存活者定义为30岁之前确诊为任何一种恶性肿瘤，且存活5年以上，随后被诊断为浸润性宫颈癌（ $n=16$ ），普通人群是以宫颈浸润癌为原发恶性肿瘤者（ $n=26956$ ）。结果表明PAYA癌症患者继发宫颈浸润癌的中位年龄是30岁，而普通美国人群原发宫颈浸润癌的中位年龄是40岁。两组人群中宫颈浸润癌的临床分期和病理亚型分布无差异。研究结论认为PAYA患者继发宫颈浸润癌的年龄明显早于以宫颈癌为首发癌症的普通女性人群，初步提出针对PAYA癌症患者，宫颈癌的细胞学筛查是否应更早、更频。（美国癌症协会ACS目前推荐21到29岁的女性开始每3年一次的宫颈癌细胞学筛查）

（全佳丽）

### **MRI阴性的IB1期宫颈癌术后结局<sup>[48]</sup>**

肿瘤的体积是宫颈癌预后的主要影响因素。临床分期IB1期的宫颈癌患者,如果MRI阴性,其手术预后有待进一步评估。本研究回顾性比较分析86例MRI阴性和260例MRI阳性的IB1期宫颈癌患者的手术病理参数和生存率。所有患者均行广泛性全子宫切除术和盆腔淋巴结清扫术。两组术后病理测量的肿瘤大小、间质浸润的发生率、淋巴结转移率、宫旁浸润的发生率、淋巴脉管浸润率均有显著差异,且术后5年复发率和无瘤生存率也显著不同。所以得出的结论是因为肿瘤负荷低,同样是临床分期IB1期,MRI阴性者较MRI阳性者预后更好。

(全佳丽)

### **没食子儿茶素-3-没食子酸酯 (epigallocatechin-3-gallate, EGCG) 对子宫内膜异位症的抗纤维化性能<sup>[49]</sup>**

组织学上,子宫内膜异位症的特点是围绕子宫内膜腺体和间质致密的纤维状组织。然而,到目前为止只有少数的研究评估子宫内膜异位症相关的纤维化治疗。

该研究共分析了 55 例月经正常的育龄期妇女 (45 例 EM 患者和 10 例非 EM 患者)。共有 40 裸鼠接受单次注射来自于 10 个样本的增殖期子宫内膜碎片。结果显示: EGCG 能够有效抑制子宫内膜异位症患者子宫内膜及基质细胞的增殖,迁移和侵袭。此外,EGCG 能够减低子宫内膜异位症细胞及子宫内膜间质细胞内依赖性纤维标记物 mRNA 表达的增加。EGCG 作用 8, 12, 24 小时后子宫内膜异位症细胞和子宫内膜基质细胞介导的胶原凝胶收缩明显减弱。EGCG 也显著抑制子宫内膜异位子宫内及间质细胞内 TGF -  $\beta$ 1 刺激活化的 MAPK 和 Smad 信号途径。动物实验也表明 EGCG 抑制子宫内膜异位症的纤维化。

研究局限性: EGCG 作为候选药物受限于较低的生物利用度。由此很多 EGCG 衍生物已获得专利,或者提高其天然化合物的完整性,或者产生更稳定的类似有效分子。因此,儿茶素及其衍生物,类似物和前体药物可能被开发成用于将来的治疗或预防子宫内膜异位症的药剂。

(史精华)

### **生长因子颗粒蛋白前体有助于宫颈癌细胞在体内和体外增殖和转化<sup>[50]</sup>**

生长因子颗粒蛋白前体 (progranulin, PGRN) 在很多肿瘤中均过表达。该研究旨在探索PGRN在宫颈癌的表达及其在肿瘤生成中的作用。研究结果显示: PGRN在宫颈癌细胞系和组织中表达上调。PGRN在体外促进人宫颈粘膜上皮H8细胞的转化和肿瘤在体内形成。敲除PGRN能够降低宫颈癌细胞在体内增殖,减缓肿瘤的生长。PGRN刺激宫颈癌细胞增殖,并至少部分地介导Akt和Erk信号转化。

结论: PGRN 在宫颈癌过度表达并促进宫颈细胞的恶性生长和转化。因此, PGRN 在宫颈癌变起着至关重要的作用,并可能在子宫颈癌的治疗发挥作用。

(史精华)

### 宫颈不典型增生患者同时伴发的肛门HPV感染和肛门细胞学异常<sup>[51]</sup>

该研究的目的是探索肛门HPV感染以及肛门不典型增生和宫颈HPV感染以及宫颈不典型增生的关系。这是一项前瞻性队列研究，入组对象为HPV+ASCUS；HPV+不典型鳞状细胞（不除外高级别鳞状上皮内病变）、HPV+低级别或高级别鳞状上皮病变的患者。共196名患者入组，肛门HPV感染率为32.5%；异常肛门细胞学率为17.6%。宫颈高危型HPV感染者更多见肛门的高危型HPV感染，肛门细胞学异常的发病率也更高。

（彭澎）

### 一个孩子重度听力丧失与母亲孕期顺铂治疗<sup>[52]</sup>

既往认为在中晚孕合并肿瘤的患者中使用顺铂是安全的，本文报道了一个案例，一个34岁的孕妇，诊断宫颈癌，从26+5周开始接受顺铂(70 mg/m<sup>2</sup>)+紫杉醇(90 mg/m<sup>2</sup>)周疗5周，34+4周进行剖宫产，新生儿出现双侧严重听力损伤。提示中晚孕期，顺铂对胎儿有耳毒性。

（蒋芳）

### 宫颈癌筛查中应用阴道自取标本检测高危型人乳头瘤病毒的准确性——横断面研究<sup>[53]</sup>

在大多数国家，宫颈癌筛查覆盖率仍然不足。对自我收集标本的高危型人乳头瘤病毒（HR-HPV）检测能增加依从性，也许可以替代宫颈涂片，但费用、取样方法和转运介质等问题阻碍了它的广泛应用，并且尚没有大规模的临床研究。本文的目标是比较2种阴道自收集方法——干棉签（VSC-DRY）或棉签在液体介质（VSC-LIQ）——诊断的准确性，与临床医生收集的样品置于液体介质（CCC-LIQ）检测宫颈高危型HPV感染的结果相比较。

研究纳入2009年9月至2011年3月间，20~65岁参加子宫颈涂片检查的女性进行HPV DNA检测（每名妇女3分标本）。734妇女中722有完整的HPV的数据。结果显示HR-HPV VSC-DRY样品的敏感性和特异性分别为88.7%和92.5%，VSC-LIQ样品的敏感性和特异性分别为87.4%和90.9%。79名妇女（10.9%）细胞学检查异常，其中27例低度鳞状上皮内病变，25人以三种方法检测高危型HPV均阳性。6个样品高度鳞状上皮内病变，vsc-dry标本均阳性，1例HR-HPV-VSC-LIQ样本阴性，1例HR-HPV-CCC-LIQ样本阴性。

结论：与医师采集标本和细胞学结果相比，干棉签阴道自我取样用于检测高危型HPV感染是准确的。这中方便和便宜的取样方法将来有望广泛应用于宫颈癌筛查项目。

（蒋芳）

### 局限于盆腔的IB2、IIA、IIB、IIIB及IVA期宫颈癌患者行顺铂周疗+放疗 vs. 顺铂/替拉扎明化疗+放疗的III期随机研究<sup>[54]</sup>

这是GOG的一项前瞻性随机III期研究，用于检验替拉扎明（tirapazamine，一种缺氧细胞放疗的增敏剂）和标准顺铂放化疗用于局灶晚期宫颈癌的疗效比较。初级研究终点是无疾病进展（PFS），次级终点包括OS和耐受性。总计402例患者进入随机研究，其中387例在36个月后评估了PFS。由于缺少替拉扎明供应，研究并没有达到其最初制定的增长目标。

中位随访 28.3 个月后，两组的 PFS 和 OS 相似。替拉扎明/顺铂/放疗和顺铂/放疗组三年的 PFS 分别是 63%和 64.4% (log-rank P = 0.7869)，三年的 OS 分别为 70.5%和 70.6% (log-rank P = 0.8333)。计划中的中间安全性分析导致替拉扎明/顺铂治疗组开始剂量的减少，使得两组均对治疗耐受。总之，加入替拉扎明的治疗并不优于既往标准的顺铂为基础的放化疗；尽管由于研究事件（疾病进展或死亡）不足，具体的结论收到了限制。在现有修改的开始剂量中，替拉扎明/顺铂为基础的放化疗是可以耐受的。

(李雷)

### 早期宫颈癌术后放疗<sup>[55]</sup>

这篇研究旨在调查宫颈癌辅助放化疗政策改变的影响。从 1970 年到 2007 年，292 例早期宫颈癌患者在根治性全子宫切除+盆腔淋巴切除术后接受了辅助性放疗。所有的患者均接受了盆腔放疗（每次 1.8 – 2 Gy，总计 40 – 46 Gy）。阴道穹窿的近距离放疗（10 – 14 Gy）用于高危因素患者的情况不断增加，从 1993 年以来，近距离放疗系统性地用于至少有 2 个高危因素的情况：腺癌，淋巴结和宫旁受累。从 2000 年开始应用顺铂为基础的化疗。局灶复发 5 年的累积风险为 13% (95% CI 9% - 17%)，5 年总体生存 (OS) 为 78% (73% - 83%)。从 1970 年至今，局灶区域复发风险的 OR 从 2.5 下降到 1.15 (线性 OR = -0.02/年)。5 年死亡率风险的 OR 从 1970 年的 2.2 下降到 2007 年的 1.0 (线性 OR = -0.03/年)，风险下降最大的时期是在 1990 年以前，在 2002 年之后反而有微小上升 (minor rise)。严重晚期毒性的风险从 1.8%下降到 1.5% (线性 OR = -0.03/年)。2000 年以来，同时进行的辅助性化疗可能有益于一部分鳞癌患者，而不是腺癌患者。在引入化疗之后，严重晚期毒性的风险从 2%增加到 7%。作者认为，从 1970 年开始，肿瘤复发风险和死亡率随着放疗剂量的增加而增加；但是同时进行的辅助性化疗的潜在好处未能在这项非随机研究中展示。

(李雷)

## 宫体恶性肿瘤

### 微卫星不稳定性 (MSI) 检测/免疫组织化学 (IHC) 检测在 Lynch 综合征子宫内膜癌患者肿瘤筛查中的应用<sup>[56]</sup>

子宫内膜癌中约有 2-3%的患者与遗传性非息肉性结直肠癌综合征 (Lynch 综合征) 相关，故称之为 Lynch 综合征相关子宫内膜癌。Lynch 综合征是一种由碱基错配修复 (MMR) 基因缺陷引起的常染色体显性遗传病，主要与 4 种 MMR 基因的胚系突变有关，包括 MLH1、MSH2、MSH6 及 PMS2，具有较高的癌症发生倾向。基因检测是 Lynch 综合征最准确的诊断方法，但常规的基因检测费时、昂贵，难以在临床进行广泛应用，因此在突变分析前对高危人群采取筛查试验是必要的。针对 Lynch 综合征相关子宫内膜癌的临床筛查标准尚未有效建立，应用也不广泛。目前筛查方法主要是阿姆斯特丹标准 II 及改良 Bethesda 指南，但方案仅以相关家族史和年龄为指标，有可能遗漏 40%-60% 的遗传性子宫内膜癌。近年来国际妇科肿瘤专家协会 (SGO) 在阿姆斯特丹标准 II 基础上提出了新的筛查指南，除家族史与年龄

外，还将同时或异时患 Lynch 综合征相关癌作为筛查指标，符合率达 71%-93%。然而，该指南尚有缺陷，因家族史是首要指标，对于家族成员少、家族史不明或家族成员在高危年龄之前就因各种原因进行了全子宫双附件切除的病例则难以评估。另外，该标准将 <50 岁作为筛查指标之一，虽然 Lynch 综合征相关子宫内膜癌的发病年龄相对年轻，但仍有约 40% 的患者 >50 岁，尤其是 MSH6 突变人群易被遗漏。因此近年来有研究采用微卫星不稳定性 (MSI) 检测、4 种 MMR 蛋白的免疫组织化学 (IHC) 检测，以及 MLH1 启动子甲基化序列分析三种方法进行该肿瘤的筛查。本研究作者选取了一个回顾性分析队列包括共 408 名在 2011 年诊断子宫内膜癌已行全子宫切除术的患者和一个前瞻性分析队列包括共 206 名在 2012 年 8 月 1 日至 2013 年 8 月 31 日因子宫内膜癌行全子宫切除术的患者。两个队列中每个患者的组织学标本均进行 IHC 检查检测 MMR 基因突变蛋白和/或 MSI 检测，由于 MMR 蛋白 MSH2、MSH6 或 PMS2 中之一的缺失高度提示有 Lynch 综合征的可能。MLH1 蛋白表达缺失则可能是胚母细胞突变或由于 CpC 岛甲基化导致的 MLH1 基因静默表达的结果。因此若只有 MLH1 蛋白表达缺失，需要对该病例进一步行 DNA 启动子甲基化检测，以排除 MLH1 启动子甲基化所导致的情况。该研究以 IHC 检测中 MSH2、MSH6 或 PMS2 中之一的缺失，或非启动子甲基化所致的 MLH1 缺失和/或 MSI 检测显示高度不稳定性为子宫内膜癌合并 Lynch 综合征高危患者的确认标准。研究人员将联系这部分患者，并进一步提供遗传学咨询和基因检测。结果显示在回顾性队列中，11% (45/408) 的患者显示 Lynch 综合征高危型，42% (19/45) 的患者进行了遗传学咨询，其中 79% (15/19) 的患者进行了基因检测，有 40% (6/15) 的患者检测到有害或可疑有害突变，另有一名患者检测到不明意义的基因变异。在前瞻性队列中，8.7% (18/206) 的患者显示 Lynch 综合征高危型，72% (13/18) 的患者进行了遗传学咨询，其中 77% (10/13) 的患者进行了基因检测，有 40% (4/10) 的患者检测到有害突变，另有一名患者检测到不明意义的 MSH6 基因变异。在回顾性队列中遗传咨询率低的影响因素主要包括，再次联系的时间间隔、患者年龄、缺乏特异性关联、外出就诊不便、医疗保险不能覆盖费用等。因此作者认为以 Lynch 综合征相关子宫内膜癌的临床肿瘤筛查为例，相关的筛查方案制定需要充分考虑到肿瘤遗传咨询、基因检测的困难和结果难以解释的情况，以选用最为有效的、成本效益最优的筛查手段。

#### 关键点

- Lynch 综合征相关癌症的肿瘤筛查后，进行肿瘤遗传咨询和随诊是非常重要的。
- 影响相关肿瘤遗传咨询的困难主要包括年龄、缺乏特异性关联、外出就诊不便、医疗保险不能覆盖费用。
- 难以解释的基因突变结果将对患者后续诊治造成困扰。

(戴毓欣)

#### 关于加利福尼亚芝加哥皇后玛格丽特地区，舒尼替尼用于转移或复发性子宫内膜癌患者 II 期临床试验的研究<sup>[57]</sup>

对复发或转移性内膜癌的治疗仍很有限。血管形成是肿瘤进展过程中的主要部分，因此

可能成为治疗的靶点。II 期临床试验的目的是评估舒尼替尼的安全性和耐受性，舒尼替尼络氨酸激酶抑制剂受体的多靶点口服药，用于抗血管形成和抗肿瘤活性。该研究进行了多中心、单组的舒尼替尼的 II 期临床试验，50mg 每天一次口服，连服 4 周，间隔 2 周。入组条件包括复发/转移性内膜癌或腺肉瘤，未曾接受二线化疗。治疗的重点为对象的反应率。结果显示 34 例入组的患者中，33 例接受至少一剂舒尼替尼并纳入本研究。6 例（18.1%）有部分反应，6 例（18.1%）病情稳定。总体上，10 例患者病情控制（30.3%）至少 6 个月，这些患者中有 7 例控制至少 1 年。中位无进展生存时间和总生存时间分别为 3 个月和 19.4 个月。与治疗相关副作用较频繁，30 例患者中发生至少一种 3 度以上的毒性反应，17 例患者需要减量（52%）。最常见的 3 度毒性反应有：疲乏、高血压、手足综合征、腹泻和血液病。总之，舒尼替尼治疗显示对复发性内膜癌的治疗反应是肯定的。毒性反应常见但可治疗。抗血管药物用于内膜癌需要进一步的研究以明确哪些患者将获得最大收益。

（王姝）

### SPARC 在人内膜癌干细胞样细胞中表达，并促进转移活性<sup>[58]</sup>

既往我们曾证实的人类子宫内膜 SP 细胞有癌症干细胞的特质。子宫内膜癌 SP 细胞表现出侵袭能力提高、有分化为间充质细胞的能力，也与上皮-间充质转化相关。在该研究中，作者分析了一种特殊的功能蛋白——富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白（SPARC），这种蛋白被发现在内膜癌组织中表达上调。通过基因芯片技术筛选在 RK12V-SP 细胞和非 SP（NSP）细胞，从而研究癌干细胞的上调基因。研究 SPARC 的表达与功能，该基因在子宫内膜癌干细胞中表达上调。通过转染内膜癌细胞，构建 SPARC 过度表达细胞。对这些细胞的的生长速度、肿瘤生成能力、侵袭和转移能力进行描述。对 SPARC 蛋白在 HeckSP 细胞诱导的肿瘤和内膜癌组织中的表达情况和所处部位进行免疫组化检查。结果发现，SP 和 NSP 癌干细胞的基因芯片表达分析筛查中发现有 SPARC 表达。SPARC 表达水平在 Hec1SP 细胞中较 Hec1 非 SP 细胞中高。SPARC 增加纤连蛋白的表达，促进其在 IK 细胞中的迁移。SPARC 表达抑制肿瘤生长，但促进肿瘤间质形成。SPARC 在内膜癌组织中表达，特别是分化差的内膜腺癌、透明细胞癌和浆液腺癌，但在正常内膜组织无表达。总之，该研究首次报道内膜癌干细胞样细胞中过度表达 SPARC。SPARC 与细胞迁移及间质形成有关

（王姝）

### 子宫内膜癌机器人术中比色法与荧光测定法在定位前哨淋巴结中的比较<sup>[59]</sup>

本研究目的旨在比较应用吲哚花青绿（ICG）荧光测定显像子宫内膜癌（EC）或复杂性不典型增生（CAH）患者前哨淋巴结（SLNs）的能力与应用异舒泛蓝（ISB）进行比色法显像的能力。选取 2012 年 9 月至 2014 年 3 月需在机器人辅助的腹腔镜全子宫切除术中应用 ISB 或 ICG 进行前哨淋巴结呈像定位的患者为研究对象。前哨淋巴结送永久病理分析，并按原则进行完全淋巴结切除和分期。在 71 例研究对象中，64 例子宫内膜癌和 7 例复杂性不典型增生。ICG 组和 ISB 组在年龄、体重指数、分期和肿瘤类型无显著统计学差异。总体上，142 例半盆腔（72.5%）SLNs 被识别，其中双侧 62.0%、单侧 21.1%或 16.9%均无 SLNs。平均每半盆腔恢复 SLNs 数量为 2.23（SD1.7）。76.8%下腹部、14.2%髂外、4.5%髂总和 4.5%腹主动脉

旁区域的 SLNs 被识别。ICG 能够在 78.9%女性体内进行双侧呈像定位，相比之下 ISB 仅能对 42.4%女性进行双侧呈像定位 (P=0.02)。5 例患者 (7%) 存在阳性淋巴结，且均被 SLN 流程识别 (假阴性率 0%)。多变量分析，体重指数与双侧成功呈像定位呈负相关关系 (P=0.02)。若以燃料类型进行分层，则体重指数仅与 ISB 存在关联 (P=0.03)。

子宫内膜癌患者机器人协助术中进行 SLNs 呈像定位，ICG 荧光测定呈像优于 ISB 比色法呈像。

(尹婕)

### 子宫内膜癌微创手术：手术开始时间是否影响手术和肿瘤结局？<sup>[60]</sup>

新近报道卵巢癌手术结局差异依赖于手术开始时间。本研究探讨子宫内膜癌微创手术开始时间对患者手术结局的影响。回顾性分析 2000 年至 2011 年度德克萨斯 MD 安德森肿瘤中心进行子宫内膜癌微创手术的 380 例患者，比较商务开始手术和下午开始手术的两组患者的手术及肿瘤结局。380 例患者中，245 例患者上午开始手术，135 例患者下午开始手术，两组患者在年龄、既往手术次数、合并症、手术并发症方面无统计学差异。上午手术组患者体重指数较下午手术组低，分别为 31.2 和 35.3 (P=0.43)。两组人群术中并发症 (上午手术组 3.7%，下午手术组 4.4%，P=0.75)、输血率 (8.2%和 7.4%，P=0.85)、转开腹率 (7.4%和 12.6%，P=0.10) 等方面无显著统计学差异。两组手术时间无差别 (上午手术组为 216.5min，下午手术组为 198min，P=0.10)。手术开始时间与术后非感染性或感染性并发症无关联。下午手术开始时间住院时间较长 (下午手术组中位住院时间 2 天，上午手术组为 1 天，P=0.005)。肿瘤复发率或总生存期两组无显著差异。

子宫内膜癌微创手术开始时间与手术及肿瘤结局无关。

(尹婕)

### 病例报道：一例表现为宫颈积血的子宫内膜癌<sup>[61]</sup>

该患者为一名 66 岁老年女性，常规行妇科检查发现宫颈明显增粗，但患者无任何不适症状。后行超声检查发现为宫腔积液、宫颈管明显扩张积液。宫颈表面光滑。MRI 检查提示宫颈管内可见强化的赘生组织。在行诊刮手术时可见宫颈管外口完全阻塞，有细针穿刺指引用手术刀片将外口切口，可见大量血性分泌物流出，取部分宫颈管内组织做病理检查提示为中分化子宫内膜样癌。后患者又进行子宫内膜活检，提示非典型细胞倾向于癌。患者被转诊到妇科肿瘤中心接受 II 型的广泛子宫切除+双侧附件切除+盆腔淋巴结清扫。术后病理中分化子宫内膜样癌，肿瘤直径为 5cm。手术病理分期为 IA。患者术后接受了 3 次的阴道内照射。

子宫颈积血的原因为分为先天性和获得性。先天性的如处女膜闭锁、完全性阴道横膈、阴道发育不全伴宫颈闭锁等。获得性的为宫颈的损伤、感染、子宫内膜异位症、子宫内膜癌和宫颈癌。

宫颈积血可以掩盖不规则阴道出血，而不规则阴道出血恰为子宫内膜癌的最常见的表现。这一病例提示我们盆腔检查的重要性，可以发现无症状的早期的子宫内膜癌。



**Fig. 1.** Sagittal T2-weighted magnetic resonance image demonstrates severe distention of the endocervical canal (C) and endometrial cavity (E) with hemorrhage. The neoplasm is difficult to identify because it is masked by the surrounding blood products.

*Sauer. Hematotrachelos. Obstet Gynecol 2014.*

(王永学)

#### 辛伐他汀在子宫内膜癌中具有抗转移和抗肿瘤形成的作用<sup>[62]</sup>

通过研究发现子宫内膜癌细胞系和子宫内膜癌原代细胞中,降脂药辛伐他汀具有明显的抑制细胞增生及抑制转移的作用。并通过进一步研究发现其作用机制可能为通过调节 MAPK 和 AKT/mTOR 信号通路而发挥作用。这一研究结果提示辛伐他汀可能是子宫内膜癌治疗的一种新的方法。

(王永学)

#### 子宫内膜癌诊断中肥胖与年龄的关系<sup>[63]</sup>

肥胖是子宫内膜癌明确高危因素。鉴于将肥胖与内膜癌关联的机制可能也会加速肿瘤发生,我们推断肥胖可能与子宫内膜癌的诊断低龄化相关。本文为回顾性研究,统计了纽约一家大型医疗机构1999年至2009年期间所有诊断的子宫内膜癌。对体重指数(BMI)和内膜癌诊断年龄、合并症、期别、病理级别和放疗的关系均进行了统计学分析。将入组985名子宫内膜癌患者按BMI值进行分组研究。结果发现,子宫内膜样癌患者的诊断年龄随着体重指数的增加呈线性降低,即便进行多因素校正后该联系仍存在。但是,在非子宫内膜样癌患者中,并未观察到这种线性关系的存在。这可能与两种不同内膜癌的肿瘤发生机制不同相关。不同BMI组患者的总体存活率并无显著差异。

(汤萍萍)

#### 子宫内膜癌III期(FIGO 2009)患者的复发率和死亡率<sup>[64]</sup>

晚期子宫内膜癌患者预后的异质性较大。本文评估了疾病临床病理分期对内膜癌复发和

死亡的影响。研究入组标准为子宫内膜癌III期(FIGO 2009)患者,术中留取腹水细胞学检查,术后无肉眼可见残留病灶。在入组的192例患者中,50%≥60岁,48%有子宫深肌层浸润,71%有淋巴脉管间隙浸润,25%有宫颈间质浸润,37%有附件累及,23%有腹水细胞学阳性。45%患者病理为高级别病变(浆液性、透明细胞、未分化或G3子宫内膜样癌)。93%的患者接受了盆腔淋巴结清扫,73%的患者接受了主动脉旁淋巴结清扫。93%的患者接受了辅助化疗和/或放疗。研究的中位随访时间为42个月,患者的5年复发率37%,死亡率30%。通过多因素分析发现,这两个结果均与高级别病理、腹水细胞学阳性和深肌层浸润相关( $p \leq 0.04$ )。根据患者高危因素的多寡(0、1、≥2个)将患者分为不同亚组。无高危因素组( $n=46$ )患者的5年复发率为13%,单个高危因素组( $n=83$ )为11%,多于两个高危因素组( $n=63$ )则高达62%( $p < 0.001$ )。相对应的5年死亡率分别为11%、20%和56%( $p < 0.001$ )。因此,对子宫内膜癌III期患者,根据病理类型、腹水细胞学结果和是否有深肌层浸润进行危险度分级,有利于评估预后,并有利于将来为不同的患者制定更合适的治疗方案。

(汤萍萍)

#### 宫颈峡部标记及SPECT/CT对优化子宫内膜癌前哨淋巴结检测的影响:技术、经验和结果<sup>[65]</sup>

本研究评估了一种新的注射技术在发现内膜癌前哨淋巴结中的作用。经宫颈于宫颈峡部上皮注射钆-99m-纳米微胶体,注射后40(30-60)min进行单光子发射计算机断层显像(SPECT/CT)和淋巴闪烁造影,比较它们对前哨淋巴结的发现率。同一天行内膜癌分期术,术前在宫颈峡部同一部位注射专利蓝染料。记录SPECT/CT和淋巴闪烁造影中发现的SLN的数量和位置,与术中切除的SLN和非SLN作比较。研究共入组31名内膜癌患者。研究发现,注射标记物可提高术中SLN的发现率(28/31,90.3%),SPECT/CT较淋巴闪烁造影能发现更多的SLN( $p < 0.01$ )。SLN的病理对预测同侧的盆腔淋巴结转移十分准确,敏感性100%(5/5),阴性预测值100%,假阳性率0%。经宫颈标记SLN联合SPECT/CT操作简单易行,可以提高盆腔和主动脉旁淋巴结引流区域的SLN发现率,SLN阴性可准确预测盆腔淋巴结无转移。因此,可以考虑在内膜癌的分期手术中,常规采用该联合方法切除SLN。

(汤萍萍)

#### 子宫内膜癌术后的淋巴水肿<sup>[66]</sup>

此研究目的是评估手术治疗内膜癌患者下肢淋巴水肿发生情况,寻找淋巴水肿形成的标记物并评估淋巴水肿对患者生活质量的影响。研究结果表明子宫内膜癌患者行淋巴结切除的归因危险度为23%,而单纯子宫切除的发病率为47%。淋巴水肿形成严重影响了患者生活质量。

(刘倩)

#### 纵膈子宫:右侧良性病变;而左侧恶性病变<sup>[67]</sup>

一位70岁患者因为B超发现子宫内膜增厚就诊。患者除了轻度的下腹痛和黄色阴道分泌物以外,没有其他异常主诉。宫腔镜检查发现一个宫腔纵膈,右侧宫腔有一个息肉,左侧宫腔高度怀疑恶性病变。病理活检为高分化内膜癌。后续子宫切除标本证实为来自左侧宫角的

高分化内膜样癌，侵及浅肌层。



(彭澎)

## 外阴癌和阴道癌

### 美国及加拿大女性外阴浸润癌的发病趋势及生存状况：基于人群的研究<sup>[68]</sup>

作者分析了美国监测、流行病学与最终结局(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)数据库中 1973~2010 年确诊的 11,934 例外阴浸润性鳞癌患者和加拿大癌症登记处(Canadian Cancer Registry, CCR)中 1992-2008 年确诊的 3107 例患者。结果显示, 美国和加拿大女性外阴浸润性鳞癌的发病率都在逐年增加中。若以年龄分为 40-49 岁、50-59 岁、60-69 岁、70-79 岁和 80 岁及以上五组, 其中 80 岁及以上组的发病率上升最为显著。同时利用灵活参数模型分析了不同年龄组人群的 2 年、5 年的相对生存率。结果显示所有年龄组的 2 年相对生存率均在逐年下降, 虽然在 60 岁以下年龄组下降不到 2%, 但在 80 岁及以上年龄这种趋势更为明显, 下降能到 10%。所有年龄组的 5 年相对生存率也呈相似的变化趋势。通过分析不同年龄组超额死亡率显示, 随着年龄增加, 超额死亡率增加, 而且均在诊断后 6 个月达到峰值, 随后逐渐下降。

