

盆腔炎与卵巢肿瘤发生风险的Meta分析

王子静¹, 毕学汉², 张梦婷¹, 杨永秀²

Pelvic Inflammatory Disease and Risk of Ovarian Tumor: A Meta-analysis

WANG Zijing¹, BI Xuehan², ZHANG Mengting¹, YANG Yongxiu²

The First Clinical Medical College of Lanzhou University & Obstetrics and Gynecology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding Author: YANG Yongxiu, E-mail: yongxiuyang@163.com



Abstract: Objective To systematically assess the relationship between pelvic inflammatory disease(PID) and the risk of ovarian tumor. **Methods** We searched the cohort or case-control studies in PubMed, EMBase, The Cochrane Library, CBM, CNKI and WANFANG(from inception to Oct, 2013). Meta-analysis was performed by RevMan 5.2 software, to assess OR and 95%CI of involved cohort and case-control studies. **Results** Two cohort studies and eight case-control studies were included. Meta-analysis on cohort studies showed PID could increase the risk of ovarian tumor($OR=1.72$, 95%CI:1.17-2.52, $P=0.006$). Besides, Meta-analysis of case-control studies showed PID was not associated with the incidence of ovarian tumor ($OR=1.07$, 95%CI :0.86-1.33, $P=0.55$). However, two studies found that recurrent PID could increase the risk of ovarian cancer. **Conclusion** Meta-analysis of cohort studies and case-control studies are inconsistent. However, the risk of ovarian tumor is increased with PID exposure. Because of the limited quantity of case-control studies and too few cohort studies, it needs to develop more high-quality prospective studies to further validate these results, especially about the risk relationship between recurrent or chronic PID and ovarian tumor.

Key words: Pelvic inflammatory disease(PID); Ovarian tumor; Cohort studies; Case-control studies; Meta analysis

摘要: 目的 Meta分析盆腔炎性疾病 (pelvic inflammatory disease, PID) 与卵巢肿瘤发病风险的相关性。**方法** 采用Cochrane系统评价方法, 检索PubMed、EMbase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、中国知网和万方数据库的队列研究及病例-对照研究相关文献。采用RevMan 5.2软件进行统计分析, 分别计算纳入队列研究和病例-对照研究的合并优势比 (OR) 及其95%CI。**结果** 共纳入2个队列研究和8个病例-对照研究。队列研究Meta分析结果显示, PID暴露可增加卵巢肿瘤的发生风险 ($OR=1.72$, 95%CI: 1.17~2.52, $P=0.006$); 病例-对照研究Meta分析结果显示, PID暴露史并未明显增加卵巢肿瘤的发生风险 ($OR=1.07$, 95%CI: 0.86~1.33, $P=0.55$)。但有2个研究发现复发性PID可增加卵巢肿瘤的发病风险。**结论** 队列研究与病例-对照研究的Meta分析结论相矛盾; 但有关复发性PID的研究均提示随着PID暴露次数增多卵巢癌的风险也随之增加。鉴于病例-对照研究自身缺陷及队列研究较少, 尚需开展更多高质量的前瞻性研究以进一步验证上述结果, 尤其是有关复发性或慢性PID与卵巢肿瘤的风险关系。

关键词: 盆腔炎性疾病; 卵巢肿瘤; 队列研究; 病例-对照研究; Meta分析

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A

0 引言

卵巢肿瘤是最常见的女性生殖系统肿瘤之一, 卵巢癌病死率居女性生殖系统恶性肿瘤首位, 尤其在中欧、东欧地区的发病率和死亡率最高^[1]。近年来, 我国部分地区卵巢癌发病率呈上升趋势,

2009年72个地区共覆盖登记人口85 470 522人, 卵巢癌新发病例3 360例, 死亡病例1 454例^[2]。

除了未生产、不孕、初潮早、绝经延迟、卵巢癌家族史等这些公认的危险因素, 还发现使用滑石粉、子宫内膜异位症、促排卵治疗等也是卵巢恶性肿瘤的危险因素^[3], 这些因素都涉及到共同的环节—盆腔局部炎性反应的发生, 或加重了局部炎性反应。1989年在上海的一项研究中首次报道了盆腔炎 (pelvic inflammatory disease, PID) 与卵巢癌发生的风险关系, 但无统计学意义^[4]。之后在Booth等^[5]研究中发现PID可以增加卵巢癌的发生风险, 尤其在多次复发性PID和患病年龄较早

