

## · 药物与临床 ·

## 肝细胞癌术后复发再次手术 1 例及文献综述

郭玲玲, 丁永梅, 张 迁 (第二军医大学附属东方肝胆外科医院肿瘤生物治疗科, 上海 200438)

**[摘要]** 肝细胞癌是中国及全球范围内发病率很高的恶性肿瘤。手术切除一直是治疗肝细胞癌的标准治疗, 随着手术技术与支持手段的发展, 围手术期风险显著降低, 但是术后生存率却不高, 高复发率是导致死亡的主要原因。笔者报道了一例肝细胞癌术后复发再行手术等多种治疗的病例, 并对肝细胞癌术后复发的危险因素和治疗的新进展进行综述。

**[关键词]** 肝细胞癌; 复发; 再次手术; 免疫疗法; 经导管动脉化疗栓塞术

**[中图分类号]** R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)03-0270-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.03.019

## Reoperation for recurrence after resection of primary hepatocellular carcinoma : a case report and literature review

GUO Lingling, DING Yongmei, ZHANG Qian (Division of Biological Therapies for Cancer, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

**[Abstract]** Hepatocellular carcinoma (HCC) is a malignant tumor with high incidence worldwide, especially in China. Surgical resection is the standard therapy for HCC. With the developments of surgical and supportive techniques, perioperative risk is significantly reduced, but the postoperative survival rate is low due to the high recurrence rate. In this article, we report a case with reoperation for recurrence after resection of primary hepatocellular carcinoma, and review the progress in prevention and treatment of recurrence after resection of primary HCC.

**[Key words]** hepatocellular carcinoma; recurrence; reoperation; immunotherapy; trans catheter arterial chemoembolization

肝细胞癌(HCC)是全球最常见的恶性肿瘤之一, 2012 年全球有超过 78 万的新发病例, 其中亚洲占了 76%, 在中国, 其年发病率为 22/10 万, 在所有恶性肿瘤中排名第三<sup>[1]</sup>。HCC 预后差, 长期生存率低, 无论在中国还是全球范围内都是肿瘤中第二大致死原因<sup>[1]</sup>, 也是肝硬化的主要死亡原因之一<sup>[2]</sup>。

不同阶段的 HCC 应选择不同的治疗方案, 根据巴塞罗那分期, 0 期可选择手术切除或肝移植或消融治疗, A 到 D 期则分别首选手术切除或肝移植术、肝动脉化疗栓塞术(TACE)、服用索拉菲尼、支持治疗<sup>[3]</sup>。长期以来, 手术切除一直都是 HCC 的标准治疗, 手术技术的提高也大大降低了治疗风险。最近的统计数据表明, HCC 切除术围手术期的死亡率不到 5%。而术后存活率却不高(TNM II 期术后 5 年生存率不足一半), 导致死亡的最主要原因便是复发<sup>[4]</sup>。80% 的患者会在术后 5 年内复发, 其中一

半是在 2 年内复发<sup>[5, 6]</sup>。

手术治疗后短期(数周或数月)内复发被认为是原发灶治疗不彻底, 如切缘残留阳性或切除时导致肝内转移灶, 或微小转移灶的存在(切除时即为多灶性肝癌), 这种复发可通过以血管解剖为基础的解剖切除, 减少术中出血或输血, 增大手术切缘(>10 mm)来避免。而长时间(2 年)以后的复发则被认为是新的肿瘤形成。最近一项针对 HCC 与癌旁组织基因表达谱的研究也表明, 肿瘤的基因表达与预后无关, 但癌旁肝组织的基因表达却与预后相关, 说明肝细胞本身的异常状态是肿瘤复发的重要原因<sup>[7]</sup>。上述导致 HCC 术后复发的原因, 决定了大多数的患者为肝内复发, 小部分为肝内、外复发, 很少一部分为肝外复发。我科曾接诊 1 例 HCC 术后复发、肝内外转移再行手术治疗后出现多种严重并发症的患者, 报告如下。

