

贫血在弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后生存中的意义

华 蕾 王占聚 王春杰 李明霞 杨婷婷

摘要 目的 探讨在应用利妥昔单抗的背景下贫血指标 - 血红蛋白与弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large b - cell lymphoma, DLBCL) 患者临床特征及其生存预后的相关性。方法 回顾性分析 121 例病理诊断明确为 DLBCL 患者的临床资料及随访资料,采用 Kaplan - Meier 法绘制生存曲线并计算生存率,不同分级程度血红蛋白组的生存率比较采用 Log - rank 检验;采用 COX 比例风险回归模型进行统计分析。结果 Kaplan - Meier 生存曲线显示,DLBCL 患者 1 年、3 年总生存率分别是 87.42%、72.56%。多因素 COX 比例风险回归分析显示,Ann Arbor 分期 (OR = 10.129, 95% CI: 1.311 ~ 78.265)、B 症状 (OR = 3.466, 95% CI: 1.151 ~ 10.437)、骨髓浸润 (OR = 8.147, 95% CI: 2.663 ~ 24.926)、Hb G₂ (OR = 8.553, 95% CI: 1.022 ~ 71.549)、Hb G₃ (OR = 22.024, 95% CI: 2.506 ~ 193.565) 均是影响 DLBCL 患者预后生存的危险因素。结论 初诊分期、骨髓浸润、B 症状、Hb ≥ G₂ (< 100g/L) 与 DLBCL 患者的预后存在关系,初诊时患者贫血程度越深,患者的预后越差。

关键词 血红蛋白 弥漫大 B 细胞淋巴瘤 生存分析 预后因素

中图分类号 R5 文献标识码 A DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.03.033

Significance of Anemia in the Prognosis of Patients with Diffuse Large B - cell Lymphoma. Hua Lei, Wang Zhanju, Wang Chunjie, et al. School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Shandong 261053, China

Abstract Objective To explore the relationship between the anemia index - hemoglobin and diffuse large B - cell lymphoma (DLBCL) patients in the context of rituximab. **Methods** Retrospective analysis of 121 cases of pathological diagnosis of patients with DLBCL clinical data and follow - up data was performed. Kaplan - Meier method was used to map survival curves and calculate survival rate. The Log - rank test was used to compare the survival rate of different grades of hemoglobin group. The COX proportional risk regression model was used for statistical analysis. **Results** The Kaplan - Meier survival curves showed that the 1 - year and 3 - year overall survival rates of DLBCL patients were 87.42% and 72.56% respectively. Multivariate COX proportional risk regression analysis showed that Ann Arbor staging (OR = 10.129, 95% CI: 1.311 - 78.265), B symptoms (OR = 3.466, 95% CI: 1.151 - 10.437), bone marrow infiltration (OR = 8.147, 95% CI: 2.663 - 24.926), Hb G₂ (OR = 8.553, 95% CI: 1.022 - 71.549), Hb G₃ (OR = 22.024, 95% CI: 2.506 - 193.565) were risk factors for prognosis in patients with DLBCL. **Conclusion** The initial stage, bone marrow infiltration, B symptoms, and Hb ≥ G₂ (< 100g/L) were associated with the prognosis of patients who were diagnosed with DLBCL. The deeper the degree of anemia at the time of initial diagnosis, the worse the prognosis of patients.

Key words Hemoglobin; Diffuse large B - cell lymphoma; Survival analysis; Prognostic factors

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B - cell lymphoma, DLBCL) 是一种最常见的侵袭性非霍奇金淋巴瘤 (non - Hodgkin's lymphoma, NHL), 占欧美国家新诊断 NHL 的 30% ~ 40%, 在中国的发生率约占 NHL 的 50.7%^[1,2]。由于 DLBCL 的侵袭性及高度异质性, 仍有 30% ~ 50% 的患者在治疗后复发甚至死亡^[3]。鉴于改善 DLBCL 患者预后的需要, 有许多既定的预后系统可用于识别疾病进展或复发、或者难治

