



卵巢肿瘤的 基础与临床研究

主编 郎景和

北京医科大学中国协和医科大学联合出版社

R737.31
LJH

卵巢肿瘤的基础与临床研究

郎景和 主编
连利娟 评阅

Y495/25



北京医科大学 联合出版社
中国协和医科大学



A0290815

[京] 新登字 147 号

内 容 简 介

本书是北京协和医院妇产科多年来关于卵巢肿瘤，特别是卵巢癌诊断治疗工作丰富经验的总结，以及基础与临床研究成果的荟萃。它包括基础研究、诊断、治疗、综合 4 个部分，鉴于子宫内膜异位症与卵巢肿瘤的密切关系，亦将有关论著辟作第 5 部分。书中对卵巢肿瘤的诊治策略观点明确、旁征博引；对具体的手术、化疗方法描述细腻、材料翔实；还报告了先进的分子生物学、免疫学的研究结果。本书中关于卵巢癌淋巴转移、恶性生殖细胞肿瘤的研究曾荣获卫生部及国家科技进步奖。本书是妇产科医师、妇科肿瘤医师、研究生及指导教师的重要参考书。

卵巢肿瘤的基础与临床研究

主 编 郎景和

责任编辑：陈永生

*

北 京 医 科 大 学 联合出版社出版
中国协和医科大学

北京昌平精工印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

*

787×1092 毫米 1/16 印张 38.75 千字 961
1995 年 9 月第 1 版 1997 年 6 月北京第 2 次印刷

印数：2001—4000

ISBN 7-81034-530-3/R·528

· 定 价：65.00 元

谨以此书纪念林巧稚教授、吴葆桢教授



林巧稚
(1901. 12. 23 ~ 1983. 4. 22)



吴葆桢
(1929. 8. 3 ~ 1992. 3. 3)

序

缘医学科学之进步,妇科肿瘤的研究亦有了较大的进展。通过子宫颈癌的普查和防治,早期癌的发现、及时治疗以及癌前病变的预防处理,不仅使子宫颈癌病人的生存率有了很大的提高,其发病率也有了明显的下降。由于有效化疗的发现也使恶性滋养细胞肿瘤病人,即使已有全身广泛转移,亦能取得根治效果。子宫内膜癌发病率在近年来有上升趋势,但由于手术和放疗的有效性,生存率也有了提高。但是妇科肿瘤中常见的卵巢恶性肿瘤,不仅在近年来发病率有所提高,且缺少有效的治疗方法,总的5年生存率仍徘徊于30%上下。为此,卵巢恶性肿瘤防治已成为当前国内外妇科学家极为关注的问题。

中国医学科学院北京协和医院妇产科自50年代初期,即开始卵巢恶性肿瘤的研究,通过组织全国15个大医院3000余例病例分析,初步了解了该肿瘤在我国的发病情况。同时,通过临床病理观察和研究,总结了卵巢肿瘤的临床病理特点,确定病理诊断和病理分级标准,指出了区分卵巢交界性肿瘤的重要性。又随着新仪器的发明,诊断上引进并研究了腹腔镜、B型超声仪、放射免疫显像、放免定位诊断、淋巴造影、放射免疫淋巴扫描显像等新技术得以在卵巢恶性肿瘤中应用。对卵巢恶性肿瘤淋巴转移的探讨和发现,更引起了国际上的重视。在治疗方面,早在60年代初期,即开展了腹腔化疗,对上皮性卵巢肿瘤取得较好疗效。70年代中发现了卵巢未成熟畸胎瘤恶变程度有逆转的生物学特性。以后又开展了细胞减灭术、腹膜后淋巴清除术以及肠转移切除等研究,提高了手术的彻底性。特别是通过手术和化疗明显地提高了内胚瘤、无性细胞瘤、颗粒细胞瘤等的生存率。又为恶性生殖细胞肿瘤青年患者成功地保留了生育机能,提高了病人的生活质量。这些研究在很大程度上加深了对卵巢恶性肿瘤临床病理特点的认识,提高了正确诊断率和生存率。