收稿日期: 2013-12-30; 修回日期: 2014-08-08

基金项目: 甘肃省循证医学与临床转化重点实验室 (开放基金)

作者单位: 1. 730000 兰州, 兰州大学第一临床医学院; 2. 730000 兰州, 兰州大学第一医院妇产科

通信作者: 杨永秀, E-mail: yongxiuyang@163.com

作者简介: 王子静 (1987-), 女, 硕士, 主要从事妇科肿瘤及内分泌方面的研究

者中。但对两者的因果关系,学术界至今没有定论,故有必要对现有的队列研究和病例-对照研究结果进行Meta分析,从而为PID与卵巢肿瘤的发生关系提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究设计 队列研究或病例-对照研究。

1.1.2 研究对象 无语言限制。(1)队列研究:曾经或目前正暴露于PID者,观察结局为卵巢肿瘤;(2)病例-对照研究:经病理诊断证实的卵巢肿瘤(包括侵袭性、交界性和良性卵巢肿瘤),回顾性调查了PID史者。

1.1.3 研究指标 纳入文献的研究指标为优势比(OR)、危险比(HR)或相对危险度(RR)或提供的原始数据能够进行上述指标的计算。

1.2 排除标准

(1)功能性卵巢囊肿者;(2)来自同一研究重复发表的文献取其中资料最详细者;(3)数据无法提取者;(4)设计方法不准确,文献质量较差者。

1.3 检索策略

两位评价员按照共同制定的检索策略,独立检索PubMed、EMbase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、中国知网(含期刊、学位、杂志、会议)和万方(含期刊、学位、会议)数据库,检索时限均从建库至2013年10月。英文检索词为:ovar* cancer, ovar* neoplasm, ovar* cancer, ovar* carcinoma, pelvic inflammatory, pelvis infection, Oophoritis, Salpingitis, cohort, case-control等。英文检索式参照Collaborative Review Group Search Strategy标准。中文检索词为:卵巢肿瘤、卵巢癌、盆腔炎、附件炎、卵巢炎、输卵管炎、队列、病例-对照等。

1.4 文献筛选

两位评价员独立阅读所获文献文题和摘要,在排除明显不符合纳入标准的研究后,对可能符合纳入标准的研究阅读全文,以确定是否真正符合纳入标准,并交叉核对纳入文献,对有分歧者通过讨论达成共识,必要时听取第三位研究者的意见。

1.5 资料提取

两位评价员根据资料提取表独立地提取数据并交叉核对,如有分歧者,听取第三位研究者的意见。提取资料主要包括研究的基本情况、各组患者的基线情况、研究设计、研究对象纳入及排除标准、随访时间、结局测量指标和反映研究质量的指标等。

1.6 质量评价

两位评价员根据纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle—Ottawa Scale, NOS)独立评价纳入文献质量,评价内容包括研究对象选择(selection)、组间可比性(comparability)、暴露(exposure)评价和结局(outcome)评价^[6]。满分为9分,除了组间可比性为2分外,其余项目下的每条标准均为1分。

1.7 统计学方法

采用RevMan 5.2软件进行Meta分析。队列研究均能获得原始的HR值及95%CI,通过RevMan 5.2的转化功能计算Log(Odds Ratio)值及SE值,病例-对照研究均能获得原始数据(即病例、对照各组人数及PID病史人数),同法计算Log(Odds Ratio)值及SE值。由于卵巢癌发病率较低(<20%),遂使用OR值代替RR值解释统计分析结果。队列、病例-对照研究均用OR值及95%CI来表示盆腔炎与卵巢肿瘤的发生关系。通过F检验对纳入研究进行异质性检验,如检验结果无统计学异质性($P \geq 0.10$),采用固定效应模型进行分析;如果存在异质性($P < 0.10$),采用随机效应模型进行分析,并对可能导致异质性的因素行亚组分析或敏感度分析。当纳入文献 ≥ 10 篇时采用倒漏斗图分析发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过检索电子数据库、相关文献以及参考文献共检出189篇文献,排除重复文献6篇,阅读文题及摘要后排除不符合纳入标准文献共162篇,通过进一步查阅全文复筛,排除11篇,最终纳入10篇文献(2个队列,8个病例-对照),均为英文文献并获得全文。