### 1 临床资料

患者男性, 34 岁, 发现乙肝 19 年, 未定期随访及正规抗病毒治疗。2015-06-15 体检查 B 超示肝占

**[作者简介]** 郭玲玲, 硕士. Email: 13621710727@163.com

**[通讯作者]** 张 迁, 博士, 副教授. 研究方向: 恶性肿瘤的细胞免疫治疗. Email: zhqiank@yeah.net

位,甲胎蛋白(AFP) 2 910  $\mu\text{g/L}$ ,MRI示:肝右叶近胆囊床可见 4 cm $\times$ 3 cm 的占位。2015-06-30 查 HBV-DNA:  $8.17\times 10^4$  copy/ml,乙肝 5 项示:表面抗原(+),e 抗体(+),核心抗体(+),开始口服恩替卡韦抗病毒治疗。2015-07-01 行“右肝肿瘤切除术(完整 V 段)+胆囊切除术”。探查情况:肝脏呈暗红色,轻度肝硬化,质地偏硬,体积偏小,腹腔内未见腹水、出血。肿瘤位于肝右叶(肝 V、VI 段)4 cm $\times$ 4 cm 大小,近胆囊底部。余肝及腹腔内未见转移病灶。术后病理示:肉眼所见:肝脏标本 10.2 cm $\times$ 4.3 cm,切面可见灰白色肿块 3.7 cm $\times$ 2.6 cm,周边部分包膜,肿瘤临近肝切缘,余肝无明显肝硬化;镜下所见:癌组织排列以粗梁型为主,癌细胞呈多边形,核大深染,可见片状出血坏死,癌周包膜有突破,包膜旁有较多小灶生长及微血管栓塞(MVI)形成,余肝无假小叶结构;胆囊呈慢性炎性改变。特染:Masson(+),AB(-),网状纤维染色(+)。免疫病理:Hep-1(+),HBsAg(+),CK18(+++),CD34(+),CK19(+),CK7(-),CK10(-),OPN(+),GPC3(+),PS6(+),nm23(-),Muc-1(-)。病理诊断:①(肝右叶)肝细胞癌,粗梁型,III 级,MVI 分级=M2;②慢性肝炎 G2S2。术后 1 个半月查 AFP 174  $\mu\text{g/L}$ ,MRI:肝门区多发淋巴结肿大,行经导管动脉化疗栓塞术(TACE)1 次。术后近 2 月 AFP $>$ 470  $\mu\text{g/L}$ ,MRI:肝左外叶结节影,考虑为复发可能。肝门区多发淋巴结肿大。针对肿大淋巴结行伽玛刀治疗。术后半年 AFP 1 332  $\mu\text{g/L}$ ,MRI:肝右叶 VII 段复发灶(2 个,直径 0.7、0.4 cm)。针对复发灶行射频消融(RFA)治疗肿瘤。术后 7 月余 AFP 3 524  $\mu\text{g/L}$ ,MRI:肝左外叶包膜下活动灶可能。肝胃间隙、胰颈旁淋巴结肿大。行氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂(FOLFOX4)方案化疗 2 疗程。经多学科会诊(MDT)后行 TACE 治疗 1 次。TACE 术后 1 月评估疗效差。2016-06-02 查 PET-CT 示:①肝癌术后、介入术后肝内多发复发活动灶;②前壁腹壁、中腹部前侧及左侧腰大肌前方、膀胱后转移。后再次 MDT,考虑肿瘤晚期,全身多发转移,不建议再次手术,开始口服索拉菲尼。后于 2016-06-16 在外院全麻下行特殊肝段切除术、膈肌肿瘤切除术、盆腔肿瘤(肿块)切除术、腹腔黏连松解术。术中探查腹腔:见腹腔、腹壁、膈肌及盆腔多发肿瘤种植灶,最大者位于腹部肝胃之间,直径约 7 cm,盆腔肿瘤直径约 6 cm,肝脏多发播散灶,较大者直径约 2 cm。无腹水,肝脏呈结节性肝硬化,硬化结节 0.1~0.3 cm。肝门淋巴结无肿大,门静脉主

干无栓子。术后病理示:肿块 6 个;切面灰白、质软、界尚清;免疫组化:CD34(+),CK18(+),TTF1(-),HBsAg(+),Hep-1(-),CK19(+),CEA(+),GPC3(+),网状纤维染色(-);(肝)结合病史符合肝细胞肝癌复发(III 级),广泛血管内癌栓,伴腹膜受累。术后血红蛋白进行性下降,术后 10 余天出现发热,血培养到产气肠杆菌、大肠埃希菌,考虑合并梗阻性黄疸,术区积液并感染,2016-07-06、07-11 针对左肝术区积液穿刺抽液,抽液后发热症状改善。2016-07-15 又行穿刺置管引流术,术后每日引流胆汁样液体 70~80 ml。2016-07-05 腹部 CT 示:肝实质内多发低密度灶,考虑转移灶可能,腹腔及腹膜后多发淋巴结转移。2016-07-18MRI 示:肝癌术后,肝内多发异常信号,转移瘤可能,肝门部占位伴肝内胆管扩张;腹腔内多发软组织影。2016-08-20 因肝肾功能衰竭、消化道出血、术区积液并感染离世。