近年来,在基础理论方面也开展了不少工作,研究了卵巢恶性肿瘤病人免疫机能,引进了分子生物学新技术,探讨了卵巢恶性肿瘤癌基因和抑癌基因的表达,取得了一些自己的经验和资料。这些成果曾多次在国内各种会议上进行了交流,在卵巢恶性肿瘤诊治方面起了一定的推动作用,受到了同道们的欢迎。

为总结以往研究所取得的资料、经验和成就,展示研究的历程,也为了便于广大卵巢肿瘤研究者查阅和参考,促进未来研究,由郎景和教授主持,将我科各时期发表的论文整理、查阅、遴选,汇编成册。可以说内容丰富,颇有参考价值,在一定程度上反映了国内卵巢肿瘤诊断治疗的高水平研究成果。希望本书能引起读者们的兴趣,和我们携手合作,在攻克卵巢恶性肿瘤方面取得更大的成就。

宋鸿利

1995年5月

前 言

在妇科临床中, 卵巢恶性肿瘤业已成为对妇女健康和生命的严重威胁, 是妇科医生面临的巨大挑战。因为卵巢恶性肿瘤患者就诊时, 70%已属晚期, 70%的病人不能治愈。所以, 卵巢恶性肿瘤的早期诊断, 以及改善这一恶性度极高, 而发病又日益增多的肿瘤的预后是我们亟待解决的问题。

北京协和医院妇产科早在 50 年代就对本病给予了重视, 特别是近 20 年来, 将其列为重点研究课题, 从临床到基础做了大量工作, 积累了不少经验。其中, 卵巢未成熟畸胎瘤恶性程度逆转、卵巢癌淋巴的转移等研究曾获卫生部及国家科技进步奖; 有多篇报告被评为《中华妇产科杂志》、北京市妇产科学会的优秀论文; 在期刊杂志, 包括国外权威杂志上发表的文章已有百余篇。

于是, 我们便萌生了一个想法, 即把这些论文汇编成册, 以期总结经验、便于文献查阅、促进临床及科研发展。本书的一百三十一篇论文主要是近一、二十年的研究成果的报告, 应该说是有一定参考价值的。它包括卵巢肿瘤的基础研究、诊断方面、治疗方面和综合论述 4 个部分; 鉴于子宫内膜异位症和卵巢肿瘤的密切关系, 我们也选择了有关论文作为第 5 部分。对于卵巢肿瘤诊治的基本观点在连利娟教授主编的《林巧稚妇科肿瘤学》中有了明确的体现, 但读者可以从本书中查到原始的、详细的资料。有些论文是以英文、日文发表的, 虽然和有关中文论著有些内容上的重复, 但对照浏览, 也会饶有兴味。已经发表的文章基本上未作大的改动, 原拟对某些文章的现今非许用计量单位改为许用单位, 但又觉得这有悖于当时情况。好在这种情况下不多, 而且又都是病历摘要的原始资料。也许可以从前后不同时期文章中发现观点上的某些不一致或变化, 这应该是正常和能被理解的——当我们回首自己走过的曲折、不平脚印的时候, 不正说明那道路的艰辛吗!

当我们整理、编选完这些文稿之后, 真有些为我们自己的工作感动了。但我们更多的是难以忘却对卵巢恶性肿瘤诊治呕心沥血的无私奉献者。林巧稚教授苦心建设北京协和医院妇产科数十年, 也造就了大批优秀人材, 本书各论文的作者都是她的学生, 或学生的学生。她给人们留下的最后遗产是她于病中主编的《妇科肿瘤》, 关于卵巢癌的研究成果在书中已初见端倪。宋鸿钊教授早在 50 年代首次整理报告了大样本的卵巢肿瘤的综合分析, 后来他致力于滋养细胞肿瘤的研究, 竟使绒癌得以根治, 而且可以保留年轻患者的生育功能。这些临床医学研究思想和方法, 无疑裨益于卵巢恶性肿瘤的诊治。连利娟教授对卵巢未成熟畸胎瘤恶性程度逆转、血清 CA 125 检测及放射免疫显像等的临床与实验研究都作出了重要贡献, 即使在退休后还主编完成了宏篇巨著, 将卵巢癌的最新研究进展体现出来。吴葆桢教授于 3 年前英年早逝, 他对攻克卵巢癌的敬业精神于本书即可见熠熠闪光。尤其在肿瘤细胞减灭术, 化疗和淋巴转移的研究成绩斐然。他曾说“吾生三件快事: 一是操刀手术; 二是坐下来写文章, 三是与朋友饮酒聊天。”我知道那饮酒聊天实在是他枯燥辛苦、夜以继日工作的些许调剂罢了。在他病倒前四个月, 我们还一起为一个晚期卵巢癌患者做了 8 小时的手术。他面色灰暗、大汗涔涔的样子一直留在我的脑际——一种难忘的怀念、一种沉重的鞭策! 黄荣丽教授是位认

