

早发型与晚发型卵巢过度刺激综合征的临床、实验室特点

陈宇锋 徐嘉聆 陈慧慧 吴燕虹 付养华 赵军招

摘要 目的 探讨早发型与晚发型卵巢过度刺激综合征(OHSS)的临床和实验室特点。方法 对72例OHSS患者进行回顾性分析,根据人绒毛膜促性腺激素(HCG)给药后发生OHSS时间,分为早发组与晚发组。比较两组患者的基本情况、实验室指标、入院前与治疗后的临床指标。**结果** 早发组多囊卵巢综合征(PCOS)比例、窦卵泡数(AFC)、HCG日 E_2 值、获卵数均高于晚发组,而HCG用量较低($P < 0.05$)。与晚发组比较,早发组卵巢面积更大,腹痛多见而胸腔积液少见($P < 0.05$)。晚发组移植囊胚比早胚更易发生胸腔积液($P = 0.049$),早发组白蛋白用量低于晚发组($P < 0.05$)。与入院时比较,出院时早发组患者卵巢面积减小($P < 0.05$),而晚发组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 对于PCOS、高AFC、HCG日 E_2 值高、获卵数多的患者,更易发生早发型OHSS,取卵后应紧密随访。对于晚发型OHSS需关注胸腔积液的情况,预防症状加重。

关键词 卵巢过度刺激综合征 卵泡期超长方案 早发型 晚发型

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.12.023

Clinical, Laboratory Characteristics and Prognosis of Early and Late Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Chen Yufeng, Xu Jialing, Chen Huihui, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To study the clinical manifestations and laboratory data of early and late ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). **Methods** Seventy two OHSS women were retrospectively enrolled in this study and were divided into early OHSS group and late OHSS group depending on the time that the syndrome was initiated after human chorionic gonadotropin (HCG) administration. Patient's characteristics, laboratory indicators, clinical data before and after treatment between the early and late OHSS groups were compared. **Results** The number of patients with polycystic ovary syndrome (PCOS), antral follicle count (AFC), E_2 level of HCG day, and number of oocytes retrieved were higher in the early OHSS group than those in the late OHSS group, while the HCG dosage was lower in the early OHSS group ($P < 0.05$). Compared with the late group, the early OHSS group had larger ovaries, higher rate of women with abdominal pain and less with pleural effusion ($P < 0.05$). Women with blastocyst-stage embryo transfer were more likely to have pleural effusion than women with early-stage embryo transfer in late OHSS group ($P = 0.049$). The usage of albumin in the early OHSS group were significantly lower than those in the late OHSS group ($P < 0.05$). Compared with the day of being hospitalized, the ovaries were significantly smaller when discharged in the early OHSS group ($P < 0.05$), but there was no statistical difference in the late OHSS group ($P > 0.05$). **Conclusion** For patients with PCOS, higher number of AFC, higher E_2 level on HCG day or higher number of oocytes retrieved who underwent assisted reproductive technology, we believe that they are more likely to have early OHSS and should be followed up after HCG administration to achieve early detection and early treatment. As for the patients with late OHSS, it is necessary to pay close attention to the condition of pleural effusion and deal with it as soon as possible to prevent getting worse.

Key words Ovarian hyperstimulation syndrome; Follicular phase prolonged protocol; Early type; Late type

卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)是一种严重的医源性并发症。常表现为呼吸困难、腹胀等胃肠道症状,严重者甚至出现

心肺功能障碍、肝肾衰竭和静脉血栓^[1]。中、重度OHSS发生率为3%~8%,严重威胁患者的生命安全^[2]。早发型OHSS定义为人绒毛膜促性腺激素(HCG)给药后9天以内出现症状,晚发型OHSS定义为HCG给药后第10天首次出现症状^[3]。本研究通过回顾性分析在温州医科大学附属第二医院生殖中心接受卵泡期超长方案治疗后发生中、重度OHSS的

基金项目:浙江省温州市生殖遗传重点创新团队项目(C20170007)

