

参考文献

- [1] 陈邹阳. 三种不同方法检测妇女白带效果观察[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(7): 865-866.
- [2] 李文峰, 张慧晶, 管建. 阴道分泌物检查新方法[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(6): 703-704.
- [3] 张雪琳. 超高倍显微仪检查阴道分泌物病原体的结果分析[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(20): 2237-2238.
- [4] 朱柏珍, 文艳琼, 洗中任. 阴道清洁度判断标准的困惑与建议[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(3): 342-343.
- [5] 刘念, 周云飞, 陆昊, 等. 阴道分泌物 3 种染色方法比较[J]. 检验医学与临床, 2010, 8(13): 1379-1380.
- [6] 苏贻华. 阴道真菌检测方法的比较[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(4): 475-476.
- [7] 杜拥军, 薛忠花. 三种不同检验方法对阴道念珠菌的检验比分析[J]. 中国实用医药, 2011, 6(19): 124-125.
- [8] 周禄顺, 徐晓仙. 妇科白带涂片多项检查快速染色技术应用探讨[J]. 实验与检验医学, 2008, 26(1): 77, 46.
- [9] 刘志贤, 彭素香, 李剑鸿, 等. 3 种方法对阴道分泌物中念珠菌检出率的比较[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(16): 2006-2007.
- [10] 刘志贤. 外阴阴道念珠菌检测方法的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(16): 2039-2042.
- [11] 王名南. 唾液酸酶法在细菌性阴道病诊断中的应用价值

[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(8): 965-966.

- [12] 王玉莲. 快速检测卡在细菌性阴道病诊断中的应用价值[J]. 医疗装备, 2009, 22(7): 63-64.
- [13] 陈萍, 洪开听, 夏邦世, 等. 多胺检测快速诊断细菌性阴道病[J]. 检验医学, 2009, 24(3): 242-243.
- [14] 缪丽韶, 梁良英, 杨玉兴, 等. 4 项检测指标诊断细菌性阴道病的价值比较[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(13): 1324-1325.
- [15] 王霞, 何聚莲, 唐林国, 等. 胶体金法在检测外阴阴道念珠菌中的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(6): 496-497.
- [16] 周青云. 胶体金快速检测阴道毛滴虫的临床运用分析[J]. 当代医学, 2010, 16(1): 77.
- [17] 李军. 阴道念珠菌的检验方法比较分析[J]. 中国当代医药, 2010, 17(22): 100-101.
- [18] 陈卫群, 周方红. 四种不同检验方法对阴道念珠菌的检验结果对比分析[J]. 当代医学, 2011, 17(10): 46-47.
- [19] 吴丽娟, 李茂仕, 高飞, 等. 阴道分泌物清洁度流式细胞学检验方法的建立与初步应用研究[J]. 重庆医学, 2008, 37(3): 238-240.
- [20] 陈晴. 非培养法检测阴道微生态的进展[J]. 医学综述, 2012, 18(15): 2467-2470.

(收稿日期: 2013-05-14 修回日期: 2013-07-05)

卵巢粒层细胞瘤的研究进展

刘娜¹, 龙腾²综述, 谭兴平^{1△}审校(重庆市合川区人民医院 1. 肿瘤科; 2. 普外科 401520)

【关键词】 卵巢肿瘤; 粒层细胞瘤; 成人型卵巢粒层细胞瘤; 幼年型卵巢粒层细胞瘤

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.23.071 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)23-3217-02

卵巢粒层细胞瘤(OGCT)是一种卵巢性索-间质性肿瘤, 占有卵巢恶性肿瘤的 5%~8%, 而 OGCT 只占有性索-间质性肿瘤的 40%, 故 OGCT 只占卵巢肿瘤的 2% 以下^[1]。国外有研究报道, OGCT 年发病率为 0.4/10⁴~1.7/10⁴^[2]。OGCT 的病因目前尚不很明确, 有研究发现患有不孕和诱导排卵的女性发病率增高。1999 年, 世界卫生组织(WHO)根据 OGCT 的临床表现、肿瘤病理学特征及复发潜能, 将其分为幼年型粒层细胞瘤(JGCT)和成年型粒层细胞瘤(AGCT)两种^[3]。

