

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00537

TIM 家族成员的免疫调控作用研究进展

肖亮¹,董家勇¹,刘芳¹,王全兴²,丁国善^{1*},傅志仁¹

1. 第二军医大学长征医院肝移植科,上海 200003

2. 第二军医大学基础部免疫学教研室,上海 200433

[摘要] T细胞免疫球蛋白黏蛋白(T-cell immunoglobulin and mucin, TIM)基因被发现表达于小鼠染色体11B1.1。TIM分子广泛存在于多种免疫细胞特别是抗原呈递细胞表面,可参与天然免疫和获得性免疫;某些TIM分子存在着多种配体,对T细胞具有双重作用;TIM的异常表达与多种疾病发生有关,可能作为药物治疗的新靶点;TIM与调节性T细胞(Tregs)相关性研究为移植免疫耐受诱导提供了新思路。因此,本文就TIM家族成员的免疫调节功能作一综述。

[关键词] T细胞免疫球蛋白黏蛋白;免疫调控;抗原呈递细胞;T淋巴细胞

[中图分类号] R 392.11 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)05-0537-04

Role of TIM family members in immune regulation: recent progress

XIAO Liang¹, DONG Jia-yong¹, LIU Fang¹, WANG Quan-xing², DING Guo-shan^{1*}, FU Zhi-ren¹

1. Department of Liver Transplantation, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

2. Department of Immunology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] TIM (T-cell immunoglobulin and mucin) gene, firstly found on mouse chromosome 11B1.1, is expressed by various kinds of immune cells, especially antigen presenting cells. TIM is involved in both innate immunity and adaptive immunity. Some TIM proteins can bind different ligands, exerting dual influence on T cells. The abnormal expression of TIM is associated with many kinds of diseases, making TIM a new target for pharmacotherapy. The relation of TIM and Tregs has cast new lights on transplantation immune-tolerance. This paper focuses on the immune regulation function of TIM family.

[Key words] T-cell immunoglobulin and mucin; immune regulation; antigen-presenting cells; T-lymphocytes

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(5):537-540]

初始 CD4⁺ Th 细胞接受抗原活化后可向至少 2 种表型与功能不同的效应细胞亚群分化:Th1、Th2 细胞,它们是免疫调节的核心。尽管目前对 Th1 与 Th2 亚群分化及功能调节的了解很多,但对两者特异性表面分子知之甚少。为了寻找能够区分 Th1 与 Th2 的细胞表面标志,Monney 等^[1]发现并鉴定了表达于 T 细胞的一个新基因家族 TIM(T-cell immunoglobulin and mucin, TIM),并迅速成为 T 细胞研究的新热点^[2-4]。

1 TIM 蛋白简介

小鼠 TIM 基因家族位于染色体 11B1.1,目前共发现 8 个基因,编码蛋白 TIM-1~4 和 4 个假想蛋白 TIM-5~8。人类 TIM 家族只有 3 个基因,定位于染色体 5q33.2,分别编码蛋白 TIM-1、3、4。TIM 蛋白是一类具有共同基序的跨膜糖蛋白,其结构包括免疫球蛋白(Ig)样区、黏蛋白样区、跨膜区和胞内区。除 TIM-4 外,TIM-1、2、3 胞内区均含有酪氨酸激酶磷酸化位点,直接参与胞内信号转导^[5]。早期研究认为 TIM 蛋白是 T 细胞表面的特异性标志,与配体结合后,TIM-1 能正性调控 Th2 反应,TIM-3

则负性调控 Th1 反应。然而,近年来的研究表明,TIM 蛋白更广泛地表达于多种免疫细胞,包括抗原呈递细胞(antigen presenting cells, APCs)表面,具有复杂的免疫调控功能(表 1)^[6]。

2 TIM-1 对 T 细胞反应的调节作用

TIM-1 表达于所有活化的 CD4⁺ T 细胞,并在其分化后仍高表达于 Th2 细胞,而低表达于 Th1、Th17、CD11c⁺ 骨髓源性树突状细胞(dendritic cells, DCs)和 CD19⁺ B 细胞^[7-9];体外实验发现 TIM-1 对增强 Th2 细胞反应具有重要作用;TIM-1 激动型抗体(3B3)能促进小鼠 CD4⁺ T 细胞的增殖和 Th2 细胞分泌 IL-4,但对 Th1 细胞来源的 IFN- γ 表达无明显影响^[8];进一步研究人 T 细胞 TIM-1 的信号转导发现,TCR/CD3 信号转导途径中 ZAP70 和 IL-2 诱导的 T 细胞激酶的活化需要 TIM-1 胞内信号区的激活,进而导致 PI3K 和 ITK 活化^[10]。将 TIM-1 基因转入小鼠 D10 T 细胞,可增加 IL-4 转录和经 TCR 信号途径活化的 NFAT(激活 T 细胞核因子)/AP1(激活蛋白 1)表达^[11]。

