

医学参考报

妇产科学专刊

Obstetrics and Gynecology

第六期 NO.06

BRCA 胚系突变的铂敏感复发性卵巢癌患者的新选择

【据《Journal of Clinical Oncology》2022年6月报道】题：奥拉帕利联合或不联合西地尼布对比含铂化疗在铂敏感复发性卵巢癌患者中的应用，一项随机对照开放标签的临床Ⅲ期试验（美国波士顿丹娜-法伯研究所 作者 Joyce F Liu 1, Mark F Brady 等）

卵巢癌仍然是严重威胁女性健康的疾病，据统计，仅在2020年全世界卵巢癌新发病例313 959例，死亡病例达207 252例。对于铂敏感复发的卵巢癌患者，以铂为基础的化疗是标准治疗方法，但是患者往往会出现无铂生存间歇逐渐缩短，进展为铂类耐药或难治。多腺苷二磷酸多聚酶抗原（poly ADP-ribose polymerase, PARP）抑制剂作为维持治疗的方案被推荐用于化疗疗程后，而抗血管生成药物和PARP抑制剂联合应用则可能起到协同作用。

本临床试验（NRG-GY004）比较了两种口服非铂类药物与以铂为基础的化疗在疗效方面的差异，两种口服药物分别是奥拉帕利（Olaparib）和西地尼布（Cediranib）。NRG-GY004是一项在美国及加拿大同时进

行的随机对照开放标签的临床Ⅲ期试验。纳入患者的病理类型为高级别浆液性或子宫内膜样卵巢癌，包括原发性腹膜癌和输卵管癌，要求复发时间距离前次铂类药物化疗结束时间大于6个月，即要求复发患者为铂敏感复发。患者被随机分配到以铂类药物为基础的化疗组，奥拉帕利单药或奥拉帕利联合西地尼布组。化疗组使用的是

以铂类药物为基础的二联化疗方案，具体可以是卡铂紫杉醇方案、卡铂吉西他滨方案、卡铂脂质体阿霉素方案。奥拉帕利单药组采用口服300 mg奥拉帕利，每日2次。两药联合组采用每日口服200 mg奥拉帕利2次，30 mg西地尼布1次。试验观察的主要终点是无进展生存期（PFS）。次要终点包括是否发生乳腺癌易感基因（BRCA）

胚系突变或BRCA野生型。

在2016年2月4日至2017年11月13日期间，565例符合条件的患者被纳入研究。3组患者的中位PFS分别为10.3（95%CI 8.7~11.2）、8.2（95%CI 6.6~8.7）和10.4（95%CI 8.5~12.5）个月。3组患者的PFS曲线如图1A所示。

在发生BRCA胚系突变的患者中，与化疗相比，联合

组PFS的HR为0.55（95%CI 0.32~0.94），而奥拉帕利单药组PFS的HR为0.63（95%CI 0.37~1.07）。在发生BRCA胚系突变的患者中，与化疗相比，联合组PFS的HR为0.97（95%CI 0.73~1.30），而奥拉帕利单药组PFS的HR为1.41（95%CI 1.07~1.86）。对于存在BRCA胚系突变的患者和BRCA野生型的患者，PFS曲线如图1B所示。

血液系统不良事件在化疗组中更为常见，但是非血液系统不良事件在联合组中更为常见，主要的不良事件类型有腹泻（82.6%）、疲劳（80.9%）、恶心（73.8%）、高血压（69.9%）等。

总而言之，与化疗相比较，单药组或者联合组都没能改善患者的PFS。但是，在发生BRCA胚系突变的患者中，不论是联合组还是单药组都相较于化疗组都具有更好的临床意义。

（福建省妇幼保健院 王亮 编译 孙蓬明 审校）

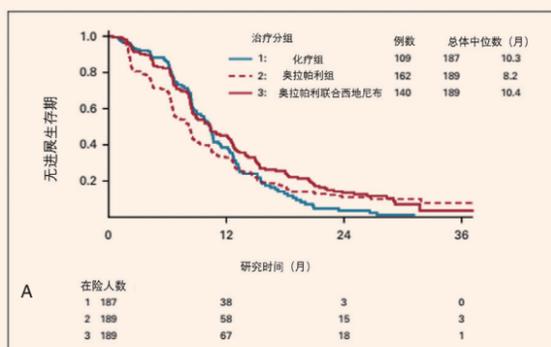
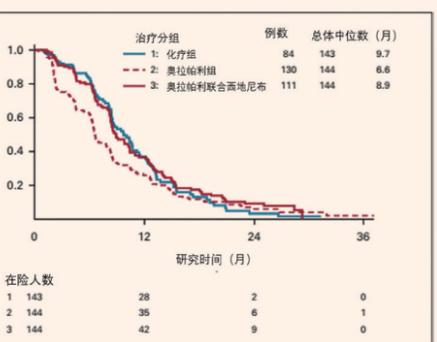
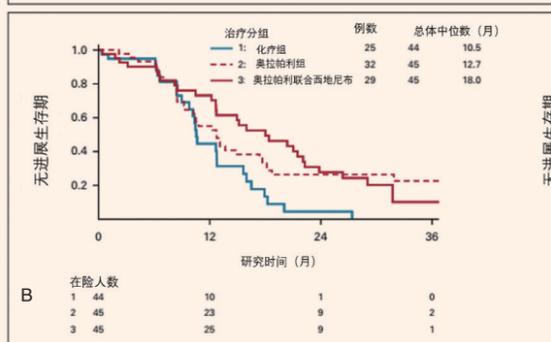


图1 A. 本随机对照研究三组患者的无进展生存期曲线图。利用Kaplan-Meier方法分析化疗组（109例）、奥拉帕利单药组（162例）、奥拉帕利联合西地尼布组（140例）的各患者PFS，发现单药组或联合组相较于化疗组而言，并不明显改善PFS；B. 是否存在BRCA胚系突变对无进展生存期的影响；利用Kaplan-Meier方法分析各组患者PFS；左图示存在BRCA胚系突变的患者，右图示BRCA野生型患者；发现在BRCA胚系突变患者中，单药组或联合组相较于化疗组能够延长患者PFS



改善和逆转绒癌单药耐药的新机制与新思路

【据《Oncogene》2022年3月报道】题：ATR和CDK4/6靶向抑制甲氨蝶呤耐药绒毛膜癌的生长（英国伦敦帝国理工学院 作者 Marina Georgiou 等）

妊娠滋养细胞肿瘤（gestational trophoblastic neoplasia, GTN）是一组恶性的妊娠滋养细胞疾病的合称，包括侵蚀性葡萄胎（IM）、绒毛膜癌（CC）、上皮样滋养细胞肿瘤（ETT）和胎盘部位滋养细胞肿瘤（PSTT）。由于这些肿瘤的高血管密度和对化疗的高敏感性，临床上较少通过手术进行治疗，而是根据FIGO预后评分和解剖分期系统对患者进行分层管理，低危患者（评分≤6分）初始治疗使用单药化疗（如MTX等），高危患者（评分≥7分）则使用多药联合化疗（EMA-CO方案等），然而30%~40%的低危患者会发生单药耐药，后续需要进行进一步的多药联合化疗，这使得患者需要承受更多的药物毒性及药物副作用，大大增加了治疗的难度。为此，进一步寻求毒性较低的新药物来逆转单药耐药，避免多药联合化疗，是十分必要的。

近期，Marina Georgiou等人对甲氨蝶呤（MTX）耐药绒毛膜癌中蛋白质组学的变化进行研究。发现绒毛膜癌对MTX耐药的机制中，除了二氢叶酸还原酶抑制剂（DHFR）相关机制以外，还存在

细胞周期进程及DNA损伤反应（DDR）相关机制。实验发现MTX耐药（MTX-R）细胞的细胞周期延迟和细胞分裂减少，通过蛋白质组学及Western印迹发现MTX-R绒毛膜癌细胞中，与抑制细胞周期相关的蛋白如CLASP2等的水平升高，而与促进细胞周期相关的蛋白如CDK1等的水平降低。其次，与DDR有关的非同源末端连接（NHEJ）相关蛋白普遍上调。此外，转录因子E2F1的活性也相应降低。在进一步的体内外实验对比中发现，MTX-R细胞中NHEJ参与的DNA修复增加主要与ATR（ATM和Rad3相关激酶）通路介导相关，使用ATR抑制剂-VX970可以有效增加耐药细胞的DNA损伤，进而使耐药细胞的生长受到抑制，并且该抑制剂与MTX对于耐药细胞具有协同作用。同样，使用帕波西利（Palbociclib）抑制与促进细胞周期相关的细胞周期蛋白依赖性激酶4/6（CDK4/6），耐药细胞的生长得到了控制，增加了耐药细胞对MTX的敏感性。

综上，帕波西利和VX-970两种抑制剂都能够与MTX发挥协同作用，促使耐药细胞对MTX增敏，对于耐MTX绒毛膜癌的治疗可能发挥一定的作用，但仍需在进一步的研究和临床试验中得到证实，且该两种抑制剂与MTX联用的毒副作用尚有待研究。

（福建省妇幼保健院 林天福 编译 吴齐斌 审校）

导读

- 防御素——人类生殖健康的守护者 **2版**
- HPV整合研究新进展——长读测序揭示HPV整合精细结构 **3版**
- 鉴别子宫内膜良恶性病变的新型血清标志物 **4版**
- 第二产程管理与盆底组织累积性疲劳损伤生物学 **5版**
- 经阴道单孔腹腔镜骶棘韧带悬吊术：一种化触摸为直观操作的骶棘韧带悬吊术式 **6版**
- 帕福拉西宁——一种叶酸受体阳性卵巢癌术中显像剂 **7版**
- 子宫内膜癌分子分型是否满足现有的诊疗参考——瘤内蛋白质组学或能扩展对子宫内膜癌异质性的认知 **8版**

防御素——人类生殖健康的守护者

【据《Human Reproduction Update》2022年9月报道】题：防御素：人类生殖健康的守护者（中国四川大学华西第二医院作者 Yu-Jia Zhai 等）

防御素是人体中最广泛分布的一类抗菌肽，由中性粒细胞和上皮细胞分泌，是富含半胱氨酸的阳离子多肽。人们根据其二硫键的位置将其分为α-防御素、β-防御素和θ-防御素。人类只表达α-防御素和β-防御素。该文综述了防御素在男女生殖道中的表达、分布情况及其作用调控机制，以及防御素在男女生殖道中的免疫防御和生育力保护的最新研究进展（图1）。

研究表明，防御素广泛分布于女性生殖道（FRT）和男性生殖道（MRT）。α-防御素在FRT中高表达，其中外阴及阴道部位的防御素水平最高；子宫内中防御素水平随月经

周期和微生物的侵袭而改变。在MRT中则高表达β-防御素，且主要表达于附睾头部和体部；β-防御素的表达随着雄激素水平、年龄和微生物的侵袭而改变。微生物、物理、生理刺激以及氧化应激等可以通过作用于防御素分泌细胞表面的模式识别受体调控其表达。

防御素具有抗菌、抗病毒和免疫调节作用。带正电荷的防御素通过静电吸引与带负电荷的细菌膜结合并相互作用形成通道，显著增加生物膜的通透性，使细菌内容物泄漏而起到抗菌作用。防御素亦可通过抑制病毒糖蛋白与靶细胞膜上受体的相互作用限制病毒进入细胞，或穿透病毒颗粒并在其表面形成缺口，从而导致病毒内容物泄漏和病毒死亡，也可通过抑制PKA信号通路抑制病毒的转录。此外，防御素能够