*点评: 肿瘤登记是整个国家甚至全世界范围癌症控制工作的一部分。肿瘤登记资料可广泛应用于肿瘤预防控制与研究的各方面, 对动态了解肿瘤的发病、死亡变化趋势, 探讨肿瘤的流行规律及病因学, 评价防治效果, 制定肿瘤控制计划、卫生事业发展规划等有重要意义。尤其对于外阴鳞癌这种相对少见的癌症, 只有基于人群的数据统计, 才能应用于防治策略的制定。*

(戴毓欣)

## 巴氏腺粘液性平滑肌肉瘤<sup>[69]</sup>

巴氏腺粘液性平滑肌肉瘤十分罕见。文献中只有一例相关报道。我们的病例是一位48岁女性，因外阴10 cm肿物，考虑巴氏腺囊肿接受手术。病理提示为高级别粘液性平滑肌肉瘤，切缘阳性。因此，患者又接受了左侧根治性外阴切除、腹腔镜下全子宫双附件切除（除外子宫平滑肌瘤恶变转移）和六个疗程的辅助化疗（阿霉素+异环磷酰胺）。患者目前治疗结束1年，无复发。因此，任何外阴实性肿物均应充分评估，尽量送病理检查。本病治疗首选根治性切除。辅助治疗可考虑激素治疗、化疗和放疗。

（汤萍萍）

## 癌症相关问题

### 多囊卵巢综合征（PCOS）患者罹患子宫内膜癌、卵巢癌和乳腺癌的风险评估：系统回顾和荟萃分析<sup>[70]</sup>

本研究选择了1991至2012年间共11篇英文文献，通过荟萃分析对PCOS患者罹患子宫内膜癌、卵巢癌和乳腺癌的风险进行评估，并进一步分析了绝经前后PCOS患者的患病风险。

结果显示：11篇中包括5篇子宫内膜相关文献、3篇卵巢癌相关文献和3篇乳腺癌相关文献，包括了共919例PCOS患者和72054例非PCOS的对照病人。Meta分析显示PCOS患者罹患子宫内膜癌风险明显增高（OR, 2.79; 95% CI, 1.31-5.95,  $P<0.008$ ），而罹患卵巢癌和乳腺癌的风险未明显增加（OR, 1.41; 95% CI, 0.93-2.15,  $P<0.11$  和 OR, 0.95; 95% CI, 0.64-1.39,  $P<0.78$ ）。进一步分析显示54岁以下PCOS患者罹患子宫内膜癌的风险更高（OR, 4.05; 95% CI, 2.42-6.76,  $P<0.00001$ ），罹患卵巢癌的风险也增加（OR, 2.52; 95% CI, 1.08-5.89,  $P<0.03$ ），只有罹患乳腺癌的风险没有明显增加（OR, 0.78; 95% CI, 0.46-1.32,  $P<0.35$ ）。

结论：本研究进一步证实了PCOS患者与子宫内膜癌发病的密切关系，目前尚未有明确数据显示PCOS与卵巢癌和乳腺癌的发病关联。本研究是第一个单独分析54岁以下PCOS患者罹患以上三种癌症风险的研究。需要注意的是，混杂的其他高危因素（特别是肥胖）和选择偏移会导致得出的罹患子宫内膜癌风险进一步增加的可能。此外需要明确的是，所描述的癌症风险的增加是相较于普通大众低患病率基础上的。只有大规模严格设计对照的前瞻性实验研究才能真正准确评估PCOS罹患上述三种癌症的风险。

点评：PCOS与子宫内膜癌发生的关系可以说是老生常谈，但这篇文献特别之处就在于老话题翻新意，进一步评估了绝经前后PCOS患者的癌症患病风险（文章作者认为临床上54岁可以作为绝经前后的分水岭）。绝经前患者更易发生的是与PCOS关系密切的I型子宫内膜癌，而绝经后患者的子宫内膜癌则可能II型的比例相对增加。

（戴毓欣）

### BRCA1和BRCA2基因携带者在预防性切除附件后是否需要补充子宫切除?<sup>[71]</sup>

本文通过复习文献旨在说明在BRCA1和BRCA2基因携带者并不建议常规行子宫切除手术以预防子宫内膜癌。这些妇女应该了解她们宫颈癌和子宫内膜癌的发病率大约5%，但是可以通过预防性子宫切除予以避免。如果需要切除子宫，应和病人交代利弊并记录在案。如合并子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫发育异常、慢性盆腔痛、口服他莫昔芬或激素替代治疗的病人应行子宫切除。

(周倩)

### 芬兰运用宫内左炔诺孕酮释放系统的女性肿瘤风险评估<sup>[72]</sup>

通过国家补偿注册和芬兰癌症注册数据库链接，明确 1994-2007 年度共计 93,843 名 30-49 岁女性使用宫内左炔诺孕酮释放系统。855,324 妇女年随访中，宫内左炔诺孕酮释放系统使用者中总共发现 2781 例癌症病例。第一次购买使用宫内左炔诺孕酮后子宫内膜腺癌的标准发病率(观察/预期)为 0.50 (95%可信区间[CI]0.35-0.70; 34 例观察病例与 68 例预期病例相比)，第二次购买后为 0.25 (95% CI 0.05-0.73, 3 例观察病例比 12 例预期病例)。卵巢癌标准发病率为 0.60 (95% CI 0.45-0.76; 59 例观察病例比 99 例预期病例)，胰腺癌为 0.50 (95% CI 0.28-0.81; 15 例观察病例比 30 例预期病例)，肺癌为 0.68 (95% CI 0.49-0.91; 43 例观察病例比 63 例预期病例)，而乳腺癌为 1.19(95% CI 1.13-1.25; 1,542 观察病例比 1,292 预期病例)。

运用宫内左炔诺孕酮释放系统治疗月经过多的育龄期女性的子宫内膜癌、卵巢癌、胰腺癌、肺癌发病率较预期发病率低。而乳腺癌的发病率则较预期发病率高。

(尹婕)

### 一项旨在降低肥胖妇科肿瘤患者伤口并发症发生率的手术方案的II期临床试验<sup>[73]</sup>

肥胖女性在妇科手术后更易发生伤口裂开。本文设计了一种可能有效的干预方案，探讨了它对降低伤口并发症发生率的作用。研究入组对象为体重指数(BMI)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 、由妇科肿瘤医生采用腹部纵切口进行妇科手术的患者。手术方案包括：以手术刀或电刀电切模式切开皮肤和皮下组织，手术结束时，以#1聚二氧六环酮(PDS)缝线缝合筋膜，在Camper's筋膜下方放置7 mm粗的Jackson-Pratt引流，普通3-0羊肠线缝合Camper's筋膜，皮钉钉皮。切口并发症定义为切口感染或裂开。用庆幸分析表分析患者的人口统计学和围术期数据，用单因素和多因素回归模型来判断伤口并发症发生的征兆。通过多因素模型将入组患者与既往的肥胖患者比较，以评估该干预方案的有效性。共105名女性入组，平均BMI达38.1。有39名(37%)患者发生了伤口并发症。BMI在30-39.9  $\text{kg/m}^2$ 之间的女性伤口并发症发生率明显低于BMI  $> 40 \text{ kg/m}^2$ 的患者(23% vs 59%,  $p < 0.001$ )。在对影响伤口并发症发生的因素进行校正后，我们发现干预方案会明显降低BMI  $< 40 \text{ kg/m}^2$ 的女性的伤口并发症发生率(OR 0.40, 95%可信区间: 0.18-0.89)。

(汤萍萍)

### 因妇科恶性肿瘤行放疗女性的生活质量：根据患者填报结果的文献回顾<sup>[64]</sup>

本文总结了因妇科肿瘤行放射治疗患者的生活质量的文献，并专注于根据患者填报结果分析数据的文献。根据疾病部位（内膜癌、宫颈癌和外阴癌）的不同进行分别总结。这些文献所用的调查表格五花八门，有20种以上的调查表格，各种表格对生活质量评估的侧重点也各有不同（如：总的生活质量，治疗相关的毒副作用，性生活影响）。尽管疾病部位不同，所有接受放疗的患者均有一定程度的生理和社会功能的受损、性功能的障碍。放疗对患者生活质量的影响有多个方面。不过根据疾病部位的不同，患者感到最困扰的症状也有所不同，例如子宫内膜癌患者中肠道功能的影响更受关注，而宫颈癌患者更在意对体型的影响。是否需对诊断、治疗方法、年龄和治疗时间点进行联合或分别调查，仍需进一步研究。对患者心理、情绪和生理情况的综合评估有利于我们根据放疗远期影响对治疗方案进行调整，在将来的临床试验中综合考虑以上因素，以达到改善患者健康状态的目的。

（汤萍萍）

### 微创妇科癌症手术医师的疼痛和不适<sup>[74]</sup>

该研究通过电子邮件发送给 1279 名妇科肿瘤学会（SGO）的成员进行匿名调查。评估其身体症状（麻木，疼痛，僵硬和疲劳），手术和人口因素。

结果显示：我们共收到了 350 名 SGO 成员的回复，这些成员中>50%的手术均为机器人（N = 122），腹腔镜（n = 67），或开腹（n = 61）。61%的成员有 MIS（微创手术）相关躯体症状。机器人组（72%）症状率比腹腔镜组（57%）或开腹组（49%）（p 值 = 0.0052）高。在机器人组肌肉僵硬（P = 0.0373）和疲劳（P = 0.0125）较多见。女性（p < 0.0001），病例增多（p = 0.0007）和学术实践（p = 0.0186）均与症状增多相关。在多变量分析中，机器人手术（比值比[OR]为 2.38，95% CI 为 1.20 - 4.69）和女性（OR 4.20，95% CI 为 2.13 - 8.29）是症状的显著预测因素。寻求治疗和手术方式（开腹手术 11%，机器人 20%，腹腔镜 25%，P = 0.12）之间没有相关性。

（史精华）

### 乳腺癌患者 COH - IVF 同时应用三苯氧胺增加保留生育治疗策略的安全性<sup>[75]</sup>

绝经前乳腺癌患者予以他莫昔芬辅助治疗，对保留生育功能患者行 IVF 取卵并冷冻胚胎。46 例辅以三苯氧胺治疗的乳腺癌患者中 38 例 E2 水平持续较高（平均 2663 pmol/L，最高 10,000 pmol/L）。常规 IVF 中 48 周期同时应用三苯氧胺，26 例未用三苯氧胺，使用长效促性腺素释放激素激动剂或拮抗剂方案，平均取卵数为 12.65 vs 10.2，平均冻胚数为 8.5 vs 6.4。E2 平均峰值为 6,924 pmol/L vs 5,093 pmol/L。但长期的复发风险（长达 10 年）没有增加。

结论：在乳腺癌患者，常规 COH 保留生育功能同时使用三苯氧胺并不能妨碍 IVF 结局。COH 过程中高水平 E2 应被视为安全的。

（史精华）

### 术前基因检测影响乳腺癌患者手术决策<sup>[76]</sup>

该研究的目的是判断乳腺癌患者术前检测BRCA突变情况是否影响手术决策。302名乳腺癌患者纳入研究，32名携带BRCA突变，绝大多数患者属于早期病变。55.6%的患者接受了保乳手术，剩余的患者接受了单侧或者双侧乳房切除术。BRCA突变携带者更多的存在乳腺癌家族史和受体阴性。BRCA突变携带者更多地接受了乳房切除术。和BRCA非突变患者相比，突变携带者在基因检测后更改手术方案的比率更高。由此作者的结论是，BRCA基因突变检测显著地影响新诊断乳腺癌患者的手术决策，符合NCCN手术指证的患者术前都应该接受基因检测。

(彭澎)

### 关于预防和处理接受肿瘤治疗的青少年大量经期出血的几点建议<sup>[77]</sup>

接受肿瘤治疗的青少年是经期大量出血的高危人群，妇科肿瘤医生要么在开始肿瘤治疗前行抑制月经的措施要么在发生大出血时急诊止血。这两种情况下的治疗都应综合患者肿瘤诊断、治疗策略、避孕需求和生育要求。抑制月经的方法包括联合激素避孕药，单纯孕激素治疗和促性腺激素释放激素激动剂。急诊发生严重子宫出血的青少年可能受益于激素治疗、抗纤维蛋白溶解药或手术治疗。选择恰当的治疗，应考虑当前的血小板计数，治疗策略，血栓栓塞风险等。由于肿瘤治疗的复杂性，建议与肿瘤学家密切合作。

(刘倩)

### 妇科恶性肿瘤进行微创手术的患者是否需要预防静脉血栓形成？<sup>[78]</sup>

此研究的目的是探讨未行静脉血栓预防措施的妇科恶性肿瘤患者进行腹腔镜妇科肿瘤手术后30天有症状的静脉血栓形成的情况。研究纳入2006年1月至2013年9月因子宫内膜癌、宫颈癌和卵巢癌行微创手术的患者。研究结果发现，419例因妇科恶性肿瘤进行微创手术的患者中，352(84%)例患者无预防血栓举措，95%的患者进行腹腔镜下全子宫(单纯切除或根治性切除)切除或盆腔淋巴结切除。平均手术时间为137min并且95%的患者术后1天出院。352例患者VTE发生率为0.57%(1例肺栓塞和1例深静脉血栓)。67例预防血栓患者术后30天内无VTE形成。此研究认为妇科恶性肿瘤患者进行微创手术治疗时VTE的发生率较低，这些患者进行常规预防血栓的治疗存在争议。

*点评：恶性肿瘤患者术后若不行抗血栓治疗应加强监测。*

(刘倩)

### 妇科肿瘤保守治疗培训的评估：一项妇科肿瘤专科研究性网络学习<sup>[79]</sup>

保守治疗是肿瘤治疗中的重要组成部分。本研究的目的是评价妇科肿瘤专科培训中保守治疗教育的质量。在2013学年，一项自行完成的在线问卷分发给妇科肿瘤专科人员及候选人。采用描述性统计，双变量和多变量分析。结果，在201例专科医生和候选者中，74.1%(n=149)有回复。女性(75%)，白种人(76%)。只有11%的回复者参加了保守医疗的轮转。回复者对整体教学质量的排位，不论训练水平如何(8.25 vs. 6.23; p<0.0005)，卵巢癌的治疗

疗显著高于对终末期（EOL）患者的治疗。46%报告从未观察到与患者讨论过从治疗性医疗到保守医疗，56%从未收到反馈关于技术上考虑终末期医疗的讨论。当被要求回忆最近死亡的患者时，83%报告的为近4周内养老院死亡。专科医生报告需要更高质量的终末期教育来护理终末期的患者（ $p < 0.0005$ ）。专科医师如汇报了有从治愈性治疗往保守医疗变化的讨论和其从主治那里得到了反馈的次数（ $p < 0.0005$ ），那么准备工作的平均排名就会显著提高。综上所述，妇科肿瘤专科医生/候选者报告了保守医疗教育的不足。这些回复报告提示需要更高质量的终末期培训来护理那些即将死亡的患者，而在此种情形下最常碰到的是如何告知并发症。

（胡惠英）

### 癌症相关的炎症反应及治疗效果<sup>[80]</sup>

炎症是癌症的标记物，对于恶性肿瘤的发生进展等影响重大。在确诊癌症的情况中，越来越多的证据发现，对于肿瘤进展和癌症患者生存，局灶免疫反应和系统性炎症反应的扮演了重要角色。这就为靶向炎症反应、改善患者预后提供了一个机会。在这篇 *Lancet Oncology* 上发表的综述检验了局灶免疫反应和系统性炎症反应之间的复杂的交互作用，以及它们对于临床预后的影响，并为癌症患者提出了可能的抗炎干预。

（李雷）

### 美国肿瘤主治医师的职业规划、期望和幸福<sup>[81]</sup>

这是对参加2013年 Medical Oncology In-Training Examination (ITE) 考核的肿瘤学主治医师进行的一次问卷调查，评估他们的职业规划、职业期望，并以标准化的工具对疲劳（burnout）、生活质量、乏力和工作-生活平衡（WLB）相关的满意度等进行定量评估。同时并和美国肿瘤学家的实际体验进行比较。总计1345例完成了考核后的调查，总体的疲劳从第1年的43.3%下降到第2年的31.7%、第3年的28.1%（ $P < 0.001$ ）。主治医师和专家在疲劳比率上是类似的（34.1% vs. 33.7%， $P = 0.86$ ）。执业的肿瘤学家乏力的情况更少（ $P < 0.001$ ），总体生活质量评分更好（ $P < 0.001$ ），但是WLB的满意度和专业选择的满意度均较低（ $P = 0.0031$  和  $P < 0.001$ ）。主治医师期望今后每周工作的时间比实际专家的工作时间少5到6个小时。疲劳的程度（ $P = 0.02$ ）和教育负债（ $P \leq 0.004$ ）与ITE评分负相关。教育负债越多的主治医师，更希望追求个人职业，而非计划学术生涯。

（李雷）

### 妊娠相关的抗癌药物药代动力学改变<sup>[82]</sup>

妊娠相关的生理改变对于抗癌药物的药代动力学改变及其理想剂量应用的方式仍不清楚。本文作者对孕期四种最常用的抗癌药物（表柔比星，阿霉素，多西他赛和紫杉醇）进行了分析，并计算相关的剂量调整。这篇汇总分析在妊娠和非妊娠患者中进行比较，以分割性非线性混合效应模型（compartmental nonlinear mixed effect models）分析药代动力学和妊娠的影响。妊娠对于阿霉素、表柔比星、多西他赛和紫杉醇的容积分布的影响按倍数变化（fold-change）分别 $< 1.32$ 、 $< 2.08$ 、 $< 1.37$  和  $< 4.21$ ，有充分的准确性（相对标准差[relative

standard error, RSE]< 37%)。对于阿霉素, 妊娠对于清除率没有影响; 对于表阿霉素、多西他赛和紫杉醇, 妊娠对于清除率的倍数变化分别为 1.1 (RSE 9%)、1.19 (RSE 7%) 和 1.92 (RSE 21%)。阿霉素、表阿霉素、多西他赛和紫杉醇计算出的剂量调整需要量分别为+5.5%、+8.0%、+16.9%和 37.8%。对于输注时间, 除了紫杉醇 (-21.4%) 之外, 其他三种药物的改变都是临界性的 (< 4.2%)。具体参数参见下表。

**Table 3.** Simulation result for docetaxel, doxorubicin, epirubicin and paclitaxel using the final PK model developed for pregnant (Pr) and nonpregnant (NPr) patients with normal and adjusted dose regimens

Drug	Patients	Dose	Optimization metric	Relative deviation from exposure in nonpregnant patients (%) <sup>a</sup>			Relative dose regimen adjustment (%)	
				AUC (0-48) (ng <sup>2</sup> h/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	Time >0.1 μM (h)	Dose	Infusion duration
Doxorubicin	Nonpregnant	Normal						
	Pregnant	Normal		-5.2	-0.1			
	Pregnant	Adjusted	AUC	<0.1	<0.1		5.5	4.2
Epirubicin	Nonpregnant	Normal						
	Pregnant	Normal		-8.2	-7			
	Pregnant	Adjusted	AUC	<0.1	<0.1		8	0.9
Docetaxel	Nonpregnant	Normal						
	Pregnant	Normal		-14.5	-12.6			
	Pregnant	Adjusted	AUC	<0.1	<0.1		16.9	2.2
Paclitaxel	Nonpregnant	Normal						
	Pregnant	Normal		-27.4	-36.8	-10.9		
	Pregnant	Adjusted	AUC	<0.1	<0.1	-19	37.8	-21.4
	Pregnant	Adjusted	Time >0.1 μM	-54	-62.4	0.2	-36.5	10.6

Dose regimens were optimized to match the AUC in nonpregnant patients, except for paclitaxel where dose regimens were also optimized for time >0.1 μM paclitaxel concentration. Relative adjustments in dose magnitude and infusion duration are also depicted. Pharmacokinetic metrics include AUC<sub>0-48 h</sub>, C<sub>max</sub> and for paclitaxel time above a 0.1 μM concentration.

<sup>a</sup>Deviation = (Pr - NPr)/NPr × 100%.

(李雷)

### 儿童癌症的成年女性生存者的性心理功能——来自 Childhood Cancer Survivor Study 的报道<sup>[83]</sup>

这项研究中包括了 2178 例儿童癌症的成年女性生存者及 408 例她们的女性姐妹 (作为对照)。参与者完成了有关性心理功能和生活质量的自我报告问卷。参与者平均年龄 29 岁 (范围 18 到 51 岁), 诊断癌症的中位年龄为 8.5 岁 (范围 0 到 20 岁), 最常见的诊断包括白血病 (33.2%) 和何杰金淋巴瘤 (15.4%)。

多因素分析显示, 在对社会统计学差异进行调整后, 和她们的姐妹相比, 癌症生存者的性功能更差 (平均差异[MnD] -0.2, P = 0.01), 性趣更低 (MnD -0.2, P < 0.1), 性欲更低 (MnD -0.3, P < 0.01), 性唤起更低 (MnD -0.3, P < 0.01), 性满意度更低 (MnD -0.2, P < 0.01), 性活动更少 (MnD -0.1, P = 0.02)。性心理功能较差的高危因素包括: 评估时年龄较大, 年纪较小时发生卵巢功能衰竭, 接受了颅内放疗的治疗, 青少年时诊断了癌症。

作者认为, 儿童癌症的成年女性生存者中性功能下降似乎和情绪因素无关, 可能强调不够。已经发现的高危因素有助于帮助识别危险人群并进行有目标的筛查和干预。

(李雷)

### 为女孩儿和年轻女性癌症患者以卵巢组织冷冻保存保留生育功能<sup>[84]</sup>

这是爱丁堡儿童癌症中心的一项回顾性研究，从 1996 年至 2012 年 410 例女性癌症患者（年龄≤18 岁）进入了研究，包括脑瘤和白血病的患者。根据病历记录判断卵巢功能，以爱丁堡选择标准决定是否进行保留生育功能的治疗。结果作者为 34 例患者在癌症治疗前提供了卵巢组织冷冻保存的治疗。13 例拒绝，21 例同意，其中 20 例操作成功，14 例有明确的卵巢功能评估。13 例拒绝保留生育功能的患者中，6 例有明确的卵巢功能评估。这 20 例患者的在随访时中位年龄为 16.9 岁（IQR 15.5 – 21.8），在 14 例有明确卵巢功能评估的患者中，6 例在中位年龄 13.4 岁（IQR 12.5 – 14.6）时出现卵巢早衰，1 例已经完成自然妊娠。在 6 例拒绝保留生育治疗、有明确卵巢功能评估的患者中，1 例出现卵巢早衰。在 376 例没有提供保留生育功能的患者中，141 例有明确的卵巢功能评估，1 例出现卵巢早衰。满足卵巢组织冷冻保存的患者治疗后发生卵巢早衰的比例显著高于那些不满足标准的患者（15 年的可能性为 35% [95% CI 10-53] vs. 1% [0-2];  $p < 0.0001$ ; 10 年时的 HR 56.8 [95% CI 6.2 – 521.6]）。接受治疗的 21 例患者中，和生殖系有关的是一粒宫颈横纹肌肉瘤，她没有发生卵巢早衰。

所谓爱丁堡选择标准包括：年龄小于 35 岁；如果诊断癌症时达到 15 岁或更大年龄，既往应没有化疗史；如果年龄小于 15 岁，可以有温和的、非性腺毒性的化疗史；理想的情况下有望存活 5 年；卵巢早衰的风险较高 (>50%)；知情同意（来自父母，如有可能最好也有患者的）；HIV、梅毒和乙型肝炎结果阴性；没有妊娠也没有孩子。

（李雷）

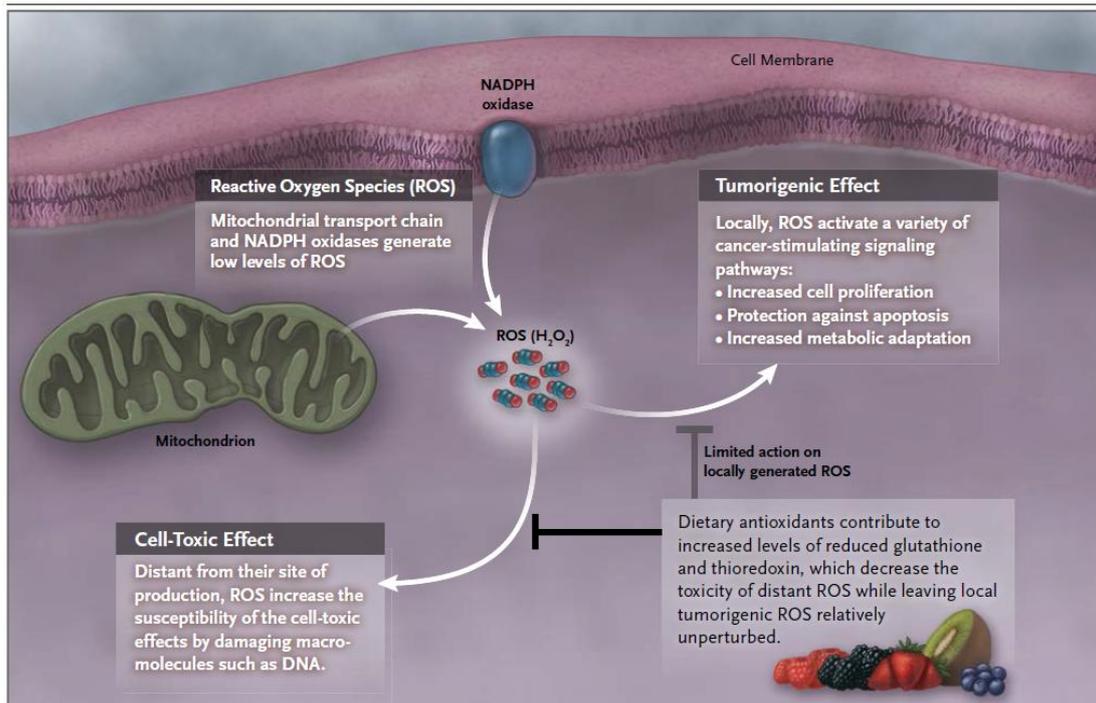
### 相关疾病与发热性粒细胞减少的风险<sup>[85]</sup>

这是个单中心研究，包括了 Kaiser Permanente Southern California 六种癌症总计 19160 例患者，平均年龄 60 岁，963 例（5.0%）在首轮化疗中出现了发热性粒细胞减少，与之显著相关的疾病包括：慢性阻塞性肺疾病（HR 1.30, 95% CI 1.07 – 1.57），充血性心力衰竭（HR 2.01, 1.00 – 1.98），HIV 感染（HR 3.40, 1.90 – 5.63），自身免疫性疾病（HR 2.01, 1.10 – 3.33），肠道溃疡性疾病（HR 1.57, 1.05 – 2.26），肾脏疾病（HR 1.60, 1.21 – 2.09），甲状腺疾病（HR 1.32, 1.06 – 1.64）。

（李雷）

### 抗氧化剂与癌症<sup>[86]</sup>

已知活性氧离子（ROS）既可以促进也可以延迟癌症发生和进展。这种矛盾的特点可能是由于 ROS 在癌症细胞发展过程中扮演了不同角色。ROS 可以通过氧化特异的细胞内化学半族（moieties）引起基因突变和生化途径活化，导致增殖和肿瘤转化，最终促进癌症发生。这些生肿瘤的特点促使大家对膳食中的抗氧化物是否具有预防和治疗效应进行研究。虽然早期研究支持这种观点，但是前瞻性的人类研究却发现矛盾的结论，甚至有些研究发现抗氧化物会增加癌症的风险。作者推测膳食中的抗氧化物增加了谷胱甘肽和硫氧还蛋白的水平，减少了细胞内远处 ROS 的毒性作用（从而抑制了细胞毒性效应，而这种细胞毒性效应对于肿瘤细胞的灭活和衰老至关重要），但是对局部 ROS 的促肿瘤效应影响较小（参见下图）。



**Figure 1. Effect of Dietary Antioxidants on Reactive Oxygen Species (ROS).**

ROS are generated at low levels by the mitochondrial electron transport chain and by NADPH oxidases localized to the plasma membrane and other organelle membranes. ROS generated at these sites specifically oxidize certain spatially collocated proteins to activate a variety of cancer-stimulating signaling pathways. Distant from the mitochondria and NADPH oxidases, ROS nonspecifically damage macromolecules (DNA, RNA, lipids, and proteins) and are toxic to both normal and cancer cells. High levels of ROS introduced into cells (e.g., through ionizing radiation and chemotherapy) are toxic to cells in a similar manner. As compared with normal cells, neoplastic cells generate more ROS, requiring them to have a greater antioxidant capacity that reduces distant ROS damage while simultaneously allowing localized ROS signaling that promotes cell proliferation and survival. Dietary antioxidants effectively contribute to the increased pool of reduced glutathione and thioredoxin and thereby reduce the toxicity of distant cellular ROS while leaving the locally generated and tumorigenic ROS relatively unperturbed.