作者单位:325000 温州医科大学附属第二医院生殖中心

通讯作者:赵军招,教授,主任医师,电子信箱:z. joyce08@163.com

74 例住院病例,探讨两种 OHSS 临床与实验室特征,为不同类型 OHSS 的预测与治疗提供指导。

对象与方法

1. 研究对象:本研究收集了 2017 年 1 月 1 日 ~ 2019 年 10 月 1 日在温州医科大学附属第二医院生殖中心接受卵泡期超长方案促排卵治疗后因发生 OHSS 而住院的 72 例患者的基本情况。将患者根据 OHSS 发生的时间不同分为早发组($n=41$)与晚发组($n=31$)。排除标准:①患有其他内分泌疾病,如糖尿病、高泌乳素血症或先天性肾上腺增生;②患有支气管哮喘、高血压或出血性疾病。

2. 研究方法:(1)辅助生殖治疗方法:患者采用卵泡期超长方案行促排卵治疗^[4]。HCG 注射后 36 ~ 38h 后在阴道超声引导下取卵术,然后进行常规体外受精(IVF)或单精子胞质内注射(ICSI),在取卵后 3 ~ 5 天选取 1 ~ 2 个优质胚胎进行移植。早期胚胎(早胚)是指受精后第 2 天(d2)、第 3 天(d3)或第 4 天(d4)卵裂形成的胚胎,优质早胚与优质囊胚(d5)均为优质胚胎^[5]。胚胎移植后 14 天患者检测血清 β -HCG,阳性者胚胎移植后 4 周行阴道超声确诊妊娠。(2)入院后治疗方案:入院后监测患者临床症状、体重、血常规、B 超监测腹腔积液、胸腔积液变化和双侧卵巢大小。治疗上采用对症治疗原则,根据需要应用白蛋白扩容利尿,必要时行胸腔穿刺、腹腔穿刺。出院标准:①患者无腹痛、腹胀、胸闷气促等不适;②B 超提示胸、腹腔积液减少或无进展;③血常规、白蛋白水平正常。

3. 观察指标:(1)比较两组间患者的辅助生殖情况:包括患者的一般情况(年龄、不孕类型、不孕年限、促排周期数、既往 OHSS 史、PCOS、BMI、基础性激素水平、AFC)、用药方案(Gn 天数、Gn 量)、HCG 日一般情况(直径 > 10mm 卵泡数量、内膜厚度、血清激素水平、HCG 用量)、获卵数、成熟卵数、正常受精数以及妊娠情况。(2)比较两组患者入院时的情况:包括患者的一般情况(BMI、HCG 注射后发病时间)、入院当天血常规情况、双侧卵巢面积以及具体症状。血常规情况包括红细胞计数(RBC)、白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、血细胞比容(HCT)、淋巴细胞计数、嗜中性粒细胞计数。卵巢大小:通过阴道超声检查,分别测量两侧卵巢最大矢状面的两条垂直径线:长径和宽(短)径。卵巢面积:按照椭圆面积公式面积 = 长径 $\times$ 短径 $\times \pi/4$ 计算卵巢面积^[6]。(3)比较两组患者治疗情况:包括是否行胸腔穿刺、腹腔穿

刺、白蛋白用量、住院天数。比较两组患者出院时情况,包括出院时体重、血常规情况以及双侧卵巢面积。

4. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析。Shapiro - Wilk 检验数据正态性分布。正态性分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;非正态性分布的计量资料采用中位数(四分位数间距)[$M(Q1, Q3)$]表示,组间比较采用 Mann - Whitney 秩和检验;二项分布的计数资料采用例数(百分比)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者辅助生殖情况的比较:所有患者均无既往 OHSS 史。早发组 PCOS 比例、AFC、Gn 使用天数、HCG 日 > 10mm 的卵泡数、 E_2 值均高于晚发组($P < 0.05$)。早发组 HCG 用量低于晚发组($P < 0.05$)。与晚发组比较,早发组获卵数、成熟卵数、正常受精数、卵裂数、优质胚胎数较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其余指标两组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。早发组仅 1 例患者移植 2 个早胚(d3),未妊娠。晚发组 15 例患者移植 2 个胚胎,16 例患者移植 1 个胚胎,16 例移植早胚(9 例移植 d3,7 例移植 d4),15 例移植囊胚(d5),31 例患者均妊娠。