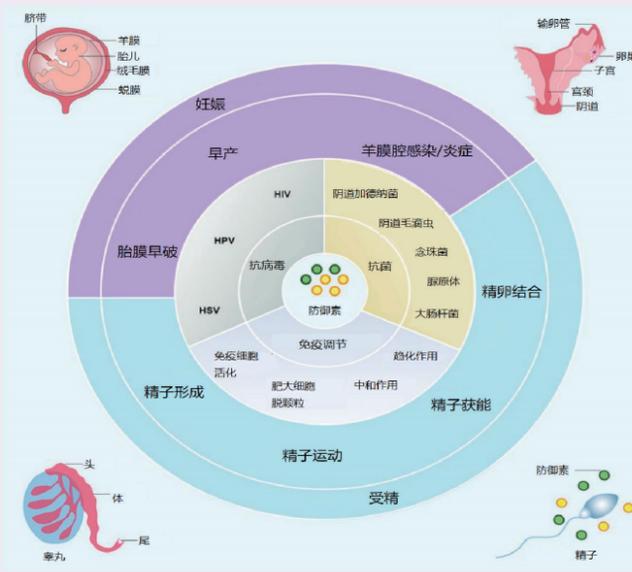


图1 防御素在人类生殖系统中的双重作用：宿主防御和生育力保护

促进趋化因子释放，激活或动员巨噬细胞和肥大细胞到达感染部位，并诱导树突状细胞分化成熟，增强其抗原提呈能力。研究还发现，防御素可参与精

子成熟、精子运输、精卵结合、胚胎着床、妊娠过程、胎儿发育和分娩等一系列生殖过程。生殖道感染是导致男女不育的重要因素。微生物和病毒感染

是引起女性输卵管性不孕、异位妊娠和早产的主要因素。约13%~15%的男性不育亦与感染有关。如今，抗生素耐药性是治疗生殖道感染的一个棘手问题。防御素作为一种无耐药性的广谱抗菌肽，在开发生殖道感染的天然抗菌疗法中具有巨大的研究价值。防御素类药物的研发与创新，可能为临床治疗生殖道感染及相关不孕问题提供新的思路。

需要注意的是，目前研究发现防御素在特定的生物环境中可能促进某些微生物（如HIV）的侵袭和吸附过程，具有潜在的致病性，需要仔细评估其安全性。另外，防御素还存在稳定性差、生物利用度低、合成困难等特点。这些都给开发安全、有效而低价的防御素类药物带来相当大的挑战。

（福建省妇幼保健院 杨晓慧 编译 孙艳 审校）

子宫内膜异位症的人工智能时代来了

【据《NPJ Digital Medicine》2022年8月报道】题：人工智能在子宫内膜异位症中的临床应用（加拿大西部大学作者 Brintha Sivajohan 等）

子宫内膜异位症是一种慢性妇科疾病。其临床表现不具有特异性，因此患者可能经历约6~12年的诊断延迟，这严重阻碍了治疗与长期管理，并给患者和医疗保健系统带来巨大的经济负担。近些年，人工智能（AI）在多个领域获得了充分的发展。AI通过提取数据模式建立预测与诊断模型，方法包括当下最流行的机器学习，其次是决策树算法、随机森林和支持向量机。目前，AI在子宫内膜异位症中的研究报道已超过1300篇。

因此，Brintha Sivajohan 教授等对报道过灵敏度和特异度的36项研究进行了系统综述。各项研究中，人工智能的应用涵盖三个主要类别：预测子宫内膜异位症预后结局、创建诊断模型和提高研究效率。使用不同的临床数据类型作为数据输入构建模型，包括生物标志物、临床变量、代谢物谱、遗传变量、成像数据、混合方法和病变特征。生物标志物主要包括血浆蛋白与miRNA、腹腔液脂质等。临床变量包括是否痛经、性交困难及严重程度，性交困难

的视觉类比量表，不孕症及先前的内异症或盆腔手术记录。遗传变量则包括转录组学、甲基化组学和蛋白质组学等（图1）。一般使用经阴道超声作为成像数据，混合使用多种类型数据的研究也有报道。无论基于AI进行子宫内膜异位症的何种应用（诊断或预测），汇总的敏感性范围为81.7%~96.7%，汇总的特异性范围为70.7%~91.6%。总体而言，人工智能模型表现出良好的子宫内膜异位症诊断和预测能力。相信子宫内膜异位症的人工智能时代就在不久的将来！

（厦门大学附属第一医院 厦门市妇科疾病研究和诊疗重点实验室 国家临床医学研究中心福建省分中心 孙钦坤 陈琼华 编译）



图1 人工智能在子宫内膜异位症中的潜在应用场景



医学参考报

妇产科学专刊

理事长兼总编辑：巴德年 社长：魏海明
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等 副社长：吕春雷
理事会秘书长：周赞 副社长：周赞

社址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦
B0403
邮编：100055
总机：010-63265066
网址：www.yxckb.com

名誉主编：魏丽惠 黄荷凤 张淑兰 张为远 王建六
主编：王建东
执行主编：张师前

副主编（按姓氏笔画排序）：
王玉东 向阳 吴令英 林仲秋 郝明蓉 崔满华 薛凤霞

常务编委（按姓氏笔画排序）：
丁岩 王丹波 王沂峰 王武亮 王淑珍 尤志学 孔为民
代荫梅 冯力民 刘晓巍 安瑞芳 李斌 李小平 李长忠
杨冬梓 吴素慧 宋静慧 张瑜 陈必良 范江涛 范建霞
赵扬玉 胡元晶 郭红燕 郭瑞霞 程晓东 程蔚蔚 蔡红兵
熊光武 魏正强

编委（按姓氏笔画排序）：
马宏生 王永军 王英红 王烈宏 王晓慧 孔宪超 石彬
卢美松 付艳 冯凤芝 边巴卓玛 毕蕙 吕秋波 朱天垣
朱根海 任琛琛 刘芸 刘志强 刘彩霞 江静 汤惠茹
孙黎明 阳志军 李小毛 李长东 李爱华 李银凤 杨林青
吴大保 吴晓梅 张军 张颐 张三元 陆安伟 林蓓
卓嘎 罗喜平 金平 赵昀 赵小峰 赵晓东 哈春芳
耿力 郭清 黄守国 鹿群 商宇红 谢兰 谭文华

谭先杰 熊员焕
企业编委（按姓氏笔画排序）：
任海涛 刘燕 武英志
编辑部主任：费秀珍
编辑（按姓氏笔画排序）：
吕讷男 李玉宏 宋芳 姜艳 葛宇 董延磊

医学参考报妇产科学专刊第一届青委会名单

主任编委：王建东
副主任编委（按姓氏笔画排序）：
许天敏 陈雄 赵丹 魏代敏
青年编委（按姓氏笔画排序）：
于浩 马莉 王芳 王稳 王春芳 王瑞哲 王颖梅
毛洪鸾 石宇 卢建军 白茹 曲景瑶 吕讷男 刘大我
刘淑娟 刘新莲 孙晓燕 杜蓉 李 晓 李 圃 李 蓁
李 颖 李玉宏 肖冰冰 吴 怡 邱海峰 邹冬玲 宋 芳
张 岱 张 晶 张 燕 张丽瑞 张雪芳 陆 琦 陈 泓
陈 亮 陈晓莉 陈高文 林 杨 赵 虎 饶群仙 姜 艳
徐 浩 黄 涛 黄玉秀 董延磊 舒 桐 谭智慧 滕 飞
戴梦源

HPV 整合研究新进展——长读测序揭示 HPV 整合精细结构

【据《Nature Communication》2022年5月报道】题:长读测序揭示高分辨率 HPV 整合及其在宫颈癌中的致癌进展(中国浙江大学医学院 作者 Liyuan Zhou 等)

HPV 整合是指 HPV 感染宫颈上皮细胞后,出现 HPV DNA 与宿主基因组断裂重组的状态。90% 高危型 HPV 感染是一过性感染,HPV DNA 游离于宿主细胞核外,5%~10% 高危型 HPV 是持续感染,HPV DNA 整合到宿主基因组中,宫颈高级别病变风险显著升高,研究发现 80% 以上的宫颈癌患者中存在 HPV 整合,HPV 整合导致病毒癌基因 E6、E7 高表达等,宿主基因组功能改变,进而宿主细胞永生,发展为癌前病变,继而发生宫颈癌。因此,HPV 病毒基因组整合到人体(宿主)基因组被认为是 HPV 持续感染的分子基础,也是宫颈癌发生的关键步骤。

早在 2015 年,马丁院士团队采用高通量测序技术,率先分析 135 例宫颈病变人群的 HPV 整合致病位点,绘制了 HPV 整合位点的全基因组图谱,对 HPV 的基因整合机制首次给予了回答。下一代测序(NGS)技术可以在短时间内并行处理数百万到数十亿个短读数。这使基因组和生物医学研究发生了革命性的变化。但目前的短读 NGS 技术已不能够提供更多的 HPV 整合信息。基于此,浙江大学医学院附属邵逸夫医院周莉媛等人采用纳米孔长读测序和 RNA 测序技术,对 16 例 HPV-16 阳性的原发性宫颈癌进行 Nanopore 长片段测序分析 HPV 整合事件。

根据人类基因组中插入的 HPV 基

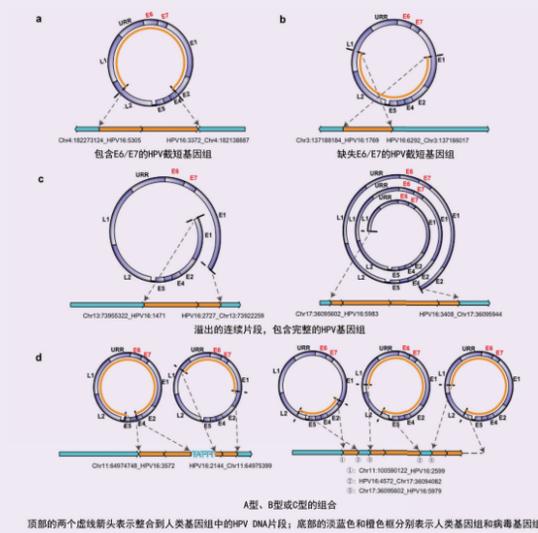


图 1 4 种 HPV 整合类型

因组片的特征,研究团队将 HPV 整合分为 4 种类型:① Type A, 含 E6/E7 基因的部分 HPV 基因组。② Type B, 不含 E6/E7 基因的部分 HPV 基因组。③ Type C, 含多个连续的 HPV 基因组。④ Type D 则是 Type A, B, C 的组合(图 1)。其中,Type B 整合类型从未被先前研究报道,但该整合类型在宫颈癌中并不罕见。另一方面,Type B 整合类型并不唯一存在于宫颈癌中,表明 Type B 整合类型可能是宫颈疾病进展过程中的“passenger event”。研究团队通过分析基因组上的克隆整合事件,首次发现同一样本中的整合断点倾向于成簇存在,且多个不同 HPV 整合事件存在共同断点,提示这些整合事件是进化相关的,可能是导致宫颈癌肿瘤内异质性的原因