1 临床表现

OGCT 临床表现多为盆腔包块、腹痛、腹胀、下腹部不适、腹水等。B 超显示一侧或双侧卵巢实性或囊实性混合占位性病变, 多数患者为单侧盆腔囊实性包块, 且肿瘤多发生于右侧。OGCT 出现腹水征较少, 少数患者以腹部进行性增大即腹水的生成为主要表现, 大约 10% 的 AGCT 可出现腹水^[4]。另外, 因雌激素由非黄素化的粒层细胞产生, 故 OGCT 具有分泌雌激素的功能, 是一种功能性肿瘤, 约 3/4 的患者雌激素水平增高, 多发生于生育期和绝经后的妇女, 以 35~60 岁最多见, 临床上可表现为女性化综合征。大多数发生于儿童或青春前期的 JGCT 者表现出假性青春期或假性早熟症状, 包括乳房发育、骨盆发育、骨骼改变、不规则的阴道流血及其他第二性征

等^[5]。有病例报道显示, 尚无月经初潮的 OGCT 患者在手术后短期内会发生初次月经, 血清抑制素的升高和随之而来的卵泡刺激素(FSH)的降低可能是导致此类患者手术后月经初潮的诱发因素^[6]。生育期 OGCT 患者可出现月经量多或月经紊乱, 绝经期患者常表现为绝经后阴道不规则流血、绝经期延迟等内分泌紊乱症状及乳腺增生等^[7]; 并多见并发子宫内膜增生, 甚至子宫内膜癌, 这是由于雌激素对子宫内膜的长期刺激导致的。绝经期患者的 OGCT 患者发生子宫内膜增生和癌变的概率高于生育期患者。相关报道指出, 绝经期 OGCT 患者子宫内膜增殖症发生率较高, 达 51%, 部分可进展为子宫内膜腺癌, 后者发生率为 15%~28%。故临床上出现上述征象时, 应考虑到本病的可能, 进一步确定附件区有无包块。另外, 有些 OGCT 可分泌雄性激素, 进一步引起男性化, 如闭经、多毛、声音变粗等。有少数患者并未表现出临床症状, 仅在治疗不孕过程中或妇科查体时被无意中发现。有些附件区包块不明显, 只有内分泌紊乱表现, 另有患者术前月经改变不明显, 容易引起误诊。因绝经期妇女常并发子宫内膜癌, 所以建议对绝经期 OGCT 患者应常规行诊刮术, 以免遗漏子宫内膜癌诊断。JGCT 患者最可能伴发其他少见疾病, 如内生软骨瘤病(Ollie's 病)、血管瘤(Maffucci's 综合征)等, 属于中胚层发育异常性疾病, 20 岁以后还可能会继发其他类型肿瘤, 如肉瘤最为常见。

故对 JGCT 患者应全面评估,并进行治疗后长期随访。

2 病理特征

2.1 巨检 OGCT 瘤体大小差异很大,形状多呈圆形或椭圆形,表面有包膜,光滑或分叶状,切面呈微黄色或褐色,分为实性或囊性肿瘤,囊性者含有大小不一的囊腔,囊内可含胶样血性液体,囊壁灶性钙化,质地较韧。在体积较大的肿瘤内经常发现伴有出血,但坏死情况较少见。

2.2 镜检 (1)石榴子样瘤细胞。以多角形、小多边形、圆形或卵圆形为主,瘤细胞较小,胞浆较少,嗜伊红,多较透明或呈淡红色颗粒状,胞膜界限不清,细胞核为圆形或卵圆形,奇异形状细胞核少见,有的每 10 个高倍视野可见 1~2 个核分裂相,其典型的镜下特点为核膜显示有皱褶或核沟即所谓的咖啡豆样核外观。(2)Call-Exner 小体。大体形态中间为小圆形腔,不规则丝网状、伊红色物质填充于小腔中央,PAS 染色阳性,颗粒细胞呈放射状排列环绕小圆形腔,细胞呈离心性靠近周边^[8]。肿瘤分化程度越好,Call-Exner 小体出现得越多。(3)组织排列形态。瘤细胞位于梭形间质细胞间,WHO 根据瘤细胞的排列将其分为:小梁型、岛屿型、滤泡型(包括小滤泡和大滤泡型)和弥漫型^[8]。肿瘤存在方式分为以一种类型或数种形式混合存在,Call-Exner 小体掺杂于其中。弥漫型瘤细胞一般呈弥漫性分布,核具有异型性,且核大小不一,多见病理性核分裂相。根据肿瘤组织结构、肿瘤细胞分化程度及核分裂相多少,分为高、中和低分化,核分裂相多,恶性程度越高。(4)不等量的卵泡膜细胞和纤维组织层构成粒层细胞瘤间质,偶尔间质呈肉瘤样,或者出现脂肪化生、骨化生^[8]。