2.2 纳入研究的一般情况

共纳入的2个队列研究^[7-8]均为前瞻性研究。Lin等^[7]研究人群为台湾地区健康保健数据库2005记录的人群,观察结局为卵巢癌的发生,随访1~3年,Stewart等^[8]研究人群为西澳大利亚地区不孕症患者,观察结局是交界性肿瘤的发生,平均随访16.9年,根据是否有PID病史分为暴露组和非暴露组,其中暴露组共71 821例,非暴露组共15 3626例,以卵巢癌的发生、意外死亡或研究截止时间等作为随访终止时间。

共纳入8个病例-对照研究^[4-5,9-14],病例组共5 420例,对照组共8 777例,卵巢肿瘤的诊断标准均采用组织学诊断,盆腔炎的诊断标准均为研究人群的自我报告。8个研究以健康人群或来自相同医院者

作为对照组。除了Parazzini等^[11]研究未描述,其余研究的病例组和对照组之间均进行了年龄匹配。8个研究的病例组和对照组均通过采用相同的调查问卷,回顾性调查获取研究数据,明确病例组和对照组既往是否暴露于盆腔炎性疾病,见表1。

2.3 纳入研究的质量评价

根据纽卡斯尔-渥太华量表对每篇纳入文献进行方法学质量评价。

2.3.1 队列研究 质量评价Stewart等^[8]研究为5分, Lin等^[7]研究为8分。由于Stewart等对PID暴露情况未进行详细描述致评分偏低,但组间可比性、结局指标的评价做得较好均得分,随访时间

也足够长,失访情况未描述。Lin等在研究对象选择方面做得较好,组间可比性中控制了年龄、月收入、城市化程度、心血管疾病、糖尿病、慢性肝病、风湿病、子宫内膜异位症等混杂因素,但对于生殖、遗传等这些重要的混杂因素并未控制,随访时间在1~3年,失访率小于20%。

2.3.2 病例-对照研究 8个研究^[4-5,9-14]在病例的确定、病例的代表性、组间可比性以及采用相同方法确定病例和对照组暴露因素方面均得分;在暴露因素确定方面均未得分;除了Parazzini^[11]和Booth等^[5]的研究,其余研究在对照的选择方面均得分;在无应答率方面只有Parazzini等^[11]得分。6个研究^[9-14]均

表1 纳入研究的基本特征

Table1 Basic characteristics of included studies

Author/Year of publishing	Study design	Research area	Exposed/Non-exposed(Case/control)	Pathological types of ovarian tumors	The group/Study time (year)	Crude HR/OR and 95%CI
Stewart 2013 ^[9]	Cohort	Australia	3885/17754	Borderline	1982-2002	0.94(0.36-2.45)
Lin 2011 ^[8]	Cohort	Taiwan	67936/135872	Ovarian Cancer	2004-2005	1.93(1.27-2.91)
Rasmussen 2013 ^[15]	Case-control	Denmark	756/1564	Borderline,invasive epithelial	1995-1999	0.96(0.79,1.17)
Wu AH 2009 ^[14]	Case-control	America	604/679	Borderline,invasive epithelial	1998-2002	1.29(0.72,2.31)
Merritt 2008 ^[6]	Case-control	Australia	1563/1490	Borderline,invasive epithelial	2001-2005	1.18(0.88,1.59)
Ness 2000 ^[13]	Case-control	America	766/1362	Borderline,invasive epithelial	1994-1998	0.92(0.48,1.77)
Parazzini 1996 ^[12]	Case-control	Italy	971/2758	invasive epithelial	1983-1991	0.55(0.31,0.97)
Risch 1995 ^[11]	Case-control	Canada	450/564	Borderline,invasive epithelial	1989-1992	1.36(1.00,1.85)
Booth 1992 ^[10]	Case-control	England	81/132	Epithelial benign, Dermoid cyst	1983-1985	1.07(0.50,2.29)
Shu 1989 ^[4]	Case-control	China	229/229	Invasive epithelial and non-epithelial	1984-1986	8.25(1.02,66.53)