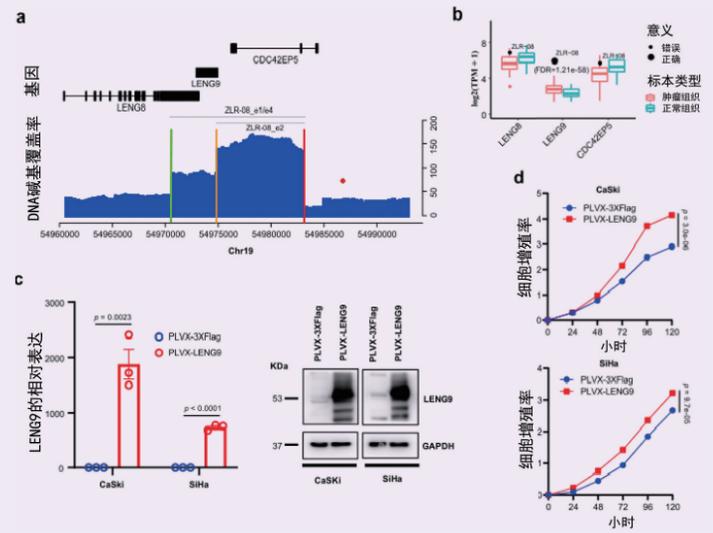


图 2 LENG9 在宫颈癌细胞系中的功能分析

之一。该整合特征分析与预后数据相吻合,预示着其有望成为一个新型有效的预后指标。研究还提示 HPV 能够介导人类染色体间的易位,在这些易位事件中,HPV 充当一个链接器,两端与两条不同的人体染色体融合,不仅影响整合断点附近的基因,还可以通过染色体易位诱导广泛的基因组破坏。通常认为,HPV 整合通过将病毒基因组序列引入宿主基因组而实现。研究展示了另一种整合形式,即以 HPV 作为剪刀,将染色体上的宿主基因组片段剪切下来,与病毒基因组两端黏合,形成染色体外环状(extrachromosomal circular, ECC)的病毒-人类杂合 DNA 结构。ECC DNA 是宫颈癌一个重要基因组特征,是推动肿瘤进化和遗传异质性的关键分子事件。

此外,结合相应的 RNA-seq 数据,研究团队筛选发现了三个新的宫颈癌致癌候选基因(LINC00290, LINC02500 和 LENG9)及其可能的致癌机制。其中,LENG9 基因片段因为和 HPV 形成 ECC DNA 结构而大量扩增,相应的表达水平也大幅上调;细胞学实验亦证实了该基因高表达能显著促进细胞增殖、迁移和侵袭(图 2),表明 LENG9 基因可能是宫颈癌发生过程中重要的驱动基因。

综上,该研究通过长读测序 HPV 在宫颈癌基因组中的精细整合结构及其新致癌机制,对于揭示宫颈肿瘤的进展和转移机制,进而开发新的肿瘤治疗策略具有重要意义。

(福建省妇幼保健院 高杭静 编译
董滨华 孙蓬明 审校)

HPV mRNA 检测能成为宫颈病变筛查的独立方法吗?

【据《The Lancet Oncology》2022年7月报道】题:HPV mRNA 用于宫颈癌前病变筛查的准确性与有效性:文献综述与荟萃分析(比利时布鲁塞尔 Sciensano 比利时癌症中心 作者 Marc Arbyn 等)

大量证据已表明,在宫颈病变筛查中,高危型 HPV (HR-HPV) DNA 检测较细胞学筛查更敏感,筛查间期也可以更长。同时,如果应用 PCR 方法进行 HR-HPV DNA 检测,无论是阴道自取样还是临床专业采样标本,其宫颈癌前病变的检出率相近。由于病毒中 E6/E7 蛋白的表达是宫颈上皮细胞感染 HPV 后转化发展至宫颈癌的必需环节,因此从理论上讲,HR-HPV E6 和 E7 mRNA 的检测可能比 HR-HPV DNA 的检测更具有特异性。虽然基于实验室可重复性等多项评估指标,目前指南中已推荐多种 HR-HPV

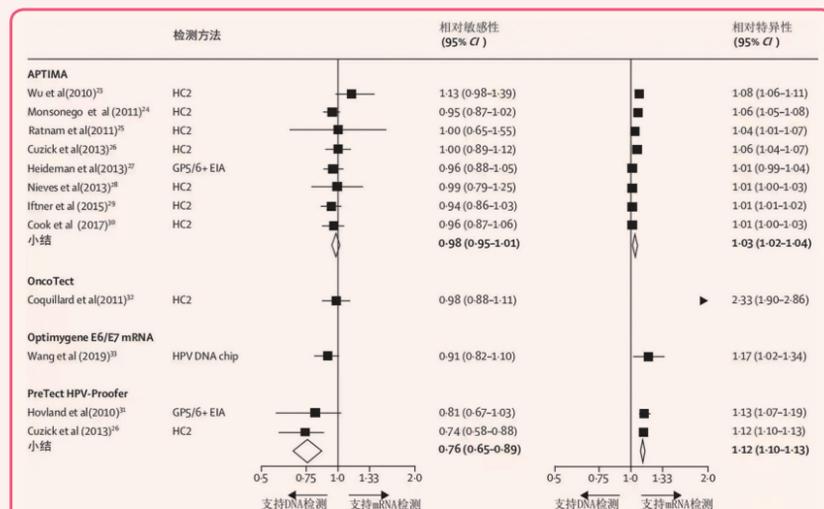


图 1 临床专业采样标本 HR-HPV mRNA 与 DNA 检测在筛查 CIN2 以上级别病变的相对敏感性与专业性比较

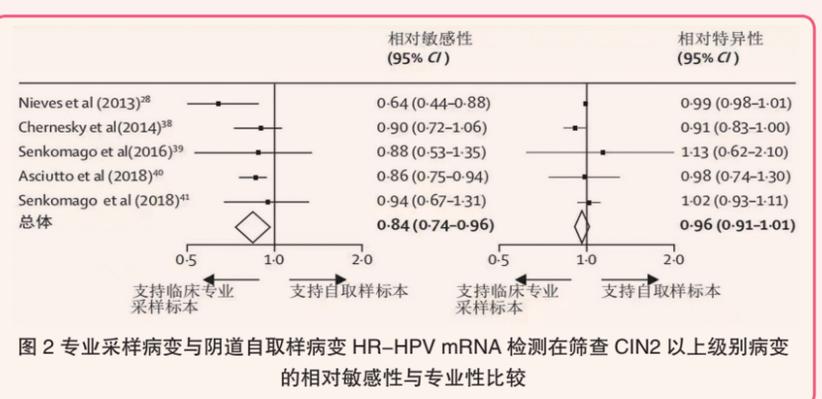


图 2 专业采样病变与阴道自取样病变 HR-HPV mRNA 检测在筛查 CIN2 以上级别病变的相对敏感性与专业性比较

DNA 检测方法用于临床筛查,但罕有 mRNA 检测方法被指南所推荐。用于检测 HPV mRNA 的 APTIMA 方法虽然已获得美国 FDA 批准,可以用于宫颈病变的筛查,但目前仅限于与细胞学检测联合应用而非单独使用。已有大量研究证实了 HR-HPV DNA 用于筛查的敏感性和准确性,但对 mRNA 检测的敏感性和特异性评估却相对较少。

Marc Arbyn 等人对 2007 年 1 月 1 日至 2021 年 7 月 31 日发表的 20 项相关文献进行了荟萃分析,研究对比了 HR-HPV mRNA 与 HR-HPV DNA 检测在宫颈病变筛查中的敏感性、特异性及自取样与临床专业采样标本检出率的一致性。结果表明,对于专业采样标本而言,与 HR-HPV DNA 检测相比,应用 APTIMA 方法检测 HR-HPV mRNA 在 CIN2 以上级别病变的检出敏感性相似 [0.98 (95%CI 0.95 ~ 1.01)], 特异性略高 [1.03 (95%CI 1.02 ~ 1.04)] (图 1)。而阴道自取样标本的敏感略低性 [0.84 (95%CI 0.74 ~ 0.96)], 特异性相似 [0.96 (95%CI 0.91 ~ 1.01)] (图 2)。

结果提示,每 5 年应用 APTIMA 方法进行临床专业采样标本 HR-HPV mRNA 检测可用于宫颈病变的常规筛查。但目前尚缺乏足够证据证明,阴道自取样标本在及时有效筛查出宫颈癌前病变方面有足够的安全保证,不致出现漏诊。

(大连医科大学附属第一医院 高宇红 编译)

鉴别子宫内膜良恶性病变的新型血清标志物

【据《Cancer》2022年1月13日报道】题:一项用于鉴别子宫内膜息肉与子宫内膜癌或子宫内膜增生的血清脂质组学研究(中国天津中医药大学作者 Yubo Li 等)

子宫内膜疾病,是影响育龄期和围绝经期妇女常见的妇科疾病。它包括子宫内膜息肉(EP)、子宫内膜增生(EH)、子宫内膜癌(EC)。临床上常采用宫腔镜下活检或者经阴道超声技术影像学方法筛查和诊断这些疾病。但这些方法会给患者造成一定程度的疼痛,由此引起的不适是诊断性检查失败的最常见原因。

然而,血清是快速诊断临床疾病的理想样本类型。同时子宫内膜癌与血清中磷脂酰胆碱(PC)、神经酰胺、酰基甘油等脂质代谢异常密切相关,可作为诊断准确性的生物标志物。因此,迫切需要一种无创、方便、客观、准确的血清生物标志物来鉴别诊断子宫内膜疾病。

因此, Yubo Li 教授及其同事研究通过利用脂质组学,鉴别子宫内膜息肉与子宫内膜增生或子宫内膜癌,并阐明与子宫内膜疾病相关的脂质代谢途径的变化。该研究是现有文献报道两个中心的两个独立队列的 UPLC-Q-TOF/MS 血清脂质组学研究。326 名子宫内膜病变患者和 225 名健康志愿者的血清样本使用非靶向脂质组学进行分析。EP 患者血清 6-keto-PGF1 α 水平升高,其余代谢物显著下调;EC 中 LPC 代谢物水平显著升高,其余代谢物水平下调;EH 组中,所有生物标志物均下调,主要涉及甘油三酯。该团队利用 6-keto-PGF1 α 、PA (37:4)、LysoPC (20:1) 和 PS (36:0) 4 个特异性 EP 生物标志物组合鉴别 EP 与 EC 或 EH。其鉴别 EP 与 EC 的曲线下面积(AUC)为 0.915,敏感性为 100%,特异性为 72.41%,而鉴别 EP 与 EH 的 AUC 为 1.000,敏感性为 100%,特异性为 100%(图 1)。两种诊断模型在验证集中也表现出良好的诊断效能。因此,该新型血清生物

