

- (1):129-138.
- [20] Vanderveken OM, Maurer JT, Hohenhorst W, et al. Evaluation of drug-induced sleep endoscopy as a patient selection tool for implanted upper airway stimulation for obstructive sleep apnea[J]. J Clin Sleep Med, 2013, 9(5): 433-438.
- [21] Afrashi A, Ucar ZZ. Effect of prone positioning in mild to moderate obstructive sleep apnea syndrome [J]. Sleep Breath, 2015, 19(3):1027-1034.
- [22] Nussbaumer-Ochsner Y, Latshang TD, Ulrich S, et al. Patients with obstructive sleep apnea syndrome benefit from acetazolamide during an altitude sojourn a randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind trial [J]. Chest, 2012, 141(1):131-138.
- [23] Eskandari D, Zou D, Karimi M, et al. Zonisamide reduces obstructive sleep apnoea; a randomised placebo-controlled study[J]. Eur Respir J, 2014, 44(1):140-149.
- [24] da Rosa DP, Forgiarini LF, E Silva MB, et al. Antioxidants inhibit the inflammatory and apoptotic processes in an intermittent hypoxia model of sleep apnea [J]. Inflamm Res, 2015, 64(1):21-29.
- [25] Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD; American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline [J]. Chest, 2015, 147(4):894-942.

(收稿日期:2016-04-13 修回日期:2016-07-11)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.30.043

子宫内外同时妊娠的诊疗进展

黄雪竹¹, 安 民¹, 聂春莲², 赵 娜¹综述, 李有长^{1△}审校
(重庆市妇幼保健院:1. 麻醉科;2. 妇科 400013)

[关键词] 宫内妊娠; 宫外妊娠; 诊断; 治疗

[中图分类号] R713.8

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)30-4303-03

子宫内外同时妊娠(heterotopic pregnancy, HP)指同时存在宫腔内妊娠与异位妊娠的现象,该病较为罕见。第1例报道于1708年在尸检中发现^[1]。HP在自然妊娠妇女中的发生率约1/30 000^[2]。然而随着不孕不育发病率增高,辅助生殖技术(assisted reproductive techniques, ART)应用随之增多,HP发生率也显著增加,在接受ART治疗的妇女中其发生率为0.09%~1.00%^[3]。HP的危险因素包括输卵管炎症、输卵管机械性损伤、多次流产史、盆腔手术史及ART技术中移植胚胎数量较多等^[4]。若诊疗不当,异位妊娠破裂可引起严重出血,造成孕妇血流动力学紊乱,危及孕妇及宫内正常胚胎的安全。因此,对于具有危险因素的妊娠期妇女,特别是接受ART治疗的妇女,应及早发现HP,积极处理异位妊娠,避免异位妊娠带来的不良后果,有助于宫内正常妊娠的继续。

1 HP的发病机制

HP的发病机制尚不明确,按照发生时间可分为异期复孕及同期复孕。着床后受精卵内的滋养细胞可产生大量人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG),促进卵泡继续发育并排卵,精子通过宫腔包蜕膜与壁蜕膜进入输卵管与卵细胞结合形成另一枚受精卵,输卵管在妊娠期减少正常蠕动,无法将受精卵输送至宫腔而致其着床于输卵管,此种为异期复孕;卵巢同时排出两个卵细胞分别受精或1个受精卵分裂为两个独立的分裂球,于宫腔内及宫腔外分别着床,此种为同期复孕。炎症、损伤等使输卵管蠕动异常,ART过程中,若移植胚胎个数多、容量大,易引起宫腔内压力增大,致部分胚胎游离致宫腔外,而失去正常蠕动功能的输卵管不能将胚胎送回宫腔,造成HP,多属于同期复孕。