(李雷)

### 终末期缓解性放疗 (palliative radiotherapy) [87]

这是 CA Cancer J Clin 的继续教育内容。在过去数年中，放疗用于肿瘤患者最后几个月的情况不断见于报道。既往研究发现临床医师往往高估患者的生存时间。预后指标能够帮助预测生存时间，并可能指导辅助性放疗在可能短期生存的患者中的应用决策。作者在这篇综述中探索了最近有关终末期放疗的研究，检查了晚期癌症患者的常见的预后模型，描述了放疗可能有用也可能无效的特定的临床环境，并强调了一些临床研究的开放性问题，希望这些问题能够说明放疗在生命在接近终点时放疗是否有效。表格丰富。

(李雷)

### 欧洲 2014 年癌症死亡率的预测 [88]

总体上男性和女性的癌症死亡率都在下降。几种主要癌症中(胃癌，结直肠癌，胰腺癌，肺癌，乳腺癌，子宫体癌，前列腺癌和白血病)，女性的肺癌死亡率和两性的胰腺癌死亡率在上升，其他类型癌症的死亡率均在下降。男性和女性表化的死亡率分别为 138.1/100,000 和 84.7/100,000。

(李雷)

## 妇科良性肿瘤

### 子宫肌瘤栓塞术后并发症的发生率及其影响因素<sup>[89]</sup>

本文指出子宫肌瘤栓塞术后远期并发症的发生率较低，但粘膜下肌瘤栓塞术后并发症发生率相对较高。共有288名妇女纳入此研究（不包含非洲裔女性），她们在2002.1至2010.12均接受子宫肌瘤栓塞术治疗。通过研究发现，48人在5个月内出现术后并发症，38人情况较严重。术后6个月、1年、3年及5年的发病率分别为13%、16%、17%、18%。最常见的并发症是肌瘤扩散。8人接受再次手术治疗。粘膜下肌瘤因其位置特殊，出现并发症的风险增加。

（周倩）

### 一项多中心随机对照研究，探讨腹腔镜卵巢囊肿剔除术中止血凝胶在卵巢储备的保留方面的额外益处<sup>[90]</sup>

这是一项来自韩国的研究，旨在解答腹腔镜卵巢囊肿剔除术中应用止血凝胶止血在卵巢储备方面是否优于双极电凝止血这一临床问题。本实验纳入2012年12月至2013年10月共计100名卵巢良性囊肿参与者，进行前瞻的、多中心的随机对照研究。受试者随机分为止血凝胶组（FloSeal™）和双极电凝组，检测患者术前和术后3个月血清AMH水平。两组人群在年龄、体重指数、生育情况、术前AMH、CA125、CA199、卵巢囊肿的最大径线、腹部手术史、双侧病变等方面无显著差异，手术均采用单孔腹腔镜操作，两组患者术后统计在卵巢囊肿组织学类型、粘连情况、手术时间、估计出血量、血色素下降情况、术后并发症、住院时间、以及附加采用其他卵巢止血等方面均无统计学差异。两组患者，术后AMH水平均较术前显著下降（ $P$ 均 $<0.001$ ）。双极电凝组术后AMH下降幅度显著大于止血凝胶组（分别为41.2%[IQR, 17.2-54.5%]和16.1%[IQR, 8.3-44.7%]， $P=0.004$ ）。

本实验提示腹腔镜卵巢囊肿剔除术中运用止血凝胶进行止血对保护卵巢功能有益。但本实验未将其他评估卵巢储备功能的指标进行评估，如inhibin-B、基础FSH或者超声。

（尹婕）

### 微小RNA（microRNA）在子宫平滑肌瘤发展和病理生物学中的作用：是否有证据支持将来临床干预的策略？<sup>[91]</sup>

该文是一篇关于微小RNA在子宫肌瘤发生、发展和病理生理学中作用的综述。通过大量的文献检索，目前有充足的证据显示microRNA对子宫肌瘤基因谱的表达有重要的调控作用。特别是microRNA let-7, 200a, 200c, 93, 106b 和21直接影响到肌瘤的细胞增殖、凋亡、胞外基质浸润、血管生成和炎症反应。一些初步的体外研究提示，以microRNA为标靶的治疗手段受到性激素的调节。MicroRNA是否能成为临床实用的肿瘤标志物或治疗靶点还需要更多的研究。

（彭澎）

## 合并MRKH综合征得急性子宫残留肌瘤扭转<sup>[92]</sup>

MRKH综合征是少见的女性生殖道畸形，表现为阴道上段缺如，子宫缺如或发育不良，输卵管可以正常或发育不良。该文介绍了一个MRKH综合征患者位于发育不良的子宫上的浆膜下肌瘤发生扭转形成急腹症。急诊开腹探查，切除了患侧的附件和发育不良的子宫以及左侧输卵管。通过这个病例，作者认为对于发育不良的子宫长出的肌瘤应该择期手术处理，以避免发生扭转造成其他合并症，甚至丧失卵巢。

(彭澎)

## 维生素D相关基因多态性与子宫肌瘤的关系<sup>[93]</sup>

此研究探讨了子宫平滑肌瘤的发病率与包括维生素D代谢和皮肤色素沉着相关基因多态性之间的关系，研究结果表明维生素D缺乏是子宫平滑肌瘤病因。

(刘倩)

# 普通妇科

## 子宫内膜异位症和慢性盆腔痛

### 在位内膜与异位内膜中 HOXA10 基因甲基化的差异<sup>[94]</sup>

HOX 基因编码的转录因子参与胚胎发育。有研究发现在子宫内膜腺体和间质中持续表达的 *hoxa10/hoxa11* 会在对应着床窗的黄体中期表达明显增高。另有研究显示 *hoxa10* 或 *hoxa11* 基因敲除小鼠由于内膜容受性降低导致生育力下降。有学者进一步发现子宫内膜异位症患者 HOXA10/HOXA11 的周期性表达缺失，着床窗期的表达上调亦消失。DNA 甲基化是调节基因表达的机制之一，学者们相继发现合并子宫内膜异位症患者的在位内膜存在 HOXA10 超甲基化现象，从而下调 HOXA10 及 HOXA11 的表达。但尚未有研究涉及在位内膜与异位内膜中 HOXA10 启动子甲基化的差异。因此本研究中病例组有 18 例根据 ASRM 评分均为 III-IV 期子宫内膜异位症，对照组 12 例。分别留取对照组和病例组患者的在位和异位内膜组织，进行 HOXA10 启动子甲基化水平的测定。

结果显示：病例组在位内膜的 HOXA10 启动子甲基化水平明显高于对照组(序列 1: 8.68% vs 6.25%,  $P=0.037$ ; 序列 2: 8.68/11.89% vs 9.25%,  $P=0.032$ )。病例组里 18 名患者在位内膜 HOXA10 启动子甲基化水平较其异位内膜明显增高(平均差-3.6 序列 1:  $P=0.001$ ; 平均差-6.0 序列 2:  $P=0.0001$ )。

结论：子宫内膜异位症患者的在位内膜和异位内膜基因甲基化水平有显著差异，可能一定程度上解释子宫内膜异位症患者生育力下降的现象。也提示去甲基化类药物在提高子宫内膜异位症患者生育能力方面的潜在价值。

点评:经典的经血逆流理论已经解释不通子宫内膜异位的发生发展,越来越多的学者开始关注这类患者在位内膜的异常,这就是在位内膜决定论的出发点。目前不仅仅在基因分子水平,在表观遗传学方面也对在位内膜和异位内膜的差别进行了深入的研究,今后还需要更深入的探索去解答患者的内膜何以会发生“质”的改变。

(戴毓欣)

#### 经腹腔镜和经肛门联合切除中低位直肠的子宫内膜异位结节:里昂技术<sup>[95]</sup>

此为手术视频的介绍,是经腹腔镜和经肛门切除中低位的直肠子宫内膜异位结节。该技术依赖两个手术器械,一为等离子切割技术,一为弧形切割吻合器。前者可减少病灶周围热传导,充分保护直肠粘膜;后者可以很好的进行切除后的直肠缺损吻合。到目前为止已成功实施 15 例手术,并且肠道功能得到了很好的保护。

(王永学)

#### 遗传变异是子宫内膜异位症的潜在风险:来自于全基因组关联和复制数据库的荟萃分析<sup>[96]</sup>

子宫内膜异位症是一种常见的多基因和环境联合影响的具有遗传性的妇科疾病。基因组关联研究可成功证实多种复杂疾病的常见遗传变异。目前,有关子宫内膜异位症发病相关的全基因组关联和复制研究已有8个,对此8个全基因组关联研究进行连续性和异质性分析,探讨子宫内膜异位症病因的遗传因素。荟萃分析的结果认为,这8个全基因组关联研究结果具有很好的连续性,几乎不存在种族间的异质性。但是根据全基因组关联研究的结果对子宫内膜异位症表型进行分型是有限的,一些基因位点的变异只与III/IV期子宫内膜异位症明显相关,从此提出今后研究的重点可集中于表型亚型的基因变异研究,还有相关组织的功能研究可更好地理解基因变异对下游生物通路的影响。

(全佳丽)

#### 子宫内膜异位症相关疼痛中的外周神经改变<sup>[97]</sup>

疼痛是困扰内异症患者主要症状,对其发生机制我们知之甚少。越来越多的证据表明,在疼痛的产生和传导中,外周神经、腹腔内环境和中枢神经系统之间存在相互作用。目前的研究证实,内膜异位病灶中存在神经纤维、神经营养因子和促血管生成因子。本文着重探讨这些神经纤维和因子的起源及功能,以及它们是如何影响内异症患者的疼痛产生和调节的。通过总结文献发现,内膜异位病灶和内异症患者的腹腔积液均具有促进神经血管生成的特性,因此会增加新生神经纤维、在一些部位改变感觉神经和自主神经纤维的分布、上调一些神经营养因子的表达。在一些更易于发生盆腔疼痛的特殊内异症患者中,如深部浸润型子宫内膜异位症和肠道子宫内膜异位症患者中,内异症病灶及周围组织中神经纤维的密度较腹膜型病变或腺肌瘤中为高。但神经纤维密度和感受疼痛程度之间是否存在直接相关仍需更多研究证实。在对在位内膜研究中,神经纤维和疼痛症状之间似乎存在更好的关联。并未发现神经营养因子的水平升高和疼痛程度之间有何关联,提示在疼痛调节中可能有其它介质的参与。

(汤萍萍)

### 用于预测子宫内膜肌腺瘤术前合并深部浸润性内膜异位症的临床评分<sup>[98]</sup>

这项来自法国的病例对照纳入了326名子宫肌瘤患者，164名合并深部内异症(DIE)，162名不合并DIE。从中随机选出63名DIE患者和52名非DIE患者。手术和组织病理诊断作为金标准。患者的症状通过问卷获得。研究发现，4项参数和DIE相关：疼痛持续时间>24个月；VAS评分项下性交痛>5分或胃肠道症状≥5分；严重的痛经；原发或继发不孕。各项参数具有不同的权重并得到累计的总分。如果总分<13为低危组，肌腺瘤合并DIE的风险为10%；总分≥35为高危组，肌腺瘤合并DIE的风险为88%。该评分系统的灵敏度为95%，特异度为94%。

评分方法如下：

**Table V** Number of DIE score points contributed by each factor and clinical prediction rule.

Variables	Score points
VAS dyspareunia >5 or GI symptoms ≥5	
Yes	18
No	0
Duration of pain >24 months	
Yes	13
No	0
Severe dysmenorrhoea	
Yes	13
No	0
Infertility (primary or secondary)	
Yes	9
No	0
	Score = sum of points
	Predicted risk [95% CI]
	<13: low risk 10% [7–15]
	≥35: high risk 88% [83–92]

GI symptoms = pain when defecating at the time of menstruation or intestinal cyclic pain; pain = presence of at least 6 months of dysmenorrhoea and/or dyspareunia and/or NCPP and/or GI pain; severe dysmenorrhoea = OCP prescription for severe primary dysmenorrhoea or worsening of a secondary dysmenorrhoea; primary dysmenorrhoea: menstruations occurring shortly after menarche, secondary dysmenorrhoea occurs later; infertility: at least 12 months of unprotected intercourse which did not achieve pregnancy coded 'no' if the patient does not desire to get pregnant.

(彭澎)

### 慢性盆腔痛及子宫内膜异位症和中枢变化的关联<sup>[99]</sup>

本研究描述了中枢变化与CPP之间的关联。研究结果表明与健康无疼痛的患者相比，CPP

患者中枢神经有显著变化。此外，这些改变的存在可以加剧症状并能使这些患者发生慢性疾病。这提示这些患者可以应用针对中枢神经系统的靶向药物进行治疗。

(刘倩)

### 正常内膜和内膜异位症的跨膜粘蛋白 MUC1, MUC4 和 MUC16 的表达<sup>[100]</sup>

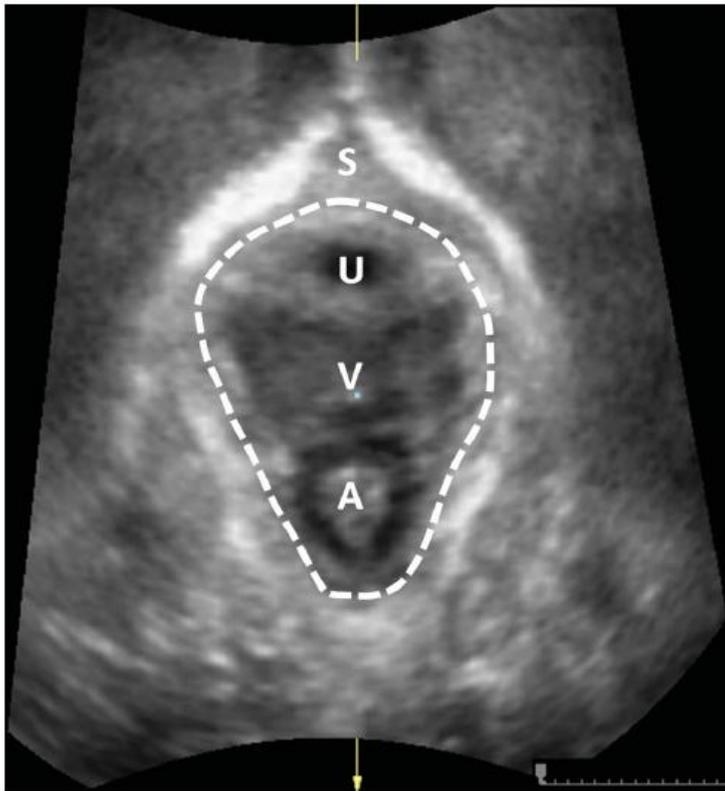
在一些病理情况下，包括子宫内膜异位症，跨膜粘蛋白片段 MUC1, MUC4 和 MUC16 的血清水平增加，在简单上皮的顶端表达明显增加。在妇科疾病中一些粘蛋白表达改变可能促成了不孕或内膜的病理情况。这是一项基于实验室血清标本的研究，共纳入 12 例子官内膜异位症患者，而对照研究的非子宫内膜异位症标本来自于 31 例患者。从子宫内膜异位症的异位和在位的子宫内膜及对照组患者不同时期的子宫内膜活检标本中分离总 RNA。定量的 q-RT-PCR 分析粘蛋白 MUC1, MUC4 和 MUC16, 相关的上皮标记角蛋白-18(KRT18), 或  $\beta$ -actin (ACTB)。子宫内膜异位症患者的增殖期和分泌中期的子宫内膜活检的冰冻切片用免疫组化染色检测 MUC1, MUC4 和 MUC16。q-RT-PCR 分析 MUC1 和 MUC16 mRNA 提示这些粘蛋白在月经周期并没有显著变化，而子宫内膜异位症相关的上皮标记 KRT18 也没有显著变化。无论 MUC1 和 MUC16 表达水平如何, MUC4 mRNA 为低水平表达。在位内膜组织和异位内膜组织 MUC1 和 MUC16 基本没有差别。MUC4 表达在异位子宫内膜组织内没有显著的增加。所有三种粘蛋白的免疫染色显示 MUC1 和 MUC16 在子宫内膜细胞表面顶端有大量表达，但基本没有 MUC4 染色表达。q-RT-PCR 分析是检测黏蛋白的主要方法。更多的对 III-IV 期子宫内膜异位症组织的研究可能有助于确定是否有 MUC1 和 MUC16 表达的变化，或者是否有 MUC4 表达的增加。本研究报告了在正常周期子宫内膜和子宫内膜异位症主要跨膜粘蛋白 MUC1, MUC4 和 MUC16 及相关的上皮标记 KRT18 的表达谱，提示了有结构性表达。之前的研究已经显示了与  $\beta$ -actin 相关的个体化粘蛋白表达情况，提示了其在黄体期的聚集。这样，这些不同的结果在解读中表现为黄体期子宫内膜上皮表达内容的丰富。

(胡惠英)

## 妇科泌尿学

### 超声评估孕期和产后出现压力性尿失禁的初产妇的尿道支撑情况<sup>[101]</sup>

本文中共有 280 名初产妇参与此前瞻性研究，需要在孕 12 周、36 周及产后 6 个月进行评估（包括有无 SUI 症状、经会阴超声盆底肌张力和 Valsalva 法检查）。膀胱颈位置及其移动性、提肌裂空的大小单独分析，使用多重 t 检验分析。研究发现 18.8% 的妇女在孕 12 周出现 SUI 症状，47.2% 在孕 36 周出现，37.5% 产后 6 个月出现。本文研究发现孕期合并 SUI 症状的孕妇提肌裂空增大。孕妇产后 SUI 与膀胱颈位置相关。



**Fig. 2.** Transperineal ultrasound image in the axial plane of a woman at approximately 12 weeks of gestation taken at rest. The dotted line shows the area of the levator hiatus. S, symphysis pubis; U, urethra; V, vagina; A, anus  
van Veelen. *Urethral Support in SUI. Obstet Gynecol* 2014.

(周倩)

### 压力性尿失禁患者尿道悬吊术或筋膜悬吊术后尿失禁相关处理费用下降<sup>[102]</sup>

本研究的目的是评估压力性尿失禁患者在接受尿道悬吊术或筋膜悬吊术后 24 个月内与术前相比额外的尿失禁处理费用的变化。研究组随机纳入 2002 年 2 月至 2004 年 6 月 491 名因压力性尿失禁而选择外科手术治疗的女性，术后随访 24 个月，运用自评调查表的方式评估尿失禁处理费用变化，费用项目包括日用品（内裤衬里、小护垫、大护垫、失禁垫、尿布、尿道插入或闭塞器械、厕所用纸和纸巾等）、洗熨费、干洗费。同时评估术后压力性尿失禁症状缓解情况。由于通胀，所有费用均根据 2012 年的美国消费指数进行统一换算。统计方法采用单变量和双变量的 Wilcoxon 秩和检验。结果显示，患者平均年龄为  $53 \pm 10$  岁，术后 24 个月里，患者每周压力性尿失禁的发生减少了 86% ( $P < 0.001$ )，每周平均费用由  $\$16.60 \pm \$27.00$  (中位数  $\$9.39$ ) 下降至  $\$4.57 \pm \$15.00$  (中位数  $\$0.10$ ) ( $P < 0.001$ )，下降 72%。多变量分析，每天每减少 1 次尿失禁发生每周费用下降  $\$3.38 \pm \$0.77$  ( $P < 0.001$ )。费用的下降与 UDI (Urogenital Distress Inventory) 和 IIQs (Incontinence Impact Questionnaire scores) 的提高 ( $P < 0.001$ )、24 小时尿垫重量的下降密切相关 ( $P < 0.02$ )。

无论从术后压力性尿失禁症状的缓解还是经济学角度考虑，在严格把握手术指征的前提

下，尿道悬吊术或筋膜悬吊术都有其正面意义。

(尹婕)

### 用雌二醇或文拉法辛治疗妇女潮热对女性性功能的影响-一项随机对照研究<sup>[103]</sup>

目前治疗围绝经期妇女潮热症状的最常用药物为雌激素，但也有妇女选择非激素药物如选择性的去甲肾上腺素摄取抑制剂文拉法辛来治疗潮热症状。雌激素和文拉法辛对这些妇女的性功能是否存在影响呢？本研究设计了随机、安慰剂对照的临床试验来评估应用小剂量口服雌二醇和小剂量文拉法辛治疗潮热症状的中年妇女的性功能。纳入患者的年龄为 40-62 岁，分别比较每日 0.5mg 的口服雌二醇和 75mg 文拉法辛共 8 周后性功能的变化（均安慰剂组进行比较）。采用女性性功能指标作为测量治疗，分别比较总分和 6 部分的分项分数（性欲望、性唤起、阴道润滑程度、性高潮、性满意度、疼痛）以及与性生活相关的个人苦恼。结果：参加者的平均年龄为 54.6 岁，59% 为白人，每天发生潮热的平均次数为 8.1 次。用药之前所有参加者基线的女性性功能指标总分的中位值为 16.3 (SD11.9, n=256)；对于还有性生活的参加者基线女性性功能指标总分的中位值为 21.7 (SD9.3, n=198)。女性性功能指标总分从治疗前的基线水平到用药 8 周后的变化分别为：雌二醇组 1.4 (95%CI -0.4-3.2)、文拉法辛组 1.1 (95%CI -0.5-2.7)、安慰剂组为-0.3 (95%CI -1.6-1.0)。女性性功能指标总分变化以及性生活相关苦恼的变化两组和安慰剂组比较均无差异。

对于治疗还有性生活的参加者单独分析，女性性功能指标各分项分数与基线水平比较的变化为：雌二醇组性欲望分值变化为 0.3 (95%CI 0.0-0.6)、文拉法辛组性高潮变化为 -0.6 (95%CI -1.2-0.0)、文拉法辛组性交痛分值变化为 0.9 (95%CI 0.2-1.6)。没有性功能障碍相关的不良反应的报道。结论：有潮热症状的非抑郁的中年妇女在应用小剂量雌二醇或小剂量文拉法辛 8 周后总体性功能没有变化，但雌二醇组的性欲望会有微弱的增加以及文拉法辛组性高潮和疼痛会有微弱的降低。

(王永学)

### 盆腔脏器脱垂身体意象问卷调查：开发和验证<sup>[104]</sup>

身体意象 (Body Image) 是自我概念的一部份，它指的是个体对自己身体的认知和态度。研究结果：共有 211 名患者参加，其中 201 名妇女完善了问卷。参与者的平均年龄为 60.2±10.5 岁，以白种人为主 (98%)，80% 为已婚女性，中位分期为 POPQ III 期。通过采访其认知情况确认其对问题的理解，对题材和长度的接受程度。在迭代过程中进行探索性因素分析，直到形成一个简洁 10 - 项量表，含两个分量表（分量表 1 代表一般的吸引力；分量表 2 代表伴侣对脱垂反应）。克隆巴赫系数分别为 0.90 (伴侣) 和 0.92 (吸引力)。相关调查问卷和 BIPOP 分量表间相关性高，方向性合适。总表和分量表重测相关性高。

结论：该文献开发并验证了一项与脱垂相关的身体意象测量办法，具有较好的表面与内容效度，高度的内部一致性，脱垂与身体意象测量高度相关，可重复性高。

(史精华)

## 其他妇科问题

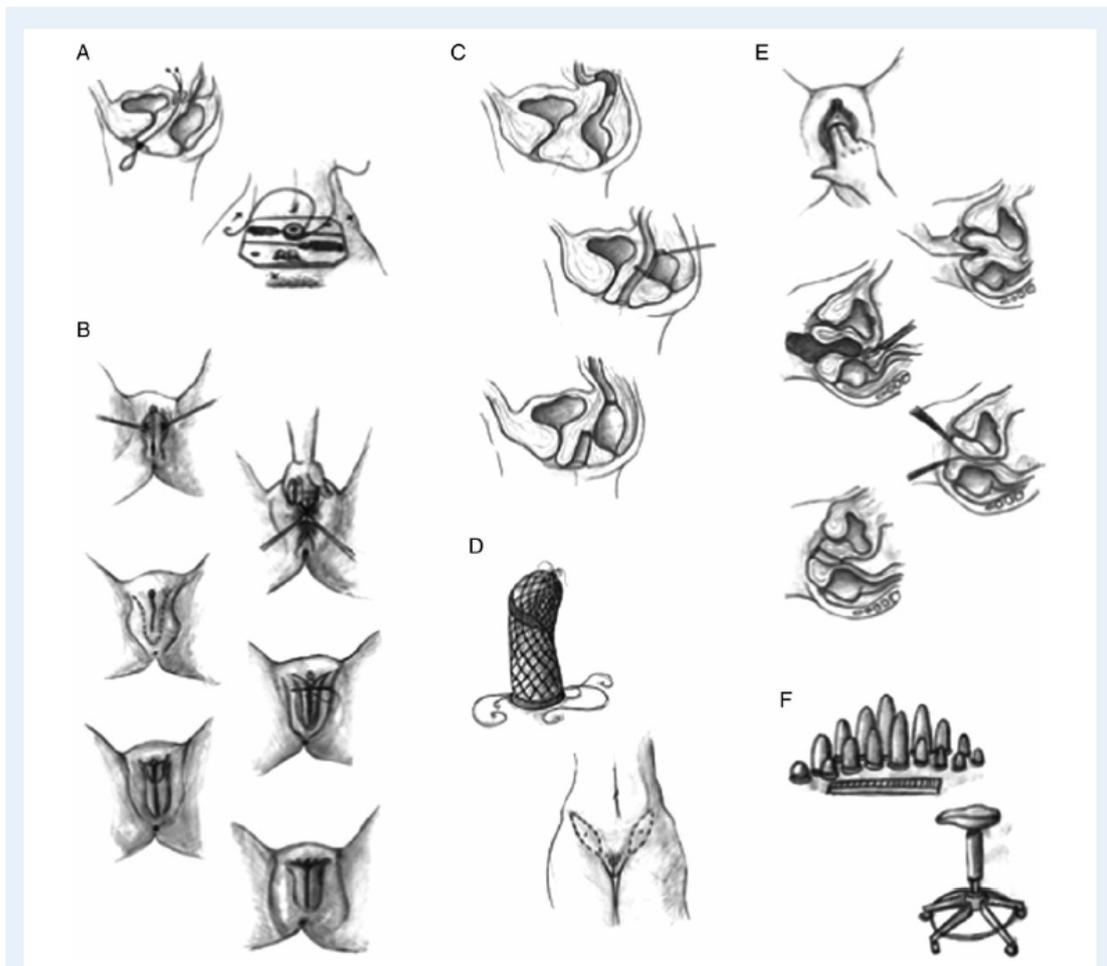
### 一项随机对照研究：诊室内双极射频消融与热球消融术的比较研究<sup>[105]</sup>

这是一项来自英国的单盲随机对照研究，目的为评估诊室内双极射频与热球子宫内膜消融术在治疗月经过多中的效果，患者随访 5 年。随机入组 81 位患者，选择诊室内双极射频消融术或热球消融术，无需麻醉或有意识地镇静，实验主要观察结局为术后随访至闭经后 6 个月。结局评估主要包括闭经率、患者满意度、健康相关生活质量、以及 5 年随访中进一步子宫手术的发生率。5 年随访中，59 例（73%）女性依靠邮件调查表进行反馈。热球消融组中 60% 女性出现闭经，而双极射频消融术组 62% 女性出现闭经，两组治疗结局的满意度均为 96%。29 例（10%）采用双极射频消融术患者需进一步手术干预，相比之下，热球消融术组为 30 例（13%）（ $P=0.7$ ）。两组在健康相关生活质量评估方面无显著差异。

（尹婕）

### 阴道发育不全手术和非手术治疗的现状<sup>[106]</sup>

对于阴道发育不全患者，如 Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (MRKH)、完全性雄激素不敏感综合征 (CAIS) 患者，手术阴道成形和非手术自我扩张法对于延长阴道长度，协助性交有一定帮助，但何为最好的治疗一直有所争议。阴道扩张推荐为一线治疗方法，因为其侵入性小且成功率高。但与依从性和长期效果的相关因素仍不完善，例如是否应在治疗期间进行心理咨询以增加效果。扩张治疗失败是否会有碍后续进行手术治疗的结果，特别是大多数此类手术术后仍需要继续顶压扩张。如果需要手术治疗，但目前尚无相关研究证据何种手术方式更恰当。另外，对于性活动不活跃的女性，持续扩张治疗对于保持功能完好是否重要。作者利用 Pubmed 对 1898 年至 2013 年关于 MRKH 和 CAIS 有阴道发育不全患者治疗的文献进行了回顾分析。总共检索到 6700 篇，有 190 项研究进行分析。特别是以其建立不同手术和非手术重建技术的风险/有效性参数（阴道容受性、并发症和性生活方面的长期耐受性），将根据所得证据评价是否应将阴道扩张法作为一线推荐的方法。结果显示，如果将解剖学生的成功定义为长度  $\geq 7$  cm，能完成性交功能，所有的阴道重塑手术较阴道扩张获得显著更高的成功率（90% Vs 75%），而与导致阴道发育不良的诊断为何或治疗前阴道的长度怎样。如果功能性成功的定义为“有快感的性交”，包括非生殖道性交，则差异消失。阴道牵引成形法所获的解剖和功能成功率最高（99 和 96%）。部分和全层皮肤移植以及小肠带阴道成形法的成功率最低（83–95%）。总之，合并症发生率在阴道扩张组明显低于其他手术阴道成形的患者。尽管没有随机对照的资料，但有较好的证据证明在性活动不活跃的时期，持续扩张有利于保持穴道的通常情况。尽管预期中有心理咨询者获得较好结局的可能性提高，但未经证明。总之，因为没有高质量的对照研究结果及前瞻性的队列研究结果，故无法给出具有询证医学证据的治疗指南。因为身体上并发症发生率低且总的成功率有 75%，阴道扩张作为首选治疗方法也是合理的。总的来说，对于对阴道扩张依从性差和扩张失败的患者，或不希望进行阴道扩张的患者，腹腔镜下 Vecchietti 手术在专业中心应用更可行。后续的研究需要更加关注新心理方面的问题，阐明阴道长度与满意度之间的关系。



**Figure 1** Vaginal reconstruction techniques. Different vaginal reconstruction techniques. **(A)** Vecchietti technique: pressure is applied on the vaginal dimple by an acrylic olive connected by threads that pass through the potential neovaginal space, are guided preperitoneally along the abdominal wall and exit via the anterior abdominal wall where they are connected to a traction device. The threads are tightened daily. **(B)** Williams' procedure: the Labia majora are used to line an external pouch formed by a U-shaped perineal incision. **(C)** Bowel vaginoplasty: a short segment of bowel (ileum or sigmoid colon) is isolated. The mesentery of the bowel segment is extensively dissected upwards in order to connect this neovagina with minimal tension. **(D)** McIndoe procedure: split-thickness skin grafts are obtained from the thighs or buttocks and adapted around a mould to line the dissected space between rectum and bladder. **(E)** Davydov procedure: A transverse incision is made below the urethra; peritoneum is dissected off the rectum, bladder and side wall of the pelvis using fingers, and developing a space; the canal is tightly packed and an incision is made in the peritoneum over the pack; stay sutures in the peritoneum are used to pull a tube of peritoneum towards the perineum; the edges of the peritoneal tube are sutured to the skin of the introitus and the abdominal end of the tube is closed. **(F)** Vaginal dilation techniques: Frank vaginal dilators of different sizes increasing in length and width, and the Ingram stool method whereby patients are instructed to sit on bicycle seat-shaped stool for short periods with a vaginal dilator held in position in or at the vaginal opening to stretch the vaginal tissue.