性 DLBCL 的高风险患者。国际预后指数 (international prognostic index, IPI) 是目前应用最广泛的评估工具, IPI 基于 5 个风险因素: 患者年龄、Ann Arbor 分期、血清乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、结外受累数目和 ECOG 体能状态评分。然而, IPI 是在临床实践中应用利妥昔单抗之前提出的, 且将利妥昔单抗纳入常规 CHOP 方案 (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松) 治疗 DLBCL 患者使所有 IPI 风险组患者的生存率显著提高^[4]。因此, 需要新的预后工具评估 DLBCL 患者在利妥昔单抗方案的预后情况。

目前, 已有相关研究报道基因突变分析、免疫组化分析、基因表达谱分析等可以预测 DLBCL 患者在利妥昔单抗方案的预后, 然而这些方法成本高, 尚且

作者单位: 261053 潍坊医学院临床医学院 (华蕾、王春杰、李明霞、杨婷婷); 261053 潍坊医学院附属医院血液科 (王占聚)

通讯作者: 王占聚, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 电子信箱: 342597873@qq.com

还需要在临床上进一步验证,因此,需要更简单、更可靠的评估患者预后的工具^[5-7]。国内外研究表明,性别、年龄、初诊分期、B症状、血清乳酸脱氢酶、ECOG评分、治疗前贫血水平等因素是影响DLBCL患者预后的危险因素^[2,3,8-10]。结合既往研究,本研究拟探讨在利妥昔单抗的方案中影响DLBCL患者预后的因素,并进一步评估了贫血指标即血红蛋白(hemoglobin, Hb)在应用R-CHOP方案治疗DLBCL患者预后生存中的意义。

资料与方法

1. 一般资料:收集自2014年6月~2018年3月在潍坊医学院附属医院和潍坊市人民医院确诊的121例DLBCL患者临床资料,所有患者均符合2013年版《中国弥漫大B细胞淋巴瘤诊断与治疗指南》中的相关诊断标准^[11]。患者中女性54例(44.6%),平均年龄 56.19 ± 10.63 岁;男性67例(55.4%),平均年龄 57.25 ± 13.12 岁。入选标准:(1)所有病例均根据实验室检查、临床表现及病理学检查等符合DLBCL诊断标准。(2)初次确诊在笔者医院治疗,且至少应用R-CHOP方案治疗6个疗程。(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并EB病毒及其他感染或其他恶性肿瘤等不适合参与研究的患者。(2)严重肝脏、肾脏、心功能不全患者。(3)中途转院治疗或应用R-CHOP方案治疗少于6个疗程的患者。(4)临床资料不完整者。(5)排除慢性病贫血、溶血性贫血患者。患者的主要临床特征包括年龄、性别、Ann Arbor分期、东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态、骨髓是否受累、B症状、血红蛋白、血浆乳酸脱氢酶、血浆白蛋白。收集获得诊断后且在开始治疗前的全血细胞计数,考虑到性别差异会影响血红蛋白的水平,结合我国贫血诊断标准,将男性患者全血细胞计数中血红蛋白(Hb)水平的正常下限(lower limit of normal, LLN)设定为120g/L,女性患者设定为110g/L。根据国家癌症研究所不良事件常用术语标准4.0版,Hb水平对贫血严重程度进行分级如下:0级(G_0)正常者,即高于LLN;1级(G_1) $\geq 100g/L$ 且 $\leq LLN$;2级(G_2), $\geq 80g/L$ 且 $< 100g/L$;3级(G_3)低于80g/L或进行了输血^[9]。所有入组患者在治疗前均行PET-CT检查评估,对是否出现骨髓浸润不明确者,行骨髓活检。

2. 治疗方案及疗效:所有患者均采用含有利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松龙(R-CHOP)的标准免疫化学疗法。具体方案为:第

0天给予利妥昔单抗克隆抗体 $375mg/m^2$,第1天均给予环磷酰胺 $750mg/m^2$ 、多柔比星 $50mg/m^2$ 、长春新碱 $1.4mg/m^2$ (最大2.0mg),第1~5天给予泼尼松100mg,每个周期21天,至少治疗6个周期。患者治疗后进行PET-CT检查,评价治疗效果,其评价疗效标准为:(1)完全缓解:所有的病灶证据均消失。(2)部分缓解:可测量病灶缩小,没有新病灶。(3)疾病稳定:未达到完全缓解、部分缓解或疾病进展。(4)复发或疾病进展:任何新增加的病灶或原病灶,直径增大 $\geq 50\%$ 。