2.3 免疫组化检查 CD99(+),抑制素 inhibin(+),钙视网膜蛋白 Calretinin(+),波形蛋白 Vimentin(+),EMA(-),CEA(-),CK(-)。

3 预后

OGCT 为恶性或低度恶性肿瘤,肿瘤的临床分期、病理类型、分化程度决定预后好坏。徐建文等^[9]研究中报道 I a 期 5 年及 10 年存活率均达 100.0%,I c 期 5 年及 10 年存活率分别为 100%及 77.7%,II~III 期 5 年及 10 年存活率分别为 65.3%及 34.6%。Malmstom 等^[10]报道 I 期 5 年生存率达 94.0%,10 年生存率 88.0%,II 期及 II 期以上患者 5 年及 10 年生存率仅为 44.0%^[11]。若肿瘤细胞呈弥漫分布、核分裂相活跃及侵犯血管、包膜,则患者复发、转移概率高,患者存活率低。另 Malmstrom 等^[10]报道,核分裂相每 10 个高倍视野小于 4 个者 5 年存活率 100.0%;核分裂相为每 10 个高倍视野 5~10 个者 5 年存活率为 80.0%;核分裂相大于每 10 个高倍视野 10 个者 5 年存活率为 0.0%。总体来讲 OGCT 自然病史长,生长缓慢,预后良好。另有研究表明,III 期患者 5 年生存率较低,与相同分期的卵巢上皮癌相比,预后并无明显改善,但因分期较早患者预后较同期卵巢上皮细胞癌有明显优势,故可推断正是由于 OGCT 容易早期发现,总体预后较好,所以重视早期临床征象是提高 OGCT 存活率的关键,进而早诊断、早治疗。Roth^[12]研究认为,JGCT 患者预后比 AGCT 患者好,但 JGCT 中大约有 5% 的临床表现恶性程度较高,因此这些肿瘤预后风险也增加。有研究提示,肿瘤标志物糖类抗原 125(CA125)、CA199、甲胎蛋白、人绒毛膜促性腺激素对 OGCT 的初步诊断和预后随访监测具有一定参考价值。一般有以下几种情况或之一者提示预后不良:(1)分期较晚,剖腹手术发现卵巢外有播散(II~IV 期)。(2)患者年龄较大,肿瘤直径在 15 cm 以上且为实性者。(3)镜下见细胞异型明显,核分裂活跃,每 10 个高

倍视野大于 5 个,核分裂越多,复发的概率增加,预后越差;另外组织排列形态为弥漫型者,其预后最差,最易较早发生复发和转移。(4)伴有腹水者。(5)I a 期病例肿瘤破裂。在 Evans 研究报道的 118 例 OGCT 患者中,其中发生复发者共 18 例,平均间隔时间为 6 年,间隔最长 23 年,复发后经过再次治疗或未经再次治疗后平均生存 5~6 年。另文献^[12]报道的 OGCT 最长复发间隔时间是 40 年,因该肿瘤有远期复发和转移倾向,所以每个患者均需要不低于 20 年的远期随访观察。在初次诊断时,每例 AGCT 病例都应视为恶性,并进行积极早期治疗及远期随访,AGCT 细胞异型性小,黄素化少,核分裂少见。JGCT 瘤患者中大约 5% 的病例表现出高度恶性,病理镜下可见活跃的核分裂和高度的非典型性。这种病例预后较差,在初次确诊 2 年内即可复发,并可能通过腹腔进行远处扩散,术后 2 年内复发的病例亦较多见;因此对于患儿进行手术后定期复查是必要的。对于已经复发的患儿,应及时争取再次手术,可以提高生存率^[11]。目前尚无确切的证据表明患儿术后进行辅助治疗可延长生存期。张建玲报道显示,加以顺铂等化疗药物综合治疗可加强治疗效果。因存在远期复发可能,故对 JGCT 患者要引起高度重视,并进行长期随访复查,术后前 2 年应每 3~4 个月复查 1 次,2 年后可每隔 6 个月复查 1 次,要坚持 5、10 年,甚至不低于 20 年,便于早期发现复发病灶,并行进一步再次手术或其他积极治疗^[13]。对晚期复发的 OGCT 患者更应该延长其随访时间,由不同作者报道的 OGCT 期患者的 5 年生存率一般在 90.0%以上,但也有报道却低至 75.0%。除非典型腹胀即生成腹水作为唯一的症状类型,需要进一步探讨这种肿瘤不同的各个方面。

