

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.035

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.035

· 临床病例讨论 ·

宫颈绒毛腺管状腺癌的临床病理学分析

刘洋^{1,2}, 阎红琳¹, 袁静萍¹

(武汉大学 1. 人民医院病理科; 2. 第一临床学院, 武汉 430060)

[摘要] 为探讨宫颈绒毛腺管状腺癌(villoglandular adenocarcinoma, VGA)的临床特征、病理学特征、免疫表型、鉴别诊断、治疗及预后,应用光学显微镜及免疫组织化学方法分析9例VGA病例的临床病理特点及免疫表型,并复习相关文献。9例VGA患者年龄39~62(平均50.8)岁。临床表现多为阴道不规则出血或月经异常,阴道镜下6例为宫颈外生性肿块,3例为宫颈糜烂。HPV检测多为阳性。显微镜下肿瘤具有大量长而细的绒毛状腺管结构,大部分乳头含有中央纤维血管轴心,由梭形间质细胞和多少不等的炎细胞组成;肿瘤细胞低柱状,核圆形,轻中度的细胞异型性,其中7例浸润<1/3纤维肌层。9例VGA中仅1例累及子宫内膜,其余8例均未侵犯神经脉管及周围器官组织。有1例患者部分区域可见原位腺癌成分。免疫表型:肿瘤细胞CEA和p16均呈阳性,不表达Vimentin,少数肿瘤细胞表达ER和PR, Ki-67 LI 30%~90%。VGA是一种少见的宫颈腺癌,难以通过临床表现进行区分,要依据其病理组织学特点,结合免疫组织化学染色明确诊断,该病预后较好,故需谨慎排查防止医疗过度。

[关键词] 宫颈; 绒毛腺管状腺癌; 病理学

A clinicopathological analysis on villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix

LIU Yang^{1,2}, YAN Honglin¹, YUAN Jingping¹

(1. Department of Pathology, Renmin Hospital; 2. First Clinical College, Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract To explore the clinicopathologic features, immunophenotype, differential diagnosis, treatment, and prognosis of villoglandular adenocarcinoma (VGA) of the uterine cervix, the clinicopathological features and immunophenotypes of 9 cases of VGA were analyzed by light microscopy and immunohistochemistry, and the related literatures were reviewed. Nine cases of VGA were 39–62 years old, with an average age of 50.8 years. The clinical manifestations were irregular vaginal bleeding or abnormal menstruation. Under colposcopy, 6 cases were cervical exogenous masses and 3 cases were cervical erosion. HPV was mostly positive. Microscopically, we can see abundant of long and thin villoglandular architectures, most papillary architectures contain the central fibrovascular axis, which consists of stroma cells and many inflammatory cells. Tumor cells represent a shape of

收稿日期 (Date of reception): 2018-09-20

通信作者 (Corresponding author): 袁静萍, Email: yuanjingping2003@aliyun.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (31600866); 武汉市科技计划项目 (2017060201010172)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (31600866) and Science and Technology Planning Project of Wuhan (2017060201010172), China.

low column and a round nuclear, with mild to moderate nuclear atypia, of which 7 cases infiltrate less than 1/3 fibromuscular layer. Of the 9 cases of VGA, only one case caused an invasion of endometrium, and the remaining 8 cases did not invaded the nerve, vessel or surrounding organs. Immunophenotype: CEA, p16 were positive in tumor cells, while Vimentin was negative. ER and PR depended on the individuals. Ki-67 LI was 30%–90%. VGA is a rare adenocarcinoma of the uterine cervix, which is difficult to differentiate it from other cervical adenocarcinoma by clinical manifestations. The diagnosis should be based on its histopathological features and immunohistochemical staining. VGA usually has a favorable prognosis, so it matters to take carefully to avoid the excess of the therapy.