2 HP的诊断

HP发病隐匿,为早期诊断带来很大困难。大多数患者会经历诊疗延误,其中33.4%患者在入院前已发生异位妊娠破

裂所致低血容量性休克需要输血治疗。异位妊娠的典型症状为:腹痛、附件包块、腹膜刺激征及子宫增大。HP患者中约有36.6%~83.0%出现腹痛,13.0%~36.6%出现腹膜刺激征,46.3%~50.0%出现阴道流血^[5]。Liu等^[5]的回顾性分析研究指出,接受体外授精-胚胎移植术(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)后,HP患者与宫内双胎妊娠比较,术后14 d时血清HCG及黄体酮水平较低,提示可作为预测HP的独立危险因素。部分患者因异位妊娠出血行急诊手术后,仍出现妊娠反应,HCG下降较慢或不降反升,才发现同时存在宫内妊娠。因此,妊娠早期妇女,特别是孕前存在盆腔炎、多次人流史及接受ART治疗等具有高危因素的患者,若出现腹痛、阴道流血、盆腔积液、附件包块等症状时,应警惕HP可能。不少报告指出,即使接受双侧输卵管切除的患者,行IVF-ET术后仍出现宫内合并宫角、输卵管间质部妊娠^[6],提示即使行双侧输卵管切除也不能排除HP可能。

HP若诊断不及时,造成异位妊娠破裂大出血,将严重危及孕妇及宫内正常胚胎的安全。所以,HP诊疗的关键是在孕妇生命体征平稳时及早发现以便于早期治疗。经阴道超声检查是目前诊断HP的主要手段,其特异度为73.7%~100.0%,准确度达到89.8%~99.9%^[7-8],且检测到异位妊娠的时期可提早到妊娠第35天,已逐渐取代腹腔镜检查而成为诊断异位妊娠的金指标^[9]。接受ART的患者,若存在形成异位妊娠的危险因素或具有相应临床表现,应在ET术后4~6周行经阴道超声检查^[10]。超声科医师应意识到IVF-ET术后HP的可能性,即使宫腔内发现与移植胚胎数量相符的影像也不能排除HP,应仔细反复检查^[6]。

3 HP的治疗

HP的治疗目前缺乏统一的指南及规范,国内外多为个案报道。HP多为接受ART治疗的不孕不育患者,生育愿望强

烈,如何及时清除异位妊娠同时又能最大程度减少对宫内妊娠的影响,成为治疗此类患者的关键。

3.1 手术治疗

3.1.1 经腹手术 若患者术前存在较严重盆腔粘连,估计腹腔镜暴露困难,可行经腹手术。宫内合并特殊部位妊娠如宫角、间质部妊娠等,开腹手术可更好地缝合、止血。Alptekin 等^[6]报道 1 例开腹手术下行右侧输卵管间质部开窗取胚术,术后妊娠顺利,34 周剖宫产双胎,随访预后良好。

3.1.2 腹腔镜手术 相比于经腹手术,更小的创伤、更短的手术时间、术后恢复快、下床活动早等是腹腔镜手术的优势,且视野较开阔,对子宫及卵巢的刺激及翻动较小,越来越多地被应用于妇科手术。鉴于腹腔镜手术中二氧化碳(CO₂)气体的使用、建立气腹、电凝器械等对胎儿的潜在危险性,妊娠曾经列为腹腔镜手术的禁忌。然而,越来越多的动物实验及临床研究指出,妊娠并不再是腹腔镜手术的禁忌。Koo 等^[11]对 262 例妊娠期行附件包块切除术的患者进行回顾性分析发现,与经腹手术比较,腹腔镜手术历时更短、出院更快,且对妊娠结局如早产率、流产率等未产生不良影响。美国消化内镜协会 2012 年发布的《孕期及哺乳期内镜治疗指南》也提出腹腔镜在妊娠期的使用是安全的^[12]。

