

协和妇产科文献月报

2014年9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。



但丁，《神曲·天堂篇》：如今我真切看出，我们的智力/若不受到真理的照耀，就无法满足……（朱维基 译）

插图由古斯塔夫·多雷（Gustave Dore, 1832-1883）绘制。

卷首语

蒋芳

文献月报已经有 3-4 年的历史了，从《协和妇科肿瘤文献月报》更名为《协和妇产科文献月报》信息量在不断增大，一期常常有 200 篇文献，工作量着实不小。我们正处于一个“文献爆炸”的时代。作为一个妇产科医生，很荣幸能参与这个月报的编写工作中，但也经常如略薄冰，毕竟每月分配给我的文献有一部分是我不熟悉的领域，自己看懂是一回事，翻译出摘要供他人参考就需要内容精准了。希望我们的工作能够给妇产科同仁以帮助，读者可以由此查找自己的兴趣所在，或由此得到工作、科研的启发。

希望我们的工作能够坚持下去。

目录

本月重点文献.....	6
成人卵巢颗粒细胞瘤无复发生存预示模型的开发和内部验证.....	6
双胞胎输血综合征经过激光治疗后残留血管交通情况分析.....	6
妇科医生应该做以整形为目的的小阴唇成形手术吗?	7
复发性宫颈癌治疗的循征医学.....	8
成体干细胞在平滑肌瘤形成中的作用.....	10
在可充气的隔离袋中使用电动肌瘤钻.....	11
孕期流感疫苗接种.....	12
子宫内膜厚度与 IVF 妊娠率	13
临床均势.....	13
“没有回答”也是一种回答	14
CIN 治疗后的生殖力和早期妊娠结果.....	14
两种经阴道手术的比较.....	14
子宫平滑肌肉瘤.....	15
GFIG 少见肿瘤的共识性综述	16
西多福韦和咪喹莫特治疗外阴上皮内瘤变.....	17
帕唑帕尼 (pazopanib) 用于卵巢癌维持治疗的 III 期随机对照研究.....	17
四价 HPV 疫苗对于宫颈细胞学异常的保护作用.....	18
阿纳托唑用于预防绝经后高危女性的乳腺癌风险.....	18
癌症化疗中腹泻诊疗的指南.....	19
降低风险的双附件切除术的病理发现: GOG-0199 的初步结果	21
卵巢癌: Lancet 的讲座.....	22
妇科肿瘤	23
卵巢癌.....	23
宫颈癌.....	32
宫体恶性肿瘤.....	39
癌症相关问题.....	41
妇科良性肿瘤.....	47
普通妇科	49
子宫内膜异位症和慢性盆腔痛.....	49
妇科泌尿学.....	49
其他妇科问题.....	52
产科与计划生育	54

生殖医学	68
HRT	68
辅助生殖.....	69
其他生殖问题.....	73
其他医学问题.....	75
参考文献	76

本月重点文献

成人卵巢颗粒细胞瘤无复发生存预示模型的开发和内部验证

这是一项来自荷兰的成果^[1]。本实验的目的旨在开发和内部验证成人卵巢颗粒细胞瘤（GCT）的无复发生存预示模型。本研究是一项多中心回顾性群体研究，纳入 127 例成人 GCT 病例，人口统计学信息、临床和病例信息被考虑为潜在预后相关因素。运用 Cox 比例风险模型进行单变量、多变量分析。运用逆向阶梯式选择确定能最好的预示无复发生存期的联合预后因素。运用 bootstrapping 技术进行模型内部验证。通过 C-statistic 和校正评估模型性能。结果显示：127 例患者中，中位随访时间 131 个月。64%（81/127）患者复发。临床分期、体重指数、肿瘤直径和有丝分裂指数四项预后相关因素联合预测能够很好的评估无复发生存期。模型 c-statistic 是 0.73（95%CI 0.66-0.80）并显示精确的校正。

无复发生存期= $(S_0(t))^{\exp(\text{FIGO} \times 0.67) + (\log(\text{TD}) \times 0.40) + (\text{MI} \times 0.95) + (\text{BMI} \times 0.058) - 3.15)}$ ， $S_0(t)$ 为时间t时的平均无复发生存期（t在2年、5年和10年时分别为0.9、0.77和0.41）；FIGO为高于I期的FIGO分期；TD为肿瘤直径；MI为每10HPF下超过4个的有丝分裂指数；BMI为患者体重指数。例如，一例患者为GCT IIIc期，肿瘤直径16cm，有丝分裂指数9/10HPF，BMI为32，5年无复发生存计算为34%（ $0.77^{\exp(1 \times 0.67) + (\log(16) \times 0.40) + (1 \times 0.95) + (32 \times 0.058) - 3.15)}$ ）；另一例患者为GCT I期，肿瘤直径5cm，有丝分裂指数低（2/10HPF），体重指数22，计算五年无复发生存为93%（ $0.77^{\exp(0 \times 0.67) + (\log(5) \times 0.40) + (0 \times 0.95) + (22 \times 0.058) - 3.15)}$ ）。

（尹婕）

双胎输血综合征经过激光治疗后残留血管交通情况分析

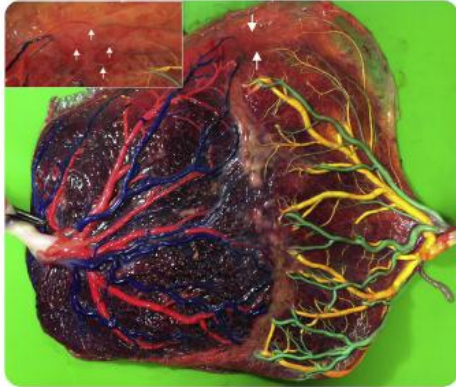
在单绒毛膜双胎妊娠中 TTTS 的发生率约为 10%，其最好的治疗方法为胎儿镜下用激光凝固相互交通的血管。然而经过治疗后胎盘残存血管交通率可高达 33%。这些残存的血管交通可导致严重的术后并发症，比如双胎贫血-红细胞增多序列征（twin anemia-polycythemia sequence，TAPS）以及 TTTS 复发，这些会影响胎儿的存活。

本研究为欧洲五个临床中心联合进行的开放的随机对照临床研究^[2]，比较 Solomon 方法和传统方法激光治疗 TTTS 后胎盘残留血管交通情况的分析。传统的方法为胎儿镜下将所见的交通血管用激光电凝；Solomon 方法除了电凝可见的交通血管外还要沿着融合部位从一边电凝到另一边，以消除不可见的交通血管。该研究来评估两种方法治疗后各自残留交通血管情况，并且对手术者术中认为完全电凝所有交通血管后仍残留交通血管的情况进行了分析。试验按照 1: 1 的比例随机对患者进行分组；在手术的同时记录手术者认为是否完全电凝了所有交通血管；在分娩后对胎盘进行灌注来评估是否存在残留的交通血管。结果：最终两组共获得 151 个胎盘进行了灌注试验，其中 Solomon 组 74 例，传统组 77 例。Solomon 组和传统组残留交通血管的比例分别为 19%（14/74）和 34%（26/77）， $P=0.04$ 。手术医师报道已完全电凝的胎盘中两组残留交通血管的比例分别为 12%（8/65）和 32%（22/69），Solomon 组明显低于传统组（ $P<0.01$ ）。对围生期结局进行分析发现两组围生期存活率和严重新生儿并发症上两组无差别，但 Solomon 组 TAPS 和 TTTS 术后的发生率低于传统组。结论：Solomon 激光技术可以降低术后交通血管残留的风险。然而，因为术后仍有一定的复发率，所有术后

仍需要严密仔细的随诊。

(王永学)

FIGURE 2
Residual anastomoses in a
Solomon placenta



Placenta after dye injection in a case of twin-to-twin transfusion syndrome that was treated with the Solomon technique. Blue and green dyes were used to stain the arteries; pink and yellow dyes were used to stain the veins. This placenta shows a Solomon line along the vascular equator and residual venoarterial anastomoses at the placental margin (*white arrows*). These residual anastomoses caused twin anemia polycythemia sequence.

妇科医生应该做以整形为目的的小阴唇成形手术吗？

越来越多的患者寻求阴唇的整形手术。2007年，美国妇产科学会发布了一个学会意见（378号）：由于缺乏安全性和有效性的数据，故反对进行阴道整形手术。但尽管缺乏对照性资料和正确的结局观察方法，仍有越来越多的观察性研究提示满意率高，并发症概率是“可接受的”。在该文中，从文献和标准的伦理规范的角度，正反方分别基于2014年妇外科医生协会科学年会中的讨论，作为对要求阴唇缩小整形手术患者的妇科医生所持的观点。议题可以归结为：妇科医生对于为其患者提供阴唇整形手术是否应该心安理得呢？^[3]

正方代表认为：**对于要求行阴唇整形的女性，我们恰恰应该成为她们的医生。**

随着文化与审美的改变，目前美国约80%女性进行部分或全部阴毛去除，使得阴唇的外观更加显露，也更增加了性伴侣对此的关注。也有人认为过于肥大突出的阴唇会影响运动、性交、外阴脱毛困难等；也有女性由于认为该异常避免穿某些服装或泳衣，并为自己的身体感到尴尬而影响甚至阻碍性生活。传统认为小的不突出而对称的阴唇是美学标准的。从医学“无害”的角度，并无资料证明阴唇整形会影响性高潮；并发症发生率很低（2-6%）而且轻微，该并发症率远低于隆胸等已广泛开展的手术。因此，对于有要求的女性，由专业的妇科医生对其进行相应的整形手术，对患者的身心均有裨益。

反方代表认为：**绝大多数接受阴唇整形患者的器官解剖都是正常的，我们妇科医生不应进行阴唇整形。**

外阴整形是目前最常施行的20种整形手术之一。对阴唇整形的要求来源于外阴脱毛后对

视觉的要求、近乎色情的外阴图片、以及商业的大肆宣传。在妇科诊疗过程中对482例女性的调查发现，78%对此的知识来源于媒体，而14%认为其外阴外观异常。越来越多的女性自行检查外阴，50%以上每月检查一次。所幸，大部分女性认为其外阴外观正常，但有10%考虑要进行外阴整形手术。但什么才是正常的外阴呢？据有限的研究表明，正常阴唇形态如大小、对称程度及颜色可以有一定范围的变化。阴唇整形的主要要求是将其变为小而对称、遮掩与大阴唇内、类似于少儿期的形态。阴唇整形被宣传为能改善性功能和身体外观，但文献检索显示并无客观根据；而尚无相关手术安全性和有效性的前瞻对照性研究。当然，经自主选择，成年女性可以选择做或不做阴唇整形，但作为施行者，应遵循几个原则。施善行，一定是针对对该手术特别感兴趣的女性；不伤害，医生的首要原则是不伤害；公平，对于有限医疗资源的分配应公平。外科医生不能盲目屈从商业导向。经常同时进行的手术还有大阴唇增大、G点加强、阴道紧缩、处女膜成形、阴蒂头缩小等，这种一次一付的服务，患者花费多，提供服务方则获得大额利润，不符合施善行原则。由于目前没有前瞻性对照研究，故对于阴唇整形手术仅有微小手术风险的说法并无根据。面对短缺的医疗资源，进行非医疗目的且有效性和安全性都不明确的手术，也不符合公平原则。作为妇科医生，提供最基本的健康服务；女性前来寻求健康保健和医疗咨询。保罗医生在2007年发表的声明提出：“我们的诊室应成为女性安全的天堂，让她们感到被接受，因为她们在最脆弱的时候前来看我们。为成为所谓的“精品”进行医疗操作而刷手上台，那不是我们！”。

对此长篇摘要翻译的目的是，也曾经看到业内人士关于类似手术的介绍，目前国内尚未如欧美广泛开展。对此不置可否，仅作参考，或许在可预见的以后，类似的争论也会出现在我们周围。

(王姝)

复发性宫颈癌治疗的循征医学

本文为JCO的综述^[4]。

诊断和治疗面临的挑战

99%以上的宫颈癌与HPV亚型感染相关，尤其是16亚型HPV感染最常见。75%的宫颈癌组织病理类型是鳞癌，腺癌占20%~24%的病理类型，更常见于18亚型HPV感染。宫颈淋巴瘤和黑色素瘤约占1%。FDA于2006年6月批准HPV-11、16、和18亚型疫苗用于女性HPV感染预防，2009年批准HPV-11、16、18亚型疫苗用于男性，以预防男性生殖器湿疣，2010年疫苗的应用扩展于两性的癌症预防。

宫颈癌高危因素包括HPV感染的相关因素，如多个性伴侣；吸烟增加了HPV持续性感染的风险，与宫颈癌变密切相关。长期免疫抑制也是HPV持续感染的重要因素，并导致HPV相关病变。所以，HIV感染及器官移植的病例中HPV相关的肛门生殖器癌症及其癌前病变是主要并发症。

目前的宫颈癌筛查指南推荐21岁到65岁的女性每3年行一次宫颈细胞学筛查，增加筛查频率并不能增加获益。30岁到65岁的女性每5年一次HPV检测联合细胞学筛查可达到风险和获益的平衡，是这个年龄段女性延长筛查间隔的最佳筛查方案。筛查可发现癌前病变（宫颈高级别上皮内瘤变），预防发展为宫颈癌。宫颈高级别上皮内瘤变是无症状的，需宫颈病变消除术或切除术治疗，包括冷冻治疗、激光治疗、环形电切术和冷刀锥切术。筛查也可发现早期宫颈浸润癌，有利于治疗性手术（全子宫切除术）。

巴氏涂片筛查的广泛应用极大降低了发达国家宫颈癌的死亡率，宫颈癌筛查的成功之处在于可以进行一系列的筛查监测，而不是单一筛查。输卵管结扎术后的妇女因为不再需要避孕相关的保健，所以几乎不行宫颈细胞学筛查。

早期宫颈癌（FIGO IB1）的临床症状包括异常阴道出血（如：经间期出血、性交后出血）、异常阴道排液和性交困难。IB1期通常行广泛性子官切除术和淋巴切除术。对于需要保留生育能力的女性，如果肿瘤直径小于2 cm，可行保留子宫的宫颈癌根治术和淋巴切除术。病灶局限于盆腔但是不适于行根治性手术的宫颈癌（FIGO IB2-IVA期）可行每周静脉铂类化疗（40 mg/m²）联合腔内外放射治疗。独立的预后因素包括FIGO分期、肿瘤级别、种族和年龄。年龄小的和年龄大的宫颈癌患者预后均很差，亚洲人种和西班牙裔预后较好。此外，放疗持续时间（外照射第一天到最后一次腔内放射）超过8周，无进展期和总的生存期都受影响。宫颈癌局部复发的临床表现包括阴道出血、疼痛、肾积水和瘘；腹膜后/淋巴结复发常常表现为疼痛，有时很严重。器官功能受损常出现于肺、肝等器官的远处转移。宫颈癌复发在PET表现为病灶的氟脱氧葡萄糖聚集。活检病理确诊复发是有争议的，但是我们的实践标准是尽可能地活检病理诊断复发。

复发宫颈癌治疗的首要目的是充分缓解症状，尤其是缓解疼痛。如果需要，可以行输尿管支架或经皮肾穿刺造瘘缓解泌尿系梗阻症状。肿瘤治疗取决于患者的预后和合并症，包括既往神经病变/糖尿病、骨髓储备状况和营养状况。因为复发宫颈癌患者较其他恶性肿瘤终末期的患者年轻，因为对于复发宫颈癌还有更多有效的系统治疗，大多数复发患者选择潜在延长生命的治疗，但是治疗选择的利益和风险仍需重点考虑。

相关文献总结

历史上对于复发宫颈癌的治疗集中于盆腔廓清术（手术切除膀胱、直肠等受累器官）。虽然手术并发症高，但是盆腔廓清术仍是宫颈癌局部复发的治愈方法。如果复发肿瘤广泛转移无法行盆腔廓清术，姑息性放疗运用而生。然而，随着越来越多有效的化疗方案推出，姑息性放疗渐渐退出，仅用于对化疗不敏感的病例。

复发性宫颈癌的主要预后因素包括：一般状况差、盆腔复发、宫颈癌根治术后的无瘤生存期短（小于1年）、铂类治疗史、非洲裔美国人血统。这5个预后因素将复发病例分为3个风险等级：低风险是存在0-1个高危因素；中风险是存在2-3个高危因素；高风险是同时存在4-5个高危因素。3项临床III期的随机对照试验结果合并分析得出的结论是同时存在4-5个高危因素的复发病例对以铂类为基础化疗的敏感率约为13%，中位无进展生存期和总的生存期分别是2.8个月和5.5个月。病理类型（鳞癌或腺癌）在预后中的意义仍待研究。

因为铂类为基础的化疗广泛应用于局部晚期宫颈癌，继发铂类耐药使得复发病例对铂类药物的化疗无效。但是临床随机对照试验得出的结论认为铂类联合紫杉醇仍然是复发和转移性宫颈癌的标准化疗方案。日本临床肿瘤协会最近报告TC（紫杉醇+卡铂）三周疗是较为方便耐受的方案，疗效不亚于顺铂联合紫杉醇化疗。因此，顺铂或卡铂联合化疗方案都是可行的，需考虑到顺铂的肾毒性、神经毒性和消化道毒性，卡铂的骨髓毒性，尤其是血小板减少。如果复发患者之前接受过腹主动脉旁淋巴结区域的放疗，并且骨髓储备受损，可优先选择顺铂联合紫杉醇方案。

复发性宫颈癌不同化疗方案的无效，催生出生物和靶向治疗，如抗血管生成剂。美国妇科肿瘤组已经开展了有关贝伐单抗（人类抗血管内皮生长因子单克隆抗体）的单臂组、II期临床研究。实际上，贝伐单抗的介入治疗显著提高了客观缓解率（48% vs 36%， $P=0.008$ ）和总生存期（17.0月 vs 13.3月， $P=0.004$ ）。但是贝伐单抗联合化疗，较单一化疗增加了2级以上高血压疾病的患病率（25% vs 2%）、血栓事件的发生率（8% vs 1%）和消化道瘘的发生率（3% vs 0%）。但是并没有证实患者的预后结局有显著性差异。

（全佳丽）

成体干细胞在平滑肌瘤形成中的作用

孕期子宫的巨大改变使人们推测：子宫肌层可能受到残留的成体干细胞(SSC)的调控。通过 5-溴脱氧尿核苷(BrdU)的标记技术和异种移植试验，人们确实在子宫肌层中发现了可能的 SSC 细胞。BrdU 是胸腺嘧啶类似物，可以在有丝分裂过程中整合入 DNA，对新生细胞进行标记，随着分裂次数增多，BrdU 信号逐渐稀释，只有残留标记细胞(LRC)仍含有 BrdU。2007 年，Szotek 等人在 β -链蛋白缺乏的小鼠子宫肌层发现了表现为脂肪细胞的 LRC，提示人类子宫肌层中可能存在的 SSC 在缺乏 β -链蛋白的情况下也可能分化为脂肪细胞，进而导致脂肪平滑肌瘤的形成。运用侧群细胞技术，人们在人类子宫肌层中也分离出了可能的 SSC 细胞。最近的研究表明，包括子宫平滑肌瘤在内的多种子宫肌层疾病，是由于 SSC 的失调或起源于具有干细胞性质的一些特殊细胞。不过，这方面的研究数量不多，子宫肌层的干细胞研究仍处于研究初期。本文回顾了对小鼠和人类子宫肌层中 SSC 的当前认识，以及它们在平滑肌瘤形成过程中的可能作用^[5]。

人类子宫肌层：人类子宫肌层由平滑肌纤维交错编织而成，其间充满了结缔组织构成的细胞外间质。这种肌性结构支撑了女性生育年龄期的子宫巨大改变。内分泌和化学信号共同调节了子宫肌层在孕期和分娩期的变化。

子宫平滑肌瘤：子宫平滑肌瘤是女性最常见的良性盆腔肿瘤。它可以导致严重的症状，如不规则出血、经期延长，进而导致贫血，严重影响女性健康。尽管子宫肌瘤发病率很高，其起源和发生仍不明确。种族、遗传、肥胖、糖尿病、高血压均可能影响疾病的发生和进展。最近的研究提示，子宫肌瘤细胞存在一些表观遗传机制的改变。也发现了一些基因突变可能与子宫肌瘤的形成相关。值得一提的是，大约 40%-50%的平滑肌瘤存在染色体异常，主要为移位、缺失、复制，并与肿瘤的体积和位置相关。这一结果提示，子宫肌瘤内的结构重排有一个共同起源。某个单一的遗传事件导致染色体碎裂，产生了一些组织特异性的改变，进而与平滑肌瘤的发生相关。越来越多的研究证实，E2 和 P 对平滑肌瘤的生长起到了主要调节作用。两者均会促进子宫肌瘤的生长。除此之外，生长因子等其他因子也可能影响肌瘤生长。但它们只有在肿瘤已经发生的前提下对其生长产生影响。越来越多的证据表明，人类子宫中极有可能存在干细胞/祖细胞，它们可能会导致子宫平滑肌瘤的形成。

成体干细胞(SSC)：SSC 是有高度增生潜能的未分化细胞，存在于特殊的生理微环境(称为“龕”)中，保持在细胞周期的 G0 期。很多组织器官均被报道存在 SSC，包括子宫内膜、子宫肌层和子宫平滑肌瘤内。

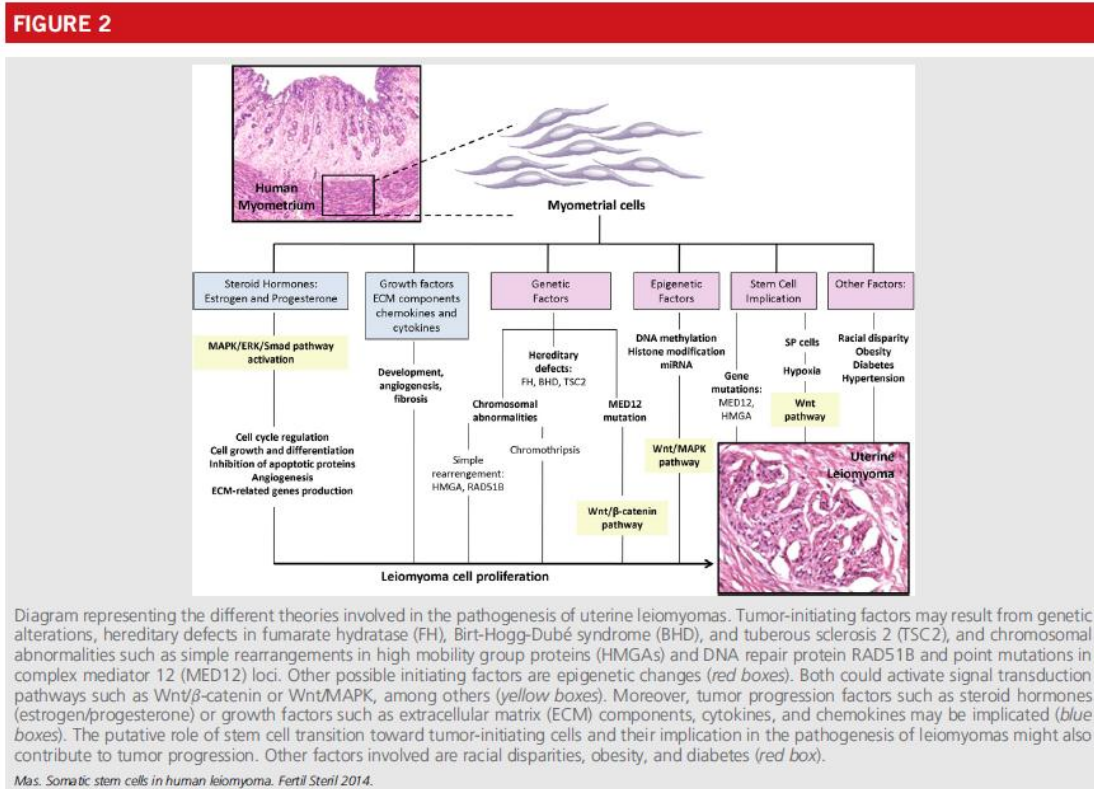
子宫肌层的 SSC：从女性生殖系统的胚胎学发生上，人们便推测，在成人的子宫肌层内仍存在少量的间叶干细胞。但真正第一次发现可能的子宫肌层 SSC，是在 2007 年，通过侧群细胞方法发现。这组细胞处于静止期、未分化。体外实验中，它们在特定情况下可以分化为不同细胞：子宫肌细胞、脂肪细胞、骨细胞等。将它们注射入免疫缺陷小鼠的子宫，可以产生子宫肌层组织。由此推断，这些可能的人子宫肌层 SSC 细胞在其微环境中维持未分化状态，但在适当情况下，会对子宫的生理(怀孕)或病理(子宫肌瘤)过程产生影响。

SSC 在平滑肌瘤发病中的研究新进展：很多研究提示，在卵巢激素的影响下，某一亚组的 SSC 发生功能受损、增生、分化，可能会导致平滑肌瘤的形成。已经证实，在缺氧情况下，SSC 具有高度增生活性，并且缺氧对平滑肌瘤的形成也有作用。有研究提出，一些信号通路的激活，可能会促使子宫肌层干细胞转变为肿瘤启动细胞(TIC)。2012 年，有两个独立研究小组证实了子宫平滑肌瘤中存在具有 TIC 细胞特性的 SP 细胞。另外，一些与细胞增生相关的基因(如 *HMGA*、*MED12*)突变也可能影响 SSC 的生物学行为、促进平滑肌瘤的产生。

对临床转化和进一步研究的启示： 目前为止，子宫肌瘤的治疗仍是手术为主。鉴于子宫肌瘤为雌激素敏感型良性肿瘤，人们也在考虑进行一些激素治疗。不过，如果对疾病的病理生理学机制有了足够了解，我们应该会有有一种全新的无创的治疗方案选择。而且，不仅是治疗疾病，更可以预防疾病。

总之，针对平滑肌瘤 SSC 进行靶向治疗，可能是目前研究的子宫肌瘤治疗方案中最好的一种长效方案。

(汤萍萍)



在可充气的隔离袋中使用电动肌瘤钻

本文描述微创妇科手术中取出子宫标本时使用装在可充气隔离袋中的电动肌瘤钻的技术^[6]。经过了 2013 年 1 月至 2014 年 4 月的学习期，73 例患者接受了妇科微创手术切除子宫或肌瘤剔除时将子宫或肌瘤装入一个隔离袋后使用肌瘤钻粉碎后取出。这个技术涉及到将标本在腹腔内放置入大的塑料袋，将口袋的开口自腹腔内取出，在腹腔内将袋充气，然后以封闭的形式在腹腔内使用电动肌瘤钻以取出标本。这一过程在 4 个平台中进行，包括多孔腹腔镜，单孔腹腔镜，多孔机器人辅助的腹腔镜和单孔机器人辅助的腹腔镜。这些病例的一般情况和围手术期资料都进行了收集。所有病例都成功地使用可充气袋粉碎手术标本。中位手术时间是 114 分钟（范围 32–80 分钟），中位出血量为 50ml（范围 10–500 mL），标本的中位重量为 257 g（范围 53–1, 481 g）。没有与封闭的肌瘤钻技术相关的并发症，也没有组织播散到隔离袋外的肉眼证据。故在可充气的隔离袋中粉碎组织是可行的技术。密闭的方式粉碎子宫组织可能提供了一种好的选择以使得最小化开放式电动肌瘤钻的风险，而保留了微创手术的好处。

(胡惠英)

孕期流感疫苗接种

这是 ACOG 第 608 号委员会意见^[7]。

疾病控制中心、预防接种咨询委员会和美国妇产科医师协会推荐所有的成年人每年接种流感疫苗。流感疫苗接种是孕前、产前和产后护理的重要组成部分，因为孕妇因季节性流感或流感大流行病情严重的风险增加。从 2010 开始，流感疫苗在孕妇中的接种率已经有所增加但仍需要显著的改善。对于已经怀孕或者将要怀孕的女性在流感季节只要可能要尽快接种灭活流感疫苗，这点特别重要。至关重要的是所有的妇产科医生和产科护理的提供者来提

倡流感疫苗接种，给孕妇提供流感疫苗，并自己在每一个流感季接受流感疫苗免疫。目前当务之急是妇产科医生，其他的卫生保健提供者，卫生保健机构和公共卫生官员继续努力改善孕妇中流感疫苗的接种率。

（胡惠英）

子宫内膜厚度与 IVF 妊娠率

这是发表于 *Human Reproduction Update* 的系统评价与荟萃分析^[8]。该分析总计纳入 1170 篇文献。纳入评价和荟萃分析的 22 项研究的总体质量为中等。受试者工作特征（sROC）曲线显示实际上子宫内膜厚度对妊娠无预测作用。所报道病例中 2.4%（260/10 724）子宫内膜薄（ ≤ 7 mm）。在这些内膜 ≤ 7 mm 病例中观察到与后续妊娠和活产率降低的趋势 [OR 0.38（95% CI 0.09–1.5）]。子宫内膜厚度（EMT） ≤ 7 mm 临床妊娠概率显著低于 EMT > 7 mm [23.3% vs 48.1%，OR 0.42（95% CI 0.27–0.67）]，临床妊娠结局阳性和阴性预测值分别为 77 和 48%。结论：目前的数据表明，子宫内膜厚度对评估是否 IVF 后低妊娠率的能力有限。以 7 mm 做为截点妊娠率较低，但发生率很低。基于目前的 meta 分析，以子宫内膜厚度评判是否取消周期，冷冻胚胎还是继续移植缺乏合理性。还需要更多的研究了解子宫内膜厚度在 IVF 中的独立意义。

（史精华）

临床均势

医学伦理学的基本原则即临床研究是为了获得有用的知识。随机对照试验（RCT）代表了临床研究方法的金标准，并通过消除系统偏差最大可能实现科学数据的有效性。然而，对于临床研究者，随机分配与伦理学的冲突是关键问题。“临床均势”（clinical equipoise）这一概念近年来为伦理学家和研究人员所采用，以试图从专业角度克服此问题。这篇评论^[9]以宫颈抗血管治疗的 RCT 研究为例，讨论其临床均势的问题。医学伦理学与癌症研究的进步是否可以和谐共存？

妇科肿瘤组进行 III 期临床试验（GOG240 试验）探讨贝伐单抗等生物靶向治疗在晚期复发性宫颈癌中的疗效^[10]，GOG-240 具有划时代的意义，因为它首次表明靶向制剂可以改善妇科癌症的总生存率。基于此，NCCN 指南对于复发和转移宫颈癌推荐顺铂-紫杉醇-贝伐单抗三联化疗方案（2A 级证据），英国也批准贝伐单抗作为这些患者的一线治疗。然而 FDA 批准仍需对其安全性和有效性严格评估。如果进一步确认实验需要，使用不含贝伐单抗的药物做对比是否违背了平衡的原则？这就需要我们分清理论均势（theoretical equipoise）和临床均势两个概念。尽管临床均势有不足，当好 RCT 数据存在时，研究伦理规定，必须有令人信服的理由来进行额外的验证性试验。临床研究中均势的唯一不足在于无法平衡病人的福利和临床研究实现社会收益。此外，疗效并非治疗的唯一益处。毒性，成本和病人的生活质量均是至关重要的因素-尤其是治疗效果仅是更好而非治愈。最后，作者忠告医务人员对于临床研究直接所得结论应批判性的理解。

（史精华）

“没有回答”也是一种回答

Not Answering Is Also an Answer

这篇发表于《临床肿瘤学》杂志的人文小品，讲述了医患之间的一个故事^[11]。

作者是美国国立癌症研究所的一名内科肿瘤医生。一天他接诊了一名晚期肺癌女性患者。在初次见面时，患者对医生就充满了“敌意”，比如指责医生没有经过她的同意就向患者的同伴介绍了医生自己；比如要求医生问每一个问题前都要看清楚了病例再问。随后医生给患者提出的每一项治疗措施，患者都表示需要考虑再决定，但是最终都没有给医生任何的回应。最终，患者没有对医疗建议做出任何回答而不治身亡。

作者了解到，该患者曾经独居，早年受到丈夫的家庭暴力，自此常常独自做出生活的选择。这一系列背景和历史使得患者在医生面前显露出种种难以理喻的表现。但是仔细一想，患者这种貌似没有做出任何回应的表现，其实也正是对医疗建议的一种“回答”。文末作者说了一句话非常好：*help does not always mean “solve,” sometimes it means “listen.”*——“帮助”并非总是意味着“解决”，有时“帮助”的含义其实是“倾听”。

（彭澎）

CIN 治疗后的生殖力和早期妊娠结果

这是发表于 BMJ 的系统性综述和荟萃分析^[12]，包括了 15 项符合入选标准的研究。已知对 CIN 的治疗增加早产的风险，这种风险随着切除深度的增加而增加。这项荟萃分析未能提供任何证据以说明 CIN 的治疗对受孕情况的变化有何不良影响。治疗患者的妊娠率高于未治疗的女性。妊娠率在意欲受孕的女性之间（治疗 vs. 未治疗），以及需要超过 12 个月时间受孕的人数比例上，都没有显著差异。尽管治疗的女性和未治疗的女性在总体流产率、孕早期流产率上是类似的，但是宫颈治疗会导致孕中期流产率的显著增加。宫颈治疗的女性其异位妊娠和妊娠终止的比例也更高。这些都需要向患者进行说明。

（李雷）

两种经阴道手术的比较

每年美国要施行超过 30 万例手术以治疗盆底器官脱垂。骶棘韧带固定术（SSLF）和宫底韧带悬吊术（ULS）是最常见的手术类型，用于修复顶端脱垂。但是它们的效果和安全性尚没有进行过比较。另外，术前盆底肌训练的行为治疗（behavioral therapy with pelvic floor muscle training, BPMT）是否能否改善脱垂手术的结果也属未知。为此，这篇发表于 JAMA 的 OPTIMAL 随机研究^[13]比较了 SSLF 和 ULS 的结果，以及术前 BPMT 和常规护理用于阴道脱垂及压力性尿失禁（SUI）的结果。

从 2008 至 2013 年在 9 个美国医学中心总计 374 例女性接受了手术以治疗顶端阴道脱垂和 SUI，两年的随访率为 84.5%。其中 SSLF 和 ULS 组分别为 186 例和 188 例，术前 BPMT 和常规护理组分别为 186 例和 188 例。手术干预的主要结局（手术成功）定义为：（1）顶端脱垂不超过阴道长度的三分之一，或者阴道前壁或后壁脱垂不超过处女膜（解剖成功），（2）没有不适的阴道膨出症状，（3）2 年时不需要再次治疗脱垂。对于行为干预，6 个月主要终点是尿路症状评分（Urinary Distress Inventory, 0-300 分，分值越高越糟糕），2 年时的主要终点是脱垂症状评分（Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory, 0-300 分，分值越高越糟糕）

和解剖成功。

结果在随访 2 年后，手术组之间的手术成功率没有显著差别：ULS 59.2% (93/157)，SSLF 60.5% (92/152)；未调整的差别-1.3%，95% CI -12.2%-9.6%；调整后的 OR 0.9，95% CI 0.6-1.5。严重不良事件发生率也没有显著差别：ULS 16.5% (31/188)，SSLF 16.7% (31/186)；未调整的差别-0.2%，95% CI -7.7%-7.4%；调整后的 OR 0.9,95% CI 0.5-1.6。术前 BPMT 并不能显著改善 6 个月时的尿路评分（调整后的治疗差别-6.7，95% CI -19.7-6.2）、24 个月时的脱垂评分（调整后的治疗差别-8.0，95% CI -22.1-6.1）或 24 个月时的解剖成功率。

据此作者认为阴道术后 2 年，ULS 或 SSLF 在解剖、功能和不良事件上均未显著优于对方。术前 BPMT 不能改善 6 个月时的尿路症状或 2 年时的脱垂结局。

（李雷）

子宫平滑肌肉瘤

本文为 *Int J Gynecol Cancer* 的综述^[14]。子宫平滑肌肉瘤（leiomyosarcomas, LMSs）是罕见的侵袭性肿瘤（3%-8%的宫体恶性肿瘤），但是最常见的子宫肉瘤，Surveillance, Epidemiology and End Results（SEER）数据库中 1979-2001 年 LMS 的发生率为 0.36/10 万女性年。LMS 和他莫昔芬应用超过 5 年有关。鉴于 LMS 基因不稳定性、侵袭性生物学特点和化疗耐药的性质，LMS 可能更像 II 型内膜癌和高级别浆液性卵巢及输卵管癌。即使确诊时仅局限于宫体的肿瘤，复发率仍然很高。肿瘤通常地以血液学播散。有时甚至没有淋巴结转移即已出现远处（如肺部）的转移。不到 5% I/II 期的患者有淋巴结受累。

SEER 数据库显示绝大部分肿瘤为 I 期（68%），II 期和 III 期分别为 3%、7%，22% 为 IV 期。患者症状较为模糊，与子宫肌瘤的情况类似。绝大部分患者术后确诊，术前内膜活检仅能发现 25%-50% 的 LMS。影像学诊断辅助诊断的证据有限，尽管 PET/CT 对于 LMS 的敏感性和特异性都很好，但和传统影像学相比未能提供更多好处。

LMS 复发率很高（53%-71%），预后较差。I 期、II 期患者的 5 年生存率分别为 51% 和 25%。期别是独立的疾病特异生存的预后因素。肿瘤大小也可能是重要的预后因素。如果直径超过 100 mm，死亡的 RR 为 2.7（ $P < 0.01$ ）。如果没有肉眼可见的转移，淋巴结受累的比例估计为 4%-11%，但淋巴受累的状态可能与 5 年生存率无关。年龄、核分裂相、分级是否与预后有关，仍有争议。

对于病变局限宫体的早期 LMS 患者，推荐行全子宫及双附件切除。但是绝经前女性是否行卵巢切除可以进行个体化考虑。如果没有肉眼可见的异常淋巴结或子宫外病灶，并不推荐常规进行淋巴结切除。如果有转移，应考虑行肿瘤细胞减灭术尽可能切除病灶。辅助性治疗对于早期患者的作用仍不清楚。早期研究发现辅助治疗并不影响 PFS 或 OS，但是最近一项小规模研究发现 25 例 I-II 期、高级别、完全切除 LMS 的患者术后接受吉西他滨+多西他赛治疗后，4 年的无进展生存率为 59%。一项早期患者的回顾性研究（224 例）未能发现放疗能够提供临床收益，但另一项回顾性研究（69 例）发现放疗可以降低局部复发率、改善 OS。

病变无法切除的晚期患者中，手术价值有限。手术既有潜在患病率和死亡率风险，也推迟了系统性治疗的开始。严重局灶症状的患者可以考虑缓解性全子宫切除。完全细胞减灭术切除肿瘤至没有肉眼残留的情况和那些病灶残留相比，并不能明显改善生存。如果术后病理诊断子宫肉瘤，应该考虑二次手术以完成理想的肿瘤细胞减灭术。如果不幸将病灶按照子宫肌瘤在腹腔内进行了粉碎处理，推荐行再次手术探查，除去任何残留的腹膜病灶。子宫肌瘤行全子宫切除、标本粉碎的病例中，不到 1/1000 合并恶性病变。因此术前评估至关重要。

复发患者可以考虑再次手术。中位复发时间为 1.3 年。再次肿瘤细胞减灭术、复发间隔延长、局灶复发是影响疾病特异生存的重要且独立的因素。无论是化疗还是放疗都不能改善

复发 LMS 的预后。

尽管辅助性化疗的价值仍未得到证明，绝大部分晚期患者会接受系统性治疗。吉西他滨和多西他赛的反应率最高，可达 36%。加入贝伐单抗对于 PFS 和 OS 均无用处。吉西他滨和多西他赛也可作为复发后的二线方案应用。复发患者可考虑一系列的二线化疗方案，很多方案都是研究性质的，应该根据患者的功能状态和前次治疗相关的毒性反应进行个体化分析。

尽管预后不佳，后续的研究仍在研究高级影像学、多学科治疗、预后模式和专门生物医学途径的价值，从而提高对 LMS 的理解，并改善患者的治疗选择。

表 1. 子宫平滑肌肉瘤 FIGO 2009 分期。

Stage	Definition
I	Tumor limited to the uterus
IA	≤5 cm
IB	>5 cm
II	Tumor extends beyond the uterus, within the pelvis
IIA	Adnexal involvement
IIB	Involvement of other pelvic tissues
III	Tumor invades abdominal tissues (not just protruding into the abdomen)
IIIA	1 site
IIIB	More than 1 site
IV	
IVA	Tumor invades the bladder and/or the rectum
IVB	Distant metastasis

Adapted from the study of Prat².