(王姝)

### 一项关于宫腔镜术前米索前列醇不同给药途径效果评估的随机对照研究<sup>[107]</sup>

随机对照研究旨在探讨对绝经前女性进行宫腔镜手术前通过不同给药途径使用米索前列醇的疗效和患者适应性比较。本研究由韩国 CHA 江南医学中心妇产科实施，随机纳入 2013 年 4 月至 2014 年 2 月因宫腔内病变，例如粘膜下肌瘤、子宫内膜息肉或其他经阴道超声发现的子宫内膜病变，而需进行宫腔镜手术的绝经前女性患者 160 名。受试者按 1:1:1:1 随机分为口服组（40 名）、舌下含服组（40 名）、阴道组（40 名）、和对照组（40 名，术前未接受任何宫颈处理）。400ug 米索前列醇均在术前 8 小时给药。效果评估主要包括术前宫颈宽度、副反应和患者适应性。口服组、舌下含服组、阴道组和对照组术前宫颈宽度分别为

7.62±1.81mm、7.58±1.77mm、7.60±2.15mm 和 5.65±2.12mm。对照组扩宫时间明显较其他三组长。四组间米索前列醇相关副反应（包括子宫收缩、子宫出血、腹泻、恶心、呕吐、发热等）和宫腔镜相关并发症均无显著差异，但所有 162 名受试者中，132 名（82%）更能接受口服米索前列醇，而不是经阴道或舌下含服。

宫腔镜前经口服、舌下含服、阴道给予 400ug 米索前列醇在宫颈软化方面可获得同等效果。考虑患者适应性，口服途径可能是米索前列醇的最优选择。

（尹婕）

### 巴氏腺脓肿引流后发生绒毛膜羊膜炎和胸锁关节化脓性关节炎<sup>[108]</sup>

这是一篇关于巴氏腺脓肿罕见并发症的病例报道。一名29岁孕35周双胎孕妇因为巴氏腺脓肿行切开引流术，培养报告为大肠杆菌。术后2天孕妇逐渐出现进行性加重的肩痛和发热。查体发现孕妇和胎儿均有心率增快，孕妇腹部有压痛，考虑为急性的绒毛膜羊膜炎。在阿莫西林+庆大霉素抗炎的同时孕妇接受了剖宫产终止妊娠，胎盘拭子培养为丙酸杆菌。术后患者仍有发热和心动过速，血培养显示大肠杆菌感染，肩痛症状持续加重。MR显示胸锁关节出现脓肿。经过局部抽吸脓液和广谱抗生素覆盖后，患者肩部症状痊愈。

（彭澎）

## 产科与计划生育

### 孕期补充孕酮能下调因妊娠期白介素-6（IL-6）升高导致的自身抗体对 I 型血管紧张素 II 受体（AT1-AA）的激活作用从而降低血压<sup>[109]</sup>

子痫前期是指怀孕前血压正常的孕妇在妊娠 20 周以后出现高血压、蛋白尿，可影响机体多系统的妊娠期特发疾病。其发病与 T、B 淋巴细胞增多，细胞因子增加及产生 I 型血管紧张素 II 受体激活抗体为特征的慢性免疫激活相关。针对孕期白介素-6（IL-6）升高，肾素活性及 I 型血管紧张素 II 受体（AT1-AA）活性增强，肾功能降低，从而发生孕期高血压。本研究作者在大鼠怀孕第 14 天通过微渗透泵注射 IL-6（5ng/d），第 18 天注射盐水稀释的 17- $\alpha$  己酸羟孕酮（17-OHPC）（3.32mg/kg），第 19 天测量大鼠的平均动脉压（mean arterial pressure, MAP）和收集血样标本进行检测。结果显示正常怀孕大鼠（normal pregnant, NP）的 MAP 为 100±3mmHg，注射 IL-6 组的大鼠 MAP 为 112±4mmHg（P < .05），单独给予 17- $\alpha$  己酸羟孕酮的大鼠 MAP 为 99±3mmHg，同时给予 IL-6 和 17-OHPC 的大鼠 MAP 为 103±2mmHg。NP 组大鼠的血浆 AT1-AA 为 1.2±0.5bpm，给予 IL-6 后 AT1-AA 为 17±9bpm，若再予 17-OHPC 后 AT1-AA 则降为 4±0.8bpm。注射 IL-6 后，全身循环的硝酸盐/亚硝酸盐含量明显下降，胎盘 Ser<sup>1177</sup>-P-eNOS/eNOS 含量减低。补充 17-OHPC 的大鼠则胎盘 Ser<sup>1177</sup>-P-eNOS/eNOS 含量增高，但是全身循环的硝酸盐/亚硝酸盐含量无明显变化。

结论：在怀孕大鼠模型中，补充 17-OHPC 能有效缓解高血压，降低 AT1-AA 活性，改善因妊娠期 IL-6 升高导致的胎盘 NO 降低。这为今后孕激素缓解妊娠期高血压性疾病的应用前

景提供了一定的依据。

(戴毓欣)

### 孕期甲状腺功能测定：总甲状腺素优于游离甲状腺素？<sup>[110]</sup>

目前 ACOG 关于孕期甲状腺功能评估的检测项目推荐的是促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 和游离甲状腺素 (fT4)。但已有文献证实由于孕期甲状腺素结合球蛋白水平的变化, 70%孕中晚期女性测定的游离 T4 值较实际偏低。该研究作者历时 2.5 年, 测定了 17298 名孕妇在孕 20 周以前的甲状腺功能。发现血清总 T4 随着孕周增加逐渐上升, 至 16 周左右达峰。其上限波动在 12.6-16.4ug/dl, 下限波动在 5.3-8.0 ug/dl。并进一步比较根据 TSH 升高和正常游离 T4 诊断的亚临床甲状腺功能减低症 (subclinical hypothyroidism, SCH) 的孕妇和 TSH 升高合并正常总 T4 孕妇的妊娠结局, 发现两组均较甲状腺功能正常孕妇发生早产 (P=0.007) 和胎盘早剥 (P=0.013) 的风险高。因此该作者认为无论总 T4 还是游离 T4, 结合 TSH 升高用于区分亚临床甲状腺功能减低症 (SCH) 患者, 在预测早产或胎盘早剥风险的敏感度方面是相同的。

(戴毓欣)

### Roux-en-Y胃分流手术并发症误诊为孕妇内科合并症——病例分析<sup>[111]</sup>

随着减肥手术施行的增加导致出现越来越多的孕期手术急诊, 包括内疝、肠梗阻和胃破裂。作者介绍了三例孕妇, 有腹腔镜Roux-en-Y胃分流手术史, 在随后的孕期出现明显的合并症。有两例孕妇出现血液动力学不稳定, 需要急症开腹探查。这两例胎儿预后差, 但经过长时间的院内治疗患者最终得以康复。第三例患者, 早期发现导致其仅需微创的外科治疗。总之, 作者提出, 在减肥手术后妊娠的女性有严重术后并发症的风险。因为症状可能轻微, 高度警惕的疑诊和多科协作的早期干预对预防严重后果至关重要。

(王姝)

### 孕早期暴露于二甲双胍的出生缺陷风险：系统回顾及荟萃分析<sup>[112]</sup>

一般来说二甲双胍被认为是非致畸药物; 但专门为评估使用二甲双胍后出生缺陷的文献非常有限。该文章即旨在通过回顾所有前瞻性和回顾性报道女性在早孕期用二甲双胍治疗的研究报道, 以评估总的重大出生缺陷。数据库搜索文献的入选标准为: PCOS 研究的病例组女性、孕前有 2 型糖尿病早孕期暴露于二甲双胍者; 疾病对照为没有暴露于二甲双胍或其他口服抗糖尿病药物; 两种研究中研究组和对照组新生儿的重大出生缺陷。结果显示, 9 项 PCOS 女性对照研究的荟萃分析发现, 二甲双胍暴露组的重大缺陷发生率与疾病对照组相比, 统计学上无升高; 各研究之间无明显差异。二甲双胍暴露样本包括 351 次妊娠, 出生缺陷 OR 值为 0.86 (95% CI: 0.18-4.08; P=0.71)。评估所有非重叠 PCOS 研究的文献报道, 即使没有合适的对照组, 重大畸形的总发生率, 在妊娠后或确定妊娠后停止二甲双胍治疗的 517 例女性中为 0.6%, 而在整个早孕期持续使用的 634 例女性中为 0.5%。关于 2 型糖尿病女性, 作为未找到足够数量的关于早孕期二甲双胍暴露的研究, 因此无法进行荟萃分析。总之, 目前没有证据显示在 PCOS 且在早孕期使用该药的患者中, 二甲双胍与重大出生缺陷发生率增加有

关。然而，需要更大样本的相关研究确定该药的安全性和有效性。

(王姝)

### 接受剖宫产女性使用抗菌素的模式及影响因素<sup>[113]</sup>

该研究旨在建议剖宫产时围手术期应用抗菌素减少术后感染并导致孕妇患病的风险。检查了行剖宫产手术患者使用抗菌素的模式和指征。回顾了2003年至2010年全国剖宫产女性商业住院情况的数据。患者在剖宫产当日接受抗菌素者归类为围手术期应用抗菌素。针对抗生素接受情况与患者、产科医生、内科医生和医院等因素进行多元回归分析。医院之间的差异用一般线性混合模型计算。结果显示，在行剖宫产的1,137,804例女性中，59.5%接受了围手术期其抗菌素。接受抗菌素的患者比例随时间升高，从2003年52.5%至2010年63.1% ( $P < 0.001$ )，地区间有显著差异。未临产女性较临产后剖宫产女性更多使用抗菌素 (66%Vs44%,  $P < 0.001$ )。年龄、种族和保险状态不是围手术期其使用抗菌素的主要决定因素。总之，在行剖宫产的女性中，没有证据证明需要建议对所有人围手术期预防性应用抗菌素。需要加强在指南指导下围手术期预防性应用抗菌素。

(王姝)

### $\gamma$ 干扰素释放试验阳性导致诊断孕期结核分枝杆菌心包膜炎<sup>[114]</sup>

孕期结核会增加并发症发生。肺外结核的表现多种多样，导致诊断和治疗困难。作者报告一例病例：孕期出现分枝杆菌结核性心包膜炎，继发反复发生的心包膜弥漫病变。在 $\gamma$ 干扰素释放试验阳性和心包膜病检发现肉芽肿后，诊断急性结核病并且开始治疗，尽管结核菌素试验阴性。心包膜切除获得组织培养结果在开始治疗后1月确诊。综上，对于高危的孕妇 $\gamma$ 干扰素释放试验可以用于诊断结核病。尽管花费较贵且在孕期的经验有限，这些检测对于高危妊娠人群筛查结核病可能是有用的。

(王姝)

### 孕妇体重指数与新生儿先天性心脏缺陷之间联系的系统性回顾<sup>[115]</sup>

该研究旨在分析孕妇体重与新生儿的心脏联合缺陷和11种单纯缺陷之间的关系。使用PubMed、ELSEVIER、ScienceDirect和Springer Link数据库，搜索所得的文章进行复习汇总分析。三位作者独立统计资料。系统回顾的内容包括24项研究，其中荟萃分析包括14项。肥胖的程度——超重、中度肥胖和重度肥胖与先天性心脏缺陷的发生有剂量-反应相关性，对于各种单纯缺陷和右心发育不全综合征、肺动脉狭窄及流出道缺陷等同样有此联系。除外糖尿病的影响后，中度与重度肥胖与所有先心的危险度分别为1.12 (95% CI, 1.04-1.20)和1.38 (95%CI, 1.20-1.59)。其中，重度肥胖孕妇发生新生儿法洛四联症的危险度升高程度最为显著 (OR 1.94; 95% CI:1.49-2.51)。总之，该文献荟萃分析结果显示，孕妇体重指数升高，则新生儿先天性心脏病的发生率升高；重度肥胖孕妇其新生儿发生先心的几率更高。

(王姝)

### 孕妇罹患Majocchi肉芽肿<sup>[116]</sup>

Majocchi肉芽肿是真菌感染导致的真皮层及皮下组织感染，主要症状是皮肤的慢性红斑及硬化斑块。主要因免疫缺陷和外伤导致。本文病例报道19岁女性在孕32周发病既往无外伤及慢性病史，发病后其开始使用外用药物及口服药，直至产后6周治愈。复习文献发现，该病的发生与孕期的免疫系统变化有关，本文作者建议在孕期发现异常皮肤病变应行组织活检。



Fig. 1. Well-demarcated erythematous plaques varying in size from 5×5 cm to 12×15 cm with irregular borders on the left frontofacial area (A), abdomen (B), right thigh (C), and back of right hand (D). The plaques were overlaid with multiple pink papules that were 0.5 mm to 2 mm in diameter on the frontofacial area (A), abdomen (B), and thigh (C), with yellow pustules on the abdomen (B). Wang. Majocchi Granuloma in a Pregnant Woman. *Obstet Gynecol* 2014.

(周倩)

### 产前诊断真性阴茎畸形及其相关异常<sup>[117]</sup>

本文指出双阴茎畸形非常罕见，但通过仔细超声仔细检查胎儿生殖器及其临近的脏器可在产前予以发现，降低新生儿出生畸形率。



Fig. 2. Three-dimensional ultrasound findings of the fetus with true complete diphallia at 23 weeks of gestation. Tu. *Prenatal Diagnosis of Fetal Diphallia. Obstet Gynecol* 2014.



Fig. 3. Photograph of the external genitalia. Two separate phalluses of the same size and bifid scrotum are shown. Both phalluses have distinct meatuses at normal positions. Tu. *Prenatal Diagnosis of Fetal Diphallia. Obstet Gynecol* 2014.

(周倩)

### 子痫前期出现的双侧面神经麻痹<sup>[118]</sup>

面神经麻痹较罕见，但在孕期发病率明显升高。30%的面神经麻痹出现在子痫前期或妊娠期高血压疾病的孕妇。双侧面神经麻痹的发生率极低，预后较差。病例报道24岁的双胎妊

娠初产妇，孕35周首先出现双侧面神经麻痹，后发生子痫前期。该孕妇出现了血管内容血、肝酶升高、血小板计数降低等妊高症症状，诊断为重度子痫前期，随后终止妊娠。该文章指出，孕期双侧面神经麻痹发生率极低，可能为子痫前期的首发症状，提示疾病较严重，应加强孕期监测。

（周倩）

### 孕期出现的Cogan综合征<sup>[119]</sup>

Cogan综合征发病率低，为自身免疫系统疾病，病因不明，称为非梅毒性的间质性角膜炎和前庭功能异常，与Meniere综合征症状类似。该病和妊娠之间的相互作用不详。孕期应密切监测。如果病情恶化，会导致孕妇的生理及病理变化，两者有相似之处，如为病理改变，对孕妇会造成不可逆性损伤。

（周倩）

### 2型糖尿病孕妇人群中的人为低血糖<sup>[120]</sup>

糖尿病合并妊娠孕妇孕期监测血糖非常重要。未行降血糖治疗的孕妇中自发性低血糖非常罕见，如发现需密切评估。病因不明的低血糖孕妇应考虑人为用药导致的低血糖。

（周倩）

### 调整早产儿的断脐时间需更多证据支持<sup>[121]</sup>

2012年12月，美国妇产科学会公布了一个名为“调整新生儿断脐时间”的建议书。该建议中指出有证据支持调整早产儿的断脐时间是可行的。对于早产儿来说，该措施最大的好处是使脑室内出血的发生率降低50%。该建议也指出最理想的断脐时间尚未最终确定，仍需更多的临床观察数据来评估。已公布的随机数据来自不足200名且孕周小于30周的早产儿，该数据最大的缺陷是仅评估了不足100名早产儿的神经系统发育情况。因为没有可靠的评估早产儿成长发育的数据，所以无法判断延迟断脐的利弊。现在正在进行更大样本的研究，国际间的协作可更快更好的评估延长断脐时间的利弊，提高全球每年1百万早产儿的健康存活率。

（周倩）

### 孕期子宫淋巴管瘤<sup>[122]</sup>

子宫淋巴管瘤为一种先天性淋巴系统良性肿瘤，此病罕见。此病例分析报导了一位36岁女性，孕前诊断出患不明原因无症状的囊性肿物，考虑为附件肿物。产前予超声和MRI进行保守观察。妊娠过程很简单。产后进行腹腔镜诊断，明确该囊性占位来自子宫，子宫切除术后病理发现静脉内平滑肌瘤合并子宫淋巴管瘤。该病例子宫淋巴管瘤对妊娠未产生任何负面影响。

（尹婕）

### Carney 综合征：孕期 Cushing 综合征的一项罕见病因<sup>[123]</sup>

Carney 综合征是一项罕见的，常染色体显性遗传，以内分泌过度活跃、皮肤色素沉着和多发粘液瘤病为特征的多系统紊乱综合征。此报导一例合并 Carney 综合征首次妊娠的 24 岁女性。既往合并慢性高血压、肾结石和 2011 年心房粘液瘤切除术史。她伴有类 Cushing 综合征症状，24 小时尿游离皮质醇升高，以及皮肤粘液瘤。孕 18 周时，患者出现重度高血压；孕 26 周出现重度子痫前期，剖宫产分娩一 650g 女活婴。

Carney 综合征是孕期皮质醇增高和高血压的一项罕见病因。当有类 Cushing 综合征表现和重度高血压存在时应考虑到此诊断。

(尹婕)

### 过度肥胖与剖宫产术后母体并发症<sup>[124]</sup>

此研究为评估肥胖与过度肥胖和剖宫产术后母体并发症的关系。研究人群按体重指数分为三组：正常或超重组 (BMI<30)、肥胖组 (BMI 30-45) 和过度肥胖组 (BMI>45)。原发结局为切口感染和子宫内膜炎。继发结局包括伤口感染、子宫内膜炎、切口裂开、血肿或血浆肿和急诊留观。采用未校正的多因素 logistic 回归分析，获得校正的 ORs 和 95% CI。本研究纳入 585 例患者。其中 85 例 (14.5%) 患者过度肥胖。随着肥胖程度的加重，黑人、慢性高血压、糖尿病、妊娠期糖尿病比例增加，并且手术持续时间延长。肥胖患者更倾向剖宫产，垂直切口或经典子宫切口。去除混杂因素后，过度肥胖患者术后并发症风险提高 2-4 倍，包括原发感染结局 (18.8%，校正 OR 2.7, CI 1.2-6.1)，切口感染 (18.8%，校正 OR 3.4, CI 1.4-8.0)，急诊留观 (23.1%，校正 OR 2.2, CI 1.03-4.9)。

(尹婕)

### 单胎妊娠初产妇家庭运用前列腺素 E 宫颈促成熟<sup>[125]</sup>

本研究为评估家庭宫颈促成熟的安全性，以缩短住院时间。回顾性分析了 2007 年 1 月至 2010 年 6 月单一临床中心的过预产期的需要引产的单胎妊娠女性，并为无合并症的，已过预产期需要引产的单胎妊娠的初产妇提供 1mg 前列腺素 E 凝胶进行家庭宫颈促成熟。1,536 例 (59.1%) 过预产期需进行引产的初产妇中有 907 例 (59.1%) 进行家庭宫颈促成熟。在家的中位时间为 11.76h (0-24.82h)。未发生一例院外分娩、子宫破裂或由于家庭宫颈促成熟而导致的严重新生儿致病或新生儿死亡。85 例 (5.5%) 妇女由于自身意愿或社会因素进行医院内宫颈促成熟。两组在分娩前花费在医院的总时长无显著差异 (家庭宫颈促成熟组为 26.25h, 96%CI 25.27-27.23; 医院组为 24.28h, 95% CI 22.5-26.0; P=0.26)。

单胎妊娠初产妇在医院内或家庭前列腺素 E 凝胶宫颈促成熟所获得临床结局是一致的。然而，运用 1mg 前列腺素 E 进行家庭宫颈促成熟并不能缩短孕妇分娩前的在院时间。

(尹婕)

### 病例报道：妊娠期异位甲状旁腺瘤一例<sup>[126]</sup>

患者为 23 岁年轻女性，妊娠 23 周。4 年来多次反复肾盂肾炎发作，2 年前因输尿管结石而行输尿管支架置入。本次患者因发热、腰痛、呕吐入院。入院后查游离钙升高，甲状旁腺激素水平升高。给以大量水化及呋塞米应用后效果不佳。进一步放射性核素检查在纵膈中发现异位的甲状旁腺肿瘤。随后患者行胸腔镜辅助下肿瘤切除。术后检测血清钙正常。患者最终自然顺产，新生儿无异常。

90%的高钙血症继发于甲状旁腺机能亢进，其中 85%为甲状旁腺肿瘤。孕期甲状旁腺机能亢进的表现有高钙危象、肾结石、急性肾损伤、胰腺炎、骨病、孕妇昏迷、流产、死胎、胎儿宫内发育迟缓、新生低钙血症性惊厥和抽搐。轻度的无症状的高钙血症可以给予充分的水化。重度的高钙血症需要积极的治疗。对于药物治疗不能控制的甲状旁腺亢进孕妇不管孕周多少应进行手术切除甲状旁腺肿瘤。但在手术前应充分定位，因有 2%的患者为异位的甲状旁腺肿瘤。

(王永学)

### 前置胎盘和分娩小于胎龄儿风险的关系<sup>[127]</sup>

研究的目的是评估前置胎盘和小于胎龄儿之间是否有关系，并对可能的危险因素进行量化。研究采用横断面分析的方法，利用芬兰出生登记信息系统纳入 2000 年至 2010 年芬兰所有的单胎妊娠妇女，同时排除先天性出生缺陷新生儿。SGA 的定义为出生体重小于同孕龄同性别新生儿平均体重的 2 个标准差。按照初产和经产对前置胎盘进行分组统计。结果：单胎妊娠的初产妇前置胎盘的发生率为 2.50/1,000 (625/249,476)，单胎妊娠经产妇前置胎盘的发生率为 2.64/1,000 (915/347,086)。单胎初产妇中，导致前置胎盘最常见的危险因素为 IVF；经过校正孕妇年龄、吸烟状况、IVF、社会经济状况、子痫前期等危险因素后发现前置胎盘并不增加 SGA 的风险 (OR=0.81, 95%CI 0.57-1.17)。在单胎妊娠经产妇中，在校正孕妇年龄、产次、既往早产史、既往剖宫产史、既往 SGA 分娩史、既往子痫前期、吸烟、IVF、社会经济状况、子痫前期等因素后发现前置胎盘的孕妇 SGA 的出生风险增加了 2 倍 (校正后 OR=2.08, 95%CI 1.5-2.89)。进一步研究发现，在经产妇中仅 24.5%的 SGA 可以通过校正前置胎盘发生的危险因素解释。结论：在经产妇中前置胎盘和胎儿生长受损相关，而在初产妇中前置胎盘不影响胎儿的生长发育。

(王永学)

### 病例报道：口腔含化米索前列醇用于引产发生的过敏反应一例<sup>[128]</sup>

本例患者为 21 岁年轻初产妇，因孕 41 周入院引产。给以米索前列醇 25mg 含化后 2 分钟开始出现皮肤瘙痒、面色潮红，立即给以苯海拉明 25mg 静脉注射。但患者随后很快出现荨麻疹，再次给以苯海拉明 25mg 静脉注射。此后患者荨麻疹不断增多，出现心动过速心率为 110 次/分钟，血压稳定。给以 1: 1000 的肾上腺素 0.3ml 肌肉注射。应用米索前列醇 45 分钟后患者出现口唇麻木，心率增加至 130 次/分钟，并出现胎儿严重变异减速。该患者接受了全麻急诊剖宫产手术，气管插管时可见喉头粘膜水肿，新生儿 Apgar 评分 1 分钟为 7 分，

5 分钟为 9 分。因为有喉头水肿，产妇术后继续气管插管至第二天。实验室检查发现类胰蛋白酶水平升高。

文献报道分娩时过敏反应的发生率为 2.7/100,000，而没有米索前列醇口腔含化发生过敏反应的报道。该患者为 IgE 介导的超敏反应。在孕期发生的过敏反应应该重视肾上腺素的使用，肾上腺素比其他血管活性药物能更好的提高外周血管阻力，改善心搏输出量和子宫胎盘灌注，从而改善胎儿灌注和供养。此外应该及时选择终止妊娠。

(王永学)

### 超声引导下应用器械来处理阴道分娩后胎盘滞留<sup>[129]</sup>

该文章为临床经验交流。胎盘滞留的定义为胎儿娩出 30 分钟后胎盘未娩出。常规处理办法为手取胎盘。但因为多数的阴道分娩没有应用硬膜外麻醉，手取胎盘增加了产妇疼痛不适。作者尝试应用卵圆钳在超声引导下来处理胎盘滞留。卵圆钳首选 Bierer 卵圆钳，它比较长、钳夹牢固。在超声下看清胎盘位置后将卵圆钳探入宫腔，夹住胎盘组织，缓慢、轻柔向外用力牵拉胎盘，必要时随胎盘位置的下移改变钳夹的部位，慢慢胎盘夹出。



Bierer forceps, instrument of choice for placental removal.