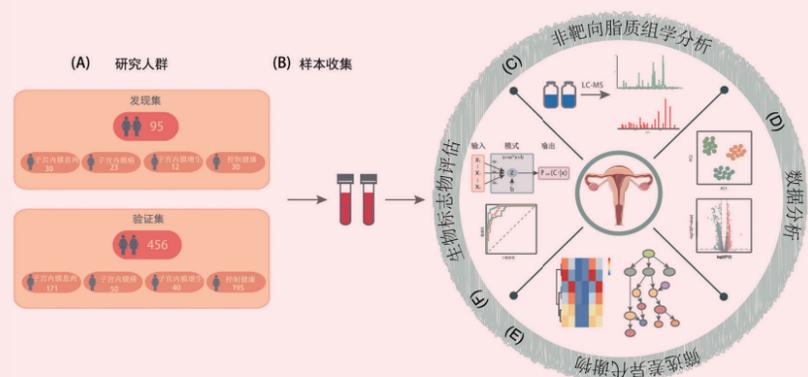


图 1 鉴别子宫内膜息肉(EP)特异性血清生物标志物的脂质组学检测流程图

(A) 发现集和验证集的研究人群描述;(B) 收集 551 例血清样本进行预处理和注射分析;(C) 采用液相色谱-质谱法(LC-MS)进行非靶向脂质组学分析,确定血清中的脂质代谢物;(D) 结合多变量分析进行统计分析,包括主成分分析(PCA)、正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA)和单变量分析;(E) 筛选出(VIP) > 1 和 P < 0.05 的脂质代谢物,进行生物信息学分析;(F) 针对特定的 EP 生物标志物建立二元逻辑回归模型,并使用受试者工作特征曲线(ROC)分析来评估多种生物标志物综合模型的诊断性能

标志诊断模型可作为一种快速诊断方法,联合影像学检查,为临床医生鉴别和诊断子宫内膜病变提供参考。

(福建省妇幼保健院 黄丽香 编译 孙蓬明 毛晓丹 审校)

肥胖合并代谢综合症的妇女易感子宫内膜癌

【据《Journal of Gynecologic Oncology》2022年2月报道】题:东亚女性中肥胖、代谢综合征和子宫内膜癌风险之间的相关性研究(韩国汉阳大学作者 Boyoung Park 等)

子宫内膜癌是第六大常见癌症,近年来发病率大幅上升。代谢综合征(MetS)、肥胖、2型糖尿病、高血压等均与子宫内膜癌的风险因素。大多数关于子宫内膜癌危险因素的研究,其主要研究对象多为欧洲人群,而对亚洲女性的研究有限。因此此研究旨在调查东亚女性中肥胖和(或)代谢综合征代谢性肥胖表型与子宫内膜癌之间的关联。

Boyoung Park 教授在 2009—2010 年期间,共纳入 6 097 686 名接受健康体检的女性进行研究。入组的女性被分为以下 6 组:① MHNW (BMI < 23.0 kg/m² 且无 MetS);② MHOW (BMI 23.0 ~ 24.9 kg/m² 且无 MetS);③ MHO (BMI ≥ 25.0 kg/m² 且无 MetS);④ MUNW (BMI < 23.0 kg/m² 且存在 MetS);⑤ MUOW (BMI 23.0 ~ 24.9 kg/m² 且存在 MetS);⑥ MUO (BMI ≥ 25.0 kg/m² 和存在 MetS)。在纳入人群中,有超半数女性 BMI ≥ 25.0 kg/m²,近 1/4 女性确诊为 MetS。

研究中表明肥胖、MetS 的诊断组成——高腰围、空腹血糖升高,高三酰甘油、低高密度脂蛋白、高血压及 MetS 都会增加患子宫内膜癌的风险,尤其是 MetS 及高腰围患者。按肥胖分层时, MetS 和 MetS 中的诊断组成与正常体重或超重女性的子宫内膜癌风险无关;但在肥胖女性中, MetS 和 MetS 的诊断组成会增加子宫内膜癌的风险。当女性体重正常时,是否患有 MetS 并不会改变患子宫内膜癌的风险,但是当发生肥胖时,情况发生了改变——患癌风险均上升,且患有 MetS 者患癌风险大于未患 MetS 者。(与 MHNW 女性相比, MUNW 女性患子宫内膜癌的风险并没有增加,但是 MHO 女性风险上升。无论是否存在 MetS,超重女性的子宫内膜癌风险都会增加,且 MUO 女性的患病风险要高于 MHO 女性。这两句表达的意思大致相同)。由此我们可以得出结论: MetS 与子宫内膜癌之间的关联在肥胖女性中最为显著,表明患有 MetS 的肥胖女性更容易患子宫内膜癌。

(福建省妇幼保健院 江婷婷 编译 毛晓丹 审校)

表 1 肥胖、MetS 和子宫内膜癌风险之间的关联

	No. participants	Person-years	No. cases	HR (95% CI)*	P值	HR (95% CI)*	P值	HR (95% CI)†	P值
BMI (kg/m ²)									
<23	2,649,564	23,964,689.4	2,253	1					
23-25	1,507,663	13,124,206.3	1,650	1.36 (1.28-1.45)	<0.001				
≥25	1,940,459	16,863,092.8	2,894	1.92 (1.82-2.04)	<0.001				
代谢综合征									
No	4,599,874	40,029,489.5	4,810	1		1			
Yes	1,497,812	13,022,499.0	1,987	1.44 (1.36-1.52)	<0.001	1.42 (1.34-1.50)	<0.001		
每增加1个代谢综合征诊断组成	-	-	-	1.17 (1.15-1.20)	<0.001	1.17 (1.15-1.19)	<0.001		
代谢综合征的诊断组成									
高血压									
No	3,930,473	34,198,779.3	4,220	1		1		1	
Yes	2,167,213	18,853,209.2	2,577	1.22 (1.16-1.28)	<0.001	1.21 (1.15-1.27)	<0.001	1.13 (1.07-1.19)	<0.001
高空腹血糖									
No	4,324,091	37,644,549.6	4,650	1		1		1	
Yes	1,773,595	15,407,438.8	2,147	1.19 (1.13-1.26)	<0.001	1.18 (1.12-1.25)	<0.001	1.10 (1.05-1.16)	<0.001
腹部肥胖									
No	3,636,723	31,656,013.0	3,554	1		1		1	
Yes	2,460,963	21,395,975.5	3,243	1.52 (1.45-1.60)	<0.001	1.49 (1.42-1.57)	<0.001	1.43 (1.36-1.51)	<0.001
高甘油三酯									
No	4,679,785	40,706,563.9	5,042	1		1		1	
Yes	1,417,901	12,345,424.6	1,755	1.23 (1.17-1.30)	<0.001	1.22 (1.16-1.29)	<0.001	1.10 (1.03-1.16)	0.002
低高密度脂蛋白									
No	4,257,796	37,025,479.4	4,549	1		1		1	
Yes	1,839,890	16,026,509.1	2,248	1.17 (1.12-1.24)	<0.001	1.18 (1.12-1.24)	<0.001	1.09 (1.04-1.15)	0.001

BMI, 体重指数; BP, 血压; CI, 置信区间; FBG, 空腹血糖; HDL, 高密度脂蛋白; HR, 风险比; MetS, 代谢综合征; TG, 三酰甘油; WC, 腰围; * 对年龄、吸烟、饮酒、剧烈运动、中度运动、步行、初潮年龄、绝经年龄、儿童数量、母乳喂养、口服避孕药使用和癌症家族史进行校正; † 对上述变量和 BMI 进行校正; ‡ 针对 MetS 的其他诊断条件进行了校正

表 2 根据肥胖状况, MetS 与子宫内膜癌风险之间的关联

代谢表型	正常 (<23 kg/m ²)		超重 (23-25 kg/m ²)		肥胖 (≥25 kg/m ²)	
	HR (95% CI)*	p-value	HR (95% CI)*	p-value	HR (95% CI)*	p-value
代谢综合征						
No	1		1		1	
Yes	1.02 (0.87-1.19)	0.790	1.00 (0.89-1.13)	0.998	1.29 (1.20-1.39)	<0.001
代谢综合征的诊断组成						
高血压						
No	1		1		1	
Yes	0.98 (0.88-1.08)	0.653	0.93 (0.84-1.03)	0.177	1.26 (1.17-1.36)	<0.001
高空腹血糖						
No	1		1		1	
Yes	0.97 (0.87-1.07)	0.542	1.10 (0.99-1.23)	0.069	1.17 (1.09-1.26)	<0.001
腹部肥胖						
No	1		1		1	
Yes	1.15 (0.99-1.32)	0.058	0.92 (0.83-1.02)	0.113	1.26 (1.14-1.39)	<0.001
高甘油三酯						
No	1		1		1	
Yes	1.00 (0.89-1.13)	0.980	1.00 (0.90-1.13)	0.942	1.19 (1.10-1.28)	<0.001
低高密度脂蛋白						
No	1		1		1	
Yes	1.03 (0.93-1.13)	0.599	1.12 (1.01-1.24)	0.028	1.13 (1.05-1.22)	0.001

BP, 血压; CI, 置信区间; FBG, 空腹血糖; HDL, 高密度脂蛋白; HR, 风险比; MetS, 代谢综合征; TG, 三酰甘油; WC, 腰围。* 对年龄、吸烟、饮酒、剧烈运动、中度运动、步行、初潮年龄、绝经年龄、儿童数量、母乳喂养、口服避孕药使用和癌症家族史进行了校正

第二产程管理与盆底组织累积性疲劳损伤生物力学

【据《American Journal of Obstetrics & Gynecology》2022年1月报道】题：第二产程产妇推挤助产致盆底组织被动累积性疲劳损伤的生物力学研究（葡萄牙波尔图大学工程学院作者 Maria C P Vila Pouca 等）

人类阴道分娩是一个复杂的过程，通常涉及胎儿、骨产道和软产道之间的相互适应和紧密配合。对于分娩困难的初产妇，盆底肛提肌部分或完全撕裂时有发生。单侧或双侧耻骨内肌（pubovisceral muscles, PVMs）起始部位（耻骨联合附着部位）损伤/撕裂的发生率大约 13% ~ 41%。在未来的生命周期中，发生 PVMs 损伤的女性发生盆底功能障碍的风险增加，包括盆腔器官脱垂和尿失禁。在阴道分娩期间，分娩第二产程开始于宫颈完全扩张期，产妇主动做 Valsava 动作，屏气用力以增加每次子宫收缩时的腹压，随着子宫收缩和产妇屏气用力的联合推力促进胎儿娩出。助产士或临床医生通常指导产妇做 Valsava 动作，这种方式自 20 世纪 50 年代开始

应用和推广，目的是加速第二产程，降低产钳和阴道助产率，该过程中盆底肌肉承受着重复性的拉伸载荷。研究表明，绵羊盆底肌和结缔组织在重复生理载荷下可发生累积性损伤。这种累积性损伤不仅降低组织的拉伸阻力，还会导致部分或完全性结构失效。因此，研究产妇第二产程的推挤模式（每次推力的频率和持续时间）导致盆底组织累积性损伤的风险，改进和调控第二产程，有助于改善临床孕产妇和新生儿结局。

针对该问题 Maria C P Vila Pouca 等团队为了确定哪种分娩管理方法能最大限度降低第二产程累积性盆底肌损伤，研发了第二产程生物力学模型用以测量生理重复性次大负荷导致的累积损伤。第二产程四种推挤模式包括：① Valsava 单次 5 秒推力；② 1-推模式，在 90 秒子宫收缩期间叠加 1 次持续 10 秒的推力；③ 3-推模式，在 90 秒子宫收缩期间叠加 3 次，每次 5 秒的推力模式；④ 5-推模式，在 90 秒子宫收缩期间叠加 5 次，每次 5 秒的

