

早期子宫内膜癌患者保留卵巢的可行性分析

王 霞 吴玉梅

摘 要 **目的** 观察 45 岁以下 I 期子宫内膜癌患者保留卵巢的预后和卵巢功能,探讨年轻子宫内膜癌患者保留卵巢的可行性。**方法** 101 例年龄 ≤ 45 岁 I 期子宫内膜癌患者均行手术治疗,所有入组患者术前均予以知情,根据患者自愿分为保留卵巢组 25 例(实验组)和切除卵巢组 76 例(对照组),观察两组的临床治疗效果。**结果** 两组的无瘤生存期及健康指数评分(EQ-5D 健康指数表)差异无统计学意义,但实验组术后性生活质量显著优于对照组($P < 0.05$),性激素水平也明显优于对照组(FSH, LH 以及 E_2 为观察指标),差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 对于年轻早期子宫内膜癌患者,手术保留卵巢具有可行性,能够保留其内分泌功能,有效提高患者的生活质量。

关键词 子宫内膜癌 卵巢功能 生活质量

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.07.017

Analysis of the Feasibility of Ovary Conservation in Patients with Early Stage Endometrial Carcinoma . Wang Xia, Wu Yumei. Department of Gynecology and Obstetrics, Dongcheng District First Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100007, China

Abstract Objective The prognosis and ovarian function of patients under the age of 45 who had ovary conservation with stage I endometrial cancer (EC) were observed, to investigate the feasibility of ovary conservation. **Methods** Totally 101 patients aged 45 or younger with stage I endometrial cancer underwent surgical treatment. The recruited patients were all informed preoperatively, and were divided into two groups according to their voluntary: reserved ovaries group of 25 cases (experimental group) and resection group of 76 cases (control group). The clinical therapeutic effect of two groups was observed. **Results** There was no significant difference between the two groups in the disease-free survival and the health index score (EQ-5D), but the quality of sexual life in ovary reserved group was significantly higher than that in the ovariectomized group ($P < 0.05$); the level of sex hormones in the experimental group was significantly better than that in the control group (LH, FSH and E_2 as the observation index) with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Ovarian preservation in operation is safe and feasible for stage I EC patients under the age of 45. This method can preserve their reproduction and endocrine function, and it can effectively improve their quality of life.

Key words Endometrial cancer; Ovarian function; Quality of life

子宫内膜癌是常见的女性生殖系统三大恶性肿瘤之一,好发于围绝经期及绝经后女性,近年来,子宫内膜癌的发生率呈逐年上升趋势,且日趋年轻化, ≤ 45 岁年轻女性的发生率逐年升高^[1,2]。但是,大量文献报道年轻早期的子宫内膜癌患者多分化较好、肌层浸润较浅,多不伴有淋巴结转移,预后也相对较好^[3,4]。标准的 I 期子宫内膜癌治疗为手术方式为子宫+双侧附件切除术,然而,卵巢切除后会带来皮肤粗糙、肥胖、潮热、烦躁、性生活质量下降等问题,随着当代女性婚育年龄后延和人们对高质量生活的追

求,年轻女性对生育功能及内分泌功能的要求也随之提高,临床治疗的目的已不能仅限于生存期的延长,提高患者的生活质量已成为妇科肿瘤医师的主要任务,所以需要对早期子宫内膜癌的手术方式进一步进行探讨。以保留内分泌功能为目的的保守性手术备受关注,本研究回顾了笔者医院 2009 年 1 月~2015 年 6 月首次接受手术治疗的年龄 ≤ 45 岁的 I 期子宫内膜癌患者的临床资料,随访研究了其临床预后、健康指数、性生活质量及卵巢功能,旨在为临床治疗提供参考,现报告如下。

资料与方法

1. 一般资料:2009 年 1 月~2015 年 6 月在首都医科大学附属北京妇产医院骑河楼院区住院首次手术治疗并经术后病理证实为子宫内膜癌 I 期的患者共 101 例,所有患者术前均进行了诊断性刮宫,病理结果为子宫内膜癌或可疑癌,根据患者意愿分别采取