(王永学)

### 单核苷酸多态性的非侵入性产前筛查<sup>[130]</sup>

本研究旨在评价非整倍体高危性和低危性人群中单核苷酸多态性的非侵入性产前筛查检测的敏感性和特异性。以脐静脉穿刺DNA检测为金标准。采集1064位孕7周后的母亲外周血，518 (49.3%) 是低风险。细胞游离DNA扩增、测序、利用二代单核苷酸多态性分析法行非整倍体分析。样本分为21、18、13三体或X单体及胎儿性别检测。成功扩增966例血样DNA，测序检测的结果提示：21三体、13三体、胎儿性别检测的敏感性达100%，18三体检测的敏感性是96.0%、X单体检测的敏感性达90%；21三体、13三体检测的特异性达100%，18三体、X单体检测的特异性是99.9%。胎儿游离DNA含量低的样本非整倍体检出率明显增高 ( $P < 0.01$ )，但是高危人群和低危人群中非整倍体检出率无明显差异。所以，高低危人群中的单核苷酸多态性的非侵入性产前筛查的特异性和敏感性高均很高，而胎儿游离DNA含量低的样本虽然常常检测失败，但是非整倍体检出率较胎儿游离DNA含量高的样本显著增高。因此，此类病例中有创检测的重要性不可忽视。

(全佳丽)

### 双胎妊娠与单胎妊娠母体蛋白尿<sup>[131]</sup>

蛋白尿是诊断子痫前期的重要部分。美国妇产科医师学会定义的子痫前期为血压升高、24小时尿蛋白定量大于300 mg。虽然近期美国妇产科医师学会重新定义了子痫前期，但是尿蛋白定量仍然是子痫前期诊断的重要部分，以鉴别子痫前期和妊娠期高血压。双胎妊娠并发子痫前期的风险是单胎妊娠的2-3倍，本研究旨在比较不合并高血压的双胎妊娠和单胎妊娠母体24小时尿蛋白量，以评估双胎妊娠的子痫前期风险。前瞻性研究分析50例双胎妊娠和49例单胎妊娠者，平均孕周为30周，两组孕周、母体年龄、体重指数和血压无差异。双胎妊娠的平均尿蛋白量显著高于单胎妊娠（269.3±124.1mg vs 204.3±92.5mg  $P=0.004$ ）。双胎妊娠的蛋白尿（≥300mg/d）发生率远远高于单胎妊娠（38.0% vs 8.2%,  $P<0.01$ ），随诊过程中19例在平均孕37.7周出现血压异常升高，剔除这19例病例后，双胎妊娠和单胎妊娠的蛋白尿发生率分别是43%和7%（ $P<0.01$ ）。研究结论认为：双胎妊娠蛋白尿的发生率远远高于单胎妊娠，且更易于出现血压正常的蛋白尿，从而提出对于双胎妊娠子痫前期的诊断应重新定义。

（仝佳丽）

### 出生体重百分位与足月儿围产期死亡的关系<sup>[132]</sup>

本文为回顾性队列研究，统计了苏格兰地区1992年至2008年期间所有足月单胎分娩数据（ $n=784576$ ），除外了因先天畸形导致的围产期死亡。旨在发现出生体重百分位与足月儿围产期死亡风险之间的联系。研究人群中，共有1700例非先天畸形导致的围产期死亡。在所有人中，出生体重百分位和产前胎儿死亡风险呈倒J形的关联，但这种关联度在吸烟状态不同的人群中又有显著差异（ $P<0.001$ ）。非吸烟人群中的最高危组（以21-80百分位为参照的调整比值比，95%可信区间）为出生体重小于等于第三百分位组（10.5,8.2-13.3），但在出生体重第4-10百分位（3.8,3.0-4.8）、第11-20百分位（1.9,1.5-2.4）、第98-100百分位（1.8,1.3-4.8）组中也存在正相关性。在吸烟人群中，产前胎儿死亡风险与低出生体重的关联度降低，与高出生体重的关联度升高。出生体重百分位和分娩导致的围产期死亡（即：产程中死产或新生儿死亡）也是呈倒J形的关联，但是这种关联度与吸烟没有交互影响。风险值最高的组为出生体重大于第97百分位组（2.3,1.6-3.3），但低出生体重与之也有正相关，分别为：小于等于第3百分位（2.1, 1.4-3.1）、第4-10百分位（1.8,1.4-2.4）、第11-20百分位（1.5,1.2-2.0）。归因分析显示，在足月儿中，大约三分之一的产前胎儿死亡和六分之一的分娩相关死亡是与出生体重百分位不在第21-97百分位之间有关联的。因此，对足月胎儿的大小评估可以考虑用作围产期死亡风险的筛查试验。

（汤萍萍）

### 孕期的甲型流感肺炎<sup>[133]</sup>

本文为病例报道。患者32岁女性，G3P2，孕31+4w时诊断甲型流感。此后出现严重的瘙痒和肝酶升高（天门冬氨酸转氨酶659 IU/L，丙氨酸转氨酶933 IU/L，总胆汁酸249.7 mmol/L）。患者接受了对症支持治疗，胎儿监护正常。患者症状在两周后缓解，足月孕39周时分娩一健康女婴。

甲型流感引起的肝炎曾有文献报道，但发生于孕妇尚为首次报道。因此，当孕妇发生肝脏疾病时，鉴别诊断还需考虑到该可能性。甲型流感中的肝脏损害可能是由于病毒感染呼吸道上皮所引起的炎症反应导致。

(汤萍萍)

### 既往宫腔镜手术是否会影响不孕女性初次怀孕的妊娠结局？<sup>[134]</sup>

越来越多的不孕女性会接受宫腔镜手术。已经证实宫腔镜手术会有助于提高辅助生殖的妊娠率，但是宫腔镜操作过程中需进行扩宫，这可能会对妊娠结局可能带来不良影响。本文旨在研究宫腔镜手术对早期流产、早产、低出生体重和其它妊娠合并症的发生率是否有影响。通过纵向回顾性队列研究，最终发现，既往接受过宫腔镜手术的孕妇中，流产、早产、胎盘前置、胎膜早破的发生率与未接受手术的孕妇相似。因此，不孕女性接受宫腔镜手术并不影响以后的妊娠结局。

(汤萍萍)

### 妊娠剧吐的诊断标记物：系统回顾及荟萃分析<sup>[135]</sup>

妊娠剧吐 (HG) 的定义目前尚无共识，它包括了一些症状的组合，如孕期长时间的恶心呕吐，伴有体重下降，水电解质紊乱，尿酮症，脱水或入院治疗。胎盘的生长及作用发挥、母亲的内分泌功能、之前存在的胃肠道疾病、以及心理因素都可能导致 HG。目前对 HG 并无有效的治疗方案。临床上迫切需要一种敏感的 HG 诊断试验。HG 的传统诊断方案包括尿酮体和甲状腺功能的检查、超声检查除外葡萄胎及多胎妊娠。但这个诊断方案并未得到文献可靠数据的支持。

本文旨在总结 HG 相关生物指标，评价它们对诊断和评估病情严重度中的价值。尽管 65% 的研究只研究了尿酮体阳性的 HG 患者，但尿酮体的严重程度与 HG 的发生及严重程度并无显著相关。荟萃分析显示，与无症状对照组相比，HG 组中发生幽门螺杆菌 (HP) 感染的比值比为 3.2 (95%可信区间, 2.0-5.1) (敏感性 73%，特异性 55%)。其余生物指标，如 hCG、甲状腺激素、瘦素、雌二醇、孕酮和白细胞计数与 HG 的发生均无肯定的相关性。淋巴细胞在 HG 女性中略偏高一些。在评估生物指标与 HG 严重度相关性的研究中，人们发现 HCG 在住院超过 4 天的女性中较住院少于 4 天的女性升高。TSH、FT4、E2、WBC 与 HG 严重度均未发现相关性。

(汤萍萍)

### 与新生儿全身冷却治疗相关的产科事件<sup>[136]</sup>

不少研究证实对新生儿脑病的婴儿进行冷却治疗可减少将来新生儿死亡或中重度脑瘫的发生率。本文通过研究需要进行冷却治疗的新生儿，来推断与新生儿脑病相关的产科事件。所研究的产科事件包括四个方面：母亲的人口统计学特征，产前的产科特征，产中的特征和婴儿特征。最终发现，在单因素分析中，母亲年龄小于或等于 15 岁、低产次、母亲体型 (体重指数  $\geq 40\text{kg/m}^2$ )、糖尿病、先兆子痫、引产、硬膜外镇痛、绒毛膜羊膜炎、产程长度、生

产方式和婴儿出生体重低于同孕周第五百分位等因素均可显著增加婴儿冷却治疗的风险。在分段逐步 logistic 分析中，灾难性事件如脐带脱垂、胎盘早剥和子宫破裂是与婴儿冷却治疗最强的相关因素。

(汤萍萍)

### 孕期卧床休息有哪些新进展?最近一年最好的文章<sup>[137]</sup>

#### Activity Restriction Among Women With a Short Cervix<sup>[138]</sup>

宫颈过短妇女限制活动没有减少甚至可能增加早产的风险。

#### “Therapeutic” Bed Rest in Pregnancy: Unethical and Unsupported by Data<sup>[139]</sup>

孕期“治疗性”卧床休息：缺乏职业道德且不为数据所支持：因为卧床休息有没有好处和行之有效的危害，作者指出，治疗性卧床休息是缺乏职业道德的，应仅限于知情同意研究性试验。

#### Lack of Evidence for Prescription of Antepartum Bed Rest<sup>[140]</sup>

产前卧床的医嘱缺乏证据：该文章详细讨论了限制活动的危害，包括 1) 心血管和心肺系统；2) 骨骼肌肉系统；3) 水分与电解质三个方面。

#### Bed Rest in Pregnancy: Time to Put the Issue to Rest<sup>[141]</sup>

孕期卧床休息——是该停止这项医嘱了：95%产科医生都开出了限制活动的处方，而实际情况大多数医师并不认为其有效。每年影响到约 100 万个家庭，消耗 20 - 70 亿。

*点评：这种软性医嘱的研究非常新颖，也是很有意思，极其实用，值得借鉴。在临床工作中常嘱咐卧床休息，患者配合也非常痛苦，更多的是为了规避风险，而非真的有足够的科学的数据支持。但在当今的医患关系，我们真的能拒绝这项医嘱吗？*

(史精华)

### 妊娠合并噬血细胞综合症伴有细小病毒 B19 感染<sup>[142]</sup>

背景：噬血细胞综合症可能是致命的，及时诊断和开始治疗是确保提高预后的关键。

个案报道：该文报道了妊娠合并由细小病毒 B19 感染相关嗜血细胞综合症一例。患者表现为发热和全血细胞减少。骨髓活检可见噬血现象和巨大的原红细胞，这是一种细小病毒 B19 感染的特征。病毒血清学细小病毒 B19 阳性。由于病毒相关性噬血细胞综合症确定性高迅速开始治疗，泼尼松龙治疗有效。分娩一健康的新生儿无任何并发症。

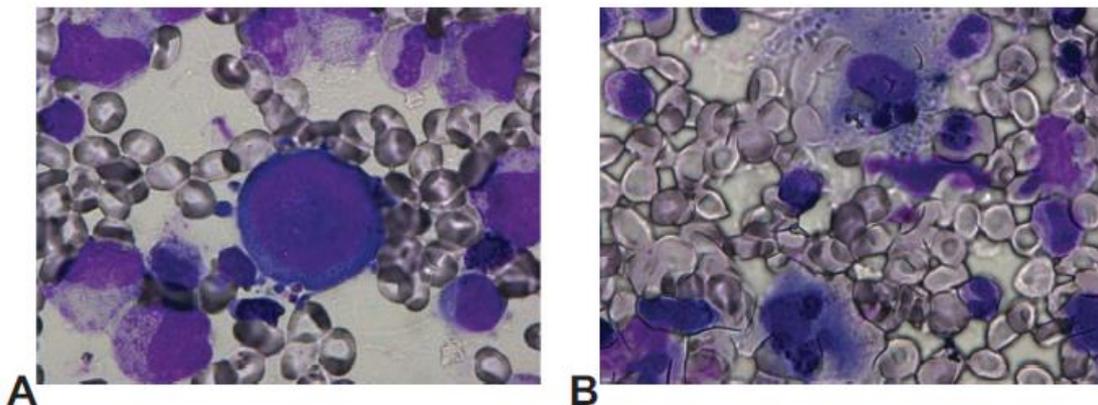
结论：遇到原因不明的血细胞减少和发热时，噬血细胞综合症应予以考虑。泼尼松龙治疗有效。

#### 附 1：噬血细胞综合症诊断标准

分子诊断 或至少五条标准的存在：

1. 发热
2. 脾肿大
3. 血细胞减少（外周血至少影响两个系）：血红蛋白小于 9.0 克/升，血小板低于 10 万/微升，中性粒细胞低于 1000/ 微升
4. 高甘油三酯血症或低纤维蛋白原血症，空腹甘油三酯 3.0 毫摩尔/升或更多（265 毫克/分升或更多），纤维蛋白原为 1.5g /L 或更低
5. 噬血，骨髓，脾，或淋巴结肿大
6. 低或无自然杀伤细胞活性
7. 铁 500 毫微克/毫升或更多
8. 可溶性 CD25 2400 单位/ mL 以上

**附 2：骨髓涂片（A：噬红细胞作用；B：巨大的原红细胞）**



（史精华）

**以高血钙胰腺炎为表现的妊娠合并多发性骨髓瘤<sup>[143]</sup>**

个案报道: 22 岁，G1P0，32+3 周

主诉: 恶心，呕吐，肋骨和背部疼痛。

该患者早孕期即有中度贫血，急诊血压 162/95 mm Hg，

实验室检查: 钙，淀粉酶，脂肪酶水平异常，分别为 20.0 mg/dL，2439 u/L，和 1288 u/L，蛋白与肌酐比值升高为 1.8，血小板减少。

腹部超声: 胰腺弥漫性增大，回声增强，无坏死，未见肾结石，肝肿大未见肿物，胆囊未见异常。

以子痫前期，胰腺炎，急性肾功能不全收入产科重症监护室。

治疗：持续心电监护，静脉补液，速尿，测甲状旁腺激素水平，血肌酐，血红蛋白电泳和凝血，输血治疗。收入院当天，抽血大部分凝血，夜间情况恶化，血压升高，Cr 上升伴尿量减少，由于 Mg 不能有效降压，予磷苯妥英钠被用于预防癫痫发作。FHR 可疑，产妇血氧饱和度下降和呼吸急促。动脉血气分析证实急性呼吸性碱中毒，生物物理评分为 2。遂于全麻下行剖宫产一女，1800g，1 分，5 分 Apgar 评分为 5。脐带血气 pH 为 7.17 和碱剩余的 26.8。转入 NICU。

患者返回 ICU，术后第一天，发热，送血培养，应用广谱抗生素，影像学显示骨性结果多发溶骨性破坏(如图)，倾向于恶性行为。实验室结果回报：血尿游离免疫球蛋白轻链 kappa 和 lambda 比值增加。骨髓穿刺结果显示，绝大部分有核细胞（分类计数为 86.5%）为异常浆细胞，核仁显著，偶有双核和多核。免疫组化也证实 Kappa 轻链限制性表达，与多发性骨髓瘤的诊断相一致。荧光原位杂交显示 13q14 缺失，染色体 14 和 17 丢失，提示预后差。



CT 可见溶骨性改变

评语：多发性骨髓瘤合并妊娠罕见多不被首先考虑，且该疾病在初期表现多种多样并被早孕所掩盖：疲劳，贫血，血小板减少和疼痛。该疾病的预后与患者年龄，分期，荧光原位杂交和细胞遗传学特征，贫血和血小板减少，肾功能， $\beta$ -2 微球蛋白，血清钙和骨髓细胞的百分比有关。总体而言预后不良，5 年生存率 25%和 10 年生存率 9%。治疗主要包括化疗 4 程后自体干细胞移植，然后维持治疗。回顾有限的资料，妊娠合并多发性骨髓瘤多于孕晚期诊断，孕期化疗是合理的，但 bOR teozombib 和 lanlidomide 方案为禁忌。环磷酰胺是一种合理的选择，小样本患者孕期应用耐受好，对后代无影响。可行阴道分娩，但如果骨盆有严重溶骨性病灶，建议行剖宫产。妊娠对疾病并未发现有不利因素，其 5 年生存率近 45%。反之，

多发性骨髓瘤不会对妊娠或新生儿产生不良预后。

该疾病的特征应注意与以下鉴别：胰腺炎，妊娠期高血压。实验室检查对结果判定至关重要。尽管妊娠合并多发性骨髓瘤罕见。然而当患者血钙明显升高且原因不明时，应注意考虑恶性肿瘤可能。

（史精华）

#### **孕 24 - 31 周双胎妊娠早产胎膜早破新生儿及婴儿结局<sup>[144]</sup>**

该研究共纳入 151 例妇女，平均早产胎膜早破（PPROM）时间为 28.1 周（范围 24.1–31.6 周）。大约 1/3 女性从破水到分娩延迟至少一周。PPROM 时的孕周（孕 24 周后每周比值比 [OR] 0.75，95%可信区间 [CI] 0.63–0.90）和入院时宫颈扩张程度（每扩张 1cm OR 0.66，95% CI 0.49–0.90）与延迟负相关。无死产发生（95% CI 0–1%），但新生儿死亡率为 90‰（95% CI 为 57 - 112‰），存活者脑瘫率为 7.3%（95% CI 为 4.4 - 10.3%）。

（史精华）

#### **妊娠合并巴贝斯虫病<sup>[145]</sup>**

背景：巴贝斯虫病是由蜱传播寄生虫感染红细胞所致的新型传染病。

个案：一位健康初产妇在孕中期被蜱叮咬后出现非特异性症状。由产科，初级卫生保健，神经内科经过 4 周的评估诊为莱姆病，上呼吸道感染，头痛和药物过度使用性头痛。当她出现溶血急性发病后才诊断巴贝斯虫病。经过标准的抗生素治疗后，孕期平顺，新生儿体健。

结论：当高度可疑时应注意妊娠合并巴贝斯虫病的诊断，以确保早期治疗和最佳的妊娠结局。

（史精华）

### 常见的蜱传疾病

疾病	边虫病	巴贝西虫病	埃里希体病	莱姆病	落基山斑疹热
<b>病源</b>	嗜吞噬细胞无形体	田鼠巴贝虫	查菲埃立克体, 伊氏埃立克体	伯氏疏螺旋体	立氏立克次体
<b>带菌者</b>	肩突硬蜱	太平洋硬蜱	美洲花蜱	肩突硬蜱 太平洋硬蜱	变异革蜱 安氏革蜱 血红扇头蜱
<b>地理</b>	美国上中西部, 东北部	美国上中西部地区, 东北部; 零星的西海岸	美国东南部和中南部	美国上中西部地区和东北部	北卡罗莱纳州, 俄克拉荷马州, 田纳西州, 阿肯色州, 密苏里州
<b>潜伏期</b>	1-2周	1-9周	1-2周	3-30天	2-14天
<b>症状</b>	发热, 寒战, 头痛剧烈, 肌痛, 胃肠道症状, 咳嗽, 皮疹, 颈部僵硬	发热, 畏寒, 盗汗, 全身乏力, 易疲劳, 肌肉痛, 头痛, 关节痛, 胃肠道症状	发烧, 头痛, 寒战, 全身乏力, 肌痛, 胃肠道症状, 神志不清, 结膜充血, 皮疹	游走性红斑, 流感样症状, 淋巴结肿大, 游走性关节炎, 心肌炎, 心包炎, 神经系统表现	斑丘疹, 发烧, 发冷, 剧烈头痛, 全身不适, 肌痛, 胃肠道症状, 咳嗽, 眼结膜充血, 精神状态改变, 局灶性神经功能缺损
<b>实验室检查</b>	轻度贫血, 血小板减少, 白细胞减少, 转氨酶升高	溶血性贫血, 血小板减少, C反应蛋白升高, 尿素氮升高, 肝转氨酶升高	轻度贫血, 血小板减少, 白细胞减少症伴核左移, 肝转氨酶升高	血沉增快, 转氨酶升高, 镜下血尿或蛋白尿	血小板减少, 肝转氨酶升高, 低钠血症
<b>检验</b>	外周血涂片可见桑椹粒细胞, PCR, IgG和IgM	在外周血涂片红细胞内形成环, PCR, IgG和IgM	在外周血涂片桑椹粒细胞或单核细胞, PCR, IgG和IgM	IgM和IgG免疫印迹, 血清EIA	血清IgM和IgG, PCR检测, 皮疹活检
<b>治疗</b>	强力霉素10~14天; 孕妇考虑利福平	阿托伐醌+阿奇霉素7-10天; 克林霉素+奎宁7-10d用于怀孕的患者或病情严重	强力霉素10~14天; 孕妇考虑利福平	强力霉素, 头孢呋辛, 阿莫西林或14-21天	强力霉素10~14天; 孕妇可考虑氯霉素

### 双胎妊娠先出生与后出生胎儿围产儿死亡率：出生大小还是出生顺序的问题？<sup>[146]</sup>

平均双胞胎后出生胎儿出生体重低于先出生胎儿，且其围产儿死亡率的风险升高。其风险的差异是否取决于他们出生时的相对大小未知。本研究的目的旨在评估这种围产儿死亡率的差异是由出生顺序还是体重差异所决定的。

该研究为回顾性队列研究，排除先天性异常共纳入 258,800 双胎妊娠，引用的美国 1995 - 2000 年的多胞胎数据。结果显示：后出生胎儿与先出生胎儿，在相似出生体重情况下其围产儿死亡的风险是相似的 (< 5%)，随着后出生胎儿体重减轻其死亡率升高（体重分别减轻 5.0 - 14.9%，15.0 - 24.9%和 25.0% 其调整后的 OR 值分别为 1.37，1.90 和 3.94），随着后出生胎儿体重增加其死亡率降低（体重分别增加 5.0 - 14.9%，15.0 - 24.9%和 25.0% 其调整后的 OR 值分别为 0.67，0.63 和 0.36）（均  $P < 0.001$ ）。剖宫产分娩或早产 (< 37 周) 阴道分娩围产儿死亡率无显著差异，但均显著高于足月阴道分娩后出生胎儿（3.1 比 1.8/1000 次；校正 OR，2.15， $P < 0.001$ ）。

结论：先出生胎儿和后出生胎儿围产儿死亡率的差异主要取决于其相对出生大小。足月阴道分娩与后出生胎儿围产儿死亡率升高有关。

（史精华）

### 预测未产妇是否发生疼痛性或困难性宫内节育器放置术<sup>[147]</sup>

该研究目的在于探索B超、月经周期和既往妇科疾病史是否可以预测未产妇发生疼痛性或困难性的宫内节育器放置术。165名对象非随机加入研究，按意愿选择放置左旋炔诺酮节育器或含铜节育器。结果显示，只有2例患者节育器放置失败。子宫小（包括子宫总长度和宫颈长度短）和子宫固定角度大是IUD放置失败的重要因素。既往严重痛经历史是放置时痛感剧烈的危险因素。

作者认为，当预测节育器放置术难度时，和盆腔检查相比术前B超并不能提供更多的预测信息。大部分体积小的或者比较固定的子宫仍然可以成功放置IUD。痛经时手术中出现严重疼痛的唯一预测因素。

（彭澎）

### 妊娠产物的基因不平衡现象：单核苷酸多态性染色体微阵列分析<sup>[148]</sup>

该研究通过单核苷酸多态性（SNP）染色体微阵列分析法分析了2389例20周内流产后妊娠组织的基因情况。其中59.4%标本存在典型的细胞遗传学异常，40.6%的标本在细胞遗传学水平是正常的，但是其中有些标本用SNP微阵列分析可以发现具有临床意义的拷贝数改变或全基因组的非平行二倍体异常。

（彭澎）

### 双侧肾缺如宫内干预成功1例报道<sup>[149]</sup>

报道了一例宫内孕23+1周，羊水过少，胎儿双侧肾缺如患者通过羊膜腔灌注延长孕周，胎儿分娩后存活并进行腹膜透析，择期行肾移植的病例。

(刘倩)

### 重复性肌注或羊膜腔注射红霉素治疗孕羊模型的宫内支原体感染<sup>[150]</sup>

该研究旨在探索重复性肌注或羊膜腔内注射红霉素对清楚宫腔内支原体感染的效果。作者采用妊娠的母羊作为实验模型。28只孕羊被如下分组：8只羊膜腔注射红霉素后肌注生理盐水；10只单次羊膜腔注射红霉素后再重复肌注红霉素；10只单次肌注红霉素后再重复羊膜腔注射红霉素。结果显示，羊膜腔内注射红霉素明显减少了支原体感染，但是无论肌注还是羊膜腔注射都不能完全清除羊水中中和胎羊组织的支原体。红霉素治疗的动物中甚至发现了红霉素抵抗的支原体株。作者认为，红霉素肌注或羊膜腔注射都不能清除支原体感染，甚至可能诱导产生耐红霉素的支原体株。

(彭澎)

### 产妇特征、血清异常非整倍体标记物和胎盘早剥之间的关联<sup>[151]</sup>

目的是探讨胎盘早剥、产妇特征和常规孕早、中期非整倍体筛查标记物之间的关系。此研究包括1017例胎盘早剥患者及136,898例无胎盘早剥患者，这些患者有完善的孕早、中期筛查结果，相关出生证明和住院期间分娩记录。应用二元回归分析了产妇特征和孕早、中期非整倍体标记物之间的关系。结果发现亚洲种族，年龄大于34岁，合并慢性或妊娠相关高血压、子痫前期、糖尿病，有早产史和妊娠间隔小于6个月的患者胎盘早剥发生率高。孕早期的妊娠相关血浆蛋白A，孕中期 $\alpha$ 甲胎蛋白，雌二醇和抑素A与胎盘早剥相关。用是否存在高血压疾病进行分层分析，年龄大于34岁、妊娠相关蛋白A和 $\alpha$ 甲胎蛋白与胎盘早剥密切相关。通过大样本队列研究结果表明不管是否存在高血压疾病异常非整倍体血浆标记物水平与胎盘早剥有关联。

*点评：对于存在胎盘早剥高危因素的患者进行血清标记物筛查可能对预防胎盘早剥有一定的帮助。*

(刘倩)

### 超声预测胎盘植入的准确性<sup>[152]</sup>

此研究的目的是研究超声预测胎盘植入的准确性。所选的研究对象为特定研究中心的合并胎盘早剥患者与胎盘前置患者进行对照。本研究有6位研究者对229次超声检查进行校对，包括55例胎盘植入患者和从1374例无胎盘早剥患者中随机入选的56例对照组。87.7%的患者有明确诊断，阳性率为27.0%，假阳性率为5.9%，阴性率为38.8%，假阴性率为16.0%，12.3%诊断不明。敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确率分别为53.5%，88.0%，82.1%，64.8%和64.8%。此研究结果表明超声检查也许并不像之前研究描述的那么精确。

点评: 诊断胎盘植入不能完全依赖超声检查, 对超声未提示胎盘植入的患者一旦产程中出现异常阴道出血仍需提高警惕。

(刘倩)

### 孕前胰腺假乳头状瘤行 Whipple 术后妊娠期复发性胰腺炎的处理<sup>[153]</sup>

胰腺实性假乳头状瘤是罕见的影响年轻女性的疾病。病例报告已有孕期因该肿瘤进行胰十二指肠切除术之后的妊娠结局。我们报告了一例女性, 因胰腺实性假乳头状瘤进行了孕前 Whipple 手术, 并经历了孕期数次胰腺炎复发。病例: 一例 28 岁孕 2 产 1 女性, 因为实性假乳头状瘤 2 年前进行了 Whipple 手术, 在孕期出现了三次严重胰腺炎症状。在每一次出现症状后都经保守治疗, 从孕 8 月至足月妊娠都未再复发。结论: 孕期复发性胰腺炎, 在孕前 Whipple 手术后可以不经手术干预而用保守治疗措施。

(胡惠英)

### 罗米司亭对孕期难治性原发性免疫性血小板减少症的补救治疗<sup>[154]</sup>

原发性免疫性血小板减少症在孕期并不罕见, 必须小心处理以避免出血性并发症。一线治疗失败后, 其他治疗药物由于致畸性和毒性限制了可选用的方法和治疗。本文描述了两例使用皮质醇治疗难治性免疫性血小板减少症的患者使用罗米司亭成功治疗的病例, 罗米司亭是一种促血小板生成因子受体的激动剂, 没有任何胎儿或母亲的并发症。罗米司亭可能是一种很重要的可选择的治疗措施, 对于那些孕期得免疫性血小板减少症又对一线治疗不敏感的患者, 因为该药起效的速度快和有效性高。尽管如此, 需要进一步提供对新生儿确实安全的证据。

(胡惠英)

### 可注射和口服避孕药增加女性获得 HIV 的风险: 一项来自 MDP301 实验的数据分析<sup>[155]</sup>

随着生殖道环境的改变, 免疫反应也会发生变化, 虽然不尽相同, 这些情况在此前的研究中都有被观察到。本研究是为了研究不同的激素药物避孕方法与 HIV 风险增加之间的关系。一项最近的系统回顾分析提示这需要更多确实的证据。本研究是对 MDP301 杀菌剂的 3 期实验数据进行二次分析以评估不同的避孕方法下女性得 HIV 的风险情况。中位年龄 28 岁的 HIV 阴性女性 (n=8663) 纳入本研究分析; 382 例经 52 周随访出现 HIV 血清转换; 10% 女性在 52 周前失访。每 4 周一次进行访问获得避孕方法的信息。Cox 比例风险 (PH) 模型用于评价基线情况和目前使用的可注射用 DMPA, 注射用 Net-En、口服避孕药同没有用避孕药情况相比得 HIV 的风险, 并对基线和时间更新的协变量进行调整。在基线水平, 2499 例 (29%) 女性使用 DMPA, 1180 例 (14%) 使用 Net-Em; 3574 (40%) 没有使用激素类避孕药, 开始使用激素类避孕药就进行随访。与没有使用激素类避孕药的人群相比, 基线水平使用激素类避孕药的调整风险比 (HR) DMPA 为 1.38 (95% CI: 1.07–1.78); Met-Em 为 1.18 (0.86–1.62), 口服避孕药为 0.97 (0.68–1.38)。DMPA 组和 Net-En 组经 52 周以上随访后的评估因果效应分别为: HR= 1.49 (95% CI 1.06–2.08) 和 HR= 1.31 (95% CI 0.62–1.61)。本研究为来自实验数据的二次分析, 而不是直接针对这一课题的, 这也是研究的局限性。经过我们最大的努力,

