

# 甲氨蝶呤单用和联合米非司酮对假孕家兔输卵管的影 响

韦伟 黄灵绣 宋光辉 李百加 邹少晗

**【摘要】** 目的 观察甲氨蝶呤(MTX)单用和联合米非司酮对假孕家兔输卵管的影响,为临床使用 MTX 治疗对后续妊娠的潜在影响提供实验理论基础,并探讨米非司酮治疗异位妊娠的可行性。方法 50 只雌性日本大耳白兔致假孕后采用随机数字表法分为单用 MTX 1mg/kg 组、单用 MTX 2mg/kg 组、MTX 1mg/kg 联合米非司酮组、MTX 2mg/kg 联合米非司酮组和对照组 5 组,每组 10 只。假孕后第 4 天按照各自剂量一次性肌肉注射 MTX;联合用药两组另予米非司酮片灌胃(0.5mg/kg,早晚各 1 次,共 3d);对照组仅一次性肌肉注射 0.9%氯化钠注射液 2ml。用药结束 1 周后处死家兔,取一侧输卵管峡部行输卵管收缩功能检测,另一侧输卵管壶腹部行常规形态学及雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)免疫组化检查。结果 与对照组比较,各用药组输卵管收缩频率均增快,收缩幅度均下降,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );与单用 MTX 两组比较,联合用药两组输卵管收缩幅度均下降,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。MTX 2mg/kg 联合米非司酮组较对照组 ER、PR 阳性表达率下降,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );其余各用药组与对照组比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。各用药组之间 ER、PR 阳性表达率比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。结论 MTX 和米非司酮可引起输卵管收缩活动减弱及组织学损伤,一定剂量下可下调输卵管 ER、PR 的表达,从而可使后续异位妊娠或不孕症的发生概率增高;米非司酮可用于治疗异位妊娠的依据不足。

**【关键词】** 输卵管 甲氨蝶呤 米非司酮 雌激素受体 孕激素受体

Effects of methotrexate alone or in combination with mifepristone on oviducts in pseudopregnant rabbits WEI Wei, HUANG Lingxiu, SONG Guanghui, et al. Department of Gynecology and Obstetrics, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China

**【Abstract】** Objective To investigate the effects of different doses of methotrexate(MTX) alone or combined with mifepristone on oviducts in pseudopregnant rabbits. Methods Fifty female Japanese white rabbits were randomly divided into 5 groups (10 in each group) after pseudopregnancy, namely MTX 1mg/kg group, MTX 2mg/kg group, MTX 1mg/kg combined with mifepristone group, MTX 2mg/kg combined with mifepristone group and control group. Intramuscular MTX injection at the respective dose on day 4 after fetation, mifepristone was given 0.5mg/kg twice a day for 3d, the control group was given intramuscular injection of sodium chloride solution 2ml. After one week rabbits were sacrificed and one side isthmus of the fallopian tube was taken for contractile function test. The other side ampulla of oviduct was taken for routine morphology and immunohistochemical staining of estrogen receptor(ER) and progesterone receptor(PR) examination. Results Compared with the control group, the contraction frequency increased and the contraction amplitude decreased in all drug treatment groups(all  $P < 0.05$ ). Compared with the MTX treatment alone groups, the contraction amplitude of MTX plus mifepristone groups was decreased(all  $P < 0.05$ ). The positive expression rate of ER and PR in the MTX 2mg/kg combined with mifepristone group was decreased compared with the control group(both  $P < 0.05$ ). There were no significant differences in expression of ER and PR between other groups and control group (all  $P > 0.05$ ) or among all drug treatment groups (all  $P > 0.05$ ). Conclusion MTX and mifepristone can decrease oviduct contraction and cause histological injury. At certain dose they can lower the expression of ER and PR which may lead to the increased probability of subsequent ectopic pregnancy and infertility, which suggests that the evidence for mifepristone in treatment of ectopic pregnancy may be not sufficient.