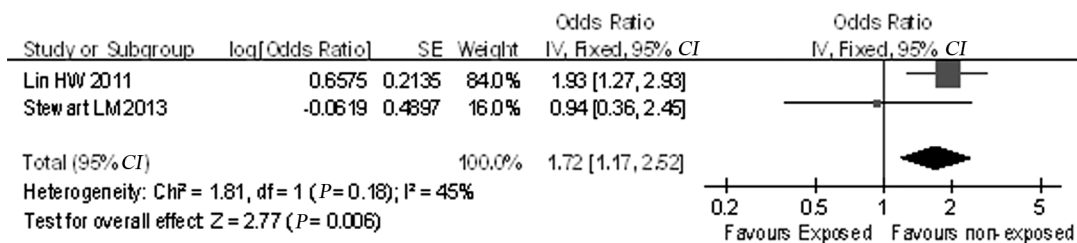


图1 PID与卵巢肿瘤发生关系的队列研究的Meta分析

Figure1 Meta-analysis of cohort studies on association between PID and ovarian tumor

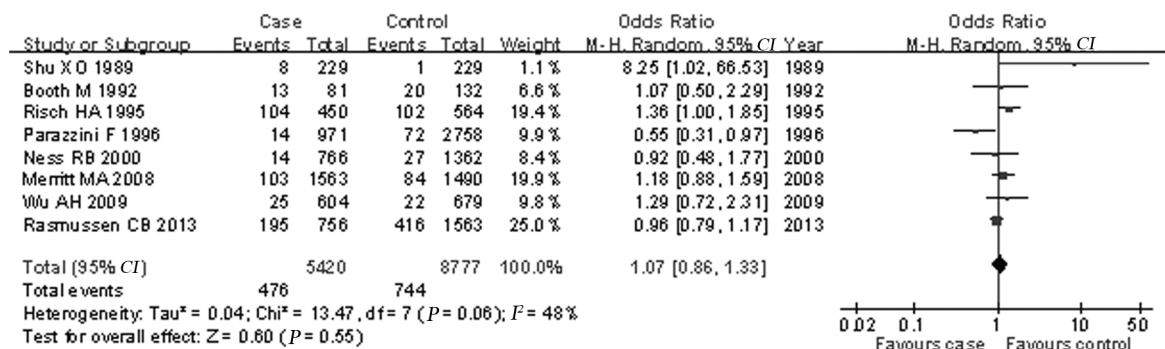


图2 盆腔炎与卵巢肿瘤发生关系的病例-对照研究的Meta分析

Figure2 Meta-analysis of case-control studies on association between PID and ovarian tumor

获得7分的评分,而Booth等^[5]为5分,Shu等^[4]为6分。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 PID暴露于卵巢肿瘤的发生风险 (1) 队列研究的Meta分析:共纳入2个队列研究^[7-8],异质性检验结果提示研究间同质性尚可($I^2=45\%$, $P=0.18$),故采用固定效应模型进行合并分析。Meta分析结果显示,PID暴露者患卵巢癌的风险是未暴露者的1.07倍($OR=1.72$, $95\%CI: 1.17\sim 2.52$, $P=0.0006$),且差异有统计学意义,见图1。(2) 病例-对照研究的Meta分析:共计纳入8个病例-对照研究^[4-5,9-14],异质性检验结果提示各研究间差异有统计学意义($I^2=48\%$, $P=0.06$),采用随机效应模型的Meta分析结果示($OR=1.07$, $95\%CI: 0.86\sim 1.33$, $P=0.55$),见图2。分析8个病例对照研究的临床异质性进行亚组分析。

以卵巢肿瘤的组织学类型进行亚组分析:只有3个研究^[5,12,14]给出了各组织学类型的人群数量,故仅按(1)上皮性卵巢肿瘤(侵袭性和交界性)(2)上皮、非上皮卵巢癌(3)上皮性良性卵巢肿瘤、皮样囊肿进行亚组分析。其中上皮性卵巢肿瘤(侵袭性和交界性)共纳入6个研究,异质性检验结果提示各研究间差异有统计学意义($I^2=49\%$, $P=0.08$),采用随机效应模型进行合并分析提示PID暴露者患卵巢癌的风险是未暴露