[收稿日期] 2009-09-01 **[接受日期]** 2010-01-11

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(30772056)。Supported by National Natural Science Foundation of China(30772056)。

[作者简介] 肖亮,博士生。E-mail: erjunda163@163.com

* 通讯作者(Corresponding author)。Tel: 021-81885743, E-mail: dingguoshanmail@163.com

表 1 目前已知的 TIM 蛋白功能
Tab 1 Known functions of TIM protein

TIM protein	Expression	Ligand	Function	References
TIM-1	Activated CD4 ⁺ T cells; Th2 cells(high levels); Th1,Th17,CD11c ⁺ DCs and CD19 ⁺ B cells(low levels)	TIM-4	Regulates Th2-cell responses	7,8,11-13
			Regulates Th1 and Th17-cell responses	9
			Regulates Tregs suppressive capacity	12,13
			Role in TCR signaling	10
TIM-2	Th2 cells	Sema4A	Negative regulator of Th2-cell responses	14-17
TIM-3	Th1 cells, DCs	Galectin-9	Negative regulator of Th1-cell responses by interacting with galectin-9	6,18
			Synergizes with TLR signaling to induce inflammation	6
TIM-4	APCs	TIM-1	Provides co-stimulation to promote T-cell proliferation and survival	7,8,11,13
		Unknown type	Inhibits activation of naive T cells but not pre-activated T cells	23

TIM: T-cell immunoglobulin and mucin; DCs: Dendritic cells; APCs: Antigen presenting cells; Tregs: Regulatory T cells; TCR: T-cell receptor; TLR: Toll-like receptor

然而体内实验表明,TIM-1 不但能促进 Th2 反应,还能促进 Th1 和 Th17 相关细胞因子的表达。3B3 能增加小鼠 CD4⁺ T 细胞 IL-4 和 IFN- γ 的分泌,加剧气道炎症^[8];小鼠胰岛细胞移植模型中 3B3 还能增强效应性 T 细胞如 Th1、Th17 的扩增,阻断 CD40 配体诱导的免疫耐受;进一步研究表明,3B3 能下调小鼠调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)表达 FOXP3、GITR、CTLA-4 和分泌 IL-10^[12]。Ueno 等^[13]报道 TIM-1 的效应与其配体的亲和力有关,使用低亲和力的 TIM-1 拮抗型抗体 RMT1-10 能增强小鼠 Th2 细胞反应,抑制效应性 T 细胞如 Th1、Th17 扩增。这一效应在联合低剂量西罗莫司或在 Th1 细胞因子缺陷型小鼠(Stat4^{-/-})中表现更为明显,而高亲和力的激动型抗体 3B3 却引起相反作用。

TIM-1 之所以能调控不同的 T 细胞反应,可能与其结合配体的亲和力不同有关,高亲和力的 3B3 抗体能引起 T 细胞骨架的重组,而 RMT1-10 则无此作用;或者与 TIM-1 作为 TCR-CD3 复合体的一部分,激活不同的胞内信号分子,启动不同的信号途径有关^[10];或者源于其他细胞如 APC 等也可表达 TIM-1,通过这些细胞的相互识别,间接调控 T 细胞反应向不同方向发展。

3 TIM-2 对 Th2 细胞的负性调节作用

与 TIM-1 类似,初始 T 细胞并不表达 TIM-2^[10]。不同的是,它更为特异地调节 Th2 细胞反应。应用可溶性 TIM-2 融合蛋白阻断 TIM-2 与其配体的结合,可显著促进 Th2 反应,缓解 Th1 细胞反应及其所介导的实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)^[14]。信号蛋白 4A(Sema4A)是 TIM-2 的配体,使用 Sema4A 单抗也能减轻 EAE 严重程度^[15]。在哮喘和其他特异性疾病的发生发展过程中,Th2 源性细胞因子起主要的促进作用。有研究报道,TIM-2 基因敲除小鼠体内 Th2 源性细胞因子产生增多,可加剧哮喘患者的炎症反应^[16]。另外,对信号转导途径的研究证实,激活 TIM-2 信号将下调 NFAT 和 AP1 的表达,从而抑制 T 细胞活化^[17]。这些研究都说明,TIM-2 是 Th2 细胞的负调控分子。