4 治疗

OGCT 应首选手术治疗,手术治疗的切除范围要充分考虑到肿瘤分期、年龄因素及有无生育要求。I 期患者可行患侧附件切除,可保留生育功能,如初潮前及有生育要求患者;如无生育要求则可行全子宫+双附件切除术^[9]。有学者建议 40 岁以上的 OGCT 患者因为术后复发的可能性比较大,故对于此类患者应行术后辅助化疗或辅助放疗,但关于年轻患者术后是否需要加以辅助治疗尚无确切结论。关于术后辅助治疗的前瞻性研究迄今少见,常用的化疗方案有 PVB(顺铂、长春新碱、博来霉素)、BEP(博来霉素、依托泊苷、顺铂)等,一般共 6~8 个疗程。对于晚期或复发性患者以铂类为基础的化疗,其有效率为 63%~80%。一些关于紫杉醇和铂类联合化疗的实验研究正在进行中,放疗对 OGCT 的作用目前尚有争论,尚无有关病例表明放疗可带来益处,故可能仅限于特殊的情况下。目前尚无充分的证据表明辅助治疗能延缓或预防复发。国内有报道显示,术后化疗尚未发现可使患者获益,但因为有关此方面的研究一般标本量较小,大标本研究不多,故结论仅供参考,所以对年龄偏大、分期较晚、I c 以上者均应行根治性切除手术,术后常规辅以化疗。研究发现促性腺释放激素激动剂治疗激素依赖性晚期复发性 OGCT 有一定疗效;抗血管内皮生长因子,如贝伐单抗、芳香酶抑制剂在治疗复发患者中亦有一定疗效,这些研究发为卵巢性索间质肿瘤的激素治疗开辟了较广阔的前景。Harmeet 等研究发现 htra3 基因尤其是 HtrA3-L 在 OGCT 细胞中显著低表达,这为 OGCT 的生物靶向治疗提供了新方向。由于远期复发是 OGCT 的特点之一,目前为止初步诊断时尚无确切指标,以确定哪些患者容易复发,故针对每个患者都应该进行治疗后的长期随访,包括妇科常规体检、彩超、雌激素水平测定及其他必要的辅助检(下转第 3237 页)

理缺陷及其整改工作进行剖析、讲评、总结,达到持续改进的目的。目前,本科室已形成了具有本科室特色的“输液患者五查法”(接药者查、配药者查、执行者查、巡视者查、拔针者查)、“急诊患者急救六步法”(一步:呼吸畅通-吸氧;二步:静脉通道-给药;三步:心电监护;四步:导尿;五步:辅助检查;六步:记录)工作流程。只有让规则成为内在约束力,将外在约束变为自觉的行动时,管理才是最有效的,才能降低护理缺陷发生^[6]。

3.2.3 加强规范化培训,强化护理安全意识 定期进行规范化培训,组织护士认真学习护理制度、操作规程及有关护理安全的文件,特别是《医疗事故处理条例》实施的相关文件,重点加强沟通技巧学习,并根据既往发生的护理缺陷进行针对性学习,使全体护理人员得到警示,提高护理安全意识。定期进行理论与操作考核,检查护士对相关知识的掌握情况。

3.2.4 实行小组制,弹性排班,保证充足的人力资源 本科室根据科室情况分 3 个小组,组长负责本组具体分管事件的落实。每组总体水平相当,小组成员老、中、青搭配。针对护理缺陷好发时段,如中午时段、交接班、危重患者较多时、夜班、周末、节假日等,实行弹性排班,避免因超负荷工作增加护理缺陷发生概率。

3.2.5 建立护理质量奖惩结合的激励机制 目前护理管理以惩罚为主要手段,缺少奖励激励机制。制订急诊科护理质量奖惩制度,明确奖惩细则,并贯穿于护理中。奖惩每月进行公示,使所有护士因怨者而望危却步,因奖者而努力进取。

3.2.6 严格执行告知制度,加强护患沟通,构建和谐护患关系 护士在对患者进行护理的过程中告知风险,进行正确的利弊分析,给患者及家属选择的权力,获得患者及家属的信任及配合。建立以人为本的服务理念,尊重患者自身权利,理解患者及家属,确保患者的护理安全。护士在临床护理过程中需及时、有效地评估患者心理、身体、社会等因素,根据患者具体情