Keywords uterine cervix; villoglandular papillary adenocarcinoma; pathology

宫颈绒毛腺管状腺癌(villoglandular adenocarcinoma, VGA)在1989年由Young和Scully^[1]两人首先报道,是一种罕见的腺癌亚型,国外统计VGA占宫颈腺癌的3.7%~4.8%,我国尚无精确的人口统计学数据^[1]。与其他腺癌相比,VGA发病年龄相对年轻,预后相对更好,可以考虑行保留生育功能手术。但由于该病确实少见,临床与病理医生对此病认识不足,所以尽管医疗水平不断提高,目前仍有诊治失当导致医疗过度的案例发生。由于临床表现难以区分VGA与其他类型宫颈癌症,所以提高病理医生对VGA病理表现的认识,是准确诊治VGA的关键点之一。本文回顾性分析武汉大学人民医院病理科诊断的9例宫颈绒毛腺管状腺癌患者。

1 临床资料

收集武汉大学人民医院病理科2014年11月至2018年8月诊断为VGA的9例患者的临床资料。年龄39~62(平均50.8)岁。5例(55.65%)以“阴道不规则出血”为首诊症状,2例以“绝经后阴道出血”为首诊症状,其余2例分别以“月经不规律”和“同房后阴道出血”为首诊症状。HPV多为阳性(6/7,有2例未行HPV检测),FIGO分期多为IB1期(7/9)。9例患者中有7例行“广泛子宫切除+双侧附件切除+盆腔淋巴结清扫”,另外2例分别行“全子宫切除+双侧附件切除+盆腔淋巴结清扫+腹主动脉旁淋巴结取样”和“宫颈锥切术”。9例VGA患者临床资料详见表1。

表1 9例VGA患者临床资料

Table 1 Clinical data of 9 cases of VGA

病例	年龄/岁	孕产史	月经初潮	HPV	主诉	FIGO分期	手术方式
1	39	—	11	(+)	阴道不规则出血	IIIB	全子宫切除+双侧附件切除+盆腔淋巴结清扫+腹主动脉旁淋巴结取样
2	44	G3P1	14	(+)	阴道不规则出血	IB1	广泛子宫切除+双侧附件切除+盆腔淋巴结清扫
3	46	G4P1	14	(+)	阴道不规则出血	IB1	宫颈锥切术
4	47	G1P1	12	(-)	月经不规律	IB1	广泛子宫切除+双侧附件切除+盆腔淋巴结清扫
5	50	G3P2	15	(+)	阴道不规则出血	IB1	广泛子宫切除+双侧附件切除+盆腔淋巴结清扫
6	50	G4P1	—	(+)	同房后阴道出血	IB1	广泛子宫切除+双侧附件切除+盆腔淋巴结清扫
7	57	—	14	—	阴道不规则出血	IB1	广泛子宫切除+双侧附件切除+盆腔淋巴结清扫
8	62	G5P1	13	(+)	绝经后阴道出血	IB1	广泛子宫切除+双侧附件切除+盆腔淋巴结清扫
9	62	G1P1	14	—	绝经后阴道出血	IIA1	广泛子宫切除+双侧附件切除+盆腔淋巴结清扫

—: 未测或未明; FIGO: 国际妇产科联盟。

—: not available; FIGO: International Federation of Gynecology Obstetrics.

大体观察示: 9例VGA中, 大部分为肉眼可见的外生性肿块, 呈菜花样, 表面可见乳头, 质地较脆, 界限清楚, 宫颈口、宫颈管均可发生病灶(表2)。双侧卵巢及输卵管, 盆腔淋巴结均未见癌转移。

镜检示: 9例镜下形态相似, 低倍镜下可见肿瘤呈外生性生长, 肿瘤由大量乳头状腺管组成, 乳头内含有中央纤维血管轴心, 由梭形间质细胞和炎细胞组成(图1)。高倍镜下, 乳头表面被覆单层或复层低柱状细胞, 分化较好, 核质比大, 核圆形,

轻中度的细胞异型性, 核分裂象少见(图2)。大多数浸润表浅, 其中7例浸润 $<1/3$ 纤维肌层。有1例患者部分区域可见原位腺癌成分。9例VGA中只有1例转移至子宫内膜, 其余8例均未侵犯神经脉管及周围器官组织。

肿瘤细胞p16(图3)、CEA(图4)均呈阳性, 不表达Vimentin(图5), 大部分病例ER、PR为阴性, 少数肿瘤细胞表达ER和PR, Ki-67 LI 30%~90%。9例VGA免疫组织化学结果详见表2。

