

## 秘書長報告

鄭博仁

### 台灣產科困境何在：孕產婦結構背景丕變，產科醫師宜專業積極以對

台灣地區在歷經長期的婦女生育率積弱不振的窘境後；今年適逢千禧龍年，好不容易，年生育率終於迴光返照地提昇了近兩成。很弔詭的是，不論生得少，生得多，孕產婦似乎一直都不是主角；而社會、輿論、媒體、醫界、政界對「新生命接生者」的關注和興趣永遠都高於「新生命製造者」。當生育率偏低時，出現的聲音是：少子化影響，婦產科健保給付偏低、醫療糾紛又多，產科難以經營，愈來愈多醫療院所因不敷成本而關閉產房，形成「產科醫師等無人來生」的奇景。當生育率提昇時，聲音是：龍年生育率提高，因產科醫病糾紛多，健保給付少，工作負荷重，造成人力流失，全台出現婦產科醫師荒，形成「孕產婦將成人球沒人接生」的怪象。正反兩極事由，竟可導出單一結果。身為一位始終站在崗位的周產醫療實踐者，歷經了台灣生育率超過年四十萬高，及滑落到年二十萬以下谷底的起伏；長期觀察台灣的產科醫療生態；我個人認為任何產科醫師都沒有偉大到缺你不可，而產科醫療行業也未必會悲觀到斷代絕跡。時過境必遷，橋頭船必直；產公輩出，前赴後繼，代代傳承是台灣周產醫學界永遠不變的特性。有心從事此一行業者，只要按部就班，時時充實自我，不斷汲取新知；自能成就滿盈，也不怕醫糾上身；對於行外人的媒體操作，有心者的煽風點火，倒可不必在乎，一笑致之即可！

### 中國產科前景何在：大陸改革開放經濟起飛，台醫前進應審慎保守評估

台灣周產醫學界人才輩出，傳承良好；而且樹大分枝，全島開花結果。台大從陳昕堯、謝豐舟、李建南到徐明洸；馬偕從藍中基、李義男、楊育正、徐金源到黃健需；長庚從宋永魁、謝燦堂、鄭博仁到關河晏；成大從張峰銘到張炳心，皆曾領一時風騷。其他，如陳明、蕭慶華、詹耀龍、詹德富、卓福男、黃貴帥、洪泰和、楊誠嘉、楊濬光、蕭國明、魏佑吉、陳加祥、陳志堯、陳震宇、蕭勝文等亦皆為一時之選，正在高危妊娠、胎兒醫學領域，發光發熱。這些周產醫學人才優勢是歷經文革、紅門的大陸醫界所欠缺的；也因此，在改革開放經濟起飛後，大陸產科高端醫療經營者頻頻向台灣人才招手。年初到年中，本人即接獲三個來自上海、福州、青島探詢前往就任高端醫院院長職務的訊息。而北京也在今年成立第一家陸台合資的高端產科醫院（北京寶島婦產科醫院）；上海紅楓亞泰婦產醫院也將於十月開幕。這些醫院皆標榜六星級服務，八星級收費；對於意欲開創事業第二春的台灣產科醫師而言，誘因甚大；然而，在表面亮麗光環底層下的人文、環境、法律、制度的複雜面皆非吾人能事先臆測而知者。大財團如長庚、明基、旺旺在大陸的醫療投資尚且跌跌撞撞，無雄厚財經背景的升斗小民前進大陸，更應保守審慎以對！

## 學術活動公告

活動名稱-第二屆台韓日母胎醫學研討會

時間地點-9月21-23日星期五~日/香格里拉台南遠東國際大飯店

備註-報名截止日期延至9月10日，煩請自行至學會網站下載報名表格，填妥後傳真至學會

活動名稱-高危險妊娠照護教育訓練課程

時間/地點-9月22日星期六(13:00-17:00)/高雄醫學大學附設中和紀念醫院第一會議室

活動名稱-高危險妊娠照護教育訓練課程

時間/地點-9月23日星期日(8:00-12:00)/台北榮民總醫院科技大樓會議室

活動名稱-101年度台灣周產期專科醫師甄試

時間/地點-101年10月7日星期日(9:30-17:00)/台北長庚醫院中醫大樓B1

活動名稱-母胎醫學暨頸部透明帶認證研討會

時間/地點-10月28日星期日(9:00-17:00)/台北市立聯合醫院10樓大禮堂

## 會議訊息

活動名稱-第四屆(2012)海峽兩岸周產醫學精英論壇

時間地點-12月14-16日/廈門,福建省,中國

# 台灣周產醫學會訊



印刷品

發行人：張峰銘 電話：(02)2381-6198

秘書長：鄭博仁 手機：0911-366-551

會訊主編：洪泰和 傳真：(02)2381-4234

網址：http://www.tsop.org.tw

郵政劃撥帳號：12420668

戶名：台灣周產期醫學會

會址：台北市常德街一號景福館2樓203室

E-mail：tsop23816198@gmail.com

2012年09月/第194期

## 目錄

### 新境界

黏液蛋白在胎盤發育的新角色.....2,3

### 最新文獻

血管生成及血管收縮相關基因與習慣性流產的相關研究：文獻回顧與統合分析.....4,5

### 孕產急症

產後謎樣的腹痛：經腹部超音波偵測膀胱管囊腫感染.....6

### 文獻導讀

優秀論文、周產期醫學文獻導讀.....7

## 理事長的話

張峰銘

本會主辦之「第二屆台韓日母胎醫學研討會」(The Second Taiwan-Korea-Japan Symposium in Maternal-Fetal Medicine)，定於2012年9月21-23日(星期五六日三天)，假台南香格里拉遠東國際大飯店隆重舉行。竭誠歡迎各位會員、各位先進、各位前輩、各位朋友共襄盛舉，踴躍報名參加，參與分享台韓日三國母胎醫學的最新學術交流。研討會節目表請參閱本會官網。