真的、辛勤的临床家，她为卵巢恶性肿瘤诊治的实施做了大量工作，至今仍忙碌在第一线。唐敏一教授是著名的妇产科病理学家，她对妇科肿瘤的诊治和研究功不可没。韩美玲教授、孙爱达教授、王友芳教授是子宫内膜异位症和妇科内镜的专家，她们的工作都卓有成效。至于我自己乃前携后拥而出，乏善可陈，只愿承上启下。值得欣慰的是，现在已经有了一批后起之秀，完全可以将卵巢恶性肿瘤的基础和临床研究继续下去，并登上一个新的台阶。

当我们总结关于卵巢癌科研工作的时候，应该感谢卫生部科技司、院校及医院领导及科研部门多年来给予的指导和支持；感谢国家自然科学基金委员会给予的强有力的资助；感谢医院其他科室，特别是外科、麻醉科、病理科、核医学科等给予的合作。北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社慨然允诺出版，令人感动。本书个别重要文章是我们与兄弟医院同道合写的，也有些作者后来调离了本院，但著文是在本院完成的，在此亦向他们致意。

最后还应该感谢连利娟教授的评阅、宋鸿钊教授的序言，沈铿教授、冷金花主治医师收集文稿的辛苦劳动，以及全科同道们的努力与工作。

郎景和

1995年5月

目 录

第一部分 基础研究

1. 生殖活动与卵巢上皮性癌发病危险的关系	(3)
2. 遗传性卵巢癌综合征	(7)
3. 卵巢未成熟型畸胎瘤恶性程度的逆转	(13)
4. Retroconversion of Malignancy of ovarian Immature Teratoma	(18)
5. 用淋巴细胞转化试验观察妇科恶性肿瘤的细胞免疫功能	(24)
6. 卵巢肿瘤的免疫机能	(26)
7. 卵巢癌细胞在软琼脂中培养的初步探讨	(32)
8. 血清甲胎球蛋白 (AFP) 测定对卵巢内胚窦瘤的诊断及治疗的指导意义	(37)
9. 卵巢癌单克隆抗体在诊断上的应用	(44)
10. 高强度 ¹³¹ I 标记抗体的制备	(49)
11. 抗人卵巢上皮癌单克隆抗体 OC859 的产生和鉴定	(52)
12. 卵巢上皮癌血清癌抗原测定反向间接血凝法	(55)
13. 卵巢上皮癌体内放射免疫显像后的免疫组化观察	(58)
14. A Monoclonal Antibody Radioimmunoassay for an antigenic determinant CA125 in Ovarian Cancer Patients	(61)
15. 血清 CA125 测定和放射免疫显像对卵巢上皮癌的监测作用	(68)
16. 卵巢上皮癌单克隆抗体-阿霉素偶联物的制备及抗肿瘤作用	(72)
17. 卵巢上皮癌单克隆抗体片段-白蛋白-阿霉素偶联物的制备	(76)
18. 妇人科恶性肿瘤における Basic Fetoprotein 測定の意义	(78)
19. FTIR Study on the Secondary Structure of mucin from Mucinous Cystadenoma of the Ovary	(82)
20. 妇科肿瘤遗传研究进展	(84)
21. 卵巢癌的遗传学研究进展	(87)
22. 癌基因及抑癌基因与卵巢癌临床	(91)
23. 卵巢癌原癌基因 c-erbB-2 扩增与预后的关系	(96)
24. Amplification of the c-erbB-2 (HER-2/neu) Proto-oncogene in Ovarian Carcinomas	(98)
25. c-erbB-3 在正常卵巢和卵巢移行细胞癌中的过度表达	(104)
26. 抑癌基因 p53 在卵巢移行细胞癌中的过度表达	(108)
27. 卵巢子宫内膜样癌 p53 过度表达	(113)
28. 卵巢子宫内膜样癌 EGFR 过度表达	(117)
29. 卵巢子宫内膜样癌 HER-2/neu 的表达	(122)
30. 卵巢子宫内膜样癌 c-erbB-3 的表达	(127)
31. 多药耐药基因与卵巢癌化疗	(130)
32. 恶性肿瘤淋巴化疗现状	(134)