但是我们并不能排除剩下的混杂因素来解释 DMPA 的效果。本研究结果应该让 WHO 参考以决定是否决定调整在 HIV 流行区推荐使用 DMPA。

(胡惠英)

### 肥胖和超重孕妇体重孕期增加不足会对胎儿生长造成什么影响？<sup>[156]</sup>

本研究目的是为了评估肥胖和超重女性妊娠期间体重增加不足对胎儿生长的影响。前瞻性地分析肥胖和超重女性单胎足月妊娠，其中 1053 例体重增加超过 5kg (14.4±6.2kg)，188 例体重减低或者增加小于等于 5kg (1.1±4.4kg)。根据人体测量学指标评价出生体重、脂肪含量和瘦体重含量。小于胎龄儿 (SGA) 定义为小于等于相应胎龄标准美国人群体重的第 10 百分位。单因素和多因素分析用于评估体重变化和新生儿形态测量指标之间的关系。结果显示研究组间年龄、种族、吸烟情况、产次或孕周没有显著性差异。体重减低或者增加小于等于 5kg 的情况与 SGA 相关，18/188 (9.6%) vs 51/1053 (4.9%); (调整后的比值比 2.6; 95%CI, 1.4-4.7; p=0.003)。体重减低或者增加小于等于 5kg 的女性的新生儿出生体重较低 (3258±443 vs 3467±492g, P<0.0001)，脂肪含量 (403±175 vs 471±193g, P<0.0001)，而瘦体重含量 (2855±321 vs 2995±347g, P<0.0001)，其身高、脂肪含量百分比、和头围都相对较小。对糖尿病情况、妊娠前体重指数、吸烟情况、产次、学习地点、孕龄、性别等进行了调整，体重增加小于等于 5kg 的女性新生儿有显著的较低的出生体重、瘦体重含量、脂肪含量、脂肪含量百分比、头围和身高。体重增加小于 5kg 和体重减少的孕妇的新生儿结局之间没有显著性差异。总之，超重和肥胖女性孕期体重减少或增加小于等于 5kg，增加了 SGA 风险，也与新生儿脂肪含量、瘦体重含量和头围下降有关。

(胡惠英)

### 双胎妊娠结局的人种差异：选择性剖宫产或试产？<sup>[157]</sup>

本研究旨在确定计划好分娩方式的双胎妊娠母亲人种和最终产科结局之间的关系。对安全产科数据 (safe labor data) 集进行二次分析，大于 32 周双头位的双胎妊娠纳入研究，并根据人种进行分组。人口统计学信息和新生儿及母亲的结局根据计划好的妊娠方式进行分析：选择性剖宫产或试产 (继而产科结局有阴道分娩、非计划剖宫产，或混合型[阴道分娩双胎之一后改剖宫产双胎另一个])。主要的结局指标是非计划剖宫产，次要的结局指标包括母亲和新生儿结局。共有 1009 例双头位双胎妊娠纳入研究。从种族来看，非计划剖宫产分娩的发生率没有显著性差异，试产的孕妇剖宫产的 233 例 (27%)。选择性剖宫产 151 例 (15%)。非裔美国人与白人相比选择性剖宫产发生率相对较低 (比值比 0.5; 95%CI, 0.3~0.8)，而亚裔女性与白人相比更倾向于选择择期剖宫产 (比值比 2.0; 95%CI, 1.2~3.4)。混合型分娩发生为 67 例 (8%)，组间没有区别。亚组分析在新生儿结局并没有显著性差异。不良的母亲结局在各人种间差异也非常小。因此，双胎妊娠非计划剖宫产的发生率在各人种亚组间接近。不考虑分娩方式，母体和新生儿结局在各人种间也接近。

(胡惠英)

### 氧气用于宫内复苏：未经证实的好处和潜在的害处<sup>[158]</sup>

常常给分娩中的产妇吸氧，以期改变胎儿代谢情况，至少可以缓解不可靠胎心率。这一做法被多个协会认可并广泛应用，但是尚缺乏足够的证据证实产妇吸氧对胎儿的益处。动物实验显示，如果胎儿缺氧不是由于母体缺氧导致，产妇吸氧会增加自由基的活性而带来负面影响。灵长类动物研究显示，吸氧可以纠正缺氧，但不能纠正酸中毒。来自孕妇的数据显示，吸氧可能降低脐静脉血 PH，增加新生儿复苏的需求。需要进一步设计的临床实验研究，否则本综述目前的结论是吸氧只改善产妇缺氧，不能用于改善不可靠的胎心率。

（蒋芳）

### 羊水中甲胎蛋白和乙酰胆碱酯酶的常规测定：需要重新评估<sup>[159]</sup>

目的是比较筛查神经管畸形和腹壁缺损时，目前常规使用的羊水穿刺时检测甲胎蛋白和乙酰胆碱酯酶与单独使用中孕期 BUS 的有效性和成本效益分析。结果显示超声对于胎儿神经管畸形和腹壁缺损的敏感性是 100%，羊水 AFP 的检测只是增加了费用。作者建议：取消常规检测羊水 AFP 和 ACE，只有在血清 AFP 异常升高而病因不详或者需要细化鉴别诊断时再进行羊水 AFP 的检测。

（蒋芳）

### 不同的孕期保健是否影响产科结局<sup>[160]</sup>

这篇研究纳入美国 25 家医院 2008 年 3 月到 2011 年 2 月间分娩的 115502 名产妇及其新生儿，比较不同医院不同孕期保健与产科结局（产后出血、围产期感染、严重会阴裂伤和新生儿不良结局）的关系。结果显示不良产科结局的频率与医院和产检方式无关

（蒋芳）

### 助产士制度和诊疗质量<sup>[161]</sup>

这是 Lancet 有关助产士制度的第一篇文章。作者旨在综合性地、系统性地检查助产士制度对于全球女性和新生儿诊疗质量的贡献，以及助产士和其他提供助产护理人员的主要责任。根据国际定义和目前的临床实践，作者描绘了助产士制度的广阔领域。作者应用混合方法（包括综合系统性综述的发现，这些发现涉及女性的看法和经验、有效的实践、以及母婴提供者等）建立了一种框架制度（framework）以规范母婴诊疗的质量。这个框架体系区分了应该提供哪些护理，怎样提供以及由谁来提供，并且描述了所有情况下生育女性和新生儿需要的护理和服务。作者识别了 50 种以上、可以通过助产士制度范围内提供的护理而得到改善的短期、中期和长期结局：减少母亲和新生儿死亡率及患病率，降低死产和早产，减少不必要干预的次数，改善社会心理和公共卫生结局。如果对助产士进行教育、培训、资质考核及规范的话，助产士制度可以更加有效地应用资源并改善结局。作者的研究支持系统水平的转变，即从关注并治疗少数人的病理情况到为所有人提供母婴方面的熟练诊疗。这种变化包括在尊重关系的前提下预防性和支持性的诊疗工作，从而增强女性的能力，更加细致地满足她们的要求，关注正常生育过程的进步，并在必要时提供有关合并症和急症治疗的一线管

理。助产士制度对于这种过程非常重要，为此需要高效的学科间团队合作，以及医疗机构和社区之间的整合。高质量的框架制度通过计划性的劳动力进步和资源分配，非常有益于未来对母婴看护系统的计划工作。文件很长，我认为有志于卫生体制改革和母婴安全防护的专家和官员应该精读这篇文章。

这篇文章还分析了巴西、中国和印度这几个发展中国家的情况以行案例分析。巴西和中国是经济发展最快的国家，拥有大规模高度发展的城市中心，以及广大的农村人口，巨大的贫富差别，以及世界上最高的剖宫产率，两国母亲死亡率很高但是下降很快。但在印度和中国，新生儿死亡率的下降低于预期。巴西 2010 年剖宫产率 52%，中国在 2008-2010 年间剖宫产率为 54-64%。这两个国家对于生育的医疗化都高度关注，从而相应地降低了母亲和围产期的死亡率和患病率。WHO 在 2010 的研究认为这两个国家是世界上头号和第二号不必要剖宫产的大国，每年相关费用都超过 5.53 亿美元。在中国，剖宫产率的上升，和政府对于 WHO 母亲安全政策和千年发展目标（Millennium Development Goals）的采纳及诠释有关，导致了所有分娩实现住院制度的国家政策（编者按：一级医院没有接生和手术的资质）。另外，剖宫产前缺少药物治疗的情况也有升高的趋势：从 1990 年的 5% 上升到 2010 年 65.6%。中国独特的独生子女政策也使得很多母亲选择剖宫产。中国从 2008 年开始建设助产士为首的病房制度（midwife-led unit），成功降低了剖宫产率和其他形式的药物干预。这种成功促使在全国 10 家医院开展 midwife-led unit，从而重新引入助产士制度。作者认为，对于正在重塑母婴诊疗系统、指望像发达国家那样严重依赖昂贵的医疗干预以改善母婴结局的发展中国家，中国和巴西是引以为戒的案例。

（李雷）

### 推行助产士制度的预期效果<sup>[162]</sup>

这是 Lancet 有关助产士制度的第二篇文章。作者应用 Lives Saved Tool（LiST）估算如果在 78 个发展中国家内推行助产士制度后可以降低的死亡。本研究中，这 78 个国家按照人类发展指数（Human Development Index, HDI）分为三块，中国属于 C 组（高 HDI 的国家）。作者选择 LiST 中的干预以阐述助产士制度实践的范围，包括：妊娠，产前，临产，分娩和产后管理及计划生育。在目前的基础水平上，无论是轻度的（modest, 10%）、相当的（substantial, 25%）或普遍的（universal, 95%）推行情况，所有测算的国家到 2025 年均能降低母亲死亡、死产和新生儿死亡。对于低 HDI 国家，如果普遍覆盖母婴健康的助产士制度干预（不包括计划生育），可以预防 61% 的母亲、胎儿和新生儿死亡。计划生育可以减少生育和妊娠，其本身就可以预防 57% 的母亲、胎儿和新生儿死亡。包括计划生育和母婴健康干预的助产士制度可以避免 83% 的所有母亲死亡、死产和新生儿死亡。鉴于专业诊疗能够预防增长的死亡病例数量，作者认为，如果能在功能性健康系统（functional health system）中实现有效的专家转诊和转运，助产士制度将能够发挥巨大的作用。

（李雷）

### 高母亲死亡率国家中加强卫生体系、发展助产士制度的国家经验<sup>[163]</sup>

这是 Lancet 有关助产士制度的第三篇文章，显示了中低收入国家如何将助产士制度作

为其改善母婴健康策略的核心构成。研究中 48 个人口超过 5 百万的国家，其 1990 年的母亲死亡率均大于 200/100,000 次活产，从 1990 年到 2000 年，21 个国家在降低死亡率的工作上取得了重大进展。其中，作者检查了布基纳法索、柬埔寨、印度尼西亚和摩洛哥这几个国家的增强卫生体系干预的不同的国家经验，在这些国家中，推广岗前助产士教育成为卫生体系的一部分。这些国家中增强卫生体系努力的特点包括：卫生服务网络的扩展并伴随着助产服务的升级，助产士制度的推广，经济障碍的减少，改善诊疗治疗的晚期关注（late attention）等。但对于过激行为和以母亲为中心的人性化诊疗关注很少或根本没有。

### 通过助产士制度改善母婴健康<sup>[164]</sup>

这是 Lancet 最后一篇有关助产士制度的文章。作者检查了优化母婴诊疗框架工作的政策指向，助产士实践范围内挽救生命的潜在价值，以及健康系统性改变的历史性后果，这些后果在那些扩张助产士力量的国家中使得降低母亲死亡率成为可能。为母婴争取更好的健康结局是有可能的，但需要改善生殖、母亲和新生儿诊疗的质量，而且普遍的卫生投入增加也非常必要。在这篇报道中，作者提出三项首要的研究区域，并且概述了国家对于助产士及其工作环境、教育、规范和管理投资如何能改善诊疗质量的内容。助产士制度和助产士对于实现国家和国际有关生殖、母婴和儿童健康的目标至关重要，不论是现在还是在 2015 年以后。

（李雷）

## 生殖医学

### 异位妊娠

#### 甲氨蝶呤在异位妊娠处理中的成功率：一项再次评估<sup>[165]</sup>

本研究的目的是确认甲氨蝶呤在处理异位妊娠中的成功率，并确认与 $\beta$ -hCG水平的关联。此为回顾性队列研究，在三级大学附属医疗中心进行，入组的女性为2001年1月至2003年6月间诊断为异位妊娠的女性。每日随诊 $\beta$ -hCG水平以确认异位妊娠的进展情况。血流动力学稳定的女性接受MTX治疗（50 mg/m<sup>2</sup>体表面积）。计算MTX治疗异位妊娠与 $\beta$ -hCG相关的成功率和失败率。共有1083例女性自愿接受“观察等待”（watchful waiting）。674例患者（39.5%）自发缓解 $\beta$ -hCG下降；409例（24.0%） $\beta$ -hCG稳定或者上升，接受了MTX治疗。356例（87.0%）治疗成功，53例（13.0%）需要行腹腔镜输卵管切除。与立即进行MTX治疗相比，在所有的 $\beta$ -hCG水平，我们的治疗方案在处理异位妊娠时总的成功率相对较低：75% $\beta$ -hCG水平在2500-3500 mIU/mL，65% $\beta$ -hCG水平>4500 mIU/mL。发现了一个数学模型用于计算与 $\beta$ -hCG水平相关的MTX治疗的失败率。经过随访每日 $\beta$ -hCG水平，MTX治疗在异位妊娠处理中的成功率较以前的文献报道的要低。这反应了一些病例MTX治疗是不必要的，可以自行缓解。

（胡惠英）

## 辅助生殖

### 植入前遗传诊断 (PGD) 后 5 至 6 岁单胎分娩儿童认知发育和精神运动发育的配对病例对照研究<sup>[166]</sup>

胚胎植入前遗传诊断,简称 PGD,是 IVF-ET“第一代试管婴儿”或者 ICSI“第二代试管婴儿”周期中使用的一种生殖技术,也称 PGD 为“第三代试管婴儿”,即胚胎移植前基因诊断来确定胚胎的基因是否异常,一般用于夫妻一方或双方的父母都是已知遗传性疾病(如血友病或囊性纤维化)的携带者。本研究作者通过前瞻性配对病例对照研究方法,纳入了 2001 年 4 月至 2013 年 5 月之间 47 例 PGD 单胎分娩学龄前儿童,及用以对照的 49 例 ICSI 儿童和 48 例自然妊娠儿童,采用 Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI-III-NL)量表对总体智商、言语智商、操作智商进行评分,采用 Movement ABC (M ABC)量表总分及分项评分评估精神运动功能及平衡力、灵巧性及控球能力。三组儿童在年龄、性别、分娩胎次及母亲受教育程度上相匹配。结果显示 PGD 后单胎分娩的学龄前儿童在总体认知发育上与对照组无明显差异 [ $P=0.647$ ,  $\eta^2=0.006$ ; 95%CI (0, 0.043) ],另外言语智商及操作智商方面也基本相同。虽然 M ABC 量表的总分及分项评分显示的精神运动能力在三组中有显著性差异 [ $P=0.033$ ,  $\eta^2=0.050$ ; 95%CI (0, 0.124) ],但析因分析显示主要是自然妊娠组明显优于 ICSI 组,在平衡力方面也存在显著性差异 [ $P=0.004$ ,  $\eta^2=0.079$ ; 95%CI (0.025, 0.163) ],析因分析同样显示也是自然妊娠组优于 ICSI 组。但对于 PGD 单胎儿童组来说与两个对照组均无明显精神运动功能差异。

结论: PGD 单胎分娩儿童在认知能力和精神运动功能发育方面与自然妊娠和 ICSI 妊娠儿童相类似,进一步明确了 PGD 技术的安全性。但本研究因病例数较少、且仅限于白种人群,有一定局限性,今后尚需要长期多中心的队列研究明确更大年龄不同组儿童的发育情况。

(戴毓欣)

### 辅助生殖分娩儿童的自闭症相关基因异常并未增加<sup>[167]</sup>

目前关于自闭症 (Autism spectrum disorder, ASD) 的病因尚不清楚,但已有证据显示遗传因素是儿童自闭症发病的重要因素,另外目前人们比较一致的观点是,环境因素亦与自闭症有关,但可能不是自症发病的直接原因,它只是加强了已存在的遗传易感性,增加了自闭症发生的危险性,而可能是重要的间接原因。因此辅助生殖技术 (ART) 的应用对于自闭症发病的影响得到很多学者的关注,虽然已有流行病学研究显示 ART 与 ASD 无明显相关性。但本研究作者采用病例对照研究方法,对塞蒙斯孤独症研究基金会资助的 Simons Simplex Collection 项目中 2760 个患病儿童的 DNA 样本进行了分析,第一次通过基因水平检测明确了采用 ART 出生子代并未有自闭症相关基因异常的增多,进一步确认了 ART 技术应用的安全性。

点评: 自闭症是一种以社会交往障碍、语言交流障碍、重复刻板行为为主要表现的一组神经精神系统失调导致的发育障碍。目前中国尚未有全国性权威性的流行病学调查数据,仅

有区域性的相关报道。其真正患病率可能远比我们已知的要高，而且仍有增高的趋势。

(戴毓欣)

### **HIV 血清学不一致夫妇进行宫腔内人工授精和辅助生育的有效性和安全性评估：系统回顾和荟萃分析<sup>[168]</sup>**

本研究筛选了 24 篇相关文献，对 HIV 感染率、受精率、多胎妊娠率、流产率、周期取消率等指标进行评估，荟萃分析结果显示血清学不一致夫妇，男方 HIV 阳性女方阴性行 IUI、男方 HIV 阴性女方阳性行 IUI、男方 HIV 阳性女方阴性行 IVF、男方 HIV 阴性女方阳性行 IVF 四组中，受精率分别是 17%、30%、14%、16%，多胎妊娠率分别是 10%、33%、14%、29%，流产率分别是 19%、25%、13%、20%，周期取消率分别是 10%、16.2%（因包含男方 HIV 阴性女方阳性行 IUI 周期取消率的文献仅有 2 篇，此为平均取消率）、12%、23%。本研究中共涉及男方 HIV 阳性女方阴性行 IUI 8212 个周期，男方 HIV 阳性女方阴性行 IVF 1254 个周期，无 HIV 感染发生，根据 Clopper-Pearson 模型计算的真实人群发生率 95%置信区间上限为 4.5 例感染/10,000 例男方 HIV 阳性女方阴性行 IUI 周期。

结论：虽然 HIV 血清学不一致不育夫妇行 IVF 的流产率稍高于 HIV 均阴性的不育夫妇，男方 HIV 阴性女方阳性行 IVF 的不育夫妇中受孕率稍低，但 HIV 血清学不一致不育夫妇行 IUI 的妊娠率、流产率及男方 HIV 阳性女方阴性行 IVF 的妊娠率、活产率与 HIV 均阴性的不育夫妇基本相当。且文献统计中未见 HIV 阴性发生血清学转换情况，均说明对于 HIV 血清学不一致的不育夫妇，辅助生殖技术是可行的，并且是安全的。对于这类特殊不育患者，妇科内分泌生殖专家进行医疗咨询时面临着多重的包括医疗、政治、伦理等方面的困境，本研究旨在为专家们提供更多的循证医学证据以帮助决策。

(戴毓欣)

### **体重指数 (BMI) 对于多囊卵巢综合征患者体外受精结局的影响<sup>[169]</sup>**

在非 PCOS 不育患者中，研究已证实 BMI 与体外受精结局明显相关。50%的 PCOS 患者合并肥胖 ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ )，因此评估 BMI 对 PCOS 患者体外受精的影响是必要的。该回顾性队列研究纳入了 79 名 40 岁以下进行体外受精的 PCOS 患者，评估了共 101 个周期。与正常 BMI ( $18.7-24.9 \text{ kg/m}^2$ ) PCOS 患者相比，每个开始周期的临床妊娠率下降 69% (OR, 0.31; 95% CI 0.11-0.86;  $P=0.02$ )，每个植入周期的临床妊娠率下降 77% (OR, 0.23; 95% CI -0.08-0.68;  $P=0.008$ )。每个开始周期的活产率下降 71% (OR, 0.29; 95% CI 0.10-0.84;  $P=0.02$ )，每个植入周期的活产率下降 77% (OR, 0.23; 95% CI 0.07-0.71;  $P=0.01$ )。而肥胖的 PCOS 患者的卵巢过度刺激综合症发生率相对降低：正常 BMI 组 19.6%，偏胖组 ( $BMI 25-29.9 \text{ kg/m}^2$ ) 10.5%，肥胖组 3.2%。以上结果说明肥胖对于 PCOS 患者的生育有着不利影响，科学减重有利于提高生育能力。同时提示对于需要进行体外受精的 PCOS 患者，今后辅助生殖促排卵药物剂量可能需要根据不同 BMI 进行调整。

(戴毓欣)

### **GnRH 拮抗剂方案在促排卵过程中卵巢反应高低的预测模型<sup>[170]</sup>**

目前已知，在GnRH刺激方案中已明确卵巢反应的预测指标。使用GnRH拮抗剂在卵巢刺激过程中预防LH过早升高，或逐渐从使用长效RnRH激活剂转为短效GnRH拮抗剂，在GnRH拮抗剂周期中需要有资料能协助预测卵巢的反应。预测模型定义为卵巢反应高（可募集18个卵泡）和反应低（可募集6个卵泡）。目前已知，卵巢反应一般卵巢反应高低的预测因素为女性的年龄、窦状卵泡的数目和基础FSH和LH水平。参与实验模型建立基于重建的FSH（n=747）；在相同治疗的患者（n=199）中实施Xpect试验，以进行准确性矫正。不孕患者中有指征者进行促排卵。不孕的主要原因为男性因素、输卵管因素和内异症。结果提示，18.3%患者卵巢反应高或12.7%患者卵巢反应低。年龄、AFC、刺激第一天的血清FSH、LH是卵巢高或低反应的预测因素。AFC和LH水平越高，卵巢反应高的机会越大；年龄大和FSH水平约高，卵巢反应低的概率越大。地区（北美和欧洲）和BMI与卵巢反应高相关；刺激第一天的血清雌激素与卵巢反应低有关。接受者特征（ROC）曲线下面积（AUC）为0.82。敏感性和特异性分别为0.77和0.73。阳性和阴性预测值分别为0.29和0.96。In Xpect实验中，19.1%的患者为卵巢反应高者，16.1%为卵巢反应低者。校准线倾斜度对于卵巢高反应和低反应分别为0.81和1.35，但没有统计学差异。总之，对于卵巢反应高和低共同的预测因素为年龄、AFC、基础血清FSH和LH。对于用GnRH拮抗剂和每日rFSH治疗的患者中，最简单的预测模型应该能预测过低或过高的卵巢反应。该研究将有利于帮助识别促排卵后患者卵巢反应过低和反应过高的风险，并个体化促排卵方案。

（王姝）

### **接受玻璃化囊胚的 IVF 患者运用阴道内孕酮凝胶与肌注孕酮比较<sup>[171]</sup>**

本研究旨在探讨黄体支持类型是否影响玻璃化囊胚接受者的妊娠结局。初次IVF周期中，（肌注黄体酮）IMP和阴道内用黄体酮已经成为黄体期支持的标准治疗。由于移植周期中相互矛盾的数据，IMP通常被认为是标准治疗。回顾性分析2010年1月至2012年9月进行的920例冻胚移植周期。其中682例接受肌注黄体酮治疗，238例接受阴道内用黄体酮。临床观察结局为血清hCG水平阳性、着床、临床妊娠、自然流产和活胎分娩。两组在着床率、临床妊娠率和活胎分娩率方面无显著统计学差异。

（尹婕）

### **与捐赠和不捐赠胚胎进行科学研究的相关因素分析：一项系统性回顾研究<sup>[172]</sup>**

近年来对人类胚胎尤其是胚胎干细胞的研究的取得了可惜的成果并且有很好的预期，然而在伦理、实践和政策上对胚胎干细胞的研究还存在很多的争议。但另一方面随着IVF技术的成熟，不可避免的会剩余很多胚胎。不同的夫妇对胚胎的处理可能不同。部分夫妇会同意捐献胚胎进行科学研究，而有些夫妇则拒绝捐献。该研究的目的即为利用现有的文献研究IVF后捐献与不捐献胚胎用于科学研究相关的因素。经过严格的筛选后共纳入39篇文献。这些研究主要来自欧美国家，其中18篇来自欧洲、11篇来自美国。同意捐献胚胎进行研究的的比例从7%（来自法国的一篇研究）到73%（来自瑞士的一篇研究）不等。捐献胚胎用于研究

者对科学和医学心存感激、对研究有正面的看法、对医疗系统高度的信任。他们认为捐献比破坏胚胎更好，而且对帮助他人或改善健康和 IVF 治疗是一种机会。影响不捐赠胚胎进行研究的因素包括对捐赠风险的认识、缺乏对研究项目和医疗系统的了解以及人格方面对胚胎概念的理解。其他可能的因素如社会人口特征、生殖和妇科病史还没有定论。结论：该系统回顾总结了影响 IVF 患者做出捐赠或不捐赠胚胎进行研究的三方面因素：道德上和社会上对胚胎概念的理解；患者对人类胚胎研究预期及风险的理解；患者医学信息交换的经验以及对医疗科研机构的信任水平。

（王永学）

#### **IVF 过程中在注射人绒毛膜促性腺激素当日过高和过低的孕酮水平都会降低活产率<sup>[173]</sup>**

本研究为单中心的回顾性队列研究，研究的目的是观察IVF过程中在注射hCG当日血液中孕酮水平过低是否会影响以后的活产率。共纳入2006年1月至2012年3月间2723个控制性促排周期，并进行新鲜胚胎移植。患者的年龄范围为19岁到36岁，患者的平均年龄为30.5岁。所有患者均应用GnRH拮抗剂进行垂体降调节来进行后续卵巢促排卵。在取卵前36小时注射hCG促进卵子成熟。在注射hCG的同时抽血检测孕酮水平。将孕酮水平由低到高分组（ $\leq 0.50$ ,  $0.50-0.75$ ,  $0.75-1.00$ ,  $1.00-1.25$ ,  $1.25-1.50$ ,  $\geq 1.50$  ng/ml），比较各组的活产率。82%的患者为单胚胎移植，51.8%的患者抑制的为第五天的胚胎。在注射hCG当日平均的孕酮水平为 $1.02 \pm 0.50$  ng/ml，平均的活产率为23.4%。孕酮由低到高各组的活产率分别为17.1, 25.1, 26.7, 25.5, 21.9 and 16.6%。在孕酮低水平组（ $\leq 0.5$  ng/ml）和高水平组（ $>1.5$  ng/ml）活产率明显降低（ $P < 0.05$ ）。结论：在注射hCG当日低水平和高水平的孕酮均会降低IVF的活产率。

（王永学）

#### **IVF/ICSI单一囊胚移植的妊娠率和维生素D缺乏<sup>[174]</sup>**

大量的基础研究结果认为维生素D对人类生殖能力具有潜在的影响。小鼠的发情周期中子宫内膜和卵巢维生素D受体的分布和表达不同，基因敲除实验证实小鼠维生素D受体缺失子宫发育不良且卵泡生长抑制。维生素D缺乏的诊断是血清25-OH维生素水平低于20ng/ml。本研究旨在分析维生素D缺乏对第5天囊胚移植的IVF/ICSI妇女妊娠率的影响，研究结果表明维生素D缺乏的妇女移植后妊娠率显著低于维生素D正常者（41% vs 54%,  $P=0.015$ ），Logistic回归分析结果表明维生素D缺乏是移植后低妊娠率的独立影响因素。所以维生素D缺乏不利于囊胚移植后妊娠，期待于今后相关的基础研究提供更多的循证证据。

（全佳丽）

#### **延长胚胎培养时间与产科及围产儿不良结局的增加无相关性<sup>[175]</sup>**

本研究的主要目的比较囊胚移植和卵裂球移植后单胎妊娠的产科及围产儿结局，以明确延长胚胎培养时间是否增加产科及围产儿的不良结局。采用回顾性队列研究的方法，比较分析693例新鲜单卵裂球移植和850例新鲜单囊胚移植的围产结局，包括新生儿体重、低出生体重、小于胎龄儿、早产、子痫前期、胎盘早剥和新生儿并发症的发生情况。研究的结果是1543例单胎移植共获得564例妊娠，381例单胎分娩。囊胚移植的临床妊娠率和活产率显著高于卵

裂球移植的临床妊娠和活产率（50.1% vs 19.9%；33.5% vs 13.8%）多因素分析的结果表明延长胚胎培养时间与母婴并发症的增加无相关性。

（仝佳丽）

#### 甲氨蝶呤治疗异位妊娠对接受辅助生殖治疗女性的卵巢反应性的影响：系统回顾和荟萃分析<sup>[176]</sup>

甲氨蝶呤（MTX）是治疗早期异位妊娠（EP）的常用药物，它是否会影响女性在接受辅助生殖治疗中的卵巢反应性，既往研究结论各有争议。因此，本文系统回顾了共计入组329个患者的7个观察性研究。观察的首要结果评定是募集卵子数量，次要结果是FSH基础值、刺激所用时间、所用促性腺激素总量和hCG促发当天的血清E2水平。最后发现，MTX治疗前后的平均卵子募集数量并无显著差异（ $P=0.4$ ）。其它次要观察结果亦无任何显著差异存在。因此，MTX治疗EP似乎对以后的生育治疗并无影响。但这方面的研究数量较少，结论尚需更高质量的研究进一步证实。