日前，監察委員黃煌雄於2012/08/06中國時報時論廣場再度討論「醫界五大科的兩大緊箍咒」，認為導致台灣醫界五大皆空最關鍵因素有二：一為健保支付，一為醫療糾紛。

黃委員分析：健保開辦之初匆忙上路，四大科支付標準大多沿襲勞保時代規定。黃委員進一步指出：「當時，醫師於晚上尚可開診，加上紅包陋習，一些醫界大老因而不以為意，沒有據理力爭。以致十多年後，當醫院醫師夜間不能開診，紅包陋習又逐步根除時，醫師收入除底薪外，便只剩下以健保支付點數為主。」後來業經黃委員等不斷疾呼「分配正義」，行政部門開始回應。100年度的健保預算，外婦兒科的門診診察費，給予17%加成，增加14億元。101年度健保預算，醫院婦兒科的診療項目，基層婦外兒科的門診診察費，再增加21.4億元。102年度支付增加最大的應屬手術費及處置費。審查102年度健保預算時，經建會特別給予6%的成長率，將對手術費與處置費給予合理調整。黃委員樂觀認為應該是代表「春天的燕子」來了。

然而，黃委員指出：醫療糾紛是醫師另一緊箍咒。衛署雖有因應，但成效有限。目前除「生育事故救濟」已獲核定外，「醫療刑責合理化」卻因醫界與法界、衛署與法部間未達成共識，令醫師憂心忡忡，無法釋懷。

不禁想起德國馬汀·尼莫拉(Martin Niemöller)的懺悔文：「起初他們」(First they came...)。「起初，他們納粹追殺共產黨員，我保持沉默，因為我不是共產黨員；接著他們追殺社會民主主義者，我保持沉默，因為我不是社會民主主義者；後來他們追殺工會成員，我沒站出來說話，因為我不是工會成員；此後他們追殺猶太人，我保持沉默，因為我不是猶太人；最後他們追殺我來，再也沒有人幫我說話了。」德國人沉默無言，任人宰割，種下日後德國幾乎亡國滅種的原因。十多年來，台灣醫界沉默無言，任兩大緊箍咒橫行宰割，可能才是導致台灣醫界五大皆空的主因。

各位會員、各位先進、各位前輩、各位朋友：沉默就是懦弱，沉默就是屈服，沉默就是投降，沉默無濟於事，沉默只有帶來更多的苦難。我們要給監察委員黃煌雄鼓掌，同時我們也要發出正義的怒吼，讓醫療刑責合理化，讓醫療糾紛的緊箍咒早日消失。



## 台灣生技業最高榮譽

## 生寶勇奪國家金獎品質超越國際水準

生寶臍帶血銀行以「國際標準公庫與移植服務」勇奪2011國家生技醫療品質獎「金獎」，從185個單位脫穎而出，象徵品質超越國際水準。由生策會舉辦的「國家生技醫療品質獎」有生技醫療領域奧斯卡之稱，由最具權威的專家學者針對當年度獲得國家品質標章(SNQ)的單位進行決賽，得獎名單備受矚目。

生寶公庫使用與國際同等規格的儲存設備及技術，嚴守國際規範，通過多項國際認證，臍帶血可以直接在美國境內使用。生寶臍帶血資料已於NMDP上線，第一階段共上傳4,396筆資料，主要來自國內華裔臍帶血，成為NMDP平台第一大華裔血庫。今年將持續上傳資料，可望挑戰NMDP亞裔血庫全球第一。

生寶臍帶血銀行  
0800-333-668

## 黏液蛋白在胎盤發育的新角色

台大醫院婦產部 / 徐明洸醫師

子癩前症仍是目前人類特定與懷孕有關的重大疾病，並且往往造成母體及胎兒的罹病及死亡。胎兒出現生長遲滯及早產合併症的機率也大為增加。子癩前症主要在懷孕20週以後，出現高血壓及蛋白尿。其致病原因仍不明確，目前知道與多重器官系統有關，例如：免疫、血管新生、代謝、基因及其他系統中表現輕重不一的症狀。

在胎盤發育過程中，滋養層母細胞的增生及分化扮演了極為重要的角色。滋養層母細胞的細胞增生大本營，主要是在Anchoring Villi的cell column(即anchoring villi的底部與decidua的交接處)，這裡可以認為是滋養層母細胞的幹細胞的所在位置。往floating villi增生及移行的滋養層母細胞，它們逐漸分化成融合型滋養層母細胞(syncytiotrophoblast)，產生floating villi的細胞保護層，並兼具物質及氧氣交換的媒介細胞。而往decidua增生及移行的滋養層母細胞，它們繼續分化成絨毛外細胞型滋養層母細胞(extravillous cytotrophoblast, EVT)。這些母細胞可以表現出明顯的組織侵襲性，而其中一部分則穿透並進入子宮的螺旋動脈(spiral artery)，進而取代動脈內皮細胞，此群細胞又稱血管內細胞型滋養層母細胞(endovascular cytotrophoblast)。

### 螺旋動脈的再鑄型Remodeling of spiral arteries

上述的血管內EVT取代螺旋動脈的血管內皮細胞程序，就是大家公認的螺旋動脈的再鑄型(remodeling)。

Brosens et al在1967年稱這個現象叫子宮胎盤動脈的「生理性變化」(physiologic changes)(Brosens et al., 1967)。他們認為這個程序包括四個步驟：(1)滋養層母細胞侵襲血管內皮，明顯取代血管內皮細胞及血管中央層的平滑肌細胞，(2)血管失去彈性，(3)血管擴張，變成寬闊、無法收縮的管狀通道，(4)失去血管運動的調控(vasomotor control)。