基金项目:北京市卫生局首发基金资助项目(2011-2011-03);北京市科委重点基金资助项目(D131100005313009)

作者单位:100007 北京市东城区第一妇幼保健院妇产科(王霞);首都医科大学附属北京妇产医院妇科(吴玉梅)

通讯作者:吴玉梅,电子信箱:wym597118@163.com

保留一侧或两侧卵巢的子宫内膜癌分期术及切除双侧卵巢的分期术,前者为实验组,后者为对照组,对照组中有 6 例患者为手术先行保留卵巢,后又追加二次手术切除了双侧附件并行盆腔淋巴结切除。诊断性刮宫有 1 例患者提示为低分化腺癌,建议该患者切除双侧附件,纳入到对照组。实验组 25 例,患者年龄 29~43 岁,平均年龄 37.4 ± 4.6 岁,对照组 76 例,患者年龄 28~45 岁,平均年龄 39.6 ± 6.3 岁,根据肿瘤患者手术所见及术后病理结果,依据 2009 年的 FIGO 分期法对患者进行手术-病理分期。两组患者年龄、术后病理类型、肿瘤分期、分化、合并症、补充治疗的例数、术后随访时间等一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性(表 1)。实验组有 10 例患者行盆腔淋巴结切除,对照组有 59 例行盆腔淋巴结切除术。术中对切除的子宫均进行了剖检,所有患者术中均未做冷冻病理学检查。

表 1 两组患者一般资料

一般情况	实验组 ($n=25$)	对照组 ($n=76$)	P
年龄(岁)	37.4 ± 4.6	39.6 ± 6.3	0.111
肿瘤浸润深度			
<1/2 子宫肌层	22	66	0.881
$\geq 1/2$ 子宫肌层	3	10	
分化			
G ₁	19	57	0.920
G ₂	5	16	0.910
G ₃	1	3	0.991
病理类型			
内膜样腺癌	25	75	0.564
非内膜样腺癌	0	1	
合并糖尿病	6	14	0.544
合并高血压	6	13	0.444
合并不孕	7	13	0.236
术后补充放疗	3	7	0.685

2. 纳入及排除:(1)纳入标准:①研究人群为年龄不超过 45 岁的年轻子宫内膜癌患者;②依据手术所见及术后病理结果,FIGO 分期为 I 期(有个别病例参照 FIGO 2009 进行重新分期);③无其他恶性肿瘤病史;④全部病例均行手术治疗,手术方式:筋膜外全子宫全切术+双侧附件切除术或保留一侧(或双侧)卵巢,伴或不伴盆腔淋巴结清扫;⑤全部病例均有术后手术标本病理检查;⑥临床和病理资料完整。(2)排除标准:①年龄超过 45 岁,或未满 45 岁已绝经者;②FIGO 分期不是仅限于 I 期;③合并其他恶性肿瘤,如合并卵巢癌、乳腺癌等;④随访指标不严格;

3. 方法:将手术病理分期为 I 期的子宫内膜癌且行保留一侧或两侧卵巢的患者为实验组,切除双侧附

件的患者为对照组,对两组患者进行回顾性分析,观察两组患者的无瘤生存期和生存期,对所有研究对象进行肿瘤患者健康指数评分(EQ-5D 健康指数量表,包括活动能力、自理能力、日常活动、疼痛或不舒适程度、心情焦虑或抑郁程度 5 大项,总分 100 分)及术后生活质量评分(FSFI 量表,包括性欲或性兴趣、性唤起、阴道润滑程度、性满意度、性交不适或性交痛 5 大项,总分 100 分),比较两组患者的术后复发情况、生活质量及性生活质量的差异。通过术后门诊复查随访,以填表方式进行评分,所有入组病例均按时复查,无失访病例。

4. 统计学方法:SPSS 19.0 处理数据,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析,组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

两组患者均为 I 期早期子宫内膜癌患者,一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),合并高血压、糖尿病及不孕症的病例较多,但两组间无明显差异。两组患者均无手术严重并发症发生,术后补充治疗中实验组均为补充化疗,对卵巢内分泌功能影响较小。