目前腹腔镜手术也较多地用于 HP 患者的治疗中。Soriano 等^[13]回顾性分析了 19 例行腹腔镜诊治的 HP 患者,其中 13 例为输卵管妊娠,3 例为宫角妊娠,1 例为卵巢妊娠,2 例为输卵管残端妊娠;12 例行输卵管切除术,分娩活婴 13 例,其中包括 1 例双胎及 1 例三胞胎,流产 5 例。随后对其中 15 名妇女进行长达 2~15 年的随访发现 10 名婴儿体格发育及神经心理发育均达标,另外三胞胎处于正常值低限。Kwon 等^[14]报道间质部妊娠 HP 腹腔镜下行输卵管开窗取胚术,术中及术后均未发生并发症,妊娠至足月分娩。另有研究也指出,HP 患者行腹腔镜手术后继续妊娠至足月,分娩活婴率达到 86.7%^[15]。

Phupong 等^[16]报道了 1 例无气腹腔镜实施 HP 手术,术中行异位妊娠侧输卵管切除术,术中出血量少,术后恢复良好,妊娠至足月。无气腹腔镜的应用减少了高碳酸血症及电凝产生的有害气体对宫内胚胎的潜在危害,为 HP 腹腔镜手术提供了新的方向。

3.2 非手术治疗 若异位妊娠未破裂出血,患者生命体征平稳,可考虑采取非手术治疗。Li 等^[17]对 5 例输卵管妊娠活胎的 HP 患者通过腹部超声引导对异位的孕囊行经阴道穿刺吸除囊内妊娠组织,除 1 例因孕囊增大需再次抽吸外,余 4 例均平稳妊娠,所有患者成功分娩活婴。特殊部位妊娠的 HP 也可行非手术治疗。Savelli 等^[18]为输卵管间质部妊娠的 HP 患者施行超声引导下异位孕囊注射 1 mL 10%氯化钾,囊内胎心立即消失,成功足月分娩。也有报道局部注射高渗葡萄糖成功的案例^[19]。子宫瘢痕部位妊娠的 HP 接受孕囊内注射氯化钾也取得良好效果^[20]。甲氨蝶呤(methotrexate MTX)因其对宫内胎儿的潜在致畸性而不建议应用于 HP 患者,但也有不少研究提出 MTX 局部注射效果良好,且并不影响妊娠结局^[21-22]。非手术治疗仅适用于生命体征平稳的 HP 患者,并且做好紧急抢救及手术准备。患者一旦出现妊娠包块迅速增大、破裂,腹腔积液快速增多,失血性休克等情况时,应立即行手术治疗。术中应迅速止血,尽量减少手术时间,并轻柔操作,以期减少对卵巢及宫内妊娠的影响。

3.3 麻醉方式 各种麻醉药物对胚胎的致畸性及远期心理生理发育的影响是当下研究的热点,虽然动物实验指出多种麻醉药物将导致胎儿神经细胞凋亡及出生后行为缺陷^[23],但此结论是否适用于人类仍然存在较大争议。大规模经典回顾性分

析发现孕期手术及麻醉并不增加死产及出生畸形的发生率,但低出生体质量的发生率有所升高^[24]。然而长期随访观察指出,孕期麻醉并未增加胎儿生长发育受限的发生率^[25]。针对 HP 患者,如果可能,应积极采取局部麻醉方式,若实施全身麻醉,应尽量缩短麻醉时间,减少全麻药物用量,保证母体充分供氧,避免胎儿宫内缺氧。

目前各种治疗方法对宫内胎儿远期影响的相关研究较少,需要进一步大规模的临床回顾性分析和观察研究。何种方式更适用,应根据患者具体情况、患者自主意愿及当地医疗状况而做出选择。随着现代经济发展,人们生活方式改变,社会心理压力增大,近年“二胎”生育政策也放开,不孕患者数量将逐渐增多,辅助生殖技术的需求也会越来越大,HP 的发生率将不断升高。如何及时适当地处理异位妊娠且尽可能减少对宫内妊娠的影响是临床医师面临的关键问题。孕早期经阴道超声检查可及时发现 HP。腹腔镜手术是治疗 HP 的有效手段。如果条件允许,特殊部位异位妊娠的非手术治疗也是选择的方法之一。采取适当的麻醉方法也将增加母婴安全。