4 TIM-3 与天然免疫

TIM-3 最先被发现表达于终末分化的 Th1 细胞上^[1],在

与配体 Galectin-9 结合后,可介导 Th1 细胞凋亡^[18]。最近,TIM-3 被发现组成性表达于小鼠 CD11c⁺ DCs 上^[19]。类似地,TIM-3 在人类的 DCs 和单核细胞分别有相对高和相对低的表达。这使得学界重新审视其在免疫反应特别是天然免疫中的地位。实际上,激活小鼠 DCs 和人类单核细胞上的 TIM-3,可促进体内初始炎症因子如 TNF 的分泌。而且,缺乏 TIM-3 信号会降低对细胞 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)配体的反应性,提示 TIM-3 与 TLR 的信号转导途径有协同作用^[6]。

以上研究说明 TIM-3 在天然免疫和适应性免疫中的作用截然不同:在炎症反应之初,DCs 通过 TIM-3,协同 TLR 增进炎症因子释放;当细胞免疫反应发生后,终末分化的 Th1 细胞表达 TIM-3,与因 IFN- γ 刺激而表达上调的 Galectin-9 结合后,介导 Th1 细胞凋亡^[19]。这一现象被认为与 DCs 和 Th1 细胞内 TIM-3 胞内区酪氨酸磷酸化的形式不同有关^[6]。有报道用 siRNA 干扰 TIM-3 的表达可通过促进 Th1 细胞的增殖和 IFN- γ 的分泌从而加重自身免疫性疾病^[20]。另有临床研究报道在怀孕期间,TIM-3 在外周血单核细胞上表达明显增加,这不仅增强了天然免疫,也增强了 Th1 细胞针对病原体的获得性免疫应答^[21]。

5 TIM-4 对 T 细胞活化的双重调控作用

与其他 TIM 蛋白不同,TIM-4 只表达于 APCs^[7,22]。其作为 TIM-1 的配体参与 T 细胞的扩增,减少其凋亡,同时可观察到 TIM-4 与 TCR 复合体交联以及 T 细胞内信号分子 LAT、AKT、ERKs 的磷酸化^[22]。有趣的是,TIM-4 融合蛋白的效应发挥与其浓度有关:高浓度时增强 T 细胞增殖,低浓度时抑制 T 细胞增殖,凸现了其对 T 细胞活化的双重效应^[7]。另有文献报道 TIM-4 融合蛋白能抑制不表达 TIM-1 的小鼠初始 T 细胞的活化,但对已被 CD3⁺CD28 单抗活化的小鼠 T 细胞(表达 TIM-1)增殖却起促进作用^[23]。目前对于 TIM-4 融合蛋白通过什么受体抑制了初始 T 细胞的活化还不清楚^[23]。

6 TIM 在人类疾病研究中的应用前景

人类的 TIM-3 与小鼠有 63% 的同源性^[24]。使用 siRNA 或 TIM-3 特异性抗体可导致人类 CD4⁺ T 细胞高表达

IFN- γ ^[20,24],也说明了TIM-3对人类Th1细胞的负性调控作用。在多系统硬化症患者脑脊液中分离的T细胞克隆较正常人表达更低的TIM-3和更多的IFN- γ ^[20]。而且,该类患者CD4⁺T细胞TIM-3表达异常,对TIM-3特异性抗体反应性低^[25]。这些研究提示TIM-3可能成为多系统硬化症新的治疗靶点。而基于TIM-3与TLR的协同作用,使TIM-3激动剂有可能被用于制备疫苗佐剂。TIM-1、Galectin-9在系统性红斑狼疮(SLE)患者外周血中表达增加,提示它们可能与SLE的发病机制有关^[26]。