2. 早发组与晚发组患者入院资料比较:72 例患者表现的临床症状主要为腹胀、腹痛、恶心、呕吐、发热、呼吸困难和头晕。有患者只表现出其中 1 种症状,另有患者同时出现几种症状,其中腹胀 66 例(91.67%),腹腔积液 67 例(93.06%),胸腔积液 24 例(33.33%)。但早发组 HCT、Hb 均低于晚发组($P < 0.05$)。早发组左右卵巢面积均 > 晚发组($P < 0.05$)。与晚发组比较,早发组患者多见腹痛症状,而胸腔积液症状则较少见($P < 0.05$)。此外,晚发组中移植单胚胎和双胚胎患者症状进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。但晚发组移植囊胚比早胚更易发生胸腔积液($P = 0.049$)。其余指标两组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 2。

3. 两组患者出院情况比较:所有 72 例患者在经过治疗后均症状缓解后出院。1 例三胎患者减胎至双胎后症状缓解,1 例妊娠患者行人工流产后症状迅速缓解。住院时,早发组白蛋白治疗用量显著低于晚发组($P < 0.05$),进行腹腔穿刺和胸腔穿刺的患者比例,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但晚

表 1 早发组与晚发组患者辅助生殖情况比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, M(Q1, Q3)]

项目	早发组($n=41$)	晚发组($n=31$)	P
年龄(岁)	29.24 ± 3.05	29.87 ± 4.03	0.455
PCOS	21(51.22)	8(25.81)	0.029
BMI(kg/m ²)	21.37 ± 2.79	21.08 ± 3.22	0.683
不孕类型			
原发性不孕	22(53.66)	16(51.61)	0.863
继发性不孕	19(46.34)	15(48.39)	
不孕年限(年)	4.17 ± 2.70	3.43 ± 2.50	0.240
促排周期数	1(1,1)	1(1,2)	0.015
基础值			
bFSH(mIU/ml)	7.37 ± 5.54	6.58 ± 1.86	0.451
bLH(IU/L)	8.75 ± 11.13	5.53 ± 3.95	0.091
bE ₂ (pg/ml)	59.29 ± 41.86	46.75 ± 18.36	0.124
bLH/bFSH > 1	17(41.5)	8(25.8)	0.167
AFC(个)	22(19,26)	19(14,22)	0.009
Gn 天数(天)	11(10,13)	10(9,12)	0.039
Gn 总量(IU)	1525(1256,2200)	1650(1350,1875)	0.720
HCG 日情况			
> 10mm 卵泡数	32.73 ± 14.22	20.26 ± 7.00	0.000
内膜厚度(mm)	10.8(9.1,12.5)	11.3(9.6,12.0)	0.824
LH(IU/L)	0.59 ± 0.68	0.62 ± 0.31	0.799
E ₂ (pg/ml)	3960.34 ± 2085.86	2543.16 ± 1020.28	0.000
P(ng/ml)	0.96 ± 0.62	0.71 ± 0.39	0.056
HCG 用量(IU)	5000(4000,5000)	10000(5000,10000)	0.001
获卵数(个)	23.49 ± 8.78	13.90 ± 3.93	0.000
成熟卵数(个)	20.10 ± 7.23	12.52 ± 3.70	0.000
正常受精数(个)	16.68 ± 7.00	10.58 ± 3.85	0.000
卵裂数(个)	16.56 ± 6.96	10.35 ± 3.76	0.000
优质胚胎(个)	13.46 ± 6.16	8.74 ± 2.98	0.000

表 2 早发组与晚发组患者入院情况[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, M(Q1, Q3)]