所有患者都按时门诊复查随访,有门诊复查记录,随访时间 3~72 个月,实验组中位随访时间为 45 个月,对照组中位随访时间为 42.5 个月,随访时间差异无统计学意义($P > 0.05$)。但部分患者随访时间较短,随访不足 1 年的病例实验组 3 例,对照组 8 例,在两组中所占比例差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者均无死亡病例,生存率为 100%,实验组有 2 例复发,对照组有 5 例复发,无瘤生存期差异无统计学意义($P > 0.05$)。比较两组患者的生活质量及性生活质量,两种评分满分均为 100 分。实验组生活质量评分 75~95 分,平均 84.84 ± 5.11 分,性生活质量评分 75~91 分,平均 82.96 ± 5.68 分。对照组生活质量评分 68~95 分,平均 83.21 ± 10.07 分;性生活质量评分 40~65 分,平均 54.13 ± 7.66 分。两组患者术后生活质量评分差异无统计学意义($P > 0.05$),但性生活质量比较差异有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。

表 2 术后复发情况及生活质量、性生活质量比较

组别	复发例数 (n)	生活质量评分 (分)	性生活质量 评分(分)
实验组 ($n=25$)	2	84.84 ± 5.11	82.96 ± 5.68
对照组 ($n=76$)	5	83.21 ± 10.07	54.13 ± 7.66
T/Z	0.243	0.778	17.295
P	0.808	0.294	0.000

通过检测两组患者血清中促卵泡刺激素、促黄体生成素、雌二醇水平,进行卵巢功能比较。血清促卵泡刺激素 FSH >40IU/L、促黄体生成素 LH >30IU/L,雌二醇 <50pmol/L 者判定为卵巢衰竭。部分患者术后进行卵巢内分泌激素检查,如果同一患者多次进行激素测定,则取第 1 次检查结果。实验组 9 例、对照组 6 例患者进行了激素水平检测。结果显示,实验组 FSH 2.32 ~ 10.59IU/L, LH 3.99 ~ 23.77IU/L, E₂: 95.27 ~ 233.49pmol/L, 均无卵巢衰竭表现。而对照组卵巢功能检测结果显示, FSH 20.32 ~ 81.47IU/L, LH 10.20 ~ 37.76IU/L, E₂ 4.31 ~ 43.31pmol/L。虽然并非各项值都达到卵巢衰竭的界限,但两组间 3 项数值比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),也充分说明实验组术后具有较好的卵巢内分泌功能,详见表 3。

表 3 卵巢内分泌功能比较

组别	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	E ₂ (pmol/L)
实验组 (n = 9)	6.32 ± 2.67	7.61 ± 5.60	200.32 ± 142.10
对照组 (n = 6)	47.91 ± 25.97	27.35 ± 10.23	23.68 ± 12.59
T	-3.909	-4.584	3.707
P	0.011	0.000	0.001

讨 论

子宫内膜癌首选手术治疗,而 I 期患者传统的手术方式是筋膜外全子宫切除及双附件切除术,部分患者行盆腔淋巴结切除及腹主动脉旁淋巴结取样,比如可疑淋巴结转移、特殊病理类型、低分化腺癌、肌层浸润深度 ≥ 1/2,病灶累及宫腔面积超过 50%。女性的内分泌功能主要依靠卵巢分泌的激素,而对于 45 岁以内的患者绝大多数尚未绝经,手术切除双侧卵巢后会很快出现围绝经期症状(潮热、多汗、阴道萎缩等),还有可能增加心血管疾病、认知障碍或痴呆、帕金森病、骨质疏松、骨折等的患病风险,而且性功能和心理幸福感也会下降,从而增加总体的病死率^[5,6]。因此,手术保留年轻子宫内膜癌患者的卵巢具有重要意义,而且随着子宫内膜癌发病的年轻化趋势,患者对保留卵巢内分泌功能甚至是生育功能的要求越来越高^[7,8]。但保留卵巢有可能面临卵巢转移、术后复发等问题,所以卵巢去留的可行性问题需要进一步研究及探讨^[9,10]。在一项 402 例 I 期子宫内膜癌的回溯性研究中发现,子宫内膜癌保留卵巢对于癌症相关生存率(CSS)和总生存率(OS)无影响,尤其是年轻、高分化、早期子宫内膜癌患者渴望保留卵巢^[11]。还有一项关于绝经前早期子宫内膜腺癌的研究,比较了