(李雷)

GCIG 少见肿瘤的共识性综述

Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) 旨在组织协作组进行妇科癌症的临床研究。至今，来自 20 个国家的合作组已经获得 GCIG 的成员资格，并已形成了一个网络协作组开展一些临床研究。每年 GCIG 组织一个“头脑风暴”的会议，以清晰描述和优先安排那些重要的临床问题，并对国际研究项目进行综合判断以回答这些问题。2012 年会议决定组织的内容为“妇科少见肿瘤”^[15]，相关成果的 20 篇文章均发表于 Int J Gynecol Cancer. 2014;24(9 Suppl 3)。具体参见下述。原文下载链接为 <http://pan.baidu.com/s/1o6r4br0>。

所谓的少见肿瘤，加起来也将占据所有妇科肿瘤的 50% 以上。总的来说，很难清楚定义这些少见肿瘤的自然史、预后因素和确定的组织学诊断；患者的年龄、组织学亚型、解剖分布和分期变化极大，很难定义治疗策略。由于不便进行大规模随机研究，这些少见肿瘤的治疗通常基于专家意见，或来自其他相似肿瘤治疗的进展和经验。另外，对患者的研究（临床研究和生物学研究）和管理（手术，放疗，系统性治疗）差别很大，也并不理想^[16]。无论如何，感谢 GCIG 的工作，使得我们对这些内容能够有一个通览和了解。具体文献包括：

滋养细胞疾病^[17]

子宫和卵巢平滑肌肉瘤^[18]

外阴阴道黑色素瘤^[19]

子宫浆液性癌^[20]

子宫和卵巢癌肉瘤^[21]
卵巢鳞癌^[22]
宫颈小细胞癌^[23]
卵巢低度恶性潜能的肿瘤（交界性肿瘤）^[24]
卵巢小细胞癌^[25]
卵巢性索间质细胞肿瘤^[26]
卵巢生殖细胞肿瘤^[27]
卵巢和原发的腹膜低级别浆液性癌^[28]
女性生殖道的苗勒氏管腺肉瘤^[29]
卵巢粘液性癌^[30]
子宫高级别未分化肉瘤^[31]
子宫内膜间质肉瘤^[32]
宫体和宫颈的透明细胞癌^[33]
卵巢的透明细胞癌^[34]
宫颈腺癌^[35]
卵巢类癌^[36]

（李雷）

西多福韦和咪喹莫特治疗外阴上皮内瘤变

这是发表于 *Lancet Oncology* 的一项多中心开放性随机 2 期研究^[37]。招募患者年龄 ≥ 16 岁，活检证实病理为 VIN 3，且至少有一处病灶大小可以准确测量。患者按照 1:1 的比例随机接受局部 1%西多福韦(cidofovir, 10 g 一管的凝胶, 可用 6 周)或 5%咪喹莫特(imiquimod, 每次使用 250 mg 的小袋), 自行使用, 每周三次, 最多应用 24 周。研究的首要终点是在治疗后 6 周组织学证实完全缓解。次级终点是毒性反应（以评估安全性）、治疗依从性（以评估方便程度）。完全缓解的患者随访 2 年。

结果总计 180 例患者进入研究, 89 例接受西多福韦, 91 例接受咪喹莫特, 在治疗后的评估中, 两组分别有 41 例 (46%, 90% CI 37.0 – 55.3) 和 42 例 (46%, 37.2 – 55.3) 获得完全缓解。西多福韦组和咪喹莫特组分别有 5 例和 7 例患者在第一个 6 周的安全性评估之前退出研究或失访。西多福韦组和咪喹莫特组 3 级以上的不良事件发生率分别为 37% (31/84) 和 46% (39/84), 其中最常见的是外阴痛、瘙痒、乏力和头痛。对于完全缓解的患者, 随访还未成熟 (中位随访时间 24.9 个月), 但是到 12 个月是患者仍保持完全缓解的状态。到文章发表时, 西多福韦组和咪喹莫特组分别有 87% (20/23) 和 78% (25/32) 仍然保持完全缓解。

作者认为这两种药对于 VIN 都是有效、安全和方便的, 在患者排除外阴侵袭性疾病后可以考虑应用。对于咪喹莫特无效的患者可考虑应用西多福韦。

（李雷）

帕唑帕尼 (pazopanib) 用于卵巢癌维持治疗的 III 期随机对照研究

帕唑帕尼是一种口服的多种激酶抑制剂, 包括 VEGFR-1,2,3, 血小板源生长因子受体

(PDGFR)- α , β 和 c-Kit。临床前和临床研究均支持 VEGFR 和 PDGFR 可以作为晚期卵巢癌治疗的靶目标。这篇发表在 JCO 的研究^[15]就是探索该药对于卵巢癌维持治疗的效果。940 例组织学确诊为卵巢癌、卵巢癌或腹膜癌 FIGO II-IV 期的患者在完成手术及至少 5 轮以铂类-紫杉烷类为基础的化疗之后,没有疾病进展的证据,按照 1:1 的比例随机接受帕唑帕尼 800 mg 每天一次或安慰剂的治疗总计 24 个月。

研究组 PFS 显著优于安慰剂组 (HR 0.77, 95% CI 0.64-0.91, $p = 0.0021$, 中位 PFS 分别为 17.9 vs. 12.3 个月)。研究中 35.6% 的患者死亡,基于这些事件的中间生存分析显示两组间 OS 没有显著差异。研究组中 3-4 级不良反应的发生率更高,包括:高血压 (30.8%), 中性粒细胞减少 (9.9%), 肝脏毒性 (9.4%), 腹泻 (8.2%), 乏力 (2.7%), 血小板减少 (2.5%), 手足红肿 (1.9%)。因为治疗相关不良反应导致的治疗终止在研究组显著高于安慰剂组 (33.3% vs. 5.6%)。

JCO 为此特发了一篇社论^[38],编辑回顾了包括上述研究在内的五项血管生成靶向治疗的 III 期临床研究^[15, 39-42] (主要是贝伐单抗),这些研究均发现靶向血管生成治疗可以显著改善卵巢癌患者的 PFS,但是 OS 的收益非常有限。是否应该以 PFS 的收益推荐药物在市场的准入,仍存在争议。但是编辑对此保持谨慎的态度,从社论的题目就可以看出来: Ovarian Cancer and Antiangiogenic Therapy: Caveat Emptor (卵巢癌中的抗血管生成治疗:用者小心)。

(李雷)

四价 HPV 疫苗对于宫颈细胞学异常的保护作用

这是加拿大马尼托巴胡地区的一项前瞻性研究^[43]。总计 3541 例 ≥ 15 岁的女性接受了四价 HPV 疫苗接种,按照 1:3 的比例以年龄匹配对照 9594 例未接种的女性。以 Cox 回归模型估计三种结局的 HR: ASCUS、LSIL 和 HSIL。结果,在 15-17 岁的女孩儿中,针对 HSIL、LSIL、ASCUS,接种疫苗的有效性分别为 35% (95% CI -19% - 65%)、21% (-10% - 43%) 和 -1% (-44% - 29%)。对于招募后行 ≥ 1 次巴氏图片的女性,相应的有效性估计值要高一些,分别为 46% (0% - 71%)、35% (10% - 54%) 和 23% (-8% - 45%)。对于 ≥ 18 岁、既往没有异常细胞学历史的女性,四价疫苗可以减少 23% (-17% - 48%) 的 HSIL 风险,但是没有证据表明疫苗可以保护那些曾有过异常细胞学历史的女性 (-8% [59% to 27%])。显然,大部分接种疫苗的女性可能没有针对 HSIL 或更低级别病变的保护效应,尤其是接种年龄 ≥ 18 岁,或曾有过异常细胞学病史的情况。这些发现证明了这种情况的重要性,即接种必须在明显暴露于 HPV 之前,并强调宫颈癌筛查程序应该覆盖所有性活跃女性,即使她们已经接受了疫苗接种。

(李雷)

阿纳托唑用于预防绝经后高危女性的乳腺癌风险

这是一项国际的、双盲随机对照研究^[44]。

芳香化酶抑制剂能够有效预防绝经后女性乳腺癌复发以及对侧新发肿瘤。作者在这项研究中评估了芳香化酶抑制剂用于绝经后高危女性预防乳腺癌的效果和安全性。总计 18 个国家参与。这些女性按照 1:1 的比例随即接受每天 1 mg 的阿纳托唑或相应的安慰剂,为期 5 年。研究终点是组织学确诊的乳腺癌。总计 1920 例女性接受了阿纳托唑,1944 例接受了安慰剂。经过中位时间 5.0 年的随访,研究组中 40 例女性 (2%)、对照组中 85 例女性 (4%) 发生了乳腺癌 (HR 0.47, 95% CI 0.32-0.68, $P < 0.0001$)。随访 7 年后对照组和研究组乳腺癌的累积风险分别为 5.6% 和 2.8%。研究组和对照组中分别有 18 例和 17 例死亡,没有什么特

异的原因在某一组中更为常见 ($p = 0.836$)。显然, 阿纳托唑能够显著降低高危的绝经后女性的乳腺癌发生率, 且绝大部分雌激素耗竭的不良反应并不能归咎于治疗。入选标准参见下表。

(李雷)

Supplementary Table 1: Entry criteria and distribution by treatment allocation.

	Anastrozole (N=1920)	Placebo (N=1944)
For women aged 45-70		
First degree relative who developed breast cancer at age 50 or less.	677 (35.3%)	655 (33.7%)
First degree relative who developed bilateral cancer.	164 (8.5%)	141 (7.3%)
Two or more first or second degree relatives who developed breast or ovarian cancer.	952 (49.6%)	933 (48.0%)
Nulliparous or age 30 or above at first birth, and first degree relative who developed breast cancer.	211 (11.0%)	207 (10.6%)
Benign biopsy with proliferative disease and first degree relative who developed breast cancer.	21 (1.1%)	33 (1.7%)
Mammographic opacity covering at least 50% of the breast	7 (0.4%)	10 (0.5%)
First degree relative with breast cancer at any age.	488 (25.4%)	499 (25.7%)
Age at menopause 55 years or more.	45 (2.3%)	38 (2.0%)
Nulliparous or age 30 or above at first birth.	86 (4.5%)	83 (4.3%)
For women aged 40-44		
Two or more first or second degree relatives who developed breast cancer or ovarian cancer at age 50 or less.	8 (4.2%)	8 (0.4%)
First degree relative with bilateral breast cancer who developed first breast cancer at age 50 or less.	2 (0.1%)	0
Nulliparous or age 30 or above at first birth, and first degree relative who developed breast cancer at age 40 or less.	0	2 (0.1%)
Benign biopsy with proliferative disease and first degree relative who developed breast cancer at age 40 or less.	0	0
For women in all age groups		
Lobular carcinoma in situ (LCIS)	50 (2.6%)	55 (2.8%)
Atypical ductal or lobular hyperplasia in a benign lesion.	104 (5.4%)	135 (6.9%)
DCIS (ER-positive) diagnosed within last 6 months with completed adequate local treatment.	160 (8.3%)	166 (8.5%)
Women with a clearly apparent family history indicating appropriate increased risk	34 (1.8%)	38 (2.0%)

ER = Oestrogen Receptor, LCIS = Lobular Carcinoma In Situ, DCIS = Ductal Carcinoma In Situ

癌症化疗中腹泻诊疗的指南

这是发表于 *Lancet Oncology* 的实践指南^[45]。化疗导致的腹泻在癌症患者中常见, 可导致相当的患病率和死亡率, 诊疗却并不一致。既往的诊疗指南基于较差的证据, 而且忽略了化疗诱导腹泻的生理原因。在缺少随机对照研究的 1 级证据情况下, 作者在文献综述基础上建立了本临床指南, 合作的多学科团队包括临床肿瘤医师、营养师、胃肠道医师、药物肿瘤医师、护士、药学家和外科医师。对患者有关化疗导致腹泻的相关风险及其管理的教育和诊疗, 应该是毒性反应最佳治疗的基础。第二关键的步骤在于: 充分的评估——如果必要的话即行反复的评估、恰当的应用洛哌丁胺以及受累患者液体复苏所需知识。对于治疗没有效果的患者, 早期应用奥曲肽和寻求专家意见可以降低患病率和死亡率。对于化疗导致腹泻的负担, 急切需要适当的、评估有意义终点的多学科研究。下表为腹泻不良事件的分度。下图为化疗导致腹泻诊疗的行动流程。

(李雷)

Panel 2: Common Terminology Criteria for Adverse Events grades of diarrhoea⁷³

- Grade 1: increase to two to three bowel movements per day additional to number before treatment or mild increase in stoma output
- Grade 2: increase to four to six bowel movements per day additional to number before treatment, moderate increase in stoma output, as well as moderate cramping or nocturnal stools
- Grade 3: increase of seven to nine bowel movements per day additional to number before treatment, incontinence, or severe increase in stoma output, as well as severe cramping or nocturnal stools, that interfere with activities of daily living
- Grade 4: increase to more than ten bowel movements per day additional to number before treatment, grossly bloody diarrhoea, need for parenteral support, or a combination of these features
- Grade 5: death

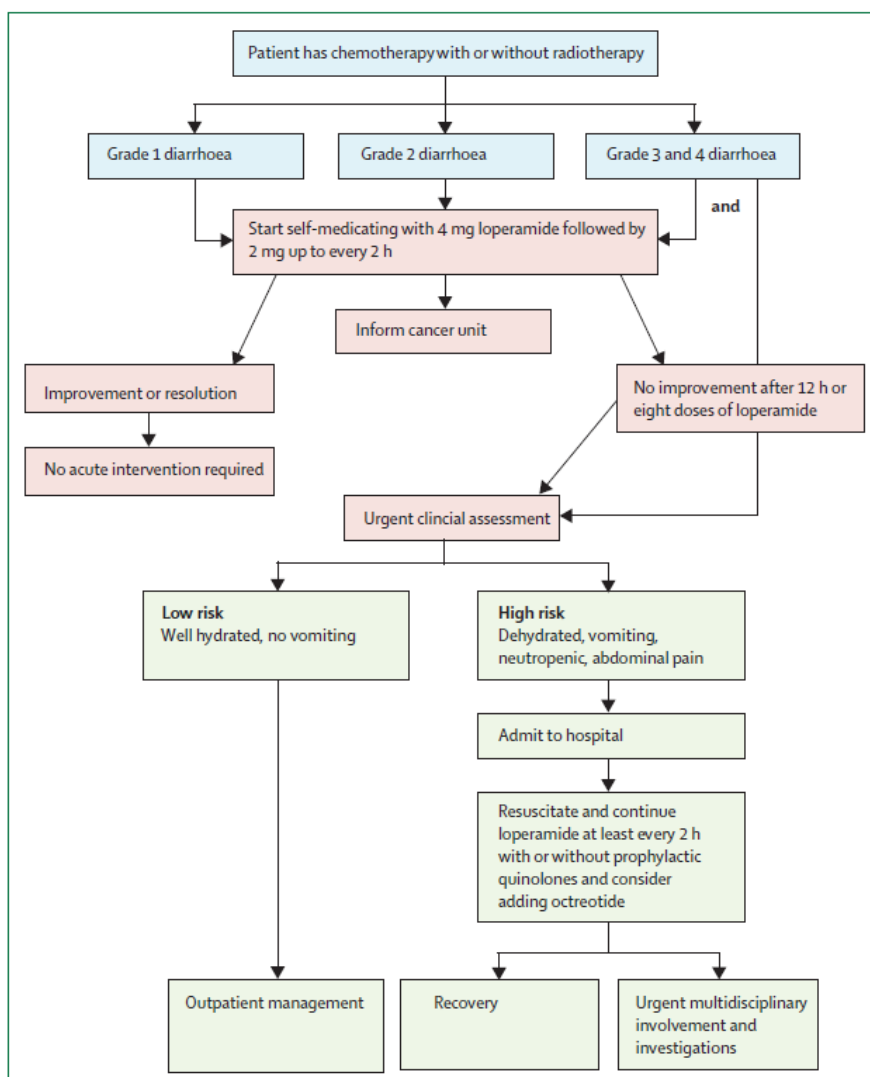


Figure: Flow diagram of action required for managing chemotherapy-induced diarrhoea

降低风险的双附件切除术的病理发现：GOG-0199 的初步结果

在 BRCA1/2 突变携带者中急性预防风险的卵巢输卵管切除（RRSO）可以降低患者卵巢癌/输卵管癌和乳腺癌的死亡率。对于高危的非携带者，RRSO 的潜在收益、最佳手术年龄、术中探查的临床隐匿癌症的解剖学起源等情况仍不确定。National Ovarian Cancer Prevention and Early Detection Study 组织了 GOG-0199 以分析这些临床治疗的问题^[46]。研究包括了≥30 岁的高危女性，术前进行 CA125 和经阴道超声评估。所谓高危女性，就是存在 BRCA1/2 突变携带者，或有强烈的家族史，具体参见下表^[47]。

结果总计 966 例 RRSOs 中发现 25 例 (2.6%) 侵袭性或上皮内卵巢/输卵管/腹膜恶性肿瘤，BRCA1、BRCA2 携带者和非携带者的比例分别为 4.6%、3.5% 和 0.5% (P < 0.001)。多参数模型中，与 RRSO 发现临床隐匿肿瘤相关的因素包括：BRCA1/2 突变状态结果阳性 (P = 0.0056)、绝经后状态 (P = 0.0023)、异常的 CA125 水平和 (或) 异常的经阴道超声 (P < 0.001)。对于 387 例 BRCA1/2 突变结果阴性、CA125 正常的女性，RRSO 的发现都是良性的。

总之，GOG-0199 的初步结果发现，行 RRSO 的高危女性中 2.6% 的患者发现临床隐匿的癌症。BRCA1/2 突变、绝经后状态、异常的术前 CA125 和 (或) 经阴道超声结果与 RRSO 能够检测发现癌症有关。

(李雷)

Table 1. Eligibility and exclusion criteria for GOG-199

High genetic ovarian cancer risk criteria:

1. A documented deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation in either the subject herself or her first- or second-degree relative; or
2. Family history of at least two ovarian and/or breast cancers among the subject or first- or second-degree relatives of the subject within the same lineage;* or
3. The subject is of Ashkenazi Jewish ancestry and (a) has had breast cancer herself* or (b) has one first-degree or two second-degree relatives with breast and/or ovarian cancer;* or
4. The probability of carrying a BRCA1/2 mutation given the family history of breast and ovarian cancers exceeds 20%, as calculated by BRCAPRO.†

Other eligibility criteria:

1. Age of ≥30 y;
2. No prior history of ovarian cancer (including low malignant potential cancers or primary papillary serous carcinoma of the peritoneum); and
3. Having at least one intact ovary.

Exclusion criteria:

1. Women who have a first- or second-degree relative with a deleterious BRCA1/2 mutation and who have tested negative for the exact same mutation.
2. Women who are currently pregnant or planning pregnancy during the study.
3. Women who are participating in another ovarian cancer early detection trial (except for the ROCA study being run by the CGN).
4. Women with psychiatric, psychologic, or other conditions that prevent fully informed consent.
5. Women with current untreated malignancy, except nonmelanoma skin cancer.
6. Women with adjuvant radiation therapy or chemotherapy within the past 1 mo (31 d).
7. Women who have been treated for prior metastatic malignant disease within the past 5 y.
8. Women who have undergone i.p. surgery within the prior 3 mo (includes laparoscopy).
9. Women with a history of any medical condition, which places the subject at risk related to the need for donating blood for research purposes (e.g., chronic infectious diseases, severe anemia, or hemophilia).

卵巢癌：Lancet 的讲座

这是 2014 年 10 月 10 日 *Lancet* 的 Seminar^[48]。上皮性卵巢癌是最常见的导致死亡的妇科恶性肿瘤。疾病通常出现在绝经后女性，表现为数月的腹痛和腹胀。绝大部分患者为晚期患者（FIGO 分期 III 期），标准的治疗方案仍是手术和铂类为基础的细胞毒性的化疗。尽管这种治疗对于绝大部分早期患者可以达到治愈目的，但是绝大部分晚期患者会反复经历疾病进展和复发，无疾病生存间期也越来越短。反复的治疗导致化疗耐药并最终引起肠梗阻（导致死亡的最常见原因）。对于铂类药物敏感的患者，疾病可以控制达到 5 年或更多。靶向治疗如抗血管生成药物或多聚（ADP-核糖）聚合酶（PARP）抑制剂也为改善生存提供了潜在的好处。旨在能够检测早期疾病和可治愈阶段病变的筛查效果仍没有明显进步，2015 年几项关键的研究结果将予发表。部分内容摘录如下，比较细碎，老生常谈就不翻译了。

差不多 10 年之前提出了一种新的分类系统，将卵巢癌分为 I 型和 II 型。I 型肿瘤是低级别的，有些包含 *BRAF*、*KARS* 和 *PTEN* 微卫星不稳定性的突变（内膜样，粘液，透明细胞癌）。II 型肿瘤包括高级别浆液性癌和癌肉瘤，通常包含 *p53*、*BRCA1* 和 *BRCA2* 的突变。数百例肿瘤中卵巢癌整合性的基因组分析进一步划分了四种转录亚型：*NF1*、*BRCA1*、*BRCA2* 和 *CDK12*。重要的是，在差不多 50% 的高级别浆液性癌和 *NOTCH*、*FOXM1* 信号途径中出现 DNA 损伤的同源性重组修复的缺陷，可用于浆液性肿瘤病生理的解释。

高级别浆液性癌的特点是基因组不稳定，DNA 拷贝数异常，但是突出的和反复的突变非常少。几乎所有和 *BRCA1*、*BRCA2* 删除性突变相关的卵巢癌都是高级别浆液性癌。基因组研究根据增殖、免疫、间叶细胞和分化进一步将之分为四种亚型，但是尚未用于临床。

粘液性癌经常能够得到早期诊断。由于细胞角蛋白 *CK7* 和 *CK20* 用于免疫组化，从而在组织病理上区分粘液性癌和卵巢起源和胃肠道起源（后者更多见），真正的晚期粘液性癌的发生率已经下降了。这种少见类型癌症几乎 100% 有 *KRAS* 突变，以及高频的 *HER2* 扩增。

恶性肿瘤风险指数（risk of malignancy index, RMI）：由三部分的乘积组成。首先是囊肿的超声特点：分叶的，实性的，出现腹水，可疑转移病灶（出现一项为 1 分，最高 3 分）。第二是绝经状态：绝经前 1 分，绝经后 3 分。其次是 *CA125* 浓度。比如一例患者发现实性的分叶囊肿，已经绝经，*CA125* 为 90 IU/ml，那么计算 RMI 就是 810。RMI 评分超过 200 就可疑恶性。

ICON1 研究中 I 期患者长期随访的结果发现在下述患者中应该考虑细胞毒化疗：3 级或透明细胞癌；2/3 级，IB 期；1-3 级，IC 期。

最近的研究发现，由于遗传系或体细胞 *BRCA* 基因突变，表观遗传沉默或影响同源重组能力的其他突变，同源重组缺陷可能发生在至少 50% 的散发高级别浆液性癌患者中。遗传系 *BRCA* 突变患者的肿瘤通常对于铂类化疗（以及其他 DNA 破坏药物）敏感性增加，和散发卵巢癌患者相比，她们生存也较长。在同源性重组缺陷的患者中，对于 *PARP* 单链修复途径的依赖也有所增加，使得 *PARP* 抑制剂能够导致肿瘤死亡，因为细胞不能修复自发的 DNA 破坏。

总体上，激素补充治疗对于小于 50 岁的年轻卵巢癌患者是安全和合适的。

在英国，主要治疗中心中，卵巢癌患者 10 年的中位生存率为 40-50%，对于 I、II、III 和 IV 期，分别为 73-92%、45-55%、21% 和 < 6%。

（李雷）

Epithelial ovarian cancer				
High-grade serous	Low-grade serous	Endometrioid	Clear cell	Mucinous
TP53 BRCA1/2 NF1 CDK12 Homologous Recombination Repair genes Pathway alterations PI3/Ras/Notch/ FoxM1	BRAF KRAS NRAS ERBB2	ARID1A PI3KCA PTEN PPP2R1A MMR deficiency	ARID1A PI3KCA PTEN CTNNB1 PP2R1A	KRAS ERBB2 ampl

Figure 2: Epithelial subtypes and associated mutations
Adapted from Banerjee and colleagues²⁵ by permission of AACR.

Findings	
Armstrong, 2006 ⁵⁴	Intraperitoneal chemotherapy improves PFS and OS but is toxic
Katsumata, (JGOG) 2009 ⁵⁵	Dose dense paclitaxel improves PFS and OS incurred from first line therapy in Japanese patients; confirmatory trials in USA and Europe are in progress
Burger, 2011, ⁵⁶ and Perren, 2011 ⁵⁷	Anti-VEGF antibody-containing regimens improve PFS in the first-line treatment setting
Aghajanian, 2012, ⁵⁸ and Pujade-Lauraine, 2012 ⁵⁹	Anti-VEGF antibody-containing regimens improve PFS in the platinum sensitive and resistant setting
Ledermann, 2012 ⁶⁰	PARP inhibitors improve PFS in high-grade serous ovarian cancer

PFS=progression-free survival. OS=overall survival. PARP=poly (ADP-ribose) polymerase.

Table: Key recent positive phase 3 clinical trials

妇科肿瘤

卵巢癌

曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性卵巢癌裸鼠的临床研究^[49]

曲妥珠单抗 (T-DM1) 是抗细胞毒性药物, 主要用于人表皮生长因子受体 2 (HER2) 过度表达的乳腺癌患者的靶向治疗。本文旨在研究 T-DM1 用于 HER2 阳性的卵巢癌患者的治疗。经证实 HER-2 在 6 个卵巢癌细胞系和 2 个乳腺癌细胞系中表达, 使用流式细胞术检测 T-DM1 与 HER2 阳性的卵巢癌 SKOV3 细胞亲和力。评估 T-DM1 对于腹膜内和皮下种植 SKOV3 细胞裸鼠的治疗效果。研究发现 T-DM1 对于 HER2 过度表达的卵巢癌患者抗肿瘤治疗效果非常明显, 为日后的临床推广提供了有利数据。

(周倩)

在专科医疗机构治疗的应用对澳大利亚上皮性卵巢癌患者生存的影响^[50]

本研究评估患者住宅距离妇科肿瘤服务机构的距离与更好的生存之间的关系。查阅2000-2008年度新南威尔士、澳大利亚的3749例卵巢癌患者，计算住址与妇科肿瘤服务机构的距离（公里）。结果显示公立普通医院治疗的卵巢癌患者死亡危险较妇科肿瘤机构治疗的患者高。卵巢癌患者离妇科肿瘤机构越远，则约有可能选择公立普通医院治疗。当卵巢癌患者住所距离妇科肿瘤机构达到或超过187公里时，其选择普通医院的可能性是住所距离妇科肿瘤机构5公里内的患者的19倍。

（尹婕）

分期术对I期卵巢透明细胞腺癌的影响^[51]

本研究回顾性研究165例I期接受满意或不满意分期术的I期卵巢透明细胞腺癌患者。中位随访期67个月。研究对象分满意分期术组和不满意分期术组，两组相比，（recurrence-free survival）RFS和（overall survival）OS无显著统计学差异。IA/IC1期5年RFS和OS率分别为92.1%和95.3%，IC2/IC3期5年RFS和OS率分别为81.0%和83.7%。多因素分析表面IC2/IC3期较IA/IC1期RFS和OS较差。多因素分析表明IA/IC1期不满意分期术预示更差的RFS（ $P = 0.33$ ）。IC2/IC3期则无显著差异。IA/IC1期患者满意分期术后接受辅助化疗者5年RFS和OS分别为97.8%和100%，不满意分期术后接受辅助化疗者5年RFS和OS分别为85.2%和89.4%。多因素分析提示IA/IC1期辅助化疗患者中，不满意分期书预示更差的RFS。因此，IA/IC1期卵巢透明细胞腺癌患者预后良好。分期术满意度是IA/IC1期卵巢透明细胞腺癌患者RFS的唯一独立预后因素。

（尹婕）

晚期卵巢癌术前CT和血清CA125在首次减瘤术时对肿瘤细胞减灭不满意的预测作用^[52]

这是一项来自美国的针对即将接受首次肿瘤细胞减灭术的III-IV期卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌患者进行的前瞻性、非随机、多中心实验，共招募669名患者，其中350名患者符合入组原则。75%患者接受了满意的肿瘤细胞减灭术。术前35天进行盆腹CT扫描和术前14天进行血清CA125检测。评估4个临床指标和20个影像学指标。四个临床指标包括血清CA125、年龄、分期和由麻醉组评估的美国麻醉医师协会分级。20个影像学指标包括：肝门、肝裂、胆囊窝、肝胃韧带、胃小弯、肠系膜上动脉根部、小肠系膜、大网膜、肝脏（肝周、肝被膜下和肝实质内分开）、脾脏（脾表面和脾实质分开）、肺基底、胸膜基底和肾门以上腹膜后淋巴结（包括膈下）的受累，以及前腹壁、腹膜外、腹水（分轻度、中度和重度）和弥漫性小肠粘连/增厚。多变量分析，3个临床指标和6个影像学指标与不满意肿瘤细胞减灭术密切相关，包括：年龄 $\geq 60y$ （ $P = 0.01$ ）；CA125 $\geq 500 U/ml$ （ $P < 0.001$ ）；ASA3-4（ $P < 0.001$ ）；肾水平以上上的腹膜后淋巴结 $> 1 cm$ （ $P < 0.001$ ）；弥漫性小肠粘连/增厚（ $P < 0.001$ ）；小肠系膜病灶 $> 1 cm$ （ $P = 0.03$ ），肠系膜上动脉根部（ $P = 0.003$ ），脾周（ $P < 0.001$ ），胃小弯（ $P < 0.001$ ）。每一个标准均有预测价值评分。不满意肿瘤细胞减灭术患者总体评分在0、1-2、3-4、5-6、7-8和 ≥ 9 分别为5%、10%、17%、34%、52%和74%。上述9个预示指标联合预测模型的预测准确性为0.758。

评论：预测模型的简历有利于晚期卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌患者的术前评估。

（尹婕）

晚期卵巢癌满意肿瘤细胞减灭术后基本腹腔化疗和巩固腹腔化疗的比较^[53]

本实验比较晚期上皮性卵巢癌患者满意肿瘤细胞减灭术后接受基本IV/IP化疗和接受IV化疗后IP巩固性化疗的比较。224例患者入组，其中62例（28%）接受IV化疗后IP巩固性化疗，162例（72%）接受基本IV/IP化疗。两组手术彻底性无差异，但IP巩固性化疗组患者术后血小板计数、CA125和腹水较基本IV/IP组显著增高。基本IP组中位PFS更长，但无显著统计学差异（23.7个月VS19.7个月；HR 0.78；95%CI 0.57-1.06； $P = 0.11$ ）。基本IV/IP组中位OS显著延长（78.8个月VS57.5个月；HR 0.56；95%CI 0.38-0.83； $P = 0.004$ ）。校正混杂因素后，PFS无显

著差异 ($P = 0.17$), 而OS仍有显著统计学差异 ($P = 0.01$)。本研究结果表明晚期上皮性卵巢癌患者满意肿瘤细胞减灭术后进行基本IV/IP化疗较IV化疗后IP巩固化疗能够显著改善OS。
(尹婕)

BAG3通过下调miR-29b上调Mcl-1表达从而诱导卵巢癌抗肿瘤药物耐药性^[54]

卵巢癌是妇科肿瘤中首位致死性肿瘤, 其早期诊断困难, 并且存在化疗耐药。本基础研究旨在检测卵巢癌细胞内BAG3、miR-29和Mcl-1 (一种抗凋亡Bcl-2家族蛋白) 的关系。BAG3为一种辅陪伴分子家族蛋白, 通过名为BAG区域 (110-124氨基酸) 这一特异性结构区域与热休克蛋白70的ATPase区域相结合。BAG3广泛参与细胞生物学活动, 包括细胞存活、细胞应激反应、增生、迁移和凋亡。Bcl-2家族蛋白是细胞凋亡的主要调节因子, 包括促进凋亡和抗凋亡因子。Mcl-1广泛存在于肿瘤组织中, 其表达下调能够有效的促进凋亡, 并且是肿瘤耐药的重要因素。在某些细胞系中, 通过BAG3的RNA沉默导致Mcl-1的显著下调, 能够促进凋亡。miRNAs是种系发生保守短RNAs, 通过与mRNAs的3'端非转录区域结合抑制蛋白表达。越来越多的证据表明miRNAs在多种生物学功能中起重要作用, 它的失效与肿瘤进展相关。此外, miRNAs (例如let-7家族成员, miR-15a, -16, 29等) 参与特异性网络功能, 如凋亡、增殖或受体介导通路, 能够潜在影响对靶治疗或化疗的反应。本实验发现BAG3敲除卵巢癌透明细胞系ES2与浆液腺癌细胞AMOC2相比, 其对紫杉醇敏感性明显增加。并发现miR29b在BAG3低表达的卵巢原代组织中表达明显上调。此外, miR-29b的表达与PFS显著相关。miR-29b的表达上调能够下调Mcl-1的表达水平, 提高ES2细胞对低剂量紫杉醇的敏感性。

评论: BAG3沉默可以通过上调miR-29b的表达水平来下调Mcl-1的表达, 因此增加卵巢透明细胞癌对化疗的敏感性。这说明BAG3是卵巢细胞, 尤其是卵巢透明细胞对紫杉醇化疗反应的主要决定因素, 其可称为卵巢癌治疗的有效靶点。

(尹婕)

交界性卵巢肿瘤进展为浸润癌的危险因素^[55]

该研究的目的是明确卵巢交界性肿瘤进展为浸润癌的危险因素。研究采用回顾性分析的方法研究了1996年至2011年单中心的卵巢交界性肿瘤病例资料。采用多因素COX回归分析的方法进行统计。结果: 共纳入患者364例。中位的随访时间为53.8月, 31例(8.5%)患者发生复发; 12(3.3%)例患者进展为浸润癌, 19(5.2%)例患者仍为交界性肿瘤。364例患者中有7(1.7%)例患者因卵巢肿瘤死亡, 且均为发生恶变的患者。多因素分析显示影响进展为浸润癌的独立风险因素为肿瘤期别 ($HR5.59, P=0.005$)、年龄大于65岁 ($HR5.13, P=0.037$)、微浸润 ($HR3.71, P=0.047$)。同样, 上述三个因素也是总生存期的独立影响因素。结论: 尽管卵巢交界性肿瘤患者预后良好, 但仍存在进展为浸润癌和由此导致死亡的风险。因此, 应该注意患者的高危因素并对具有高危因素的患者进行严密的随访。

(王永学)

新辅助化疗和肿瘤细胞减灭术对晚期卵巢癌生存期的影响^[56]

目前很多晚期卵巢癌患者手术之前会接受新辅助化疗。新辅助化疗的目的是使手术达到无残余肿瘤 (<1 cm)。而无肉眼残余肿瘤对于接受初始肿瘤细胞减灭术的患者可以明显提高患者的生存期。然而对于新辅助化疗虽然提高了术后无残余肿瘤的几率, 但对生存期的改善情况并没有观察到。该研究的目的是进一步分析接受新辅助化疗后的患者以及接受初始肿瘤细胞减灭术的患者两组人群生存期的不同, 并进行了相关的分层分析。该研究回顾性的分析了326例晚期(IIIc期或IV期)浆液性卵巢癌患者的病历资料, 计算患者的7年生存率。结果: 接受新辅助化疗后手术与直接进行初始肿瘤细胞减灭术的患者相比, 术后无肉眼残余肿瘤的比例更高 (50.1% vs 41.5% $P=0.03$), 然而这部分患者的7年生存率反而更低 (8.6% vs 41%, $P<0.0001$)。接受初始肿瘤细胞减灭术的患者中, 术后无肉眼残余肿瘤 (<1 cm) 的患者的7年生存率明显高于残余肿瘤超过1 cm的患者 (73.6% vs 21.0%, $P<0.0001$)。肿瘤细胞

减灭术后无残余肿瘤且接受术后腹腔化疗的患者 7 年生存率可高达 90%。结论：新辅助化疗应该严格限定用于初始肿瘤细胞减灭术不能进行的患者。对于术后无残余肿瘤的患者，腹腔化疗可以延长患者的生存期。

点评：新辅助化疗确实提高术后无肉眼残余肿瘤的几率，也减少了术中并发症，降低了手术相关的死亡率。但是，近年来的研究显示新辅助化疗并不能改善甚至与初始肿瘤细胞减灭术相比降低了 5 年生存率。因此，新辅助化疗的指证要严格掌握，并且需要进一步探索不能提高生存率的深层原因。

（王永学）

卵巢上皮癌侵袭性循环肿瘤细胞检测的预测价值^[57]

曾有研究用循环中肿瘤细胞（CTCs）作为发现晚期卵巢上皮癌（EOC）的生物学标志物。该文章旨在研究对于 EOC 高危女性，CTCs 侵袭性细胞亚群（iCTC）的发现情况；并与传统肿瘤血清学标志物 Ca125 进行对比。研究者应用特异的细胞粘附基质为基础的功能细胞募集及鉴定平台，对术前的 129 例患者 iCTC 进行分离。用阳性细胞表面标志物（Epi+）和阴性血细胞系标志物（HL-）鉴定 iCTC。检测其敏感性和特异性，并观察 iCTC/CA125 与总生存率和无进展生存、临床指标之间的关系。研究结果表明，该方法对于发现 I-II 期 EOC 的敏感性为 41.2%，特异性为 95.1%，阳性预测值为 77.8%，对于发现所有期别 EOC 的敏感性为 83%，阳性预测值为 97.3%。相比之下，Ca125 异常发现 EOC 的价值较低（I-II 期 PPV 61.6%，所有期别 92.1%，特异性为 76.2%）。而且，iCTC 较 Ca125 与各个临床特征（肿瘤分期、肿瘤细胞减灭程度、铂类敏感）肿瘤的 OS 和 PFS 有更为显著的符合率。总之，细胞粘附基质 CTC 募集鉴定方法能发现早期 EOC，iCTC 与 OS 和 PFS 不良预后相关，发现高危患者 EOC 的敏感性和 PPV 都较血清 Ca125 更佳。

（王姝）

Ramucirumab (IMC-1121B) 在治疗持续或复发性卵巢上皮癌、输卵管癌和原发性腹膜癌的二期研究^[58]