螺旋動脈的失去彈性及收縮能力，並遠離母體的血管運動的調控，其實對於維持穩定的胎盤血液循環有很大的幫助。同時隨著懷孕進行，胎兒所需營養日漸增加，而母體血流阻抗也會隨之降低，結果子宮胎盤動脈的血流量也可以配合胎兒需要而逐漸增加。

螺旋動脈的再鑄型如果出現欠缺，可能導致胎兒的發育遲滯。一般認為妊娠性高血壓及子癩前症(preeclampsia)，就與EVT的組織侵襲性不良，以致於再鑄型不全，胎盤血氧不足，繼而引發後續臨床症狀有關

。(Feinberg et al., 1991; Kaufmann et al., 2003)。

### 認識黏液蛋白的新角色

黏液蛋白(mucins)屬於一種高度醮化的蛋白質，主要表現在人體內不同類型的上皮細胞(Hollingsworth & Swanson, 2004)。它們主要分為分泌型(secretory)和胞膜型(membrane-bound)兩類。前者為上皮細胞所分泌，扮演類似潤滑劑的功能，包括：第2、5AC、5B、6、7、8及19型(MUC2,5AC,5B,6,7,8,19)；後者附在細胞膜上而向外突出，有一段貫通細胞膜(trans-membrane domain)，而後一段尾節在細胞質內(cytoplasmic tail)，包括：第1、3A、3B、4、12、13、15、16、17及20型(MUC1,3A,3B,4,12,13,15,16,17,20)。科學家認為胞膜型黏液蛋白可以因應外在環境的改變而表現，有如反應器(sensors of external environment)的功能。比如它們的胞外區段(extracellular domain)可以結合特定，或稱做「配體」(ligand)的分子，或者因為周圍酸鹼度、離子成分改變，或是其他的物理性質互動造成蛋白質的四維結構改變，於是在細胞質內的尾節可能產生修飾作用(modification)，包含磷酸化等反應，接著引發一系列的細胞內訊息傳遞(signal transduction)。因此胞膜型黏液蛋白的性狀改變，也被認為與細胞的生長、複製、分化、轉型(transformation)乃至於細胞的移動、侵襲有關。

### 黏液蛋白在子宮及胎盤的角色

我們的分析顯示，人類胎盤的胞膜型黏液蛋白以第一、三、十五、二十型的基因表現最為明顯。第一型黏液蛋白(MUC1)的研究特別多，第十五型黏液蛋白(MUC15)則是最近才被定序出來，它的生物功能是何，尚待大家去解密，顯然後面還有很多研究空間，因此特別在此先介紹第一型黏液蛋白。(Shyu et al., 2007) (Shyu et al., 2008) (Shyu et al., 2011)

第一型黏液蛋白表現在許多器官的上皮細胞表面，包括：乳腺、肺臟、腎臟、胃、膽囊、胰臟，以及女性生殖道。人類第一型黏液蛋白的基因約長4到7千對鹼基(kb)，含有七個exons。蛋白質全長分三段，包括較短的胞質內尾節、貫通細胞膜區段，以及一塊很大的胞外區段。後者含有一段是由20個胺基酸為單位，重複20到125次的序列，富含serine, threonine及proline等胺基酸，可以接上許多醮基。核心蛋白分子量約120到225kDa，但是加上醮基以後可以達到250至500kDa。從細胞表面伸展出去甚至可達到200到500nm，遠長於一般的細胞粘連分子，例如integrins或syndecans(它們不超過50nm)。這些現

象符合我們對mucins的看法，即黏液蛋白不僅是細胞的保護屏障，更具有調控細胞粘連的性質。

MUC1的表現，會受類固醇賀爾蒙的調控。例如雌性素會刺激子宮內膜MUC1的增加；而黃體素在小鼠實驗中是會對抗雌性素對MUC1的效果，但是在人類的子宮內膜，在分泌期(排卵後黃體素增加的狀態)時，MUC1的表現是增加的。不同物種為何效果不同，其機轉仍待研究。不過我們的研究顯示，MUC1在胎盤的表現，是隨著懷孕週數增加而遞增，而此現象是否與雌性素有關係則須進一步研究。讓我們好奇的是，MUC1可以增加許多腫瘤細胞的侵襲及轉移作用，那麼在胎盤是否也表現類似的功能呢？前已述及，滋養層母細胞的細胞學性狀，包括複製、分化、侵襲等等，與胎盤最後可否完整發育及是否引起子癩前症可能有關，所以我們進一步想了解MUC1對於滋養層母細胞的影響是如何。

### 黏液蛋白1(MUC1)對於滋養層母細胞的影響

我們的報告顯示：不論是從定量RT-PCR、西方墨點試驗或是免疫組織染色的結果，胎盤MUC1的表現均明顯隨著懷孕週數增加。更重要一點：MUC1主要表現在胎盤絨毛的胞膜型滋養層母細胞(syncytiotrophoblast)和子宮內膜(此時為蛻膜)區內的絨毛外滋養層母細胞(EVTs)。蛻膜層的滋養層母細胞，有一部分會表現MUC1(MUC1陽性)，有一部分則不表現MUC1(MUC1陰性)。MUC1陽性的滋養層母細胞隨著懷孕週數增加，而有數目逐漸增加的趨勢及分布位置愈往蛻膜層的深部集中的情況。有趣的是：如果我們從細胞外實驗(in vitro)觀察MUC1過度表現(overexpression)的滋養層母細胞細胞株(JAR cell line，分離自絨毛膜癌細胞，細胞性狀類似滋養層母細胞)，發現他們的侵襲能力降低約百分之三十五。這些現象出乎意料，MUC1對於滋養層母細胞細胞株(JAR)的影響居然與MUC1對於一般腫瘤細胞的影響相反，可是我們要知道，JAR細胞原始來源也是癌細胞，為何MUC1對絨毛膜癌細胞的影響是不同的，這顯然還需要繼續去探討。