3. 随访:对所有入组患者进行随访,主要通过电话或住院病历随访,在随访中主要记录患者的生存情况。总生存期(overall survival, OS)定义为从诊断到任何原因死亡的时间或对于仍然存活的患者的最后一次随访的时间。临床随访日期截止到2019年3月。

4. 统计学方法:采用SPSS 17.0统计学软件对数据进行统计分析。通过Kaplan-Meier法分析总生存期(OS),用COX比例风险回归模型分析影响DLBCL患者生存率的相关预后因素,组间比较使用Log-rank检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:本研究纳入标准的121例患者中,初诊血红蛋白分级: G_0 24例(19.8%), G_1 20例(16.5%), G_2 31例(25.6%), G_3 46例(38.0%)。

2. 生存分析:本研究中121例患者的1年、3年的OS率分别为87.42%、72.56%(图1)。

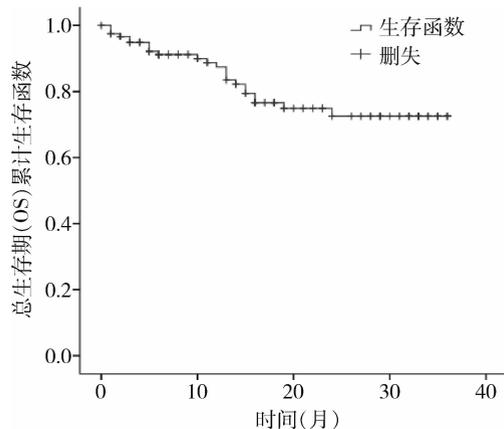


图1 DLBCL患者的OS生存曲线

3. 影响DLBCL患者预后的单因素分析:将可能影响患者生存率的因素,性别、年龄、Ann Arbor分期、ECOG评分、骨髓是否受累、B症状、治疗前Hb水平、

LDH 水平、ALB 水平, 纳入 COX 比例风险回归模型中进行单因素分析, Ann Arbor 分期、ALB、骨髓浸润、B 症状存在、ECOG 评分、Hb 均是影响 DLBCL 患者

OS 预后的因素, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05); 而性别、年龄、LDH 对 DCBCL 患者的预后比较, 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 详见表 1。

表 1 DLBCL 患者临床特征与 OS 之间的单因素分析

变量	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
性别	-0.066	0.418	0.025	0.875	0.936	0.413 ~ 2.123
年龄	0.023	0.018	1.551	0.213	1.023	0.987 ~ 1.061
分期	3.023	1.024	8.718	0.003	20.554	2.763 ~ 152.902
ALB	-0.050	0.022	5.323	0.021	0.952	0.912 ~ 0.993
骨髓浸润	1.597	0.424	14.204	0.000	4.936	2.152 ~ 11.323
B 症状	1.512	0.553	7.485	0.006	4.534	1.535 ~ 13.392
LDH	0.001	0.001	0.675	0.411	1.001	0.999 ~ 1.003
ECOG 评分	1.363	0.428	10.120	0.001	3.907	1.687 ~ 9.047
Hb	-	-	7.432	0.003	-	-
$\geq 100\text{g/L}$ 且 $\leq \text{LLN}(G_1)$	1.723	1.237	1.942	0.163	5.604	0.496 ~ 63.265
$\geq 80\text{g/L}$ 且 $< 100\text{g/L}(G_2)$	2.429	1.075	5.102	0.024	11.343	1.379 ~ 93.313
$< 80\text{g/L}(G_3)$	2.665	1.050	6.446	0.011	14.365	1.836 ~ 112.389

不同分级的血红蛋白 COX 回归分析以 G_0 为对照组, 下同

4. 影响 DLBCL 患者预后的多因素分析: 将上述单因素生存分析中有统计学意义的变量纳入 COX 多因素回归分析, 结果显示, ECOG 评分、ALB 水平对 DLBCL 患者的预后 OS 影响差异无统计学意义 (P 均 > 0.05); 而 Ann Arbor 分期、骨髓浸润、B 症状和