血管内皮生长因子受体介导的信号系统对卵巢癌的发病相关。VEGF 表达升高与临床预后差相关。Ramucirumab 是完整的人抗 VEGFR-2 抗体，该研究观察其对于持续或复发性卵巢上皮癌（EOC）、输卵管癌或原发性腹膜癌的效果。研究的基本观察终点为用药 6 月时的无进展生存和确定的客观反应率（ORR）。患者接受铂类为主的单药或联合化疗，无铂间期小于 12 个月有可测量病灶者入组。入组患者给予 ramucirumab 8 mg/kg 静脉注射，每 2 周一次。结果显示，60 例患者接受治疗，2013 年 9 月为止，1 例患者仍在治疗过程中。中位年龄为 62 岁（27-80 岁），此前治疗药物的中位种类为 3。45 例患者（75%）为铂难治/耐药。39 例患者（65%）为浆液性癌。6 个月 PFS 为 25%（n = 15/60，95% CI: 14.7-37.9%）。最佳的总有效率为：部分有效 5.0%（n = 3/60），疾病稳定 56.7%（n = 34/60），病变进展 33.3%（n = 20/60）。最常见可能与治疗相关的急性副反应为头痛（65.0%；3 级或以上 10.0%），乏力（56.7%；3 级或以上 3.3%），腹泻（28.3%；3 级或以上 1.7%），高血压（25.0%；3 级或以上 3.3%），恶心（20.0%；无 ≥ 3 级）；2 例患者发生肠穿孔（3.3% 3 级）。药代动力学分析表明循环中数个 VEGF 蛋白，在开始注射 ramucirumab 之后，VEGF-A 升高，P1GF 和 sVEGFR-2 降低。尽管能观察到 ramucirumab 的抗肿瘤作用，但并未达到预期有效的结果。

（王姝）

血清人附睾蛋白 4 在卵巢癌诊断中的准确度^[59]

人附睾蛋白 4（HE4）是卵巢癌中最常见的升高蛋白之一，本文就 HE4 对卵巢癌预测的准确性进行了文献回顾和荟萃分析。共分析了 45 个研究，入组 10671 例妇女，3946 例卵巢癌患者。HE4 对卵巢交界性肿瘤或卵巢癌诊断的敏感性为 78%（95% 可信区间，77%-79%），特异性为 86%（95 可信区间，85%-87%）。在绘制的综合受试者工作特征曲线中，恶性和

交界性肿瘤与良性病变相比，其曲线下面积为 0.916。在这项预实验中，如果 HE4 阳性，则患肿瘤的可能性会从 37% 上升到 85.5%，而在 HE4 阴性的人群中则降低到 12.6%。另外，检测的敏感性和特异性还受到患者的月经状态（绝经前/绝经后）、疾病期别（早期/晚期）、检测方法（酶联免疫法/化学发光法）的影响。总而言之，术前检测 HE4 的水平对预测盆腔包块的良恶性将有很大的帮助。

（汤萍萍）

白藜芦醇通过调节 $\alpha 5\beta 1$ 整合素和透明质酸的产生体位抑制卵巢癌细胞粘附于腹膜间皮^[60]

白藜芦醇具有细胞周期非特异性活性，在细胞培养基的体位环境抑制细胞 $\alpha 5\beta 1$ 整合素的生成，从而降低肿瘤细胞的粘附能力，同时细胞培养基中的透明质酸含量升高。体外实验证实了细胞间质中透明质酸的含量负面影响肿瘤细胞的粘附能力。在加入白藜芦醇的细胞培养基中再次加入透明质酸酶，肿瘤细胞的粘附能力可重新恢复。

（仝佳丽）

1 型大麻素受体的免疫活性和卵巢上皮性肿瘤的疾病严重性^[61]

内源性大麻素系统是抗肿瘤药物研究中的新宠，很多研究认为它可以通过多种不同途径直接抑制肿瘤生长。内源性大麻素通过激活受体进而产生相应功能，1 型受体（CB1R）分布广泛、更具代表性，因此本研究通过对 CB1R 进行免疫组化染色，对人卵巢上皮性肿瘤内的内源性大麻素系统进行定位，比较不同良恶性肿瘤中 CB1R 的表达差异，并将其与疾病严重性进行关联。研究共计入组 66 例卵巢肿瘤，15 例良性，36 例交界性，15 例恶性。结果显示：良性肿瘤病例中 33% 有 CB1R 弱表达、67% 有中度表达，交界性肿瘤中 28% 的弱表达、53% 的中度表达、19% 的强表达，恶性肿瘤中 7% 的弱表达、20% 中度表达、73% 强表达。随着疾病的严重性增加，CB1R 的表达逐渐增强。鉴于体外试验中观察到内源性大麻素系统（毫摩尔浓度水平）具有抗增殖活性，很难解释其在恶性肿瘤中反而高表达。因此，我们假定，内源性大麻素系统对细胞增殖具有双相作用：低浓度（纳摩尔浓度水平）时（如恶性肿瘤病理状态下）促进细胞增生，高浓度（毫摩尔浓度水平）时（如使用内源性大麻素相关药物时）具有抗增殖和促凋亡活性。有关内源性大麻素系统在卵巢肿瘤中的作用仍需大量研究去探讨。不过不管怎样，我们的研究结果提示，内源性大麻素受体的检测，可能会有助于我们对卵巢肿瘤进行性质判定或特征描述，也可以考虑作为抗肿瘤药物的靶位点。

（汤萍萍）

卵巢癌诊断时血清 HE4 水平和卵巢恶性肿瘤风险计算法（ROMA）的预测价值^[62]

方法：共选自 2005-2009 年收入比利时 KU 鲁汶大学附属医院 101 例卵巢侵袭性癌，进行生存分析。首次治疗前测量血清 HE4 水平（pM）和 ROMA（%）评分，死亡日期取自患者住院记录。根据实体瘤疗效评价标准评估其进展。采用多变量 Cox 回归估计调整后的危险比（HR）。结果：80 例（79%）侵袭性卵巢癌行首次肿瘤细胞减灭术，21 例（21%）行新辅助化疗。平均 DSS 为 3.72 年（95% 可信区间 [CI]，3.19-4.07）。随访过程中 52 例（51%）死于疾病，74 例（73%）疾病进展。在单变量分析中，治疗前 HE4 水平升高和 ROMA 分数高均与预后差相关。然而，校正后 HE4 水平（log₂-转换）和 ROMA 分数与 DSS 无相关性（log₂-HE4: 校正后 HR，1.01; 95%CI，0.84-1.21；ROMA: 校正后 HR 每增加 10%，0.96; 95% CI，0.84-1.12），与 PFS 无相关性（log₂-HE4: 校正后 HR，0.98; 95% CI，0.84-1.13；ROMA: 校正后 HR 每增加 10%，0.98; 95% CI，0.88-1.11）。结论：卵巢癌患者治疗前 HE4 水平和 ROMA 评分经多变量分析校正后并非 DSS 和 PFS 的独立预后因素。

（史精华）

干扰素调节因子 1 是铂类耐药和高级别浆液性卵巢癌生存的独立预测因子^[63]

高级别浆液性卵巢癌（HGSO）对铂类为基础的化疗耐药则预后极差。对铂类的反应既是对生存的预测也决定了其需要二线治疗方案。我们使用转录谱分析来确认基于肿瘤铂类反

应的基因/途径表达差异以发现新的预测生物标记。共收集了 7 份原发性 HGSOC 肿瘤样本，代表了铂类敏感/疾病复发开始两个极端，经 RNA-Seq 分析，生物反应路径分析 (IPA) 和 上游调控分析 (URA)，以此来探索表达的基因、常见的分子和细胞代谢过程的差异。在两组不同的样品包括 GEO 和 TCGA 数据集中，无进展和总生存期 (PFS, OS) 使用 Kaplan-Meier 法确定。结果 IPA 和 URA 高度提示在铂类敏感 PFS 改善的组中有一个 IRF1-驱动的转录程序 ($P = 0.0017$; z-评分 3.091)。QRT-PCR 分析了 31 例 HGSOC 样本显示在低和高 IRF1 表达组 ($P = 0.048$) PFS 有显著不同，在铂类敏感或不敏感组 ($P = 0.016$) PFS 也有显著的不同。在一个更大的确认的数据集中，IRF1 水平升高与 PFS ($P = 0.043$) 和 OS ($P = 0.019$) 的增加相关，对 OS 的影响不依赖于肿瘤细胞减灭术的程度 (满意的肿瘤细胞减灭术, $P = 0.025$; 基本满意, $P = 0.041$)。转录谱分析确认 IRF1 作为转录因子在免疫调节和肿瘤抑制中有作用，与铂类的敏感性相关，且在 HGSOC 中是 PFS 和 OS 的独立预测因子。

(胡惠英)

一项关于 II 型糖尿病患者卵巢肿瘤风险的大样本人群队列研究^[64]

该研究想回答得问题是糖尿病患得卵巢癌的风险是否增加，是基于人群的队列研究。从 2000 年门诊索赔和收益登记中选出 2 型糖尿病患者 ($n = 319, 310$) 及年龄匹配的对照组 ($n = 319, 308$)。所选的患者与 2000 年至 2008 年的住院病人索赔系统链接以确认因卵巢癌 (ICD-9-CM: 183.xx) 住院的情况。泊松假设的人年法用于确定发病密度率。使用多因素 Cox 比例风险回归模型用于计算与糖尿病相关的卵巢癌年龄特异性风险比。结果糖尿病患者总的卵巢癌发病密度率为 1.87 (95% CI: 1.70–2.05) 每 10,000 人年。对照组相应的数据略低为 1.79 每 10,000 人年。卵巢癌的发病密度在糖尿病患者中随着年龄增加而增加，但对照组没有这一现象。糖尿病女性患者的卵巢癌协变量调整 HR 在统计上无法比较。在年龄小于 50 岁 (调整 HR = 1.17, 95% CI = 0.82–1.65) 和大于 65 岁 (调整 HR = 1.10, 95% CI = 0.92–1.42) 的糖尿病女性中观察到 HR 轻度升高。不考虑糖尿病时间的长短，糖尿病与卵巢癌仍无相关性。研究结论: 大样本队列研究没有提供证据支持 2 型糖尿病和卵巢癌风险之间存在相关性。

(胡惠英)

浆液性输卵管上皮内癌与妇科病理关系及其在盆腔浆液性癌作用^[65]

盆腔浆液性癌可能起源于输卵管，卵巢或腹膜。最近的研究显示，这些肿瘤可能部分起源于输卵管远端的浆液性输卵管上皮内癌 (STIC)。该研究旨在了解 STIC 与盆腔浆液性癌的关系，并试图依据病理学参数了解卵管作为原发病灶的可能性。研究结果: 选自 2011-2013 年 495 例行开腹全子宫双附件切除患者的输卵管进行病理分析，110 例为恶性。34 例非子宫浆液性癌，13 例为浆液性输卵管上皮内癌 (STIC)。12 例 STIC 位于输卵管伞端。在浆液性子宫内膜样癌，低级别卵巢浆液性癌，卵巢非浆液性癌，以及癌前病变和良性疾病中并未发现 STIC。比较卵巢和输卵管癌存在和不存在 STIC 并不能有助于明确原发部位。STIC 与双侧卵巢癌有较高相关性。结论: STIC 在癌症发生中的作用仍有待于进一步探讨，其作为癌前病变还是只是与恶性肿瘤相关仍不详。确切的了解癌前病变及肿瘤发生学对于预防肿瘤或探讨早期诊断的方法有重要意义。

(史精华)

PET-CT 氟脱氧葡萄糖最大标准化摄取值为卵巢透明细胞腺癌的预后因素^[66]

实验方法: 该研究共纳入 80 例手术病理证实为卵巢上皮癌并于术前行 PET/CT 的患者。基于组织学类型比较其原发病灶 PET/CT 最大标准摄取值 (SUV) 和组织病理学，并评估不同 SUVmax 与预后的相关性。

实验结果: 临床肿瘤分期 I 期 35 例，II 期 8 例，III 期 25 例和 IV 期 12 例。组织学类型浆液性腺癌 (AC) 33 例，透明细胞癌 27 例，子宫内膜样腺癌 15 例，粘液性腺癌 5 例。粘液性 AC (2.76) 和透明细胞 AC (4.9) 平均 SUVmax 比浆液性 AC (11.4) 或子宫内膜样 AC

(11.4) 低。整体说来, 临床 I 期 (5.37) 平均 SUVmax 低于 II 期及以上 (10.3)。然而对于组织学评估明确的透明细胞腺癌和子宫内膜样腺癌 I 期和 II 以上无明显差别。此外, 对于透明细胞腺癌, 低 SUVmax 组 5 年生存率(100%)明显高于高 SUVmax 组(43.0%, $P = 0.009$)。结论: 术前 FDG-PET/CT 最大 SUV 在不同病理类型上皮性卵巢癌不同。在透明细胞腺癌, SUVmax 可能为预后因素。

(史精华)

丹麦晚期卵巢癌患者区域化诊治策略的差异及预期与所实施的一线治疗的差异^[67]

行肿瘤细胞减灭术 (PDS) 或新辅助化疗 (NACT) 的初治卵巢癌患者正在发生变化, 在丹麦, 新辅助化疗的应用增加, 但在不同地区使用 NACT 或 PDS 存在很大差异。本研究分析了预期和实际实施的一线治疗之间的差异, 目的是评估诊断模式及分诊过程中临床方面的影响差异。研究结果提示在丹麦, 预期和实际实施的一线治疗之间存在巨大差异, 差异同时存在于诊断过程和 NACT 的实施, 晚期卵巢癌患者的诊断策略和治疗方法尚需进一步探讨。

(刘倩)

参与医疗保险的卵巢上皮癌患者腹腔内化疗情况^[68]

本研究是探讨医疗保险患者的腹腔内化疗情况。研究结果发现 2005 至 2009 年期间, 医疗保险患者很少进行 IV/IP 化疗, 并且这种治疗并无增长趋势。研究发现这种治疗状况种族和社会人口统计学方面存在差异。

(刘倩)

误诊为阴道脱垂的卵巢肿物一例分析^[69]

此文献报道了一例 82 岁以“阴道脱垂”为主诉的老年女性, 妇科检查为 III 度阴道前壁脱出, MRI 提示凸向直肠的囊性包块, 大小约 16*8.8*6.5cm。鉴别诊断包括尾肠囊肿和双直肠。由妇科肿瘤医生和结直肠医生共同手术, 术中见左卵巢巨大包块, 与子宫和乙状结肠相连。行经腹腔全子宫切除+双附件切除, 完整切除肿物, 包括切除乙状结肠和直肠降端, 腹主动脉旁淋巴结切除和肿瘤细胞减灭术。最后病理报告为高分化浆液性癌, 累及卵巢、卵管、子宫浆膜层、乙状结肠和大网膜。

(刘倩)

1978 年到 2002 年丹麦卵巢交界性浆液性肿瘤患者病理特点及与人群生存期比较^[70]

研究目的: 研究丹麦 25 年内卵巢交界性浆液性肿瘤 (SBT) 患者的生存期。研究结果: 共有 1487 例 SBT 患者, 根据病理结果分为 SBT/不典型增生的浆液性肿瘤 (APST) 或非浸润性的低级别浆液性癌 (LGSG)。相关种植病灶分为浸润型和非浸润型。随访期从 2013 年 9 月至今。研究结果: 共 1042 例患者确诊为 SBT, I 期患者总的生存率与普通人群相当 ($p = 0.3$), 而晚期 SBT 患者总生存率较普通人群低 ($p = 0.0001$)。这种差异在浸润型种植灶和非浸润型种植病灶中都存在。研究结论: 只有晚期的 SBT/APST 以及种植型的 LGSC 患者总的生存率较普通人群低。

(李晓燕)

早期卵巢癌分期手术开腹和腹腔镜的比较: 我们的经验和其他比较研究的系统回顾和荟萃分析^[71]

作者比较了 2003 至 2010 年行腹腔镜卵巢癌分期手术 35 例和与之各方面条件相匹配的行开腹手术 32 例, 其中因腹腔镜或开腹手术导致卵巢肿瘤包膜破裂而分期上升分别为 6 例和 4 例 ($P=0.59$)。与开腹手术相比, 行腹腔镜手术的患者手术时间更长 ($P<0.001$), 住院时间更短 ($P=0.03$), 术后并发症发生率低 (3% vs 28%; $P=0.005$)。中位随访时间, 腹腔镜为 64 (37-106) 个月, 开腹为 100 (61-278) 个月, $P<0.001$ 。5 年无病生存率 ($P=0.12$, log-rank 检验) 和总生存率 ($P=0.26$, log-rank 检验), 两种术式无明显差异。通过回顾相关文献并进行荟萃分析, 显示与开腹手术相比较, 腹腔镜手术并未增加肿瘤包膜破裂风险 (OR, 0.78;

95%CI, 0.35-1.73), 和使分期上升的风险 (OR, 0.7; 95%CI, 0.38-1.27)。两者在生存率上也无明显差异 (OR, 0.5; 95%CI, 0.21-1.21)。因此作者认为对于早期卵巢癌, 有经验的医师进行腹腔镜手术, 其近期及远期肿瘤治疗效果与开腹手术完全具有可比性, 而且手术并发症发生率更低。

(戴毓欣)

以 ADNEX 模型鉴别卵巢病变^[72]

这是发表于 BMJ 的前瞻性多中心诊断性研究。总计 5909 例卵巢包块的女性在术前接受 ADNEX 的评估。所谓 ADNEX (Assessment of Different NEoplasias in the adneXa) 模型, 是鲁汶大学开发的基于临床和超声数据的一种预测模型, 包括 3 种临床指标和 6 种超声指标: 年龄, 血清 CA125, 诊治中心的类别 (肿瘤中心 vs. 其他医院), 病灶最大直径, 实性组织的比例, 是否超过 10 个囊腔, 乳头突起的数目, 回声影, 以及腹水情况。结果发现, 在该模型中, 用于区分良性和恶性肿瘤的接受者操作特征曲线 (AUC) 以下面积为 0.94 (0.93-0.95), AUC 0.85 用于区分良性 vs. 交界性, 0.92 用于区分良性 vs. I 期癌症, 0.99 用于区分良性 vs. II-IV 期癌症, 0.95 用于区分良性 vs. 继发转移病灶。恶性肿瘤各个亚型的 AUC 波动于 0.71-0.95 之间, AUC 0.75 用于区分交界性 vs. I 期癌症, 0.82 用于区分 II-IV 期癌症 vs. 继发转移病灶。校正曲线显示估计的风险是正确的。

(李雷)

卵巢癌患者的终末期诊疗^[73]

作者以 SEER 数据库覆盖地区的卵巢癌患者进行这项分析。在 1997-2007 年间总计 6,956 例 ≥ 66 岁、诊断为上皮性卵巢癌的患者进入论量计酬 (fee-for-service) 的 Medicare 系统, 并因为卵巢癌疾病在 2007 年 12 月前去世。这段时间内, 安养场所 (hospice) 的应用显著增加, 终末期住院的比例则在下降 (二者 P 均 < 0.001)。但是这段时间内, ICU 住院、入院次数、反复的急诊就诊和诊疗变迁均显著上升 (所有 P 都 ≤ 0.01)。和门诊病人相比, 转诊至安养场所的住院患者在生命的最后 3 天更愿意去这些安养收容的场所 (调整后的 OR 1.36, 95% CI 1.12-1.66)。作者认为, 到了 2007 年, 老年卵巢癌患者更愿意接受收容安养而不是在医院去世; 尽管如此, 基于医院的设施应用不断增长, 患者在接近临终时在医疗环境中经历更多的变迁, 这说明安养收容的增加并不影响终末期的重症管理。

(李雷)

来那度胺用于铂类敏感的复发性卵巢癌的 II 期研究^[74]

本研究发表于 Annals of Oncology。来那度胺 (lenalidomide) 具有抗血管生成和免疫调节的双重作用, 对于血液学肿瘤有明确的抗肿瘤活性。参加者为组织学确诊为卵巢癌、卵巢癌或腹膜癌的患者, 在初次治疗 6 个月以后发生无症状性复发。这些患者接受连续的口服来那度胺 20 mg/天。总计招募了 45 例患者, 78% 为浆液性癌, 73% 既往接受了一种治疗方案。这些患者中位无铂间期 (PFI) 为 11.3 个月 (范围 6.9-56.8 个月)。4 个月时得到临床受益的比例为 38% (95% CI 23% - 53%)。对于无铂间期 > 12 个月和 6-12 个月的患者, 疾病控制率为 59% vs. 24% (p = 0.023)。四例患者具有 RECIST 的部分缓解, 21 例病情稳定。8 例患者发生 CA125 的缓解, 包括一例完全缓解的患者。中位 PFS 为 3.4 个月 (95% CI 2.4-4.4)。最常见的毒性反应为血液学毒性, 主要是 3-4 级的中性粒细胞减少 (29%)、乏力 (69%)、胃肠道毒性 (53%便秘, 49%腹痛, 38%腹泻, 36%恶心/呕吐) 及栓塞 (11%)。八例患者因为相关毒性退出治疗。作者认为可以在进一步的研究中分析来那度胺和化疗联合治疗的效果。

(李雷)

以形态学指数 (morphology index) 对卵巢异常情况的系列超声评估^[75]

这是肯塔基大学的一项回顾性研究, 是 10 月期 Gynecologic Oncology 的 Leading Article。作者通过所谓的形态学指数 (MI, 参见下图), 以经阴道超声对于卵巢囊肿和包块进行分

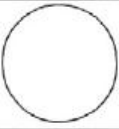
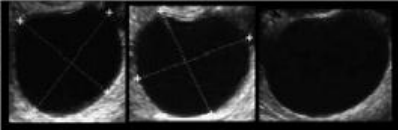

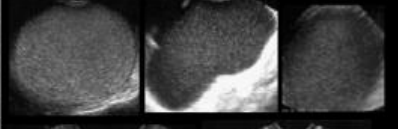
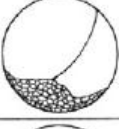
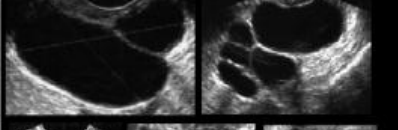
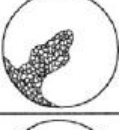
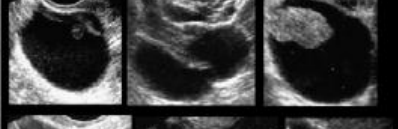
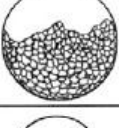
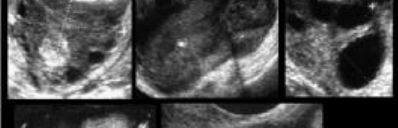

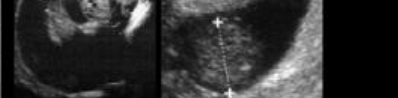
析和权重。分析指标包括：MI，MI 的改变（delta MI），每次扫描和每个月的 delta MI，扫描的次数和时间。

从 1987 年到 2012 年，总计 38,983 例女性接受了 218,445 次扫描。对于 7104 例合适的病例，6758 例肿瘤进行观察处理而未手术，472 例接受了手术切除。5811 例（86%）的肿瘤自动消失了。总计发现 74 例恶性肿瘤、272 例非恶性肿瘤。在决定手术时，85%的恶性肿瘤其 MI ≥5。基于 MI，恶性肿瘤的风险分别为：MI = 5 (3%)，MI = 6 (3.7%)，MI = 7 (12.6%)，MI = 8 (26.7%)，MI = 9 (27.8%)，MI = 10 (33.3%)。对于肿瘤自动消退的情况或持续存在但没有手术的情况每月平均的 delta MI 均显著下降（delta MI 分别为-1.0 和-0.7，p 均 < 0.001）。对于手术切除发现异常结果的情况，恶性肿瘤 delta MI 增加的幅度较良性的情况更多（delta MI +1.6 vs. +0.3，p < 0.001）。据此作者认为系列的 MI 分析可以降低卵巢癌筛查的假阳性，从而改善卵巢恶性肿瘤的预测情况。

本期编辑特地配发了一篇社论^[76]，名为“挑战风车”（tilting at windmills），寓意卵巢癌筛查的巨大挑战。社论中还提到了很有名的 Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial。尽管在过去一二十年中，超声检测技术已经取得长足进展，但是对于诊断卵巢癌的阳性预测值仍然非常低。总的来说，目前并不推荐对于无症状的女性进行盆腔影像学检查以筛查卵巢癌，因为这种筛查方式其净效应是有害的，遑论费用问题。一个筛查方案，最好的评估指标应该是死亡率。即使是上述研究中言之凿凿的形态学指数，依然不过是筛查研究的一个起点吧。

（李雷）

MORPHOLOGY INDEX

	TUMOR VOLUME	TUMOR STRUCTURE	
0	<10 cm ³		
1	10-50 cm ³		
2	>50-100 cm ³		
3	>100-200 cm ³		
4	>200-500 cm ³		
5	>500 cm ³		

宫颈癌

外科术前中性粒细胞/淋巴细胞比值（NLR）和血小板/淋巴细胞比值（PLR）对初次行宫颈癌根治术病人临床结局的预测^[77]

许多炎症参数可预测各种恶性肿瘤病人的预后。NLR 和 PLR 是 2 项可以反映全身炎症的非特异性标记物。本研究旨在评估 NLR 和 PLR 对接受了宫颈癌根治术和盆腔淋巴结清扫术患者临床结局的预测价值。

2005-2008 年共有 460 宫颈癌患者在哈尔滨医学院第三附属医院接受宫颈癌根治术，收集她们的临床及组织病理标记物、完整的血液标本进行分析。采用单变量和多变量方法分析预后因素。研究结果显示 NLR 和 PLR 的中位数值分别是 2.213 和 150.9。临床病理分析发现 NLR 与间质累及深度和淋巴结转移密切相关，PLR 和肿瘤大小与淋巴结转移相关。单变量分析证实 NLR 升高与肿瘤无进展存活期（PFS）和总体生存率（OS）密切相关，而 PLR 无此预测价值。结论：外科术前 NLR 对宫颈癌根治术病人的预后更有预测价值。

（周倩）

早期宫颈癌行开腹根治性宫颈切除（ARH）与子宫切除（ART）的手术及病理结果的比较^[78]

本文主要是比较早期宫颈癌行开腹根治性宫颈切除与子宫切除的手术及病理结果，进行前瞻性分析。研究使用同一手术组的数据进行标准化分析，由同一病理科医生分析有无宫旁淋巴结（PMLNs）、切除宫旁组织的宽度并使用标准的统计学检验方法进行检验。

研究结果发现 2012.8 至 2013.8，共有 39 人接受 ART 手术（占 28.6%），90 人行 ARH 手术（71.4%）。两种术式宫旁切除宽度、术后病理、淋巴结阳性率、手术时间大致相同。ART 组中 28 人找到 PMLNs，ARH 组中有 86 人找到。ART 组中 3 人宫旁淋巴结有转移，ARH 组中有 6 人，这 9 个病人中 5 人肿瘤直径大于等于 5cm。ARH 组中 36.4% 的病人术后接受放疗或化疗而 ART 组仅为 13.33%。中位术后随访时间为 12-12.5 个月，这两组病人均无复发或死亡。

ART 和 ARH 组手术和病理结果大致相似。对肿瘤直径大于 2cm 的患者，术后病理科医生应更仔细的检查宫旁淋巴结。

（周倩）

MRI 在早期宫颈癌治疗前评估中的价值^[79]

本文旨在评价 MRI 术前对早期宫颈癌病人肿瘤直径、有无宫旁组织受累及盆腔淋巴结转移的预测价值。

共有 125 名临床分期为 IA2 到 IIA 期的宫颈癌病人纳入该研究，她们术前均行 MRI 检查并已进行了根治性子宫颈切除术。MRI 测量和妇科检测肿瘤直径的准确性评估通过术后测量和病理结果来实现，同时对照病理结果来评价 MRI 对有无淋巴结转移和宫旁受累检测的准确性。

研究结果发现，术后测量、MRI 检查、妇科检查的肿瘤直径的中位数值分别是 $2.97 \pm 1.39\text{cm}$ 、 $2.78 \pm 1.24\text{cm}$ 、 $1.97 \pm 1.7\text{cm}$ ，妇科检查的结果与术后测量或 MRI 检查的结果有显著差异。通过与术后测量值相比较，MRI 测量值较盆腔检查更为准确。MRI 检测淋巴结转移的敏感性、特异性、准确性分别为 27.78%、85.98%、77.60%，对于宫旁组织累及的阴性预测值为 100%。

（周倩）

妇科恶性肿瘤盆腔廓清术后的总生存率^[80]

曾有文献报道妇科恶性肿瘤盆腔廓清术后 5 年生存率为 60%。本文旨在研究妇科恶性肿瘤盆腔廓清术后的总生存率及其影响因素。对自 1993.2 至 2010.12 接受盆腔廓清术的妇女进行回顾性研究，计算从手术日期至死亡或最后一次联系的总体生存率。多变量分析临床和

病理因素对生存结局的影响。

研究结果显示，160名妇女接受盆腔廓清术，5年复发率为33%，影响因素包括达到治愈时间的长短、是否为外阴原发、边缘是否切净、淋巴血管间隙是否有转移、淋巴结阳性率、是否有神经侵犯。在多变量分析中，边缘是否切净、淋巴结阳性率、淋巴血管间隙是否受累显著影响5年复发存活率。5年的总体生存率为40%，生存结局分析未能显著帮助手术技术的改进和病人选择。

(周倩)

宫颈癌治疗后生活质量及性功能的系统性回顾^[81]

现在对宫颈癌治疗后生活质量(QoL)和性功能的关注越来越多。通过术后随访并填写调查问卷来进行QoL和性功能的评估。

从电子数据库中收集1966.5至2013.5的病人资料分析进行方法学评估。一共进行32项调查研究，其中15项研究有相关性很好的方法学研究。需要调查的身体状况包括肛门功能、小便情况、淋巴水肿，心理评估包括随发病年龄年轻化而来的焦虑、或随年龄增加而来的沮丧。宫颈癌治疗后性生活不满意主要问题包括：阴道干燥、性交困难、阴道过短、无性快感。由于治疗方式不同，本研究认为放疗较其他治疗方法会导致生活质量降低及性功能恶化，宫颈癌治疗后的生活质量及性功能较不同人群差，应在肿瘤治疗后更为重视这些问题。

(周倩)

单一高危型HPV感染和多重HPV感染对阴道镜诊断准确性的影响^[82]

本研究的目的是评估HPV16感染和多重HPV感染对阴道镜诊断CIN3+准确性的影响。该队列研究共纳入因细胞学异常而行阴道镜检查的患者共2526例。HPV分型使用INNO-LIPA检测系统。结果：经过阴道镜检查及活检后最终的病理诊断如下：1282例阴性(50.8%)、CIN1 709例(28.1%)、CIN2 169例(6.7%)、CIN3 318例(12.6%)、浸润癌48例(1.9%)。细胞学为ASCUS/LSIL的患者，假定任何异常阴道镜结果为截点值，单一高危HPV感染者和多重高危HPV感染者两组的CIN3+检出敏感性(83.3%，95%CI=76-89.6 vs 84.1%，95%CI=73.2-91.1；P=0.9)和ROC曲线下面积(0.61，95%CI = 0.58-0.65 vs 0.59，95%CI = 0.54-0.64，p = 0.5)没有统计学差异；HPV16型感染和其它类型HPV感染者比较，CIN3+检出敏感性(83.1%，95%CI = 73.7-89.7 vs 84.7%，95%CI = 75.6-90.8，P=0.8)和ROC曲线下面积(0.59，95%CI = 0.54-0.63 vs 0.62，95%CI = 0.58-0.66，P=0.6)也无统计学差异。校正混杂因素后，不同HPV感染组异常阴道镜发现相关的CIN3+的似然比(OR)分别为：HPV16感染组OR=2.47(95%CI = 1.44-4.23，p = 0.001)、其他高危类型HPV感染组OR=3.34(95%CI = 2.16-5.42，p < 0.001)、HPV阴性/低风险HPV感染组OR=1.3(95%CI = 0.72-2.48，p = 0.36)。结论：在临床实践中，多重高危HPV感染或HPV16感染不影响阴道镜CIN3+病变检出的准确性。在没有感染HPV或感染低危类型HPV组患者中阴道镜敏感性差。

(王永学)

安大略省女性宫颈癌的发病情况^[83]

根据既往社会统计学特征和形态学类型确定安大略省宫颈癌的发病特点。1991-2009年来自安大略省癌症登记提供宫颈癌病历。人口学数据和社会统计学资料来源于加拿大人口普查。结果显示，在最贫穷地区宫颈癌发生率较最富裕地区的发生率高51%(RR, 1.51; 95%CI, 1.42-1.61)；乡村较城市高7%(RR, 1.07; 95%CI, 1.01-1.13)。鳞状细胞癌在贫穷区域的发病率显著高于富裕地区(RR, 1.74; 95%CI, 1.61-1.88)，乡村高于城市(RR, 1.10; 95%CI, 1.02-1.18)，这种趋势在各个时间段都能见到。对于腺癌，早期(1991-1998)以年龄段划分的发生率(ASIR)贫穷地区高于富裕地区(RR, 1.26; 95%CI, 1.01-1.57)，但最近10年(1999-2009年)，贫穷地区居住女性的ASIR低于富裕地区(RR, 0.82; 95%CI, 0.68-0.99)。总之，研究显示，在安大略低收入地区宫颈癌发生率显著较高，在鳞癌尤为显著，对于腺癌

依不同时间段不同。促进筛查、并预防致病性HPV能提高对宫颈癌的发现率，尤其是宫颈腺癌（原文如此，可能应为鳞癌），进而减少宫颈癌发生。

（王姝）

宫颈癌患者接受治疗对延长生存的效果^[84]

该研究旨在评估宫颈癌患者治疗对于延长生存的效果。该回顾性队列研究包括1999-2010年间321例新诊断的宫颈癌。诊断至治疗的时间作为连续变量及分为三组分别进行研究（组1（n = 134）小于30天；组2（n = 86）30-45天；组3（n = 101）大于45天。在等候时间的各组中，对其患者特点、疾病结局进行t检验、变量分析和Cox回归分析、Kaplan-Meier生存分析和Mantel-Cox检验。结果显示，诊断至治疗开始的时间作为连续变量不是生存的显著影响因素。各组间患者年龄、吸烟率、婚姻状态、孕产次、肿瘤组织学或淋巴结受累的情况均无显著性差异。组3中，早期疾病、肿瘤直径小病例更多。3年生存率在各组间无显著差异（在组1、2、3分别为74.6%、82.2%、80.8%；P = 0.38）。多因素分析中，仅分期、组织学类型、淋巴结受累是预后的显著影响因素。在开始治疗前，28例患者接受了卵巢保护措施。总之，从诊断至治疗等待时间较长并不导致患者生存变差。我们的发现提示。该发现提示，意欲保留生育的患者在开始治疗前进行卵巢保护措施，从治疗宫颈癌的时间上来讲，是允许的。

（王姝）

培美曲塞和顺铂治疗晚期、持续性或复发性宫颈癌：美国妇科肿瘤组的II期临床试验的有限结论^[85]

研究的主要目的是评价培美曲塞和顺铂在晚期、持续性或复发性宫颈癌中的抗肿瘤活性，以评估此化疗方案的有效性和毒性，其次是该化疗方案对无进展生存期和总生存期的影响。化疗方案是培美曲塞500 mg/m²联合顺铂50 mg/m²静脉化疗，21天一疗程，疾病进展或出现不良事件终止治疗。依据不良事件常见术语标准和实体肿瘤反应评估标准来评估不良事件和肿瘤的反应性。研究对象纳入2008年9月到2011年11月之间55名晚期宫颈癌或复发性宫颈癌患者，26%的患者可耐受此方案，并坚持9个疗程以上。常见的2级以上的毒性反应是粒细胞减少症，发生率为35%，28%白细胞减少症，28%的代谢紊乱。总的有效率是31%（1例晚期缓解，16例部分缓解），中位无进展生存期和总生存期分别是5.6月和12.3月。总之，培美曲塞联合顺铂化疗对晚期和复发性宫颈癌治疗还是有价值的。

（全佳丽）

宫颈癌吸烟患者更易发生宫体转移，并且放化疗后复发的风险增加^[86]

吸烟是宫颈癌的高危因素，吸烟引起的低氧加速肿瘤浸润生长并影响治疗结局。回顾性分析346名宫颈癌患者，以探讨吸烟是否增加宫颈癌宫体转移的风险，并与肿瘤进展和初次放化疗后治疗失败相关。346名宫颈癌患者，98名（28.6%）现在吸烟者、56名（16%）已戒烟者、192名（55%）非吸烟者。各组之间的组织学类型、FIGO分期、肿瘤体积、淋巴结转移数目无差异。与非吸烟者相比，有吸烟经历者更易发生宫体转移和复发；非吸烟者的中位生存期和复发间期显著长于有吸烟经历者（50.1 vs 38.7 月，P = 0.004；46.8 vs 28.5 月，P = 0.003）。多因素分析结果提示：吸烟史是宫颈癌宫体转移的独立危险因素，影响初次治疗后总的生存期。所以，非吸烟局部晚期宫颈癌确诊后生存期较长且复发率低。

（全佳丽）

日本宫颈癌IB2、IIA2、IIB期的手术原则：日本妇科肿瘤协会的调查^[87]

本研究通过对日本妇科肿瘤协会隶属妇科机构的调查，探讨FIGO分期IB2期、IIA2期和IIB期（巨块型）宫颈癌的手术治疗状况。调查范围涉及199个医疗机构，主要目的是评估手术指征和手术方案。共166个机构接受了调查，应答率为83.4%。35.5%（59/166）对FIGO IIB期的宫颈鳞癌采取手术治疗，而53.7%（88/164）医疗机构对IIB期宫颈非鳞癌采取手术治疗。

45.5% (75/165) 的医疗机构采取了新辅助化疗, 61.2% (101/165) 的医疗机构在根治性手术中行腹主动脉旁淋巴结清扫术。57.9% (96/166) 的医疗机构对术后病理提示高危的患者采取了辅助放化疗, 此外, 19.9%的机构对低危患者、33.3%的机构对高危患者采用了术后辅助化疗。在选择辅助治疗方面, 54.8% (91/166) 的医疗机构认为淋巴结转移数量、组织学类型是应该考虑的因素。

(全佳丽)

日本神奈川县年轻女性宫颈癌预防知识和意识的网络调查^[88]

由于近年来日本年轻女性宫颈癌患病率和死亡率逐年上升, 所以通过社交网络以调查问卷的方式收集神奈川县年轻女性对宫颈癌预防的态度及相关知识的了解情况, 问卷采用2010年澳大利亚的一项大型调查问卷。2012年6月到2013年3月, 横幅广告招募年龄在16到35岁年轻女性, 自愿通过网络完成相关调查, 包括对宫颈癌和人乳头瘤病毒感染的人群分布状况、相关知识的了解情况。394名女性表达了对此次调查的兴趣, 243名 (62%) 女性回复的调查问卷, 52%的女性通过Facebook完成调查。接受调查的女性年龄在26岁到35岁之间, 住在神奈川县, 受教育程度是高中以上, 较既往澳大利亚调查结果相比, 接受调查的女性对宫颈癌和人乳头瘤病毒的知识了解度高。自报HPV疫苗接种率是22%, 31%意识到宫颈癌和吸烟相关。对HPV的知识得分主要集中在对HPV疫苗的了解和接种HPV疫苗。研究最后提出通过社交网进行问卷调查可很好地广而告之, 有助于全民族普及HPV疫苗的开展。

(全佳丽)

中晚期宫颈癌患者合并附件包块有手术指征^[89]

合并附件包块的中晚期宫颈癌患者接受手术治疗的目的是改善预后并明确继发肿瘤的病理诊断。回顾性分析1990年至2011年228名IIB期-IVB期宫颈癌患者, 50名 (22%) 合并附件包块, 中位随访时间是22月 (3-128月), 13/50 (26%) 的患者行手术诊断治疗, 6例证实是宫颈癌卵巢转移, 7例是附件良性肿瘤。37/50 (74%) 患者采取保守治疗, 所有13例保守治疗的患者为附件囊性包块<8 cm或混合回声包块<5 cm。37例保守治疗的病例中34例在随访过程中。附件包块消退, 3例无明显变化。23%的手术治疗病例和57%的保守治疗病例出现原发肿瘤的复发, 两组的复发率是有显著差异的, 但是均未出现附件包块的复发。总之, 12%的宫颈晚期患者合并附件包块是宫颈癌转移, 附件区小于8 cm的囊性包块和小于5 cm的混合包块可期待治疗。