**【Key words】** Oviduct Methotrexate Mifepristone Estrogen receptor Progesterone receptor

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.7.2018-1048

作者单位:310016 杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院妇产科(浙江省生殖微创技术指导中心)(韦伟、宋光辉、李百加、邹少晗);杭州市江干区闸弄口街道社区卫生服务中心(黄灵绣)

通信作者:韦伟, E-mail: weiwei4460@zju.edu.cn

异位妊娠是一种常见的妇科疾病。甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)作为一种抗有丝分裂活性的药物,在异位妊娠早期保守治疗中效果显著。目前对 MTX 的研究一直偏向于异位妊娠保守治疗疗效和肿瘤化疗后对卵巢、骨髓造血功能的损害上,对输卵管影响的研究较少<sup>[1]</sup>。米非司酮为孕激素受体(progesterone receptor, PR)拮抗剂,主要通过抑制孕激素的作用改变子宫内膜容受性以及抑制排卵而达到抗早孕和避孕的目的。临床上 MTX 联合米非司酮应用于异位妊娠的早期保守治疗一直存在争议,其实际效果也有待商榷<sup>[2]</sup>。本研究从输卵管收缩功能、形态学、雌激素受体(estrogen receptor, ER)及 PR 角度观察不同剂量 MTX 单用和联合米非司酮对假孕家兔输卵管的影响,为 MTX 治疗对后续妊娠的潜在影响提供实验理论基础,并探讨米非司酮治疗异位妊娠的可行性。

## 1 材料和方法

1.1 实验动物 成年雌性日本大耳白兔 50 只,体重(2.3±0.2)kg,月龄(4±0.3)个月,由浙江省实验动物中心提供。普通实验动物条件下饲养,置于室温 25℃,正常的昼夜光照。

1.2 试剂及仪器 人尿促性腺激素(human menopausal gonadotropin, HMG)针剂(75IU/支)、人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)针剂(1 000IU/安瓿)购自丽珠集团丽珠制药厂。MTX 针剂(100mg/支)购自江苏恒瑞医药股份有限公司。米非司酮片(25mg/片)购自浙江仙琚制药股份有限公司。兔抗人 ER 及 PR 单克隆抗体购自北京中杉金桥生物技术公司。自制 Lock 缓冲液:18g 氯化钠,0.84g 氯化钾,48g 氯化钙,0.3g 碳酸氢钠,2g 葡萄糖,用去离子水定容至 2 000ml, pH=7.4。张力换能器(规格:0~10g)、微调固定器购自北京新航兴业科贸有限公司。MedLab 生物信号采集处理系统(规格:四通道)购自南京美易科技有限公司。HSS-1(B)型恒温浴槽购自成都仪器厂。SCM 型双层麦氏浴皿购自北京牧晨玻璃仪器公司。

### 1.3 方法

1.3.1 假孕家兔模型制备及给药方法 实验前制作假孕模型<sup>[3]</sup>,采用随机数字表法将 50 只家兔分为单用 MTX 1mg/kg 组、单用 MTX 2mg/kg 组、MTX 1mg/kg 联合米非司酮组、MTX 2mg/kg 联合米非司酮组和对照组 5 组,每组 10 只,于动情期肌肉注射 HMG 50IU/kg,24h 后再肌肉注射 HCG 100IU/kg。于致假孕后第 4 天按照各自剂量一次性肌肉注射 MTX;MTX 联合米非司酮各

组另加喂米非司酮片(0.5mg/kg),研碎化水灌胃,早晚各 1 次,共 3d;对照组仅一次性肌肉注射 0.9%氯化钠注射液 2ml。

1.3.2 输卵管收缩功能检测 用药结束 1 周后采用空气栓塞法处死假孕家兔,立即剖腹。取一侧输卵管峡部长约 1cm。张力换能器由微调固定器固定然后连接 MedLab 生物信号采集处理系统。输卵管一端连接张力换能器,一端固定于麦氏浴皿底部,加入 Lock 缓冲液,从底部通入空气,浴皿置于 37℃恒温浴槽之中。静息状态下先调零然后通过 MedLab 系统观察输卵管收缩频率及幅度变化,时间为 60min。收缩频率是从收缩记录图上找出每次记录区间内的所有收缩波,单位为次/30min;收缩幅度为每次收缩的最高点与最低点之间的差值,单位为 mV。