$\text{Hb} \geq G_2$ ($\text{Hb} < 100\text{g/L}$) 均是影响 DLBCL 患者预后 OS 的危险因素, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05 , 表 2)。在接受 R-CHOP 方案治疗的 121 例患者中, 有 77 例患者 $\text{Hb} \geq G_2$ (63.6%), 贫血程度越大, 患者的 OS 率越低 (图 2)。

表 2 DLBCL 患者临床特征与 OS 之间的多因素分析

变量	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
Hb	-	-	14.351	0.000	-	-
$\geq 100\text{g/L}$ 且 $\leq \text{LLN}(G_1)$	0.233	1.246	0.035	0.852	1.262	0.110 ~ 14.506
$\geq 80\text{g/L}$ 且 $< 100\text{g/L}(G_2)$	2.146	1.084	3.922	0.048	8.553	1.022 ~ 71.549
$< 80\text{g/L}(G_3)$	3.092	1.109	7.775	0.005	22.024	2.506 ~ 193.565
分期	2.315	1.043	4.926	0.026	10.129	1.311 ~ 78.265
骨髓浸润	2.098	0.571	13.516	0.000	8.147	2.663 ~ 24.926
B 症状	1.243	0.562	4.883	0.027	3.466	1.151 ~ 10.437

讨 论

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是非霍奇金淋巴瘤最常见的类型, 目前病因尚不明确, 其高度异质性使患者在临床特征、IPI 指数等方面均存在较大差异。尽管 R-CHOP 方案能较好地控制患者的病情, 但每年仍有不少患者因其病死。因此, 对于 DLBCL 患者临床预后的分析相当重要。本研究显示, DLBCL 患者的 3 年 OS 率为 72.56%, 相较于傅志英等^[3]得出的 58.9% 的 OS 率较高, 出现此结果的原因一方面可能由于本组研究患

者均应用治疗效果较高的 R-CHOP 免疫化疗方案进行治疗, 另一方面可能与本组资料其他临床特征的影响有关。

在单因素分析中, 影响 DLBCL 患者预后的因素包括 Ann Arbor 分期 ($P = 0.003$)、ALB ($P = 0.021$)、骨髓浸润 ($P = 0.000$)、B 症状 ($P = 0.006$)、ECOG 评分 ($P = 0.001$)、Hb 水平 ($P = 0.003$), 除 B 症状这一因素外, 其他研究结果均与 Matsumoto 等^[9]研究结果基本一致, 这可能与中国患者的发病特征有关。

在应用利妥昔单抗之前, IPI 评分被广泛应用作

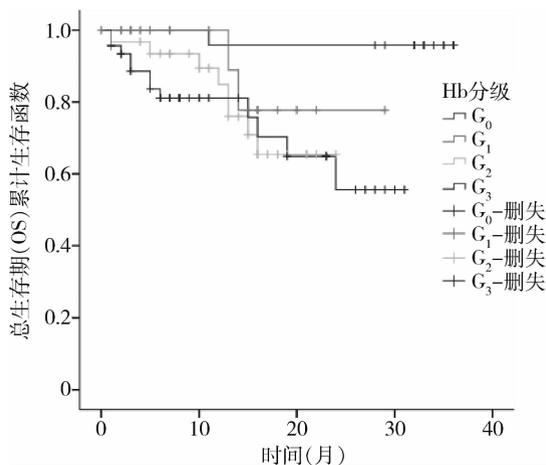


图2 121例接受R-CHOP方案治疗的DLBCL患者不同Hb分级程度的OS

为评估DLBCL患者的预后指标。有研究表明,在利妥昔单抗时代IPI评分仍是重要的临床指标并广泛应用于临床试验中^[12,13]。它由年龄、临床分期、LDH水平、ECOG评分、结外病变数量这5个临床指标组成。本研究通过多因素COX回归分析表明,Ann Arbor分期(OR = 10.129, 95% CI: 1.311 ~ 78.265)、B症状(OR = 3.466, 95% CI: 1.151 ~ 10.437)、骨髓浸润(OR = 8.147, 95% CI: 2.663 ~ 24.926)、Hb G₂(OR = 8.553, 95% CI: 1.022 ~ 71.549)、Hb G₃(OR = 22.024, 95% CI: 2.506 ~ 193.565)均是影响应用R-CHOP方案治疗的DLBCL患者总生存期的预后危险因素,与国外研究不同的是,B症状是影响本组患者OS的预后因素,这可能与中国患者的发病特征有关,B症状可能是中国DLBCL患者比较独特的预后危险因素^[9]。Hong等^[10]对157例应用R-CHOP方案治疗的DLBCL患者进行研究分析表明,血红蛋白 < 100g/L被认为是影响DLBCL患者生存的预后因素,这与本研究结果一致。Troppan等^[14]在对应用含有利妥昔单抗方案治疗的DLBCL患者(n = 556)的双中心研究中,发现贫血是影响OS 5年生存率的危险因素(P = 0.000),认为初诊时的贫血指标是DLBCL患者预后的危险因素,本研究结果亦表明治疗前患者Hb < 100g/L是影响DLBCL患者预后的危险因素。