参考文献

- [1] Bugatto F, Quintero-Prado R, Kirk-Grohar JA, et al. Heterotopic triplets: tubal ectopic and twin intrauterine pregnancy. A review of obstetric outcomes with a case report [J]. Arch Gynecol Obstet, 2010, 282(6): 601-606.
- [2] Reece EA, Petrie RH, Sirmans MF, et al. Combined intrauterine and extrauterine gestations: a review [J]. Am J Obstet Gynecol, 1983, 146(3): 323-330.
- [3] Wang LL, Chen X, Ye DS, et al. Misdiagnosis and delayed diagnosis for ectopic and heterotopic pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer [J]. J Huazhong Univ Sci Technology Med Sci, 2014, 34(1): 103-107.
- [4] Kulkarni AD, Jamieson DJ, Jones HW, et al. Fertility treatments and multiple births in the United States [J]. N Engl J Med, 2013, 369(23): 2218-2225.
- [5] Liu MJ, Zhang XQ, Geng L, et al. Risk factors and early predictors for heterotopic pregnancy after in vitro fertilization [J]. PLoS One, 2015, 10(10): e139146.
- [6] Alptekin H, Dal Y. Heterotopic pregnancy following IVF-ET: successful treatment with salpingostomy under spinal anesthesia and continuation of intrauterine twin pregnancy [J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(4): 911-914.
- [7] Chama CM, Obed JY, Ekanem IA. Transvaginal ultrasound scan versus laparoscopy in the diagnosis of suspected ectopic pregnancy [J]. J Obstet Gynaecol, 2001, 21(2): 184-186.
- [8] Li XH, Ouyang Y, Lu GX. Value of transvaginal sonography in diagnosing heterotopic pregnancy after in-vitro fertilization with embryo transfer [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013, 41(5): 563-569.
- [9] Bignardi T, Alhamdan D, Condous G. Is ultrasound the new gold standard for the diagnosis of ectopic pregnancy? [J]. Semin Ultrasound CT MR, 2008, 29(2): 114-120.
- [10] Guirgis RR, Craft IL. Ectopic pregnancy resulting from gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization. Role of ultrasonography in diagnosis and treatment [J]. J Reprod Med, 1991, 36(11): 793-796.
- [11] Koo YJ, Kim HJ, Lim KT, et al. Laparotomy versus lapa-

roscopy for the treatment of adnexal masses during pregnancy[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2012, 52(1): 34-38.

[12] Shergill AK, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, et al. Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women[J]. Gastrointest Endosc, 2012, 76(1): 18-24.

[13] Soriano D, Vicus D, Schonman R, et al. Long-term outcome after laparoscopic treatment of heterotopic pregnancy: 19 cases[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2010, 17(3): 321-324.

[14] Kwon YS, Lee SH, Im KS, et al. Laparoscopic management of heterotopic interstitial pregnancy with subsequent term delivery[J]. Int J Fertil Steril, 2015, 9(2): 265-267.

[15] Eom JM, Choi JS, Ko JH, et al. Surgical and obstetric outcomes of laparoscopic management for women with heterotopic pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2013, 39(12): 1580-1586.

[16] Phupong V, Bunyavejchevin S. Successful treatment of a heterotopic tubal pregnancy by gasless laparoscopic surgery[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2010, 36(3): 686-689.

[17] Li JB, Kong LZ, Yang JB, et al. Management of heterotopic pregnancy experience from 1 tertiary medical center [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(5): e2570.

[18] Savelli L, Fabbri F, Di Donato N, et al. Heterotopic interstitial pregnancy successfully treated with ultrasound-guided Potassium chloride injection in the ectopic embryo [J]. J Obstet Gynaecol, 2014, 34(3): 276-277.

[19] Wang Y, Ma CH, Qiao J, et al. Efficacy of local aspiration

in the conservative treatment of live interstitial pregnancy coexisting with live intrauterine pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(7): 1345-1348.