1.3.3 输卵管常规病理检查 取另一侧输卵管壶腹部用 10%甲醛固定,石蜡包埋,常规切片后 HE 染色,在光镜下观察各组形态学变化。

1.3.4 输卵管壶腹部组织 ER、PR 表达检测 采用 SP 免疫组化二步法:切片脱蜡后高压修复,滴加过氧化氢甲醇液阻断,室温孵育,滴加一抗 4℃冰箱过夜;复温后滴加二抗,DAB 显色至显微镜下出现着色清晰、境界明确的棕黄色阳性产物,冲洗后苏木素复染,PBS 冲洗返蓝;梯度乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶封片。结果判断:ER、PR 定位于细胞核,每张切片在 200 倍光镜下观察 5 个视野,阳性细胞表达占 30%为(+),占 50%以上为(+++),两者之间为(++),未见阳性细胞或只有极少数阳性细胞为(-),以 PBS 代替一抗作为阴性对照。ER、PR 表达阳性率=ER、PR 表达(+++)例数/总例数×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料组间比较采用 Fisher 确切概率法。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 实验动物一般情况 假孕家兔模型建立成功,无一只死亡。与对照组相比,所有假孕家兔在 MTX、米非司酮处理后的期间内均未观察到明显的异常行为,在实验取材过程中,各组家兔输卵管大体解剖均未发现明显的肉眼改变。

2.2 各组输卵管收缩功能比较 与对照组比较,各用药组输卵管收缩频率均增快,收缩幅度均下降,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ );单用 MTX 两组输卵管收缩频率和收缩幅度比较差异均无统计学意义(均  $P>$

0.05);与单用 MTX 两组比较,联合用药两组输卵管收缩幅度均下降,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),见表 1 和图 1。

表 1 各组输卵管收缩功能比较

组别	n	频率(次/30min)	幅度(mV)
单用 MTX 1mg/kg 组	10	25.32 ± 0.85*	0.96 ± 0.36*
单用 MTX 2mg/kg 组	10	24.98 ± 1.40*	0.93 ± 0.60*
MTX 1mg/kg 联合米非司酮组	10	26.05 ± 1.28*	0.85 ± 0.29 <sup>△</sup>
MTX 2mg/kg 联合米非司酮组	10	24.35 ± 1.13*	0.83 ± 0.02 <sup>▲</sup>
对照组	10	20.66 ± 1.53	1.17 ± 0.36
P 值		<0.05	<0.05

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与单用 MTX 1mg/kg 组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ;与单用 MTX 2mg/kg 组比较,<sup>▲</sup> $P < 0.05$