### 胎盤發育過程中的屏障(restraint)、踩刹車的機制

初步結果顯示MUC1對於滋養層母細胞的影響不是刺激而是抑制侵襲。我們的研究也發現：此現象似乎與JAR cell line的MMP9的活性下降有關。如果我們再回過頭來看一下組織切片，在蛻膜區MUC1陽性的EVTs主要分布在較靠近蛻膜深部(即愈靠近子宮肌肉層)，即較靠近蛻膜-肌肉層界面。淺層比較接近cell column的部分，MUC1陽性細胞就比較少。所以組織染色的結果，呼應前面的in vitro結果，即表示：MUC1對於滋養層母細胞的蛻膜侵襲，應該是一種負性調控者，一種屏障(restraint)、踩刹車的機制。我們很好奇胎盤自從著床起就一直發育，為何長到一定程度會自然減緩，而自然情況之下滋養層母細胞為何會停留在蛻膜區，不會穿透整個子宮肌壁。因為滋養層母細胞在蛻膜層的適度且足夠的侵襲適胎

盤健全發育的基本條件，而MUC1似乎在這個部分扮演了極重要的角色。而蛻膜區的腺體細胞均明顯表現出MUC1陽性反應，所以蛻膜區的微環境應該與MUC1抑制滋養層母細胞侵襲功能能否發揮，有直接關係，意即缺少蛻膜區的腺體，滋養層母細胞侵襲可能不易受控制。此點與發生植入性胎盤的地區其往往有蛻膜缺損的現象似乎也吻合。當然此論點仍須累積更多證據才能證實。

既然MUC1會抑制滋養層母細胞的侵襲功能，而此現象又與螺旋動脈的再鑄型失敗有直接關係，所以我們認為在severe preeclampsia的胎盤，MUC1應該是過度表現(overexpression)的狀態才合理。此現象在我們後續的研究中陸續得到證實。同時我們對於其他不同的Mucins與滋養層母細胞的關連，以及他們的生物學角色是如何也在進一步釐清之中。重要的是：臨床上這些研究，對於preeclampsia的診斷及治療有何關連或應用，這些議題在將來會陸續發酵。

總之，黏液蛋白對於胎盤及妊娠疾病的影響，將不會只是「黏液」蛋白而已。

參考文獻：

- Brosens I, Robertson WB, and Dixon HG. 1967. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *Journal of Pathology & Bacteriology* 93: 569-579.
- Feinberg RF, Kliman HJ, and Cohen AW. 1991. Preeclampsia, trisomy 13, and the placental bed. *Obstetrics & Gynecology* 78: 505-508.
- Hollingsworth MA and Swanson BJ. 2004. Mucins in cancer: protection and control of the cell surface. [Review] [187 refs]. *Nature Reviews Cancer*. 4: 45-60.
- Kaufmann P, Black S, and Huppertz B. 2003. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. [Review] [57 refs]. *Biology of Reproduction* 69: 1-7.
- Shyu MK, Lin MC, Shih JC, Lee CN, Huang J, Liao CH, Huang IF, Chen HY, Huang MC, and Hsieh FJ. 2007. Mucin 15 is expressed in human placenta and suppresses invasion of trophoblast-like cells in vitro. *Human Reproduction* 22: 2723-2732.
- Shyu MK, Lin MC, Liu CH, Fu YR, Shih JC, Lee CN, Chen HY, Huang J, Huang MC, Hsieh FJ. 2008. MUC1 Expression Is Increased During Human Placental Development and Suppresses Trophoblast-Like Cell Invasion In Vitro. *Biology of Reproduction* 79(2):233-9
- Shyu MK, Chen CW, Lin NY, Liao WC, Chen CH, Lin CJ, Huang HC, Lee JJ, Huang MJ, Tseng GF, Shih JC, Lee CN, Hsieh FJ, Huang MC. 2011. MUC1 expression is elevated in severe preeclamptic placentas and suppresses trophoblast cell invasion via beta1-integrin signaling. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96:3759-67

# 血管生成及血管收縮相關基因與習慣性流產的相關研究： 文獻回顧與統合分析

成功大學醫學院附設醫院婦產科 / 蘇美慈醫師

血管生成及血管收縮相關基因(angiogenesis-and vasoconstriction-related genes)與習慣性流產(recurrent pregnancy loss)的相關研究相當重要,唯結果南轅北轍,莫衷一是。成功大學醫學院附設醫院婦產科蘇美慈醫師等利用文獻回顧與統合分析(meta-analysis),得到相當肯定的結果,刊登於Hum Reprod Update醫學雜誌之上。

Hum Reprod Update 醫學雜誌2011年的SCI Impact factor 9.234,於79種婦產醫學雜誌排名第一(OB/GYN ranking 1/79 = 1%)。特別商請成大婦產科蘇美慈醫師翻譯部分原文內容,提供各位會員參考。  
詳見全文: Su MT, Lin SH, Chen YC. Genetic association studies of angiogenesis- and vasoconstriction-related genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2011 Nov-Dec;17(6):803-12.