项目	早发组($n=41$)	晚发组($n=31$)	P
BMI(kg/m ²)	21.96 ± 3.24	21.53 ± 2.88	0.570
HCG 后发病时间(天)	5.56 ± 1.72	22.77 ± 15.72	0.000
血常规			
RBC(×10 ¹² /L)	4.73 ± 0.70	4.80 ± 0.68	0.654
HCT	0.40 ± 0.05	0.43 ± 0.06	0.026
Hb(g/L)	135.46 ± 19.34	148.16 ± 21.83	0.011
WBC(×10 ⁹ /L)	15.77 ± 4.88	16.07 ± 5.52	0.813
中性粒细胞计数(×10 ⁹ /L)	12.45 ± 4.37	13.24 ± 5.18	0.485
淋巴细胞计数(×10 ⁹ /L)	2.39 ± 0.92	2.01 ± 0.75	0.072
淋巴细胞/中性粒细胞	5.82 ± 2.69	7.19 ± 3.53	0.065
左侧卵巢面积(mm ²)	4090(3181,5624)	2592(2011,3940)	0.000
右侧卵巢面积(mm ²)	4354(3591,5991)	2730(2111,3929)	0.000
症状			
呼吸困难	14(34.15)	14(45.16)	0.342
恶心、呕吐	18(43.90)	8(25.81)	0.113
腹胀	36(87.80)	30(96.77)	0.351
腹痛	24(58.54)	7(22.58)	0.002
影像学检查			
胸腔积液	9(21.85)	15(48.39)	0.018
腹腔积液	38(92.68)	29(93.55)	1.000

发组进行腹腔穿刺和胸腔穿刺的患者比例均高于早发组。早发组平均住院时间短于晚发组 ($P < 0.05$)。出院当天早发组患者 WBC、中性粒细胞计数低于晚发组患者 ($P < 0.05$)。其余指标两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 3。

表 3 早发组与晚发组患者出院情况 [$n(%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q1, Q3)$]

项目	早发组 ($n = 41$)	晚发组 ($n = 31$)	P
住院天数(天)	5.21(2.42,6.90)	17.13(6.17,20.75)	0.000
白蛋白使用量(g)	30.0(0,82.5)	140.0(0,285.0)	0.001
出院体重(kg)	54.37 $\pm$ 7.86	54.96 $\pm$ 6.75	0.736
血常规			
RBC($\times 10^{12}/L$)	3.83 $\pm$ 0.51	3.75 $\pm$ 0.43	0.466
HCT	0.33 $\pm$ 0.05	0.34 $\pm$ 0.04	0.343
Hb(g/L)	111.51 $\pm$ 17.31	114.65 $\pm$ 13.01	0.402
WBC($\times 10^9/L$)	8.48 $\pm$ 2.53	10.09 $\pm$ 3.75	0.034
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	6.00 $\pm$ 2.32	7.48 $\pm$ 3.08	0.023
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	1.81 $\pm$ 0.54	1.87 $\pm$ 0.56	0.672
淋巴细胞/中性粒细胞	3.51 $\pm$ 1.53	3.99 $\pm$ 1.11	0.142
左侧卵巢面积(mm ²)	3311(2549,4552)	3107(1930,4357)	0.378
右侧卵巢面积(mm ²)	3629(2781,4813)	3205(1791,4441)	0.165
腹腔穿刺	3(7.32)	8(25.81)	0.067
胸腔穿刺	0(0)	2(6.45)	0.182

4. 两组患者治疗效果比较:经过治疗后,出院时两组患者的中性粒细胞计数、淋巴细胞/中性粒细胞、RBC、WBC、Hb、HCT 均低于入院时数值 ($P < 0.05$)。出院时早发组淋巴细胞计数、双侧卵巢面积均小于入院时 ($P < 0.05$, 其中 1 例患者进行了右侧卵巢切除术),但这两项指标在晚发组中入院前后比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 4。

表 4 早发组与晚发组患者治疗效果比较 [$n(%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q1, Q3)$]