(全佳丽)

miR-101 通过作用于 *Fos* 基因抑制宫颈癌细胞 G1 期到 S 期的转化^[90]

Fos 基因是在宫颈癌中常常会过度表达的一个原癌基因, 本研究旨在发现靶位点为 *Fos* 基因的 miRNA, 并研究它对宫颈癌细胞 HeLa 细胞的细胞行为的生物学意义。我们首先分析了 *Fos* 基因的 3'段未转译区域 (3'UTR), 通过 3 个生物信息学网站筛选了可能靶位点为 *Fos* 的 miRNA。通过荧光素酶报告检测、实时 PCR 和 Western 印记法三种方法确认了 miR-101 绑定于 *Fos* 基因的 3'UTR, 并对下游的 mRNA 和蛋白质水平上进行调控。另外, 细胞周期分析显示, miR-101 可使 HeLa 细胞停滞在细胞周期 G1 到 S 期间, 至少部分功能与定位 *Fos* 相关。本研究为将来宫颈癌治疗提供了一个药物干预的可能的新方案。

(汤萍萍)

宫颈乳头状腺癌 (VGA) 预后因素影响其手术治疗决策^[91]

该研究回顾性分析 1999-2007 在三星医疗中心确诊的 VGA 患者。结果显示: 171 例诊为宫颈腺癌的患者中 15 例为 VGA。平均年龄为 40 岁 (范围 32-72 岁)。4 例行宫颈锥切, 10 例行子宫切除伴或不伴盆腔淋巴结清扫。5 例患者肿瘤浸润深度大于宫颈 1/2。2 例患者淋巴脉管间隙受累, 其中 1 例伴淋巴结转移。中位随访时间 64 月 (9-149 月) 3 例复发。7 例行 HPV 检测, 6 例阳性。其中 2 例 HPV 18 (+), 1 例 HPV 6 (+), 剩余 3 例一种或多种高

危型 HPV 阳性。结论认为：尽管报道 VGA 预后较好，肿瘤接近切缘，淋巴转移或晚期的患者我们观察到复发。人乳头状瘤病毒的 DNA，主要是 HPV16 和 18，与 VGA 有关。预后因素和 HPV 感染的致病作用仍有待于进一步研究。

(史精华)

既往宫颈上皮内瘤变 (CIN) 患者肛门-生殖道和头颈恶性肿瘤的发生率^[92]

这项加拿大前瞻性研究旨在探索 CIN2 或 3 的患者长期发生 HPV 相关肿瘤的风险。研究选择了 1980-2005 年加拿大不列颠哥伦比亚宫颈癌筛查项目数据库的 54320 名 CIN2-3 患者，非宫颈的 HPV 相关性肿瘤发病率为 35.4/10 万人·年。总的标化发病比为 1.9，其中阴道癌 6.7、外阴癌 2.9、肛门癌 1.8、头颈部肿瘤为 0.6。诊断 CIN 后 5-9 年肛门癌的发病明显增加，而 CIN 诊断 0.5-5 年后头颈部肿瘤发病率升高。

(彭澎)

宫颈微浸润鳞癌采用冷刀锥切作为保守性治疗措施的临床价值^[93]

北京妇产医院回顾性研究了 2009-2012 年 IA1 期宫颈鳞癌患者采用冷刀锥切 (CKC) 作为保守治疗的结局。共有 83 名患者接受 CKC 后又接受进一步的子宫切除术，其中 48 名接受子宫切除、30 名扩大子宫切除、5 名根治性子宫切除。19 名患者术中施行了淋巴结清扫但均为阴性。5 名患者有淋巴血管间隙浸润但淋巴结也是阴性。25 名以 CKC 作为最终治疗手段的患者中 2 名切缘阳性而进行了第二次锥切，术后病理一名是 CIN1，另一名是宫颈炎。23 名 CKC 患者切缘干净，其中 2 名 3 个月因为 TCT 异常而行再次锥切，均诊断为微浸润癌 (IA1 期)。所有研究对象在术后一年的随访期内未发现肿瘤转移和进展。

(彭澎)

新辅助化疗在不同类型宫颈癌中的效果^[94]

研究目的：评估新辅助化疗 (NACT) 在宫颈鳞癌 (SCC)，腺癌 (ACC) 和腺鳞癌 (ASC) 治疗中的效果。作者检索了 PubMed, MEDLINE, ScienceDirect, Springerlink 和 CNKI 中 1987 年至 2012 年中所有相关文献，包括 2 项 RCT 研究和 9 项观察性研究，进行了 meta 分析。研究结果：入选的文章共 11 篇，包括 1559 例患者，从短期有效性看，无论是 CR+PR 或 CR，SCC 组与非 SCC 组之间无统计学差异。但在 RCT 研究中，SCC 组患者较非 SCC 组对化疗有反应的概率更高 [6.57 (95%CI 1.72-25.12) in CR + PR]。从远期治疗效果来看，SCC 组患者较非 SCC 组 5 年生存率及无进展生存率更高 [1.47 (95%CI 1.06-2.06)]。这个差异在肿瘤期别为 IIB 期的患者中更显著 [2.06 (95%CI 1.79-2.36)]，IB-IIB 期患者为 [1.33 (95%CI 0.99-1.79)]。研究结论：尽管不同病理类型宫颈癌患者进行 NACT 短期内效果无差异，但 SCC 患者远期效果较好，尤其是 FIGO 分期在 IIB 期以上者。

(李晓燕)

宫颈癌放化疗后残余病灶的根治性手术治疗^[95]

作者的既往研究结果 (Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006, 66:699-705) 曾显示宫颈癌放 (化) 疗后活检未发现残余病灶的病人，仍有 21% 发生局部复发，有残余病灶且行手术治疗的患者中再次复发高达 46%。因此本研究旨在评估在 2001 年后采用更大范围的放 (化) 疗后活检和更彻底的根治性手术是否能减少宫颈癌的复发。本研究纳入了 1994-2011 年 FIGO 分期 IB1-IVA 期宫颈癌行放 (化) 疗患者共 491 人，其中 345 人在放 (化) 疗 8-10 周后行宫颈活检，84 人发现残余肿瘤病灶，61 人行手术。自 2001 年后宫颈大活检采用环形电切术式，子宫切除术采用 III 型子宫切除术或廓清术。结果显示存在残余肿瘤病灶是影响预后的独立因素 (HR, 3.59; 95%CI 2.18-5.93; P<0.001)。2001 年后宫颈大活检较以往应用更频繁 (29% vs 76%, P<0.001)，且活检无残留病灶患者的远期复发率从 21% 降至 10% (P<0.001)。2001 年后更多患者进行了更彻底的手术治疗 (46% vs 90%) (P<0.001)。但 2001 年之前的术后复发率为 46% (6/13)，和 2001 年之后的术后复发率 40% (19/48) 基本相当，更彻底的根治

性手术并未改善疾病特异性生存率 (HR, 0.84; 95%CI, 0.20-3.46; P=0.81), 反而明显增加术后并发症发生率。

结论: 宫颈癌放(化)疗后活检有残余病灶的患者扩大手术范围并未有效减少复发及改善生存期, 不宜临床应用。而对于宫颈癌放(化)疗后病人, 是否需要常规进行活检尚需进一步探讨。

(戴毓欣)

不同分型人乳头瘤病毒同时感染对于高度鳞状上皮内病变和宫颈癌发生的影响^[96]

目前对于同时感染不同分型人乳头瘤病毒(HPV)对宫颈癌发病在分子机制及流行病学方面的影响尚不明确。因此本研究作者共检测了 931 例宫颈标本, 分别根据病变程度分为: 未见上皮病变或恶性病变(negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM)、低度鳞状上皮内病变(LSIL)、高度鳞状上皮内病变(HSIL)、浸润性宫颈癌(invasive cervical cancer, ICC)。采用 L1 区域的两个引物(MY09/MY11/HMB01、L1C1/L1C2.1/L1C2.2)对 HPV 病毒的存在和分型进行 PCR 检测。进一步采用 E6 多重巢式 PCR 检测所有 DNA 标本中 HPV 不同分型共同感染的情况。结果显示, HPV 阳性标本中, ICC/HSIL 组和 LSIL/NILM 组, 两组共同感染的发生率相似(47.12% vs 40.17%)。HPV68 和 HPV16 合并感染较各自单纯感染发生 ICC/HSIL 的风险增加(OR=14.54, P=0.012, 多变量校正后)。结论: 当高危型 HPV 病毒共同感染时, ICC/HSIL 发生的风险较单一高危型 HPV 病毒感染更高。

(戴毓欣)

年龄对于既往治疗过 CIN3 的瑞典女性其宫颈癌和阴道癌的影响^[97]

这是发表于 BMJ 的人群为基础的队列研究。已知既往诊断 CIN3 的女性罹患宫颈癌或阴道癌的风险上升, 这种风险可以持续至少 25 年。本研究的队列为 1958-2008 年间 Swedish Cancer Registry and Swedish Cause of Death Register 数据库中链接到 Swedish Population Register 的人群, 随访至 2009。总计 150,883 例女性既往接受过 CIN3 的诊断和治疗, 研究队列构成了 3,148,222 女性-年。

结果和总体女性人群相比, 既往诊断为 CIN3 的女性死于侵袭性宫颈癌或阴道癌的风险上升(标准化的死亡率 2.35, 95% CI 2.11-2.61)。60 岁以后, 这些女性罹患侵袭性癌症的风险加速增加; 70 岁以后起死亡风险也急剧上升。注册分析显示这些风险的上升高度归咎于年龄因素。这些发现对于管理和随诊 CIN 的女性有重要价值。

(李雷)

四价疫苗接种的针剂数与尖锐湿疣^[98]

目前二价和四价疫苗都推荐接种三次针剂。已有证据发现四价疫苗可以保护 6 型和 11 型 HPV 相关的尖锐湿疣。这篇发表于 JAMA 的瑞典研究就是为了检查四价疫苗接种针剂数和首次发生尖锐湿疣之间的相关性。在 2006 至 2010 年间, 10 岁至 24 岁的瑞典女性(1,045,165 例)接受了有关尖锐湿疣的随访。

结果表明, 随访中总计发生 20,383 例尖锐湿疣, 其中 322 例发生在至少接种一次疫苗以后。对于 10 至 16 岁首次接受的女性, 接种 3 次发生尖锐湿疣的发生率比率(incidence rate ratio, IRR)为 0.18 (95% CI 0.15-0.22), 接种 2 次的 IRR 为 0.29 (0.21-0.40)。一次针剂接种相关的 IRR 为 0.31 (0.20-0.49), 对应着 384 例 (95% CI 305-464) /10 万人-年的发生率差异(incidence rate difference, IRD)。而 2 次接种的相应 IRD 为 400 例 (346-454) /10 万人-年, 3 次接种的相应 459 例 (437-482) /10 万人-年。在两次接种和三次接种之间的数目差异为 59 例 (2-117) /10 万人-年。

作者认为, 尽管接种三次可以显著降低尖锐湿疣的发生率, 但是 2 次接种的效果也还不错。这些发现与宫颈癌变风险的相关性尚待研究。

(李雷)

HPV 筛查后随访的随机对照研究^[99]

已知 HPV DNA 检测和细胞学相比能够发现更多的高级别 CIN，这种敏感性是否代表了一种过度诊断，仍属未知。对于 HPV DNA 阴性的女性 6 年后 CIN3+ 的风险和那些细胞学阴性的女性 3 年后情形相似。这是来自瑞典的 13 年随访的研究结果。总计 12,527 例 32-38 岁的女性参加了该研究，6257 例接受了 HPV 和细胞学的双重筛查（干预组），6270 例仅接受细胞学筛查，但样本冷冻用于未来的 HPV 检测（对照组）。筛查间隔为：50 岁之前每 3 年筛查 1 次，51-60 岁每 5 年筛查一次。

结果发现干预组中 CIN2+ 的检出率随着时间延长而增加。六年后，两组 CIN3+ 的累积发生率是类似的，11 年后两组 CIN2+ 的累积发生率是类似的。对照组在 3 年后其细胞学检测 CIN2+ 的纵向敏感性和干预组在 5 年后的情况类似：85.94%（95% CI 76.85-91.84） vs. 86.40（79.21-91.37）。五年后 HPV 筛查 CIN3+ 的敏感性为 89.34%（80.10-94.58），而细胞学的敏感性为 92.02%（80.59-96.97）。

作者认为，经过长期随访，HPV 筛查和细胞学筛查检测 CIN2+ 的累积发生率相同，说明 HPV 筛查检测 CIN2+ 敏感性的增加并不是过度诊断。HPV 阴性的女性其发生 CIN3+ 的长期风险很低，支持这些女性的筛查间隔为 5 年或更长。

（李雷）

四价 HPV 疫苗用于预防宫颈异常的有效性

这是发表于 BMJ 的病例对照研究，是澳大利亚昆士兰州国家资助的疫苗项目实施四年后对四价 HPV 疫苗预防宫颈异常的分析^[100]。在 2007 年 12-26 岁适合接受的女性从 2007 年 4 月到 2011 年 3 月间接受了首次宫颈涂片检查。高级别病例即指组织学确认为高度宫颈病变的女性（1062 例），“其他病例”指的是细胞学或组织学发现的其他异常情况（10,887 例）。对照组是细胞学正常的女性（96,404 例）。疫苗暴露的 OR 指的是接种的针剂数；疫苗的有效性计算为： $(1 - \text{调整后的 OR}) \times 100$ 。

结果发现和细胞学正常的对照组相比，高级别病例和其他病例暴露于三次 HPV 针剂的调整后的 OR 为 0.54（95% CI 0.43-0.67）和 0.66（0.62-0.70），计算疫苗的有效性分别为 46% 和 34%。在首次筛查时，需要接种以预防一例高级别病例或其他病例的调整后的人数为分别 125 例（95% CI 97-174）和 22 例（19-25）。对于高级别病例和其他病例，两次针剂的调整后的暴露的 OR 分别为 0.79（95% CI 0.64-0.98）和 0.79（0.74-0.85），计算疫苗的有效性为 21%。年轻女性和年纪稍大的女性相比，疫苗的保护作用更大。

据此作者认为对于执行接种项目前没有开始宫颈筛查的年轻女性，四价疫苗可以提供显著有效的预防宫颈异常的保护作用。

（李雷）

宫颈原位腺癌^[101]

这是发表于 Int J Gynecol Cancer 的系统性综述。纳入的 35 项研究发现经过根治性锥切（radical cone）后，在再次锥切或宫体中发现 16.5% 的残余病灶。对于阳性边缘的锥切标本，残留病灶的比例高达 49.3%。纳入的 37 项研究发现在保守手术术后（大的环形电切切除移行区，或冷刀锥切）复发率为 5%。阴性边缘的锥切标本复发率为 3%。作者认为，宫颈原位腺癌是一种相对罕见的癌前病变。尽管有复发的风险（3%）以及进一步恶变的可能（<1%），但鉴于这些风险都很小，对于 LEEP 或冷刀锥切边缘阴性的患者还是可以考虑保守治疗的，尤其是希望保留生育的女性。

（李雷）

宫体恶性肿瘤

子宫内膜样癌复发评分（ECARS）可以判断疾病进展并和上皮-间叶细胞转变标记物（EMT）及 PI3K 改变有关^[102]

既往研究已知子宫内膜癌病情进展和 PI3K 激活的 29 种基因表达相关。本研究分别在 280 名子宫内膜癌患者的新鲜冰冻肿瘤病灶（病人来自三个独立队列研究）、19 份转移病灶组织、333 名使用癌症基因图谱数据分析的内膜癌患者中评估 29 种基因表达，采用实时 PCR 技术、DNA 基因芯片微测序或 RNA 测序方法进行评估。采用免疫组织化学法、DNA 微阵列分析、DNA 测序、SNP 阵列分析或荧光原位杂交法分析。EMT 也跟 29 种基因表达相关。研究结果显示，ECARS 越高，疾病进展越快，病灶转移率增加，生存率越低，提示预后不良。同时 ECARS 升高与 PI3K 激活、EMT 标记物升高及血行转移密切相关。ECARS 低，内膜癌病灶多局限于子宫。

（周倩）

卡铂紫杉醇联合化疗与顺铂异环磷酰胺联合化疗对子宫癌肉瘤的治疗效果比较^[103]

子宫癌肉瘤为罕见肿瘤，对其辅助治疗方案仍无定论。本文探讨了卡铂紫杉醇联合方案和顺铂异环磷酰胺联合方案在子宫癌肉瘤辅助治疗方面的有效性和毒性。研究收集了 2006 年到 2012 年期间接受辅助治疗（A 组：顺铂 20mg/mq，异环磷酰胺 1500mg/mq，D1-4，三周一疗程，预防性使用 GCSF 支持；B 组：卡铂 AUC=5，紫杉醇 175mg/mq，D1，三周一疗程）的 FIGO 分期 I-IV 期的 46 例子宫癌肉瘤患者的研究数据，对这些数据进行了回顾性分析。比较了两组的无进展生存期、总生存期及化疗相关毒副反应进行了比较。并根据癌肉瘤成分（单一成分或混合成分）进行了肿瘤预后的亚分析。这些患者中 21 例为 A 组，25 例为 B 组。中位随访时间 30 个月，中位无进展生存期为 11.6 月（95%CI, 6.3-16.9）。中位总生存期在 A 组和 B 组中分别为 17.1 月（95%CI, 12.6-21.5）和 35.1 月（95%CI, 26.3-43.7），两组差异 P=0.14。不同组成的肿瘤对化疗反应并无差异。两个治疗组的毒副作用大不相同。鉴于卡铂与紫杉醇联合化疗方案的毒副反应更轻，在子宫癌肉瘤的治疗中可考虑用该方案替代顺铂异环磷酰胺联合方案。

（汤萍萍）

子宫内膜癌术后 30 天的并发症率和死亡率在不同种族中的差异^[104]

本研究旨在探讨患有子宫内膜癌的美国黑人（AA）和白人（W）对比，她们的术后 30 天的并发症率和死亡率有何不同。研究共计入组了 3248 例子宫内膜癌患者，其中 2899 例（89%）为 W，349 例（11%）为 AA。AA 中更多的患者会合并糖尿病、高血压、腹水、神经系统疾病、体重下降、非独立性功能状态、更高的 ASA 评分、更高的血肌酐水平（ ≥ 2 mg/dl）、低蛋白血症和贫血。AA 的腹腔镜手术率亦低于 W（41.4% vs 50.3%， $p < 0.001$ ）。AA 的术后并发症发生率高于 W（21% vs 12%， $p < 0.001$ ），其中包括手术相关（17% vs 10%， $p < 0.001$ ）和非手术相关并发症（7% vs 4%， $p = 0.022$ ）。AA 的平均住院时长和手术时间较 W 更长，但两者的再次手术探查几率并无显著差异。在多因素模型分析中，如果对手术复杂性和相关合并症等因素进行校正后，我们发现无论是在开腹探查组还是腹腔镜手术组，AA 均不是“任何术后并发症”的独立高危因素。AA 和 W 的 30 天死亡率并无差异（1% vs 1%， $p = 0.11$ ）。

（汤萍萍）

早期子宫透明细胞癌预后因素和疗效：台湾妇科肿瘤组研究^[105]

回顾性分析 1991 至 2010 年间台湾妇科肿瘤组 11 家医院（TGOG）患子宫透明细胞癌（UCCC）的临床资料。结果显示：同期别单纯 UCCC（ $n = 100$ ）和非单纯 UCCC（ $n = 53$ ）5-年总生存（OS）率无明显差异，分别为 I 期 92.6%和 87.7%，II 期 83.3%和 83.3%，III 期 64.0%

和 67.8%，IV 期 16.7%和 0%。肿瘤分期及年龄是 UCCC 总生存率的独立影响因素。对于早期 UCCC，辅助治疗是无复发生存唯一有意义的预后因素。相比于接受放疗患者，接受辅助治疗的早期 UCCC 患者其 5 年无复发生存率和总生存率均明显提高(100% vs. 74%, $p = 0.01$; 100% vs. 72%, $p = 0.03$)。结论认为：单纯 UCCC 和非单纯 UCCC 的 5 年生存率相似。I/II 期 UCCC 分期术后预后良好。对于早期高复发风险的 UCCC 患者推荐术后辅助以铂类为基础的化疗。

(史精华)

治疗糖尿病药物二甲双胍减少子宫内膜癌患者肿瘤组织中增殖标记物的表达^[106]

既往研究认为，二甲双胍与降低肿瘤风险相关。这种保护机制目前尚不明确。该研究共纳入 11 例新诊断，尚未治疗，非糖尿病内膜癌患者（包括 8 例子官内膜样子宫内膜癌，3 例非子宫内膜样子宫内膜癌），在活检诊断与手术期间予以二甲双胍 500mg tid。对照组为 10 例未用二甲双胍的内膜癌患者。平均用药时间为 36.6 天。没有患者因药物副反应而退出研究。平均随访时间为 57 月。二甲双胍治疗后平均血浆胰岛素($p = 0.0005$)，IGF-1($p = 0.001$)，和 IGFBP-7($p = 0.0098$)均显著下降。通过常规光学显微镜分析和数字图像分析均观察到 ki-67 (9.7%, $P = 0.02$) 和 pS6 (31%, $P = 0.03$) 表达明显下降。对于未经治疗的对照组，活检和手术标本表达无明显差异。

(史精华)

腹膜细胞病理：非内膜样子宫内膜癌复发的高危因素^[107]

研究目的：本研究对比了子宫内膜样癌和非内膜样癌的腹膜细胞学病理阳性率。研究方法：我们回顾性分析了 2000 年至 2012 年 490 例子官内膜癌患者，分为两组，子宫内膜样癌组和非内膜样癌组。对比了两组间的基本数据，肿瘤复发模式，两组间不同的决定预后的因素。研究结果：共 448 例子官内膜样癌，42 例非内膜样癌。27 例复发患者中，17 例子官内膜样癌 (4.0%)，10 例非内膜样癌 (23.8%)，两组复发率有显著差异 ($p = 0.01$)。复发部位主要为腹膜播散 ($p = 0.01$) 以及远处器官转移 ($p = 0.02$)。复发的高危因素包括年龄，肿瘤期别，以及子宫内膜样癌的辅助治疗方式。另外，对于非内膜样癌，腹膜细胞学阳性是影响预后的独立危险因素 (HR, 15.34; 95% CI, 3.55-66.25; $p = 0.01$)。腹膜细胞学阳性的患者较阴性患者中位生存时间更短 (120 月 versus 22 月, $p = 0.01$)。

(李晓燕)

合成氰基丙烯酸胶预防子宫恶性肿瘤行盆腔淋巴结切除术后淋巴囊肿形成：前瞻性、单盲的初步研究^[108]

淋巴囊肿是盆腔淋巴结切除术后最常见的并发症之一，据报道发病率在妇科肿瘤治疗患者中高达 1-29%。既往曾有文献评估过生物胶在减少淋巴囊肿发生中的作用，但尚未有应用于患者的文献报道。本文作者采用前瞻性单盲随机的研究方法，对 81 名子宫内膜癌或宫颈癌手术治疗中包括盆腔淋巴结切除术的患者，应用合成氰基丙烯酸胶 (N-丁基氰基丙烯酸盐粘合剂)(Glubran 2-GEM s.r.l., Italy)，评估其预防淋巴囊肿形成的作用。治疗组中 15% (6/40) 的患者在术后 1 月内发生淋巴囊肿，对照组的发生率是 36.6% (15/41)，两者差异显著 [$p < 0.03$; RR 0.4 (95%CI 0.152-0.999)]。治疗组术后 36h、48h、72h、96h 淋巴引流量持续性显著下降，而对照组在术后 48h 有所下降后，未再明显下降。术后四个时间点淋巴引流的绝对量治疗组都明显好于对照组。结论：这项初期研究提示术中应用合成氰基丙烯酸胶可能对于减少淋巴囊肿形成，降低淋巴液引流量有所益处。

(戴毓欣)

糖尿病和内膜癌疾病特异的死亡率^[109]

这是一篇队列研究的系统性综述和荟萃分析。总计包括 29 篇队列研究。对于合并及未合并糖尿病的女性，罹患内膜癌的总结性 RR(summary relative risk)为 1.89(95% CI 1.46-2.45, $p < 0.001$)，总结性发生率 RR(summary incidence relative risk)为 1.61 (95% CI 1.51-1.71,

$p < 0.001$)。汇总的疾病特异的死亡率 RR 为 1.32 (95% CI 1.10-1.60, $p = 0.003$)，但是这些研究中报告的标准化死亡率比率并不一致。研究中临床和方法学异质性很大；而且内膜癌发生率的 HR 也存在显著的统计学异质性，因此无法进行量化综合。总之，糖尿病和内膜癌风险之间的独立相关性的证据比较一致，但是糖尿病和内膜疾病特异的死亡率之间的关系并不确定。

(李雷)

癌症相关问题

妇科肿瘤相关的长非编码 RNAs (lncRNAs) [110]

本文旨在研究 lncRNAs 在妇科肿瘤形成、进展、复发等过程中的生物学功能，进而为 lncRNAs 在妇科肿瘤的早期诊断的生物标记及理想的靶向治疗方面的临床应用提供参考。

(周倩)

机器人单孔盆腔淋巴结切除 [111]

近年来有很多报道描述了运用 5mm 双极叶片器械完成机器人单孔良性和恶性病变的全子宫切除。本例报道了机器人单孔完成盆腔淋巴结切除术。患者为 65 岁，经产妇，体重指数 22.5，诊断为分化好的子宫内膜腺癌，通过机器人单孔完成腹腔冲洗、全子宫切除、双附件切除和盆腔淋巴结切除。选择 da Vinci Si Surgical System，通过脐部 2.5 cm 单孔进入，置入多通道系统和 2 个 5mm 单孔机器人器械，同时运用 3-D、HD 8.5mm 内镜和一个 5mm 附件器械。髂外和填充区域 I 型淋巴结切除。总共手术时间 210 分钟；穿刺、trocar 置入和对接 12 分钟内完成。总共操作时间 183 分钟，估计出血量 50ml，无术中术后并发症发生，术后 2 天出院，淋巴结总数量 33 枚。器械碰撞和棘手操作均有发生。

评论：运用双极叶片和单极钩进行机器人单孔淋巴结切除是可行的。但仍需新技术来改进手术人机技术，并且需进步探索此类操作的可能益处。

(尹婕)

综述：放射肿瘤学中患者报道结局和生存情况：克服缺点 [112]

美国 FDA 关于患者报道结局 (patient-related outcomes, PROs) 的定义为“any report of the status of a patient's health condition that comes directly from the patient, without interpretation of the patient's response by a clinician or anyone else”。PROs 在近 10 年被广泛应用于临床癌症研究，几乎大型的临床试验都会有 PROs 调查表，有些研究还会把 PROs 作为研究的观察终点事件。但在使用 PROs 的过程中仍存在一些挑战和不足。该综述讨论了为什么使用 PROs，如何设计、选择和使用 PROs、如何分析 PROs，并讨论了使用中面临的挑战如数据的丢失及解决的办法。以放射肿瘤学为例讨论了 PROs 放射肿瘤学临床试验研究中的应用情况。同时还讨论了癌症存活者生活质量等问题。此外对 PROs 将来的研究和发展做出了展望。该综述显示 PROs 在理解和治疗毒性反应和改善生活质量上非常有意义，然而仍存在挑战。如果找到克服这些不足的方法，将会最终改善癌症患者的生存。

(王永学)

妇科恶性肿瘤患者适宜行减肥手术吗？妇科肿瘤医师的减肥咨询实践和培训 [113]

本研究的主要研究目的是评估妇科肿瘤医师对减肥咨询的实践，并评估参与减肥实施的意愿，尤其是减肥手术。共计 454 名参与者接受了调查问卷，应答率约 30%，大多数的受调查者 (85%) 是妇科肿瘤临床医师，调查结果显示超过 50% 的患者是临床性肥胖 (BMI > 30)。仅有 10% 的临床医师对肥胖患者进行减肥咨询的正规训练，大多数是在医学院时期进行的。对减肥咨询有充足准备的临床医师多数情况下会向肥胖患者提供多种减肥方案，超过 90% 的临床医师认为减肥手术是有效的减肥方案，比节食或药物减肥更有效。热衷于减肥咨询的临

床医师更易于减肥手术。大约75%的临床医师表示出对癌症肥胖患者进行减肥手术临床试验的兴趣。就目前状况而言, 妇科肿瘤医师意识到减肥咨询的重要性, 但是常常无法实施。肿瘤患者尚缺乏正规的减肥训练, 肿瘤医师似乎倾向于为患者选择减肥手术, 同时还要观察接受减肥手术的妇科肿瘤患者的结局。

(全佳丽)

放疗在恶性肿瘤患者姑息治疗中的作用^[114]

在肿瘤姑息治疗中, 放疗是一种效果显著、具有时效、耐受良好、经济实惠的干预手段。很多肿瘤患者不太理解根治性放疗和姑息性放疗的治疗目标的不同, 因此放疗的选择取决于很多因素, 包括患者因素(如: 身体状况差、高龄、体重明显下降、严重的合并症)、肿瘤因素(如: 转移性肿瘤、病理恶性程度高)和治疗因素(如: 对全身治疗反应差、既往放疗史)。姑息性放疗的目的包括: 缓解原发肿瘤或转移灶局部的症状。考虑到患者的不适症状和行动不便, 如果可能尽量选用低分次放疗。改革性的措施包括成立快速反应姑息性治疗诊所, 在学术中心建议成立姑息性放疗部门。各种指南也为姑息性放疗提供更合适的指导意见, 骨转移的分次疗法已经成为了第一个被国家质量论坛认可的放疗质量测定。肿瘤的姑息性放疗亚专业的不断进步, 离不开整合了放疗医生和姑息治疗医生的教育和培训。

(汤萍萍)

影响妇科肿瘤临床试验参与度的因素分析^[115]

在肿瘤研究中, 临床试验的患者参与度低是一个很大的困扰。因此, 本研究试图去发现影响妇科恶性肿瘤患者参与临床试验的相关因素。研究回顾性分析了从2009年12月至2012年12月期间就诊于某大型大学医院系统的妇科肿瘤患者的相关病历, 收集数据包括: 人口统计学数据、临床病理结果、临床试验相关因素及未入组原因。共计221名患者符合入组临床试验要求, 但是只有44%的参与率。在初治患者中, 临床试验的筛选失败率高达62%, 显著高于复发患者。但是患者的年龄、种族、医院条件、付费状态、家族史、并发症、既往治疗史、吸毒、近期手术史或临床试验类型, 这些因素对临床试验的参与率并无显著影响。在未入组患者中, 62%的患者是考虑到试验可能带来的伤害而拒绝, 10%是由于社会经济学因素, 20%因合并症被排除, 8%因依从性差被排除。因此, 我们可以发现, 向初治患者提供临床试验时更容易受到拒绝。其中大部分患者是担心临床试验可能带来的伤害而拒绝, 但也有20%的患者根本未被告知可加入临床试验。因此, 要提高临床试验的参与率, 以下两点很重要: 医生在提供临床试验时应向患者行恰当的咨询, 在判断哪些患者符合入组标准时要克服自己的主观偏见。

(汤萍萍)

姑息性结肠支架在妇科恶性肿瘤中的作用^[116]

该研究旨在了解恶性妇科肿瘤引起的结肠梗阻应用结肠支架的临床有效性并寻找可能相关预后因素。共计32例患者入组。中位年龄为66岁(范围40-78)。中位随访时间为28.9月(范围0.8-481)。原发性肿瘤75%位于卵巢, 18.8%位于子宫。75%的患者技术上成功植入支架, 其中37.5%出现了需要干预的并发症。临床成功率为47%。各临床变量与支架植入失败或并发症间无显著相关性。结论: 继发于妇科恶性肿瘤的结肠梗阻患者支架植入的技术成功率高, 但临床成功率低。该研究未能发现临床有意义预后因子。对拟施行患者应告知有关的预期效益和相关风险。

(史精华)

性质不明盆腔包块核磁诊断结果和病理的关联性^[117]

该研究纳入了2009-2010年间237名B超未能明确诊断的盆腔包块而行MRI检查的患者。41.3%的患者随后进行了手术探查。盆腔核磁的灵敏性95.0%、特异性94.1%。手术病理为良性肿瘤的患者中, MRI预测肿瘤类型的准确性为98.25%; 而恶性肿瘤患者术前MRI预

测的准确性为 85.19%。对良性肿瘤而言，核磁与手术病理的一致性可达 0.85。作者认为，对于术前常规检查无法明确性质的盆腔包块，MRI 是一种很好的术前判断包块类型的手段。
(彭澎)

妇科恶性肿瘤患者结肠造口术后再次入院分析^[118]

妇科恶性肿瘤患者施行结肠造口术的一个主要问题就是水分吸收不良导致脱水和肾功能损伤。该研究回顾性分析了 2002-2013 年明尼苏达大学医院妇科肿瘤患者施行结肠造口术后再次入院的发生率和住院原因。共有 53 名患者纳入研究，绝大多数为卵巢癌患者。结肠造口术后 30 天患者再次入院率是 34%，最常见入院指征是脱水和急性肾功能障碍；既往有心血管疾病或慢性肾病的患者比率更高。这些术后再次入院的患者总体生存期较短。
(彭澎)

促进妇科肿瘤术后恢复：积极实施手术是否必要？^[119]

77 例施行系统化术后增强恢复 (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS) 患者与 38 例患者纳入了队列研究。卵巢癌或内膜癌患者多数需要手术治疗 (分别为 48% 和 37%)。多数术后护理未施行 ERAS，需要积极实施。系统化实施后，可显著缩短功能恢复的时间及住院时间。结直肠手术已实施 ERAS 几年，而妇科肿瘤手术仅偶然实施 ERAS。本研究结果强调了实施 ERAS 的重要性。
(刘倩)

分子影像学用于妇科恶性肿瘤的诊疗^[120]

本文是 Gynecologic Oncology 的综述。所谓分子影像学，指的是正电子发射断层扫描 (PET, 参见表 1) 及 PET/CT 和 MRI。这些影像学技术对于肿瘤诊断、分期、治疗方案、预后预测、反应性评估、生存及复发的管理均有重要作用，本研究为此提供了大量的数据说明，其中用于预测手术病理发现的预测效果参见表 2。影像学技术的进步 (如 PET/MR, 动态核极化 [dynamic nuclear polarization, DNP], 化学交换饱和度转移 [chemical exchange saturation transfer, CEST] 成像) 将进一步改善我们的临床实践，并辅助个体医学的决策，准确指导放疗计划或实时的手术干预，从而直接影响患者的预后。不同肿瘤类别不可能应用单一的影像学工具。在今后前瞻性研究中，应该进一步评估这些工具对于妇科恶性肿瘤管理的作用。
(李雷)

表 1. 肿瘤学中评估生物反应的 PET 放射性示踪剂。

Table 1
PET radiotracers for evaluation of biologic processes in oncology.

PET radiotracer	Biologic process/molecular target of interest
¹⁸ F-FDG ^a	Glucose metabolism
¹¹ C-thymidine	Cell proliferation
3'-Deoxy-3'- ¹⁸ F-fluorothymidine	Cell proliferation
¹¹ C-choline ^a	Choline kinase activity/synthesis of membrane phospholipids
¹⁸ F-fluorocholine	Choline kinase activity/synthesis of membrane phospholipids
¹¹ C-methionine	Amino acid metabolism
O-(2- ¹⁸ F-fluoroethyl)-L-tyrosine	Amino acid metabolism
¹⁸ F-6-fluorodihydroxyphenylalanine	Amino acid metabolism
¹⁸ F-fluoromisonidazole	Hypoxia
Copper-64(II)-diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone)	Hypoxia
¹⁸ F-2-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)-acetamide	Hypoxia
¹⁸ F-galacto-arginine-glycine-aspartate	Angiogenesis
4- ¹⁸ F-fluorobenzoyl-annexin V	Apoptosis
¹¹ C-acetate	Fatty acid metabolism
¹¹ C-palmitate	Fatty acid metabolism
Nitrogen-13 ammonia ^a	Blood flow
Oxygen-15 water	Blood flow
Rubidium-82 chloride ^a	Blood flow
¹⁸ F-sodium fluoride (¹⁸ F-NaF) ^a	Bone metabolism/calcification
16α- ¹⁸ F-fluoroestradiol-17β	Estrogen receptors

Note: Radiotracers listed are a small selection of the many available.

^a US Food and Drug Administration-approved radiotracers.

表 2. 影像学参数用于预测手术-病理发现的可能性。

Table 2
The possibility of imaging parameters to predict surgical-pathological findings listed on FIGO staging/AJCC 2010 7th edition.

	MRI	PET/CT	PET/MR*
<i>Cervical carcinoma</i>			
Early detection	Y	Y	Y
Differential diagnosis	Y	N	Y
Staging			
Size (more than or less than 4.0 cm)	Y	N	Y
Vaginal invasion	C	N	Y
Parametrial invasion	C	N	Y
Pelvic wall invasion	Y	Y	Y
Invasion to lower third of vagina	Y	N	Y
Invasion to bladder mucosa	U	N	N
Invasion to rectum mucosa	Y	N	Y
Extends beyond true pelvis	Y	Y	Y
Regional pelvic lymph node metastasis	C	C	Y
Distant metastasis para-aortic lymph nodes	C	C	Y
Distant metastasis (including peritoneal spread, involvement of supraclavicular, mediastinal, or lung, liver, or bone)	Y	Y	Y
Prognosis	Y	Y	Y
Response evaluation	Y	Y	Y
Surveillance	Y	Y	Y
Management of recurrence	Y	Y	Y
<i>Endometrial carcinoma</i>			
Early detection	Y	Y	Y
Differential diagnosis	Y	N	Y
Staging			
Limited to endometrium or invades less than one-half or one-half or more of the myometrium	Y	N	Y
Uterine serosa invasion	Y	U	Y
Invasion to stromal connective tissue of the cervix	N	N	Y
Adnexal direct extension or metastasis	U	U	Y
Vaginal involvement (direct extension or metastasis)	Y	N	Y
Parametrial involvement	U	U	Y
Invasion to bladder mucosa	U	N	N
Invasion to bowel mucosa	Y	N	Y
Regional pelvic lymph node metastasis	C	C	Y
Regional para-aortic lymph node metastasis	C	C	Y
Distant metastasis (includes metastasis to inguinal lymph nodes, intra-peritoneal disease, or lung, liver, or bone. It excludes metastasis to para-aortic lymph nodes, vagina, pelvic serosa, or adnexa)	Y	Y	Y
Prognosis	Y	Y	Y
Response evaluation	Y	Y	Y
Surveillance	Y	Y	Y
Management of recurrence	Y	Y	Y
<i>Ovarian cancer</i>			
Early detection	C	C	Y
Differential diagnosis	Y	N	Y
Staging			
Tumor limited to one or both ovary	U	U	Y
Ovarian capsule intact or ruptured	N	N	N
Tumor on ovarian surface	Y	Y	Y
Malignant cells in ascites or peritoneal washing	N	N	N
Extension and/or implants on uterus and/or tube(s)	Y	Y	Y
Peritoneal metastasis beyond pelvis more than 2 cm in greatest dimension	Y	Y	Y
Regional lymph node metastasis	U	U	Y
Distant metastasis (excludes peritoneal metastasis)	Y	Y	Y
Prognosis	Y	Y	Y
Response evaluation	Y	Y	Y
Surveillance	Y	Y	Y
Management of recurrence	Y	Y	Y

Y = yes. N = no. U = unknown. C = controversy. *, based on prediction.