2.3 各组输卵管壶腹部组织形态学变化 光镜下可见对照组输卵管黏膜纤毛及柱状上皮完整(图 2a);单用 MTX 1mg/kg 组输卵管黏膜纤毛及间质轻度水肿(图

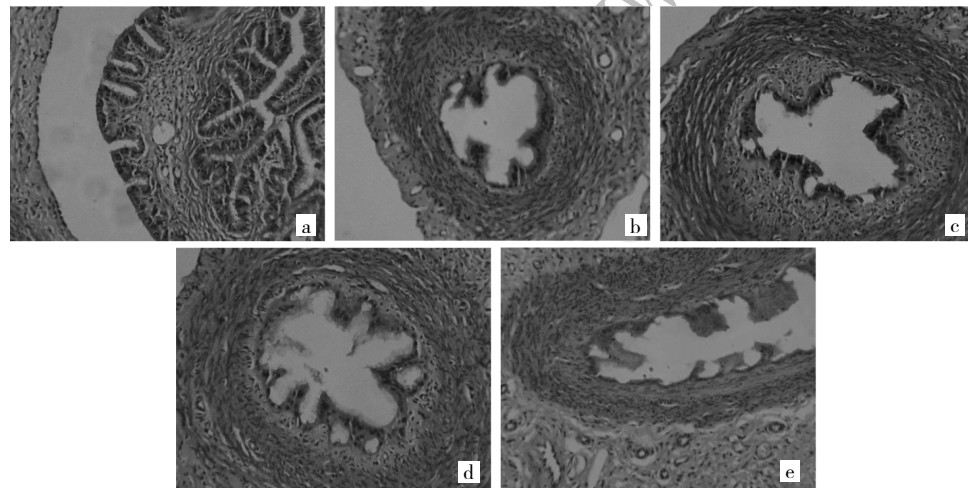


图 2 各组输卵管壶腹部组织形态学变化(a:对照组;b:单用 MTX 1mg/kg 组;c:单用 MTX 2mg/kg 组;d:MTX 1mg/kg 联合米非司酮组;e:MTX 2mg/kg 联合米非司酮组;HE 染色,×100)

2.4 各组输卵管壶腹部组织 ER 阳性表达率比较 MTX 2mg/kg 联合米非司酮组较对照组 ER 阳性表达率下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );其余各用药组与对照组比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。各用药组之间 ER 阳性表达率比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 2 和图 3(插页)。

2.5 各组输卵管壶腹部组织 PR 阳性表达率比较 MTX 2mg/kg 联合米非司酮组较对照组 PR 阳性表达率下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );其余各用药组与对照组比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。各用药组之间 PR 阳性表达率比较差异均无统计学意义(均  $P >$

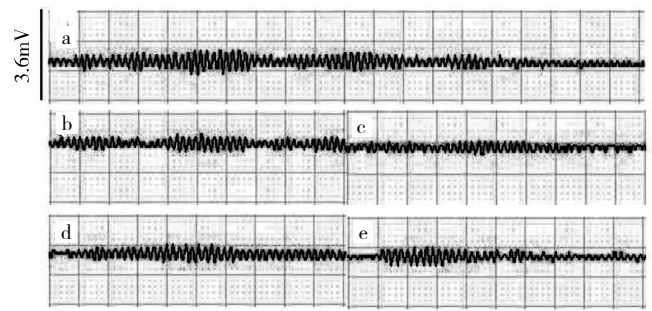


图 1 各组输卵管收缩图形,每一个波为一次收缩活动(a:对照组;b:MTX 1mg/kg 组;c:MTX 1mg/kg 联合米非司酮组;d:MTX 2mg/kg 组;e:MTX 2mg/kg 联合米非司酮组;收缩幅度以 mV 表示,每一格为 1.2mV)

2b);单用 MTX 2mg/kg 组输卵管黏膜水肿,可见少量炎性细胞浸润(图 2c);MTX 1mg/kg 联合米非司酮组输卵管黏膜纤毛及间质水肿,少量炎性细胞浸润(图 2d);MTX 2mg/kg 联合米非司酮组输卵管黏膜纤毛及间质水肿明显,炎性细胞浸及全层,并见少量嗜酸性粒细胞(图 2e)。

表 2 各组输卵管壶腹部组织 ER 阳性表达率比较(只)

组别	n	-	+	++	+++
单用 MTX 1mg/kg 组	10	3	2	3	2
单用 MTX 2mg/kg 组	10	4	3	2	1
MTX 1mg/kg 联合米非司酮组	10	3	3	2	2
MTX 2mg/kg 联合米非司酮组	10	3	4	3	0
对照组	10	0	3	2	5

0.05),见表 3 和图 4(插页)。

### 3 讨论

输卵管由外向内一共分 3 层:浆膜层,平滑肌层(外

表 3 各组输卵管壶腹部组织 PR 阳性表达率比较(只)