**摘要:** 充足的血流供應及血管新生對於早期的懷孕是相當重要的。本篇用統合分析的方式,探討血管生成及收縮基因的缺失是否對於不明原因的習慣性流產有重要的影響。利用文獻的搜尋,我們找出三個相關的基因(VEGF, p53, eNOS),也發現此三個基因的變異會增加流產的機會(37%-84%)。臨床上可以檢查此三個基因是否發生變異,用來評估婦女是否為流產的高危險群。

**簡介:** 習慣性流產為懷孕20週前的重複性流產,約佔1-5%的懷孕婦女。臨床上常見的原因包括:染色體異常、子宮或子宮頸結構異常、荷爾蒙失調、血栓性體質、自體免疫機能失調、感染、環境及藥物因素等。但仍有一半以上的女性即使無上述情形,仍然經歷多次反覆性的流產,對於這些不明原因的習慣性流產婦女,基因的缺陷或多型性可能是一個造成的危險因子。

充足的胎盤血流供應及胎兒的血管生成對於正常的早期懷孕(胚胎著床、胚胎發育及胎盤生成)是相當重要的。胎盤的血管生成若發生問題,可能導致很多懷孕的併發症,包含:流產、子宮內胎兒生長遲滯、胎兒死亡、子癲前症等。過去有關基因晶片的文獻也指出:在習慣性流產的絨毛組織,其血管生成相關基因的表現也比較低下。以下介紹與血管收縮及新生相關的三個重要基因,這些基因的多型性(變異)都可能造成基因功能的改變,產生對早期懷孕的影響,進而增加婦女容易流產的危險。

血管內皮生長因子(VEGF)在胎兒及胚胎的血管生成占有很重要的角色。缺乏VEGF表現的老鼠,在胚胎發育

階段,即因多重器官的血管生成不良而在子宮內死亡。VEGF也對卵子的生成、子宮內膜的蛻膜化(decidulization)、胚胎著床、胎盤生成等有很重要的影響。在人類的習慣性流產的組織中,VEGF都有不足的情況。過去文獻指出,許多VEGF的基因多型性(變異)會影響VEGF本身的活性與表現量,而一個在啟動子區域(promoter)的基因多型性位點(-1154G/A)也被報導與習慣性流產相關,但還沒有確切的結論。

P53是一個很有名的腫瘤抑制基因,它對細胞週期的調節、細胞凋亡、保護DNA在缺氧的環境不被破壞有一定的角色。除此之外,它也與血管生成、胚胎發育有關。突變的p53會透過HIF-1 $\alpha$ 及VEGF的影響而調控血管的生成,若p53的表現不適當時,將會影響胚胎的分化及造成胚胎死亡。一個常見的多型性p53基因(codon72),可表現胺基酸proline或arginine,而兩種不同胺基酸的表現會影響p53的活性及影響人類的受孕率。這兩種基因的多型性(Pro72或Arg72)有不同的影響,Arg72有較佳的細胞凋亡能力,而Pro72可能造成滋養細胞侵入能力的不足,進而影響胚胎的著床而造成習慣性的流產。

一氧化氮(NO)可以調控血管的舒張,若是缺乏NO會導致血管收縮及血管堵塞。內皮一氧化氮合成酶(eNOS)是血管內皮合成一氧化氮的重要酵素。eNOS在早期胚胎的絨毛就有表現,而且隨著週數增加而上升,但在一些懷孕的併發症(子癲前症、子宮內胎兒生長遲滯等)也會有增加的情形。絨毛的NO若製造不足,可能導致胎盤血流不足進而影響胎兒的循環及養分攝取。在eNOS基因的第四內含子(intron4)區域的一個27bp的片斷變異(B/A)及第7外顯子的基因變異(Glu298Asp),兩者皆會影響血中NO的濃度,也與臨床的子癲前症及心肺疾病有關。而這兩的基因變異也與習慣性流產相關,但目前也無一致的結論。

因血管生成及血管彈性對人類的早期懷孕是相當重要的,於是我們搜尋過去的文獻有關相關的基因與習慣性流產的關連,最後我們找到VEGF, p53及eNOS三個基因,用統合分析的方法分析與習慣性流產的相關性。

**研究方法:** 文獻篩選我們搜尋2010.11月前的EMBASE及MEDLINE資料庫文獻,用幾個關鍵字(流產、懷孕、基因多型性)作血管生成及血管收縮相關基因的搜尋,並選擇有3個以上的研究發表的基因。初步的篩選決定以VEGF,

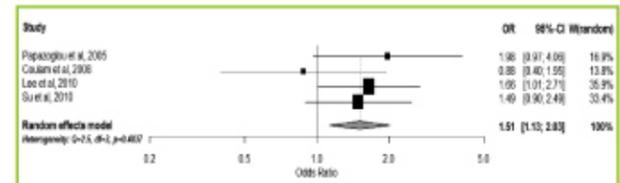
p53, eNOS三個基因為標的作統合分析的基因,於是再將三個基因當作關鍵字作進一步的文獻搜尋,且避免文獻中資料的重複統計。

篩選的條件包含(1)只選擇針對習慣性流產病人的基因分型的病例對照(case-control)研究。(2)習慣性流產定義為兩次以上的第二妊娠期內流產。(3)排除可能性的流產原因,病患需為不明原因的習慣性流產。(4)基因分型需透過明確DNA的分析。