者的1.05倍,但差异无统计学意义($OR=1.05$, $95\%CI: 0.85\sim 1.30$, $P=0.66$)。当病例组为上皮、非上皮卵巢癌者或上皮性良性卵巢肿瘤、皮样囊肿者时,各纳入1个研究,且样本量较小,容易受抽样误差的影响,无明确意义。

以对照组与病例组来自同一人群的研究进行亚组分析:共纳入6个研究^[4,9-10,12-14],异质性检验结果提示各研究间差异无统计学意义($I^2=38\%$, $P=0.15$),遂采用固定效应模型进行合并分析。Meta分析结果显示,PID暴露者患卵巢癌的风险是未暴露者的1.11倍,但差异无统计学意义($OR=1.11$, $95\%CI: 0.97\sim 1.27$, $P=0.14$),见图3。

对高质量研究(评分 ≥ 7 分)进行亚组分析:根据纽卡斯尔-渥太华量病例-对照研究质量评价后,共纳入6个病例-对照研究^[4,9-10,12-14]。异质性检验示 $I^2=49\%$, $P=0.08$,使用固定效应模型,合并分析结果显示PID暴露者患卵巢癌的风险是未暴露者的1.04倍,但差异无统计学意义($OR=1.04$, $95\%CI: 0.91\sim 1.19$, $P=0.41$),见图4。

2.4.2 PID的暴露次数与卵巢肿瘤发生风险 只有Risch等^[10](病例对照)和Lin等^[7](队列)研究了暴露次数与卵巢肿瘤发生的关系。Risch等研究提示在调整了年龄、分娩次数、哺乳时间、使用口服避孕药的时间、输卵管结扎史、子宫切除史

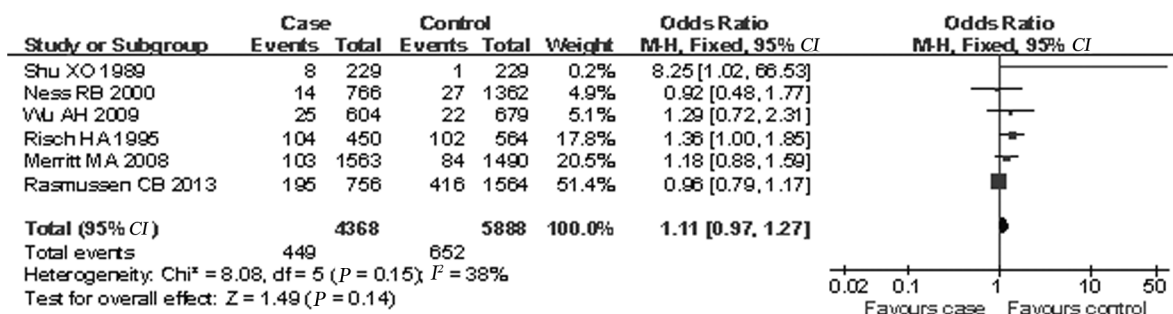


图3 PID与卵巢肿瘤发生关系的病例-对照研究的Meta分析(对照组与病例组来自同一人群)

Figure3 Meta-analysis of case-control studies on the association between PID and ovarian tumor(case group and control group from the same population)

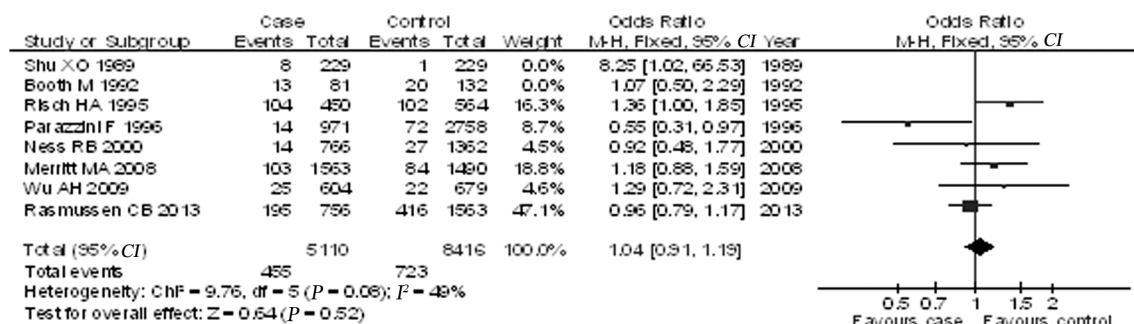


图4 PID与卵巢肿瘤发生关系的病例-对照研究的Meta分析(文献质量评分 ≥ 7 分)