## 2 讨论

总结上述病例:①手术时肿瘤巨大,包膜不完整,镜下可见包膜旁较多小灶生长及微血管癌栓形成,且肿瘤临近肝切缘,提示肿瘤恶性程度高,预后差;②术后行 TACE 及针对淋巴结行伽玛刀治疗各 1 次,属局部治疗,未及时进行索拉菲尼靶向治疗、生物治疗及静脉化疗等全身治疗,未能更好地阻止肿瘤的复发;③待出现肝内、外多发转移后,选择手术切除治疗,手术创伤较大,加速病情恶化。

关于 HCC 术后复发的预测与治疗一直是医学界研究和探索的重要领域,我们对此进展进行文献学习后简要总结。

**2.1 HCC 术后复发的相关因素** 术后时间是预测 HCC 复发的重要因素,术后时间越长,复发概率越低,这已经被很多研究证实<sup>[8-11]</sup>。肿瘤大小(肿瘤 $>$ 5 cm)、肝硬化、病理性血管侵犯、镜下切缘阳性也是 HCC 复发的危险因素,尤其是病理性血管侵犯和镜下切缘阳性<sup>[12]</sup>。此外,多发性病灶、肿瘤破裂史、血清 ALT 水平高于 100 IU/L、血清 AFP 高于 100 ng/ml 和肿瘤包膜缺失也被认为与复发风险增加相关。其中,多发性病灶、甲胎蛋白水平大于 100 ng/ml 及肿瘤破裂史是 HCC 术后复发的独立危险因素。复发的独立预测因子还包括肝炎状态,特别是慢性丙型肝炎病毒感染<sup>[13,14]</sup>。

**2.2 影响 HCC 术后复发的预后因素** HCC 术后复发的预后与复发的时间、类型(残端型、结节型、多发结节型)、以及复发后治疗方法相关。特别是

HCC 首次切除术至复发的时间是生存期的一个重要预测因子。手术至复发时间大于1年、第一次手术时病灶为单发、再手术时门静脉无癌栓侵犯是HCC术后复发再切除术后预后良好的因素。具备上述3个因素的患者3、5年生存率分别为100%和86%<sup>[9]</sup>,因此这些患者应该接受再切除治疗。另外,第二次肝切除术中大量血管侵犯也是预后不佳的指标之一<sup>[15]</sup>。

影响HCC总生存期(OS)的因素也对HCC术后复发预后评价具有意义,包括肿瘤直径大于5 cm、腹水、肿瘤破裂史、血清白蛋白水平低于35 g/L、血清ALP水平大于100 IU/L、术中失血量超过500 ml、围手术期输血等。其中,肿瘤直径大于5 cm、血清AFP水平高于100 ng/ml、血清白蛋白水平低于35 g/L、术中出血量超过500 ml、围手术期输血是OS的独立预测因子。肿瘤直径大和高甲胎蛋白水平提示肿瘤晚期和高肿瘤负荷,是复发和OS的预测因素。这些与肿瘤复发相关的危险因素大部分可以在肝切除术前识别。对有上述危险因素的HCC患者应进行有效的新辅助或术后辅助治疗。

**2.3 HCC术后复发的预防** 降低HCC术后高复发率很难,前期研究已证实,HCC术后辅助化疗不能降低复发率。最近一些新尝试取得了不错的效果,如有研究报道经肝动脉注射放射性<sup>131</sup>I,可以降低HCC复发率;口服无环维甲类化合物也可以显著降低HCC术后复发率<sup>[16]</sup>。Takayama等<sup>[17]</sup>研究表明,HCC术后6个月给予体外培养白介素2与CD3抗体激活的淋巴细胞(激活的细胞因子诱导的杀伤细胞,CIK cells)回输5次,经过4年的跟踪随访,免疫治疗组HCC的复发率比对照组低了18%,复发的时间也显著推迟,说明免疫疗法也是预防HCC术后复发的重要方法。