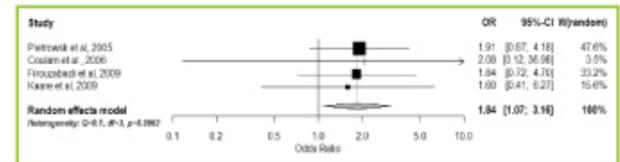
**統計分析:** 用R program分析蒐集的文獻資料,並分別採顯性及隱性遺傳模式分析每個基因變異。統合分析採嚴格的random effects方法。文獻之不均性用Conchran's Q test分析,而發表的偏差性用funnel plots及Egger's test分析。

**結果:** 最初找到185篇相關文獻,經由篩選後18篇納入最後的統合分析。所有收錄的除一篇為中文外,其餘皆為英文文獻。分別有四篇VEGF(-1154G>A),四篇p53 codon72,九篇eNOS A/B,六篇eNOS Glu298Asp的相關文獻。所有收錄的研究共分佈於13個國家:三篇位於美國,兩篇位於奧地利、希臘及韓國,其他九個國家各有一篇。

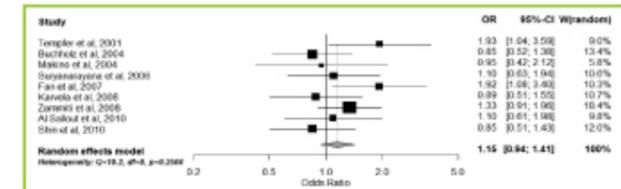
習慣性流產的婦女每個文獻平均為153人(介於46-350人),對照組為101人(介於20-200人)。8個文獻採用2次以上的連續性流產為標準,其他10個文獻採3次以上的流產次數。所有文獻皆排除可能造成流產的原因(只收錄不明原因者),但每個研究用來排除的方法及項目有所不同。



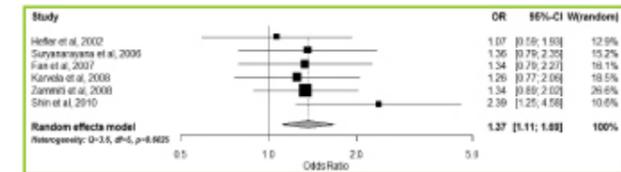
**▲ VEGF (-1154G>A)變異與習慣性流產有顯著的相關**  
四個納入分析的研究中共有534名病患及430名對照者。在顯性遺傳的模式下,帶有VEGF(-1154G>A)變異的婦女,有較高的危險造成習慣性流產[總結勝算比(95%信賴區間): 1.51(1.13-2.03)]。收錄的文獻並無顯著的異質性及發表的偏差。



**▲ P53 (codon72)變異與習慣性流產有顯著的相關**  
四個納入分析的研究中共有523名病患及387名對照者。統合分析結果顯示,在顯性遺傳的模式下,帶有P53(codon72)變異的婦女,有較高的危險造成習慣性流產[總結勝算比(95%信賴區間): 1.84(1.07-3.16)]。收錄的文獻並無顯著的異質性及發表的偏差。



**▲ eNOS (B/A)變異與習慣性流產並無顯著的相關**  
九個納入分析的研究中共有1210名病患及876名對照者。不管在顯性或隱性的遺傳模式下,eNOS(B/A)變異並無與習慣性流產相關。收錄的文獻無顯著的異質性及發表的偏差。



**▲ eNOS (Glu298Asp)變異與習慣性流產有顯著的相關**  
六個納入分析的研究中共有1231名病患及751名對照者。在顯性遺傳的模式下,帶有eNOS(Glu298Asp)的婦女,有較高的危險造成習慣性流產[總結勝算比(95%信賴區間): 1.37(1.11-1.69)]。收錄的文獻並無顯著的異質性及發表的偏差。

**討論:** 在本篇的研究,探討血管生成及血管收縮相關的基因與習慣性流產的相關性,經由統合分析的結果發現VEGF(-1154G>A), p53(codon72), eNOS(Glu298Asp)三個基因多型性與習慣性流產有顯著性的相關,帶有這三型的婦女會增加習慣性流產的機會。

在統合分析的資料中,研究的收錄條件是相當重要的,可能會影響到分析的結果,包含每個文獻採用定義習慣性流產次數的不同、用來排除可能導致流產的檢查不盡相同、流產的週數及婦女的年齡、不同種族或人種對於基因變異的感受度可能不同等等原因,以上在原文中皆有詳細的討論,在此不作贅述。

統合分析的優點為統整過去發表文獻的資料,(1)增加統計的個數。(2)提高統計的檢定力(power)。(3)基因變異對疾病的影響往往有限,故在個數少的研究當中不易看出其效果,統合分析可以藉由增加個數而克服這個障礙。本研究中的三個基因(VEGF, p53, eNOS)對於早期懷孕的血管生成及胚胎、胎盤發育的影響極為重要,而統合分析的結果也顯示三個基因的變異[VEGF(-1154G>A), p53(codon72), eNOS(Glu298Asp)]顯著與習慣性流產相關。

**結論:** 雖然每個基因變異的效果不大,卻很顯著地會增加流產的機會。這篇研究的結果也顯示習慣性流產為一個多基因(polygenic)的疾病,這些血管生成及血管收縮相關的基因都對於早期的懷孕有極重要的影響。在臨床上,此三個基因變異可以作為評估流產高危險群的指標。