组别	治疗前	治疗后	P
早发组			
体重(kg)	54.23 $\pm$ 8.55	54.37 $\pm$ 7.86	0.941
左侧卵巢面积(mm ²)	4090(3181,5624)	3311(2549,4552)	0.011
右侧卵巢面积(mm ²)	4354(3591,5991)	3629(2781,4813)	0.017
RBC($\times 10^{12}/L$)	4.73 $\pm$ 0.70	3.83 $\pm$ 0.51	0.000
HCT	0.40 $\pm$ 0.05	0.33 $\pm$ 0.05	0.000
Hb(g/L)	135.46 $\pm$ 19.34	111.51 $\pm$ 17.31	0.000
WBC($\times 10^9/L$)	15.77 $\pm$ 4.88	8.48 $\pm$ 2.53	0.000
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	12.45 $\pm$ 4.37	6.00 $\pm$ 2.32	0.000
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	2.39 $\pm$ 0.92	1.81 $\pm$ 0.54	0.001
淋巴细胞/中性粒细胞	5.82 $\pm$ 2.69	3.51 $\pm$ 1.53	0.000
晚发组			
体重(kg)	54.93 $\pm$ 7.04	54.96 $\pm$ 6.75	0.984
左侧卵巢面积(mm ²)	2592(2011,3940)	3107(1930,4357)	0.526
右侧卵巢面积(mm ²)	2730(2111,3929)	3205(1791,4441)	0.379
RBC($\times 10^{12}/L$)	4.80 $\pm$ 0.68	3.75 $\pm$ 0.44	0.000
HCT	0.43 $\pm$ 0.06	0.34 $\pm$ 0.04	0.000
Hb(g/L)	148.16 $\pm$ 21.83	114.65 $\pm$ 13.01	0.000
WBC($\times 10^9/L$)	16.07 $\pm$ 5.52	10.09 $\pm$ 3.75	0.000
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	13.24 $\pm$ 5.18	7.48 $\pm$ 3.08	0.000
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	2.01 $\pm$ 0.75	1.87 $\pm$ 0.56	0.386
淋巴细胞/中性粒细胞	7.19 $\pm$ 3.53	3.99 $\pm$ 1.11	0.000

讨 论

目前 OHSS 治疗以对症治疗为主,虽在人工流产或减胎后症状能迅速缓解,但这对于难以自然受孕而进行辅助生殖治疗的女性而言显然是难以接受的。因此,对 OHSS 的发生与类型预测是有必要的。当前研究对于发生早发型或晚发型 OHSS 的预测指标尚无定论。本研究对早发型 OHSS 与晚发型 OHSS 的临床与实验室特点进行分析。

E_2 是预测 OHSS 的重要指标。任昀等^[7]研究认为,对于未移植患者 HCG 日 E_2 水平 $>16763\text{pmol/L}$ 时,早发型重度 OHSS 发生率明显上升;移植后患者 HCG 日 E_2 水平 $>11429\text{pmol/L}$ 时晚发型重度 OHSS 发生率显著上升。本研究结果显示,早发组 HCG 日 E_2 水平显著高于晚发组,这与已有研究结果相一致^[8,9]。AFC 可以体现卵巢基础状态以及反应性。任昀等^[7]研究认为,AFC 对早发型以及晚发型 OHSS 发生率的预测敏感度与特异性均高于 60%。PCOS 患者往往 AFC 较多,卵巢反应性高。本研究早发组中有 51.22% PCOS 患者,而晚发组中仅占 25.81%,提示对于 PCOS 患者应更关注预防早发型 OHSS 的发生。对于这些卵巢反应性较高的患者,降低 HCG 扳机剂量、新鲜单囊胚移植、取消新鲜周期全胚冷冻等均可以有效降低 OHSS 发生率^[10,11]。获卵数也与 OHSS 的发生密切相关,未移植患者获卵数 >21 个/周期时早发型重度 OHSS 发生率上升,移植患者获卵数 >13 个/周期时,晚发型重度 OHSS 发生率上升^[7]。本研究中早发组平均获卵数 23.498.78 个,显著多于晚发组的 13.903.93 个,与上述研究报道一致。

本研究中早发组 OHSS 多以腹痛为首发症状,晚发组患者更多表现为胸腔积液。早发组的腹痛大多发生于取卵术后 4~5 天内,这可能由取卵引起,但也需注意是否是出现了早发型 OHSS 的首发症状。晚发组 OHSS 大部分发生于胚胎移植术后,随着胚胎着床妊娠,大量内源性的 HCG 迅速加重 OHSS,引起胸、腹腔积液等症状。本研究所有胸腔积液患者均伴有腹腔积液,但也文献报道在一些严重病例中会出现孤立性胸腔积液^[12,13]。因此,无论晚发型 OHSS 是否存在腹腔积液,均需密切观察患者胸腔积液情况,早发现、早处理,预防症状加重。