推力模式。生物力学评价指标包括：胎儿头部垂直位移，生殖裂孔拉伸比，盆底肌纤维损伤情况，损伤部位等。研究结果显示，有限元模型预测 PVMs 起始部位损伤最大且是肛提肌最容易发生撕裂的部位（图 1）。生殖裂孔最大拉伸比分别为，1-推和 5-推模式为 1.87，Valsava 单次模式为 1.83，3-推模式为 1.8。4 种模拟推力模式下观察胎头垂直下降情况，3-推、5-推和 Valsava 模式需要 4 次完全收缩，在第 5 次收缩前半段胎头娩出，1-推模式需要更长时间即在第 6 次收缩初始阶段胎头方能娩出。总体来说，胎头下降进展相似，在每次收缩的初始阶段，力缓慢增加，胎头没有下降，只有当产妇推力开始时胎头才开始下降。在产妇推力卸载和休息阶段及子宫收缩停止阶段，胎头没有继续下降，而是短暂后退。1-推模式胎儿下降更为平稳。4 种模拟推力模式的肛提肌损伤部位位置无差异，均位于 PVM 起始部位附近，1-推、3-推和 Valsava 模式最大肌损伤部位相同，

5-推模式距离稍远（1.6 mm）。分组分析肌纤维损伤比较 4 种模拟推力模式发现，5-推模式导致最大程度的累积损伤，其次是 Valsava，1-推与 3-推模式肌纤维损伤分布相似，但 3-推模式损伤低风险区域更多（图 2）。尽管几乎所有子宫收缩中，损伤累积速度都比 1-推模式快，但 3-推模式产生的最大损伤最小，模拟总时间并不影响最大组织损伤，而推力花费的时间似乎会产生一些影响，然而并没有足够的数据证实推力持续时间与最大组织损伤之间存在相关性。该研究结果表明阴道分娩期间肛提肌撕裂可能是分娩阶段重复拉伸时局部微损伤的累积。产妇推力的频率和持续时间影响盆底肌被动组织的累积损伤，可能影响盆底肌损伤的发生率。第二产程子宫收缩时产妇主动腹压时间不应超过 5 秒，腹压持续时间比产程总持续时间更有意义。上述结果可能有助于第二产程的管理。

（四川大学华西第二医院
苗娅莉 编译）

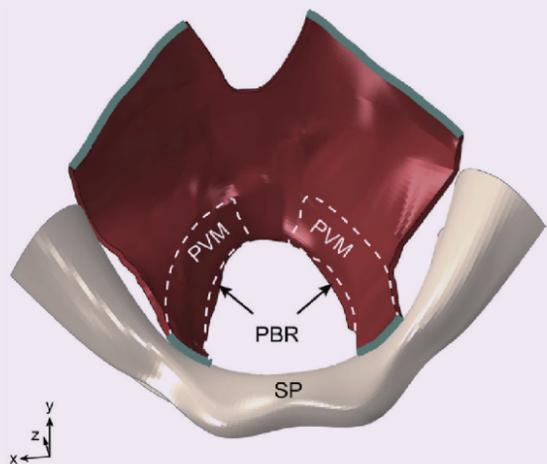


图 1 肛提肌（红色）的三维几何形状
PVM，耻骨内肌；PBR，耻骨直肌；SP，耻骨联合

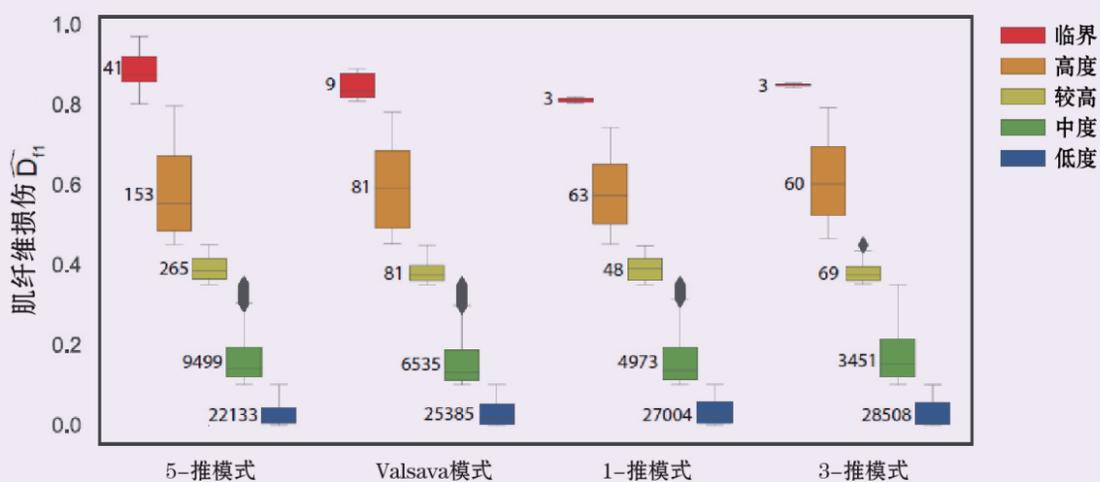


图 2 4 种模拟推力模式结束时肌纤维损伤程度箱线图

自裁网片治疗重度盆腔器官脱垂妇女的效果—— 一项在中低收入国家中的临床研究

【据《JAMA Netw Open》2022年9月报道】题：使用自裁网片与钛涂层聚丙烯商业网片套盒经阴道治疗重度盆腔器官脱垂的疗效：一项多中心随机非劣性临床试验（中国北京协和医学院妇产科作者 Zhu Lan 等）

盆腔器官脱垂（POP）是一种常见的疾病，可严重影响妇女的健康和生活质量。根据 2021 年发表的一项全国性研究，中国症状性 POP 的患病率为 9.6%。尽管经阴道网片植入手术（TVM）仍存在争议，如网片相关并发症等，但 TVM 可以增加 POP 手术的有效时间。中国的国家指南建议：

阴道网片可能适合于重度 [盆腔器官脱垂定量（POP-Q）系统 III 度（脱垂的最远部分突出超过处女膜缘 1 cm），IV 度（阴道基本完全外翻）] 或复发性 POP 的患者。在中国，大部分可用的网片套盒都是进口的，高昂的费用（约 3000 ~ 4000 美元）对患者造成了巨大的负担。在中国，阴道网片不完全被医疗保险覆盖。

Zhu Lan 教授利用随机非劣性临床试验探究了自裁网片在重度 POP 患者的 TVM 手术中是否与商业套盒网片具有相同的有效性和安全性，并且计算了使用两种不同网片进行 TVM 手术的

总平均医院费用。在 336 名女性参与者 [平均年龄 63.3 (5.9) 岁，均为中国人] 中，169 例患者随机分到自裁网片组，167 例患者随机分到商业套盒网片组。3 例患者 1 年后失访。在疗效分析中，自裁网片组中 162 名患者 (95.9%) 符合手术成功标准；这一结果不劣于商业套盒组观察到的手术成功率 [146 名妇女 (87.4%)；风险差 8.5%，95%CI 2.2% ~ 14.3%，P=0.006]。ClavienDindo 1-3 级围术期并发症的发生率在两组之间无显著性差异 [166 例患者中自裁网片组 12 例 7.2% (12/166)，商业套盒组 20 例 12.4% (20/161)，

P=0.14]。术后 1 年阴道网片暴露率相似 [自裁网片组 4 名妇女 (2.4%)，商业套盒组 8 名妇女 (4.8%)，P=0.23]。此外，自裁网片组的平均住院费用为 \$3663.00，商业套盒组为 \$6144.00，自裁网片组节省了 \$2481.00 (40.4%)。因此，该实验结果表明使用自裁网片的 TVM 手术成功率不低于使用商业网片套盒，且自裁网片组的住院治疗总费用低于商业套盒网片组。研究提示自裁网片对重度 POP 妇女的手术治疗是受益的，尤其是在中低收入国家。

（广州医科大学附属妇女儿童医疗中心
徐逸楠 编译 唐翔 审校）

经阴道单孔腹腔镜骶棘韧带悬吊术： 一种化触摸为直观操作的骶棘韧带悬吊术式

【据《Front. Surg.》2022年7月报道】
题：经阴道单孔腹腔镜下骶棘韧带悬吊
术治疗中重度盆腔器官脱垂初步临床
报告（中国大连医科大学 作者 Zhenyue
Qin 等）

随着女性年龄的逐步增加，盆腔器官脱垂的发病率显著提高，尤其是对于分娩过的女性，多次分娩的女性盆腔器官脱垂的发病率也在逐步提高，有研究表明约4.1%的≥80岁的盆腔脱垂患者具有临床症状，在一定程度上影响着女性患者的生活质量。有研究表明，至80岁前约有大约11%的妇女将因盆腔器官脱垂或压力性尿失禁而手术。随着中国老龄化社会的到来，世界上多个国家如日本、美国等也已面临或即将面临老龄化社会的到来。现阶段对于盆腔器官脱垂的治疗手段多种多样，对于有临床症状的非手术治疗失败后，以及不愿意接受非手术干预的患者，手术干预成为主要治疗手段，其治疗原则为恢复正常盆底解剖结构。

自20世纪50年代 Sederl 发明的骶棘韧带悬吊术 (SSLF) 始，手术方式在此基础上不断完善与进步。有研究表明，骶棘韧带悬吊术5年失败率高达70.3%，但这与多数研究所报道的37%左右的失败率有较大的差异。研究者认为，阴式手术视野差、骶棘韧带悬吊时穿刺视野差及手术医生水平不同等因素均可能造成术后复发率的差异。经阴道单孔腹腔镜手术有多年的历史。已经证明了这

两种方法的安全性和可行性。因此，作者认为，在良好的手术技巧和精心手术的前提下，该手术方法可能是安全、可行、合适的。经阴道单孔腹腔镜手术因其微创、美观及可视化等优点也逐渐替代着一些阴式手术。基于此，笔者团队结合两者优点设计出经阴道单孔腹腔镜下骶棘韧带悬吊术，取得了良好的临床效果。

SSLF 的复发率与手术时术野暴露、悬吊缝线穿刺位置精准度及术者手术经验等因素都有密切的关系。排除术者手术经验来看，可以通过提升手术术野的暴露情况，以及穿刺位点的精准度来提高 SSLF 的成功率。

腹腔镜技术除了微创，另一个优势便是可以大幅度改善手术时的术野，高清晰度的镜头及光源的利用，使外科手

术技术得到了突飞猛进的增长。随着自然通道内镜手术 (NOTES) 理念的提出，此技术迅速引起了临床上对此类手术术式的探索且成为微创外科领域研究的热门。有学者在围术期、标准的1个月随访期或随后的随访期（最长14个月），均未出现手术并发症证实经阴道单孔腹腔镜术式并不会增加手术感染概率。笔者团队基于此将 V-NOTES 与 SSLF 相结合，融合了各自的优点。依旧采取质韧无伸展性的骶棘韧带，可以避免日常生活对其牵拉引起的延长，减少复发率，对阴道轴向影响较小。

经阴道单孔腹腔镜下骶棘韧带悬吊术优势在于：①在腹腔镜模式下直视下进行手术操作，可以减少非必要的损伤，如果术中出现误损伤，腹腔镜模式更易于处理及应对。②对于一些较难完成

SSLF 的患者，尤其是骶棘韧带位置较深的患者，阴式模式较难完成的定位时，本方案可以通过对骶棘韧带、坐骨棘等盆腔组织更好的暴露与辨别，并更精准地定位悬吊穿刺位点，完成对骶棘韧带的悬吊。③通过腹腔镜模式，更有利于医师对骶棘韧带的认知以及对 SSLF 的教学与传承（图 A-H）。