贫血可能不是一个独立出现的因素,而是骨髓受累的结果,反之骨髓受累可能也只是出现贫血各种因素的一部分。Tisi等^[15]研究发现淋巴瘤骨髓受累是发生贫血的影响因素,根据骨髓是否出现受累观察到的Hb水平差异无统计学意义(未出现骨髓浸润的患

者的Hb中位数:118g/L,骨髓浸润的患者的Hb中位数为109g/L, P = 0.27),此外,其研究亦表明,白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平升高是影响贫血的主要原因。有研究显示贫血是侵袭性NHL患者OS的重要预后指标,但在DLBCL中报道较少^[16]。自应用利妥昔单抗以来,据报道贫血与DLBCL中较低的PFS相关^[10],然而,Chen等^[17]研究表明贫血与较差的OS无相关性。另外研究表明,Hb < 120g/L(P = 0.013)影响应用R-CHOP方案治疗的DLBCL患者的OS,而本研究在多因素分析中表明Hb G₂(P = 0.048)、Hb G₃(P = 0.005)影响DLBCL患者的总生存期,Hb G₁(P = 0.852)差异无统计学意义。因此,在R-CHOP时代需要进一步研究贫血与DLBCL预后之间的关系。本研究表明,初诊时贫血指标预示着DLBCL患者较差的总生存期。由于Hb是标准的实验室参数,实际情况中容易测量且价格便宜,而且在临床中有高度的可重复性,因此,Hb相对容易纳入新的预后指数中。

综上所述,应用包含利妥昔单抗的现代标准疗法治疗DLBCL中,治疗前的贫血水平是影响患者总生存预后的危险因素,有必要在临床治疗过程中进行关注。本研究收集数据尚且偏少,下一步将会继续增加样本量进行研究。

参考文献

- 1 Cazzola M. Introduction to a review series: the 2016 revision of the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues [J]. Blood, 2016,127(20): 2361-2364
- 2 农卫霞, 龙珍珠, 王燕. 弥漫性大B细胞淋巴瘤临床特征及预后相关因素分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018,6(33): 194-195
- 3 傅志英, 朱军, 宋玉琴, 等. 525例弥漫大B细胞淋巴瘤预后影响因素分析[J]. 北京大学学报:医学版, 2014,46(3): 405-411
- 4 Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte[J]. J Clin Oncol, 2005,23(18): 4117-4126
- 5 Nakayama S, Yokote T, Akioka T, et al. Infiltration of effector regulatory T cells predicts poor prognosis of diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified[J]. Blood Adv, 2017,1(8): 486-493
- 6 Mikhael NG. Interim fluorodeoxyglucose positron emission tomography for early response assessment in diffuse large B cell lymphoma: where are we now? [J]. Leuk Lymphoma, 2009,50(12): 1931-1936
- 7 Nyman H, Adde M, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy[J]. Blood, 2007,109(11): 4930-4935