## 2.4 HCC术后复发的治疗

**2.4.1 手术再切除** HCC术后复发再切除仍是重要选择。①对于肝内复发,虽然由于残肝肥大增生,解剖结构改变及术后粘连,再切除术在技术上比原发性切除难度更高,尤其对于肝硬化患者,出血风险更是增加。然而,大多数研究表明,再切除术可以安全地进行,甚至在肝硬化患者,手术死亡率和并发症与第一次切除术也相当,说明至少对于严格挑选的患者,重复肝切除术可控制复发,获得长期生存。再次手术切除的适应证包括:复发的病灶范围位于某一肝段,切除的范围不大且没有肝门及门脉癌栓侵犯,肝硬化不重,无黄疸、腹水,肝功能代偿良好,无

肝外转移。②对于肝外复发,其治疗是比较有争议的,不仅因为它比肝内复发少见,也因为HCC远处转移通常被认为是积极治疗的禁忌。不过也有文献报告,切除HCC术后肺、肾上腺、腹腔、腹壁等处的孤立转移灶可能有助于长期生存。

**2.4.2 挽救性肝移植** 挽救性肝移植是HCC术后复发的一个重要治疗方法,它可以使患者长期获益。Belghiti等<sup>[18]</sup>的研究比较了符合米兰标准的HCC复发患者接受二次肝移植和原发性肝癌首次肝移植,发现两组在手术时间、并发症、复发率或总存活率等方面均无统计学差异。虽然这是一个小样本研究,但这些数据表明,在仔细选择的术后复发HCC患者,挽救移植同样可以生存获益。

**2.4.3 射频消融(RFA)** 对于不能重复切除或挽救性移植的复发性HCC患者,RFA是一个可选择的治疗方法。Yang等<sup>[19]</sup>的研究发现,HCC术后复发患者进行RFA治疗,切除术后1年内复发行RFA的平均总生存期为16个月,切除术后1年后复发行RFA的平均总生存期为43个月,而未经手术治疗的原发性HCC患者RFA治疗后的平均总生存期为46个月,即术后晚期复发行RFA治疗的患者平均生存期与HCC未手术治疗直接接受RFA治疗的无差异。然而通常情况下,只有早发现的、直径较小的复发性HCC患者可选择RFA,故RFA治疗有赖于术后的密切监控和早期发现。

**2.4.4 经导管动脉化疗栓塞(TACE)** 大部分复发性HCC患者不适合再次手术、肝移植和射频消融。TACE成为最常用的介入治疗,包括选择性栓塞供应肿瘤的动脉分支,直接给予化疗药物,通常为阿霉素或顺铂。缺血和局部化疗的协同作用会导致肿瘤坏死。研究表明,与最好的支持治疗相比,化疗栓塞联合阿霉素或顺铂可显著延长生存期;与单纯动脉栓塞治疗相比,这种治疗可以将患者2年生存率提高一倍以上<sup>[20,21]</sup>。但反复应用TACE治疗,需考虑患者身体情况,间隔时间过短会造成更大毒性。

**2.4.5 放射线栓塞治疗** HCC体外放疗,给予40 Gy的剂量,即使经过优化,仍导致一半以上的患者出现放射性肝损伤。而经动脉介入给予肝内放射性药物,可给予1200 Gy,很少引起全身性毒性。2000年后这项技术被加速推进,用于不可手术治疗的患者。临床研究表明,钇<sup>90</sup>治疗对于伴有门静脉转移的中期HCC患者有效,也延长了结肠癌肝转移患者的生存期。但是,目前暂无比较TACE与放射性治疗的随机对照比较试验,其疗效还需进一步研究。

**2.4.6 免疫疗法** 除了预防复发,免疫治疗作为辅助治疗在 HCC 治疗中也具有很好疗效。一项韩国首尔的多中心临床研究发现,将免疫治疗(回输 CIK cells)作为辅助治疗组比对照组,无复发存活期增加了三分之一以上,总生存期也显著延长<sup>[22]</sup>。考虑到免疫检测点分子,如 PD1、CTLA-4 分子在 HCC 中表达升高,抑制免疫功能,免疫检查点阻断药物有望成为新的防治 HCC 复发的新手段,目前这类药物对 HCC 的治疗作用正在临床试验当中<sup>[23]</sup>。