Figure4 Meta-analysis of case-control studies on the association between PID and ovarian tumor (literature quality score ≥ 7)

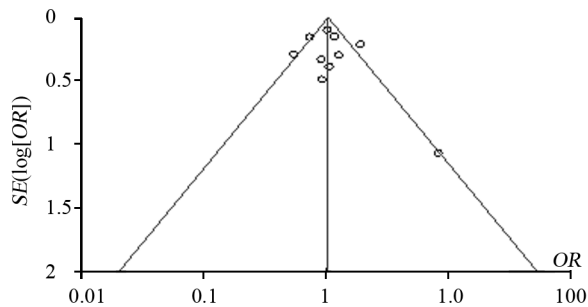


图5 PID与卵巢肿瘤发病风险的漏斗图分析

Figure5 Funnel plot analysis of association between PID and ovarian tumor

及家族性卵巢癌/乳腺癌病史等混杂因素后，PID暴露 ≥ 2 次者患卵巢癌风险是无PID病史者的1.88倍，且差异有统计学意义（ $OR=1.88$ ，95% CI ：1.13~3.12， $P=0.0065$ ）。而当只有1次PID病史者与无PID史者相比，患卵巢癌风险差异则无统计学意义（ $OR=1.36$ ，95% CI ：0.91~2.02， $P=0.0065$ ）。Lin等研究也提示随着PID暴露次数增多患卵巢癌的风险也随之上升，该研究在调整了混杂因素，当PID暴露次数超过5次时，患卵巢癌的风险增加2.46倍（ $OR=2.46$ ，95% CI ：1.48~4.09）。

2.4.3 发表偏倚 采用RevMan 5.2的漏斗图分析纳入研究有无发表偏倚。结果显示漏斗图基本对称，本Meta分析受发表偏倚影响较小，见图5。

3 讨论

3.1 炎症反应能增加卵巢癌发病风险的生物学基础及本研究的主要发现

多项研究发现肿瘤环境中伴随着大量并广泛的促炎因子和趋化因子，而炎症反应产生的生物活性物质如细胞因子、生长因子、前列腺素等促进肿瘤的发生、进展^[3,15-16]。根据二元论模型理论和卵巢癌外起源学说，认为高级别卵巢浆液性癌主要起源于输卵管伞端，输卵管浆液癌细胞脱落种植到卵巢上；而低级别卵巢浆液性癌主要起源于卵巢皮质内的包涵体^[17]。不论是起源于输卵管、卵巢还是其他盆腔组织，它们均容易暴露于各种促炎介质中。炎症反应可产生有毒的氧化剂破坏DNA起到直接的致癌作用，同时慢性炎症反应伴随的细胞分裂增多可增加DNA修复错误的可能性^[3]。根据排卵假说排卵过程本身就伴随着炎症反应和突变的潜在特性，流行病学研究也证实初潮早、绝经晚、未生育等与排卵次数相关的因素是卵巢癌发生的危险因素^[4,18]。卵巢癌患者手术切除的输卵管通常存在慢性炎症反应，在Seidman等的研究中，从卵巢恶性肿瘤患者切

除的输卵管中，有50%的输卵管存在炎症反应，而在非肿瘤患者切除的输卵管中只有27%的患者存在炎症反应^[19]。根据经血逆流假说，经血逆流可使输卵管纤毛暴露于红细胞融解产生的活性氧的基因毒性效应和铁的催化作用的炎症反应环境中^[16]。

根据幽门螺杆菌、乙肝病毒慢性感染相关的胃癌、肝癌，可以推测微生物参与的致癌机制可能是通过由慢性感染引起的持续性炎症反应。机体免疫系统在清除病原体过程中产生的炎症反应、吞噬细胞释放的氧化剂，在努力清除病原体的同时，可能也会导致机体细胞和基因的损伤^[20]。流行病学研究发现可直接诱导盆腔炎症的因素如子宫内膜异位症、石棉、滑石粉的接触均可增加患卵巢癌的风险，而作为卵巢癌保护因素的子宫切除术或双侧输卵管结扎术可阻断感染炎症反应或污染物如滑石粉蔓延到上生殖道及盆腔^[3,15]。此外高危因素中的不孕不育又是PID的常见并发症。故有学者推测PID尤其是慢性或多次复发性PID可能增加患卵巢癌的风险。