- 8 许亚茹, 刘莉, 任秀红, 等. 148 例原发性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的生存分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(1): 61 - 66
- 9 Matsumoto K, Fujisawa S, Ando T, *et al.* Anemia associated with worse outcome in diffuse large B - cell lymphoma patients: a single - center retrospective study [J]. *Turk J Haematol*, 2018, 35 (3): 181 - 184
- 10 Hong J, Woo HS, Kim H, *et al.* Anemia as a useful biomarker in patients with diffuse large B - cell lymphoma treated with R - CHOP immunochemotherapy[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(12): 1569 - 1575
- 11 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会. 中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南(2013 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(9): 816 - 819
- 12 Vose JM. Intensified chemotherapy for diffuse large B - cell lymphomas[J]. *Lancet*, 2011, 378(9806): 1828 - 1829
- 13 Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, *et al.* Conventional chemotherapy (CHOEP - 14) with rituximab or high - dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high - risk patients with aggressive B - cell lymphoma: an open - label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002 - 1) [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13 (12): 1250 - 1259
- 14 Troppan KT, Melchardt T, Deutsch A, *et al.* The significance of pre-treatment anemia in the era of R - IPI and NCCN - IPI prognostic risk assessment tools: a dual - center study in diffuse large B - cell lymphoma patients[J]. *Eur J Haematol*, 2015, 95(6): 538 - 544
- 15 Tisi MC, Bozzoli V, Giachelia M, *et al.* Anemia in diffuse large B - cell non - Hodgkin lymphoma: the role of interleukin - 6, hepcidin and erythropoietin[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(2): 270 - 275
- 16 Suzuki K, Terui Y, Nishimura N, *et al.* Prognostic value of C - reactive protein, lactate dehydrogenase and anemia in recurrent or refractory aggressive lymphoma[J]. *JPN J Clin Oncol*, 2013, 43(1): 37 - 44
- 17 Chen LP, Lin SJ, Yu MS. Prognostic value of platelet count in diffuse large B - cell lymphoma[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2012, 12(1): 32 - 37

(收稿日期:2019-06-20)

(修回日期:2019-07-15)

WNT9B 基因新突变与子宫纵隔发生相关联

李晟辉 冯帆 褚春芳 骆黎静 李琳

摘要 目的 明确 6 例子宫纵隔患者的遗传学致病因素。方法 应用全外显子组测序技术寻找患者潜在致病基因突变, 之后通过 Sanger 测序验证患者 WNT9B 基因变异。结果 全外显子组测序发现两例患者分别携带 WNT9B 罕见变异 c. 71A > G; p. Y24C 和 c. 832T > A; p. S278T。其中 p. Y24C 突变在不同物种中非常保守, 且被多个在线功能预测程序预测为致病性变异。结论 WNT9B 基因突变 p. Y24C 可能与子宫纵隔发生相关。

关键词 子宫纵隔 全外显子组测序 WNT9B 基因突变

中图分类号 R71, R3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.03.034

WNT9B Mutations Associated with Septate Uterus. Li Shenghui, Feng Fan, Chu Chunfang, *et al.* Department of Gynecology, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China

Abstract Objective To identify the genetic causes of six patients with septate uterus. **Methods** Whole - exome sequencing technology was used to find the putative disease - causing genetic mutations, Sanger sequencing was also used to validate the WNT9B variants. **Results** Whole - exome sequencing identified two variants in WNT9B, the c. 71A > G; p. Y24C and the c. 832T > A; p. S278T. p. Y24C was conserved in different species, and was predicted as disease - causing mutation by several online prediction tools. **Conclusion** The p. Y24C of WNT9B might be a disease - causing mutation related with septate uterus.

Key words Septate uterus; Whole - exome sequencing; WNT9B; Genetic mutation

人类生殖道畸形是女性常见的疾病, 通常与苗勒

管发育异常有关。子宫异常是生殖道畸形的一个亚类, 包括子宫纵隔、始基子宫、双角子宫等类型^[1,2]。文献报道女性生殖道畸形的发生率约为 4% ~ 7%^[3,4]。女性子宫异常的发生率约为 1% ~ 6%^[5,6]。子宫纵隔是最常见的子宫异常类型^[7]。但子宫纵隔患者生育结果较差, 患者流产率较高^[8]。胚胎发育过程中, 如果子宫正常发育, 苗勒管生长到泌尿生殖

基金项目: 首都医科大学附属北京妇产医院中青年学科骨干培养专项基金资助项目 (FCYY201714, FCYY201504)

作者单位: 100026 首都医科大学附属北京妇产医院妇科 (李晟辉、褚春芳、骆黎静); 100871 北京大学生命科学学院 (冯帆); 100026 首都医科大学附属北京妇产医院中心实验室 (李琳)

通讯作者: 李琳, 电子邮箱: linlithu@163.com