不足之处在于：①因为单孔腹腔镜模式的原因，手术费用较 SSLF 可能较多，相信随着单孔腹腔镜的发展，port 等耗材费用的降低，这种手术费用之间的差距也会缩小。②需要术者适应 V-NOTES 的操作模式。适应这种模式后，在腹腔镜模式直视下定位骶棘韧带，SSLF 可能会变得更为容易。

（南京医科大学附属常州第二人民医院 秦真岳 汤慧敏 编译 陈继明 审校）

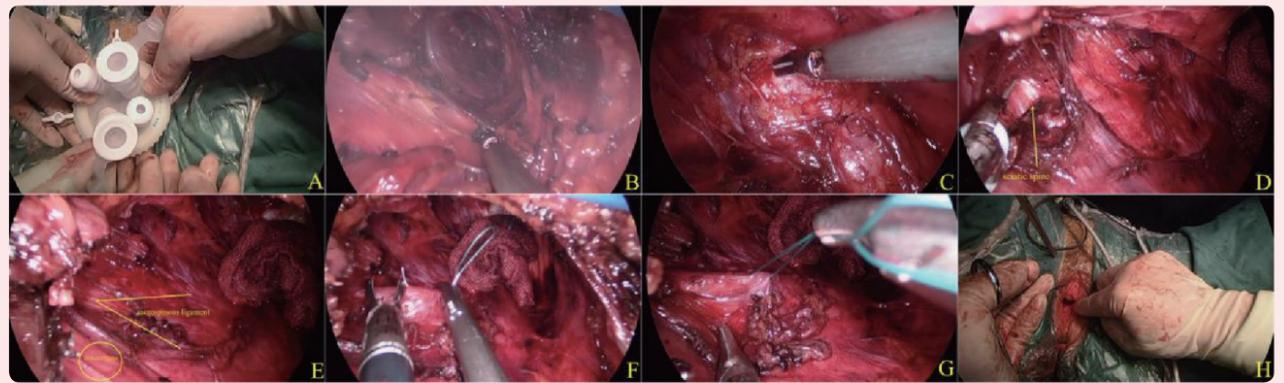


图1 手术过程

A. 安装经阴道单孔腹腔镜专用 port; B. 分离组织间隙; C. 暴露骶尾骨附着处的骶棘韧带 (sacrospinous ligament); D. 暴露坐骨棘 (sciatic spine); E. 暴露骶棘韧带和骶尾肌 (iliococcygeus); F. Eteotobond Excel W6937 不可吸收缝合线缝合骶棘韧带; G. 牵拉缝线判断张力; H. 将缝合线打结

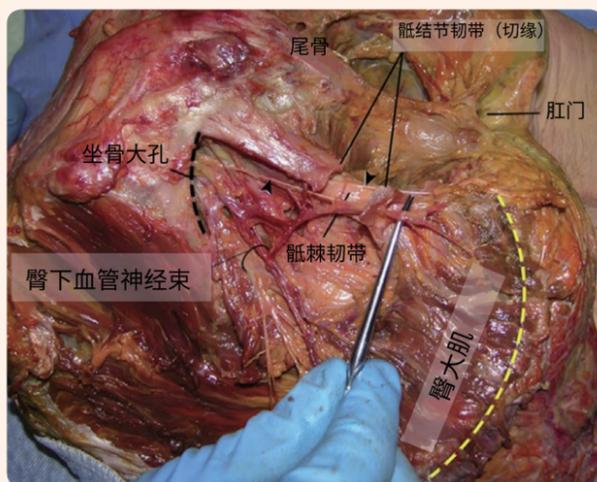
骶棘韧带固定术后神经卡压症状如何处理 ——移除骶棘韧带固定缝线或是有效方式

【据《BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynaecology》2022年3月报道】
题：骶棘韧带固定后神经卡压的手术治疗（荷兰阿姆斯特丹大学 作者 Eva V Vodegel 等）

骶棘韧带固定术 (SSLF) 由 Seder 在 1958 首次描述，是一种常用的手术技术，通过腹膜外悬吊的子宫颈或阴道顶端到骶棘韧带 (SSL) 来纠正子宫和阴道穹脱垂。虽然它的成功率很高，但神经卡压是一种可能发生的并发症。有时，附近的臀下神经和骶神经也会受到影响。这种神经卡压可引起手术同侧的臀部和腿部疼痛或麻木。

文献显示，大多数女性 (55% ~ 84%) 在术后立即出现臀部或腿部疼痛，约 3% ~ 15% 的女性在 SSLF 后 4 ~ 6 周经历短暂性疼痛。这可能与穿过尾骨肌-SSL 复合体的一条小神经的损伤或牵引有关，或者由直肠旁间隙的夹层肿胀引起。通常，这种损伤是自限性的，在术后 6 周至 6 个月内完全消退。

在严重持续性疼痛的情况下，这可能表明骶神经丛（在大多数情况下是神经）的神经被将子宫颈或穹隆固定到 SSL 的缝合线卡压或创伤。随后的臀部、会阴和下肢疼痛可能使人无力，并伴有臀部、会阴或外生殖器的感觉异常和痛觉过敏。从长远来看，这种神经痛可能会对女性的生活产生破坏性影响，限制日常生活中的常规活动，特别是在与坐姿相关的体位改变时。



Florian-Rodriguez ME, Hare A, Chin K et al. Inferior gluteal and other nerves associated with sacrospinous ligament: a cadaver study. [J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 215: 646.e1-646.e6.

一种安全有效的缓解疼痛的治疗方法，即使在初始放置后很长一段时间内也是如此。在咨询期间，可以讨论移除 SSL 缝合线后出现症状性 POP 的风险。鉴于该过程的稀有性和技术挑战性，我们建议由经验丰富的术者进行 SSL 缝合线地移除。

（中国科学技术大学附属第一医院 彭程 编译 申震 审校）

Eva V Vodegel 等进行了一项研究，深入了解 SSLF 后严重持续性疼痛女性缝合线切除的功效。在 2014 年 1 月 1 日至 2019 年 1 月 1 日期间，共有 21 例 SSL 缝合线移除病例。研究表明，在 SSLF（在专业的盆底中心进行）后有严重和（或）持续性疼痛的女性中，SSL 缝合线切除是安全有效的。在 95% 的病例中，SSL 缝合线切除可有效获得完全或部分疼痛缓解。在中位时间为 414 天后，通过手术切除 SSL 缝合线，在 86% 的病例中实现了完全缝合线切除。在缝合线移除过程中发生了一次不良事件，失血过多 (520 ml)，但不需要输血。在手术后 6 ~ 8 周，10% 的女性在缝合线切除后再次出现有症状的 POP，为此需要额外的 POP 手术。

研究结果提示：SSLF 后导致严重持续性疼痛的神经卡压是一种罕见但相关的并发症，可导致生活质量的显著损害。手术切除 SSL 缝合线是一种

帕福拉西宁——一种叶酸受体阳性卵巢癌术中显像剂

【据《Journal of Clinical Oncology》2022年9月报道】题:帕福拉西宁注射液(OTL38)用于叶酸受体阳性卵巢癌术中成像的Ⅲ期研究(美国宾夕法尼亚大学医院作者Janos L.Tanyi等)

卵巢癌(ovarian cancer, OC)是女性生殖系统恶性程度最高的肿瘤,早期症状隐匿不易确诊,患者预后较差。虽然目前手术切除结合化疗的治疗方案显著抑制了卵巢癌的进展,延长了患者的生存期,但精细化的手术操作和做到最完整的癌组织切除仍旧是影响患者总体生存率的重要因素。基于以上现状,开发术中分子成像(IMI)技术,帮助临床医生在术中发现白光和触诊无法发现的癌组织,并在最大程度将其切除,将极大改善患者预后,提高患者的总体生存率。

近期,来自美国宾夕法尼亚大学医院的Janos L.Tanyi博士及其团队研究了帕福拉西宁在实时检测叶酸受体阳性卵巢癌中的安全性和有效性。帕福拉西宁是一种叶酸类似物\吡啶菁绿色结合物,可以与卵巢癌中显著表达的叶酸受体结合,具有极

佳的靶向特异性和稳定性,可以在整个手术过程中稳定表达。在手术开始1小时前通过静脉注射帕福拉西宁(剂量0.025 mg/kg IV),术中借助

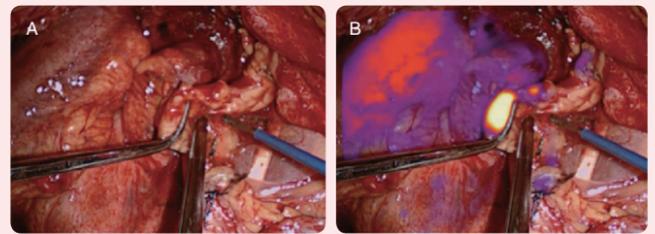


图2使用(A)正常白光与(B)帕福拉西宁注射后的近红外荧光成像相比,在右侧结肠旁沟中的卵巢癌病变可视化

近红外成像技术显像。这项涉及11个研究中心的Ⅲ期临床研究历时4年完成,受试的患者在术中首先在白光下进行评估,然后随机分配成两个组,一组选择常规手术方式,另一组在帕福拉西宁的辅助下进行近红外线识别病变区域并手术切除,术后比较两组差别和癌组织残留率。研究者选取了150例患者进行药物安全性分析,结果发现其中30%的患者(150例中的45例)出现了恶心、呕吐、腹痛等可控的药物反应,未出现死亡等严重不良事件,出现的药物反应也可通过输液等常规方式缓解,不会对患者产生额外影响。此外,研究者选取了109例叶酸受体阳性患者进行了药物有效性分析,结果发现在33%(95%CI, 24.3~42.7; $P < 0.01$)的患者中帕福拉西宁识别出了常规检查未发现的癌组织,在接受减瘤手术的患者比例为39.7%(95%CI 27.0~53.4, $P < 0.001$)。检测出卵巢癌的敏感性为83%,假阳性率为24.8%。同时,通过帕福拉西宁的辅助检测,62.4%(109例中68例)的患者实现了R0完全切除。因此,帕福拉西宁在卵巢癌手术中的应用具有可靠的安全性和有效性,可以大大降低卵巢癌组织的残留率,对于卵巢癌患者的晚期预后具有重要意义。此研究目前缺乏出院患者随访数据,在未来的随访观察中需要重点观察患者疾病复发率和总体生存率,从而支持帕福拉西宁的临床应用。(兰州大学第一医院马良建编译刘畅审校)

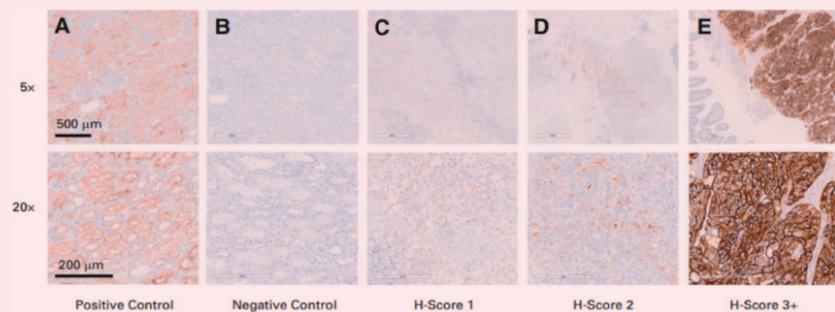


图1恶性上皮肿瘤中叶酸受体 α 水平

A. 阳性对照; B. 阴性对照; C. 阳性值最弱; D. 阳性值中等; E. 阳性值最强。细胞数1为33%, 2为34%~65%, 3为>66%

卵巢癌表征和潜在治疗靶点——核糖核酸酶2(RNASET2)