本研究中2个队列研究的Meta分析结果也支持这一推测。虽然病例-对照研究的Meta分析结果与队列研究结论相矛盾，但唯一一个涉及PID暴露次数的病例-对照研究^[10]却发现复发性PID者患卵巢肿瘤风险是明显增加的，与队列研究Lin等^[7]的结论相一致。Kelly等^[21]研究发现性生活活跃的曾有过PID病史的青少年女性，有47%的人会复发PID。Lin等^[8]也证实了对于性活跃、PID复发率较高的人群（年龄 ≤ 35 岁）发生卵巢癌的风险高于年龄 > 35 岁者。卵巢癌的危险因素大都涉及到炎症反应，非甾体抗炎药亦能降低患卵巢癌的风险以及目前的生物学研究均表明慢性炎症参与了卵巢肿瘤的发生、发展。研究应更倾向于复发性或慢性PID与卵巢肿瘤的发生关系。

3.2 本文纳入研究的质量情况

3.2.1 队列研究 （1）纳入的2个队列研究均为前瞻性大样本研究。（2）Stewart等^[8]只关注了交界性卵巢肿瘤结局，平均随访16.9年，失访情况未描述，但不能明确在这种长期随访非暴露组中是否有新发PID可能；Lin等^[7]随访了1~3年，但前6个月内无卵巢肿瘤发生，失访率小于20%。（3）两研究的结局指标均使用HR，减少了删失数据对结果的影响。

（4）Stewart等以研究不孕症者接受体外受精这个暴露因素为主，而Lin等以研究PID这个暴露因素为主。（5）2个研究虽然控制了一定的混杂因素，但未控制最重要的几个混杂因素。（6）Lin等的研究

在暴露组、非暴露组的代表性,暴露因素的确定这些方面Lin等的研究质量和研究结论的可靠性要优于Stewart等的研究。

3.2.2 病例-对照研究 (1) 8个病例-对照研究中,有6个研究的样本量较大,且NOS评分均在7分,但研究间存在一定异质性,经亚组分析后减小了统计学异质性。(2) 所有研究均未介绍如何确定暴露因素的,大部分研究都未描述无应答率。(3) 个别研究病例、对照的代表性不理想。(4) 纳入的研究均是以问卷调查的形式进行收集数据,研究间调查问卷设计及内容有差异,且属于回顾性研究,存在一定的暴露怀疑偏倚、回忆性偏倚、诊断怀疑偏倚等信息偏倚。比如此次纳入研究之间PID的报告率相差明显。5个研究^[4,9,11-13]中只有1.5%~6%人群报告了PID病史,而另外3个研究^[5,10,14]有15%~26%研究人群报告了PID病史,研究之间PID史的报告率已存在明显差异。(5) 多个混杂因素(包括危险因素和保护因素)与卵巢肿瘤的发生相关,7个研究进行了年龄匹配,但控制的混杂因素不同,Meta分析的结果自然也会受到这些混杂因素的影响,增强或者减弱PID对卵巢肿瘤发生的风险效应。

鉴于本系统评价的局限性建议今后多进行前瞻性的研究,能将暴露组和非暴露组主要混杂因素进行匹配,对卵巢癌的各项危险、保护因素如遗传、生殖等进行分层分析,着重PID暴露次数或慢性PID与卵巢肿瘤发生关系的研究分析,详细报告反映研究质量的数据。

3.3 结论

综上所述,队列研究的Meta分析结果提示PID暴露史可增加卵巢肿瘤的发生风险,而病例-对照研究发现PID暴露史并未明显增加卵巢肿瘤的发生风险。但有关复发性PID的研究,均提示随着PID暴露次数增多,卵巢肿瘤的发生风险随之增加。鉴于病例对-照研究的局限性,以及大部分研究只是回顾有无PID病史并未调查患有PID次数,建议多开展前瞻性的研究以进一步验证复发性或慢性PID与卵巢肿瘤的发生风险关系。