很少有研究涉及 OHSS 的发生后管理。早发组 7.32% 的患者行腹腔穿刺引流;晚发组 25.81% 的患者行腹腔穿刺引流,另有 6.45% 的患者行胸腔穿刺

引流术,穿刺比例均大于早发组。在及时治疗的情况下,大部分患者不需要进行有创穿刺引流术,可见早发现、早治疗的重要性。再之,晚发组住院时间比早发组长,可能是由于不同的出院标准。早发组患者均未妊娠,在症状得到控制后即可出院。而对妊娠的晚发组而言,其住院应延长到症状缓解且胎儿情况稳定。本研究尚存不足之处,这是一项回顾性研究,纳入样本量有限,未来仍需要开展多中心、大样本量的前瞻性随机对照研究。

综上所述,对于行辅助生殖技术的 PCOS 患者、AFC 多、HCG 日 E_2 值较高、获卵数较高的患者,HCG 用药 9 天内紧密随访其有无早发型 OHSS 症状,做到早发现、早治疗。同时,通过减少 HCG 扳机剂量、行单囊胚移植或冷冻胚胎移植降低早发型 OHSS 发生的可能性。在 OHSS 患者治疗过程中,根据 OHSS 类型警惕相应症状出现的可能性。在症状发生前预防发生或早期处理,也可避免部分患者因耐受度较好,未及时向医生报告症状而造成的治疗耽误与病情加重。对于晚发型 OHSS 患者需密切观察胸腔积液的发生,尽早治疗,从而减轻患者的痛苦和经济压力。

参考文献

- 1 Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline[J]. Fertil Steril, 2016, 106(7): 1634-1647
- 2 Mourad S, Brown J, Farquhar C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews[J]. Cochrane Database Sys Rev, 2017, 1: CD012103
- 3 Mathur R, Akande A, Keay S, *et al.* Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome[J]. Fertil Steril, 2000, 73(5): 901-907
- 4 卢晓声, 吴燕虹, 习海涛, 等. 卵泡期超长方案在高龄患者 IVF/ICSI 治疗中的应用[J]. 中国医药导报, 2019, 16(18): 94-98
- 5 孙青, 黄国宁, 孙海翔, 等. 胚胎实验室关键指标质控专家共识[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(9): 836-851
- 6 王亚平, 陈蓉, 林守清, 等. 卵巢衰老过程中血清性激素和卵巢大小的变化[J]. 协和医学杂志, 2016, 7(3): 161-167
- 7 任昀, 李蓉, 范燕宏, 等. 重度卵巢过度刺激综合征发病风险因素的预测研究[J]. 生殖与避孕, 2016, 36(9): 719-725
- 8 吴庚香, 尹太郎, 王雅琴, 等. 体外受精-胚胎移植 90 例重度卵巢过度刺激综合征临床特点分析[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(10): 864-868
- 9 陈明晖, 李洁, 苗本郁, 等. 早发型与晚发型卵巢过度刺激综合征的特点[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2012, 33(1): 75-84

(下转第 103 页)

子标志物具有较好的预后预测价值,临床在对乳腺癌进行分子分型的同时可常规检测 CK5/6 表达并评估预后。

参考文献

- 1 Yousefi M, Nosrati R, Salmaninejad A, *et al.* Organ - specific metastasis of breast cancer: molecular and cellular mechanisms underlying lung metastasis[J]. *Cell Oncol*, 2018, 41(2): 123 - 140
- 2 Dawood S, Broglio K, Ensor J, *et al.* Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(11): 2169 - 2174
- 3 罗扬, 徐兵河, 李青, 等. 乳腺外实体瘤乳腺转移患者的临床病理特征和预后[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(6): 453 - 456
- 4 贺洪洲, 宋俊, 吴斌. 乳腺癌肝转移研究进展[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 7: 127 - 133
- 5 杨宇峰, 李筱薇, 林思园, 等. CK5/6、EGFR、p53 与 Ki67 在乳腺癌组织中的表达及其意义[J]. *海南医学*, 2017, 27(8): 1233 - 1236
- 6 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(节录)[J]. *营养学报*, 2004, 26(1): 1 - 4
- 7 杨文涛, 步宏. 乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南[J]. *中华病理学杂志*, 2015, 44(4): 237 - 239
- 8 《乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)[J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(3): 169 - 175
- 9 Rakha EA, El - Sayed ME, Green AR, *et al.* Breast carcinoma with basal differentiation: a proposal for pathology definition based on basal cytokeratin expression[J]. *Histopathology*, 2007, 50(4): 434 - 438
- 10 Ryu DW, Jung MJ, Choi WS, *et al.* Clinical significance of morphologic characteristics in triple negative breast cancer[J]. *Journal of the Korean Surgical Society*, 2011, 80(5): 301 - 306
- 11 李纪男, 马振海, 徐景超, 等. 联合检测乳腺癌组织中 CK5/6、Ki - 67 表达的临床意义[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2013, 20(11): 1245 - 1249
- 12 Choccalingam C, Rao L, Rao S. Clinico - pathological characteristics of triple negative and non triple negative high grade breast carcinomas with and without basal marker (CK5/6 and EGFR) expression at a rural tertiary hospital in india clinical significance of morphologic characteristics in triple negative breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2012, 6(6): 21 - 29