33. 阿霉素脂质体的研究.....	(138)
34. 阿霉素脂质体淋巴灌注的靶向研究.....	(143)
35. 卵巢癌大剂量顺铂腹腔化疗的药代动力学研究.....	(149)

第二部分 诊断方面

1. 国内三千余例卵巢肿瘤的综合分析	(159)
2. 卵巢浆液性囊腺瘤与粘液性囊腺瘤 212 例临床与病理关系的探讨	(175)
3. 卵巢恶性纤维上皮瘤与移行细胞瘤的比较观察	(185)
4. 卵巢内胚窦瘤(卵黄囊瘤) —40 例病理形态分析	(188)
5. 卵巢透明细胞癌合并高血钙症一例报告	(192)
6. 卵巢颗粒细胞瘤和泡膜细胞瘤的诊断—附临床病理分析	(196)
7. 卵巢小细胞癌	(202)
8. 卵巢环管状性索间质瘤	(205)
9. 卵巢环管状性索间质瘤六例报告	(209)
10. Ovarian Sex Cord Tumor with Annular Tubules; a Report of Six Cases	(213)
11. 恶性腹膜间皮瘤九例报告.....	(220)
12. 卵巢硬化性间质瘤(附十例临床病理分析)	(222)
13. 卵巢浆液性交界性瘤的特点.....	(225)
14. 癌前病变和交界性肿瘤的几个问题.....	(229)
15. The Characteristics of Ovarian Serous Tumors of Borderline Malignancy	(233)
16. 腹腔镜在妇科临床诊断上的应用.....	(242)
17. 腹腔镜在卵巢癌诊断和处理中的应用.....	(245)
18. 妇科腹腔镜检查 340 例的经验与体会.....	(250)
19. Laparoscopy in the Diagnosis and Management of ovarian Cancer	(255)
20. 灰阶超声对附件肿块和卵巢癌诊断的探讨.....	(263)
21. 分泌 α FP 肿瘤放射免疫显像的临床应用	(266)
22. 血清紫色反应在卵巢恶性肿瘤检测中的应用.....	(270)
23. 卵巢上皮癌多克隆抗体的制备及放射免疫定位诊断.....	(274)
24. 上皮性卵巢癌放射免疫药盒的制备和临床应用.....	(279)
25. 血清脂连唾液酸检测在卵巢癌诊断中的应用.....	(282)
26. 术前如何鉴别卵巢肿瘤的良恶性.....	(284)
27. 卵巢肿瘤的术中诊断.....	(286)
28. III 期卵巢上皮性癌的临床再分期—附 132 例分析.....	(288)
29. 卵巢癌的淋巴造影.....	(290)
30. 卵巢上皮癌放射免疫淋巴扫描显像.....	(294)
31. 卵巢恶性肿瘤的淋巴转移—附 46 例淋巴切除的初步分析	(299)
32. Lymph node metastasis of Ovarian Cancer; A preliminary survey of 74 cases of Lymphadenectomy	(304)
33. I 期卵巢癌的淋巴转移.....	(312)

34. 卵巢癌腹股沟淋巴结转移.....	(316)
35. Lymph Node Metastasis in Stage I Ovarian carcinoma	(318)
36. 子宫内膜和卵巢原发性双癌.....	(324)
37. 子宫体和卵巢原发性双癌的临床研究.....	(329)
38. Non-gestational Choriocarcinoma (a report of 14 cases)	(333)