妇科肿瘤常用盆腔重建操作的替代方案^[121]

软组织重建对于伤口预后、减少合并症、重建解剖结构和功能等往往非常重要。常用的方法如皮肤移植、局部皮瓣、腹直肌/股薄肌皮瓣往往有效，但是很多情况下这些方案并非最理想或可以应用。妇科肿瘤医师常常面对的情况包括：既往治疗和（或）肿瘤侵犯影响了用于重建的血供和组织，既往接受过肿瘤根治术级重建术以及正在接受根治性手术的患者。这些情况下通常所用方案就不敷应用。目前的证据支持一些替代的重建方案，但是仍需进一步更大范围内的比较研究来明确妇科手术的决策。

（李雷）

Table 1
Overview of alternatives to commonly used reconstructive options.

Anatomic site	Options
Groin/suprapubic	Anterolateral thigh flap [30] Sartorius flap [59] Rectus femoris flap [56] Tensor fascia lata flap [62] Vastus lateralis flap [30]
Pelvic cavity	Anterolateral thigh flap [39] Omental flap [42-46] Posterior thigh flap [49] Vastus lateralis flap [39]
Perineum	Anterolateral thigh flap [38] Gluteal flap [40,41] Posterior thigh flap [49] Rectus femoris flap [55]
Vagina	Anterolateral thigh flap [38] Gluteal flap [41] Posterior thigh flap [49] Pudendal thigh flap [50,51]

妇科肿瘤实践中卡铂和顺铂超敏反应的脱敏治疗^[122]

这是俄亥俄州立大学的一项回顾性研究。卡铂超敏反应（hypersensitivity reactions）的发生率为 12-16%，但是对于治疗达到和超过 7 个周期的患者，超敏反应可达 27%；顺铂的超敏反应发生率为 5-20%。轻度反应包括局部皮疹、瘙痒、面红耳赤等；严重反应会累及多个器官和系统，包括持续的高血压、低血压、缺氧、支气管痉挛和过敏反应。大约 50% 的卡铂超敏反应是轻度的，但如果患者再次应用卡铂，则可能发生严重的超敏反应。NCCN 指南推荐对于铂类过敏的患者进行脱敏治疗，但是尚无标准脱敏方案。对于中重度超敏反应的患者，很多发表的方案其脱敏治疗需要 5 小时到数天的住院时间。轻中度超敏反应的脱敏治疗资料比较有限。这篇研究就提出了一种“4 步脱敏方案”，可以完成轻度和低危中度超敏患者的脱敏治疗。所谓“轻度超敏反应”包括：局部潮红，瘙痒和皮疹；所谓“低危中度超敏反应”包括：弥漫性红斑或风疹，恶心/呕吐，腹痛和胀气，打喷嚏/鼻塞，呼吸困难/哮喘但没有氧饱和度下降，轻度的气短但没有氧饱和度下降及咳嗽，伴有或不伴有局部皮肤反应。既往史中任何心血管、呼吸和中枢神经系统的客观指标变化均视为高危中度的超敏反应或严重的超敏反应。

治疗在门诊进行。化疗前 30 分钟给予患者 H1 拮抗剂（苯海拉明）、H2 拮抗剂（法莫替丁 20 mg）、糖皮质激素（地塞米松 20 mg）处理。根据需要给予患者罗拉西洋。备好抢救用品和团队。卡铂（AUC 3-6）放置在 500 ml 的生理盐水中，顺铂放置在 1000 ml 的生理盐水中。开始 15 分钟的输注速度为 50 ml/h，如果耐受，速度每 15 分钟提高一次，最后达到 600 ml/h。卡铂和顺铂总计的输注时间分别为 1.5 小时和 2.5 小时。期间如果发生中断反应（breakthrough reactions，即超敏反应复发），立即停止化疗，给予静脉苯海拉明 25-50 mg

和（或）氢化可的松 50-100 mg。如果发生恶心或呕吐，则予静脉法莫替丁 20 mg。如果累及呼吸系统，则予沙丁醇胺（舒喘灵）2 吸。如果症状缓解，并得到主治医师允许的话，继续在前次可耐受的速度上恢复化疗，并根据方案逐渐滴定完成。如果再次出现轻度反应，主治医师根据症状决定继续或终止化疗。如果发生严重过敏反应，予肾上腺素 0.3 mg 注射，并停止化疗、收入病房观察。

研究总计纳入 18 例患者，13 例对卡铂超敏，5 例对顺铂超敏。所有患者完成了总计 94/95 次脱敏周期。8 例初始为轻度超敏反应的患者完成了所有（29/29 次）脱敏周期，9/10 例初始为中度超敏反应的患者完成了 65/66 次超敏周期。总体上 65/95 次脱敏周期中没有发生中断反应，轻度、中度、重度中断反应的发生率分别为 19%、12%和 1%。没有一例患者需要入院观察。

（李雷）

妇科肿瘤常用盆腔重建操作的替代方案^[121]

软组织重建对于伤口预后、减少合并症、重建解剖结构和功能等往往非常重要。常用的方法如皮肤移植、局部皮瓣、腹直肌/股薄肌皮瓣往往有效，但是很多情况下这些方案并非最理想或可以应用。妇科肿瘤医师常常面对的情况包括：既往治疗和（或）肿瘤侵犯影响了用于重建的血供和组织，既往接受过肿瘤根治术级重建术以及正在接受根治性手术的患者。这些情况下通常所用方案就不敷应用。目前的证据支持一些替代的重建方案，但是仍需进一步更大范围内的比较研究来明确妇科手术的决策。

（李雷）

Table 1
Overview of alternatives to commonly used reconstructive options.

Anatomic site	Options
Groin/suprapubic	Anterolateral thigh flap [30] Sartorius flap [59] Rectus femoris flap [56] Tensor fascia lata flap [62] Vastus lateralis flap [30]
Pelvic cavity	Anterolateral thigh flap [39] Omental flap [42-46] Posterior thigh flap [49] Vastus lateralis flap [39]
Perineum	Anterolateral thigh flap [38] Gluteal flap [40,41] Posterior thigh flap [49] Rectus femoris flap [55]
Vagina	Anterolateral thigh flap [38] Gluteal flap [41] Posterior thigh flap [49] Pudendal thigh flap [50,51]

训练肿瘤医师与患者在接受坏消息时进行交流的技巧^[123]

这是一项随机对照研究，旨在从患者角度出发，分析交流技巧训练（CST）程序对于肿瘤医师的效果。30 位肿瘤医师随机分配进入干预组（接受为期两天的 CST 课程）或进入对照组。以模拟咨询评估参与者在交流中的自信的基础值及随访中的水平。总计 1192 例患者（响应率 84.6%）在开始及后续随访中接受肿瘤医师的咨询，并以 Hospital Anxiety and Depression Scale 评估患者的沮丧情绪、咨询满意度及咨询后对肿瘤医师的信任。

在随访中，干预组的执行评分显著改善，包括他们的情绪支持（P = 0.011）、建立支持的环境（P = 0.002）和传递信息的能力（P = 0.001）。干预组的肿瘤医师在随访中自信程度更高（P = 0.001）。在 CST 课程后，接触了干预组医师的患者沮丧情绪更少（P = 0.027）。

但是，CST 课程并不影响患者对肿瘤医师交流方式的满意度。作者认为，肿瘤医师应该将 CST 视为增强交流能力的重要步骤。

(李雷)

整合性协作诊疗 (integrated collaborative care) 癌症患者的重度抑郁症^[124]

这是发表于 Lancet 的随机对照研究。本研究中的整合性协作治疗，包括基于指南基础上的、多成分协作诊疗，其团队包括肿瘤护士、心理学家，并包含初级保健医生在内。与之相对的常规诊疗仅有初级保健医师的参与。主要研究终点是 24 周时治疗反应 (Symptom Checklist Depression Scale [SCL-20]评分下降 $\geq 50\%$)。总计 500 例患者进入研究。抑郁症治疗组和常规治疗组分别 253 例和 247 例，两组分别有 62%和 17%的患者有治疗反应，绝对差别为 45% (95% CI 37-53)，调整后的 OR 8.5 (95% CI 5.5-13.4)， $p < 0.001$ 。与常规诊疗组相比，团队治疗组的患者更少发生抑郁、焦虑、疼痛和乏力，有更好的功能、健康、生活质量和所有时间点上的抑郁的感知质量 (perceived quality) (所有 $p < 0.05$)。两组分别有 19 例和 15 例死亡，团队治疗组中一例患者收入精神病病房，一例尝试自杀。经过判断，这些事件无一与试验治疗或操作有关。

(李雷)

甲强龙对于应用阿片类药物的晚期癌症患者疼痛、乏力和食欲丧失的效果^[125]

这是一项来自挪威的随机双盲的对照研究。患者随机接受甲强龙 16 mg 一天两次或安慰剂治疗总计 7 天。总计 47 例患者进入随机分组并得到了分析。结果发现两组的疼痛强度 (MP, 3.60 v PL, 3.68; P0.88) 或镇痛药相对消耗量 (MP, 1.19 v PL, 1.20; P 0.95) 并没有显著差别。但是治疗组的乏力 (17 v 3 points; P 0.003)、食欲丧失 (24 v 2 points; P0.003)、患者满意度 (5.4 v 2.0 points; P.001) 均得到显著改善。两组之间不良反应没有显著差异。但是这种治疗的长期效应有待研究。

(李雷)

妇科良性肿瘤

专家观点：在子宫肌瘤的科学认识和治疗改善上我们真的进步了吗？^[126]

在 100 多年中，子宫肌瘤一直是最常见的良性子宫肿瘤。在美国 50 岁的女性中，70% 的白人女性和 80% 的黑人女性都患有子宫肌瘤。是一个非常大的社会健康问题，同时造成了严重的经济负担。因为子宫肌瘤是良性的疾病并且可以通过手术取得好的效果，所以对子宫肌瘤的研究进展缓慢。近期对子宫肌瘤形成机制的研究在细胞学、基因和激素等方面取得了一些成果。细胞学方面证实子宫肌瘤为单克隆病变，每一个子宫肌瘤均起源于一个子宫间质干细胞。基因方面至少有四个分子通路参与子宫肌瘤的形成：MED12 突变、FH 失活、HMG2 过度表达、COL4A4-COL4A5 缺失。此外，雌孕激素的刺激也会导致子宫肌瘤的生长。雌激素信号通路调节剂如芳香化酶抑制剂和选择性雌激素受体调节剂的相关研究较多。孕激素、GnRH-a、选择性的孕激素受体调节剂 (SPRMs) 可以用来减小肿瘤的体积和月经过多。SPRMs 似乎是有症状而不愿进行手术患者的最好的治疗方法。而对于有症状的子宫肌瘤，子宫切除是彻底的解决方法；然而，也出现了一些创伤小的方法。MRI 引导的高能聚焦超声、冷冻子宫肌瘤消融术、子宫动脉栓塞。对子宫肌瘤病因的全面了解还不明确，这也是发展早期诊断和预防措施的关键所在。当我们对子宫肌瘤的病因全面彻底明确后，并且手术退居次要位置，这是我们才能宣称在子宫肌瘤的科学认识和治疗改善上真的取得了进步。

(王永学)

子宫肌瘤治疗的替代方法^[127]

子宫肌瘤时常见生于平滑肌的软组织肿瘤。减轻症状(包括子宫出血、疼痛和压迫症状)

是对于症状突出女性的主要治疗目的。对于有症状的子宫肌瘤，切除子宫是根治性解决方法，但目前逐渐出现了创伤更小的手段。MRI引导的超声手术，射频消融和暂时子宫动脉栓塞都是微创治疗的可选方案，且能保留子宫。这篇综述总结了这些方法的技术操作、适应症、并发症和最终结局。

(王姝)

高通量测序技术下的子宫平滑肌瘤基因组学^[128]

子宫平滑肌瘤是一种良性的平滑肌肿瘤，具有极低度恶性潜能。早期的研究通过传统的细胞遗传学方法，发现平滑肌瘤中有一种亚型，具有反复发生的染色体重排，例如影响到 *HMG A2* 基因的染色体移位。但是，对不同肿瘤的遗传学背景的了解迫切需要二代测序技术的帮助。

外显子测序提示大部分子宫肌瘤表现出高度特异的 *MED12* 变异。进一步研究显示，*MED12* 的热点突变在乳腺纤维腺瘤中也很常见，但在其他人类肿瘤中并不常见。全基因组测序显示，平滑肌瘤中的一个亚型会表现出复杂的染色体重排，类似于染色体碎裂。包括一条或少数几条染色体的断裂及随机重排，这种单一的遗传学事件便可形成以上现象。尽管大部分平滑肌瘤为独立起源，也有研究发现，同一子宫内的不同肌瘤可能表现出相同的遗传学改变，提示肿瘤有共同的起源。少数的平滑肌瘤还表现出 *COL4A5-COL4A6* 区域基因的缺失，导致了相邻的 *IRS4* 基因的活性上调。这些结果提示，在平滑肌瘤的形成过程中，有多个不同的致病途径分别发挥了作用。研究证据表明，平滑肌瘤至少可分为 4 个分子亚型：*MED12* 突变型、*FH* 失活型、*HMG A2* 过度表达型和 *COL4A6-COL4A5* 缺失型。对平滑肌瘤这种常见疾病的分子病理学的了解深入，会有助于我们开发出更好的治疗方案。

(汤萍萍)

子宫肌瘤的生长和治疗选择^[129]

虽然子宫肌瘤是常见的良性肿瘤，但对女性生活质量的影响也可能相当大。子宫肌瘤最常见的症状为出血，可导致贫血，还有盆腔痛。子宫肌瘤可能是遗传性或者激素源性，或局限于子宫内的染色体重组。目前治疗选择包括雌激素和孕激素的药物控制或手术，在本综述中都有所涉及。虽然子宫肌瘤治愈性的治疗还依赖于手术，但目前的趋势是保留子宫的治疗，以保存生育能力和避免不必要的手术。目前认同的治疗措施包括宫腔内孕激素投放系统以减少子宫出血，GnRH α ，选择性孕激素受体调节剂作为一种新型制剂可用于控制子宫出血和减小肌瘤体积。

(胡惠英)

口服抗过敏药 tranilast 可以抑制子宫肌瘤及肌细胞细胞外基质的产生^[130]

Tranilast 能抑制纤维化，稳定巨细胞，本研究的目的是 tranilast 能否抑制肌细胞和肌瘤细胞的细胞外基质的产生。取 7 例行子宫肌瘤剔除及子宫切除的患者。原代培养细胞，使用 tranilast (300mM) 作用于细胞 48 小时，RT-PCR 以及免疫组化法检测细胞外基质 fibronectin, collagen1A1, versican, 及 activinA 的表达。研究结果显示: Tranilast 能减少原代培养的人类肌瘤细胞以及正常肌层细胞中 fibronectin, collagen 1A1, 和 versican mRNA 的表达。免疫组化的结果也支持。Tranilast 同样也下调了原代培养的人类肌瘤细胞以及正常肌层细胞中 profibrotic growth factor, activin-A mRNA 的表达。研究结论: tranilast 具有抗纤维化作用，提示其可能在子宫肌瘤治疗上有一定潜力。

(李晓燕)

普通妇科

子宫内膜异位症和慢性盆腔痛

子宫外肌腺瘤中的子宫内膜样腺癌^[131]

本文主要介绍了一名 49 岁白人妇女诊断为子宫内膜癌 I 期，同时发现子宫外肌腺瘤有子宫内膜样癌病灶，进一步讨论此问题是否影响分期及下一步的治疗。作者认为子宫外肌腺瘤内的子宫内膜样癌为低级别、无侵袭性肿瘤，是由于无雌激素抵抗导致的胚胎异常变化。I 期子宫内膜癌合并同时发生、非侵袭性子宫外肌腺瘤内的子宫内膜样癌病灶不改变肿瘤分期。

(周倩)

绝经后子宫内膜中的间质干细胞(基底细胞)^[132]

本文旨在研究绝经后子宫内膜组织中的间质干细胞是否含有成体干细胞性能并能否通过病理活检区分？现在已知可在绝经前子宫内膜中找到 MSCs，存有特异性的诊断标记物（W5C5/SUSD2）。该研究共有 17 名绝经前妇女、19 名绝经后未使用激素替代治疗的妇女和 15 名绝经后使用激素替代治疗的妇女参与为期 2 年的 IV 期临床试验，通过子宫内膜功能层及基底层组织活检来诊断。研究表明无论是否使用雌激素治疗，绝经后妇女子宫内膜组织中的 MSC 均表达 W5C5 抗体，这与绝经前子宫内膜相似。围绝经期妇女可以通过内膜活检取得 MSC，如果没有治疗禁忌，可以使用短效雌激素治疗。绝经后妇女子宫内膜组织中的 MSC 具有活性，与年龄无关。

(周倩)

子宫内膜异位症

这是发表于 BMJ 的临床综述^[133]。几大医学综合期刊很重视内异症，如 NEJM^[134, 135]、Lancet^[136, 137]都发表过内异症的综述和临床实践之类的文章，2014 年 Cochrane 还发表了一篇内异症的综合性回顾^[138]。

这篇临床综述的要点在于：对于尝试受孕的内异症患者并不推荐药物治疗，因为它既不改善妊娠率也将耽误生育；口服避孕药、口服或注射的醋酸甲羟孕酮（MPA）以及曼月乐（左炔诺孕酮宫内缓释系统，LNG-IUS）的联合应用和促性腺激素释放激素激动剂效果相当，可以长期应用；如果考虑手术治疗，应尽可能在检查性腹腔镜时尝试腹腔镜切除或消融病灶；内异症囊肿的囊壁最好切除而不是引流或消融，但是切除治疗会导致卵巢储备降低；手术或药物治疗后 5 年，20-50%的女性症状复发；长期的药物治疗（合并或不合并手术）可能降低复发，但是需要更多的资料以定义最佳的药物治疗方案。

(李雷)

妇科泌尿学

同期进行的阴道顶端膨出修补和抗尿失禁手术：2001-2009 年美国趋势^[139]

目前已有研究表明在尿失禁手术同时进行阴道顶端膨出修补能改善疗效。该研究的基本目的是观察在 2001-2009 年全美阴道顶端膨出修补和尿失禁手术同时进行的趋势。其次在于发现并发症和效果维持的时间。研究利用 2001-2009 年全国住院患者抽样资料收集住院行阴道顶端膨出手术患者数据。结果显示，所有顶端膨出手术中，同时进行尿失禁手术的比例从

2001年的37.9%升至2009年的47% (P=0.0002)。住院并发症(出血、肠梗阻和/或脓肿)在同期进行手术中更少见(6.8% Vs 11.7%, P=0.02)。所有地区同期进行尿失禁手术均呈升高趋势,但个地区间无显著性差异(P=0.7);不同类型中心间也无差异。年龄与同期手术升高的趋势无关。总之,2001-2009年间,阴道顶端膨出和尿失禁同期手术的比例呈升高缺失。同期手术患者的效果维持时间稍长,但合并症无增加。

(王姝)

阴道扩张疗法治疗女性阴道发育不良: 前瞻性一年随诊研究^[140]

虽然阴道扩张疗法是目前女性阴道发育不良的一线治疗方案,对恢复阴道长度,改善性功能起到积极的作用,但仍需要更多对其远期效果的前瞻性评估研究。本研究作者进行了单中心前瞻性的观察研究,选择16名患者(12名MRKH综合征患者和4名46XY性发育不全患者),联合心理咨询师和物理治疗师在门诊共同进行阴道扩张的治疗。在治疗起始期(T0)、治疗结束期(T1)和1年随诊期(T2),采用面对面访谈、问卷调查的形式对患者性功能、抑郁、自信心、阴道触感、生活质量等项目进行评估。妇科专科医师通过阴道检查测量阴道各维度。结果显示,16名患者中10名完成了门诊阴道扩张治疗,3名仍在治疗中,另有3名患者治疗失败转而采用阴道成型术。69%(9/13)的患者治疗后阴道能在5.8±3.3个月里达到正常长度(≥6.5 cm)。70%的患者在T1期性生活愉悦,57%在T2期性生活愉悦。T1期患者的性困扰较前明显降低(P<0.05),但在T2期却不明显。在T1和T2期,患者的抑郁情绪症状均较高,可能与躯体不完整和不育问题相关。大部分患者拒绝更深层次心理咨询。结论:阴道扩张治疗应该作为阴道发育不良患者的一线治疗方案。该疾病本身会对患者心理健康产生长期的负面影响,因此心理干涉治疗对这类患者作为初始和辅助治疗的作用应当进行更深入的评估。

(戴毓欣)

女性混合性尿失禁

这是发表于JAMA的临床综述^[141]。

混合性尿失禁,包括压力性尿失禁和急迫性尿失禁,发生率为20%至36%,诊断和治疗具有挑战,因为这种情况下泌尿系的症状变化很大,治疗指南并不明确。作者在MEDLINE检索到785篇文章,以Oxford Centre for Evidence-Based Medicine levels of evidence对于治疗推荐进行分级。结果发现,高治疗的证据(1级)推荐减肥治疗尿失禁,用过抗尿失禁手术(传统的和尿道中段吊带悬吊、耻骨后尿道固定术)治疗压力性尿失禁,以抗胆碱药物治疗急迫性尿失禁。但是,用于直接治疗混合性尿失禁的高质量证据、明确的诊断标准和管理指南仍然阙如。

(李雷)

图 1.3 个尿失禁问题(3IQ)问卷。

Figure 2. The Questionnaire for Female Urinary Incontinence Diagnosis (QUID)

	None of the time Score=0	Rarely Score=1	Once in a while Score=2	Often Score=3	Most of the time Score=4	All of the time Score=5
Do you leak urine (even small drops), wet yourself, or wet your pads or undergarments:						
1. When you cough or sneeze?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. When you bend down or lift something up?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. When you walk quickly, jog or exercise?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. While you are undressing in order to use the toilet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Do you get such a strong and uncomfortable need to urinate that you leak urine (even small drops) or wet yourself before reaching the toilet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Do you have to rush to the bathroom because you get a sudden, strong need to urinate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sum responses to items 1, 2, and 3 for the stress score; and sum responses to items 4, 5, and 6 for the urge score.

Adapted with permission from Elsevier Inc.³³

Box. 混合性尿失禁女性诊疗的临床底线。

Box. Clinical Bottom Line for Female Mixed Urinary Incontinence

Mixed urinary incontinence: combination of symptoms of stress urinary incontinence and urge urinary incontinence

Stress predominant

Urge predominant

Equal components

Diagnosis by questionnaires

3 Incontinence Questions (3IQ)

Questionnaire for Female Urinary Incontinence Diagnosis (QUID)

Treatment planning for mixed urinary incontinence

Assess bothersomeness by Urogenital Distress Inventory and Incontinence Impact Questionnaire; treat most bothersome

Combined treatment strategy (treat both stress and urge components)

Treatments (and their level of evidence¹⁷ for mixed urinary incontinence)

For overall mixed urinary incontinence

Weight loss (level I)

Behavioral (levels I, II)

Pelvic muscle exercises (level II)

Reduce caffeine intake (level II)

Fluid management (level II)

Vaginal estrogen (level I)

For stress component

Anti-incontinence surgery (mid-urethral sling [level II], traditional sling [level I], retropubic urethropexy [level I], urethral bulking [level IV])

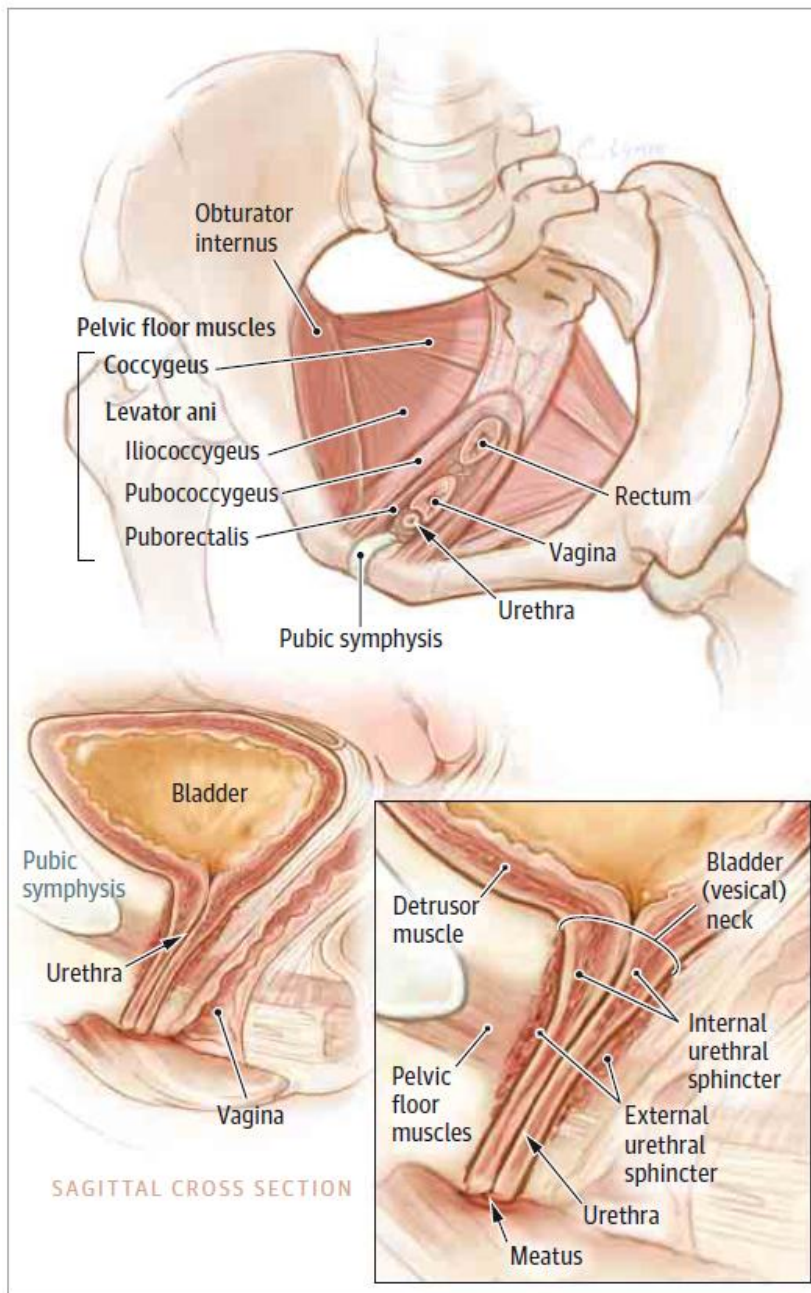
For urge component

Anticholinergic medications (oxybutynin, trospium, tolterodine [level I], fesoterodine [level III], darifenacin, solifenacin [level III])^a

β_3 -adrenergic agonists (mirabegron)^a

^a US Food and Drug Administration–approved medications.

图 3. 女性盆底和下尿道的基础解剖。



其他妇科问题

Allen-Masters 综合征相关并发症：小肠疝入阔韧带缺损内^[142]

这是一个罕见病例报道，小肠疝入阔韧带缺损从而导致肠梗阻。2 例患者均没有明显的手术史，其中一例术中见阔韧带裂伤。1955 年，由 Allen 和 Masters 率先报道了一组阔韧带裂伤的病例，此后有学者相继报道了阔韧带裂伤合并内疝的情况并形成 Hunt's 分类。I 型为阔韧带单层裂伤，内脏器官疝入阔韧带两叶之间的间隙；II 型也是大多数情况，两叶阔韧带均裂伤，内脏器官完全通过形成疝。内疝导致肠梗阻是非常罕见的情况，大概占前者的 0.2-1%，其中仅 4-5% 是由阔韧带缺损导致，所以更为罕见。阔韧带损伤的原因主要有阔韧带内囊肿，一般是中肾管胚胎残基发展而来；或者盆腔炎症、不明原因的、或手术创伤所致。

疝入的一般是空肠，但也有结肠、卵巢、输尿管。作者报道的 2 例患者均以一侧下腹痛为症状，及时进行了增强 CT 检查，因肠梗阻开腹探查，所幸，肠管均未坏死，予以还纳并修补阔韧带缺损。

（王姝）

腹腔镜全子宫切除术后血红蛋白水平检测的临床实用性^[143]

本文是一项回顾性队列研究，目的是为了确认血红蛋白检测的临床实用性以指导良性疾病腹腔镜全子宫切除术后护理。在 24 个月的研究期间，共有 629 例女性进行了腹腔镜全子宫切除手术。只有 16 例（2.5%）有血液动力学改变而出现症状或体征。与没有症状的患者相比，有症状的患者术后血红蛋白水平降低更明显（2.66 vs 1.80 g/dL, $P = 0.007$ ），更可能进行输血、盆腔影像学检查或再次手术（ $P < 0.001$ ）。BMI 低的女性和（或）术后输液量多的女性可能在术后血红蛋白水平降低更多（ $P < 0.05$ ）。既往手术史，子宫切除手术的时长和复杂性，术中估计出血量，子宫大小，和围手术期静脉用酮咯酸与术后血红蛋白水平下降是否更多无相关性（ $P > 0.05$ ）。使用匹兹堡大学医学中心的年腹腔镜全子宫切除率和保险公司的赔偿来进行血红蛋白检测，作者确认了美国每年花在腹腔镜全子宫切除术后血红蛋白检测上的费用为 2,804,662 美金。结论：选择性腹腔镜下全子宫切除术后血红蛋白水平的监测临床上收益几乎没有，应该考虑有急性贫血症状或体征的患者才采用。如果这一检测不再是腹腔镜全子宫切除术后的常规检查项目，可能可以节约健康护理成本。

（胡惠英）

子宫输卵管泡沫超声检查^[144]

本研究为两研究中心、前瞻性、随机对照研究，探讨了子宫输卵管泡沫超声（HyFoSy）检查是否比子宫输卵管造影（HSG）痛苦更小。研究在输卵管检查过程中应用视觉模拟疼痛评分（VAS）系统进行疼痛评估。实验结果提示：HyFoSy 过程中平均 VAS 评分为 1.7 cm，HSG 为 3.7 cm。HyFoSy 操作时间显著短于 HSG。本研究认为 HyFoSy 比 HSG 痛苦更小，操作时间更短。

（刘倩）

机器人腹腔镜中转开腹相关因素分析：病例对照研究^[145]

研究回顾性总结了 2006 年到 2011 年 459 例机器人腹腔镜手术患者，由同一家医院的 8 名手术医生完成。中转开腹者与全程腹腔镜机器人手术者对照。研究结果：459 例患者中有

40 例 (8.7%, 95% CI 6.3%-11.7%) 患者中转开腹。中转开腹的原因包括粘连 (13), 不能耐受腹腔镜体位 (7), 子宫体积太大 (7), 广泛腹膜病变 (5), 膀胱损伤 (1), 输尿管损伤 (1), 血管损伤 (1), 机器人腹腔镜技术上的困难 (2), 不能进入腹腔 (1)。单因素分析中, 与中转开腹相关的因素包括: 术前诊断 ($p = 0.012$), 非白人 ($p = 0.004$), 哮喘病史 ($p = 0.027$), ASA 评分 ($p = 0.032$), 肠道损伤 ($p = 0.012$), BMI 较高 ($p = 0.001$), 需要术中输血 ($p = 0.001$), 术中出血量 ($p = 0.001$)。多因素分析中, 非白人 (OR 2.88, 95% CI 1.39-5.96, $p = 0.004$), 肠道损伤 (OR 35.40, 95% CI 3.00-417.28, $p = 0.005$), 以及 BMI 增加 (OR 1.06, 95% CI 1.03-1.09, $p = 0.001$) 能显著升高中转开腹的差异。前次手术史与中转开腹无相关性 ($p = 0.347$)。研究结论: 妇科机器人腹腔镜手术中转开腹的几率为 8.7%, BMI 升高以及非白人是与中转开腹相关的两个原因。

(李晓燕)

感染性休克患者输血治疗的血红蛋白水平^[146]

这是发表于 NEJM 的随机对照研究。ICU 中感染性休克患者接受如下随机分组: 当 HGB $\leq 9\text{g/L}$ 时输注 1 单位洗涤红细胞, 或者当 HGB $\leq 7\text{g/L}$ 时输注 1 单位洗涤红细胞。总计 998 例患者接受了随机。结果两组在 90 天时的死亡率 (43.0 vs. 45.0)、缺血事件发生率和应用生命支持的比例都是相似的, 后者接受的输血量更小 (1 vs. 4 单位)。

(李雷)

产科与计划生育

单羊膜囊双胎的孕期管理^[147]

本文旨在评估单羊膜囊双胎的孕期监测指标及最佳分娩时机。通过对 193 名单羊膜囊双胎的分娩及围产儿结局进行回顾性分析。比较自 26-28 周至 32-35 周拟行剖宫产分娩的住院病人和门诊密切随诊病人的胎儿及新生儿结局。比较胎死宫内风险和新生儿出现并发症风险。研究结果显示, 胎死宫内发生率 18.1%, 153 名孕妇共分娩 295 名新生儿 (分娩孕周大于 23 周), 17 名新生儿死亡 (其中 5 名有严重的先天畸形)。预计孕 32 周后新生儿出现并发症风险低于胎死宫内发生风险。门诊病人和住院病人新生儿死亡或并发症发生率无明显不同。门诊病人或住院病人 32 周后分娩较 26-28 周分娩胎死宫内和新生儿出现并发症的风险均低。

(周倩)

多普勒参数对胎儿肺发育不全的评估及西地那非 (万艾可) 对其的影响^[148]

先天性膈疝对临床是个很大的挑战, 因为其多合并肺发育不全。现阶段还没有有效的参数来评估肺发育不全 (LH) 的严重程度。有证据表明西地那非内改善 LH 病人的肺动脉血流, 但在体内肺动脉的血管张力评估困难。本文旨在研究肺动脉的多普勒参数来预测 LH 的严重程度以及产前使用西地那非试验性治疗 CDH 的疗效。该试验在孕鼠身上展开, 试验结果表明, 在孔隙度 E20.5 合并 CDH 的孕鼠身上, 对于高氧环境肺血管舒张更明显。高氧环境下肺动脉/搏动指数的变化可很好的预测 LH 的严重程度。西地那非能有效改善 CDH 胎儿的肺血管反应性, 并能促进肺的生长发育。

(周倩)

正常和异常妊娠中 BMI 和血清血管生成标记物的关联^[149]

肥胖是导致胎盘功能异常的危险因素。本文假设母亲 BMI 与血管生成标记物的改变相关进行研究。共有 2399 名孕妇 (包括胎盘异常和胎盘功能异常者) 参与此项血管生成标记物测量的前瞻性纵向队列研究。根据早、中、晚孕期 BMI、SFlt-1 (可溶性血管内皮生长因子受体-1)、PlGF (胎盘生长因子) 与妊娠结局的关系建立研究模型。研究结果显示, 正常

妊娠的孕妇中，BMI 升高对应整个孕期 SFlt-1 降低、中晚孕期 PIGF 降低、PIGF 变化率降低以及胎盘功能异常增多。

(周倩)

母体妊娠期体重增加与后代儿童期超重或肥胖的风险^[150]

这是一项来自加拿大的针对 4145 名女性的前瞻性组群研究，评估孕期体重增长与后代在 2-5 岁时超重或肥胖的关系。孕期体重增加超过医疗机构建议 46% 则儿童超重或肥胖的风险增加 (OR 1.46, 95% CI 1.17-1.83)。儿童超重或肥胖的 OR 在孕期体重增长低于医疗机构建议的孕妇中则为 1.23。在孕期 BMI 正常的妇女中，不在医疗机构建议范围内的孕期体重增加与儿童肥胖之间的关系密切。

孕期体重增加对儿童超重或肥胖有密切关系。

(尹婕)

轻度妊娠期糖尿病妇女分娩时间与剖宫产风险^[151]

本研究的主要目的是评估在轻度妊娠期糖尿病妇女中孕周与引产和剖宫产率的关系。这是来自于项轻度妊娠期糖尿病治疗的多中心的随机对照研究的次级数据分析。结果显示，人群总体剖宫产率为 13%。以 39 周妊娠 (引产或自发分娩) 作为参照，孕 37、38、或 40 周孕妇的剖宫产率无显著统计学差异。然而，与孕 39 周相比，孕周达到或超过 41 周时，引产与剖宫产率增加 3 倍密切相关。类似的，孕周满 40 周时采取引产的妇女剖宫产率较采取期待观察的妇女增加 3 倍。

对孕周小于 40 周轻度妊娠期糖尿病妇女采取引产措施不增加剖宫产率。

(尹婕)

孕期 HIV 病毒滴度抑制对后续母体和婴儿结局的益处^[152]

本研究回顾性分析了 1984 年 1 月 1 日至 2012 年 1 月 1 日期间 172 例连续 2 次妊娠的诊断 HIV 的妇女关于母体、婴儿和分娩的相关数据。两次妊娠间隔为 2.75 年，两次妊娠时在确诊妊娠和分娩时 HIV 病毒滴度无显著差异。在第二次妊娠时，更多女性接受抗病毒治疗，并且依从性好；然而，两次妊娠比较，HIV 垂直传播风险并无显著统计学差异。前次妊娠结束时若病毒滴度低于 1000copies/ml，55% 的妇女在再次妊娠时病毒滴度仍旧低于 1000 copies/ml。妊娠期间持续进行抗病毒治疗的妇女在再次妊娠时大多能够保持抗病毒治疗，妊娠期能够更有效地病毒滴度控制和 CD4 数量。与再次妊娠时病毒滴度较高的女性相比较，此类妇女垂直传播风险更低。**结论：**再次妊娠中持续抗 HIV 病毒有利于在分娩时改善 HIV 疾病状态。妊娠期间抗 HIV 密度治疗与垂直传播风险降低相关。

(尹婕)

平衡早期早产小于胎龄儿的死产和新生儿死亡风险^[153]

本研究旨在评估与早期早产小于胎龄儿 (SGA) 新生儿死亡风险相比较的死产风险。这是一项回顾性群体研究，SGA 定义为出生体重小于亚历山大标准的第十百分位。运用死亡率表分析计算每 10,000 例 SGA 妊娠的累计死产风险和每 10,000 例早期早产 (孕周 24 周-33 周零 6 天) 每 2 周孕龄阶梯的 SGA 活产的新生儿死亡率。76,453 例单胎妊娠完成中孕期排畸超声 (排除胎儿畸形、非整倍体和无完整新生儿随访数据的妊娠)，703 例 SGA 妊娠在孕 24 周评估符合纳入标准。孕 24 周-33 周零 6 天的早期早产的 SGA 中，有 64 例死产，226 例活产，18 例新生儿死亡。随着孕龄的推进，死产风险增加，新生儿死亡率下降，直到孕龄阶段达 32 周-33 周零 6 天为止。每个孕龄阶梯，与立即分娩比较，观察处理的相对风险持续 < 1。**结论：**早期早产 SGA 胎儿死产和新生儿死亡风险的平衡发生在孕 32 周-33 周零 6 天。

(尹婕)

威斯康星州私人诊所就诊孕妇的吸毒情况^[154]

在美国吸毒人数不断增加，报道的孕妇吸毒率为 2.8-19.2%，取决于不同的研究人群、

孕周、研究方法和药物检测方法。本研究的目的是试图估计威斯康星州在私人诊所就诊孕妇的吸毒情况，并明确使用的具体药物；此外来验证改良版本的 4Ps Plus 筛查表格是否可以作为初始筛查是否吸毒的工具。前瞻性的纳入 200 例孕妇。经过严格的尿液检测，200 例孕妇中有 26（13%）例使用毒品。大麻（7%）和阿片类药物（6.5%）是最常见的药物。改良的 4Ps Plus 问卷（具体见表 1）在判断药物筛查阳性高危因素的孕妇是敏感的。结论：在低风险人群吸毒比率比预期的要高，可能反应出整个美国吸毒率增加。应当加强筛查以检查出吸毒的孕妇并改善吸毒孕妇的保健。医学中心和社区也可能会从中获益，能够预测该社区吸毒情况并帮助制定保健计划。

（王永学）

TABLE 1 Modified 4Ps survey
Parents: Have your parents ever had a problem with drugs or alcohol?
Partner: Has your partner ever had a problem with drugs or alcohol? (The partner was asked directly, if available.)
Past: Have you ever had a problem in the past with drugs or alcohol?
Present: Have you used any drugs or alcohol in the past month?
Smoking: Do you currently smoke cigarettes?