176 例保留卵巢与 319 例切除双侧附件的患者,两组患者在无瘤生存时间、总生存时间、复发率方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)^[9]。

本研究回顾性分析了北京妇产医院近 6 年的 45 岁以下 I 期子宫内膜癌患者的临床资料。术中保留卵巢患者均行楔形活检,送快速冷冻病理检查,除外隐性转移或合并原发性卵巢恶性肿瘤;腹腔积液细胞学均阴性。首先比较两组患者术后复发情况,用 EQ-5D 健康指数表和 FSFI 量表对患者进行生活质量及性生活质量评估,并对术后卵巢内分泌功能进行比较。研究结果显示,两组患者均无死亡病例,实验组有 2 例复发,对照组有 5 例复发,无瘤生存时间无显著差异,实验组 2 例复发病例均为 Ia 期腺癌,高分化 1 例,高中分化 1 例,癌灶未侵犯宫角,2 例患者均未行盆腔淋巴结切除,术后肺转移和卵巢转移各 1 例。对照组复发病例中分化程度 2 例为低分化、2 例为中分化,1 例为高分化,1 例为患者肌层浸润 < 1/2,4 例患者肌层浸润 > 1/2,有 1 例患者未做盆腔淋巴结切除。综上分析,考虑子宫内膜癌术后复发与肿瘤分化及肌层浸润深度有一定的相关性。两组患者术后生活质量差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但保留卵巢组患者性生活质量评分明显高于切除卵巢患者,两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$,表 2)。在性激素水平方面,保留卵巢患者均无卵巢衰竭表现,卵巢功能明显好于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$,表 3)。因此,卵巢内分泌功能的降低影响着患者的性生活水平,对年轻早期子宫内膜癌患者保留卵巢在不影响无瘤生存期的情况下可以明显提高患者的性生活质量,对于年轻患者,肿瘤医生需要充分考虑患者的需求,而患者对于手术方式可以充分的知情选择。

有关于子宫内膜癌卵巢转移的发生率,国内外各家报道不一,大型研究结果显示,早期子宫内膜癌患者如不存在高危因素(低分化、宫颈受侵、非子宫内膜样腺癌、术中发现子宫外病灶及淋巴结转移等)时,卵巢癌转移的概率仅为 0.97% ~ 1.30%^[12]。本研究中实验组有 1 例患者,术中已经卵巢活检除外了卵巢隐性转移,于术后 3 年出现了卵巢复发,但两组患者的复发率比较,差异无统计学意义,或者说保留卵巢并没有增加术后肿瘤的复发率。

综上所述,年轻早期子宫内膜癌患者具有良好的临床预后,对渴望保留卵巢的患者,在术前充分知情告知、术中全面、准确评估的前提下,保留卵巢安全可

行,可考虑给予保留卵巢的机会,但术后需严密随访。

参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30
- 2 郭瑞霞. 年轻妇女子宫内膜癌保留卵巢功能的探讨[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(7): 523-524
- 3 曾四元, 涂海燕. 子宫内膜癌的放射治疗[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(12): 885-888
- 4 魏冬梅. 子宫内膜癌术后辅助放射治疗进展[J]. 实用妇产科杂志, 2008, 24(4): 211-213
- 5 何翊姣, 彭俊. 子宫内膜增生及早期子宫内膜腺癌行孕激素治疗的临床分析[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(8): 155-158
- 6 李林, 吴令英. 年龄≤40岁I期子宫内膜癌患者保留卵巢的临床分析[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(4): 260-263
- 7 毛榆燕, 谢幸. 早期子宫内膜癌保守治疗成功并完成生育后的处理探讨[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(12): 934-935
- 8 郝明蓉, 张竹. 子宫内膜癌患者保留卵巢功能的探讨[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2014, 10(5): 565-567
- 9 Lee TS, Lee JY, Kim JW, et al. Outcomes of ovarian preservation in a cohort of premenopausal women with early-stage endometrial cancer; a Korean Gynecologic Oncology Group study [J]. Gynecol Oncol, 2013, 131(2): 289-293
- 10 杨越波, 曾海涛. 年轻子宫内膜癌患者术中卵巢去留问题探讨[J]. 中国临床实用医学, 2010, 4(2): 36-38
- 11 Wright JD, Buck AM. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with endometrial cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(8): 1214-1219
- 12 Pan Z, Wang X, Zhang X, et al. Retrospective analysis oncoexisting ovarian cancer in 976 patients with clinical stage I endometrial carcinoma [J]. Obstet Gynaecol Res, 2011, 37(4): 352-358