## 產後謎樣的腹痛：

## 經腹部超音波偵測臍尿管囊腫感染

高雄榮總婦產部 總醫師 林立德 譯 / 產科主任 卓福男 原著  
原著 英國2011 Ultrasound in OBS & GYN

一位30歲的婦女因產程遲滯(子宮頸全開而胎頭未下降超過2小時)而接受剖腹生產，產後3周後出現腹痛，持續超過5天。腹部理學檢查無腹膜炎反彈痛，但發現在下腹橫切的傷口上方，沿著腹部中線呈現壓痛情形；其他的理學檢查並無特殊發現，飲食排泄皆正常，子宮頸及傷口也無異常分泌物。但是，病人明顯發燒(體溫38.3°C)且白血球異常上升(15460/mm<sup>3</sup>)。尿液常規檢查並無異常，不過，經腹部超音波發現延著下腹中線有一不規則管狀物，大小約10x3x2.5公分，管壁厚且整個管狀物延伸至接近膀胱(圖1a)，懷疑是感染性臍尿管囊腫(infected urachal cyst)。進一步的腹部電腦斷層更加確定此診斷(圖1b)。考量到直接抽吸不易成功且可能將感染物質散佈出去，經過和病人討論後，我們決定用內科藥物處理。在整個治療過程，我們更換了三種抗生素，前兩種為 Unasyn(ampicillin+sulbactam)和 Tazocin(piperacillin + tazobactam)，因使用後持續發燒，不超過30小時即更換抗生素；第三種抗生素tigecycline，使用12小時，病人發燒及腹痛的症狀即獲得明顯的改善，我們持續用了8天。之後恢復良好，不久便出院，追蹤一年後，病人健康狀況良好。

臍尿管(Urachus)為一胚胎退化的遺跡，出生後即閉鎖形成一纖維狀管狀物，即大家熟知的正中臍皺摺(median umbilical fold)，此皺摺由膀胱延伸至肚臍，若其退化不完全可能造成下列四種異常表現(1)持續臍尿管(persistent urachus)：臍尿管完全未閉鎖(2)臍尿管囊腫(Urachal cyst)：臍尿管上下閉鎖，中間部分未閉鎖而形成囊腫(3)臍尿管竇(Urachal sinus)：臍尿管上端連至肚臍處未閉鎖(4)膀胱臍尿管憩室(Vesicourachal diverticulum)：臍尿管下端連至膀胱處未閉鎖。異常臍尿管在任何年齡都可能出現臨時表徵，這表徵通常是多樣性的；而膀胱臍尿管憩室(Vesicourachal diverticulum)通常是數十年都無症狀，可能在腹腔鏡檢查或手術中意外發現(圖2)。

臍尿管囊腫一般也是無明顯症狀，通常是發生感染才會發現，一旦感染可能會造成腹痛、腹部硬塊、白血球增加、發燒、解尿疼痛或血尿。因為此疾病相當罕見，常會造成誤診，特別是成年人。過去文獻沒有報告過

剖產後發生臍尿管囊腫感染的案例，造成感染可能是因為剖產的過程中造成臍尿管囊腫受破壞，進而感染到附著於胎兒頭部的陰道細菌。其理學檢查的特點是延著肚臍以下的下腹中線會有明顯的壓痛，另外，經腹部超音波對診斷上十分有助益。若感染性臍尿管囊腫未治療，可能會往下端延伸造成膀胱出血或膀胱破裂，甚至造成腹膜炎或壞死性筋膜炎而威脅到生命安全。

感染性臍尿管囊腫的治療一般以先切開加引流後再第二次剖腹切除為主，但要一次直接手術切除需小心謹慎，可能造成腸道皮膚瘻管(enterocutaneous fistulae)；以腹腔鏡的方式手術也是一種選擇。但是以細針直接抽吸並不恰當，一來感染性臍尿管囊腫的汁液黏稠難以直接抽吸，二來直接抽吸可能造成感染物質漏出囊腫外而感染腹腔。另外，對於感染，適當的抗生素對於症狀的緩解及病程的縮短都有助益。

總結來說，此個案告訴我們產後如果出現謎樣的腹痛，尤其是延著下腹中線有壓痛者，應考慮是否為感染性臍尿管囊腫。而經腹部超音波檢查對於偵測此罕見疾病十分有幫助。

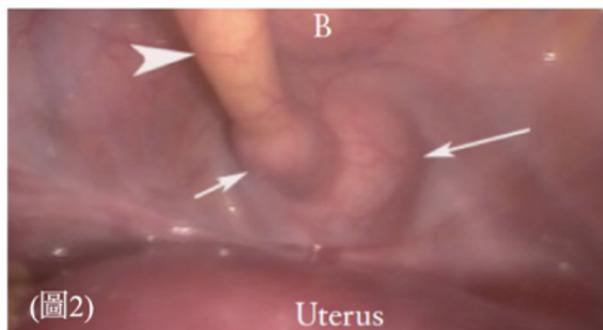


圖2：膀胱內的導尿管前端(小箭)可通到膀胱臍尿管憩室(箭頭)