Schauberger. Drug use in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2014.

早孕期联合胎儿多普勒指标和母体特点来预测分娩小于胎龄儿的发生^[155]

是否可以在早孕期通过一些指标来预测将来小于胎龄儿的发生呢？本研究在早孕期联合胎儿多普勒指标和母体的高危因素来预测 SGA 的发生。本研究为前瞻性研究，纳入的孕妇为单胎，并且在 11-14 周之间进行超声检查，测量胎儿的超声指标，并检测母体的血清标志物。主要指标包括：母体的高危因素、妊娠相关血清蛋白 A（PAPP-A）、游离 β-HCG、子宫动脉多普勒（UtA）、脐动脉（UA）及静脉导管（DV）多普勒。验证这些指标预测 SGA 发生的能力。结果：共纳入 2267 例孕妇，191 例（8.4%）分娩 SGA 新生儿。单因素分析，生育 SGA 的孕妇多年轻、多为非洲裔美国人（Africa-American, AA）、多吸烟、PAPP-A 和游离 β-HCG 水平低。这些孕妇双侧子宫动脉切迹发生率高、子宫动脉搏动指数 z 值（ $P < 0.001$ ）和脐动脉搏动指数 z 值（ $p = 0.03$ ）高，但静脉导管搏动指数无差异。多元 Logistic 回归分析显示初产的非洲裔美国人（ $P < 0.001$ ）、PAPP-A 和子宫动脉双侧切迹（ $P < 0.05$ ）为预测 SGA 的指标。但预测的敏感性低，联合子宫动脉切迹和脐动脉波动指数进行预测的 ROC 曲线下面积为 0.592（95%CI 0.548-0.635）。结论：SGA 多发生在初产的非洲裔女性。早孕期运用子宫动脉多普勒指标对 SGA 的预测性差，并且当来联合胎儿的超声指标是并不改善预测价值。

（王永学）

早孕期胎盘超声指标和孕妇血清学指标是小于胎龄儿的预测因素^[156]

本研究的目的是建立一个以早孕期胎盘发育的直接和间接指标为基础的多因素筛查模型来预测 SGA 的发生风险。该研究为前瞻性试验，纳入孕妇为单胎妊娠，在 11-14 周患者进行 NT 筛查的时候用 3D 超声评估胎盘各指标、子宫动脉搏动指数，并采集孕妇血清进行检验。主要指标包括：胎盘体积（placenta volume, PV）、胎盘系数（placenta quotient, $PQ = PV / \text{孕周}$ ）、平均胎盘直径（mean placental diameter, PMD）、绒毛直径、胎盘形态学指标（placental morphology index, $PMI = MPD / PQ$ ）。孕妇血清学指标包括胎盘生长因子（placental growth factor, PIGF）和胎盘蛋白-13（placental protein 13, PP13）。研究共纳入 578 例孕妇，56（9.7%）例孕妇分娩胎儿为 SGA。SGA 组孕妇的 PV、PQ、MPD、和 PMD 明显小于非 SGA 组孕妇，而 PMI 则高于非 SGA 组孕妇（ $P < 0.001$ ）。经过校正混杂因素后每一个胎盘的测量

指标都与 SGA 明显相关，校正后每一指标的 ROC 曲线的曲线下面积为 0.71-0.74。经过校正后子宫动脉搏动指数与 SGA 不相关 (P=0.06)。胎盘生长因子在 SGA 组明显降低 (P=0.02)，并且校正后仍显著低于非 SGA 组孕妇，然而当加入到模型中时并没有提高预测效果。胎盘蛋白 13 与 SGA 无相关性 (P=0.99)。结论：早孕期应用 3-D 超声直接测量胎盘的大小和形状可以作为早期预测 SGA 的多因素模型的基础来预测 SGA 的发生。

(王永学)

按照引产步骤实施引产的效果评估^[157]

本研究是由美国贝勒大学医学院附属 BTH 医院 (Ben Taub Hospital) 进行的一项回顾性试验，研究的目的是评估严格按照引产规范进行引产 (induction of labor, IOL) 是否会降低引产失败 (fail IOL, FIOL) 的发生率。患者分为两组，严格按照规范进行引产组 (protocol-adherent, PA, 369 名) 和未规范引产组 (230 名)。纳入的标准为妊娠满 24 周，同时宫颈扩张达 2 cm (可以通过尿管、双腔球囊、米索前列醇是宫口达到 2 cm)。引产规范的制定参考了 Rouse 等人以前的标准，严格按照引产规范进行引产的具体步骤为：在开始应用缩宫素引产的 24 小时内进行人工破膜；在破膜的同时或破膜后 6 小时内放置宫腔压力管 (intrauterine pressure catheter, IUPC) 检测宫腔压力；缩宫素点滴使宫腔内压力达到 200-300 MVUs 或低于该压力但可使宫口持续扩张；破膜后在诊断引产失败之前缩宫素点滴至少 12 小时，可以达到 18 小时。引产失败的定义为因为不能进入活跃期而在潜伏期行剖宫产终止妊娠。结果：经过分层分析和多因素分析后发现，PA 组的引产失败率低，有明显的统计学差异 (初产妇 3.8% vs 9.8%，P=0.043；经产妇 0% vs 6%，P<.0004)。所有按照规范进行引产的经产妇均成功阴道分娩。从开始引产到分娩的中位时间上两组分层比较显示 PA 组明显短于非 PA 组，其中初产妇缩短 3.5 小时 (16.0 vs 19.5，P=0.0002)，经产妇缩短 1.5 小时 (10.75 vs 12.25，P<.0001)。两组在感染及新生儿结局方面无明显的统计学差异。结论：严格按照引产规范进行引产会显著降低引产失败率和引产时间。

(王永学)

腹裂的预后相关因素^[158]

该研究旨在明确在孕期诊断腹裂新生儿不良预后的围生期相关因素。加利福尼亚大学胎儿学会内的 5 个中心进行了 2007-2012 期间孕期发现腹裂儿的回顾性研究。基本终点是不良结局的构成，包括死亡、再次手术、胃造口术、坏死性小肠结肠炎。收集变量包括孕期超声所见，孕妇吸烟或应用毒品、分娩时孕周、早产、择期分娩、分娩方式及出生体重。单因素和多因素评估不良结局的相关因素。同时评价早产对新生儿结局的相关影响因素，如全胃肠外营养性黄疸和持续时间。结果发现，加利福尼亚大学胎儿学会所属中心共有 191 例新生儿出生时有腹裂，平均孕周为 36 3/7±1.8 周。在研究组内，27 例 (14%) 有一个或以上的重大不良结局，包括 3 例死亡 (1.6%)。分娩是孕龄早是单因素或多因素分析不良结局的唯一显著影响因素 (每提早一个孕周的 OR 1.4, 95% CI 1.1-1.8)。胃肠外营养性黄疸在 37 周前分娩新生儿更为常见 [38/115 (33%) Vs 11/76 (15%)，P<0.01]。结果显示，在目前研究队列中，育龄较小与腹裂新生儿不良预后有关。其他变量，如孕期超声发现和分娩方式，均不是新生儿不良结局的影响因素。

(王姝)

抗菌素对预防胎膜早破的回顾性研究^[159]

Obstet Gynecol 2014;124:515-9

该研究回顾性比较了应用青霉素和阿奇霉素与应用青霉素与红霉素的孕妇，研究其潜伏期是否一样长 (这里的“潜伏期”为首次应用抗菌素至分娩的时间)，用阿奇霉素替代红霉素对结局影响是否有影响。作者回顾了 24-34 孕周胎膜早破的孕妇资料，并将其分为如上两组。基本结局为潜伏期的时间，还统计绒毛膜羊膜炎的发生率、剖宫产率、新生儿 Apgar 评分、

出生体重、新生儿死亡、新生儿感染、新生儿呼吸窘迫综合症。结果表明，168例孕妇符合入组标准，其中75例接受青霉素和红霉素治疗，93例应用青霉素和阿奇霉素。两组的潜伏期无差别：9.6613.2 Vs 9.4610.0天（ $P=0.4$ ）。其他结局也没有差异。总之，对于24-34整孕周出现胎膜早破的病人，用阿奇霉素替代红霉素以预防性抗炎并未影响早期的“潜伏期”，也未影响及其他所观察的母子结局。

（王姝）

妊娠在大脑白质病变与理解和认知障碍中的作用^[160]

子痫或孕足月前（<37周）先兆子痫的患者较年龄相当血压正常女性，MRI诊断大脑白质病变（WML）的风险高2倍，并有报道她们在日常生活中更容易出现认知障碍。该研究旨在观察是否妊娠史或正在妊娠与WML或主观认知障碍有关。研究观察81例血压正常年龄匹配经产妇和65例初产妇，均行大脑MRI。统计WML的概率和血压。主观认知功能用认知障碍问卷评价。结果显示，WML发生率在初产妇和经产妇无差别（22% vs 19%）。年龄是WML的预测因素之一，但是否高血压不是。认知障碍问卷的平均评分在两组间无差异，且与WML无关。总之，妊娠史或正在妊娠与大脑WML和认知障碍无关。关于足月前先兆子痫和子痫，需关注这些年轻时发生WML女性的临床意义和病变进展，以及心血管疾病的风险。

（王姝）

早期足月妊娠（37 0/7至38 6/7周）的新生儿结局^[161]

该研究旨在探究早期足月妊娠与晚期足月妊娠临产前因的差别。回顾了2002年至2008年电子病历记录的188,809例足月产（37 0/7 to 41 6/7孕周）。分娩前因包括自然临产、胎膜早破引产和无指征引产。除外畸形，每个孕周分娩的新生儿，以分娩前因分类比较新生儿患病率。结果显示，早期足月妊娠占足月妊娠的34.1%。早期足月妊娠（37 0/7-38 6/7周）中有53.6%为自然临产，27.6%为有指征引产，15.5%为无病历记录指征引产、3.3%为胎膜早破。对于大多数分娩前因，与早期足月妊娠相比，NICU住院率和呼吸疾病患病率在39周及以上最低；而与其他分娩前事件相比，有指征引产的新生儿患病率大于其他。对于大多数分娩前因，37周和39孕周的新生儿患病率差异最大，而38与39孕周间的患病率无显著差异。无论何种分娩途径，孕37周较39周发生呼吸疾病的概率更高。总之，无论分娩前因如何，孕37周与39周相比，新生儿发病率更高。但需要前瞻性研究以助于确定正常和有合并症的妊娠最佳的分娩时间。

（王姝）

经阴道超声测量宫颈长度对早产的预防意义^[162]

入选孕周在18周~23+6周的单胎妊娠，无经阴道超声的禁忌症，经阴道超声测量宫颈长度并随访18月。宫颈长度小于25 mm的病例依据既往早产的处理原则处理。第一部分研究结果是宫颈长度小于20 mm的发生率以及依据既往早产处理原则的病例情况；第二部分研究结果是行宫颈长度测量筛查者在孕37周前、孕34周前、孕32周前早产率与未行宫颈长度测量筛查者不同孕周早产率的比较。入选病例是1569例，17例（1.1%）的孕妇于孕24周之前出现宫颈长度小于20 mm，9例（43%）宫颈长度小于25 mm者进行早产的预防处理。孕37周前、孕34周前、孕32周前的早产率在有无宫颈长度筛查者的发生率无显著差异。所以，既往无早产史的单胎孕妇孕24周前宫颈长度小于20 mm的发生率为1.1%，经阴道宫颈长度测量筛查对早产发生率无明显改善。

（仝佳丽）

妊娠期糖尿病患者的基于网络的生活方式干预——一项随机对照研究^[163]

研究的主要目的是评估以修正后糖尿病预防项目为依据的基于网络的生活方式干预对妊娠期糖尿病患者产后体重恢复的有效性和可行性。随机分配75名妊娠期糖尿病患者为干预组和对照组。以产后1年体重变化和孕前体重为观察指标。两组病例的年龄、体重指数、种

族和经济收入无显著差异, 36名入组干预组, 其中3名失访, 产后6周到12月平均减重2.8 Kg, 对照组39名, 1名失访, 产后1年内平均减重0.5 Kg, $P=0.022$; 干预组产后1年的体重基本恢复于孕前体重(平均差值-0.7 Kg, -3.5 ~+2.2), 对照组产后1年的平均体重高于孕前体重4.0 Kg(平均差值-0.7 Kg, +1.3 ~+6.8, $P=0.035$)。所以, 妊娠期糖尿病患者生活方式干预有利于产后体重的恢复。

(全佳丽)

宫颈锥切手术、中孕期宫颈长度和早产的关系^[164]

宫颈锥切手术史(环形宫颈电切术或冷刀锥切术)与中孕期宫颈长度缩短(<3 cm)相关, 宫颈长度缩短是否可以解释中孕期宫颈长度缩短与早产的相关性。研究对象为单胎妊娠者, 于妊娠18-24周测量宫颈长度, 依据有无宫颈锥切术史行队列研究, 采用双变量和多变量分析宫颈锥切术是否是早产的独立危险因素。入组6669名孕妇, 460(6.9%)有宫颈锥切术史, 宫颈平均长度显著缩短(4.2 ± 0.9 cm vs 4.5 ± 0.9 cm, $P<0.01$), 合并宫颈锥切术史的孕妇宫颈长度发生率显著升高(6.5% vs 1.5% , $P<0.01$)。多因素回归分析结果显示宫颈锥切术史和宫颈长度缩短均与早产显著相关。所以, 合并宫颈锥切术史的孕妇中孕期宫颈长度缩短明显, 宫颈锥切术史和中孕期宫颈长度缩短均是早产的独立危险因素, 既往无论行宫颈环形电切术或冷刀锥切术所引起的早产也许不仅仅是术后宫颈长度缩短的因素。

(全佳丽)

母体人体学测量指数对不同性别新生儿身体成分的影响^[165]

本研究的主要目的是评估影响不同性别新生儿无脂体重和脂肪含量差异的母体因素。前瞻性分析2004年至2013年择期剖宫产孕妇和新生儿的相关资料。术前采集母体外周血检验代谢指标, 产后48小时内测量胎盘重量和新生儿人体学。不同性别间的人体学测量指标差异采用t检验, 多因素回归分析评估母体独立因素和不同性别新生儿无脂体重及脂肪含量的关系。研究对象为360名糖耐量正常, 孕前体重指数在16-64 Kg/m^2 的孕妇, 新生儿中男性194名、女性166名。男性新生儿的无脂体重和脂肪含量均显著高于女性新生儿。男性和女性新生儿脂肪所占比重及母体代谢指标无显著差异。胎盘重量与新生儿的无脂体重、脂肪含量有密切相关性, 这种相关性无性别差异。母亲的体重、体重指数、孕期体重增长可很好地预测男性新生儿的无脂体重和脂肪含量; 而母亲血浆白介素-6、C反应蛋白含量是女性新生儿无脂体重和身体脂肪含量的独立预测因素。初步得出的结论认为: 母亲的身体脂肪构成和炎症反应状况调节新生儿的脂肪代谢, 可表现为新生儿的脂肪含量和无脂体重的差异, 同时表现为性别差异。

(全佳丽)

雄激素在妊娠过程中的作用^[166]

了解妊娠生理对妊娠合并症的有效处理十分必要。一个有功能的子宫必须具备: 1) 在整个孕期容受胎儿并不因为牵拉而导致宫缩; 2) 在足月时宫口扩张、子宫收缩, 娩出胎儿。分娩的启动起源于子宫的免疫和内分泌系统的同时激活, 并与宫颈的再塑及子宫肌层的收缩相关。大量证据表明: 局部甾体激素的作用可能会导致足月时子宫微环境发生改变。虽然已有一些研究在探讨孕激素和雌激素在分娩中的可能作用, 不过雄激素在孕期的作用研究甚少。因此, 本文重点探讨妊娠和分娩过程中雄激素的可能作用。通过文献回顾我们发现: 有些(不是全部)雄激素在整个妊娠期在母体循环中一直有升高。这种升高的意义还并不十分明确, 不过, 有证据表明, 这种雄激素的升高对妊娠期和分娩中的关键步骤可能起到了调节作用。例如, 雄激素被认为对足月时的宫颈重塑有重要作用, 它可以通过调节宫颈胶原纤维的排列促进宫颈成熟。也有一些研究认为雄激素可能对子宫肌层的松弛有作用, 对子宫肌层松弛的分子机制的了解则有利于开发出新的宫缩抑制剂, 进而避免早产的发生。

(汤萍萍)

妊娠期及产后使用抗抑郁药物的影响：系统回顾及荟萃分析^[167]

本文评价了对妊娠期及产后妇女进行抗抑郁药物治疗对母儿带来的益处和损害。

通过文献检索，查找了有关抑郁症孕妇的研究，比较使用抗抑郁药和安慰剂/无治疗组、或非药物治疗组的差别。并将使用抗抑郁药的女性与未使用抗抑郁药的女性(抑郁状态未知)进行了对比。低级别的证据表明：与未治疗女性相比，服用选择性 5 羟色胺再吸收抑制剂的抑郁症孕妇的新生儿更易于发生呼吸窘迫，但新生儿抽搐、早产的风险并未增加。服用抗抑郁药的孕妇与未用药孕妇(抑郁状态未知)比较所得的间接证据提示，进一步研究应关注儿童的先天畸形、孤独症和注意力缺陷等方面的比较。在产后抑郁患者人群中，低级别证据表明，在心理治疗同时加用舍曲林、或在帕罗西汀治疗同时加用认知行为治疗并未增加疗效。对抑郁症状、功能性行为能力、母乳喂养、婴幼儿发展等方面的影响，并未找到足够的证据。本研究一个重大缺陷便是缺乏专门针对抑郁症孕妇和产妇的研究。

总之，在孕妇和产后妇女中使用抗抑郁药物治疗的利弊权衡的证据尚不足以给出定论，鉴于抑郁症的高发病率，进行相关研究十分必要。

(汤萍萍)

早期和晚期未足月胎膜早破的新生儿和婴幼儿结局比较^[168]

未足月胎膜早破(PPROM)是已知的导致早产的最主要病因。孕 32-34 周前发生 PPROM 的孕妇通常会接受抗生素治疗和糖皮质激素促胎肺成熟治疗。如无并发症发生，大部分孕妇会在 32-34 周间或更早完成分娩。从胎膜破裂至分娩的间隔时间与 PPROM 的发生孕周负相关：孕周越小，间隔时间越长。随着新生儿护理水平的提高，一些既往认为不可存活的胎儿(23-25 周前)，存活率也得到了改善，但他们的远期预后仍未知。因此，本研究比较了发生早期 PPROM(孕 25 周前)和晚期 PPROM(孕 25 周至 31+6 周)的存活胎儿的新生儿和婴幼儿结局。

材料与方法：本研究为“硫酸镁与安慰剂对比对脑瘫预防作用”的多中心随机对照研究的二级分析研究。结合二级分析目的，我们从一级研究中入组了孕 15-32 周间发生 PPROM、孕 35 前完成分娩的单胎孕妇。收集了她们娩出胎儿的住院期间和离院后 2 岁内的随访数据。对每个儿童都进行了 Bayley II 评分表的神经发育指数(MDI)和精神运动发育指数(PDI)评价。孕 25 周前发生 PPROM 组为病例组，孕 25-31.9 周发生 PPROM 组为对照组。研究的首要结局判定包括 1) 新生儿重大疾病(败血症、严重的脑室内出血、脑室旁白质软化症、严重的坏死性肠炎、支气管肺发育不良、和/或死亡)综合病率；2) 2 岁时的儿童重大疾病(中重度脑瘫，和/或 Bayley II 发育评分低于均值 2SD)综合病率。

结果：共计入组 1531 名孕妇，其中 275 名为早期 PPROM 的病例组。两组的人口统计学数据相似。病例组的分娩孕周更早(26.6 vs 30.1 周, $P<0.001$)，破膜至分娩间隔期更长(20.0 vs 10.4 天, $P<0.001$)。病例组的新生儿重大疾病综合病率(75.6% vs 21.8%, $P<0.001$)、儿童重大疾病综合病率(51.6% vs 22.5%, $P<0.001$)均显著高于对照组。在多变量分析模型中，即使对分娩孕周和其它影响因素进行校正后，早期 PPROM 仍与儿童重大疾病综合病率有相关性。

结论：早期 PPROM 的新生儿会出现更多的新生儿并发症。即便到了 2 岁，他们的婴幼儿结局也差于晚期 PPROM 娩出儿。

(汤萍萍)

与脑脊膜膨出相关的 GLUT3 基因的遗传变异^[169]

本研究目的是确认在脑脊膜膨出孩子的糖转运子 3 (GLUT3) 基因之前已有描述的序列变异发生的程度，确认在这些孩子中新发现的 GLUTs 变异，进一步确认这些变异是否可能增加了 MM 的风险。共对 96 例有脑脊膜膨出的孩子的 GLUT3 的 10 个外显子进行了测序，包括外显子-内含子边界。测序用 Sanger 法进行，结果分析使用脱氧核糖核酸分析软件。已知

单核苷酸多态性的频率已经确认，而与这些已知参考序列（GRCh37/hg19 集合）不同的考虑为变异。在本研究的病人群中，有 6 例新的，还有 9 例以前有描述过的基因变异得到了确认。新发现的变异包括了一个大的 83 对碱基的缺失，涉及到核心启动子区域和外显子 1 的部分（96 个孩子中 1 个），在外显子 4 的编码区序列有 2 个碱基对缺失（96 个孩子中有 1 个）。剩下的新发变异位于断裂位点远端的内含子中。GLUT3 中新发现变异在这组人群中观察到的发生率为 6.25%。此外，罕见的配子 rs17847972 位于断裂供体位点在这组脑脊膜膨出患者人群中的发生率比预期高。本研究确认了之前未曾描述的涉及 GLUT3 基因的缺失和单核苷酸变异，可能与 MM 易感性增加相关。有意思的是，涉及一个重要的核心启动子位点和编码区的 2 个缺失可能会产生很严重的影响。这些发现的功能特点要进一步研究。

（胡惠英）

单绒毛膜双羊膜囊多胎妊娠中孕期孤立性羊水过多^[170]

通过中孕期孤立性羊水过多来确认单绒毛膜双羊膜囊多胎妊娠 TTTS 发病的危险因素。针对妊娠 16 到 26 周可能为 TTTS 的回顾性研究。孤立性羊水过多的定义是超声检查中羊水过多的双胎之一囊内最大垂直径为 8cm，而另一囊内羊水 >2cm 和 <8cm。628 例患者续贯入组，可能为 TTTS，其中 74 例诊为孤立性羊水过多。这些患者中大部分（n = 52, 70.3%）在之后未诊断 TTTS，而这中间，40 例期待治疗，1 例因为有症状的孤立性羊水过多而进行了减羊水，非 TTTS 组双胎至少一例在围生期 30 天内存活为 93.0%（40/43）。剩下的 22 例发展成 TTTS，其中 63.6% 为 advanced Quintero Stage，19 例进行了激光手术；双胎至少一例在围生期 30 天内存活率为 84.2%（16/19）。在多因素逻辑回归分析模型中，2 个参数是与 TTTS 的发展相关：（1）孕周 <20 周时诊断孤立性羊水过多（比值比，13.48; 95% CI, 3.40-53.48; P = 0.0002）；（2）双胎之一宫内生长受限（比值比，7.28; 95% CI, 1.72-30.88; P = 0.0071）。在中孕期羊水过多来诊的患者中，29.7% 将发展成 TTTS。早期诊断（<20 周）和/或双胎之一宫内生长受限是这些患者发展成 TTTS 的高危因素。

（胡惠英）

孕期压力和抑郁对炎症免疫参数的影响^[171]

已有的一些文献将心理压力与不良妊娠结局尤其是早产相联系。相对较少的研究检测潜在的生物机制来解释这些相关性。要保证对炎症过程的关注。本文描述了那些新出现的研究显示在非孕期人类和动物，精神压力和压抑（如抑郁症状）预示着人类孕期炎症过程的紊乱。这包括了在循环中炎症细胞因子水平的提高，对体内生物威胁的过度炎症反应。这一领域需要继续研究来确定这些压力诱导的免疫调节紊乱对出生结局、母亲健康和胎儿发育的影响。

（胡惠英）

使用出院数据监测分娩并发症：一项综合测量方法的进一步发展和运用^[172]

研究目的：该研究旨在评估使用分娩综合发病率指标监测医院及加利福尼亚地区分娩发病率。研究设计：选自 2005 年加利福尼亚医院母婴出院数据。纳入标准包括单胎，足月（37 周），自然受孕和活产的孕妇。孕妇依据是否有合并症分为高危组和低危组。综合结局是指母亲或新生儿的住院分娩期间任何显著的发病率。结果显示：共计纳入 377869 例分娩，其中高风险组 120218 例（31.8%），低风险组 257651 例（68.2%）。高风险组妇女在所有比较项目均有较高的发病率。总的平均分娩综合发病率为 21%：高风险组 28%，低风险组 18%。对于高风险和低风险组，母婴并发症发生率分别为 18% 和 13%，重症孕产妇发病率分别为 1.4% 和 0.5%。对于所有测量方法医院间差异显著。

结论：分娩综合发病率用于描述分娩并发症的发生率，它同时结合孕产妇和新生儿发病率。符合卫生保健研究与质量机构的评估标准，可用作标准监测方法或在区域层面监测分娩结局。

（史精华）

胎心率监测用于明确新生儿脑病的诊断准确性^[173]

该研究探索了胎心率监测作为需要全身低温治疗新生儿脑病的准确性。从 2007-1 到 2013-7 月，共有 39 名新生儿因为脑病需要出生后 6 小时采取全身低温治疗。这 39 名新生儿作为研究组，同时按 2 倍数量匹配同孕周的正常新生儿作为对照组，由 3 名产科医生盲法阅读所有研究对象在分娩前 1 小时的电子胎心监护结果。双因素分析显示，病例组新生儿在分娩前 30 分钟和 60 分钟发生晚期减速的数量更多，监护曲线图纸上存在减速的区域更多，而且胎心无反应的倾向性更明显。多元回归分析预测，病例组胎儿早期减速的数量明显减少，而产前 30 分钟和 60 分钟的监护图纸上减速区域更多。但是，产前 1 小时的胎心监护数据对新生儿分娩后 6 小时内发生需要全身低温治疗的缺血缺氧性脑病的预测价值不高。

(彭澎)

足月低危妊娠选择性引产的母儿结局^[174]

这是一项回顾性多中心对照研究。从 2002-2008 年，共纳入美国 19 家医院共 131, 243 名 37-41 周的低危妊娠产妇作为研究对象。10.1%的产妇接受了选择性引产。和期待的孕妇相比，选择性引产孕妇最后施行剖宫产终止妊娠的比率明显降低，母体感染的风险也明显减少。38 周以后选择性引产的新生儿发生呼吸系统异常的风险降低。作者认为：无论孕妇的宫颈条件和既往分娩状态如何，选择性引产都能降低剖宫产机会和母儿并发症。

(彭澎)

专家综述：首先，请不要伤害——对于妊娠胆汁淤积综合征（ICP）如何将积极的处理转变为常规的处理^[175]

对于 ICP 是否需要积极处理目前意见不一。英国皇家妇产科学会（RBOG）不鼓励积极处理 ICP，但是美国妇产科学会（ACOG）却主张积极处理。该综述回顾了 1986-2011 年间关于处理 ICP 的 16 篇文献，发现常规处理组胎儿死胎/死产率和低危人群无差别，而积极处理组胎儿死胎/死产率和低危组相比也未减低。作者认为，没有证据支持对 ICP 孕妇进行积极的处理。

点评：对 ICP 积极处理也是协和的态度，是否需要改变这种态度恐怕还需要更多的证据支持！

(彭澎)

大脑储备能力在宫内发育迟缓（IUGR）胎儿不良结局预测中的作用：多中心 PORTO 研究的结果^[176]

PORTO 研究是 7 家爱尔兰最大的产科中心联合进行的多中心研究，全称叫做“Prospective Observational Trial to Optimize Pediatric Health（保障儿科健康前瞻性观察性研究）”。研究对象是体重小于孕周第 10 百分位的 IUGR 胎儿。在 2 年的研究间隔内，7 家中心共纳入 1100 名 IUGR 胎儿作为研究对象，通过 B 超测定胎儿大脑/胎盘血流比率（CPR）来预测胎儿分娩后不良结局的关系。

结果显示，CPR<1 的胎儿中 18%出现不良结局，和 CPR 正常的胎儿相比风险增加 11 倍。在 3 例死胎病例中全部 CPR<1。由此可见，IUGR 胎儿大脑储备能力（表现为大脑主要动脉的血流和阻力指数）与胎儿的不良结局具有明显的关联。但是胎儿出生后长期的神经系统发育和 CPR 的关系还需要研究。

(彭澎)

糖尿病孕妇胎儿胰岛素样生长因子-I 升高和胎儿肥厚性心肌病有关^[177]

这项前瞻性研究在妊娠 36 周时利用胎儿超声心动图比较了孕前就有糖尿病的孕妇和正常孕妇胎儿的心脏结构，以发现胎儿肥厚性心肌病。同时在分娩时采集脐带血用酶联免疫吸附实验检查胰岛素样生长因子（IGF-I）的水平。超声心动图异常的胎儿随访道分娩后 6 个月。结果显示，60%的糖尿病孕妇出现胎儿超声心动图异常，包括 38.2%的胎儿心功能异常，14.5%

的胎儿为肥厚性心肌病。随访 6 个月后，仍有 8% 的新生儿存在持续性肥厚性心肌病变。而正常孕妇的胎儿超声心动图均正常。在糖尿病孕妇中，胎儿心脏异常的孕妇脐血 IGF-1 水平显著增加。

(彭澎)

女性输卵管绝育^[178]

输卵管切除与卵巢癌风险之间的关联会改变我们施行永久性绝育和已完成生育功能进行避孕咨询的女性的处置策略。然而，不管有多大关联，我们还是应该对如何进行绝育手术进行重新评估。输卵管切除术与输卵管阻塞相比手术风险并不高。输卵管切除安全性、有效性可靠，但是否需输卵管切除尚存争议。

(刘倩)

由国际糖尿病联盟和妊娠研究组标准诊断的妊娠期糖尿病患者围产儿结局^[179]

本研究评估了不同诊断标准诊断的妊娠期糖尿病患者围产儿结局。研究纳入 8390 例研究者，Carpenter-Coustan 诊断 338 例，IADPSG 诊断 281 例，对照组 7771 例。IADPSG 组平均出生体重、体重指数、高龄均高于对照组。IAPSG 组出生体重显著高于 Carpenter-Coustan 组。

(刘倩)

实施 B-lynch 缝合后的妊娠结局^[180]

本研究为评估 B-Lynch 缝合与不良妊娠结局的关系。研究结果提示 252 例患者符合入选标准，63 例患者行 B-Lynch 缝合。行 B-Lynch 缝合术者平均术中出血较多且输血可能性更大。逻辑回归结果提示 B-Lynch 缝合与未来不良妊娠结局无显著关联。

(刘倩)

通过针灸进行臀位倒转术^[181]

研究目的是评估针灸倒转孕 33 4/7 周后臀位效果。研究包括 328 例患者，随机分为两组，针灸组和对照组。两组患者 37 2/7 周的臀先露比例无显著不同。研究结果提示在孕晚期行针灸倒转臀位效果不佳。

(刘倩)

产妇肥胖及高脂饮食后代代谢综合征^[182]

该研究目的是研究妊娠期或哺乳期肥胖及高脂饮食后代代谢综合征。研究结果发现高脂饮食孕妇及哺乳期妇女血浆脂肪及皮质醇水平显著升高。在后代中，妊娠期高脂饮食仅增加了后代肥胖发生率，尽管体重正常，而哺乳期高脂饮食既增加体重又增加肥胖可能。在所有高脂饮食的产妇中（妊娠期和/或哺乳期）均存在代谢紊乱，特别是高糖血症。在各组中均存在收缩压升高，这意味在妊娠期或哺乳期高脂环境对后代不利。然而，因为后代在暴露于宫腔内皮质醇水平，发病机制会有不同。研究结果说明产妇肥胖/高脂饮食对后代身体组成有显著影响并且代谢综合征的风险取决于暴露在妊娠期还是哺乳期

(刘倩)

可溶解的 fms 样络氨酸激酶 1 (sFlt-1) 与胎盘生长因子的比值与妊娠期胎儿生长受限的关系^[183]

本研究的目的是分析可溶解的 fms 样络氨酸激酶 1 (fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) 与胎盘生长因子 (placental growth factor, PIGF) 的比值是否与妊娠期胎儿生长受限患者或胎儿生长正常是否合并子痫前期或 HELLP 综合征相关。这是一项在 Berlin 和 Madrid 进行的病例对照实验，包括 171 例胎儿生长受限患者，或子痫前期或 HELLP 综合征患者，以及胎儿生长受限合并子痫前期或 HELLP 综合征患者，并与 171 例正常妊娠者作为对照。采集研究组和对照组 34 周之前以及 34 周之后血清，并检测 sFlt-1 和 PIGF。结果显示研究组 sFlt-1/PIGF 比值较对照组高，FGR，子痫前期，HELLP 和 FGR 合并子痫前期或 HELLP 者比值 34 周之前分

别为 (90, 231, 514, and 3, $P = .001$), 34 周之后分别为 (117, 66, 165, and 11, $P = .001$)。而 34 周之前以及之后的数据之间无显著差异。结论: 胎儿生长受限 A 与子痫前期及 HELLP 患者 sFlt-1/PlGF 均有升高。

(李晓燕)

妊娠期体育锻炼与新生儿体内脂肪含量的关系^[184]

本研究的目的是分析妊娠期体育锻炼与新生儿脂肪量, 游离脂肪量, 出生体重以及小于孕龄儿的关系。本研究主要是对 826 名孕妇进行问卷调查, 并对比新生儿情况。研究结果显示新生儿平均脂肪量为 292.9g, 游离脂肪量为 2849.8g, 出生体重为 3290.7g。约 107 例小于孕龄儿 (12.9%), 30 例大于孕龄儿 (3.6%)。晚孕期体育锻炼与新生儿体重呈线性相关。晚孕期能量消耗最多的孕妇与消耗最低者比较, 新生儿的脂肪含量相差 41.1g。(249.4 vs 290.5 g; $P = .03$)。孕期能量消耗多少与新生儿游离脂肪含量及出生体重之间无相关性。早孕期及中孕期的能量消耗与新生儿结局无相关。晚孕期能量消耗与 SGA 发生率之间无相关性。但能量消耗最多的孕妇与最低孕妇比较, 发生 SGA 的可能性升高 3 倍 (95% CI 1.4-6.7)。按照 ACOG 指南来进行孕期体育锻炼对新生儿结局无影响。研究结论: 增加晚孕期总的能量消耗有助于降低新生儿肥胖症的发生几率, 但并不减少游离脂肪的含量。

(李晓燕)

中孕期血清肿瘤坏死因子 α 水平升高以及高脂血症将导致早产^[185]

本研究目的是评价小于 30 周的早产是否较足月妊娠者肿瘤坏死因子 α 水平及高脂血症都有升高。结果显示, 早产者的肿瘤坏死因子 α 水平升高以及高脂血症较足月分娩者升高 2-4 倍。第一组样本 37.5% vs 13.9% (adjusted OR, 4.0; 95% CI, 1.1-6.3)。第二组样本 26.3% vs 14.9% (adjusted OR, 2.7; 95% CI, 1.1-6.3)。但当仅仅有肿瘤坏死因子 α 水平升高以及高脂血症其中一项成立时, 两组之间并无显著差异。研究结论: 中孕期血清肿瘤坏死因子 α 水平升高同时伴高脂血症时, 提示早产风险增加。

(李晓燕)

暴露前 HIV 预防性治疗对于妊娠的影响^[186]

这项随机研究是为了评估妊娠前应用抗逆转录病毒暴露前预防治疗 (antiretroviral preexposure prophylaxis, PrEP) 对于妊娠率和妊娠结局的影响。从 2008 至 2013 年肯尼亚和乌干达 9 个地点、总计 1785 例血清 HIV 状态不同的异性恋夫妻参与研究。研究中以女性伴侣 HIV 未感染状态说明 PrEP 对于 HIV 预防是有效的。研究开始时随机分组为: 每天口服富马酸替诺福韦酯 (TDF, $n = 598$), 联合应用恩曲他滨 (FTC) +TDF ($n = 566$), 或安慰剂 ($n = 621$)。到 2011 年 7 月 PrEP 已经显示对于预防 HIV 是有效的。此后, 参与者持续接受有效的 PrEP 而不再应用安慰剂。每个月进行妊娠试验检查, 如果发现妊娠即停用研究药物。

研究期间总计发生了 431 例妊娠, 安慰剂组妊娠率是 10.0/100 人-年, 而与之相比, TDF 组妊娠率为 11.9/100 人-年 (差异 1.9, 95% CI -1.1-4.9, $P = 0.22$), FTC+TDF 组为 8.8/100 人-年 (差异-1.3, 95% CI -4.1-1.5, $P = 0.39$)。在 2011 年 7 月停止安慰剂治疗前, 流产 (pregnancy loss) 率在 FTC+TDF 组为 42.5%, 而安慰剂组为 32.3% (差异 10.2%, 95% CI -5.3% -25.7%, $P = 0.16$), TDF 组为 27.7% (和安慰剂组相比差异-4.6%, 95% CI -18.1% -8.9%, $P = 0.46$)。在 2011 年 7 月以后, FTC+TDF 组和 TDF 组流产率分别为 37.5%和 36.7% (差异 0.8%, 95% CI -16.8%-18.5%, $P = 0.92$)。早产、先天畸形和出生后第一年的婴儿生长在 PrEP 组和安慰剂组之间没有显著差异。

由此可见, 在 PrEP 组和安慰剂组之间妊娠率、出生结局和婴儿生长并没有显著差异。由于发现妊娠时即停用 PrEP, 而且出生结局的可信区间过为宽大, 有关 PrEP 在妊娠前后的药物安全性尚没有具体说明, 这一信息需要提供给考虑妊娠的女性。

(李雷)

孕期使用破伤风-白喉-百日咳（百白破）疫苗^[187]

近期美国新生儿百日咳发病率呈现上升趋势,所以免疫接种机构建议每个孕妇在孕期接受百白破疫苗接种。哈佛医学院的这篇文章研究了接受百白破疫苗孕妇的特点和预测因素。从 2013-2~6,在哈佛大学麻省总医院共有 1467 名孕妇进入研究队列,1194 名孕妇(81.6%)接受了百白破疫苗注射。结果显示如下 3 个因素是:如果孕期接种过流感疫苗,那么结果百白破疫苗的比率更高;和其他人群相比,黑人接种的比例更低;早产的孕妇接种比例也较低。作者认为,为了解决早产孕妇接种率较低的问题,应该在孕期尽早接种百白破疫苗。

(彭澎)

破伤风-白喉-百日咳疫苗孕期应用的安全性和免疫源性^[188]