（汤萍萍）

#### 定时间隔监测法行移植前胚胎选择的临床结局：一项系统综述<sup>[177]</sup>

定时间隔监测（TLM）是一种辅助生殖医学中新发展出来的半定量胚胎形态和生长动力学评估方法。该方法是否对传统的胚胎形态学评估有积极价值尚不清楚。该系统综述旨在探索在植入前采用TLM选择的胚胎其后续临床结局如何。

作者共检索到251项研究，符合纳入标准的13项。综述结论是：尽管TLM对临床胚胎学的发展具有潜在的推动作用，但是并没有高质量的数据支持其在临床加以运用。限于研究数量的不足和前瞻性研究太少，目前尚难以给出对TLM使用的推荐。现在有数个临床前瞻性研究在进行中，未来有望获得有价值的结论。但是在充分的数据获得以前，TLM只应当作为一种实验室的研究手段而不宜向临床铺开。

（彭澎）

#### 澳大利亚和新西兰2002-2010年间辅助生殖技术妊娠胎儿基于孕周的出生体重百分比<sup>[178]</sup>

小于胎龄儿（SGA）和大于胎龄儿（LGA）的预后明显差于同孕龄正常体重的胎儿。该研究目的是探索人工辅助生殖（ART）妊娠的胎儿在不同孕周的体重规律和自然妊娠的同孕周胎儿有无异同。共39315名ART的单胎新生儿纳入研究（35580名男婴和33735名女婴）。结果显示，ART妊娠1的胎儿早产率为9.7%，低出生体重（ $<2500\text{g}$ ）为7.0%；新鲜周期妊娠胎儿平均出生体重为3280g，而冻融周期妊娠胎儿为3413g。和澳大利亚普通人群相比，ART冻融周期妊娠的胎儿发生SGA的比率明显降低，而LGA得比率明显增加。总的而言，新鲜单胚移植后发生SGA的比率和自然妊娠人群相比没有明显差别。

（彭澎）

### 给一位有放疗和化疗史的患者成功的增加子宫容积并成功受孕<sup>[179]</sup>

一名26岁的患者在20岁时应为延髓母细胞瘤行手术和头颅放疗+化疗。治疗结束后FSH = 56 mIU/L, E2 < 20 pg/mL。B超测子宫体积为7 ml。经过25周的大剂量雌激素治疗, 子宫体积增大到37ml。该患者接受赠卵后足月分娩一活胎。

(彭澎)

### 胚胎植入前的代谢异质性: 连接缺失?<sup>[180]</sup>

此研究探讨了胚胎细胞在最初几天维持同质化发育时“连接缺失”的含义, 并研究了早期胚胎对内遗传损伤和外部环境信号反应。研究认为代谢异质性的遗传部分由于缝隙连接缺失引起, 是EGA发生后通过启动凋亡“获救”。在人工辅助受孕过程中, 因为早期胚胎缺乏缝隙连接所以在卵裂期对环境压力更为敏感, 这提示受精后应尽快进行胚胎移植。

(刘倩)

### ESHRE 关于伦理和法律的特别小组 23: 医学辅助的单身、女同性恋和男同性恋夫妻, 变性人群的生殖情况<sup>[181]</sup>

本特别小组讨论的伦理学问题来自于那些可能被称为非标准和非正常关系人群对于医学辅助生殖的需求。该文件强调的是所有那些从一个正常人权的角度来看不相一致的人群。如果有需要就要考虑包括所有辅助生殖涉及的人群的利益, 包括将来的孩子、代理妈妈和申请者本人, 而且必须要有科学的依据。当做这些的时候, 很重要的一点是要避免出现双重标准。需要有更多针对非标准情况下抚养孩子的社会心理影响的研究, 尤其是针对单身、男性同性恋夫妻和变性人。

(胡惠英)

### 年轻女性化疗后卵巢功能恢复后更佳的随访超敏抗苗勒氏管激素分析<sup>[182]</sup>

本研究是为了评价超敏分析测量年轻肿瘤患者在化疗后卵巢功能恢复期低水平 AMH 的实用性, 此为回顾性研究, 在学术医学中心进行。58 份血清标本, 取自 30 位女性, 乳腺癌 (n=13) 或血液系统恶性肿瘤 (n=17) 末次化疗后至少三个月的女性, 标本分为 2 组: 停经 (n=30 份样本) 或自然周期 (n=28 份样本)。没有特殊干预。主要结局指标为同一血清标本的血清 AMH 水平, 经传统的 AMH ELISA (EIA AMH/MIS) 和超敏 ELISA (PicoAMH, AnshLabs) 进行检测。结果使用传统方法分析, 血清 AMH 可检测出的为 ( $\geq 3$  pmol/L) 6.7% 和 10.7% 血清样本, 分别相应停经或者有正常周期的患者 (无显著性差异)。经过比较, PicoAMH, 血清 AMH 可检测的为 ( $\geq 0.07$  pmol/L) 正常周期女性血清样本中的 71.4% vs 停经患者血清样本中的 16.7%。多因素回归分析显示在那些假定的因子中, 使用 picoAMH 分析只有月经状态 ( $r=0.307$ ) 和血清 FSH 水平 ( $r=-0.546$ ) 与可检测的血清 AMH 水平没有相关性。因此, picoAMH 分析, 能检测非常低的人血清的 AMH 水平, 更有助于年轻女性化疗后卵巢功能的随访。

(胡惠英)

## 抗苗勒管激素（AMH）对于预测辅助生殖后活产的预测性<sup>[183]</sup>

这是系统性综述和荟萃分析。结果发现对于未知卵巢储备的女性而言，诊断性似然率（DOR）是 2.39（95% CI 1.85 - 3.08）。根据年龄调整后的 DOR 改变不大，为 2.48（1.81 - 3.22），根据 AMH 分析调整后的 DOR 几乎相等，为 2.42（1.86 - 3.14）。对于卵巢储备较低的女性，其 DOR 为 4.63（2.75 - 7.81）。总的来时，独立于年龄的 AMH 多少能够预测辅助生育后的活产情况，对于生殖治疗前提供咨询有所帮助。但是其预测准确性较差。

（李雷）

## 早卵泡期孕激素水平升高和体外授精结局的前瞻性干预研究和荟萃分析<sup>[184]</sup>

一个前瞻性多中心随机对照试验，以评估在 GnRHa 激动的周期中，早卵泡期孕激素升高对临床结局的影响。干预方式为：从周期第二天开始应用重组 FSH（150–225 IU），随机从周期第 2 或 6 天开始应用 GnRHa；以周期第 2 天孕激素水平升高(>4.77 nmol/L or >1.5 ng/mL)或正常分为两组。孕激素升高占 13.3%。两组的继续妊娠率(OPR)没有统计学差异 (27.0% vs. 19.0%)。也没有观察到 GnRHa 开始早晚对于 P 激素升高或正常对于 OPR 的差别。

（蒋芳）

## GnRH 激动剂用于保留生育功能的综述<sup>[185]</sup>

英语中有“An ounce of prevention is worth a pound of cure”的说法，作者引申用于 GnRHa 预防卵巢早衰的情形。至今总计 20 项研究（15 项回顾性研究，5 项随机对照研究）报道了 1837 例化疗的患者在应用 GnRHa 时显著降低了卵巢早衰的发生率，而另 9 项研究（593 例患者）并不支持 GnRHa 的使用。化疗时应用 GnRHa 的患者 91%保留了周期性卵巢功能，而对照组仅有 41%；治疗组的妊娠率为 19-71%。另外，七项荟萃分析认为 GnRHa 对于癌症生存者是有益的，可能降低卵巢早衰的风险（参见表 1）。但是，有关 GnRHa 保留生育功能的争论依然存在。并非所有涉及保留生育功能的方法是同样成功和安全的，为此需要对年轻患者提供减少性腺毒性和保留卵巢功能及未来生育的治疗方法的信息。对于特定的患者，数种方案的结合可能增加保留生育功能的机会。

Study	# of patients	# of studies	Studies type	Analyzed studies	Diseases	End point/objective	Pregnancies/ovulation	End point difference POF/COF	Conclusion re GnRHa	Cumul. Cycloph.
Clowse et al. [19]	366 (178/188)	9	RCT + non-RCT	GnRHa/controls	Various	Pregnancies/POF	22/14; RR 1.65 (CI 1.03-2.6)	COF RR = 1.68; CI 1.34-2.1 POF 7% GnRHa/52% Ctrl	PRO GnRHa for both pregnancies and against POF	
Ben-Aharon et al. [21]	681	16	RCT + non-RCT	GnRHa/controls	Various	Pregnancies/POF	PR higher in GnRHa arm	RR against POF 0.26; 95% CI 0.14-0.49	PRO GnRHa only in non-RCT	10.0 g/m <sup>2</sup>
Kim et al. [22]	654 (352/302)	11	RCT + non-RCT	GnRHa/controls	Various	POF	NA	Overall effect P < 0.00001	PRO/equivocal	
Bedaiwy et al. [23]	340	6	RCT	GnRHa/controls	Various	Pregnancies/POF	No difference	COF (P < 0.03; OD-3.46).	PRO GnRHa re POF not for pregnancies	5.3 g/m <sup>2</sup>
Chen et al. [24]			Cochrane RCT	GnRHa/controls	Various	POF/ovulation	No difference	COF RR 1.90; CI 1.3-2.79	PRO GnRHa for protecting ovulation	
Yang et al. [25]	528	5	RCT	GnRHa/controls	BC	POF	No difference	POF RR 0.40, CI 0.21-0.75	PRO GnRHa	
Wang et al. [26]	677	7	RCT	GnRHa/controls	Various	POF	NA	COF OR 2.83; CI 1.52-5.25	PRO GnRHa	

POF; premature ovarian failure; COF, cyclic ovarian function; BC, breast cancer; CI, confidence interval; RR, relative risk; NA, not addressed; Ctrl, control.

（李雷）

## 其他生殖问题

### 苗勒管抑制素：卵巢储备能力的检查及其潜在的临床意义<sup>[186]</sup>

女性苗勒管抑制素唯独由卵泡的颗粒细胞在卵泡发育早期分泌。AMH 水平起初升高，直到接近成年随年龄增加 AMH 浓度开始缓慢下降，直到大约绝经前 5 年原始卵泡储备耗尽时不可测出。然而，主要的个体差异在于卵泡池消耗的进程以及初始卵泡池的大小，其反映是绝经年龄范围非常宽泛。个体的 AMH 血清水平能准确反应窦状卵泡池的大小，体现剩余原始卵泡的质量。相应的，AMH 水平在同样年龄女性中变化可能很大，可用来预测女性剩余的剩余年龄时限。作者回顾 10 年该领域的重要临床研，发现使用 AMH 在卵巢储备检测方面的证据级别迅速升高。所以对所有发表证据进行回顾总结。结果：很多研究明确显示 AMH 是目前在各种不同情况下，可用的最好的检测卵巢储备的方法，例如不孕检查（特别是 IVF 前）、预测未来的生育年限、卵巢功能不全（特别是 PCOS）、性腺毒性的癌症治疗、卵巢手术。此外，AMH 可能帮助个体化卵巢刺激的剂量，提高 IVF 的有效性和安全性。然而，考虑到样本储存和操作技术方面，有人担心不同情况下 AMH 检测的结果。因此，对于实验室和参照样本的国际指南是，各实验室间的检测结果应是可比的。总之，AMH 对于各种情况下是目前可用做好的检测卵巢储备的指标。然而期待未来有具有更好前瞻性的研究，能根据最初的 AMH 水平以适当的研究终点比较不同不孕症治疗措施，例如活产和效价比。这些研究将对产前咨询和不孕治疗的进步产生切实影响。

（王姝）

### 避孕知识启蒙的时间与性能力及生育能力的调查<sup>[187]</sup>

该研究的数据来自法国的FECOND调查，2010-2011年共有8645人参与此调查（年龄在15-49岁）。共有1552名30岁以下女性有性经历并进行了避孕。使用逻辑回归分析避孕启蒙与首次性生活时间的早晚来预测性能力及生育结局。研究发现避孕启蒙的早晚与女性参与调查的年龄、出生地、教育水平、母女性探讨的早晚、首次性生活的年龄相关。避孕启蒙晚的人非计划妊娠及流产率高。避孕启蒙早的人避孕成功率高。本文鼓励尽早进行避免启蒙。

（周倩）

### 综述：褪黑素和昼夜节律对女性生育功能的影响<sup>[188]</sup>

研究的目的是总结褪黑素和昼夜节律系统尤其是外周水平的褪黑素对女性最佳生育状态的决定作用。中枢的昼夜节律调节系统位于下丘脑的视交叉上核（suprachiasmatic nucleus，SCN）。此主时钟是由明暗的周期变化同步为 24 小时。视交叉上核通过自分泌神经系统调节外周细胞的节律，并且发送神经信息至松果体来控制褪黑素周期性的产生；当它释放后褪黑素的节律加强了外周的振荡器。外周的生殖器官也可以产生褪黑素，这些器官包括颗粒细胞、卵丘和卵母细胞。因为这些细胞的作用使得卵泡液中的褪黑素的水平高于血液中的水平。褪黑素是一种很强的自由基清除剂，可以保护卵细胞免受氧化应激的损害，尤其是在排卵的时候。孕妇血液中褪黑素的周期水平会通过胎盘进入胎儿体内，帮助胎儿视交叉上核的发育。

如果缺少这一同步化的作用，后代可能存神经行为的缺陷。褪黑素也会保护胎儿免受氧化应激的伤害。胎盘组织产生的褪黑素同样的会保护胎盘组织。结论：稳定的昼夜节律和循环褪黑素的有效性对卵巢最佳生理状态和胎盘功能是至关重要的。夜间的光线暴露扰乱了人体的生物钟，并且抑制了夜间褪黑素水平升高，应该避免夜间的光线暴露。

（王永学）

### 女性退伍军人中自愿和非自愿的不要孩子的状况分析：与性侵犯的相关性<sup>[189]</sup>

本研究的目的是观察女性退伍军人遭受性侵犯与不要孩子的相关性。该研究为横断面研究，通过电话随访进行。共纳入 2000 年至 2008 年在美国中西部两家退伍军人机构登记的年龄不超过 52 岁的女性退伍军人。结果显示，共有 620（62%）名女性退伍军人报告至少遭受一次性侵犯或未遂性侵犯。遭受性侵犯和未遭受性侵犯的女性退伍军人自我报告了妊娠终止率（31% vs. 19%）和不孕率（23% vs. 12%），以及性传播疾病感染率（42% vs. 27%）、创伤后应激障碍（32% vs. 10%）、产后烦躁（62% vs. 44%）。在多因素分析模型中可见，性侵犯是妊娠终止和不孕的独立相关因素。性侵犯的分布阶段为：41%发生在儿童期、15%发生在入伍前的成人期、33%发生在入伍期间、13%发生在退伍后。在 511 例遭受性侵犯的退伍女性中，23%的人报告延迟或放弃妊娠。结论：该研究揭示了性侵犯对女性妊娠及不孕的影响。在改善女性退伍军人医疗服务的同时应该关注他们的生育问题。

（王永学）

### PCOS 患者母亲死亡率高<sup>[190]</sup>

研究问题：PCOS 患糖尿病父母是否比其他 II 型糖尿病患者死亡率更高吗？

胰岛素抵抗是 PCOS 的一个突出特点。由于多囊卵巢综合征的遗传性，这些患者的父母也容易患 II 型糖尿病，这可能会影响他们的预期寿命。

该研究共纳入 PCOS 患者的 946 名母亲和 902 名父亲。研究结果显示 302 例死亡父母总计存活 62693 人年。与一般的荷兰人口相比，超过 60 岁母亲死亡率为 1.50（95% CI 为 1.15 - 1.92）显著增高。此外，PCOS 患糖尿病母亲死亡风险为对照组糖尿病妇女两倍（RR 2.0，95% CI 1.19-3.41）。PCOS 患者父亲没有发现更高的死亡率。

研究限制：尽管对于长期慢性病家族史回忆偏倚非常小，但双亲糖尿病的患病率主要为其子女的叙述而非临床证实。此外，也缺乏双亲的其他临床数据，为明确应设计前瞻性长期随访研究。

推广意义：该结果证实子女为 PCOS 患者其母亲 2 型糖尿病筛查非常必要，以确保按照相应指南及时采取预防和治疗措施。

（史精华）

### 复发性早期流产的肥胖女性整倍体流产高发<sup>[191]</sup>

此研究为探讨复发性早期流产肥胖女性的整倍体流产率是否增加。研究纳入了 578 例有

绒毛检查结果的流产患者。其中18%流产时合并肥胖，肥胖和非肥胖组流产患者的年龄无差异。117例流产患者，肥胖女性的整倍体流产率为58%，而非肥胖女性整倍体流产率为37%（相对危险度为1.63，95%可信区间为1.08-2.47）。研究结果提示复发性流产的肥胖女性整倍体流产概率更高。

（刘倩）

#### 年轻妇女月经症状严重程度及经前期综合征与炎性标记物的关联<sup>[151]</sup>

此研究结果表明炎性因子在有月经症状和经前期综合征的患者中是升高的。然而仍需进一步的研究来确定炎症是否是经前期综合征的致病因素。

（刘倩）

#### 在月经过多子宫内膜血管中血管平滑肌细胞分化的改变<sup>[192]</sup>

此研究包括螺旋动脉和直动脉并对功能层进行了单独分析。分化的血管平滑肌细胞表达的 $\alpha$ -SMA是研究的一部分，并且此数据为是否存在分化的标记物，与研究中血管截面内平滑肌含量相对应。

（刘倩）

#### 盐水对照宫腔声学造影诊断苗勒氏管异常：总体人群的发生率<sup>[193]</sup>

本研究的目的是为了确认子宫苗勒氏管异常在人群中的发生率，为横断面研究，在与丹麦市民注册合作的大学医院开展。共有 1654 例女性自人群中随机招募；686 例女性符合条件入组（429 例绝经前，257 例绝经后）。盐水对照的宫腔声学造影（SCSH）最终有 622 例女性实施（年龄 20-74 岁），58 例因为宫颈闭锁而不能完成，2 例有禁忌症，其他原因不能进行的有 4 例。经 SCSH 横切面和纵切面动态评估宫腔形态，并根据美国生育协会的标准进行分类，分为正常、弓形、纵膈（部分、完全），双角（部分，完全），或单角。前次流产和月经周期经问卷获得。主要结局指标有苗勒氏管异常的发生率，流产和月经过少。结果苗勒氏管异常总的发生率为 9.8%（622 例中有 61 例）（95%[CI] 7.5–12.1）。最常见的为弓形子宫（n=42, 6.8%），17 例不全纵膈（2.7%），1 例完全纵膈（1.6%），1 例单角子宫（1.6%）。苗勒氏管异常在未产女性中诊断率显著增加（20% [128 例中 26 例]）与已产女性相比（7% [494 例中 35 例]）。苗勒氏管异常在月经稀发女性中发生更频繁，与正常月经周期女性相比（19% [79 例中 15 例] vs.10% [339 例中 34 例]）。有苗勒氏管异常的绝经前女性与正常宫腔形态女性相比早孕期流产或者多次流产（多于 1 次）没有显著增加（24% [25 例中 6 例] vs. 22% [265 例中 57 例]）。总之，人群中经 SCSH 检查苗勒氏管异常的发生率为 9.8%，未产的女性更常见。生育受损和妊娠相关的宫腔形态需要进一步探索。苗勒氏管异常在绝经前女性是与月经过少相关。在人群中，流产与苗勒氏管异常无相关性；但得出此结论的病例数量有限。

（胡惠英）

### 月经来潮的时间和怀孕年龄<sup>[194]</sup>

回顾性的问卷调查研究显示,月经来潮时间晚于 15 岁与成年后生育力不足或不孕相关。

(蒋芳)

### PCOS中催乳素与代谢风险和皮质醇相关<sup>[195]</sup>

多囊卵巢综合征中常规检测催乳素以排除内分泌疾病。最近的研究表明,催乳素可以用作代谢和心血管疾病危险的标记。本文回顾了丹麦欧登赛大学附属医院1997-2001间1007例PCOS/多毛症患者和116名健康对照,结果显示:催乳素水平在PCOS病例组中显著低于对照组,单因素分析显示PRL与年龄、吸烟状态、腰围、总胆固醇、甘油三酯和LDL负相关,与HDL、E2、T、硫酸脱氢表雄酮、皮质醇水平正相关,多因素分析显示,PRL与LDL负相关、与E2、17氢孕酮、皮质醇正相关。这一结果提示PRL水平与代谢风险呈负相关。

(蒋芳)

### 脑死亡捐赠者的子宫提取程序<sup>[196]</sup>

该研究报告了一个单中心,在脑死亡而有心跳、多器官捐赠供体中子宫提取的初步研究,目的是评估脑死亡后捐赠者子宫提取的可行性。结果显示,在2012年8月至2013年7月间14例捐赠者的7例子宫提取中,没有人拒绝捐赠子宫,子宫提取没有影响其他器官移植,下腹血管完整保留。组织学研究没有发现24小时冷缺血后的主要形态学变化。细胞凋亡罕见。

(蒋芳)

### 在正常但未受精的精子中,靶蛋白的蛋白组学研究<sup>[197]</sup>

目的是确定传统精液分析不能发现的、导致试管婴儿失败的男性分子学原因。通过二维差异凝胶电泳(2D-DIGE),在病例组和对照组中检出17种差异蛋白质,12种通过质谱鉴定,发现两个可能影响配子互动的蛋白:层粘连蛋白受体LR67和L-木酮糖还原酶(P34H)。这项研究表明,对于IVF中特发性不孕的诊断和预后,2D-DIGE可能在寻找潜在的标记物中是有用的。

(蒋芳)

## 其他医学问题

### NEJM 临床实践:老年人的抑郁症<sup>[198]</sup>

老年人的抑郁症(发生在60岁或更大年龄)较为常见,通常与合并的疾病、认知障碍或二者相关。抑郁的老年人自杀风险增加。对于抑郁的筛查是重要的,但是阳性的筛查结果应该紧接着彻底的评估以分析患者的安全性,并确保治疗是必须的。药物和心理治疗均可用于一线治疗。目前的抗抑郁药物在抑郁的老年人中是有效的,但是老年人也面临着药物不

不良反应增加的风险。选择性的五羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）应作为一线药物治疗方案，应从最小量开始用起，以评估药物的不良反应，逐渐调整至最大的治疗剂量。标准化的心理治疗技巧也是有效的。应该注意到 DSM-5 和 DSM-4 对于重度抑郁症（major depressive disorder）的诊断标准是有所差别的。在这一版本中，对亲爱者死亡的悲痛并没有排除在外（表 1）。抑郁既可能是认知衰退的高危因素，也可以是其主要表现。抑郁也增加痴呆的长期风险。认知的缺陷可能是大脑衰老加速的表现，既提供了抑郁的体质，也使抑郁长期存在。因此对于认知缺陷的筛查也很重要，如果在抗抑郁治疗的前提下认知症状持续存在甚至恶化，应该考虑正式的心理神经学检查。注意对血清维生素 B12 和叶酸的检查可以提供一定线索，因为这二者的缺乏也可诱导抑郁发作。

表 1. DSM-5 对于重度抑郁症的诊断标准。

<b>Table 1. DSM-5 Diagnostic Criteria for Major Depressive Disorder.*</b>
<b>Five or more of the following symptoms must be present nearly every day during a 2-wk period:</b>
Core symptoms ( $\geq 1$ required for diagnosis)
Depressed mood most of the day
Anhedonia or markedly decreased interest or pleasure in almost all activities
Additional symptoms
Clinically significant weight loss or increase or decrease in appetite
Insomnia or hypersomnia
Psychomotor agitation or retardation
Fatigue or loss of energy
Feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt
Diminished ability to think or concentrate, or indecisiveness
Recurrent thoughts of death or suicidal ideation

\* DSM-5 denotes *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fifth edition.

（李雷）

### 再想想社会史<sup>[199]</sup>

NEJM 在 Perspective 里面有个专栏，“怎样成为医师（Becoming A Physician）”。以前没有太在意，10月2日的这篇 *Rethinking the Social History* 还是读了一遍。

作者提出的主题已经超越了传统的“TED”（tobacco, ethanol, drug use），开出了一系

列需要讨论的内容。作者推荐初级保健医师在多次随访中检查这些问题，理想情况下每年回顾一次。当然要考虑到好时机，并且和患者建立信任和友好的关系，才能分享这些私密的信息。为了获得恰当的社会史，临床医师还要在基本的和动机性的提问技巧上训练自己，并努力检查自己的偏倚，因为未评估的偏见会影响我们获得及遵循重要信息的能力。作者还推荐临床医师尝试访问患者生活的社区和环境。充分利用这些信息，可以使得临床医师及其团队能够向机构、社区等资源进行恰当的转诊，并和社会工作者、社区卫生工作者、律师、治疗师、咨询者及其他服务提供者进行有效交流。作者还提出怎么对医学生和医师进行这方面的培训。最后，作者引用 William Osler 的话：“The good physician treats the disease; the great physician treats the patient who has the disease.”作者说：“为了治疗患者，一个医师应该能够提问合适的问题并指导如何针对答案采取行动。”

患者社会史目前常见的主题以及推荐的综合性主题	
<b>目前常见的主题</b>	
人种或种族背景	
婚姻状态和孩子	
职业	
最高的教育水平	
烟草，酒精和药物滥用	
安全带和头盔的使用	
家中武器	
家庭暴力的受害者	
<b>提出的新主题</b>	
<b>个人特点</b>	
自我定义的人种和种族	
出生地和国籍	
第一语言	
英语水平	
生活经验（教育，工作经历，参军，创伤或影响生活的经历）	
性别认定和性生活	
休闲活动	
<b>生活环境</b>	
婚姻状态和孩子	
家庭构成，义务和压力	
家庭环境 and 安全性	
食品安全	
法律和移民事物	
工作（工作的种类、时间及相关压力和关注点）	
<b>情绪健康</b>	
情绪状态和心理疾病病史（如抑郁，焦虑，创伤，创伤后应激性疾病）	

最近和长期压力的原因

积极的和消极的社会网络：个人的，家庭的，机构的

宗教关系和精神信仰

### 健康诊疗的观念

生活目标和优先考虑；其他生活优先考虑问题中健康所处地位

个人对健康的理解或对健康诊疗的恐惧

概念中的或希望的健康诊疗提供者的角色

对医药和医学技术的理解

积极的或消极的健康诊疗经历

替代诊疗的实践

心肺复苏的高级指导

### 健康相关的行为

对健康或不健康行为的理解

提升健康的促动因素（如周围社会接触者的健康行为）

有害行为的触动和改变的动机（可能通过动机性提问判断）

饮食和锻炼习惯

医疗依从性的促进因素或障碍

烟草、酒精和药物应用习惯

安全措施：安全带，头盔，武器，街头暴力

### 健康诊疗的接触和应用

卫生保险状态

用药的获取和购买力

健康的读写能力和计算能力（可以通过特定的工具确定，如利用“The Newest Vital Sign”）

预约的障碍（如照顾孩子，工作的允许，自费部分的承受力，交通运输等）

（李雷）

## 参考文献

- [1] Atienza-Amores M, Guerini-Rocco E, Soslow RA, et al. Small cell carcinoma of the gynecologic tract: A multifaceted spectrum of lesions. *Gynecol Oncol*. 2014;134(2):410-418.
- [2] Committee opinion no. 607: gynecologic concerns in children and adolescents with cancer. *Obstet Gynecol*. 2014;124(2 Pt 1):403-8.
- [3] Practice bulletin no. 146: management of late-term and postterm pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2014;124(2 Pt 1):390-6.
- [4] Roness H, Kalich-Philosoph L, Meirou D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: possible roles for hormonal and non-hormonal attenuating agents. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):759-774.
- [5] Connors JM. Prophylaxis against venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2515-9.
- [6] Stoop D, Cobo A, Silber S. Fertility preservation for age-related fertility decline. *Lancet*. 2014;384(9950):1311-1319.
- [7] De Vos M, Smits J, Woodruff TK. Fertility preservation in women with cancer. *Lancet*. 2014;384(9950):1302-1310.
- [8] Tournaye H, Dohle GR, Barratt CLR. Fertility preservation in men with cancer. *Lancet*. 2014;384(9950):1295-1301.
- [9] Liu JF, Barry WT, Birrer M, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014.
- [10] Secura GM, Madden T, McNicholas C, et al. Provision of no-cost, long-acting contraception and teenage pregnancy. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1316-23.
- [11] Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al. Impact of Oophorectomy on Cancer Incidence and Mortality in Women With a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1547-53.
- [12] Role of assisted hatching in in vitro fertilization: a guideline. *Fertil Steril*. 2014;102(2):348-51.
- [13] Andersen BL, DeRubeis RJ, Berman BS, et al. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with