值得一提的是,最近TIM蛋白与Tregs的关系成为移植免疫耐受的研究热点。有文献报道应用低亲和力的抑制型TIM-1单抗RMT1-10虽然未能诱导Tregs产生,但它能稳定小鼠体内Tregs数目,抑制效应性T细胞(T_{effect})增殖,从而提高Tregs/T_{effect}比例,延长心脏移植存活期^[13]。在小鼠自身免疫性关节炎模型中,TIM-3与配体Galectin-9结合能降低IL-17、IL-12、IFN- γ 的表达,诱导Tregs产生,从而减轻病情严重程度^[27]。

综上所述,自从TIM家族被发现以来,人们为探索其在免疫调控中的作用做了大量的研究。目前已知TIM不仅表达于T细胞,也表达于APCs,不仅参与天然免疫也参与获得性免疫应答,它们可以在多个水平调节免疫反应。TIM-1、TIM-4与不同配体结合后可能介导截然相反的效应,其分子机制特别是胞内信号转导途径还有待进一步阐明。临床上,TIM的表达异常与多种过敏性或自身免疫性疾病的发生有关,可能成为药物治疗的新靶点。在移植模型中TIM与Tregs关系的深入研究也将为免疫耐受的诱导提供新思路。

[参考文献]

[1] Monney L, Sabatos C A, Gaglia J L, Ryu A, Waldner H, Chernova T, et al. Th1-specific cell surface protein TIM-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease [J]. *Nature*, 2002, 415: 536-541.

[2] Chan R C, Chan A, Jeon M, Wu T F, Pasqualone D, Rougvié A E, et al. Chromosome cohesion is regulated by a clock gene paralogue TIM-1 [J]. *Nature*, 2003, 423: 1002-1009.

[3] Meyer P, Saez L, Young M W. PER-TIM interactions in living *Drosophila* cells: an interval timer for the circadian clock [J]. *Science*, 2006, 311: 226-229.

[4] Kuchroo V K, Meyers J H, Umetsu D T, DeKruyff R H. TIM family of genes in immunity and tolerance [J]. *Adv Immunol*, 2006, 91: 227-249.

[5] Kuchroo V K, Umetsu D T, DeKruyff R H, Freeman G J. The TIM gene family: emerging roles in immunity and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3: 454-462.

[6] Kuchroo V K, Dardalhon V, Xiao S, Anderson A C. New roles for TIM family members in immune regulation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 577-580.

[7] Meyers J H, Chakravarti S, Schlesinger D, Illes Z, Waldner H, Umetsu S E, et al. TIM-4 is the ligand for TIM-1, and the TIM-1-TIM-4 interaction regulates T cell proliferation [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6: 455-464.

[8] Umetsu S E, Lee W L, McIntire J J, Downey L, Sanjanwala B, Akbari O, et al. TIM-1 induces T cell activation and inhibits the development of peripheral tolerance [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6: 447-454.

[9] Nakae S, Iwakura Y, Suto H, Galli S J. Phenotypic differences between Th1 and Th17 cells and negative regulation of Th1 cell differentiation by IL-17 [J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 81: 1258-1268.

[10] Binn L L, Scott M L, Rennert P D. Human TIM-1 associates with the TCR complex and up-regulates T cell activation signals [J]. *J Immunol*, 2007, 178: 4342-4350.

[11] de Souza A J, Oriss T B, O'malley K J, Ray A, Kane L P. T cell Ig and mucin 1 (TIM-1) is expressed on *in vivo*-activated T cells and provides a costimulatory signal for T cell activation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 17113-17118.

[12] Degauque N, Mariat C, Kenny J, Zhang D, Gao W, Vu M D, et al. Immunostimulatory Tim-1-specific antibody deprograms Tregs and prevents transplant tolerance in mice [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118: 735-741.

[13] Ueno T, Habicht A, Clarkson M R, Albin M J, Yamaura K, Boenisch O, et al. The emerging role of T cell Ig mucin 1 in alloimmune responses in an experimental mouse transplant model [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118: 742-751.

[14] Chakravarti S, Sabatos C A, Xiao S, Illes Z, Cha E K, Sobel R A, et al. Tim-2 regulates T helper type 2 responses and autoimmunity [J]. *J Exp Med*, 2005, 202: 437-444.

[15] Kumanogoh A, Marukawa S, Suzuki K, Takegahara N, Watanabe C, Ch'ng E, et al. Class IV semaphorin Sema4A enhances T-cell activation and interacts with Tim-2 [J]. *Nature*, 2002, 419: 629-633.