【据《INT J MOL SCI》2022年8月13日报道】题:核糖核酸酶2(RNASET2):一个参与控制卵巢癌发病机制的高度多效和进化保守的肿瘤抑制基因(意大利Insubria大学作者Antonino Bruno等)

卵巢癌是妇科恶性肿瘤中预后最差的一种,5年生存率25%~30%,包括卵巢上皮性卵巢癌、生殖细胞卵巢癌、性索-间质卵巢癌和卵巢小细胞癌等。上皮性卵巢癌分为浆液性(低或高级别)癌、透明细胞癌、子宫内膜样癌和黏液性癌等亚型,主要治疗方法是基于手术和铂基化疗的结合。近年来,针对卵巢癌患者的临床试验数据表明其总体生存率没有显著提高,传统疗法显然已达到平台期,因此,迫切需要新的策略来克服目前可用治疗方法的局限性,满足这一相关的临床需求。

最近, Antonino Bruno教授团队发现核糖核酸酶2(RNASET2)作为抑癌基因在卵巢癌的细胞自主性和非细胞自主性中具有重要的作用,是非常有前景的治疗靶点。在细胞自主性中, RNASET2具有抑癌作用且活性不同,如抗血管生成作用,调节癌相关基因的表达;抑癌作用在应激条件下明显加剧,而这通常是早期癌症所经历的。在非细胞自主性中,表明其能够在肿瘤细胞及其微环境的细胞效应

分子之间相互作用,从而提高抗癌先天免疫反应。通过将缺失RNASET2的人类Hey3Met2系移植到裸鼠,与对照相比,过表达RNASET2的Hey3Met2在体内的成瘤速度明显被抑制, Ki-67+增殖细胞的比例显著降低, CCL-3阳性细胞的凋亡增加,同时宿主源性细胞大量浸润。IHC分析这些宿主源性细胞属于小鼠宿主单核-巨噬细胞谱系,建立基于Rag2-/ γ c-/-异种移植模型评估免疫宿主细胞群功能,将相同Hey3Met2克隆体接种在体内,结果显示过表达RNASET2的肿瘤生长速度仍受到显著抑制。此外,经过巨噬细胞消耗剂预处理的小鼠, RNASET2抑制肿瘤生长的能力显著削弱,这可能是RNASET2介导肿瘤抑制的一个关键过程。RNASET2沉默的OVCAR3克隆的细胞裸鼠成瘤实验中发现RNASET2沉默的瘤体生长速度加快,肿瘤中宿主源性细胞显著减少, IHC检测证实宿主源性细胞的减少主要是由M1极化的巨噬细胞造成。

以上实验证据表明RNASET2在人类卵巢癌中是一种多面性、多效性的抑癌蛋白。因此, Antonino Bruno教授团队认为RNASET2有望成为治疗卵巢癌的新靶点。(福建省妇幼保健院冯露露编译林颖审校)

卵巢癌治疗新靶点——Stanniocalcin-1/FOXC2/ITGB6信号轴

【据《J Exp Clin Cancer Res》2022年4月】题: Stanniocalcin-1通过FOXC2/ITGB6信号轴促进卵巢癌转移、脂代谢和顺铂化疗耐药(中国上海交通大学医学院附属新华医院作者Feikai Lin等)

卵巢癌是全球第二大致死性妇科恶性肿瘤,也是女性癌症相关死亡的第八大原因。在过去的10年中,卵巢癌的患病率有所上升。由于缺乏有效的早期筛查方法,超过75%的卵巢癌患者在诊断时已发展为晚期,治疗方式一般为手术加化疗,而化疗耐药是卵巢癌高死亡率的重要原因。众多研究表明脂质代谢与卵巢癌的预后密切相关,脂质代谢途径为癌细胞快速增殖和转移提供所需的能量,与卵巢癌的不良预后密切相关。因此脂质代谢和转移是治疗卵巢癌的新靶点。卵巢癌细胞的转移、脂质代谢和顺铂化疗耐药的具体机制仍不清楚,识别新的预后生物标志物和潜在的治疗靶点是非常重要的。

已有众多研究表明, Stanniocalcin-1(STC1)在卵巢癌中过表达,并参与卵巢癌细胞的增殖和迁移。Feikai Lin等首先通过对卵巢癌患者组织进行单细胞测序和免疫组织化学分析

证实:与癌旁组织相比,卵巢癌组织中STC1的表达确实显著增强;而与卵巢癌组织相比,腹膜转移组织中的STC1表达也进一步上调。通过设计体外卵巢癌细胞和构建体内裸鼠转移瘤两种模型,研究者证明STC1促进了卵巢癌的转移。临床上常见到卵巢癌细胞容易转移到由脂肪细胞含量丰富的大网膜及一些腹膜组织,研究者进一步利用脂质组学技术,发现STC1可显著下调三酰甘油(TG(16:0), TG(18:0))、磷脂酰胆碱[PC(36:0)]及神经酰胺[Cer(d18:1)],其很可能是通过调节脂质代谢相关基因UCP1, TOM20和perilipin1来影响卵巢癌的大网膜转移。这是首次发现STC1促进卵巢癌细胞的转移,并且转移与脂质代谢有关,三酰甘油可能参与这一过程的重要代谢物。随后研究还发现STC1和FOXC2/ITGB6信号轴还会促进卵巢癌顺铂耐药。

总的来说, STC1可通过FOXC2/ITGB6信号轴促进卵巢癌转移、脂质代谢异常及顺铂化疗耐药(图1)。因此, STC1可作为转移性卵巢癌患者的预后指标和新型治疗靶点。

(福建省妇幼保健院马金成编译孙蓬明毛晓丹审校)

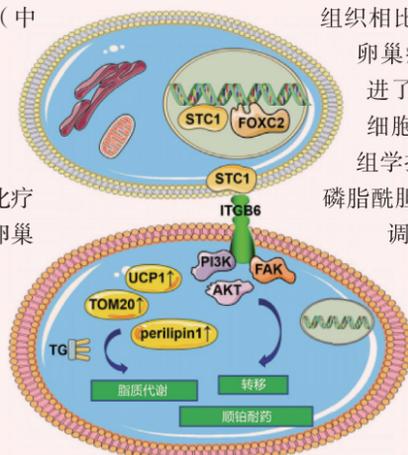


图1 FOXC2/STC1/ITGB6信号轴调控卵巢癌细胞转移、脂代谢和顺铂耐药中的机制示意图

子宫内膜癌分子分型是否满足现有的诊疗参考 ——瘤内蛋白质组学或能扩展对子宫内膜癌异质性的认知

【据《Cell Reports Medicine》2022年9月报道】题:子宫内膜癌瘤内异质性的蛋白质组和功能特征(澳大利亚纽卡斯尔大学作者M. Fairuz B. Jamaluddin等)

子宫内膜癌是发达国家最常见的妇科癌症,尽管努力寻找新的预防、诊断(病理或分子分型)和治疗方案(手术和辅助治疗),但子宫内膜癌的死亡率和发病率仍持续上升。近期临床试验数据表明,PI3K-mTOR信号通路抑制剂雷帕洛最初能抑制肿瘤细胞增长,然而,随着时间的推移,肿瘤细胞能够克服其抑制,这提示子宫内膜细胞具有遗传异质性。关于子宫内膜癌的异质性,尤其是在蛋白质组学上知之甚少,深入了解其异质性的蛋白分子机制,将有助于制定独特的药物靶点、确定子宫内膜癌的新治疗方案。

因此, Jamaluddin 教授及其同事基于SWATH-MS液相质谱蛋白组学的方法,对同一子宫内膜癌患者肿瘤的不同区域的蛋白进行研究。共分析了20例患者的63例活检组织,并使用4例患者的16例活检组织建立了类器官。通过进一步验证来自17名患者的其余54个肿瘤,作者发现:①同一子宫内膜癌患者采集的不同部位肿瘤样本含有不同的蛋白谱,提示这些肿瘤的形成存在异质性(图1)。②在绝经前和绝经后子宫内膜癌患者中共检测到1985种蛋白质,与绝经前患者相比,绝经后患者中74种蛋白上调具有统计学意义(例如:EWSR1、TUBA1A、TIGAR、CENPV、COL1A2、S100A16、NEBL)。③通过分

析与肿瘤分级相关的蛋白,作者发现与I级相比,II级子宫内膜样腺癌患者中,只有8种蛋白表达显著上调,包括EWSR1、MZB1、Mx1、NANS、TMED9、TPPP、HNRNPF和NOLC1。26种蛋白显著下调,包括HBA1、COL1A2、SLC4A1、COL5A1、FGA等。④通过分析肿瘤侵袭相关的蛋白特征,作者发现与对照组相比(肌层浸润深度小于10%),肌层浸润深度大于10%的肿瘤组织中15种蛋白的表达上调具有统计学意义(例如:EWSR1、TIGAR、SLC9A3R1、DNAJB11、RBBP4)。此外,48种蛋白下调具有统计学意义,包括MYH11、NEBL、COL1A2、OGN、GNLY。⑤作者在子宫内膜癌的不同亚

型中观察到EWSR1高表达,尤其是绝经后子宫内膜癌患者,并且与其侵袭性相关。EWSR1是一种参与多种细胞过程的RNA/DNA结合蛋白,其在许多人类疾病中表达的异常,EWSR1高表达的子宫内膜癌往往伴随着DNA修复途径相关蛋白的表达失调(如TP53和XRCC1)。综上表明EWSR1可作为高侵袭性绝经后子宫内膜癌的病理标志基因。⑥通过分析DNA错配修复缺陷(MMR)的子宫内膜癌患者蛋白改变情况,作者发现与未发生错配修复的子宫内膜癌相比,错配修复缺陷的子宫内膜癌总共有80种蛋白发生改变,其中40种蛋白高表达(例如HBA1、COL1A2、YAP1、PTMS、CCAR),3种蛋白低表达(CRKL、

DAD1、ASPH),这些结果提示,CRKL、DAD1和ASPH可作为子宫内膜癌患者有无DNA错配修复缺陷的生物学标志物。⑦作者通过提取同一患者四个不同区域的子宫内膜癌组织构建类器官,发现不同区域的类器官形状、大小和细胞增殖都有所不同,并且该形态学差异与原发性肿瘤的大小无关。上述结果进一步提示患者同一肿瘤中蛋白质组学差异与肿瘤细胞生长速度差异的相关性(图2)。

综上所述,该研究通过定量蛋白质组学揭示了子宫内膜癌异质性,也为子宫内膜癌分子分型提供参考,并为进一步研究子宫内膜癌异质性机制提供基础。

(福建省妇幼保健院 吕承宇 编译
孙蓬明 审校)