组别	n	-	+	++	+++
单用 MTX 1mg/kg 组	10	3	1	3	3
单用 MTX 2mg/kg 组	10	2	5	2	1
MTX 1mg/kg 联合米非司酮组	10	3	2	3	2
MTX 2mg/kg 联合米非司酮组	10	3	5	3	0
对照组	10	1	3	0	6

层为纵肌层、内层为环肌层),黏膜层。输卵管黏膜上皮为单层柱状上皮,主要包含了纤毛上皮细胞和无纤毛上皮细胞,两者的比例以及两种细胞的高度与雌孕激素水平有关。雌孕激素及肾上腺素的多重调节引起输卵管内层平滑肌蠕动以及外层平滑肌纵向运动,两者的协同作用引起黏膜层纤毛上皮细胞规律摆动,从而起到输送受精卵的目的<sup>4</sup>。本实验因没有理想的异位妊娠动物模型,故采用假孕家兔的输卵管作为研究模型,同时采用的药物剂量与临床治疗剂量基本相符,因而也能取得较好的一致性。

MTX 为叶酸类似物,通过抑制二氢叶酸还原成四氢叶酸,减少一碳单位形成,从而抑制 DNA 的合成和细胞能量代谢。临床常用于异位妊娠的保守治疗和肿瘤的化疗。MTX 治疗对卵巢及骨髓造血功能的损害已有深入研究,但对后续妊娠的潜在影响尤其对输卵管的影响研究甚少。有学者研究认为 MTX 会导致线粒体溶解,胞质空泡形成,纤毛的倒伏断裂,这在一定程度上可导致不孕不育和异位妊娠<sup>5-6</sup>。低剂量下这种损伤在一定时间内可以部分恢复,若剂量 >5mg/kg,这种损伤则无法恢复<sup>7</sup>。本研究发现,注射 MTX 后输卵管收缩频率加快,收缩幅度下降,而剂量由 1mg/kg 增加至 2mg/kg 后输卵管收缩活动并没有产生明显变化。这可能与 MTX 影响 DNA、RNA 的合成从而影响蛋白(肌动蛋白、肌球蛋白)的生成;损伤细胞诱发前列腺素释放以及炎症反应促白三烯和前列腺素的合成从而刺激输卵管收缩频率而抑制收缩活动有关<sup>8-9</sup>。另外 MTX 在低剂量(1mg/kg)时就会导致黏膜纤毛及间质水肿,炎性细胞浸润,这种改变同 MTX 的剂量呈相关性。在观察 MTX 对输卵管壶腹部组织 ER、PR 阳性表达的影响时,笔者发现 MTX 1mg/kg 组、MTX 2mg/kg 组和 MTX 1mg/kg 联合米非司酮与对照组 ER 及 PR 阳性表达率比较差异均无统计学意义,这与本试验最初的设想以及其他学者的研究略有出入,可能与样本量过少有关。

米非司酮为 PR 拮抗剂,可竞争性结合 PR 和肾上腺素受体,通过拮抗孕激素改变子宫内膜容受性和抑制排卵达到抗早孕及避孕的目的。目前对米非司酮的研究

偏向于抗孕激素治疗,如治疗子宫腺肌症、子宫肌瘤等,而对输卵管本身的影响研究较少<sup>10</sup>。王莉芬等<sup>11</sup>报道米非司酮在转录和翻译水平抑制 PR 的合成,下调 ER 含量,在增生期和分泌期输卵管 ER、PR 表达率相对较高,妊娠期较非妊娠期表达明显下降。与子宫内膜相比,输卵管部位 ER、PR 表达更低<sup>12-13</sup>。本研究发现 MTX 剂量一定的情况下添加米非司酮后较单用 MTX 输卵管收缩频率无变化,但收缩幅度下降,并且可在组织学水平加重 MTX 对输卵管组织的损伤。此外与对照组比较,MTX 2mg/kg 联合米非司酮组 ER、PR 阳性表达率明显降低,而 MTX 1mg/kg 联合米非司酮组与对照组 ER、PR 阳性表达率比较差异均无统计学意义。由此提示 MTX 达到一定剂量(2mg/kg)时,其联合米非司酮的确可以下调 ER、PR 的表达。