况进行相应的护理,避免护理缺陷发生。

护理工作发生失误,任何一个环节出现的问题都会直接导致不良后果,从而引发医疗纠纷^[7]。近年来,如何保证患者安全已受到世界卫生组织和各国的广泛关注,美国医疗机构评鉴联合会在促进患者安全方面有更具体明确的做法。护理安全是护理管理的重点,抓好护理安全管理,发现护理安全隐患,采取相应的对策措施,能够提高服务质量,防范医疗事故发生,更好地保障护理人员和患者的合法权益。本院急诊科通过针对既往的护理缺陷制订、实施护理安全管理整改措施后,有效降低了护理缺陷的发生率,提高了护理服务质量,确保了护理安全。

参考文献

[1] 潘绍山,孙方敏,黄始振. 现代护理管理学[M]. 北京:科学技术文献出版社,2000:349.
 [2] 王芳,叶志弘,葛学娣. 护理安全管理研究及进展[J]. 中华护理杂志,2008,43(11):1053-1055.
 [3] 崔妙玲,李敏燕,杨连招. 医院护理管理患者安全评价体系的研究进展[J]. 中华护理杂志,2012,45(1):76-78.
 [4] 周秀华,张静. 急危重症护理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:20.
 [5] 卢志勤,李爱霞. 急诊护理安全管理探讨[J]. 岭南急诊医学杂志,2009,14(6):490-491.
 [6] 刘丽,刘亚平,邱泽奇,等. 改善护理安全的做法和效果分析[J]. 中国医院管理,2009,29(7):53-55.
 [7] 朴桂顺,董秀英. 护理不安全因素分析与管理对策[J]. 现代临床护理,2008,7(7):50-52.

(收稿日期:2013-05-21 修回日期:2013-07-03)

(上接第 3218 页)

查,以便早期及时发现复发病灶,进而早期治疗。对于已经复发的病例应该采取积极的治疗措施,如再次手术、化疗等治疗,以延长患者生存期。

参考文献

[1] Singh H, Li Y, Fuller PJ, et al. HtrA3 Is Downregulated in Cancer Cell Lines and Significantly Reduced in Primary Serous and Granulosa Cell Ovarian Tumors[J]. J Cancer, 2013,4(2):152-164.
 [2] Lee YK, Park NH, Kim JW, et al. Characteristics of recurrence in adult-type granulosa cell tumor[J]. Int J Gynecol Cancer, 2008,18(4):642-647.
 [3] Sivasankaran S, Itam P, Ayensu-coker L, et al. Juvenile granulosa cell ovarian tumor: a case report and review of literature[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2009, 22(5): 114-117.
 [4] Azad K, Khunger JM. Cytomorphology of adult granulosa cell tumor in ascitic fluid[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2010,53(1):119-121.
 [5] Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, et al. Management of ovarian stromal cell tumors[J]. J Clin Oncology, 2007, 25(20):2944-2951.

[6] Adachi T, Sato H, Nakayama S, et al. Primary amenorrhea due to juvenile granulosa cell tumor of the ovary: a case report[J]. J Obstetrics Gynaecol Res, 2012,38(3):597-600.
 [7] 游小林,尹如铁. 卵巢粒层细胞瘤临床病理特点及相关因素分析[J]. 四川大学学报:医学版,2010,41(3):467-470.
 [8] 柳凤芝. 卵巢粒层细胞瘤 8 例临床病理分析[J]. 实用全科医学,2008,6(5):504-505.
 [9] 徐建文,王萍,耿军. 卵巢粒层细胞瘤 62 例临床分析[J]. 现代妇产科进展,2001,10(2):153.
 [10] Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome [J]. Gynecol Oncol, 1994, 52(1): 50-55.
 [11] East N, Alobaid A, Goffin F, et al. Granulosa cell tumour: arecurrence 40 years after initial diagnosis[J]. J Obstetrics Gynaecol Canada, 2005, 27(4): 363-364.
 [12] Roth LM. Recent advances in the pathology and classification of ovarian sex cord-stromal tumors[J]. Int J Gynecol Pathol, 2006, 25(3): 199-215.
 [13] 连利娟. 林巧稚妇科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:12.

(收稿日期:2013-06-26 修回日期:2013-08-13)