第三部分 治疗方面

1. 卵巢癌治疗进展	(341)
2. 卵巢癌的手术治疗	(347)
3. 卵巢恶性肿瘤的手术治疗问题	(350)
4. 双侧卵巢囊肿的手术处理 (54 例剔除术后卵巢功能的追踪)	(353)
5. Intestina Metastasis and operation in Ovarian Cancer; A Report on 62 Cases	(356)
6. 卵巢癌肠道转移的手术治疗—附 62 例分析.....	(368)
7. 晚期卵巢癌肠转移, 肠梗阻的处理和预后	(373)
8. 妇科疾病腹腔镜手术治疗	(379)
9. 晚期与复发性卵巢上皮性癌的手术治疗	(382)
10. Surgical Treatment for Recurrent Ovarian Malignancies	(386)
11. 卵巢癌的淋巴转移及腹膜后淋巴清除术.....	(390)
12. 妇科大手术后伪膜性结肠炎.....	(394)
13. 卵巢癌化学的现状和展望.....	(399)
14. 卵巢癌的化学治疗.....	(406)
15. 化学抗癌治疗在卵巢癌的应用 (上)	(417)
16. 化学抗癌治疗在卵巢癌的应用 (下)	(421)
17. 单次细针穿刺行卵巢癌腹腔化疗.....	(428)
18. 卵巢上皮性癌的化学治疗—CHexUP 与 Thio-Tepa 的比较	(431)
19. 顺铂的毒副作用及其防治.....	(436)
20. 卵巢内胚窦瘤的联合化疗.....	(444)
21. 卵巢囊性畸胎瘤.....	(450)
22. 对卵巢恶性生殖细胞瘤患者保留生育机能的治疗—附 28 例分析	(452)
23. Treatment of Malignant Ovarian Cell Tumor with Preservation of fertility; A Report of 28 Cases	(457)
24. 肝动脉插管治疗卵巢内胚窦瘤肝转移一例报告.....	(465)
25. 卵巢内胚窦瘤的治疗及预后.....	(467)
26. 肝和肺的卵巢复发性未成熟畸胎瘤 (附 11 例病例分析)	(471)
27. Recurrence of Immature Ovarian Teratoma in Liver and Lung	(474)
28. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤的治疗进展.....	(478)
29. 卵巢交界性肿瘤的治疗.....	(483)
30. I 期卵巢上皮性癌的治疗.....	(488)

31. 妊娠合并卵巢恶性肿瘤·····	(493)
32. 妊娠合并卵巢肿瘤 39 例临床分析 ·····	(495)
33. 卵巢癌阴道、子宫转移·····	(498)
34. 心脏病合并巨大卵巢肿瘤的处理·····	(502)

第四部分 综合方面

1. 卵巢癌临床诊断及治疗的现状和展望 ·····	(507)
2. 必须重视卵巢恶性肿瘤的诊断、治疗及预防 ·····	(509)
3. 卵巢恶性肿瘤的临床研究现状和展望 ·····	(515)
4. 卵巢恶性肿瘤诊断和治疗的研究 ·····	(518)
5. 卵巢恶性肿瘤的诊断与治疗的策略 ·····	(520)