- 13 Constantinou C, Papadopoulos S, Karyda E, *et al.* Expression and clinical significance of claudin - 7, PDL - 1, PTEN, c - Kit, c - Met, c - Myc, ALK, CK5/6, CK17, p53, EGFR, Ki67, p63 in triple - negative breast cancer - a single centre prospective observational study[J]. *Vivo*, 2018, 32(2): 303 - 311
- 14 邓森, 刘江波, 刘起鹏, 等. CK5/6 和 Ki67 表达与乳腺癌分子病理特征关系的临床分析[J]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2015, 9(6): 380 - 386
- 15 江科, 薛晓红, 盛佳钰, 等. CK5/6 在三阴性乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. *肿瘤*, 2019, 39(1): 47 - 56
- 16 Cheang MCU, Voduc D, Bajdik C, *et al.* Basal - like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple - negative phenotype[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(5): 1368 - 1376
- 17 Pathologists NHSBSPNaTRCo. Pathology reporting of breast disease [M]. Sheffield: NHSBSP and The Royal College of Pathologists, 2005: 58
- 18 Adamo B, Ricciardi GRR, Ieni A, *et al.* The prognostic significance of combined androgen receptor, E - Cadherin, Ki67 and CK5/6 expression in patients with triple negative breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 76974 - 76986
- 19 任新瑜, 袁礼, 沈松杰, 等. 联合检测 CK5/6、CK14 和表皮生长因子受体对基底样三阴乳腺癌的诊断价值[J]. *协和医学杂志*, 2017, 8(2): 154 - 160
- 20 李艳艳, 木扎帕尔·阿不都, 孙刚, 等. 267 例乳腺浸润性导管癌 EGFR、CK5/6 表达分析[J]. *新疆医科大学学报*, 2013, 3: 50 - 53, 58
- 21 郑迪, 代国, 余铃, 等. 乳腺癌骨转移中的“恶性循环”研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2018, 47(3): 6 - 8
- 22 Wu SG, Li H, Tang LY, *et al.* The effect of distant metastases sites on survival in de novo stage - IV breast cancer: a SEER database analysis[J]. *Tumor Biol*, 2017, 39(6): 101042831770508
- 23 Lu X, Kang Y. Organotropism of breast cancer metastasis [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2007, 12(2 - 3): 153 - 162
- 24 毕晓峰, 郝佳洁, 徐昕, 等. 乳腺癌组织 CK5/6 的表达及与预后关系的研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(12): 925 - 929

(收稿日期: 2020 - 06 - 10)

(修回日期: 2020 - 07 - 13)

(上接第 98 页)

- 10 黄映琴, 张波, 周红, 等. 辅助生殖技术中卵巢高反应者行冻融或新鲜单囊胚移植的结局[J]. *中国计划生育学杂志*, 2016, 24(2): 107 - 110
- 11 谭巧, 黄向红, 欧英霞, 等. 卵巢高反应患者人绒毛膜促性腺激素扳机剂量的探讨[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(27): 54 - 58
- 12 Irani M, Robles A, Gunnala V, *et al.* Unilateral pleural effusion as

the sole clinical presentation of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(2): 92 - 99

- 13 Jewelewicz R, Wiele RV. Acute hydrothorax as the only symptom of ovarian hyperstimulation syndrome[J]. *Ame J Obstet Gynecol*, 1975, 121(8): 1121

(收稿日期: 2020 - 06 - 15)

(修回日期: 2020 - 07 - 14)