综上所述,MTX 可以对输卵管的活动产生一定的抑制作用,并可以对输卵管组织学造成一定损伤,且这种损伤与剂量呈相关性,而米非司酮可以增强 MTX 的上述作用。当 MTX 达到一定剂量时,其联合米非司酮会对输卵管 ER、PR 的表达起到抑制作用,在较低剂量(1mg/kg)时,这种作用不明显。因而在临床使用 MTX 治疗异位妊娠或行肿瘤化疗时应尽可能减少剂量,因其可能会增加后续异位妊娠或不孕症的发生概率。米非司酮在治疗异位妊娠时,不但增加了 MTX 对输卵管的损伤及抑制,而且在输卵管部位抗孕激素、抗早孕的作用弱,增加了内出血的风险,因而其辅助治疗异位妊娠的理论依据不够充分,需慎重使用。

#### 4 参考文献

- [1] 袁江静,赵伟红,张朵,等.米非司酮对人输卵管上皮纤毛摆动频率及雌、孕激素受体的影响[J].上海交通大学学报(医学版),2017,37(10):1402-1406.DOI:10.3969/j.issn.1674-8115.2017.10.019.
- [2] Xiromeritis P, Margioulas-Siarkou C, Miliaras D, et al. Laparoscopic Excision of Coexisting Left Tubal and Right Pseudotubal Pregnancy after Conservative Management of Previous Ectopic Pregnancy with Methotrexate: An Unusual Clinical Entity[J]. Case reports in surgery, 2015,2015:826-828. DOI: 10.1155/2015/645826.
- [3] Wang EY, Yu Y, Li XM, et al. Effects of different nuclear transfer and activation methods on the development of mouse somatic cell cloned embryos[J]. Chinese Science Bulletin, 2007, 52(2): 209-214. DOI:10.1007/s11434-007-0031-5.
- [4] Mohammad E, Ovrang D, Sara A, et al. Tubal transport of gametes and embryos: a review of physiology and pathophysiology. Journal of Assisted Reproduction & Genetics, 2014, 31(10): 1337-1347. DOI:10.1007/s10815-014-0309-x.
- [5] Yang XJ, Chen YP, Wang HC, et al. Protective effect of calcium folinate against methotrexate-induced endosalpinx damage in

- rats[J]. *Fertility and Sterility*, 2011, 95(4):1526–1530. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.028.
- [6] 陈燕萍, 郑飞云, 杨孝军, 等. 甲氨蝶呤对假孕大鼠输卵管组织学及超微结构的影响[J]. *温州医科大学学报*, 2009, 39(4):317–319. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2138.2009.04.005.
- [7] 钱旭芳, 杨孝军, 郑飞云, 等. 甲氨蝶呤损伤大鼠输卵管的实验研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2009, 25(3): 167–169. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6946.2009.03.016.
- [8] Sun X, Christow A, Marions L, et al. Progesterone receptor isoform B in the human oviduct and endometrium following mifepristone[J]. *Contraception*, 2003, 67(4): 319–326. DOI: 10.1016/S0010-7824(02)00513-9.
- [9] Li HW, Liao SB, Yeung WS, et al. Ulipristal acetate resembles mifepristone in modulating human fallopian tube function[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(10):2156–2162. DOI: 10.1093/humrep/deu210.
- [10] 金力. 米非司酮的临床应用进展[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(6): 467–470. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.06.014.
- [11] 王莉芬, 蔺昕燕, 范成明, 等. 雌/孕激素受体和 HOXA-9 基因在输卵管和异位妊娠输卵管中的表达[J]. *生殖与避孕*, 2005, 25(9):20–23. DOI: 10.3969/j.issn.0253-357X.2005.09.003.
- [12] 江静, 吴瑞芳, 王振海, 等. 米非司酮对离体异位与在位子宫内膜雌、孕激素受体含量的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2001, 36(4):25–28. DOI: 10.3760/j.issn:0529-567X.2001.04.008.
- [13] Shao R, Cao S, Wang X, et al. The elusive and controversial roles of estrogen and progesterone receptors in human endometriosis[J]. *Am J Transl Res*, 2014, 6(2):104–113. DOI: 10.2147/OTT.S64230.