第五部分 子宫内膜异位症的有关问题

1. 子宫内膜异位症有待解决的几个问题 ·····	(537)
2. 子宫内膜异位症的流行病学研究现状 ·····	(539)
3. 月经状态和生殖活动对子宫内膜异位症发病的影响 ·····	(542)
4. 月经状态与子宫内膜异位症发病的关系 ·····	(546)
5. 生殖活动与子宫内膜异位症发病的关系 ·····	(550)
6. 子宫内膜异位症发病与个体因素的关系 ·····	(555)
7. 甾体激素治疗子宫内膜异位症病理观察及临床疗效的探讨 ·····	(559)
8. 子宫内膜异位症的子宫在位内膜和异位内膜结节的前列腺素测定 ·····	(565)
9. The Immunological Study of Patients with Endometriosis ·····	(569)
10. 腹腔镜检查在卵巢癌与子宫内膜异位症鉴别诊断中的应用·····	(574)
11. 腹腔镜检查在子宫内膜异位症诊断中的应用 (附 254 例分析) ·····	(576)
12. 子宫内膜异位症的临床分期·····	(581)
13. 子宫内膜异位症临床分期法的探讨 (附 244 例分析) ·····	(583)
14. 卵巢子宫内膜异位少见并发症·····	(587)
15. 卵巢巧克力囊肿破裂——一种新型的妇科急腹症·····	(590)
16. 腹腔镜下微波治疗子宫内膜异位症的初步报告·····	(593)
17. 阴道超声波下子宫内膜异位症囊肿穿刺及酒精注入疗法·····	(595)
18. 子宫内膜异位症诊断及治疗的新进展·····	(597)
19. A Proposed Clinical Classification of Pelvic Endometriosis ·····	(601)

第一部分

基 础 研 究

生殖活动与卵巢上皮性癌 发病危险的关系

——病例—对照研究

陈 勇 吴葆桢 郎景和 王 雯[△]

摘要 本研究通过对 112 例经病理学诊断的卵巢上皮性癌病例和 224 例随机人群对照的流行病学调查,发现妊娠,特别是足月妊娠对卵巢癌的发病有明显的保护作用。这种保护作用当分娩达到 3 次时已接近顶点,继续增加产次,相对危险度不再有明显下降。排卵年的增加可使发病危险升高;初孕年龄对发病的影响则被否定。

关键词 卵巢肿瘤 生殖 流行病学

随着病因学研究的进展,治疗方法的改进,以及预防的实施,使得三大妇科恶性肿瘤:宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌的相对重要性发生了巨大变化。宫颈癌的发病率下降,治愈率上升。与此同时,卵巢癌的发病率却日益增高,而治疗效果进展不大^[1]。近年来虽然不断扩大手术切除范围,采用新的化疗方案,但在预后方面,并未取得明显改善。为此,有必要通过病因学研究,探讨预防的可能性,以求从根本上制服这一恶性肿瘤。国内对卵巢癌发病危险因素的探索,尚处于起步阶段。截止目前,仅见一篇报道^[2]。我们从 1986 年起,在北京市地区进行了一次流行病学的病例—对照研究,对卵巢癌发病的危险因素进行了全面调查。现就其中有关生殖活动对卵巢癌发病影响的分析结果报道如下。

资料与方法

一、病例和对照的选择

病例为具有北京市市区和郊县正式户口的居民,于 1984~1986 年发病的上皮性卵巢癌患者,并有确切的病理组织学诊断。根据北京市肿瘤研究所和各协作医院提供的病例,剔除死亡、误诊或错报病例,最终有 112 例符合上述条件,被确定为研究的病例组。

对照者系采用分层随机抽样的方法在人群中选取,按 1:2 的比例进行匹配。条件为年龄相关 ± 1 岁,并与病例住在同一个街道或同一乡的健康妇女。依照设计要求,共调查对照者 224 例。

二、资料的采集和分析

[△]中国医学科学院肿瘤医院流行病学研究室

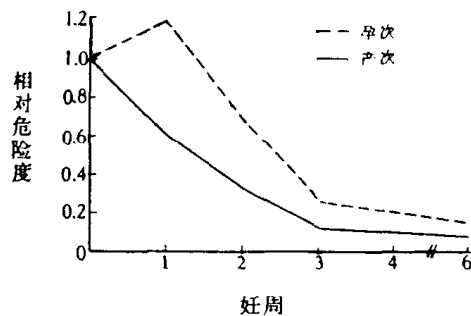
制定统一调查表格,由培训过的调查员进行现场调查,着重询问每个研究对象的月经史、妊娠生育史和避孕史等与性腺内分泌活动有关的各种细节。

将获得的数据输入长城 0520 微型计算机,选用配对 Logistic 回归模型进行分析。采用改编的 Smith 等^[3]的 PECAN 程序;衡量各研究因素作用强度的指标为相对危险度 (relative risk, RR);以似然比检验 (likelihood ratio test) 进行显著性检验,并计算各因素的 95%可信限 (95%CI)。同时对分级变量做了线性趋势检验,并适当地控制了一些混杂因素的干扰。