[16] Rennert P D, Ichimura T, Sizing I D, Bailly V, Li Z, Rennard R, et al. T cell, Ig domain, mucin domain-2 gene-deficient mice reveal a novel mechanism for the regulation of Th2 immune responses and airway inflammation [J]. *J Immunol*, 2006, 177: 4311-4321.

[17] Knickelbein J E, de Souza A J, Tosti R, Narayan P, Kane L P. Cutting edge: inhibition of T cell activation by TIM-2 [J]. *J Immunol*, 2006, 177: 4966-4970.

[18] Zhu C, Anderson A C, Schubart A, Xiong H, Imitola J, Khoury S J, et al. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6: 1245-1252.

[19] Anderson A C, Anderson D E, Bregoli L, Hastings W D, Kassam N, Lei C, et al. Promotion of tissue inflammation by the immune receptor Tim-3 expressed on innate immune cells [J]. *Science*, 2007, 318: 1141-1143.

[20] Koguchi K, Anderson D E, Yang L, O'Connor K C, Kuchroo V K, Hafler D A. Dysregulated T cell expression of TIM3 in multiple sclerosis [J]. *J Exp Med*, 2006, 203: 1413-1418.

[21] Zhao J, Lei Z, Liu Y, Li B, Zhang L, Fang H, et al. Human pregnancy up-regulates Tim-3 in innate immune cells for systemic immunity [J]. *J Immunol*, 2009, 182: 6618-6624.

[22] Rodriguez-Manzanet R, Meyers J H, Balasubramanian S, Slavik J, Kassam N, Dardalhon V, et al. TIM-4 expressed on APCs induces T cell expansion and survival [J]. *J Immunol*, 2008, 180: 4706-4713.

[23] Mizui M, Shikina T, Arase H, Suzuki K, Yasui T, Rennert P D, et al. Bimodal regulation of T cell-mediated immune responses by TIM-4 [J]. *Int Immunol*, 2008, 20: 695-708.

[24] Khademi M, Illés Z, Gielen A W, Marta M, Takazawa N, Baecher-Allan C, et al. T Cell Ig- and mucin-domain-containing molecule-3 (TIM-3) and TIM-1 molecules are differentially expressed on human Th1 and Th2 cells and in cerebrospinal fluid-derived mononuclear cells in multiple sclerosis [J]. *J Immunol*, 2004, 172: 7169-7176.

[25] Yang L, Anderson D E, Kuchroo J, Hafler D A. Lack of TIM-3

immunoregulation in multiple sclerosis[J]. J Immunol, 2008, 180:4409-4414.

[26] Wang Y, Meng J, Wang X, Liu S, Shu Q, Gao L, et al. Expression of human TIM-1 and TIM-3 on lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients[J]. Scand J Immunol, 2008, 67: 63-70.

[27] Seki M, Oomizu S, Sakata K M, Sakata A, Arikawa T, Watanabe K, et al. Galectin-9 suppresses the generation of Th17, promotes the induction of regulatory T cells, and regulates experimental autoimmune arthritis[J]. Clin Immunol, 2008, 127:78-88.

[本文编辑] 贾泽军

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00540

• 病例报告 •

妊娠合并卵巢恶性肿瘤破裂 1 例报告

Pregnancy complicated with ruptured ovarian malignant tumors: a case report

王丽娅, 屈海娜, 徐明娟*, 张艳, 张俊洁

第二军医大学长海医院妇产科, 上海 200433

[关键词] 妊娠; 卵巢肿瘤; 性索间质细胞瘤; 卵巢纤维肉瘤

[中图分类号] R 714.25 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2010)05-0540-01