## 周產期醫學文獻導讀

台北長庚醫院婦產科 / 洪泰和醫師

**Obstetrics & Gynecology : Noninvasive Single-Exon Fetal RHD Determination in a Routine Screening Program in Early Pregnancy** (Obstet Gynecol 2012 Aug;120:227-34) 瑞典從2009年開始針對Rh陰性的孕婦，進行懷孕初期母血中胎兒RHD基因的篩檢，做為孕婦是否需要注射anti-D免疫球蛋白的依據。這一篇是斯德哥爾摩市全部83個孕婦照護中心的前瞻性研究報告。結果顯示，和新生兒血清檢驗方式比較，8週以後施行的產前母血胎兒RHD基因篩檢法，有近99%的sensitivity及specificity、false-positive rate及false-negative rate則為1.1%。如果母血檢驗是在妊娠22週以後施行的話，則可以達到100%的sensitivity及specificity。 **Long-term effect of infection prevention practices and case mix on cesarean surgical site infections** (Obstet Gynecol 2012 Aug;120:246-51) 作者們比較自己醫院裡剖腹產時預防性抗生素注射時間的改變，和術後傷口感染的相關性。結果發現，把投予抗生素的時間由剪斷臍後改成下刀前一個小時內注射，術後傷口感染的機率下降48%。 **Incidence, risk factors, management, and outcomes of stroke in pregnancy** (Obstet Gynecol 2012 Aug;120:318-24) 這是一篇分析英國2007-2010全國性生產資料的研究報告。報告指出，產前發生中風的機率約為1.5/100,000(其中60%是非出血型，40%為出血型)，致死率約為20%。相關的危險因子，包括有：偏頭痛的病史、妊娠糖尿病以及子癲前症。 **Delayed umbilical cord clamping in premature neonates** (Obstet Gynecol 2012 Aug;120:325-30) 針對極低出生體重(401-1500公克)及低出生體重(小於1500公克)的早產兒，作者比較出生後立即斷臍與延後45秒再斷臍兩種做法對新生兒預後的影響。結果發現，立即斷臍與延後斷臍兩組的早產兒有相似的新生兒預後；然而，延後斷臍的早產兒有較高的血容比以及較少的產房急救動作。

**American Journal of Obstetrics & Gynecology : Neonatal mortality by attempted route of delivery in early preterm birth**(Am J Obstet Gynecol 2012 Aug;207:117.e1-8) 針對4352例介於24-32週之間的早產案例，作者比較陰道分娩與剖腹生產兩種生產方式的新生兒死亡率。結果發現，對vertex presentation的早產兒來說，陰道分娩或剖腹產兩者間的新生兒死亡率並沒有差異，但對breech presentation的早產兒，陰道分娩相對於剖腹產有較高的新生兒死亡率。 **A randomized trial of preinduction cervical ripening: dinoprostone vaginal insert versus double-balloon catheter**(Am J Obstet Gynecol 2012 Aug;207:125.e1-7) 針對210位預備引產而且 Bishop score ≤ 6的孕婦，比較用double-balloon transcervical catheter 與經陰道投予dinoprostone (PGE<sub>2</sub>)引產的效果。結果發現，兩組的剖腹產率相似 (23.8% vs 26.2%)，但是balloon組比PGE<sub>2</sub>組有較高的24小時內引產成功率(68.6% vs 49.5%，OR 2.22, 95% CI 1.26-3.91)。另外，balloon組有較高的比例使用oxytocin 及epidural analgesia，而PGE<sub>2</sub>組則有較高的機會出現宮縮過密、張力過強的現象。 **Non-Invasive Chromosomal Evaluation(NICE)Study:results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18**(Am J Obstet Gynecol 2012 Aug;207:137.e1-8) NICE是一個跨國、多中心的前瞻性研究，總共涵蓋4002位受試者，評估利用妊娠10週以後母血中胎兒DNA的分析來偵測胎兒trisomy 21和trisomy 18的效果。結果顯示，對trisomy 21而言，有100%的sensitivity和0.03%的false-positive rate；對trisomy 18而言，則有97.4%的sensitivity和0.07%的false-positive rate。

## 優秀論文

台北長庚醫院婦產科 / 洪泰和醫師

臺大醫院婦產部李建南醫師等人報告他們將近3年，共3171例，應用array CGH技術在產前診斷領域的成果(發表於BJOG 2012;119:614-625。2011年IF = 3.407)。

**Clinical utility of array comparative genomic hybridisation for prenatal diagnosis: a cohort study of 3171 pregnancies.**

Lee CN, Lin SY, Lin CH, Shih JC, Lin TH, Su YN.

Department of Obstetrics and Gynaecology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

**Abstract**

**Objective:**To evaluate the clinical value of prenatal array comparative genomic hybridisation (CGH) in screening for submicroscopic genomic imbalances. Design Cross-sectional study. **Setting:**Tertiary referral centre. **Population:**From June 2008 to February 2011, 3171 fetuses underwent prenatal array CGH testing and karyotyping at the National Taiwan University Hospital. Indications for invasive prenatal diagnosis included abnormal karyotype, abnormal ultrasound, advanced maternal age and parental anxiety. **Methods:** In all, 2497 fetuses were screened with 1-Mb resolution bacterial artificial chromosome array-based CGH, and 674 fetuses with 60-K oligonucleotide array-based CGH. Multiplex ligation-dependent probe amplification, fluorescence in situ hybridization, or 105-K oligonucleotide array CGH provided further confirmation. **Main outcome measure:**Copy number variations identified by array CGH. **Results:**Array CGH detected numerical chromosome anomalies in 37 (1.2%) fetuses, microdeletion/duplication in 34 (1.1%) fetuses, large deletion/duplication in 13 (0.4%) fetuses, benign copy number changes in 13 (0.4%) fetuses and variation of unknown clinical significance in five (0.2%) fetuses. Array CGH was effective in identifying submicroscopic genomic imbalance in fetuses with de novo balance translocations (2/17, 1.8%), supernumerary marker chromosomes (3/6, 50%), and abnormal prenatal ultrasound findings (33/194, 17.0%). Array CGH detected microdeletions/duplications in 12 fetuses with normal karyotype. **Conclusion:**Prenatal array CGH is effective in screening for submicroscopic genomic imbalance. Array CGH may add 8.2% to the diagnostic field, compared with conventional karyotyping, for fetuses with abnormal ultrasound results, and is particularly useful in fetuses with karyotypic balanced translocation or marker chromosomes. There is a 0.52% baseline risk of submicroscopic genomic imbalance, even in women with an uneventful prenatal examination.