结 果

一、产次和妊次

产次和妊次与发病的相对危险度呈良好的负相关。从附图可见,随着妊、产次的上升,发病的危险逐渐降低。从未妊娠的妇女在病例组为 20 例,对照组 23 例,现规定此分层组为参照组,其 RR 为 1。与之相比,一次生产的妇女,病例组有 28 例,对照组有 38 例,RR 降至 0.61;产次为 2 者,病例组为 27 例,对照组 45 例,RR 进一步下降至 0.33;产次为 3 者,病例组为 12 例,对照组 34 例,RR 仅为 0.13。趋势检验差异有非常显著性 $\chi^2=22.54$, $P<0.001$ 。产次继续增加,RR 仍有所下降,但幅度已明显减弱。应用包括流产的妊次进行分析,亦可观察到类似的反比关系,但其趋势稍逊于产次。



附图 妊产次数与卵巢癌发病危险

二、哺乳与妊产后闭经

将从未哺乳的妇女的 RR 定为 1,则总哺乳期在 3 年以下者,RR 为 0.69;3~5 年者,RR 为 0.46;6 年以上者,RR 进一步下降至 0.25。经趋势检验,差异有非常显著性 ($P<0.001$)。产后哺乳常伴发闭经,但两者并不一定平行。根据妊娠后闭经时间计算 RR,也可看到闭经对发病的影响与哺乳有相同的趋势。

三、受孕力指数 (fertility index, FI)

妊娠次数虽在一定程度上反映生育能力的高低,但仍受到主动避孕的影响。为了更确切地反映生育能力,在研究中设计了 FI,计算方法如下:

$$FI = \frac{\text{妊次}}{\text{婚后同居未避孕时间}}$$

从公式可见,妊次越高,而未避孕时间越短,FI 的值也越大。研究对象中从未妊娠者,FI 为 0,现规定其 RR 为 1。通过表 1 可见,伴随 FI 上升,RR 逐渐下降,经统计学检验,趋势非常明显。

表 1 受孕力指数与发病

FI	病例	对照	RR	95%CI
0	20	28	1.00	0
<0.25	33	44	0.74	0.23~2.39
0.25~	31	71	0.39	0.12~1.23
0.5~	17	43	0.29	0.09~0.98
1	11	38	0.15	0.44~0.56
趋势检验			$\chi^2=13.45$ $P<0.001$	

四、初孕年龄

采用单因素分析时,可见初孕年龄越大,发病危险越高,且具有显著性。为了控制产次等因素的混杂效应,我们使用了调整模型对初孕年龄进行再次分析。结果表明,各年龄组的RR间的差别明显缩小,且无一定的变化趋势。见表2。

表 2 初孕年龄与发病

初孕年龄 (岁)	病 例	对 照	调 整 前		调 整 后	
			RR	95%CI	RR	95%CI
<20	16	37	1.00	0	1.00	0
20~	30	78	0.91	0.42~1.99	0.75	0.33~1.73
25~	28	51	1.38	0.60~3.17	0.63	0.23~1.70
30~	13	8	4.82	1.43~16.14	1.47	0.37~5.87
趋势检验		$\chi^2=6.415$	$P=0.01$		$\chi^2=0.001$	$P=0.97$

注:25个匹配组因其中任何一个研究对象从未妊娠而被剔除;调整产次,文化水平,腮腺炎病毒抗体滴度以及爽身粉的应用

五、排卵年 (ovulatory years)

排卵年系指自初潮至绝经的时间减去一生中一切原因导致排卵停止的时间,计算公式如下:

排卵年=绝经年龄-初潮年龄-总妊娠期(年)-孕产后闭经时间(年)-服避孕药时间(年)

本组全部研究对象均有月经来潮。全部病例也都已自然绝经或手术绝经。某些对照者则尚未绝经,在这种情况下,我们以其相应病例发病年龄代替对照者的绝经年龄,以保证病例和对照的齐同性与可比性。如表3所示,卵巢癌发病的RR随着排卵年数增加而逐步上升,趋势检验有显著性($P<0.01$)。