[20] Salomon LJ, Fernandez H, Chauveaud A, et al. Successful management of a heterotopic Cesarean scar pregnancy: Potassium chloride injection with preservation of the intrauterine gestation; case report[J]. Hum Reprod, 2003, 18(1): 189-191.

[21] Sijanovic S, Vidosavljevic D, Sijanovic I. Methotrexate in local treatment of cervical heterotopic pregnancy with successful perinatal outcome: case report [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2011, 37(9): 1241-1245.

[22] Deka D, Bahadur A, Singh A, et al. Successful management of heterotopic pregnancy after fetal reduction using Potassium chloride and methotrexate[J]. J Hum Reprod Sci, 2012, 5(1): 57-60.

[23] Reitman E, Flood P. Anaesthetic considerations for non-obstetric surgery during pregnancy [J]. Br J Anaesth, 2011, 107(Suppl 1): i72-i78.

[24] Mazze RI, Källén B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases[J]. Am J Obstet Gynecol, 1989, 161(5): 1178-1185.

[25] Rizzo AG. Laparoscopic surgery in pregnancy: Long-term follow-up[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2003, 13(1): 11-15.

(收稿日期: 2016-03-20 修回日期: 2016-07-12)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.30.044

卵巢癌靶向治疗药物偶联靶点的研究进展

陈俊臣^{1,2}综述, 刘恩令²审校

(1. 华北理工大学研究生学院, 河北唐山 063000; 2. 河北省唐山市工人医院妇产科 063000)

[关键词] 卵巢癌; 靶向治疗; 药物靶点; 单克隆抗体; 偶联; 非抗体偶联

[中图分类号] R737.31

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)30-4305-03

女性生殖器官恶性肿瘤中, 卵巢癌病死率位居首位^[1], 且发病率逐年增加。靶向治疗指针对已明确的致癌位点(蛋白分子或基因片段)设计相应治疗药物, 药物在体内特异性结合致癌位点并发生作用, 使癌细胞特异性死亡。这就要求靶向治疗药物同时具有杀伤作用和靶向作用, 卵巢癌靶向治疗中多种药物对癌细胞的杀伤作用显著, 但因其靶向作用差导致的对正常组织的损伤限制了药物的用量及最终的杀伤效能。因此, 提高卵巢癌靶向治疗药物的靶向作用就成了有力的解决措施。找到卵巢癌细胞表面的特异性结合位点及其配体, 将配体偶联药物形成复合物, 通过复合物中的配体与癌细胞上的相应位点特异性结合, 进而将药物输送至卵巢癌细胞内, 这就增加了药物的靶向性。现将已投入研究的可与药物偶联的配体及其对应的卵巢癌细胞表面结合位点进行综述。

1 单克隆抗体偶联的卵巢癌靶向治疗

单克隆抗体具有特异性识别抗原的能力。以抗体为载体,

通过交联剂连接上药物, 将药物选择性地运送入靶细胞, 形成抗体药物偶联物(antibody drug conjugates, ADCs)^[2]。通过抗体药物偶联物与卵巢癌抗原结合, 可以大大提高偶联药物的特异性。

1.1 人精子蛋白 17 (sperm protein 17, Sp17) 单克隆抗体 3C12 与 Sp17 抗原介导的卵巢癌靶向治疗 Sp17 具有以下属性: (1) 是高度保守的睾丸组织特异性蛋白; (2) 在某些妇科肿瘤组织, 尤其是卵巢癌组织中特异性高表达, 是潜在的卵巢癌靶向治疗的靶点之一^[3]。近年来相关研究报道, 利用高表达 Sp17 的肿瘤细胞和动物模型, 以 Sp17 单克隆抗体(3C12)为靶向载体, 将“弹头”药物阿霉素(doxorubicin, DOX)与抗体偶联, 形成 3C12-DOX 抗体药物免疫偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)特异性结合卵巢癌组织中的 Sp17。实验结果显示: 在效应因子的作用下 3C12 对 Sp17+ 的细胞具有明显杀伤作用, 尤其是 3C12-DOX 偶联物, 该偶联物不仅在体内外均具有