**2.4.7 联合治疗** 手术切除与免疫疗法可减少复发<sup>[17]</sup>。血管内介入治疗配合全身治疗展示了良好的效果。如 RFA 与 TACE 结合疗效更好<sup>[24]</sup>。卡培他滨与放射线栓塞治疗配合,放射线增加了肿瘤对化疗的敏感性。还有索拉菲尼与 TACE 和放射线栓塞的联合治疗,都表现出一定的益处<sup>[25]</sup>。但目前联合治疗的数据有限,其确切的益处还有待观察,联合治疗的方式、时机等还有待研究。

总之,对于晚期 HCC,有效的全身治疗药物有限。有效的挽救或再次手术治疗取决于早期发现,那么对 HCC 根治术后患者的密切监测、随访显得尤为重要。目前尚没有直接的证据指导 HCC 根治术后患者最佳的监测频率和方法,但有数据支持 HCC 患者术后高密度监测。对于 HCC,复发的最大风险在根治术后第一个 3 年期间,必须至少每 3~4 个月密切监测一次。3 年后,应每 6~12 个月进行一次监测。监测内容应包括肝脏影像学 and AFP 水平。肝移植的 HCC 患者肝外复发的发病率较高,因此这些患者应进行包括肝脏、胸部和骨盆的影像学检查以监测肝外转移复发的可能。除了这些之外,随访也应包括肝病患者的 HCV 和 HBV 的监测及抗病毒治疗<sup>[26]</sup>。对肝癌复发的患者应根据患者状况和疾病进展采取积极治疗措施,无论是手术或非手术。

## 【参考文献】

[1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-386.  
[2] Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, *et al.* Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(4): 1005-1014.  
[3] Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(4): 835-853.  
[4] Carr BI. Hepatocellular carcinoma: current management and

future trends[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 Suppl 1): S218-224.  
[5] Gluer AM, Cocco N, Laurence JM, *et al.* Systematic review of actual 10-year survival following resection for hepatocellular carcinoma[J]. *HPB (Oxford)*, 2012, 14(5): 285-290.  
[6] Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation[J]. *Hepatology*, 1999, 30(6): 1434-1440.  
[7] Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, *et al.* Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(19): 1995-2004.  
[8] Sun HC, Tang ZY, Ma ZC, *et al.* The prognostic factor for outcome following second resection for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma with a hepatitis B virus infection background[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2005, 131(5): 284-288.  
[9] Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, *et al.* Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2003, 238(5): 703-710.  
[10] Poon RT, Fan ST, Lo CM, *et al.* Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors[J]. *Ann Surg*, 1999, 229(2): 216-222.  
[11] Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, *et al.* Analysis of prognostic factors affecting survival after initial recurrence and treatment efficacy for recurrence in patients undergoing potentially curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(8): 2337-2347.  
[12] Shah SA, Greig PD, Gallinger S, *et al.* Factors associated with early recurrence after resection for hepatocellular carcinoma and outcomes[J]. *J Am Coll Surg*, 2006, 202(2): 275-283.  
[13] Bellavance EC, Lumpkins KM, Mentha G, *et al.* Surgical management of early-stage hepatocellular carcinoma: resection or transplantation? [J]. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12(10): 1699-1708.  
[14] Li Q, Li H, Qin Y, *et al.* Comparison of surgical outcomes for small hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B versus hepatitis C; a Chinese experience[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(11): 1936-1941.  
[15] Chong CC, Lee KF, Ip PC, *et al.* Pre-operative predictors of post-hepatectomy recurrence of hepatocellular carcinoma: can we predict earlier? [J]. *Surgeon*, 2012, 10(5): 260-266.  
[16] Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, *et al.* Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polypropenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(24): 1561-1567.  
[17] Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, *et al.* Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial[J]. *Lancet*, 2000, 356