表 3 排卵年与发病

排卵年	病 例	对 照	RR	95% CI
<10	10	21	1.00	0
10~	27	74	0.87	0.25~2.95
20~	44	97	1.55	0.39~6.12
30~	31	32	3.43	0.85~13.86
趋势检验		$\chi^2=10.08$	$P<0.01$	

六、口服避孕药

正规口服甾体激素类避孕药满1年以上者,病例组有22例,对照组有41例, RR 为1.39,显著性检验无统计学意义。

讨 论

目前,在卵巢癌流行病学研究中所发现的比较明确和一致的结果,就是妊娠对发病的保护作用。多数报道证实,已孕妇女的发病危险下降约30~60%^[4~6]。Fathalla^[7]认为,妊娠的保护作用是由于排卵功能受到抑制,因而提出“不断排卵”(incessant ovulation)致癌的学说。其基本观点为:每次排卵均造成卵巢上皮细胞的损伤,在反复损伤和修复过程中可能出现异常的上皮增生和包含囊肿。Zajicek^[8]则提出,这种包含囊肿可能是肿瘤发生的病理基础。本组资料分析结果表明,发病危险随着排卵年增加而上升;因妊娠次增加和哺乳期延长而下降,从而支持了不断排卵致癌的学说。

妊娠和产次的意义有所不同,产次代表全期妊娠的次数,妊娠次则包括自然流产、人工流产、中期引产和异位妊娠。Nasca等^[9]在研究中同时观察了妊娠次和产次对卵巢癌发病的影响,发现两者作用基本相同。但考虑到Nasca的研究系取材于美国对人工流产尚未立法的年代,所谓妊娠次主要是产次加自然流产的次数,而一般自然流产仅占妊娠总数的10%左右。由于产次接近于妊娠次,因此也就看不出两者对发病影响的差异。然而我国自50年代以来,人工流产已相当普遍,短期妊娠在总妊娠次中占有一定比例,因此产次对发病的保护作用也表现得较为突出。

观察产次与 RR 之间的关系曲线时,可以看到产次在3以下时,随着产次增加 RR 迅速下降;当产次超过3时,继续增加, RR 仅略有减低,曲线趋于平直。这一现象提示3次足月产即已发挥充分的预防效果,无限制增加产次并不能继续加强其保护作用。

La Vecchia等^[10]发现妇女首次妊娠年龄与卵巢癌发病有关。初孕年龄越大,发病危险越高,提示早婚早育似对发病有保护作用。但是结婚和生育的早晚受文化水平的影响,早婚早育常趋向于多妊多育。为控制这些混杂作用,本组资料经重新调整后,发现初孕年龄对发病的作用完全消失。说明早婚早育本身并不能预防卵巢癌发病,真正起保护作用的实际上是伴之而来的妊娠次数的增加。

妊娠的保护作用,提未鼓励妇女生育可能减少卵巢癌的发生,产后长期哺乳则还可进一步加强这一作用。但这种以妊娠防癌的措施,不仅和我国计划生育的方针背道而驰,且也和当前世界性控制人口增长的潮流格格不入。根据不断排卵致癌的学说,频繁妊娠所以能预防卵巢癌,主要在于其能大幅度减少妇女一生中排卵的次数。当前,除了妊娠、哺乳以外,能够有效地减少排卵的办法就是甾体类避孕药物的应用。根据Dicker等^[11]报道的资料,服药3个月即可使 RR 从1下降至0.6,并估计在美国,单靠口服避孕药的应用,每年即可预防1700例卵巢癌发病。遗憾地是在本组资料的分析中,未能直接显示出避孕药的保护作用。但考虑到我国口服避孕药的应用还不普遍,在本组全部研究对象中,服药1年以上者还不到1/5。低的服药率势必影响统计学检验的可靠性。此外,我国自60年代中后期起,即开始对口服避孕药试行减量,长期以来使用的剂量只为全量的1/4。研究证明,这种微型药丸(minipill)的避孕作用可能由于对宫颈粘液通透性的抑制,而并非阻断排卵的发生^[12]。因此,也就不能通