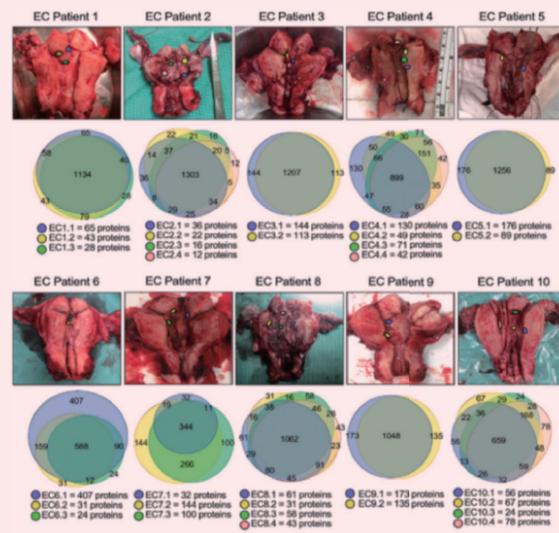


图1 子宫内膜癌患者肿瘤异质性蛋白质组学分析, 维恩图代表单个患者在同一肿瘤不同部位发现的蛋白质数量

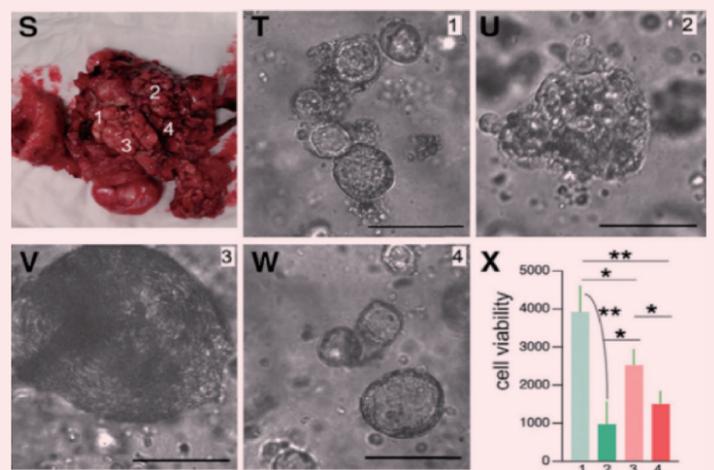


图2 子宫内膜癌类器官异质性(S-X)子宫内膜癌患者不同部位活检4次, 条形图表示培养10天后类器官细胞增殖; 采用非配对t检验进行统计分析。数据以平均值±SEM表示, 显著差异由* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 以及*** $P < 0.001$

CIN2 手术治疗后再打 HPV 疫苗有用吗

【据《British Medical Journal》2022年8月报道】题:人乳头瘤病毒(HPV)疫苗接种对局部手术治疗后 HPV 感染和 HPV 相关疾病复发的作用:系统回顾和荟萃分析(英国伦敦帝国理工学院医学院作者 Konstantinos S Kechagias 等)

HPV 疫苗的问世是宫颈癌预防的一个里程碑式的飞跃。HPV 疫苗除了预防感染以外,是否还可以减少手术治疗后的 HPV 相关性疾病的复发风险呢?

近期,来自英国帝国理工学院的 Konstantinos S Kechagias 及其团队对 HPV 疫苗接种对局部手术治疗后 HPV 感染和 HPV 相关疾病复发的作用进行了荟萃分析。共检索了10662篇文章,最终22篇文章符合评价纳入标准;其中18项研究还报告了来自未接种疫苗组的数据,并被纳入荟萃分析(12项观察性研究、两项随机对照试验和四项随机对照试验的事后分析)。以与所有 HPV 类型相关的宫颈上皮内瘤变2级或更高级别的患者经过局部手术治疗后复发为主要结局,他们进行了两次荟

萃分析,第一次对观察性研究和随机对照研究的分析,结果表明在接受局部手术治疗时接受 HPV 疫苗接种的女性 CIN2+ 复发的风险降低(11项研究,19909名参与者;风险比0.43,95%CI 0.30~0.60; $I^2=58%$, $\tau^2=0.14$;中位随访36个月,四分位距24~43.5)(表1);第二次是对随机对照研究的事后研究进行分析,结果表明:与未接种疫苗相比,HPV 疫苗接种降低了 CIN2+ 复发的风险(四项研究,2268名参与者;风险比0.45,95%CI 0.13~1.57; $I^2=14%$, $\tau^2=0.05$;中位随访27个月,四分位距21~39)(表2)。尤其对于与 HPV16 或 HPV18 感染相关的高级别宫颈上皮内瘤变的患者,效果更为明显,但目前的证据还不足以证明 HPV 疫苗接种对预防外阴、阴道或肛门上皮内瘤变复发的获益。最后,作者自己也提出此项分析仍存在着不确定性,因为研究中的诊断方法、随访时间和 HPV 疫苗类型和时间的差异都可能影响效果评估的准确性。(福建省妇幼保健院 陈琰琳 编译 蔡良知 审校)

表1 HPV 疫苗接种对生殖器疾病局部手术治疗后 HPV 感染相关疾病复发风险和 HPV 清除的影响(随机对照试验和观察性研究)

结局	研究数量*(参照)	参与的总人数	疫苗组[每个事件总数 n/N (%)]	非疫苗组[每个事件总数 n/N (%)]	风险率(95%CI) 随机效应模型(逆方差法)	T ²	I ²	PI
CIN2+†	11 (18, 19, 21, 22, 42, 44, 49)	19 909	141/3 472 (4%)	926/16 437 (5.6%)	0.43 (0.30-0.60)	58%	0.14	0.16-1.12
CIN1+	5 (21, 22, 44, 47, 48)	1 045	89/587 (15.1%)	316/458 (25.3%)	0.55 (0.31-0.96)	63%	0.15	0.13-2.26
CIN3	3 (18, 19, 47)	17 757	45/2 428 (1.4%)	420/15 329 (2.7%)	0.28 (0.01-6.37)	71%	1.23	N/A
CIN2	3 (18, 19, 47)	17 757	15/2 428 (0.6%)	365/15 329 (2.3%)	0.23 (0.11-0.48)	0%	0	0.03-1.99
CIN1	4 (21, 22, 47, 48)	970	55/562 (9.7%)	44/408 (10.7%)	0.86 (0.31-2.33)	62%	0.27	0.06-11.88
与 HPV18 或 16 型相关的 CIN2+	6 (18, 21, 42, 45, 46, 48)	1879	12/953 (1.2%)	53/926 (5.7%)	0.26 (0.16-0.43)	0%	0	0.16-0.45
与 HPV18 或 16 型相关的 CIN1+	1 (21)	178	2/89 (2.2%)	8/89 (8.9%)	0.25 (0.05-1.14)	N/A	N/A	N/A
异常细胞学	1 (21)	178	7/89 (7.8%)	23/89 (25.8%)	0.30 (0.14-0.67)	N/A	N/A	N/A
VIN1+ 或 ValN1+	1 (21)	178	0/89 (0%)	3/89 (3.3%)	0.14 (0.01-2.73)	N/A	N/A	N/A
VIN2+ 或 ValN2+	2 (21, 50)	296	8/131 (6.1%)	27/165 (16.3%)	0.56 (0.01-35.16)	0%	0	N/A
生殖器疣	1 (41)	171	45/91 (49.4%)	35/80 (43.7%)	0.14 (0.01-2.73)	N/A	N/A	N/A
高级别 VIN	1 (43)	152	12/38 (31.5%)	35/114 (40.7%)	1.03 (0.60-1.77)	N/A	N/A	N/A
持续人乳头瘤病毒感染‡	1 (18)	344	26/166 (15.6%)	32/178 (17.9%)	0.87 (0.54-1.40)	N/A	N/A	N/A

AIN, 肛门上皮内瘤变; CIN, 宫颈上皮内瘤变, 1级(CIN1); 2级或以上(CIN2+); 3级(CIN3); N/A, 不适用; PI, 预测区间; VIN1+ 或 ValN1+, 外阴或阴道上皮内瘤变1级或更高, 2级或更高(VIN2+ 或 ValN2+); *所有研究包括干预组(疫苗)和对照组(非疫苗组); †调整后的数据是可以使用的; ‡在局部手术后, 于基线和6个月时检测 HPV 类型

表2 接种人乳头瘤病毒(HPV)疫苗对 HPV 感染相关疾病的复发风险和生殖器疾病局部手术治疗后 HPV 清除的影响(随机对照试验的随机后组分析)

结局	研究数量*(参照)	参与的总人数	疫苗组[每个事件总数 n/N (%)]	安慰剂组[每个事件总数 n/N (%)]	风险率(95%CI) 随机效应模型(逆方差法)	T ²	I ²	PI
CIN2+	4 (16,17,20,51)	2 268	12/999 (1.2%)	38/1 269 (2.9%)	0.45 (0.13-1.57)	14%	0.05	0.06-3.2
CIN1+	3 (17,20,51)	1 958	43/857 (5%)	89/1 101 (8%)	0.64 (0.45-0.90)	0%	0	0.23-1.78
CIN3	2 (17,20)	1 503	3/667 (0.4%)	14/836 (1.6%)	0.30 (0.28-0.32)	0%	0	N/A
CIN2	2 (17,20)	1 503	5/667 (0.7%)	14/836 (1.6%)	0.48 (0.08-3)	0%	0	N/A
CIN1	3 (17,20,51)	1 957	34/857 (3.9%)	53/1 100 (4.8%)	0.85 (0.44-1.62)	0%	0	0.12-5.8
与 HPV18 或 16 型相关的 CIN2+	4 (16,17,20,51)	2 268	4/999 (0.4%)	9/1 269 (0.7%)	0.63 (0.07-5.89)	14%	0.44	0.01-40.46
与 HPV18 或 16 型相关的 CIN1+	2 (17,51)	1 804	2/777 (0.2%)	16/1 027 (1.5%)	0.22 (0.09-0.50)	0%	0	N/A
异常细胞学	2 (16,51)	765	70/332 (21%)	60/433 (13.8%)	1.48 (1.26-1.73)	0%	0	N/A
VIN1+ 或 ValN1+	3 (17,20, 51)	1 670	20/744 (2.6%)	23/926 (2.4%)	1.30 (0.23-7.43)	29%	0.29	N/A
VIN2+ 或 ValN2+	3 (17,20, 51)	1 666	5/738 (0.6%)	6/928 (0.6%)	1.01 (0.24-4.15)	0%	0	0.02-65.78
生殖器疣	1 (17)	1 063	7/474 (1.4%)	22/589 (3.7%)	0.40 (0.17-0.92)	N/A	N/A	N/A
持续人乳头瘤病毒感染	1 (16)	311	14/142 (9.8%)	8/169 (4.7%)	1.85 (0.83-4.15)	N/A	N/A	N/A
突发人乳头瘤病毒感染‡	1 (16)	311	8/142 (5.6%)	21/169 (12.4%)	0.45 (0.21-1)	N/A	N/A	N/A

AIN, 肛门上皮内瘤变; CIN, 宫颈上皮内瘤变, 1级或更高级别 CIN1+, 2级(CIN2), 2级或更高级别 CIN2+, 3级(CIN3); N/A, 不适用; PI, 预测区间; VIN1+ 或 ValN1+, 外阴或阴道上皮内瘤变1级或更高级别, 2级或更高级别(VIN2+ 或 ValN2+); *所有研究包括干预组(疫苗)和对照组(安慰剂组); †在局部手术后基线和6个月检测 HPV 类型; ‡新的 HPV 型是在局部手术后6个月或更长时间发现的