- (9232); 802-807.
- [18] Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, *et al.* Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2003, 238(6): 885-893.
- [19] Yang W, Chen MH, Yin SS, *et al.* Radiofrequency ablation of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: therapeutic efficacy on early- and late-phase recurrence [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2006, 186(5 Suppl): S275-283.
- [20] Llovet JM, Real MI, Montana X, *et al.* Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2002, 359(9319): 1734-1739.
- [21] Lo CM, Ngan H, Tso WK, *et al.* Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2002, 35(5): 1164-1171.
- [22] Lee JH, Lee JH, Lim YS, *et al.* Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7): 1383-1391.
- [23] Hato T, Goyal L, Greten TF, *et al.* Immune checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma: current progress and future directions [J]. *Hepatology*, 2014, 60(5): 1776-1782.
- [24] Jiang G, Xu X, Ren S, *et al.* Combining transarterial chemoembolization with radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(4): 3405-3408.
- [25] Kulik L, Youke M, Koppe S, *et al.* Prospective randomized pilot study of Y90+/-sorafenib as bridge to transplantation in hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2014, 61(2): 309-317.
- [26] Hatzaras I, Bischof DA, Fahy B, *et al.* Treatment options and surveillance strategies after therapy for hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(3): 758-766.

[收稿日期] 2016-10-20 [修回日期] 2017-03-07

[本文编辑] 顾文华

(上接第207页)

泌学说<sup>[7]</sup>, DHEAS 具有靶向性, 只在外周组织中产生生物效应, 患者体内的雄激素和雌激素水平仍在其正常的生理浓度范围内, 长期使用不会有 DHEA 和其它活性甾体的蓄积, 极少产生传统的激素替代疗法所带来的副作用。因此, 硫酸普拉睾酮钠很有可能成为未来临床治疗阴道萎缩症的首选药物。

### 【参考文献】

- [1] “dehydroepiandrosterone, vaginal atrophy” [DB/OL]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=vaginal+atrophy&Search=Search>.
- [2] 牛治欣. 阴道萎缩的诊断及治疗进展 [J]. *职业与健康*, 2007, 23(17): 1557-1558.
- [3] 刘晓霞. 女性围绝经期健康大讲堂(之十三) 女性更年期泌尿生殖系统疾病治疗组合方案 [J]. *首都医药*, 2012; 51-52.
- [4] van Geelen JM, van de Weifer PH, Amolds HT. Urogenital symptoms and resulting discomfort in non-institutionalized Dutch women aged 50-75 years [J]. *Iht Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2000, 11(1): 9-14.
- [5] 曹江霞, 周燕. 不同分娩方式对围绝经期女性盆底功能影响的研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2010, 25(16): 4504-4506.
- [6] 王俊玲. 女性更年期泌尿生殖系统症状的激素替代治疗研究 [J/OL]. *心理医生*, 2012(5): 110-111. [http://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail/PeriodicalPaper\\_xlyx-xbyb201205112](http://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail/PeriodicalPaper_xlyx-xbyb201205112).
- [7] 王丽鸽, 崔丽霞. 普罗雌烯治疗绝经后妇女萎缩性阴道炎的有效性及安全性的临床评估 [J]. *中国妇幼保健*, 2007, 22(13): 1849-1850.
- [8] Labrie F, Luu-The V, Bélanger A, *et al.* Is dehydroepiandrosterone a hormone? [J]. *J Endocrinol*, 2005, 187(2): 169-196.
- [9] Labrie F, Bélanger A, Luu-The V, *et al.* DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogens in peripheral target tissues: its role during aging [J]. *Steroids*, 1998, 63(5-6): 322-328.
- [10] Labrie F, Diamond P, Cusan L, *et al.* Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(10): 3498-3505.
- [11] Labrie F, Cusan L, Gomez JL, *et al.* Effect of intravaginal DHEA on serum DHEA and eleven of its metabolites in postmenopausal women [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 111(3-5): 178-194.
- [12] Ke Y, Labrie F, Gonthier R, *et al.* Serum levels of sex steroids and metabolites following 12 weeks of intravaginal 0.50% DHEA administration [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 154: 186-196.
- [13] Labrie F, Derogatis L, Archer DF, *et al.* Effect of intravaginal prasterone on sexual dysfunction in postmenopausal women with vulvovaginal atrophy [J]. *J Sex Med*, 2015, 12(12): 2401-2412.
- [14] Labrie F, Archer DF, Koltun W, *et al.* Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause [J]. *Menopause*, 2016, 23(3): 243-256.
- [15] Labrie F, Montesino M, Archer DF, *et al.* Influence of treatment of vulvovaginal atrophy with intravaginal prasterone on the male partner [J]. *Climacteric*, 2015, 18(6): 817-825.

[收稿日期] 2016-05-24 [修回日期] 2016-11-04

[本文编辑] 顾文华