(收稿日期: 2016-01-19)

(修回日期: 2016-03-04)

银杏内酯 B 对 H₂O₂ 诱导 H9C2 心肌细胞损伤保护作用研究

李 亮

摘 要 **目的** 研究银杏内酯 B(ginkgolide B, GB)对 H₂O₂ 诱导 H9C2 心肌细胞损伤的保护作用及机制。**方法** 将对数生长期的 H9C2 心肌细胞随机分为 4 组:空白对照、H₂O₂ (200 μmol/L) 干预、GB (100 μmol/L) + H₂O₂ (200 μmol/L) 干预、GB (200 μmol/L) + H₂O₂ (200 μmol/L) 干预,每组设 10 个复孔。经药物干预 16h 后观察各组细胞形态,采用 MTT 法检测细胞存活率;检测培养液中心肌酶 (AST、CPK、LDH) 活性;测定细胞中抗氧化酶 (SOD、GSH-Px、CAT) 活性和丙二醛 (MDA) 含量;酶联免疫法 (ELISA) 测定培养液中炎症因子 (CRP、TNF-α、IL-1、IL-6) 含量水平;采用流式细胞术检测细胞凋亡状况并计算细胞凋亡率,采用反转录 PCR (RT-PCR) 技术检测细胞中 bcl-2 mRNA、Bax mRNA 表达并计算 bcl-2/Bax 表达比值,Western blot 法检测细胞中 NF-κB 蛋白表达并进行半定量分析。**结果** 与 H₂O₂ 干预组比较,GB (100、200 μmol/L) + H₂O₂ (200 μmol/L) 干预组细胞培养液中 AST、CPK 活性和 TNF-α、IL-6、CRP、MDA 含量均显著降低,SOD、CAT 活性显著升高,细胞凋亡率显著降低;bcl-2 mRNA 表达显著上调、Bax mRNA 表达显著下调,bcl-2/Bax 表达比值显著升高,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$);其中 GB (200 μmol/L) + H₂O₂ (200 μmol/L) 干预组细胞生存状态明显改善、存活率显著升高,LDH 活性、IL-1 含量以及 NF-κB 蛋白表达量显著降低,细胞中 GSH-Px 活性显著升高,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** GB 对 H₂O₂ 诱导损伤 H9C2 心肌细胞具有保护作用,作用机制可能与 GB 能够有效改善抗氧化酶活性、抑制氧化应激损伤,上调抑凋亡基因 bcl-2 表达、下调促凋亡基因 Bax 表达,提高 bcl-2/Bax 表达比值,下调 NF-κB 蛋白表达,降低炎症因子含量相关。

关键词 银杏内酯 B H₂O₂ H9C2 心肌细胞 保护

中图分类号 R285.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.07.018

Protective Effects of Ginkgolide B on H9C2 Cardiomyocytes Impaired by H₂O₂ and Its Mechanism. Li Liang. Department of Cardiac Surgery, Xingtai People's Hospital, Hebei 054031, China

Abstract Objective To investigate the protective effects of Ginkgolide B (GB) on H9C2 cardiomyocytes impaired by H₂O₂ and its mechanism. **Methods** H9C2 cardiomyocytes in logarithmic phase was randomly divided into normal control group, H₂O₂ (200 μg/ml)

作者单位: 054031 邢台市人民医院心脏外科

通讯作者: 李亮, 电子信箱: baill2015@163.com