这是发表于 JAMA 的 1-2 期随机双盲的安慰剂对照临床研究,用于评估破伤风-白喉-百日咳疫苗(DTaP 疫苗)孕期应用的安全性及婴儿的反应。年龄 18 至 45 岁的 48 例孕妇进入在妊娠 30 至 32 周时进入研究,接种 DTaP 疫苗组 33 例,安慰剂组 15 例。在接种组和对照组中,主要不良反应包括注射部位反应(78.8% vs. 80%, $P > 0.99$),孕期和产后的系统性症状(36.4% vs. 73.3%, $P = 0.03$)。两组新生儿的生长和发育情况相似,没有百日咳发生。接种组母亲的百日咳抗体在孕期显著高于产后,婴儿的百日咳抗体在出生时显著高于出生 2 个月。在第四种 DTaP 应用时,婴儿的抗体反应没有明显差别。

这项先期研究没有发现孕期接种 DTaP 疫苗会增加不良事件的风险。

(李雷)

全面执行产前遗传筛查指南有利于降低有创性检测的应用^[189]

产前遗传诊断指南推荐为患者提供详细的信息以提供充分知情和个体化的筛查及诊断决策。但是对这些指南执行效果的了解还不够充分。这项在旧金山湾区开展的随机对照研究,包括 3 个国立医院、1 个社区诊所、一个学术中心和 3 个整合健康诊疗系统的医学中心。孕妇既往没有接受过筛查或诊断检测,11 周是依然妊娠状态(总计 $n = 710$)。结果 357 例随机分配至计算机化的交互式决策支持指南和评估(a computerized, interactive decision-support guide and access, 具体见原文)以行产前筛查和诊断性检查(干预组),且不需立即付费(with no out-of-pocket expense); 353 例按照目前指南接受了常规诊疗(对照组)。结果干预组和对照组相比,进行有创性诊断检测的比例更低(5.9% vs. 12.3%, OR 0.45, 95% CI 0.25-0.80),更愿意同时接受检测(即筛查后接着进行有创检测, 25.6% vs. 20.4%, OR 3.30, 95% CI 1.43-7.64),干预组的女性对于筛查和检测的量化评分也更好,更容易正确理解羊穿相关的流产风险以及年龄相关的 21 三体的风险。对于决策的冲突或后悔,两组之间没有显著差异。

作者认为干预组的决策方式以及消除检查上的经济障碍,对于降低有创检测、提供更好的知情选择,有其价值。

(李雷)

瑞典人群中产后出血的遗传因素^[190]

这是哈佛大学发表于 BMJ 的队列研究。这里的产后出血定于为估计出血 > 1000 ml。产后出血是母亲死亡率和患病率的首要病因,产后出血史是后续分娩出血的已知的高危因素。研究对象为 1997-2009 年间出生的前两个孩子,分为如下数组情形:父母没有分开($n = 366,350$ 次出生),母亲有不同的伴侣($n = 53,292$),父亲有不同的伴侣($n = 47,054$),互为姐妹($n = 97,228$),互为兄弟($n = 91,168$),以及异性的两个孩子($n = 177,944$)。结果总体产后出血的发生率为 4.6%。在阴道分娩中,产后出血倾向的变化,18% (95% CI 9%-26%) 归咎于母亲的遗传因素,10% (1%-19%) 归咎于独特的母亲环境,11% (0%-26%) 归咎于胎儿的遗传效应。对已知高危因素的调整只能部分解释家族聚集性(familial clustering)的估计(也就是说,对家族共享的已知的高危因素不能完全解释产后出血的家族聚集性),这说

明观察到的共享的遗传和环境效应通过独立于已知危险因素之外的途径发挥作用。对于观察到的主要亚型（宫缩乏力和胎盘残留）的家族聚集性也存在相同的模式，其中胎盘残留的模式最为明显。

（李雷）

美国 1980-2010 年子痫前期的发生率^[191]

这段时间内有 1.2 亿孕妇入院分娩，子痫前期的发生率为 3.4%，年龄-阶段-队列分析（age-period-cohort analysis）显示有强烈的年龄效应，极端的母亲年龄其子痫前期的风险最高。与 1980 年分娩的女性相比，2003 年分娩的母亲发生重度子痫前期的风险增加到 6.7 倍（95% CI 5.6-8.0）。2003 年以后阶段效应减少了。重度子痫前期也有中等的出生队列效应，1970 年代出生的女性风险增加；和 1955 年出生的女性相比，1970 年出生的女性其重度子痫前期的 RR 为 1.2（95% CI 1.1-1.3）。轻度先兆子痫也呈现类似的模式，但是程度较轻。肥胖和吸烟人群的变化也和子痫前期的阶段（period）和队列（cohort）倾向有关，但不足以解释这种倾向。作者认为，诊断标准的变化也产生了年龄-阶段-队列效应，肥胖人群比例上升相关的健康后果进一步强调了减肥的重要性，因为减肥有益于母亲和围产期健康。

（李雷）

母亲 BMI 和胎儿死亡、死产及新生儿死亡的风险^[192]

这是发表于 JAMA 的系统性综述和荟萃分析。研究纳入 38 项研究，包括超过 10,147 例胎儿死亡（fetal death），16,274 例死产（stillbirth），4311 例围产期死亡（perinatal death），11,294 例新生儿死亡（neonatal death），4883 例婴儿死亡（infant death）。以妊娠前 BMI 为 20 的女性作为所有比较的参照标准，妊娠前母亲 BMI 每增加 5 个单位，胎儿死亡的 RR 为 1.21（95% CI 1.09-1.35， $I^2 = 77.6\%$ ，7 项研究），死产的 RR 为 1.24（95% CI 1.18-1.30， $I^2 = 80\%$ ，18 项研究），围产期死亡的 RR 为 1.16（95% CI 1.00-1.35， $I^2 = 93.7\%$ ，11 项研究），新生儿死亡的 RR 为 1.15（95% CI 1.07-1.23， $I^2 = 78.5\%$ ，12 项研究），婴儿死亡的 RR 为 1.18（95% CI 1.09-1.28， $I^2 = 79\%$ ，4 项研究）。非线性检测均有显著意义，对于胎儿死亡最为显著。BMI 为 20，25 和 30 的女性下述妊娠结局的绝对风险分别为（单位：每万次妊娠）：胎儿死亡，76，82（95% CI 76-88），102（95% CI 93-112）；死产，40，48（95% CI 46-51），59（95% CI 55-63）；围产期死亡，66，73（95% CI 67-81），86（95% CI 76-98）；新生儿死亡，20，21（95% CI 19-23），24（95% CI 22-27）；新生儿死亡，33，37（95% CI 34-39），43（95% CI 40-47）。作者认为，母亲妊娠前 BMI 即使是中等增加也将导致不良妊娠结局风险的增加。

（李雷）

加拿大妊娠期高血压疾病和近期产科急性肾衰的上升^[193]

这是一项人群为基础的回顾性队列研究，发表于 BMJ。本研究是为了探讨产后出血、妊娠期高血压疾病或其他危险因素是否能够解释加拿大最近产科急性肾衰的上升。从 2003 年到 2010 年所有医院的分娩均参与研究，从 Canadian Institute for Health Information 获得总计 2,193,425 例次分娩的信息，肾衰患者以 ICD-10 编码并获识别。

结果发现从 2003-04 到 2009-10 年，产科急性肾衰从 1.66/10,000 次分娩上升到 2.68/10,000 次分娩（增加了 61%，95% CI 24%-110%），对产后出血、高血压疾病和其他危险因素进行校正并不能减少这种上升趋势。急性肾衰的暂时性上升局限于合并高血压疾病的分娩中（调整后的上升值 95%，95% CI 38%-176%），尤其是出现明显蛋白尿的妊娠高血压女性（调整后的上升值 171%，95% CI 71%-329%）。没有合并高血压疾病的女性中没有显著急性肾衰的上升（调整后的上升值 12%，95% CI -28%-27%）。

作者认为，在 2003 至 2010 年间产科急性肾衰率上升局限于高血压疾病的女性中，尤其是子痫前期的患者。

（李雷）

母亲膳食模式和早产^[194]

这是发表于 BMJ 的来自挪威的大规模前瞻性队列研究。总计 66,000 例单胎孕妇进入研究，这些孕产妇完成了食物频率的问卷，没有遗失有关产次或既往早产史的信息，妊娠时间在 22+0 至 41+6 周，没有糖尿病，第一次登记参加本研究。不同的膳食模式分为：慎重的（prudent，举例而言，包括蔬菜、水果、油类、水作为饮料、全谷物饮食、富含纤维面包），西方式（咸的和甜的小吃，白面包，甜食，加工后的肉类）和传统的（土豆，鱼类）。

经过对变量的调整，“慎重的”饮食方式得分较高者能够显著降低早产风险，得分最高的三分之一人群和最低的三分之一人群相比，校正后的 HR 为 0.88 (95% CI 0.80-0.97)。慎重的饮食方式也可以显著降低晚期自发早产。“西方式”饮食模式和早产风险没有独立的相关性。“传统的”饮食模式得分最高的三分之一人群和最低的三分之一人群相比早产风险也显著降低 (HR 0.91, 0.83-0.99)。

研究者认为，孕期遵循慎重的或传统的饮食模式可以降低早产风险，平衡膳食应该包括蔬菜、水果、全麦、鱼类和饮用水。其中排除了精加工食品、速食、垃圾食品和小吃的慎重的饮食模式效果更佳。

(李雷)

孕期抗癫痫药物和流产及死产风险的相关性^[195]

这是发表于 BMJ 的丹麦以人群为基础的队列研究。从 1997 年至 2008 年总计 983,305 次妊娠进行了注册登记，其中 4700 例妊娠 (0.5%) 应用了抗癫痫药物，每 100 例应用抗癫痫药物的妊娠女性和未应用抗癫痫药物的妊娠女性中，分别有 16 例和 13 例发生自发流产，对潜在的混杂因素进行调整后，抗癫痫药物增加 13% 的自发流产风险(调整后的 RR 为 1.13, 95% CI 1.04-1.24)。但是对于已经诊断癫痫的女性其风险并未增加 (0.98, 0.87-1.09)，并未诊断癫痫的应用抗癫痫药物的女性中风险明确增加 (1.30, 1.14-1.49)。对于那些至少经历两次妊娠、抗癫痫药物应用并不一致的女性(比如说，第一次妊娠用药，但第二次没有用药)，和未暴露组相比，暴露组调整后的 HR 为 0.83 (0.69-1.00)。应用抗癫痫药物的母亲中出现 18 例死产 (未调整的 RR 1.29, 0.80-2.10)。作者认为，孕期应用抗癫痫药物和自发流产的风险并没有显著相关性。作者也未能发现孕期应用抗癫痫药物和死产的相关性，但是这个结论的统计学准确性并不高。

(李雷)

医院产科质量水平指标和母婴患病率^[196]

本研究是纽约市的人群为基础的观察性研究，发表于 JAMA。2010 年以来所有的住院分娩以 2 种围产期治疗评估指标进行分析，这 2 种指标是：选择性的、非医学指征的 37 至 39 周间分娩；低危母亲中的剖宫产。以发表的流程标准识别严重的母亲患病率（威胁生命的合并症或施行挽救生命的措施）以及足月、没有畸形的新生儿的患病率（伴有合并症的分娩，如产伤、低氧血症、住院时间延长）。

结果在 115,742 例分娩中发生 2372 例 (2.4%) 严重的母亲合并症，103,416 例没有畸形的新生儿中发生 8057 例 (7.8%) 严重的合并症。在 41 家医院中，妊娠 39 周前选择性分娩的比例为 15.5-41.9/100 次分娩，低危母亲行剖宫产的比例为 11.7-39.3/100 次分娩。合并症母亲的患病率为 0.9-5.7/100 次分娩，合并症新生儿的患病率为 3.1-21.3/100 次分娩。产科质量水平指标(39 周前分娩和低危母亲行剖宫产)与严重母亲患病率(RR 1.00, 95% CI 0.98-1.02; RR 0.99, 95% CI 0.96-1.01)或新生儿患病 (RR 99, 95% CI 0.97-1.01; RR 1.01, 95% CI 0.99-1.03) 均无关。作者据此认为目前质量评估指标不足以综合性指导并改善产科管理质量。

(李雷)

极端早产儿产前应用硫酸镁治疗后的学龄期结果^[197]

这是发表于 JAMA 的来自澳洲的多中心随机对照研究(ACTOMgSO₄)。出现极端早产(very

preterm delivery) 风险时应用硫酸镁治疗能够降低早期儿童期脑瘫的风险, 但是其学龄期结果尚未得到对照研究的证实。总计 16 个中心参与研究, 应用硫酸镁组和安慰剂组的孕妇分别为 535 例和 527 例, 这些孕妇在妊娠 30 周前面临着即刻极端早产的局面。随机时有 1255 例胎儿存活; 2005 年至 2011 年间两组分别有 443 例和 424 例的 6 至 11 岁的儿童存活接受随访, 总计 669 例进入研究分析。两组间的认知、行为、生长和功能状态差别很小, 死亡率则有所差别 (参见下表)。作者认为, 面临极端早产风险时应用硫酸镁并不增加学龄期儿童神经、认知、行为、生长或功能的结局, 但是死亡率的收益尚不能排除。

(李雷)

Outcomes at School Age	No./Total No. (%)		Comparison (95% CI)	P Value
	Magnesium Sulfate Group	Placebo Group		
Mortality	88/629 (14)	110/626 (18)	RR, 0.80 (0.62-1.03)	.08
Cerebral palsy	23/295 (8)	21/314 (7)	OR, 1.26 (0.84-1.91)	.27
Abnormal motor function	80/297 (27)	80/300 (27)	OR, 1.16 (0.88-1.52)	.28

孟加拉国的母亲死亡率^[198]

孟加拉国是能够在 2015 年之前实现联合国千年发展计划 (MDG) 5 的九个国家之一。她也是唯一一个实现了两项大规模国家代表的、高质量家庭调查的中低收入国家, 这些调查关注母亲死亡率和服务应用的评估。在这个国家, 母亲死亡比率 (MMR) 从 1998-2001 间的 322/10 万次活产 (95% CI 253-391) 降低到 2007-2010 间的 194/10 万次活产 (95% CI 149-228), 年度下降 5.6%。死亡风险下降的关键归功于卫生设施有权应用和实际应用情况的改善。另外, 过去一段时间内也发生了很多好的变化: 生育下降, 与母亲高危相关的出生比例下降; 人群收入迅速增加, 贫困率下降; 女性教育水平和生育年龄均显著增加。作者估计, 根据 2001 年比率计算, 2010 年约 52% 的母亲死亡由于生殖下降和母亲死亡风险的下降而得到逆转。

(李雷)

生殖医学

HRT

WHI 随机研究干预期和干预后激素治疗对健康结局的影响^[199]

本研究是 2 项 WHI 激素治疗研究及其干预后延伸随访的综合性整合回顾。全美 40 个中心总计 27,347 例 50 岁至 79 岁的绝经后女性进入研究。保留子宫的女性随机接受结合马雌激素 (CEE, 0.625 mg/d) + 醋酸甲羟孕酮 (MPA, 2.5 mg/d) (n = 8506) 或安慰剂 (n = 8102) 治疗。既往子宫切除的女性接受 CEE 单药 (0.625 mg/d) (n = 5310) 或安慰剂 (n = 5429)。CEE+MPA 的研究其干预中位持续时间为 5.6 年, CEE 单药研究持续 7.2 年。到 2010 年 9 月 30 日完成了 13 年的累积随访。

在 CEE+MPA 干预期, 干预组和安慰剂组分别有 196 例和 159 例发生冠心病 (HR 1.24, 95% CI 0.95-1.45), 分别有 206 例和 155 例发生侵袭性乳腺癌 (HR 1.24, 95% CI 1.01-1.53)。其他风险包括: 吸烟增加, 肺栓塞, 痴呆 (年龄 ≥ 65 岁的女性), 胆囊疾病, 尿失禁。收益包括: 髌骨骨折降低, 糖尿病, 血管收缩症状。绝大部分风险和收益在停止干预后消失了, 但是乳

腺癌风险在累积随访期有所上升(干预组和安慰剂组分别为 434 例和 323 例, HR 1.28, 95% CI 1.11-1.48)。风险和收益在 CEE 单药研究中获得平衡, 干预组和安慰剂组分别有 204 例和 222 例冠心病 (HR 0.94, 95% CI 0.78-1.14), 104 例和 135 例乳腺癌 (HR 0.79, 95% CI 0.65-0.97)。其他结果和 CEE+MPA 的情况类似。任何一种方案都不影响所有原因的死亡率。应用 CEE 单药的更为年轻的女性 (50-59 岁) 下述结果会更好一些: 所有原因的死亡率, 心梗, 及整体指数 (global index, 包括吸烟、肺栓塞、结直肠癌、内膜癌、髌骨骨折和死亡)。一万例女性中不良事件的绝对风险 (以整体指数评估) 如下: 在应用 CEE+MPA 的情况中, 50-59 岁组要多出 12 例, 70-79 岁组要多出 38 例; 在应用 CEE 单药的情况中, 50-59 岁组要多出 19 例, 70-79 岁组要多出 51 例。两项研究中有关生活治疗的结果都是混杂的。

作者认为, 绝经后激素治疗有复杂的风险和收益模式。来自干预期及干预后的发现不支持应用激素治疗以预防慢性疾病, 尽管这种治疗缺失适合某些女性的症状管理。

(李雷)

辅助生殖

辅助生殖技术后出生的儿童和青年癌症评估: 一项来自北欧辅助生殖技术和安全委员会的北欧群体研究^[200]

本群体研究目的旨在探讨运用辅助生殖技术后出生的儿童和青年癌症风险是否增加? 回顾性分析了1982-2007年度瑞典、丹麦、芬兰和挪威的全部运用辅助生殖技术后出生的儿童, 共91796例, 平均随访时间9.5年。选择种族、出生年份和国家均匹配的自然受孕出生的儿童作为对照组, 共358419例。围产儿结局和肿瘤数据来自国家医疗出生登记、肿瘤登记、患者登记和死因登记。癌症分为12大类 (白血病、淋巴瘤、CNS肿瘤、神经母细胞瘤和外周神经细胞瘤、视网膜母细胞瘤、肾脏肿瘤、肝脏肿瘤、恶性骨肿瘤、软组织/骨肉瘤、生殖细胞肿瘤、其他恶性上皮类肿瘤、其他/非特异性恶性肿瘤), 校正国家、母体年龄、种族、性别、孕龄和出生缺陷, 计算HR和校正HR。结果显示两组儿童在癌症发生方面无显著差异。ART组共发现181例儿童患各类癌症 (2.0/1000个儿童, 21.0/100000人年), 相比对照组有638例儿童患各类癌症 (1.8/1000个儿童, 18.8/100000人年)。白血病是最常见的癌症 (n = 278, 0.62/1000个儿童), 但未发现ART后出生的儿童中发病率增加。12类癌症中, ART组CNS肿瘤和恶性上皮类肿瘤风险增加, 绝对风险分别为0.46/1000和0.15/1000个儿童, 相当于绝对增加风险分别为0.14/1000和0.08/1000个儿童。

评论: 这是一项观察研究, 无法校正所有潜在混杂因素, 例如社会经济状态和围产期因素。

(尹婕)

辅助孵化: 趋势与妊娠结局, 美国, 2000-2010^[201]

该研究为回顾性队列分析, 采用美国国家 ART 监测系统 (NASS) 的数据 2000-2010 年新鲜自体移植未取消的 ART 周期患者。结果显示: 使用辅助孵化的绝对数量显著增加 (从 25724 次到 35518 次), 第三天移植率 (从 50.7%到 56.3%), 第五天移植率 (从 15.9%到 22.8%), 患者年龄 ≥ 38 岁 (从 17.8%到 21.8%) 或此前已有 ≥ 2 个 ART 周期无活产比率 (从 4.3%到 7.4%) 也明显增加。与非辅助孵化周期相比, 辅助孵化周期无论第三天还是第五天移植均与种植率 (校正比值比[aOR] 分别为 0.7 和 0.6), 临床妊娠率 (aOR 0.8 和 0.7) 和活产率 (aOR 0.8 和 0.7) 低相关, 且流产率增加 (aOR 1.4 和 1.4)。在第 5 天移植周期中, 辅助孵化与多胎妊娠率低有关 (aOR 0.8)。对于周期预后不佳妇女, 应用辅助孵化与妊娠结局无明显相关性。

结论: 辅助孵化的应用正逐步增加, 但并未改善妊娠结局, 即使对预后不佳的患者。还

需要前瞻性研究以明确是否患者从辅助孵化中受益。

(史精华)

使用冷冻保存卵巢组织来保留生育能力：有效性和安全性分析^[202]

研究目的：因为各种指征需要使用损坏卵巢功能的治疗前对卵巢组织进行冷冻保存，所带来的风险与利益的权衡。结论：约 0.9%的患者冷冻保存了其卵巢组织，因为肿瘤的原因治疗影响了 30%的患者的卵巢功能，治疗后的 5 年内发生了卵巢功能早衰(premature ovarian failure, POF) 本研究对 1999 年至 2011 年间共 225 例冷冻卵巢组织患者进行分析，回顾性分析了这些患者对的卵巢功能以及妊娠能力恢复情况，以及冻卵的特点。研究结果：28 例患者 (12.4%) 在随访过程中因疾病复发而死亡。有一例患者在取卵过程中发生严重并发症而死亡。余下 114 例患者中，13 例处于青春期前。有 8 例患者在疾病缓解后因为生育要求而进行了卵巢组织移植。研究显示，乳腺癌和血液系统疾病是进行冻卵最多数的指征。总的来说，90%的患者在随访 50 个月 (11-125 个月) 后诊断卵巢储备下降 (AMH, 0.5 ng/ml)，包括 30%的患者发生 POF (FSH . 40 IU/ml)。青春期后乳腺癌患者发生 POF 的几率较血液病患者低 (11 versus 34.5%)，尽管前者年龄更大，平均 31 vs 23.5 岁。71 例不需冻卵的育龄期患者卵巢功能恢复，其中 33 例发生自然流产，共有 34 例活产。13 例青春期前患者达到青春期年龄时，10 例出现 POF，8 例进行冻卵，3 例已经妊娠。

(李晓燕)

健康和癌症幸存女性应用激素类避孕药后抗苗勒氏管激素和窦前卵泡数减少^[203]

该研究为纵向前瞻性研究。研究结果：共计 249 名妇女 (126 例幸存者，123 例对照组；平均年龄 25.5 岁)，平均随访时间 2.15 年，随访次数 2.1 次。调整混杂因素后，幸存者中应用激素类避孕药(HC)后 AMH 下降 21%(相对风险[RR] 0.79, 95% 可信区间[CI] 0.68-0.93)，对照组应用 HC 后下降 55% (RR 0.45, 95% CI 0.30-0.68)。幸存者和对照组应用 HC 后 AFC 均下降 20% (RR 0.80, 95% CI 0.69-0.93)。针对个体情况，近期应用 HC 者较未用者 AMH 下降 17%-35% (幸存者: RR 0.83, 95% CI 0.75-0.93;对照组: RR 0.65, 95% CI 0.55-0.78)，AFC 下降 11% (RR 0.89, 95% CI 0.82-0.96)。通过多次随访累计应用 HC 与 AMH 或 AFC 改变无相关性。结论: 暴露于激素类避孕药 (HC) 女性 AMH 和 AFC 明显降低。当近期用过激素时应谨慎解读 AMH 和 AFC。

注：激素类避孕药只是改变近期应用者卵巢储备功能的上述几项指标，并不永久的改变卵巢储备功能。随着激素类避孕药在避孕和治疗妇科疾病方面应用的广泛，在实际评估卵巢储备功能时应充分考虑近期用药对其带来的影响。

(史精华)

美国 2000-2010 年供卵周期的趋势和结局^[204]

在美国供卵用于 IVF 的情况越来越多，但是有关母婴结局的信息仍然很少。本研究分析的数据来自美国 CDC 和 Prevention's National ART Surveillance System。生殖中心被强制要求向这些系统提供超过 95% 的 IVF 周期情况。以好的围产期结局 (单活胎在 37 周及其以后分娩，体重达到 2500 g 或更多) 判断 IVF 的预后。

在 2000-2010 年，来自 443 个临床中心 (占美国生殖中心的 93%) 的数据显示，年度供卵周期的例数不断增加，从 10,801 次增加到 18,306 次。应用冷冻胚胎周期的比例 (相对新鲜胚胎) 上升的趋势最为明显 (从 26.7%到 40.3%)，选择性单胚胎移植 (相对多胚胎移植) 上升的趋势也非常明显 (从 0.8%到 14.5%)。好的围产期结局 (定义如上) 从 18.5%上升到 24.4% (以上列出的趋势比较 P 均 < 0.001)。这十年中平均供卵年龄 (28 岁，SD 2.8) 和受体年龄 (41 岁，SD 5.3) 均保持稳定。到了 2010 年，396 个诊所提供了随诊数据。对于应用新鲜胚胎的供卵周期 (n = 9865)，好的围产结局比例为 27.5% (95% CI 26.6%-28.4%)。第 5 天行胚胎移植 (调整后的 OR 1.17, 95% CI 1.04-1.32)、选择性单胚胎移植 (调整后的 OR 2.32，

95% CI 1.92-2.80) 均可显著增加好的围产结局的情况; 卵管因素的不育(调整后的 OR 0.72, 95% CI 0.60-0.86)、子宫因素的不育(调整后的 OR 0.74, 95% CI 0.58-0.94) 以及非西班牙裔黑人受孕者(调整后的 OR 48, 95% CI 35-0.67) 降低好结局的情况。受孕者年龄并不影响好的围产结局。

总之, 从 2000 到 2010 年, 供卵周期不断上升, 良好结局的情况也在不断上升。

(李雷)

静脉血栓栓塞性疾病与激素类避孕药和遗传性血栓形成症的关系^[205]

为评估结合激素类避孕药或单一孕激素类避孕药与孕激素相关的静脉血栓栓塞性疾病及血栓形成症基因型的相关性。本研究采用病例对照研究方法, 将瑞典 2003 至 2009 年间, 948 例静脉血栓栓塞性疾病和 902 例对照病例, 年龄均在 18-54 岁之间。通过电话采集信息, 并留取血样用于 DNA 分析, 疾病组通过影像学检查确诊。采用非条件 Logistic 回归分析计算校正吸烟、BMI 和制动因素后的比值。应用结合激素避孕药的风险值是 5.3 (95%CI 4.0-7.0), 结合地索高诺酮类避孕药的风险最高 (OR 11.4, 95%CI 6.0-22.0), 注射醋酸甲羟孕酮的风险值 2.2 (95%CI 1.3-4.0)。应用结合激素避孕药并具有凝血 V 因子 Leiden 突变的风险值是 20.6 (95%CI 8.9-58), 应用单一孕激素类避孕药并具有凝血 V 因子 Leiden 突变的风险值是 5.4 (95%CI 2.5-13)。结论: 结合激素避孕药中不同类型孕激素对于静脉血栓栓塞性疾病的发生风险不同。遗传性血栓形成症增加应用结合激素避孕药人群血栓形成的风险。除了注射用醋酸甲羟孕酮, 应用单一孕激素类避孕药对合并遗传性血栓形成症的人群发生静脉血栓栓塞性疾病的风险最低。

(戴毓欣)

游离核酸作为无创性生物标记物用于妇科恶性肿瘤, 卵巢、内膜和产科疾病以及胎儿非整倍体的诊断^[206]

这是 Human Reproduction Update 的综述。正常的滤泡发生是获得完整卵母细胞的基础, 一旦受孕, 将支持胚胎发育能力的获得以及妊娠。MicroRNAs (miRNA) 是滤泡发生非常重要的调节者, 在卵丘-卵母细胞复合体中、颗粒细胞中均有表达, 有些可在血液中发现。这些循环的 miRNA 已经得到大量研究, 用于很多疾病的诊断或预后标记物, 包括妇科癌症, 卵巢和内膜疾病, 妊娠相关的病理变化及非整倍体。另外, 血清中含有少量细胞游离的 DNA (cfDNA), 目前认为来自凋亡/坏死细胞的遗传物质。另外, 有大量的证据表明, IVF 患者血清中或胚胎培养基中的 cfDNA 浓度与卵巢激素状态和胚胎质量有关, 可作为预测 IVF 结局的无创性生物标记物。表 1 为人类妇科疾病中细胞游离的 miRNA 的表达。表 5 为妇科病理疾病中 cfDNA 的表达以及母亲循环中胎儿 cfDNA 的表达。

Table I Cell-free miRNA in human gynecological pathologies.

Gynecological pathology	Increased		Decreased	
	miRNAs	References	miRNAs	References
Ovarian cancer	miR-205 miR-483-5p (Stages III and IV) miR-92 miR-221 miR-200a/b/c and miR-103	Zheng <i>et al.</i> (2013) Zheng <i>et al.</i> (2013) Guo <i>et al.</i> (2013) Hong <i>et al.</i> (2013) Kan <i>et al.</i> (2012)	let-7f miR-145	Zheng <i>et al.</i> (2013) Wu <i>et al.</i> (2013b)
Breast cancer	miR-1, miR-92a, miR-133a and miR-133b miR-182 miR-148b, miR-376c, miR-409-3p and miR-801 miR-21 and miR-146a miR-34a, miR-93 and miR-373 miR-155 miR-10b, miR-21, miR-125b, miR-145, miR-155, miR-191 and miR-382 miR-16, miR-21, miR-451 miR-155 miR-21 miR-20a and miR-21 13 miRs including miR-202 miR-195 miR-103	Chan <i>et al.</i> (2013) Wang <i>et al.</i> (2010a) Cuk <i>et al.</i> (2013a) Kumar <i>et al.</i> (2013) Eichelsler <i>et al.</i> (2013) Liu <i>et al.</i> (2013) Mar-Aguilar <i>et al.</i> (2013) Ng <i>et al.</i> (2013) Sun <i>et al.</i> (2013) Si <i>et al.</i> (2013) and Asaga <i>et al.</i> (2011) Schwarzenbach <i>et al.</i> (2012) Schrauder <i>et al.</i> (2012) Heneghan <i>et al.</i> (2010) Wang <i>et al.</i> (2012a)	miR-205 miR-145 miR-92a miR-30a 46 miRs miR-181a	Liu <i>et al.</i> (2013) Ng <i>et al.</i> (2013) Si <i>et al.</i> (2013) Zeng <i>et al.</i> (2013) Schrauder <i>et al.</i> (2012) Guo and Zhang (2012)
Endometriosis	miR-199a and miR-122	Wang <i>et al.</i> (2013b)	miR-17-5p, miR-20a and miR-22 miR-141, miR-145 and miR-542-3p	Jia <i>et al.</i> (2013) Wang <i>et al.</i> (2013b)
PCOS	miR-21, miR-27b, miR-103 and miR-155	Murri <i>et al.</i> (2013)	miR-132 and miR-320 ^a	Sang <i>et al.</i> (2013)
POF	miR-146a, miR-23a, miR-27a and miR-126	Yang <i>et al.</i> (2012)	let-7c and miR-144	Yang <i>et al.</i> (2012)

PCOS, polycystic ovary syndrome; POF, premature ovarian failure.

^aIn follicular fluid.**Table V** cfDNA in gynecological pathologies and fetal cfDNA in the maternal circulation.

	Pathologies	References
cfDNA	Ovarian cancer	Zhang <i>et al.</i> (2013b); Kamat <i>et al.</i> (2010); Liggett <i>et al.</i> (2011a); Dobrzycka <i>et al.</i> (2011); Kamat <i>et al.</i> (2006a, b)
	Endometrial cancer	Tanaka <i>et al.</i> (2012); Dobrzycka <i>et al.</i> (2010)
	Maternal obesity	Vora <i>et al.</i> (2012); Haghiaei <i>et al.</i> (2012); Lapaire <i>et al.</i> (2009)
	Pre-eclampsia/HELLP syndrome	Miranda <i>et al.</i> (2013); Lazar <i>et al.</i> (2010); Lazar <i>et al.</i> (2009); Swinkels <i>et al.</i> (2002)
Fetal cfDNA	Pre-eclampsia/HELLP syndrome	Hahn <i>et al.</i> (2011); Lazar <i>et al.</i> (2010); Lazar <i>et al.</i> (2009); Levine <i>et al.</i> (2004); Bianchi (2004); Cotter <i>et al.</i> (2004); Zhong <i>et al.</i> (2002); Hahn and Holzgreve (2002); Swinkels <i>et al.</i> (2002); Zhong <i>et al.</i> (2001); Leung <i>et al.</i> (2001); Lo <i>et al.</i> (1999)
	Abnormal placental invasion	Sekizawa <i>et al.</i> (2002)
	Pre-term delivery	Leung <i>et al.</i> (1998)
	Aneuploidy	Horsting <i>et al.</i> (2014); Nicolaidis <i>et al.</i> (2014); Russo and Blakemore (2014); Robinson <i>et al.</i> (2014); Bianchi and Wilkins-Haug (2014); Gorzelnik <i>et al.</i> (2013); Verweij <i>et al.</i> (2013); Benn <i>et al.</i> (2013); Walsh and Goldberg (2013); Canick <i>et al.</i> (2013); Langlois <i>et al.</i> (2013); Shea <i>et al.</i> (2013); Webb and Murphy (2012); Hou <i>et al.</i> (2012); Wang <i>et al.</i> (2012a); Dan <i>et al.</i> (2012); Lazar <i>et al.</i> (2012); Wright and Burton (2009); Lo and Chiu (2008); Zimmermann <i>et al.</i> (2008); Montagnana <i>et al.</i> (2007); Deng and Li (2007); Bischoff <i>et al.</i> (2005); Bianchi (2004); Wataganara and Bianchi (2004); Spencer <i>et al.</i> (2003); Farina <i>et al.</i> (2003); Wataganara <i>et al.</i> (2003); Lee <i>et al.</i> (2002); Bischoff <i>et al.</i> (2002); Ohashi <i>et al.</i> (2001); Zhong <i>et al.</i> (2000); Lo <i>et al.</i> (1999)
	Fetal sex determination (X-linked genetic disorders)	Khorram Khorshid <i>et al.</i> (2013); Wright <i>et al.</i> (2012); Hou <i>et al.</i> (2012); Hill <i>et al.</i> (2012); Miura <i>et al.</i> (2011); Zimmermann <i>et al.</i> (2008); Deng and Li (2007); Montagnana <i>et al.</i> (2007); Lo (2005); Chen <i>et al.</i> (2004); Honda <i>et al.</i> (2002); Costa <i>et al.</i> (2002); Sekizawa and Saito (2001); Costa <i>et al.</i> (2001)
	α-Thalassemia	Ge <i>et al.</i> (2013); Sirichotiyakul <i>et al.</i> (2012)
	β-Thalassemia	Li <i>et al.</i> (2011); Chen <i>et al.</i> (2008); Lo (2005); Chiu <i>et al.</i> (2002b)
	Achondroplasia	Lim <i>et al.</i> (2011); Saito <i>et al.</i> (2000)
	Myotonic dystrophy	Amicucci <i>et al.</i> (2000)
	Cystic fibrosis	Gonzalez-Gonzalez <i>et al.</i> (2005); Gonzalez-Gonzalez <i>et al.</i> (2002)
	Huntington's disease	Gonzalez-Gonzalez <i>et al.</i> (2003)
	Congenital adrenal hyperplasia	Rijnders <i>et al.</i> (2001); Chiu <i>et al.</i> (2002a)
	Hemolytic disease of fetus and newborn	Illanes and Soothill (2009)

cfDNA, cell-free DNA; HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets.