1 临床资料 患者,女,27岁。因孕 21⁺6周,右下腹痛伴不规则腹胀 4 d 就诊。入院前 4 d 出现右下腹痛,逐渐加重,伴下腹部不规则阵发性胀痛,无阴道流血、流液。2 d 前于外院行 B 超示子宫右侧约 17 cm 大小等回声团块,腹水最深 4 cm;CA125、AFP 轻度升高。诊断为“晚期先兆流产,盆腔肿瘤”,给予抑制宫缩治疗,症状未改善。急诊入我院后查体:右下腹压痛,可及一直径约 15 cm 包块,腹部移动性浊音阳性。产检:胎心 162 次/min,有宫缩,质弱,胎膜未破。B 超示:子宫右后壁见 15.5 cm×10.8 cm×11.6 cm 囊实性团块,子宫直肠凹少量积液。CA125 104 U/ml,CRP 32.9 mg/L,AFP、CEA、CA199、CA15-3、SCC 均未见异常。急查血常规:Hb 81 g/L。入院诊断:(1)孕 21⁺6周,先兆早产;(2)盆腔包块待查:右侧卵巢肿瘤?给予保胎、对症治疗。入院后第 3 天晨,患者诉腹痛加重,复查血常规提示 Hb 降至 64 g/L,B 超提示盆腹腔积液增多,考虑内出血可能,急行剖腹探查术。术中见:腹腔大量积血及血凝块,总量约 4 000 ml。右侧卵巢肿瘤包膜有一约 5 cm 破裂口,内有烂肉样组织流出,有活动性出血。给予输血、补液,行右侧附件切除术。术后病理:肿瘤细胞卵圆形,梭形,核大深染,显著异型,排列成片状旋涡状,部分区域疏松水肿,肿瘤内可见片状出血。免疫病理:VIM(+),SMA(部分+),Ki-67(++),ER(+),PR(+),CK8/18(-),EMA(-),S-100(-)。结合形态学初步诊断:(右卵巢)恶性性索间质肿瘤,疑为未分类性索间质肿瘤或纤维肉瘤。术后给予抗炎保胎对症治疗 7 d,患者病情平稳,胎儿情况未提示异常。建议患者引产后行化疗,但患者拒绝,要求出院。

2 讨论 未分类性索间质肿瘤占有卵巢性索间质肿瘤的 5%~10%,患者起病隐匿,肿瘤增大时,可出现腹痛、异常子宫出血、盆腹腔包块等非特异性表现,部分患者可出现腹水、雌或雄激素过多的症状;肿瘤免疫组化检测 VIM 多为阳

性^[1]。卵巢纤维肉瘤极罕见,具有较高的复发率及转移率,预后差。盆腔包块、腹水和疼痛是常见临床症状,可伴有 Maffucci 综合征、痣样基底细胞癌综合征、高雄激素血症、卵巢黏液样囊腺瘤。免疫组化染色对卵巢纤维肉瘤缺乏特异性,VIM、SMA、CD117 可呈阳性^[2-3],Ki-67 高表达及病理组织学检查细胞核分裂象≥4/10 高倍视野有助于鉴别诊断。

对于妊娠中期合并卵巢恶性肿瘤的治疗,谢亭亭等^[4]认为可行患侧附件切除术+化疗。待足月分娩后即行肿瘤细胞减灭术,术后辅助化疗。对于妊娠期化疗是否会影响胎儿生长发育,目前尚无定论。本例卵巢肿瘤恶性程度较高,且自发性破裂,至少为Ⅲ期,不排除已有远处转移,如果继续妊娠,病情会进一步发展,综合以上因素,建议引产后再行化疗。

本例患者孕期无不适主诉,定期做正规产检并未发现卵巢肿瘤。患者出现腹痛后就诊,体检移动性浊音阳性,B 超发现盆腔积液,血常规提示中度贫血,应考虑到内出血可能并及时行剖腹探查术以明确诊断。临床工作中,不能过分依赖辅助检查,对于患者出现持续不缓解的症状,应详细询问病史,考虑全面因素,以便做出准确判断和及时处理,防止延误病情。

[参考文献]

[1] 陈丽莉,韩秀君,陈晓端,周彩云,金杭美. 卵巢未分类性索间质细胞肿瘤二例[J]. 中华肿瘤杂志,2004,26:576.
 [2] 张璐芳,刘从容. 卵巢原发纤维肉瘤 1 例[J]. 中国肿瘤临床,2008,35:477-478.
 [3] Gultekin M, Dursun P, Ozyuncu O, Usubutun A, Yuce K, Ayhan A. Primary ovarian fibrosarcoma: a case report and review of the literature[J]. Int J Gynecol Cancer, 2005, 15:1142-1147.
 [4] 谢亭亭,王芳,赵卫东. 23 例妊娠合并卵巢恶性肿瘤临床分析[J]. 安徽医药,2008,12:1067-1068.

[本文编辑] 孙岩

[收稿日期] 2010-03-22 [接受日期] 2010-04-21

[作者简介] 王丽娅,硕士生. E-mail: annya1985010@sina.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81873594, E-mail: mingjuanxu68@yahoo.com