(收稿日期: 2018-04-22)

(本文编辑: 陈丽)

(上接第 623 页)

tumor showing retained SMARCB1 (INI1) expression[J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35:933–935.

- [28] Van den Heuvel-Eibrink MM, Van Tinteren H, Rehorst H, et al. Malignant rhabdoid tumours of the kidney (MRTKs), registered on recent SIOP protocols from 1993 to 2005: a report of the SIOP renal tumour study group[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56:733–737.
- [29] Madigan CE, Armenian SH, Malogolowkin MH, et al. Extracranial malignant rhabdoid tumors in childhood: the Childrens Hospital Los Angeles experience[J]. *Cancer*, 2007, 110:2061–2066.
- [30] Brennan B, De Salvo GL, Orbach D, et al. Outcome of extracranial malignant rhabdoid tumours in children registered in the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcoma 2005 Study–EpSSG NRSTS 2005[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60:69–82.
- [31] Indolfi P, Terenziani M, Casale F, et al. Renal cell carcinoma in children: a clinicopathologic study[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 530–535.
- [32] Inamura K. Renal Cell Tumors: Understanding Their Molecular Pathological Epidemiology and the 2016 WHO Classification[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10):E2195.
- [33] Kumar S, Sharma P, Pratap J, et al. Renal cell carcinoma in children and adolescence: our experience[J]. *Afr J Paediatr Surg*, 2014, 11:101–104.
- [34] National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Wilms tumor and other childhood kidney tumors treatment (PDQ)[EB/OL]. www. cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/wilms/HealthProfessional/page2.[2013-03-19]
- [35] Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy[J]. *J Urol*, 2006, 175:1456–1460.
- [36] Escudier B, Michaelson MD, Motzer RJ, et al. Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110:2821–2828.
- [37] Glick RD, Hicks MJ, Nuchtern JG, et al. Renal tumors in infants less than 6 months of age[J]. *J Pediatr Surg*, 2004, 39:522–525.
- [38] Irsutti M, Puget C, Baunin C, et al. Mesoblastic nephroma: prenatal ultrasonographic and MRI features[J]. *Pediatr Radiol*, 2000, 30:147–150.
- [39] Chaudry G, Perez-Atayde AR, Ngan BY, et al. Imaging of congenital mesoblastic nephroma with pathological correlation [J]. *Pediatr Radiol*, 2009, 39:1080–1086.
- [40] Bayindir P, Guillerman RP, Hicks MJ, et al. Cellular mesoblastic nephroma (infantile renal fibrosarcoma): institutional review of the clinical, diagnostic imaging, and pathologic features of a distinctive neoplasm of infancy[J]. *Pediatr Radiol*, 2009, 39: 1066–1074.
- [41] Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, et al. SIOP Nephroblastoma Scientific Committee. Revised International Society of Paediatric Oncology(SIOP) working classification of renal tumors of childhood[J]. *Med Pediatr Oncol*, 2002, 38:79–82.
- [42] England RJ, Haider N, Vujanic GM, et al. Mesoblastic nephroma: a report of the United Kingdom Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG)[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56: 744–748.
- [43] Furtwaengler R, Reinhard H, Leuschner I, et al. Mesoblastic nephroma—a report from the Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie(GPOH)[J]. *Cancer*, 2006, 106:2275–2283.

(收稿日期: 2018-12-11)

(本文编辑: 陈丹)