(李雷)

其他生殖问题

GnRHa 对乳腺癌化疗后未使用他莫昔芬治疗患者卵巢功能的保护^[207]

本文旨在研究乳腺癌未使用他莫昔芬的治疗的患者化疗过程中是否需要使用同时使用 GnRha 保护卵巢功能。共有 252 名绝经前乳腺癌接受化疗但未使用他莫昔芬治疗的妇女纳入研究。研究结果显示乳腺癌化疗期间同时使用 GnRHa 不能起到保护卵巢功能的作用。但因为目前随机数据有限，因此同时使用 GnRHa 对生育能力的影响不是很清楚。

(周倩)

生殖激素对宫颈阴道分泌液体的物理特点的影响^[208]

本研究的目的是确定避孕、绝经和阴道定植菌对宫颈阴道分泌液体 (CVF) 的物理和生化特点的影响。自 165 例健康无症状女性收集阴道拭子, CVF, 和宫颈阴道灌洗液, 收集人群构成为: 绝经后女性 (n = 29), 月经周期在增殖期女性 (n = 26) 或滤泡期 (n = 27), 使用左炔诺孕酮宫内节育器的女性 (n = 28), DMPA (n = 28) 或使用口服避孕药 (n = 27)。阴道抹片的评估使用 Nugent 评分。阴道的弹性、黏度、密度和 CVL 样本的 Ph 值都会进行检测。结果绝经后和具有不正常定植菌群的女性与绝经前和具有正常菌群的女性相比, 分别 CVL 黏度较小, PH 值较高。使用激素类避孕药 CVL 更粘稠, 与绝经前没有使用避孕药的女性相比, 但这种粘性的增加会因为细菌性阴道病的存在而降低。使用 DMPA 的女性 CVL 中总蛋白水平较低与使用左炔诺孕酮宫内节育器的女性相比, 与绝经后女性相比蛋白成分相似。结论: 使用 DMPA 和左炔诺孕酮宫内节育器的女性的 CVL 蛋白成分的不同提示不同的孕激素和给药途径影响阴道内环境。避孕药使用者较不使用者 CVL 的黏度更高。尽管如此, 细菌性阴道病的存在影响 pH 值和黏度 (无论是否使用激素类避孕药), 提示阴道定植菌群对于 CVF 的物理性状的影响较生殖激素更大。

(胡惠英)

含糖饮料的摄入与年轻男性精子质量和生殖激素水平的研究: 含糖饮料 (SSB) 的消费是否与精子质量相关?^[209]

目前已有的文献关于 SSB 对男性生殖能力的影响的内容几乎没有, 而主要关注的是含咖啡因的饮料与精子质量之间的关系。虽然如此, 一项鼠类的研究提示 SSB 可能损害男性的生殖力。本研究是一项关于 189 例年轻男性的横断面研究, 于 2009 年至 2010 年在罗彻斯特大学开展。18 至 22 岁之间的男性提供精子和血样, 接受身体检查和全面的此前食物摄入情况的问卷 (FFQ)。线性回归用于分析 SSB 和精子各参数和生殖激素水平之间的关系, 对潜在的混杂因子进行调整。结果 SSB 摄入量与前向精子活力呈反比。男性 SSB 摄入量在前四分之一 (≥ 1.3 serving/天) 与后四分之一 (< 0.2 serving/day) 的男性相比, 精子活力低 9.8% (95% CI: 1.9, 17.8) (P, trend = 0.03)。这种相关性在体型瘦的男性中更强 (P, trend = 0.005), 但在超重或肥胖男性中则不相关 (P, trend = 0.98)。SSB 摄入量与其他的精子质量参数或生殖激素水平不相关。作为横断面研究, 因果推断是有限的。另一个问题是这些被研究者都只提供了一份精子样本。这是第一份关于含糖饮料 SSB 糖摄入量与精子质量低相关的研究报告, 超越了含咖啡因饮料的分布。本研究的发现也与最近鼠类研究的数据相一致, 需要更多的研究来得出 SSB 与精子质量或者男性生殖力之间关系的结论。

(胡惠英)

饮食诱导的母体肥胖改变子代老鼠成年后的卵巢形态和基因表达^[210]

本文研究高脂饮食诱导的母体肥胖对成年子代老鼠卵巢的卵泡数和基因表达的影响。雄性 C57BL/6J 老鼠孕前 6 周开始喂高脂 (HF) 或标准 (C) 食谱, 贯穿孕期和哺乳期。子代从断奶开始 C 或 HF 食谱, 从而形成了 HF/HF, HF/C, C/HF, C/C 子代组。产前母体暴露于高

脂营养导致子代 (both HF/C 和 HF/HF) 卵巢始基卵泡, 窦卵泡和囊状卵泡数的下降。涉及凋亡 (FoxO3a), 卵泡生长和发育 (Gdf9), 生理节律产生 (Clock and Bmal1) 的基因表达水平在 HF/C 和 HF/HF 子代的卵巢中都有升高, 而生物钟基因 Cry1 and Per1 在 HF/HF 卵巢中为低水平。结论是母体孕期肥胖对子代成年后卵巢滤泡的生长和发育造成长期且不利的影响, 可能会影响他们的生殖潜能。

(胡惠英)

德系犹太人遗传性疾病基因携带者检测: 探索基因的迷宫^[211]

这是一篇传统综述, 介绍了日新月异的遗传性/基因性疾病检测方法用于德系犹太人群是否携带遗传性疾病基因的检测现状。文中介绍了目前哪些遗传性疾病可供筛查? 筛查的策略是什么? 各种检测方法的费效分析以及伦理相关问题。

(彭澎)

临床教学: 重视教学质量改进和病人安全^[212]

目前存在的问题: 很多临床教学不能很好地传授专业知识和技能, 并且不能让初学者了解到改善护理质量和患者安全的重要性。解决方案: 2013 年为改善教育现状美国医学院协会创立了健康教育中心。

(刘倩)

患者雌激素失活与雌激素受体拮抗剂治疗^[213]

雌二醇的测定是卵巢功能的一个重要指标。在较低水平时, 准确的测定因试剂盒的特殊存在一定困难。本研究提出在这种情况下检测雌激素活性和雌激素水平非常重要, 以避免不必要的手术干预。

(刘倩)

饮酒与男性生育能力: 欧洲及美国的 8344 例健康男性的横断面研究^[214]

饮酒会影响男性精子质量和血清中的生育相关的激素水平吗? 答案是中量的饮酒与精子质量并不呈负相关, 中量饮酒的男性血清中睾酮水平较高。目前已经知道的是, 大量饮酒与多种疾病的发病相关。但很少有关于饮酒与生育能力相关性的研究, 现有的大部分是选择性的不育人群中的研究。本研究对 8344 例健康男性进行了横断面调查, 其中 1872 例已经完成生育, 年龄为 18-45 岁 (对方处于孕期), 6472 例年轻男性 (大部分不知道生育能力), 年龄为 18-28 岁。对每一位入组者进行精液检查并健康及生活方式的问卷调查, 包括入选之前一周内啤酒, 白酒及其他类型酒精的摄入。精液质量分析 (总量, 浓度, 活率, 畸形率等), 同时检测血清 FSH, LH 及睾酮水平, 性激素结合蛋白, 抑素 B 以及游离睾酮水平。研究主要结果: 人群参与率为 20-30%。研究并未发现精液质量与饮酒之间有任何相关性, 但本研究对象均为少量至中量饮酒 (每周 8 单位)。但饮酒量与血清中游离睾酮水平呈正相关。与饮酒量为每星期 1 单位和 10 单位者相比较, 每星期饮酒 20 单位的年轻人和已完成生育者血清中游离睾酮水平明显升高, 分别为 24.6 pmol/l (95%CI 16.3-32.9) 和 19.7 pmol/l (7.1-32.2)。

(李晓燕)

维生素 D 在卵巢生理及生育中的影响^[215]

研究目的: 系统回顾维生素 D (VD) 在卵巢生理中的作用。甾体激素生成, 卵泡生长, 卵巢储备, PCOS 患者排卵障碍及在 ART 中卵巢的反应。评估指标包括颗粒细胞功能, 血清抗苗勒氏管激素水平 (AMH), AMH 及其受体基因表达, 可溶解的糖基化终产物受体 (sRAGE), PCOS 相关因素及 ART 结局。研究显示, 在人类颗粒细胞中, VD 参与 AMH 信号通路, FSH 敏感性和孕酮分泌及释放, 提示 VD 在卵泡生长及黄素化中起一定作用。血清 (25OH-D) 与 AMH 呈正相关, 对于 VD 缺乏的患者补充足够的 VD 可以抑制血清 AMH 因子的不稳定性。缺乏 VD 的 PCOS 患者, 补充 VD 可以降低血清中升高的 AMH 水平, 这可能与 VD 能促进卵泡生成有关。PCOS 患者补充 VD 后, 血清 sRAGE 水平会显著升高。关于补充 VD 能否影

响 IVF 后的妊娠率，目前还缺少临床证据。总之关于补充 VD 是否影响 PCOS 患者的卵巢过度刺激情况，排卵障碍以及 IVF 结局，还需进行更多随机实验。

(李晓燕)

其他医学问题

出勤率对于医学生妇产科成绩的影响^[216]

这是都柏林大学发表于 JAMA 的前瞻性队列研究。研究对象是 2011 年 9 月到 2012 年 6 月一整个学年里，在导师制基础上，参与都柏林公立教学医院轮转的医学生。学生可以参加 64 种活动（26 种临床活动，38 种导师制活动），但出勤并非强制。所有的 147 位第四年医学生完成了 8 周的妇产科轮转。研究者利用 11 站客观结构化考试（40 分）、50 个多选题的年终笔试（40 分）和 6 个短小答案问题（40 分）和年终长病历临床/口头考试（80 分）的总分评估学生成绩。只有获得总分 100 分以上并且长病历考试 40 分以上才算通过。

研究发现，平均出勤率为 89%（范围 39%-100%，SD 11%，n = 57/64 种活动）。男性学生（84%的出勤率，P = 0.001）和未能通过年终考试的学生（84%的出勤率，P = 0.04）出勤率明显更低。出勤率和考试成绩之间有正相关（ $r = 0.59$ ，95% CI 0.44-0.70， $P < 0.01$ ）。临床活动的出勤率（ $r = 0.50$ ，95% CI 0.32-0.64， $P < 0.01$ ）和导师制活动的出勤率（ $r = 0.57$ ，95% CI 0.40-0.70， $P < 0.01$ ）均和考试总分呈正相关。对混杂因素（学生性别、年龄、来自国家、前次年终考试未通过的情况以及学年中轮转的时间表等）进行调整后，这些相关性依然存在。出勤率在 80%或更高水平的学生分数也越高（ $\geq 60\%$ ）。出勤率每增加 10%，高分的比例增加的 OR 为 5.52（95% CI 2.17-14.00）。大部分没有通过考试的情况（6/10 个学生）其出勤率低于 80%。出勤率超过 80%而不能通过考试的、调整后的 OR 为 0.11（95% CI 0.02-2.72）。

作者据此认为，完成 8 周妇产科轮转的第四年的医学生其参加临床和导师制活动的出勤率和学习成绩正相关。

(李雷)

知情同意时医师的希望和说服力^[217]

这是对于 I 期临床研究中医师知情同意的调查，包括知情同意会面（informed consent conferences, ICCs）的录像（对医师沟通的希望和说服力进行编码），以及一项问卷调查。参与患者 60 例。结果发现，最常见的给人希望的说明和解释是对阳性结果的期望以及治疗选择的提供。在 68%的 ICCs 中医师未能提及没有治疗方案和（或）保守治疗也可作为选择的情况，在 85%的 ICCs 中医师未能提及疾病是不可治愈的。如果医师提到没有治疗方案和（或）保守治疗也可作为选择的情况，医师和患者都会认为医师推荐进入临床研究的能力较弱。总之，很少被提及的是希望和目标，而不是治疗或更长的寿命；少部分医师在交流中会提到疾病是不可治愈的、目前没有治疗方案和（或）保守治疗也可作为一种选择。这些发现值得关注，因为从 I 期临床研究中医疗受益的可能性较小。在没有治愈方案时，医师对于帮助家庭建立替代目标具有重要的作用。

(李雷)

参考文献

- [1] van Meurs HS, Schuit E, Horlings HM, et al. Development and internal validation of a prognostic model to predict recurrence free survival in patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):498-504.
- [2] Slaghekke F, Lewi L, Middeldorp JM, et al. Residual anastomoses in twin-twin transfusion syndrome after laser: the Solomon randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):285 e1-7.
- [3] Pauls RN. We are the correct physicians to treat women requesting labiaplasty. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):218-218 e1.
- [4] Monk BJ, Tewari KS. Evidence-based therapy for recurrent cervical cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(25):2687-90.
- [5] Mas A, Cervello I, Gil-Sanchis C, et al. Current understanding of somatic stem cells in leiomyoma formation. *Fertil Steril.* 2014;102(3):613-620.
- [6] Cohen SL, Einarsson JI, Wang KC, et al. Contained power morcellation within an insufflated isolation bag. *Obstet Gynecol.* 2014;124(3):491-7.
- [7] Committee opinion no. 608: influenza vaccination during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(3):648-51.
- [8] Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4):530-41.
- [9] Krill LS, Adelson JW, Randall LM, et al. Clinical commentary: Medical ethics and the ramifications of equipoise in clinical research. Is a confirmatory trial using a non-bevacizumab containing arm feasible in patients with recurrent cervical cancer? *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):447-9.
- [10] Tewari KS, Sill MW, Long HJ, 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(8):734-43.
- [11] Goncalves PH. Not answering is also an answer. *J Clin Oncol.* 2014;32(25):2809-10.
- [12] Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;349:g6192.
- [13] Barber MD, Brubaker L, Burgio KL, et al. Comparison of 2 transvaginal surgical approaches and perioperative behavioral therapy for apical vaginal prolapse: the OPTIMAL randomized trial. *JAMA.* 2014;311(10):1023-34.
- [14] Gockley AA, Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Uterine Leiomyosarcoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9):1538-1542.
- [15] du Bois A, Floquet A, Kim JW, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(30):3374-82.
- [16] Ray-Coquard I, Ledermann J. Editorial. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S2-4.
- [17] Mangili G, Lorusso D, Brown J, et al. Trophoblastic Disease Review for Diagnosis and Management: A Joint Report From the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S109-16.
- [18] Hensley ML, Barrette BA, Baumann K, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review: Uterine and Ovarian Leiomyosarcomas. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S61-6.
- [19] Leitaó MM, Jr., Cheng X, Hamilton AL, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Vulvovaginal Melanomas. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S117-22.
- [20] Sagae S, Susumu N, Viswanathan AN, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Uterine Serous Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S83-9.
- [21] Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Uterine and Ovarian Carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S55-60.
- [22] Glasspool RM, Martin AG, Millan D, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Squamous Cell Carcinoma of the Ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S26-9.
- [23] Satoh T, Takei Y, Treilleux I, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Small Cell Carcinoma of the Cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S102-8.
- [24] Harter P, Gershenson D, Lhomme C, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Ovarian Tumors of Low Malignant Potential (Borderline Ovarian Tumors). *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S5-8.
- [25] Reed NS, Pautier P, Avall-Lundqvist E, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Ovarian Small Cell Cancers. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S30-4.
- [26] Ray-Coquard I, Brown J, Harter P, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Ovarian Sex Cord Stromal Tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S42-7.
- [27] Brown J, Friedlander M, Backes FJ, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Ovarian Germ Cell Tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S48-54.
- [28] Gourley C, Farley J, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Ovarian and Primary Peritoneal Low-Grade Serous Carcinomas. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S9-S13.
- [29] Friedlander ML, Covens A, Glasspool RM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Mullerian Adenosarcoma of the Female Genital Tract. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S78-82.
- [30] Ledermann JA, Luvero D, Shafer A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Mucinous Ovarian Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S14-9.
- [31] Pautier P, Ji Nam E, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for High-Grade Undifferentiated Sarcomas of the Uterus. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S73-7.
- [32] Amant F, Floquet A, Friedlander M, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Endometrial Stromal Sarcoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24:S67-S72.
- [33] Hasegawa K, Nagao S, Yasuda M, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Clear Cell Carcinoma of the Uterine Corpus and Cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S90-5.
- [34] Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Clear Cell Carcinoma of the Ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S20-5.
- [35] Fujiwara H, Yokota H, Monk B, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Cervical Adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S96-S101.
- [36] Reed NS, Gomez-Garcia E, Gallardo-Rincon D, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Carcinoid Tumors of the Ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S35-41.
- [37] Tristram A, Hurt CN, Madden T, et al. Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulval intraepithelial neoplasia (RTVIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014.
- [38] Oliver KE, McGuire WP. Ovarian cancer and antiangiogenic therapy: caveat emptor. *J Clin Oncol.* 2014;32(30):3353-6.
- [39] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.*

- 2011;365(26):2473-83.
- [40] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2484-96.
- [41] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2039-45.
- [42] Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2014.
- [43] Mahmud SM, Kliewer EV, Lambert P, et al. Effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical dysplasia in manitoba, Canada. *J Clin Oncol.* 2014;32(5):438-43.
- [44] Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;383(9922):1041-8.
- [45] Andreyev J, Ross P, Donnellan C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):e447-e460.
- [46] Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, et al. Pathologic Findings at Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: Primary Results From Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199. *J Clin Oncol.* 2014;32(29):3275-83.
- [47] Greene MH, Piedmonte M, Alberts D, et al. A prospective study of risk-reducing salpingo-oophorectomy and longitudinal CA-125 screening among women at increased genetic risk of ovarian cancer: design and baseline characteristics: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(3):594-604.
- [48] Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, et al. Ovarian cancer. *Lancet.* 2014.
- [49] Yu L, Wang Y, Yao Y, et al. Eradication of Growth of HER2-Positive Ovarian Cancer With Trastuzumab-DM1, an Antibody-Cytotoxic Drug Conjugate in Mouse Xenograft Model. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1158-64.
- [50] Tracey E, Hacker NF, Young J, et al. Effects of access to and treatment in specialist facilities on survival from epithelial ovarian cancer in Australian women: a data linkage study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1232-40.
- [51] Suzuki K, Takakura S, Saito M, et al. Impact of surgical staging in stage I clear cell adenocarcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1181-9.
- [52] Suidan RS, Ramirez PT, Sarasohn DM, et al. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):455-61.
- [53] Suidan RS, St Clair CM, Lee SJ, et al. A comparison of primary intraperitoneal chemotherapy to consolidation intraperitoneal chemotherapy in optimally resected advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):468-72.
- [54] Sugio A, Iwasaki M, Habata S, et al. BAG3 upregulates Mcl-1 through downregulation of miR-29b to induce anticancer drug resistance in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):615-23.
- [55] Song T, Lee YY, Choi CH, et al. Risk factors for progression to invasive carcinoma in patients with borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1206-14.
- [56] Rosen B, Laframboise S, Ferguson S, et al. The impacts of neoadjuvant chemotherapy and of debulking surgery on survival from advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):462-7.
- [57] Pearl ML, Zhao Q, Yang J, et al. Prognostic analysis of invasive circulating tumor cells (iCTCs) in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):581-90.
- [58] Penson RT, Moore KM, Fleming GF, et al. A phase II study of ramucirumab (IMC-1121B) in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):478-85.
- [59] Macedo AC, da Rosa MI, Lumertz S, et al. Accuracy of serum human epididymis protein 4 in ovarian cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1222-31.
- [60] Mikula-Pietrasik J, Sosinska P, Ksiazek K. Resveratrol inhibits ovarian cancer cell adhesion to peritoneal mesothelium in vitro by modulating the production of alpha5beta1 integrins and hyaluronic acid. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):624-30.
- [61] Messalli EM, Grauso F, Luise R, et al. Cannabinoid receptor type 1 immunoreactivity and disease severity in human epithelial ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):234 e1-6.
- [62] Kaijser J, Van Belle V, Van Gorp T, et al. Prognostic Value of Serum HE4 Levels and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Scores at the Time of Ovarian Cancer Diagnosis. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1173-80.
- [63] Cohen S, Mosig R, Moshier E, et al. Interferon regulatory factor 1 is an independent predictor of platinum resistance and survival in high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):591-8.
- [64] Chen HF, Chang YH, Ko MC, et al. A large scale population-based cohort study on the risk of ovarian neoplasm in patients with type 2 diabetes mellitus. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):576-80.
- [65] Koc N, Ayas S, Uygur L. The association of serous tubal intraepithelial carcinoma with gynecologic pathologies and its role in pelvic serous cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):486-91.
- [66] Konishi H, Takehara K, Kojima A, et al. Maximum standardized uptake value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography is a prognostic factor in ovarian clear cell adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1190-4.
- [67] Fago-Olsen CL, Ottesen B, Kehlet H, et al. Differences in regional diagnostic strategies and in intended versus actual first-line treatment of patients with advanced ovarian cancer in denmark. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1195-205.
- [68] Fairfield KM, Murray K, LaChance JA, et al. Intraperitoneal chemotherapy among women in the Medicare population with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):473-7.
- [69] Dick-Biascochea MA, Roque DM, Schwartz PE. Appearances can be deceiving: Ovarian mass presents as vaginal prolapse. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):310 e1-2.
- [70] Hannibal CG, Vang R, Junge J, et al. A nationwide study of serous "borderline" ovarian tumors in Denmark 1978-2002: Centralized pathology review and overall survival compared with the general population. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):267-73.
- [71] Bogani G, Cromi A, Serati M, et al. Laparoscopic and Open Abdominal Staging for Early-Stage Ovarian Cancer: Our Experience, Systematic Review, and Meta-analysis of Comparative Studies. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1241-9.
- [72] Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ.* 2014;349:g5920.
- [73] Wright AA, Hatfield LA, Earle CC, et al. End-of-Life Care for Older Patients With Ovarian Cancer Is Intensive Despite High Rates of Hospice Use. *J Clin Oncol.* 2014.
- [74] Selle F, Sevin E, Ray-Coquard I, et al. A phase II study of lenalidomide in platinum-sensitive recurrent ovarian carcinoma. *Ann Oncol.* 2014.
- [75] Elder JW, Pavlik EJ, Long A, et al. Serial ultrasonographic evaluation of ovarian abnormalities with a morphology index. *Gynecol Oncol.* 2014;135(1):8-12.

- [76] Partridge EE, Spencer EB. Assessing the risk of ovarian malignancy in asymptomatic women with abnormal findings: "Tilting at windmills". *Gynecol Oncol.* 2014;135(1):1-2.
- [77] Zhang Y, Wang L, Liu Y, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio before platelet-lymphocyte ratio predicts clinical outcome in patients with cervical cancer treated with initial radical surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1319-25.
- [78] Zhang D, Li J, Ge H, et al. Surgical and pathological outcomes of abdominal radical trachelectomy versus hysterectomy for early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1312-8.
- [79] Zhang W, Zhang J, Yang J, et al. The role of magnetic resonance imaging in pretreatment evaluation of early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1292-8.
- [80] Westin SN, Rallapalli V, Fellman B, et al. Overall survival after pelvic exenteration for gynecologic malignancy. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):546-51.
- [81] Ye S, Yang J, Cao D, et al. A systematic review of quality of life and sexual function of patients with cervical cancer after treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1146-57.
- [82] Spinillo A, Gardella B, Chiesa A, et al. Diagnostic accuracy of colposcopy in relation to human papillomavirus genotypes and multiple infection. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):527-33.
- [83] Prummel MV, Young SW, Candido E, et al. Cervical cancer incidence in ontario women: differing sociodemographic gradients by morphologic type (adenocarcinoma versus squamous cell). *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1341-6.
- [84] Perri T, Issakov G, Ben-Baruch G, et al. Effect of treatment delay on survival in patients with cervical cancer: a historical cohort study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1326-32.
- [85] Miller DS, Blessing JA, Ramondetta LM, et al. Pemetrexed and Cisplatin for the Treatment of Advanced, Persistent, or Recurrent Carcinoma of the Cervix: A Limited Access Phase II Trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2014;32(25):2744-9.
- [86] Mileshkin L, Paramanathan A, Kondalsamy-Chennakesavan S, et al. Smokers with cervix cancer have more uterine corpus invasive disease and an increased risk of recurrence after treatment with chemoradiation. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1286-91.
- [87] Miikami M, Aoki Y, Sakamoto M, et al. Surgical Principles for Managing Stage IB2, IIA2, and IIB Uterine Cervical Cancer (Bulky Tumors) in Japan: A Survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1333-40.
- [88] Miyagi E, Motoki Y, Asai-Sato M, et al. Web-based Recruiting for a Survey on Knowledge and Awareness of Cervical Cancer Prevention Among Young Women Living in Kanagawa Prefecture, Japan. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1347-55.
- [89] Nagel CI, Thomas SK, Richardson DL, et al. Adnexal masses requiring surgical intervention in women with advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):552-5.
- [90] Liang X, Liu Y, Zeng L, et al. miR-101 Inhibits the G1-to-S Phase Transition of Cervical Cancer Cells by Targeting Fos. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1165-72.
- [91] Kim HJ, Sung JH, Lee E, et al. Prognostic factors influencing decisions about surgical treatment of villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1299-305.
- [92] Gaudet M, Hamm J, Aquino-Parsons C. Incidence of ano-genital and head and neck malignancies in women with a previous diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):523-6.
- [93] He Y, Wu YM, Zhao Q, et al. Clinical Value of Cold Knife Conization as Conservative Management in Patients With Microinvasive Cervical Squamous Cell Cancer (Stage IA1). *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1306-11.
- [94] He L, Wu L, Su G, et al. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy in different histological types of cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):419-425.
- [95] Boers A, Arts HJ, Klip H, et al. Radical surgery in patients with residual disease after (chemo)radiation for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1276-85.
- [96] Carrillo-Garcia A, Ponce-de-Leon-Rosales S, Cantu-de-Leon D, et al. Impact of human papillomavirus coinfections on the risk of high-grade squamous intraepithelial lesion and cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):534-9.
- [97] Strander B, Hallgren J, Sparen P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. *BMJ.* 2014;348:f7361.
- [98] Herweijer E, Leval A, Ploner A, et al. Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. *JAMA.* 2014;311(6):597-603.
- [99] Elfstrom KM, Smelov V, Johansson AL, et al. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. *BMJ.* 2014;348:g130.
- [100] Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ.* 2014;348:g1458.
- [101] Baalbergen A, Helmerhorst TJM. Adenocarcinoma in Situ of the Uterine Cervix—A Systematic Review. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9):1543-1548.
- [102] Wik E, Trovik J, Kusonmano K, et al. Endometrial Carcinoma Recurrence Score (ECARS) validates to identify aggressive disease and associates with markers of epithelial-mesenchymal transition and PI3K alterations. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):599-606.
- [103] Lorusso D, Martinelli F, Mancini M, et al. Carboplatin-Paclitaxel versus Cisplatin-Ifosfamide in the treatment of uterine carcinosarcoma: a retrospective cohort study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1256-61.
- [104] Mahdi H, Lockhart D, Moslemi-Kebria M, et al. Racial disparity in the 30-day morbidity and mortality after surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):510-5.
- [105] Hsu KF, Chou HH, Huang CY, et al. Prognostic factors and treatment outcomes for patients with surgically staged uterine clear cell carcinoma focusing on the early stage: A Taiwanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):516-22.
- [106] Laskov I, Drudi L, Beauchamp MC, et al. Anti-diabetic doses of metformin decrease proliferation markers in tumors of patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):607-14.
- [107] Han KH, Park NH, Kim HS, et al. Peritoneal cytology: A risk factor of recurrence for non-endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):293-6.
- [108] Bifulco G, Giampaolino P, Morra I, et al. Synthetic cyanoacrylic glue in the prevention of post-operative lymphocele after pelvic lymphadenectomy in patients with uterine malignancies: A prospective, single-blind, preliminary study. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):556-60.
- [109] Liao C, Zhang D, Mungo C, et al. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Gynecol Oncol.* 2014;135(1):163-171.
- [110] Zhao M, Qiu Y, Yang B, et al. Long Non-Coding RNAs Involved in Gynecological Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1140-5.
- [111] Tateo S, Nozza A, Del Pezzo C, et al. Robotic single-site pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):631.
- [112] Siddiqui F, Liu AK, Watkins-Bruner D, et al. Patient-Reported Outcomes and Survivorship in Radiation Oncology: Overcoming the Cons. *J Clin Oncol.* 2014;32(26):2920-2927.
- [113] Neff R, McCann GA, Carpenter KM, et al. Is bariatric surgery an option for women with gynecologic cancer? Examining weight loss counseling practices and training among gynecologic oncology providers. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):540-5.

- [114] Lutz ST, Jones J, Chow E. Role of Radiation Therapy in Palliative Care of the Patient With Cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(26):2913-2919.
- [115] Manders DB, Paulsen A, Richardson DL, et al. Factors associated with clinical trial screening failures in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):450-4.
- [116] Jutzi L, Russell D, Ho S, et al. The role of palliative colorectal stents in gynaecologic malignancy. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):566-9.
- [117] Haggerty AF, Hagemann AR, Chu C, et al. Correlation of pelvic magnetic resonance imaging diagnosis with pathology for indeterminate adnexal masses. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1215-21.
- [118] Glasgow MA, Shields K, Vogel RI, et al. Postoperative readmissions following ileostomy formation among patients with a gynecologic malignancy. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):561-5.
- [119] de Groot JJ, van Es LE, Maessen JM, et al. Diffusion of Enhanced Recovery principles in gynecologic oncology surgery: Is active implementation still necessary? *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):570-5.
- [120] Lai CH, Lin G, Yen TC, et al. Molecular imaging in the management of gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* 2014;135(1):156-162.
- [121] Chao AH, McCann GA, Fowler JM. Alternatives to commonly used pelvic reconstruction procedures in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):172-180.
- [122] Li Q, Cohn D, Waller A, et al. Outpatient rapid 4-step desensitization for gynecologic oncology patients with mild to low-risk, moderate hypersensitivity reactions to carboplatin/cisplatin. *Gynecol Oncol.* 2014;135(1):90-4.
- [123] Fujimori M, Shirai Y, Asai M, et al. Effect of communication skills training program for oncologists based on patient preferences for communication when receiving bad news: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(20):2166-72.
- [124] Sharpe M, Walker J, Hansen CH, et al. Integrated collaborative care for comorbid major depression in patients with cancer (SMaRT Oncology-2): a multicentre randomised controlled effectiveness trial. *Lancet.* 2014.
- [125] Paulsen O, Klepstad P, Rosland JH, et al. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(29):3221-8.
- [126] Simon C. Introduction: Are we advancing in our scientific understanding and therapeutic improvement of uterine fibroids... or not? *Fertil Steril.* 2014;102(3):611-2.
- [127] Patel A, Malik M, Britten J, et al. Alternative therapies in management of leiomyomas. *Fertil Steril.* 2014;102(3):649-655.
- [128] Mehine M, Makinen N, Heinonen HR, et al. Genomics of uterine leiomyomas: insights from high-throughput sequencing. *Fertil Steril.* 2014;102(3):621-629.
- [129] Chabbert-Buffet N, Esber N, Bouchard P. Fibroid growth and medical options for treatment. *Fertil Steril.* 2014;102(3):630-639.
- [130] Islam MS, Protic O, Ciavattini A, et al. Tranilast, an orally active antiallergic compound, inhibits extracellular matrix production in human uterine leiomyoma and myometrial cells. *Fertil Steril.* 2014;102(2):597-606.
- [131] Ulm MA, Robins DB, Thorpe EM, Jr., et al. Endometrioid adenocarcinoma in an extrauterine adenomyoma. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2):445-8.
- [132] Ulrich D, Tan KS, Deane J, et al. Mesenchymal stem/stromal cells in post-menopausal endometrium. *Hum Reprod.* 2014;29(9):1895-905.
- [133] Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ.* 2014;348:g1752.
- [134] Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2389-98.
- [135] Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009;360(3):268-79.
- [136] Wang CY. Coping with endometriosis. *Lancet.* 2004;364(9447):1800.
- [137] Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet.* 2004;364(9447):1789-99.
- [138] Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD009590.
- [139] Raman SV, Raker CA, Sung VW. Concomitant apical prolapse repair and incontinence procedures: trends from 2001-2009 in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):222 e1-5.
- [140] Callens N, Weyers S, Monstrey S, et al. Vaginal dilation treatment in women with vaginal hypoplasia: a prospective one-year follow-up study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):228 e1-228 e12.
- [141] Myers DL. Female mixed urinary incontinence: a clinical review. *JAMA.* 2014;311(19):2007-14.
- [142] Post IC, Vollebregt A, Bokani N, et al. The complicated Allen-Masters syndrome: small bowel herniation through a broad ligament defect. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):e3-4.
- [143] Chamsy DJ, Louie MY, Lum DA, et al. Clinical utility of postoperative hemoglobin level testing following total laparoscopic hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):224 e1-7.
- [144] Dreyer K, Out R, Hompes PG, et al. Hysterosalpingo-foam sonography, a less painful procedure for tubal patency testing during fertility workup compared with (serial) hysterosalpingography: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2014;102(3):821-5.
- [145] Jones N, Fleming ND, Nick AM, et al. Conversion from robotic surgery to laparotomy: A case-control study evaluating risk factors for conversion. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):238-42.
- [146] Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(15):1381-91.
- [147] Van Mieghem T, De Heus R, Lewi L, et al. Prenatal management of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2014;124(3):498-506.
- [148] Yamamoto Y, Thebaud B, Vadivel A, et al. Doppler parameters of fetal lung hypoplasia and impact of sildenafil. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):263 e1-8.
- [149] Zera CA, Seely EW, Wilkins-Haug LE, et al. The association of body mass index with serum angiogenic markers in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):247 e1-7.
- [150] Sridhar SB, Darbinian J, Ehrlich SF, et al. Maternal gestational weight gain and offspring risk for childhood overweight or obesity. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):259 e1-8.
- [151] Sutton AL, Mele L, Landon MB, et al. Delivery timing and cesarean delivery risk in women with mild gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):244 e1-7.
- [152] Stewart RD, Wells CE, Roberts SW, et al. Benefit of interpregnancy HIV viral load suppression on subsequent maternal and infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):297 e1-6.
- [153] Trudell AS, Tuuli MG, Cahill AG, et al. Balancing the risks of stillbirth and neonatal death in the early preterm small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):295 e1-7.
- [154] Schauburger CW, Newbury EJ, Colburn JM, et al. Prevalence of illicit drug use in pregnant women in a Wisconsin private practice setting. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):255 e1-4.
- [155] Seravalli V, Block-Abraham DM, Turan OM, et al. First-trimester prediction of small-for-gestational age neonates incorporating fetal Doppler parameters and maternal characteristics. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):261 e1-8.
- [156] Schwartz N, Sammel MD, Leite R, et al. First-trimester placental ultrasound and maternal serum markers as predictors of small-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):253 e1-8.

- [157] Rhinehart-Ventura J, Eppes C, Sangi-Haghpeykar H, et al. Evaluation of outcomes after implementation of an induction-of-labor protocol. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):301 e1-7.
- [158] Overcash RT, DeUgarte DA, Stephenson ML, et al. Factors associated with gastroschisis outcomes. *Obstet Gynecol.* 2014;124(3):551-7.
- [159] Pierson RC, Gordon SS, Haas DM. A retrospective comparison of antibiotic regimens for preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 2014;124(3):515-9.
- [160] Postma IR, de Groot JC, Aukes AM, et al. Cerebral white matter lesions and perceived cognitive dysfunction: the role of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):257 e1-5.
- [161] Parikh LI, Reddy UM, Mannisto T, et al. Neonatal outcomes in early term birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):265 e1-265 e11.
- [162] Orzechowski KM, Boelig RC, Baxter JK, et al. A universal transvaginal cervical length screening program for preterm birth prevention. *Obstet Gynecol.* 2014;124(3):520-5.
- [163] Nicklas JM, Zera CA, England LJ, et al. A web-based lifestyle intervention for women with recent gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2014;124(3):563-70.
- [164] Miller ES, Grobman WA. The association between cervical excisional procedures, midtrimester cervical length, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):242 e1-4.
- [165] O'Tierney-Ginn P, Presley L, Minium J, et al. Sex-specific effects of maternal anthropometrics on body composition at birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):292 e1-9.
- [166] Makieva S, Saunders PT, Norman JE. Androgens in pregnancy: roles in parturition. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4):542-559.
- [167] McDonagh MS, Matthews A, Phillipi C, et al. Depression Drug Treatment Outcomes in Pregnancy and the Postpartum Period: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2014;124(3):526-34.
- [168] Manuck TA, Varner MW. Neonatal and early childhood outcomes following early vs later preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):308 e1-6.
- [169] Connealy BD, Northrup H, Au KS. Genetic variations in the GLUT3 gene associated with myelomeningocele. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):305 e1-8.
- [170] Chon AH, Korst LM, Llanes A, et al. Midtrimester isolated polyhydramnios in monochorionic diamniotic multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):303 e1-5.
- [171] Christian LM. Effects of stress and depression on inflammatory immune parameters in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):275-7.
- [172] Korst LM, Fridman M, Lu MC, et al. Monitoring childbirth morbidity using hospital discharge data: further development and application of a composite measure. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):268 e1-268 e16.
- [173] Graham EM, Adami RR, McKenney SL, et al. Diagnostic accuracy of fetal heart rate monitoring in the identification of neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(3):507-13.
- [174] Gibson KS, Waters TP, Bailit JL. Maternal and neonatal outcomes in electively induced low-risk term pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):249 e1-249 e16.
- [175] Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, et al. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):189-196.
- [176] Flood K, Unterscheider J, Daly S, et al. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):288 e1-5.
- [177] Gonzalez AB, Young L, Doll JA, et al. Elevated neonatal insulin-like growth factor I is associated with fetal hypertrophic cardiomyopathy in diabetic women. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):290 e1-7.
- [178] Creinin MD, Zite N. Female tubal sterilization: the time has come to routinely consider removal. *Obstet Gynecol.* 2014;124(3):596-9.
- [179] Ethridge JK, Jr., Catalano PM, Waters TP. Perinatal outcomes associated with the diagnosis of gestational diabetes made by the international association of the diabetes and pregnancy study groups criteria. *Obstet Gynecol.* 2014;124(3):571-8.
- [180] Cowan AD, Miller ES, Grobman WA. Subsequent pregnancy outcome after B-lymphocyte placement. *Obstet Gynecol.* 2014;124(3):558-61.
- [181] Coulon C, Poleszczuk M, Paty-Montaigne MH, et al. Version of breech fetuses by moxibustion with acupuncture: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):32-9.
- [182] Desai M, Jellyman JK, Han G, et al. Maternal obesity and high-fat diet program offspring metabolic syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):237 e1-237 e13.
- [183] Herraiz I, Droge LA, Gomez-Montes E, et al. Characterization of the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 to Placental Growth Factor Ratio in Pregnancies Complicated by Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):265-73.
- [184] Harrod CS, Chasan-Taber L, Reynolds RM, et al. Physical activity in pregnancy and neonatal body composition: the healthy start study. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):257-64.
- [185] Jelliffe-Pawlowski LL, Ryckman KK, Bedell B, et al. Combined elevated midpregnancy tumor necrosis factor alpha and hyperlipidemia in pregnancies resulting in early preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):141 e1-9.
- [186] Mugo NR, Hong T, Celum C, et al. Pregnancy incidence and outcomes among women receiving preexposure prophylaxis for HIV prevention: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(4):362-71.
- [187] Goldfarb IT, Little S, Brown J, et al. Use of the combined tetanus-diphtheria and pertussis vaccine during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):299 e1-5.
- [188] Munoz FM, Bond NH, Maccato M, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(17):1760-9.
- [189] Kuppermann M, Pena S, Bishop JT, et al. Effect of enhanced information, values clarification, and removal of financial barriers on use of prenatal genetic testing: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(12):1210-7.
- [190] Oberg AS, Hernandez-Diaz S, Frisell T, et al. Genetic contribution to postpartum haemorrhage in Swedish population: cohort study of 466,686 births. *BMJ.* 2014;349:g4984.
- [191] Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ.* 2013;347:f6564.
- [192] Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, et al. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2014;311(15):1536-46.
- [193] Mehrabadi A, Liu S, Bartholomew S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and the recent increase in obstetric acute renal failure in Canada: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2014;349:g4731.
- [194] Englund-Ogge L, Brantsaeter AL, Sengpiel V, et al. Maternal dietary patterns and preterm delivery: results from large prospective cohort study. *BMJ.* 2014;348:g1446.
- [195] Bech BH, Kjaersgaard MI, Pedersen HS, et al. Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study. *BMJ.* 2014;349:g5159.

- [196] Howell EA, Zeitlin J, Hebert PL, et al. Association between hospital-level obstetric quality indicators and maternal and neonatal morbidity. *JAMA*. 2014;312(15):1531-41.
- [197] Doyle LW, Anderson PJ, Haslam R, et al. School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate vs placebo. *JAMA*. 2014;312(11):1105-13.
- [198] El Arifeen S, Hill K, Ahsan KZ, et al. Maternal mortality in Bangladesh: a Countdown to 2015 country case study. *Lancet*. 2014.
- [199] Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353-68.
- [200] Sundh KJ, Henningsen AK, Kallen K, et al. Cancer in children and young adults born after assisted reproductive technology: a Nordic cohort study from the Committee of Nordic ART and Safety (CoNARTaS). *Hum Reprod*. 2014;29(9):2050-7.
- [201] Kissin DM, Kawwass JF, Monsour M, et al. Assisted hatching: trends and pregnancy outcomes, United States, 2000-2010. *Fertil Steril*. 2014;102(3):795-801.
- [202] Imbert R, Moffa F, Tsepelidis S, et al. Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility: a 12-year retrospective analysis. *Hum Reprod*. 2014;29(9):1931-40.
- [203] Johnson LN, Sammel MD, Dillon KE, et al. Antimullerian hormone and antral follicle count are lower in female cancer survivors and healthy women taking hormonal contraception. *Fertil Steril*. 2014;102(3):774-781 e3.
- [204] Kawwass JF, Monsour M, Crawford S, et al. Trends and outcomes for donor oocyte cycles in the United States, 2000-2010. *JAMA*. 2013;310(22):2426-34.
- [205] Bergendal A, Persson I, Odeberg J, et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. *Obstet Gynecol*. 2014;124(3):600-9.
- [206] Traver S, Assou S, Scalici E, et al. Cell-free nucleic acids as non-invasive biomarkers of gynecological cancers, ovarian, endometrial and obstetric disorders and fetal aneuploidy. *Hum Reprod Update*. 2014;20(6):905-923.
- [207] Vitek WS, Shayne M, Hoeger K, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for the preservation of ovarian function among women with breast cancer who did not use tamoxifen after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2014;102(3):808-815 e1.
- [208] Chappell CA, Rohan LC, Moncla BJ, et al. The effects of reproductive hormones on the physical properties of cervicovaginal fluid. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(3):226 e1-7.
- [209] Chiu YH, Afeiche MC, Gaskins AJ, et al. Sugar-sweetened beverage intake in relation to semen quality and reproductive hormone levels in young men. *Hum Reprod*. 2014;29(7):1575-1584.
- [210] Cheong Y, Sadek KH, Bruce KD, et al. Diet-induced maternal obesity alters ovarian morphology and gene expression in the adult mouse offspring. *Fertil Steril*. 2014;102(3):899-907.
- [211] Ferreira JC, Schreiber-Agus N, Carter SM, et al. Carrier testing for Ashkenazi Jewish disorders in the prenatal setting: navigating the genetic maze. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(3):197-204.
- [212] Davis NL, Davis DA, Rayburn WF. Clinical faculty: taking the lead in teaching quality improvement and patient safety. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(3):215-215 e1.
- [213] Elguero S, Patel B, Liu JH. Misperception of estrogen activity in patients treated with an estrogen receptor antagonist. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(3):e1-2.
- [214] Jensen TK, Swan S, Jorgensen N, et al. Alcohol and male reproductive health: a cross-sectional study of 8344 healthy men from Europe and the USA. *Hum Reprod*. 2014;29(8):1801-9.
- [215] Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertil Steril*. 2014;102(2):460-468 e3.
- [216] Deane RP, Murphy DJ. Student attendance and academic performance in undergraduate obstetrics/gynecology clinical rotations. *JAMA*. 2013;310(21):2282-8.
- [217] Miller VA, Cousino M, Leek AC, et al. Hope and persuasion by physicians during informed consent. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3229-35.