- cancer: an american society of clinical oncology guideline adaptation. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1605-19.
- [14] Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014.
- [15] Wang H, Liddell CA, Coates MM, et al. Global, regional, and national levels of neonatal, infant, and under-5 mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014.
- [16] Yang TO, Reeves GK, Green J, et al. Birth weight and adult cancer incidence: large prospective study and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2014;25(9):1836-43.
- [17] Tew WP, Muss HB, Kimmick GG, et al. Breast and Ovarian Cancer in the Older Woman. *J Clin Oncol.* 2014.
- [18] Falandry C, Bonnefoy M, Freyer G, et al. Biology of Cancer and Aging: A Complex Association With Cellular Senescence. *J Clin Oncol.* 2014.
- [19] Rowland JH, Bellizzi KM. Cancer Survivorship Issues: Life After Treatment and Implications for an Aging Population. *J Clin Oncol.* 2014;32(24):2662-2668.
- [20] Accordino MK, Neugut AI, Hershman DL. Cardiac Effects of Anticancer Therapy in the Elderly. *J Clin Oncol.* 2014;32(24):2654-2661.
- [21] Mandelblatt JS, Jacobsen PB, Ahles T. Cognitive Effects of Cancer Systemic Therapy: Implications for the Care of Older Patients and Survivors. *J Clin Oncol.* 2014;32(24):2617-2626.
- [22] Hurria A, Dale W, Mooney M, et al. Designing Therapeutic Clinical Trials for Older and Frail Adults With Cancer: U13 Conference Recommendations. *J Clin Oncol.* 2014.
- [23] Hubbard JM, Cohen HJ, Muss HB. Incorporating Biomarkers Into Cancer and Aging Research. *J Clin Oncol.* 2014;32(24):2611-2616.
- [24] Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology Consensus on Geriatric Assessment in Older Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 2014.
- [25] Walko CM, McLeod HL. Personalizing Medicine in Geriatric Oncology. *J Clin Oncol.* 2014.
- [26] Smith GL, Smith BD. Radiation Treatment in Older Patients: A Framework for Clinical Decision Making. *J Clin Oncol.* 2014;32(24):2669-2678.
- [27] Naeim A, Aapro M, Subbarao R, et al. Supportive Care Considerations for Older Adults With Cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(24):2627-2634.
- [28] Korc-Grodzicki B, Downey RJ, Shahrokni A, et al. Surgical Considerations in Older Adults With Cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(24):2647-2653.
- [29] Kelly CM, Power DG, Lichtman SM. Targeted Therapy in Older Patients With Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 2014;32(24):2635-2646.
- [30] Cheville AL, Basford JR. Role of Rehabilitation Medicine and Physical Agents in the Treatment of Cancer-Associated Pain. *J Clin Oncol.* 2014;32(16):1691-1702.
- [31] Falk S, Dickenson AH. Pain and Nociception: Mechanisms of Cancer-Induced Bone Pain. *J Clin Oncol.* 2014;32(16):1647-1654.
- [32] Glare PA, Davies PS, Finlay E, et al. Pain in Cancer Survivors. *J Clin Oncol.* 2014;32(16):1739-1747.
- [33] Hui D, Bruera E. A Personalized Approach to Assessing and Managing Pain in Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(16):1640-1646.
- [34] Kwon JH. Overcoming Barriers in Cancer Pain Management. *J Clin Oncol.* 2014;32(16):1727-1733.
- [35] Lovell MR, Luckett T, Boyle FM, et al. Patient Education, Coaching, and Self-Management for Cancer Pain. *J Clin Oncol.* 2014;32(16):1712-1720.
- [36] Whyte JS, Hawkins E, Rausch M, et al. In vivo oocyte retrieval in a young woman with ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):484-6.
- [37] Shah MM, Dobbin ZC, Nowsheen S, et al. An ex vivo assay of XRT-induced Rad51 foci formation predicts response to PARP-inhibition in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):331-7.
- [38] Petrillo M, Pedone Anchora L, Tortorella L, et al. Secondary cytoreductive surgery in patients with isolated platinum-resistant recurrent ovarian cancer: A retrospective analysis. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):257-61.
- [39] Matsushita H, Watanabe K, Yokoi T, et al. Unexpected ovarian malignancy following laparoscopic excision of adnexal masses. *Hum Reprod.* 2014;29(9):1912-7.
- [40] Eisenhauer EL, Zanagnolo V, Cohn DE, et al. A phase II study of gemcitabine, carboplatin and bevacizumab for the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):262-6.
- [41] Escobar PF, Levinson KL, Magrina J, et al. Feasibility and perioperative outcomes of robotic-assisted surgery in the management of recurrent ovarian cancer: A multi-institutional study. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):253-6.
- [42] Ford CE, Punnia-Moorthy G, Henry CE, et al. The non-canonical Wnt ligand, Wnt5a, is upregulated and associated with epithelial to mesenchymal transition in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):338-45.
- [43] McNeish IA, Ledermann JA, Webber L, et al. A randomised, placebo-controlled trial of weekly paclitaxel and saracatinib (AZD0530) in platinum-resistant ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(10):1988-95.
- [44] Billmire DF, Cullen JW, Rescorla FJ, et al. Surveillance After Initial Surgery for Pediatric and Adolescent Girls With Stage I Ovarian Germ Cell Tumors: Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2014;32(5):465-70.
- [45] Daniels MS, Babb SA, King RH, et al. Underestimation of Risk of a BRCA1 or BRCA2 Mutation in Women With High-Grade Serous Ovarian Cancer by BRCAPro: A Multi-Institution Study. *J Clin Oncol.* 2014;32(12):1249-55.
- [46] Zhang X, Chen H, Wang X, et al. Expression and transcriptional profiling of the LKB1 tumor suppressor in cervical cancer cells. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):372-8.
- [47] Ojha RP, Jackson BE, Tota JE, et al. Younger age distribution of cervical cancer incidence among survivors of pediatric and young adult cancers. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):309-13.
- [48] Park JY, Lee JW, Park BK, et al. Postoperative outcomes of MR-invisible stage IB1 cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):168 e1-7.
- [49] Matsuzaki S, Darcha C. Antifibrotic properties of epigallocatechin-3-gallate in endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(8):1677-87.
- [50] Lu Y, Zheng L, Zhang W, et al. Growth factor progranulin contributes to cervical cancer cell proliferation and transformation in vivo and in vitro. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):364-71.
- [51] Lamme J, Pattaratornkosohn T, Mercado-Abadie J, et al. Concurrent anal human papillomavirus and abnormal anal cytology in women with known cervical dysplasia. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):242-8.
- [52] Geijteman EC, Wensveen CW, Duvekot JJ, et al. A child with severe hearing loss associated with maternal Cisplatin treatment during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):454-6.
- [53] Haguenoer K, Giraudeau B, Gaudy-Graffin C, et al. Accuracy of dry vaginal self-sampling for detecting high-risk human papillomavirus infection in cervical cancer screening: A cross-sectional study. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):302-8.
- [54] Disilvestro PA, Ali S, Craighead PS, et al. Phase III Randomized Trial of Weekly Cisplatin and Irradiation Versus Cisplatin and Tirapazamine and Irradiation in Stages IB2, IIA, IIB, IIIB, and IVA Cervical Carcinoma Limited to the Pelvis: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2014;32(5):458-64.

- [55] Davila Fajardo R, van Os R, Buist MR, et al. Post-operative radiotherapy in patients with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):52-9.
- [56] Batte BA, Bruegl AS, Daniels MS, et al. Consequences of universal MSI/IHC in screening ENDOMETRIAL cancer patients for lynch syndrome. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):319-25.
- [57] Castonguay V, Lheureux S, Welch S, et al. A phase II trial of sunitinib in women with metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A study of the Princess Margaret, Chicago and California Consortia. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):274-80.
- [58] Yusuf N, Inagaki T, Kusunoki S, et al. SPARC was overexpressed in human endometrial cancer stem-like cells and promoted migration activity. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):356-63.
- [59] Sinno AK, Fader AN, Roche KL, et al. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):281-6.
- [60] Slaughter KN, Frumovitz M, Schmeler KM, et al. Minimally invasive surgery for endometrial cancer: Does operative start time impact surgical and oncologic outcomes? *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):248-52.
- [61] Sauer CM, Chatterjee S, Israel GM, et al. Endometrial adenocarcinoma presenting as a hematoatrachelos. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):448-51.
- [62] Schointuch MN, Gilliam TP, Stine JE, et al. Simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, exhibits anti-metastatic and anti-tumorigenic effects in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):346-55.
- [63] Nevadunsky NS, Van Arsdale A, Strickler HD, et al. Obesity and age at diagnosis of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):300-6.
- [64] Mirabeau-Beale KL, Viswanathan AN. Quality of life (QOL) in women treated for gynecologic malignancies with radiation therapy: A literature review of patient - reported outcomes. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):403-409.
- [65] Mucke J, Klapdor R, Schneider M, et al. Isthmocervical labelling and SPECT/CT for optimized sentinel detection in endometrial cancer: Technique, experience and results. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):287-92.
- [66] Yost KJ, Chevillat AL, Al-Hilli MM, et al. Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):307-15.
- [67] Lopez-Fernandez JA, Marcos-Sanmartin J, Martinez-Escoriza JC. Septate uterus: Benign right and malignant left. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):179 e1-2.
- [68] Akhtar-Danesh N, Elit L, Lytwyn A. Trends in incidence and survival of women with invasive vulvar cancer in the United States and Canada: A population-based study. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):314-8.
- [69] Mowers EL, Shank JJ, Frisch N, et al. Myxoid leiomyosarcoma of the Bartholin gland. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):433-5.
- [70] Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):748-758.
- [71] Vyarvelska I, Rosen B, Narod SA. Should hysterectomy complement prophylactic salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers? *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):219-21.
- [72] Soini T, Hurskainen R, Grenman S, et al. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):292-9.
- [73] Novetsky AP, Zigelboim I, Guntupalli SR, et al. A phase II trial of a surgical protocol to decrease the incidence of wound complications in obese gynecologic oncology patients. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):233-7.
- [74] McDonald ME, Ramirez PT, Munsell MF, et al. Physician pain and discomfort during minimally invasive gynecologic cancer surgery. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):243-7.
- [75] Meirou D, Raanani H, Maman E, et al. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies. *Fertil Steril.* 2014;102(2):488-495 e3.
- [76] Lokich E, Stuckey A, Raker C, et al. Preoperative genetic testing affects surgical decision making in breast cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):326-30.
- [77] Committee opinion no. 606: options for prevention and management of heavy menstrual bleeding in adolescent patients undergoing cancer treatment. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):397-402.
- [78] Bouchard-Fortier G, Geerts WH, Covens A, et al. Is venous thromboprophylaxis necessary in patients undergoing minimally invasive surgery for a gynecologic malignancy? *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):228-32.
- [79] Eskander RN, Osann K, Dickson E, et al. Assessment of palliative care training in gynecologic oncology: A gynecologic oncology fellow research network study. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):379-84.
- [80] Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, et al. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):e493-e503.
- [81] Shanafelt TD, Raymond M, Horn L, et al. Oncology Fellows' Career Plans, Expectations, and Well-Being: Do Fellows Know What They Are Getting Into? *J Clin Oncol.* 2014.
- [82] van Hasselt JG, van Calsteren K, Heyns L, et al. Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Ann Oncol.* 2014;25(10):2059-65.
- [83] Ford JS, Kawashima T, Whitton J, et al. Psychosexual functioning among adult female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2014;32(28):3126-36.
- [84] Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, et al. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1129-36.
- [85] Chao C, Page JH, Yang SJ, et al. History of chronic comorbidity and risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia in cancer patients not receiving G-CSF prophylaxis. *Ann Oncol.* 2014;25(9):1821-9.
- [86] Chandel NS, Tuveson DA. The promise and perils of antioxidants for cancer patients. *N Engl J Med.* 2014;371(2):177-8.
- [87] Jones JA, Lutz ST, Chow E, et al. Palliative radiotherapy at the end of life: A critical review. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(5):295-310.
- [88] Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann Oncol.* 2014;25(8):1650-6.
- [89] Tropeano G, Amoroso S, Di Stasi C, et al. Incidence and predictive factors for complications after uterine leiomyoma embolization. *Hum Reprod.* 2014;29(9):1918-24.
- [90] Song T, Lee SH, Kim WY. Additional benefit of hemostatic sealant in preservation of ovarian reserve during laparoscopic ovarian cystectomy: a multi-center, randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2014;29(8):1659-65.
- [91] Karmon AE, Cardozo ER, Rueda BR, et al. MicroRNAs in the development and pathobiology of uterine leiomyomata: does evidence support future strategies for clinical intervention? *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):670-687.
- [92] Kundu K, Cohen AW, Goldberg J. Acute torsion of uterine remnant leiomyoma with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* 2014;102(2):607-9.
- [93] Wise LA, Ruiz-Narvaez EA, Haddad SA, et al. Polymorphisms in vitamin D-related genes and risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* 2014;102(2):503-510 e1.

- [94] Andersson KL, Bussani C, Fambrini M, et al. DNA methylation of HOXA10 in eutopic and ectopic endometrium. *Hum Reprod.* 2014;29(9):1906-11.
- [95] Roman H, Tuech JJ. Laparoscopic and transanal excision of large lower- and mid-rectal deep endometriotic nodules: the Rouen technique. *Fertil Steril.* 2014;102(2):e7.
- [96] Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, et al. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):702-16.
- [97] Morotti M, Vincent K, Brawn J, et al. Peripheral changes in endometriosis-associated pain. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):717-736.
- [98] Lafay Pillet MC, Huchon C, Santulli P, et al. A clinical score can predict associated deep infiltrating endometriosis before surgery for an endometrioma. *Hum Reprod.* 2014;29(8):1666-76.
- [99] Brawn J, Morotti M, Zondervan KT, et al. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):737-747.
- [100] Dharmaraj N, Chapela PJ, Morgado M, et al. Expression of the transmembrane mucins, MUC1, MUC4 and MUC16, in normal endometrium and in endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(8):1730-8.
- [101] van Veelen A, Schweitzer K, van der Vaart H. Ultrasound assessment of urethral support in women with stress urinary incontinence during and after first pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):249-56.
- [102] Subak LL, Goode PS, Brubaker L, et al. Urinary incontinence management costs are reduced following Burch or sling surgery for stress incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):171 e1-7.
- [103] Reed SD, Mitchell CM, Joffe H, et al. Sexual function in women on estradiol or venlafaxine for hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):233-41.
- [104] Lowder JL, Ghetti C, Oliphant SS, et al. Body Image in the Pelvic Organ Prolapse Questionnaire: development and validation. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):174 e1-9.
- [105] Smith PP, Malick S, Clark TJ. Bipolar radiofrequency compared with thermal balloon ablation in the office: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):219-25.
- [106] Callens N, De Cuyper G, De Sutter P, et al. An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):775-801.
- [107] Song T, Kim MK, Kim ML, et al. Effectiveness of different routes of misoprostol administration before operative hysteroscopy: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril.* 2014;102(2):519-24.
- [108] Kelly JC, Jia X, Vindenes T, et al. Chorioamnionitis and sternoclavicular septic arthritis after drainage of Bartholin gland abscess. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):436-8.
- [109] Amaral LM, Kiprono L, Cornelius DC, et al. Progesterone supplementation attenuates hypertension and the autoantibody to the angiotensin II type I receptor in response to elevated interleukin-6 during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):158 e1-6.
- [110] Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, et al. Is total thyroxine better than free thyroxine during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):132 e1-6.
- [111] Caranta DG, Lee AM, Pennington D, et al. Complications From Roux-en-Y Gastric Bypass Mistaken for Medical Complications in Gravid Patients. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):464-6.
- [112] Cassina M, Dona M, Di Gianantonio E, et al. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):656-669.
- [113] Brubaker SG, Friedman AM, Cleary KL, et al. Patterns of use and predictors of receipt of antibiotics in women undergoing cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):338-44.
- [114] Cain MA, Whiteman VE, Buhari MA, et al. Positive Interferon-Gamma Release Assay Leading to a Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Pericarditis in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):475-7.
- [115] Cai GJ, Sun XX, Zhang L, et al. Association between maternal body mass index and congenital heart defects in offspring: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):91-117.
- [116] Wang R, Hu Y, Tang H, et al. Majocchi granuloma in a pregnant woman. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):423-5.
- [117] Tu YA, Su YN, Yang PK, et al. Prenatal diagnosis of true diphallia and associated anomalies. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):416-8.
- [118] Vogell A, Boelig RC, Skora J, et al. Bilateral bell palsy as a presenting sign of preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):459-61.
- [119] Tarney CM, Wilson K, Sewell MF. Cogan syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):428-31.
- [120] Vega Guedes B, Santana Acosta C, Cabrera F, et al. Factitious hypoglycemia in pregnancy in a patient with type 2 diabetes. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):456-8.
- [121] Tarnow-Mordi WO, Duley L, Field D, et al. Timing of cord clamping in very preterm infants: more evidence is needed. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):118-23.
- [122] Shore EM, Latta E, Colak E, et al. Uterine lymphangioma in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):472-5.
- [123] Spaniol A, Mulla BM, Daily JG, et al. Carney complex: a rare cause of cushing syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):426-8.
- [124] Stamilio DM, Scifres CM. Extreme obesity and postcesarean maternal complications. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):227-32.
- [125] Stock SJ, Taylor R, Mairs R, et al. Home cervical ripening with dinoprostone gel in nulliparous women with singleton pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):354-60.
- [126] Saad AF, Pacheco LD, Costantine MM. Management of ectopic parathyroid adenoma in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):478-80.
- [127] Raisanen S, Kancherla V, Kramer MR, et al. Placenta Previa and the Risk of Delivering a Small-for-Gestational-Age Newborn. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):285-91.
- [128] Schoen C, Campbell S, Maratas A, et al. Anaphylaxis to buccal misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):466-8.
- [129] Rosenstein MG, Vargas JE, Drey EA. Ultrasound-guided instrumental removal of the retained placenta after vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):180 e1-3.
- [130] Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, et al. Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):210-8.
- [131] Osmundson SS, Lafayette RA, Bowen RA, et al. Maternal proteinuria in twin compared with singleton pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):332-7.
- [132] Moraitis AA, Wood AM, Fleming M, et al. Birth weight percentile and the risk of term perinatal death. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):274-83.
- [133] Morocco S, Korman A, Stein J. Influenza a hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):431-3.
- [134] Moffat R, Bergsma N, Sartorius G, et al. Does prior hysteroscopy affect pregnancy outcome in primigravid infertile women? *Am J*

- Obstet Gynecol. 2014;211(2):130 e1-6.
- [135] Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):150 e1-150 e15.
- [136] Nelson DB, Lucke AM, McIntire DD, et al. Obstetric antecedents to body-cooling treatment of the newborn infant. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):155 e1-6.
- [137] Lorenz RP. What is new in bed rest in pregnancy?: best articles from the past year. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):377-8.
- [138] Grobman WA, Gilbert SA, Iams JD, et al. Activity Restriction Among Women With a Short Cervix. *Obstet Gynecol.* 2013;121(6):1181-1186.
- [139] McCall CA, Grimes DA, Lyerly AD. "Therapeutic" bed rest in pregnancy: unethical and unsupported by data. *Obstet Gynecol.* 2013;121(6):1305-8.
- [140] Maloni JA. Lack of evidence for prescription of antepartum bed rest. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2011;6(4):385-393.
- [141] Biggio JR, Jr. Bed rest in pregnancy: time to put the issue to rest. *Obstet Gynecol.* 2013;121(6):1158-60.
- [142] Mayama M, Yoshihara M, Kokabu T, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with a parvovirus b19 infection during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):438-41.
- [143] McIntosh J, Lauer J, Gunatilake R, et al. Multiple myeloma presenting as hypercalcemic pancreatitis during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):461-3.
- [144] Mendez-Figueroa H, Dahlke JD, Viteri OA, et al. Neonatal and infant outcomes in twin gestations with preterm premature rupture of membranes at 24-31 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):323-31.
- [145] Luckett R, Rodriguez W, Katz D. Babesiosis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):419-22.
- [146] Luo ZC, Ouyang F, Zhang J, et al. Perinatal mortality in second- vs firstborn twins: a matter of birth size or birth order? *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):153 e1-8.
- [147] Kaislasuo J, Heikinheimo O, Lahteenmaki P, et al. Predicting painful or difficult intrauterine device insertion in nulligravid women. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):345-53.
- [148] Levy B, Sigurjonsson S, Pettersen B, et al. Genomic imbalance in products of conception: single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):202-9.
- [149] Bienstock JL, Birsner ML, Coleman F, et al. Successful in utero intervention for bilateral renal agenesis. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):413-5.
- [150] Kemp MW, Miura Y, Payne MS, et al. Repeated maternal intramuscular or intraamniotic erythromycin incompletely resolves intrauterine *Ureaplasma parvum* infection in a sheep model of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):134 e1-9.
- [151] Blumenfeld YJ, Baer RJ, Druzin ML, et al. Association between maternal characteristics, abnormal serum aneuploidy analytes, and placental abruption. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):144 e1-9.
- [152] Bowman ZS, Eller AG, Kennedy AM, et al. Accuracy of ultrasound for the prediction of placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):177 e1-7.
- [153] Dray D, Dahlke JD, Rouse DJ. Recurrent pancreatitis in pregnancy after preconception whipple for pseudopapillary pancreatic tumor. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):469-71.
- [154] Decroocq J, Marcellin L, Le Ray C, et al. Rescue therapy with romiplostim for refractory primary immune thrombocytopenia during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):481-3.
- [155] Crook AM, Ford D, Gafos M, et al. Injectable and oral contraceptives and risk of HIV acquisition in women: an analysis of data from the MDP301 trial. *Hum Reprod.* 2014;29(8):1810-7.
- [156] Catalano PM, Mele L, Landon MB, et al. Inadequate weight gain in overweight and obese pregnant women: what is the effect on fetal growth? *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):137 e1-7.
- [157] Drassinower D, Timofeev J, Huang CC, et al. Racial disparities in outcomes of twin pregnancies: elective cesarean or trial of labor? *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):160 e1-7.
- [158] Hamel MS, Anderson BL, Rouse DJ. Oxygen for intrauterine resuscitation: of unproved benefit and potentially harmful. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):124-7.
- [159] Flick A, Krakow D, Martirosian A, et al. Routine measurement of amniotic fluid alpha-fetoprotein and acetylcholinesterase: the need for a reevaluation. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):139 e1-6.
- [160] Grobman WA, Bailit JL, Rice MM, et al. Can differences in obstetric outcomes be explained by differences in the care provided? The MFMU Network APEX study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):147 e1-147 e16.
- [161] Renfrew MJ, McFadden A, Bastos MH, et al. Midwifery and quality care: findings from a new evidence-informed framework for maternal and newborn care. *Lancet.* 2014.
- [162] Homer CS, Friberg IK, Dias MA, et al. The projected effect of scaling up midwifery. *Lancet.* 2014.
- [163] Van Lerberghe W, Matthews Z, Achadi E, et al. Country experience with strengthening of health systems and deployment of midwives in countries with high maternal mortality. *Lancet.* 2014.
- [164] Fazel S, Zetterqvist J, Larsson H, et al. Antipsychotics, mood stabilisers, and risk of violent crime. *Lancet.* 2014.
- [165] Cohen A, Zakar L, Gil Y, et al. Methotrexate success rates in progressing ectopic pregnancies: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):128 e1-5.
- [166] Winter C, Van Acker F, Bonduelle M, et al. Cognitive and psychomotor development of 5- to 6-year-old singletons born after PGD: a prospective case-controlled matched study. *Hum Reprod.* 2014;29(9):1968-77.
- [167] Ackerman S, Wenegrat J, Rettew D, et al. No increase in autism-associated genetic events in children conceived by assisted reproduction. *Fertil Steril.* 2014;102(2):388-93.
- [168] Barnes A, Riche D, Mena L, et al. Efficacy and safety of intrauterine insemination and assisted reproductive technology in populations serodiscordant for human immunodeficiency virus: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2014;102(2):424-34.
- [169] Bailey AP, Hawkins LK, Missmer SA, et al. Effect of body mass index on in vitro fertilization outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):163 e1-6.
- [170] Broekmans FJ, Verweij PJ, Eijkemans MJ, et al. Prognostic models for high and low ovarian responses in controlled ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod.* 2014;29(8):1688-97.
- [171] Shapiro DB, Pappadakis JA, Ellsworth NM, et al. Progesterone replacement with vaginal gel versus i.m. injection: cycle and pregnancy outcomes in IVF patients receiving vitrified blastocysts. *Hum Reprod.* 2014;29(8):1706-11.
- [172] Samorinha C, Pereira M, Machado H, et al. Factors associated with the donation and non-donation of embryos for research: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):641-655.
- [173] Santos-Ribeiro S, Polyzos NP, Haentjens P, et al. Live birth rates after IVF are reduced by both low and high progesterone levels on the day of human chorionic gonadotrophin administration. *Hum Reprod.* 2014;29(8):1698-705.
- [174] Polyzos NP, Anckaert E, Guzman L, et al. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI. *Hum Reprod.* 2014;29(9):2032-40.

- [175] Oron G, Sokal-Arnon T, Son WY, et al. Extended embryo culture is not associated with increased adverse obstetric or perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):165 e1-7.
- [176] Ohannessian A, Loundou A, Courbiere B, et al. Ovarian responsiveness in women receiving fertility treatment after methotrexate for ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014;29(9):1949-56.
- [177] Kaser DJ, Racowsky C. Clinical outcomes following selection of human preimplantation embryos with time-lapse monitoring: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):617-631.
- [178] Li Z, Wang YA, Ledger W, et al. Birthweight percentiles by gestational age for births following assisted reproductive technology in Australia and New Zealand, 2002-2010. *Hum Reprod.* 2014;29(8):1787-800.
- [179] Krause MS, Johnson MS, Delaney AA, et al. Successful increase in uterine volume and subsequent pregnancy in a patient with a history of radiation and chemotherapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):e1-2.
- [180] Brison DR, Sturmey RG, Leese HJ. Metabolic heterogeneity during preimplantation development: the missing link? *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):632-40.
- [181] De Wert G, Dondorp W, Shenfield F, et al. ESHRE Task Force on Ethics and Law 23: medically assisted reproduction in singles, lesbian and gay couples, and transsexual people/dagger. *Hum Reprod.* 2014;29(9):1859-65.
- [182] Decanter C, Peigne M, Mailliez A, et al. Toward a better follow-up of ovarian recovery in young women after chemotherapy with a hypersensitive antimullerian hormone assay. *Fertil Steril.* 2014;102(2):483-7.
- [183] Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, et al. The predictive accuracy of anti-Mullerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4):560-70.
- [184] Hamdine O, Macklon NS, Eijkemans MJ, et al. Elevated early follicular progesterone levels and in vitro fertilization outcomes: a prospective intervention study and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2014;102(2):448-454 e1.
- [185] Blumenfeld Z, Katz G, Evron A. 'An ounce of prevention is worth a pound of cure': the case for and against GnRH-agonist for fertility preservation. *Ann Oncol.* 2014;25(9):1719-1728.
- [186] Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, et al. Anti-Mullerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):688-701.
- [187] True K, Bajos N, Bohet A, et al. Timing of contraceptive initiation and association with future sexual and reproductive outcomes. *Hum Reprod.* 2014;29(8):1651-8.
- [188] Reiter RJ, Tamura H, Tan DX, et al. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertil Steril.* 2014;102(2):321-328.
- [189] Ryan GL, Mengeling MA, Booth BM, et al. Voluntary and involuntary childlessness in female veterans: associations with sexual assault. *Fertil Steril.* 2014;102(2):539-47.
- [190] Louwers YV, Roest-Schalken ME, Kleefstra N, et al. Excess mortality in mothers of patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2014;29(8):1780-6.
- [191] Boots CE, Bernardi LA, Stephenson MD. Frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2014;102(2):455-9.
- [192] Biswas Shivhare S, Bulmer JN, Innes BA, et al. Altered vascular smooth muscle cell differentiation in the endometrial vasculature in menorrhagia. *Hum Reprod.* 2014;29(9):1884-94.
- [193] Dreisler E, Stampe Sorensen S. Mullerian duct anomalies diagnosed by saline contrast sonohysterography: prevalence in a general population. *Fertil Steril.* 2014;102(2):525-9.
- [194] Guldbrandsen K, Hakonsen LB, Ernst A, et al. Age of menarche and time to pregnancy. *Hum Reprod.* 2014;29(9):2058-64.
- [195] Glinborg D, Altinok M, Mumm H, et al. Prolactin is associated with metabolic risk and cortisol in 1007 women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2014;29(8):1773-9.
- [196] Gauthier T, Piver P, Pichon N, et al. Uterus retrieval process from brain dead donors. *Fertil Steril.* 2014;102(2):476-82.
- [197] Frapsauce C, Pionneau C, Bouley J, et al. Proteomic identification of target proteins in normal but nonfertilizing sperm. *Fertil Steril.* 2014;102(2):372-80.
- [198] Taylor WD. Clinical practice. Depression in the elderly. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1228-36.
- [199] Behforouz HL, Drain PK, Rhatigan JJ. Rethinking the social history. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1277-9.