致谢:感谢甘肃省循证医学与临床转化重点实验室田金徽老师和杨克虎老师给予我们的帮助。

参考文献:

- [1] Cramer DW. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2012, 26(1): 1-12.
- [2] Yang NN, Yan YQ, Zheng RS, *et al*. An analysis of incidence and mortality for ovarian cancer in China, 2009[J]. *Zhongguo Zhong Liu*, 2013, 22(8): 617-21. [杨念念, 严亚琼, 郑荣寿, 等. 中国2009年卵巢癌发病与死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2013, 22(8): 617-21.]
- [3] Ness RB, Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91(17): 1459-67.
- [4] Shu XO, Brinton LA, Gao YT, *et al*. Population-based case-control study of ovarian cancer in Shanghai[J]. *Cancer Res*, 1989, 49(13): 3670-4.
- [5] Booth M, Beral V, Maconochie N, *et al*. A case-control study of benign ovarian tumours[J]. *J Epidemiol Community Health*, 1992, 46(5): 528-31.
- [6] Chen ZX, Liu H, Pan YF, *et al*. Methods of quality evaluation of medical literatures[J]. *Zhongguo Xun Zheng Yi Xue Za Zhi*, 2011, 11(11): 1229-36. [陈泽鑫, 刘慧, 潘益峰, 等. 试验性和观察性研究相关医学文献质量评价方法[J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(11): 1229-36.]
- [7] Lin HW, Tu YY, Lin SY, *et al*. Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: a population-based study[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(9): 900-4.
- [8] Stewart LM, Holman CD, Finn JC, *et al*. *In vitro* fertilization is associated with an increased risk of borderline ovarian tumours[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(2): 372-6.
- [9] Merritt MA, Green AC, Nagle CM, *et al*. Talcum powder, chronic pelvic inflammation and NSAIDs in relation to risk of epithelial ovarian cancer[J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(1): 170-6.
- [10] Risch HA, Howe GR. Pelvic inflammatory disease and the risk of epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1995, 4(5): 447-51.
- [11] Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, *et al*. Pelvic inflammatory disease and risk of ovarian cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1996, 5(8): 667-9.
- [12] Ness RB, Grisso JA, Cottreau C, *et al*. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer[J]. *Epidemiology*, 2000, 11(2): 111-7.
- [13] Wu AH, Pearce CL, Tseng CC, *et al*. Markers of inflammation and risk of ovarian cancer in Los Angeles County[J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(6): 1409-15.
- [14] Rasmussen CB, Faber MT, Jensen A, *et al*. Pelvic inflammatory disease and risk of invasive ovarian cancer and ovarian borderline tumors[J]. *Cancer Causes Control*, 2013, 24(7): 1459-64.
- [15] Shan W, Liu J. Inflammation: a hidden path to breaking the spell of ovarian cancer[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(19): 3107-11.
- [16] Macciò A, Madeddu C. Inflammation and ovarian cancer[J]. *Cytokine*, 2012, 58(2): 133-47.
- [17] Li YF, Li RX, Shi SH. Neodoxy of epithelial ovarian cancer cells origin[J]. *Xian Dai Fu Chan Ke Jin Zhan*, 2013, 22(2): 152-3. [李艳芳, 李荣霞, 史淑红. 上皮性卵巢癌细胞起源新学说[J]. *现代妇产科进展*, 2013, 22(2): 152-3.]
- [18] Gong TT, Wu QJ, Vogtmann E, *et al*. Age at menarche and risk of ovarian cancer: a Meta-analysis of epidemiological studies[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(12): 2894-900.
- [19] Seidman JD, Sherman ME, Bell KA, *et al*. Salpingitis salpingoliths, and serous tumors of the ovaries: is there a connection?[J]. *Int Gynecol Pathol*, 2002, 21(2): 101-7.
- [20] Kisielewski R, Tolwinska A, Mazurek A, *et al*. Inflammation and ovarian cancer--current views[J]. *Ginekol Pol*, 2013, 84(4): 293-7.
- [21] Kelly AM, Ireland M, Aughey D. Pelvic inflammatory disease in adolescents: high incidence and recurrence rates in an urban teen clinic[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2004, 17(6): 383-8.

[编辑: 杨卉; 校对: 尤婷婷]