病理诊断: 宫颈绒毛腺管状腺癌。

表2 9例VGA患者病理及随访资料

Table 2 Pathology and follow up data of 9 cases of VGA

病例	发生部位	肉眼观	p16	CEA	Vimentin	ER	PR	Ki-67	随访/月
1	宫颈外口	外生性菜花样肿块	(+)	未测	未测	(+)	(+)	50%	33
2	宫颈管	外生性菜花样肿块	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	50%	32
3	宫颈外口	外生性菜花样肿块	(+)	(+)	未测	(-)	(-)	60%	5
4	宫颈管	外生性菜花样肿块	未测	未测	未测	未测	未测	未测	失访
5	宫颈	外生性菜花样肿块	未测	未测	未测	(-)	(-)	80%	45
6	宫颈管	外生性菜花样肿块	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	60%	3
7	宫颈外口	糜烂	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	30%	失访
8	宫颈管	糜烂	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	70%	25
9	宫颈	糜烂	未测	未测	未测	(-)	(-)	90%	46

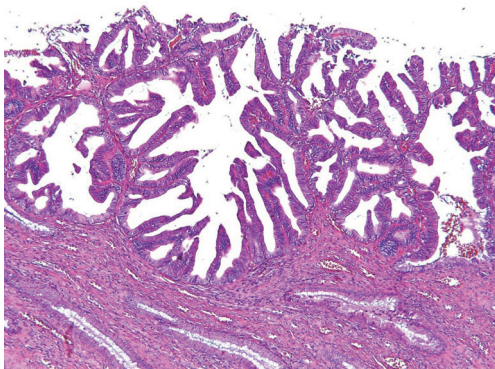


图1 肿瘤呈外生性生长, 由大量乳头状腺管组成, 乳头内含有中央纤维血管轴心(HE, $\times 100$)

Figure 1 The tumor is exogenously growing and consists of a large number of villoglandular architectures, most papillary architectures contain the central fibrovascular axis (HE, $\times 100$)

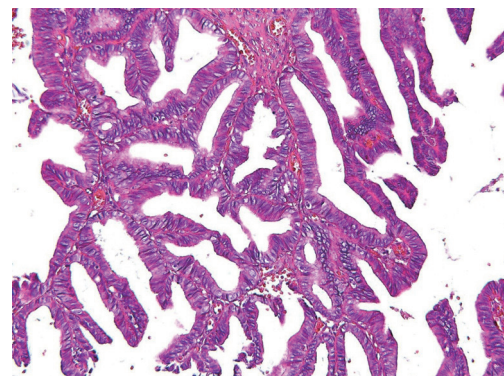


图2 肿瘤细胞低柱状, 核圆形, 轻中度的细胞异型性(HE, $\times 200$)

Figure 2 Tumor cells represent a shape of low column and a round nuclear, with mild to moderate nuclear atypia (HE, $\times 200$)

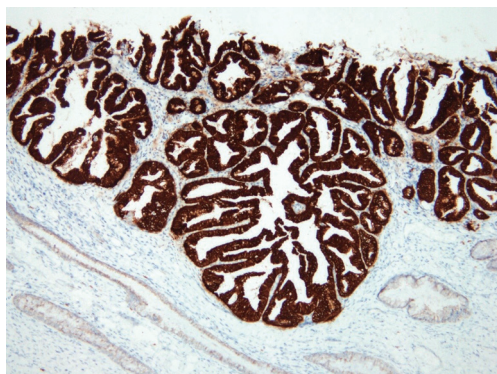


图3 肿瘤细胞强阳性表达p16(EnVision, ×100)
Figure 3 Tumor cells were strongly positive for p16 (EnVision, ×100)

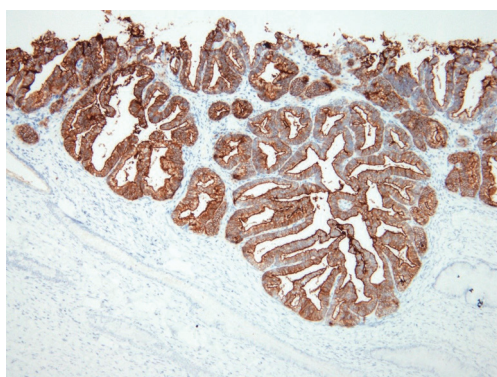


图4 肿瘤细胞阳性表达CEA(EnVision, ×100)
Figure 4 Tumor cells were positive for CEA (EnVision, ×100)

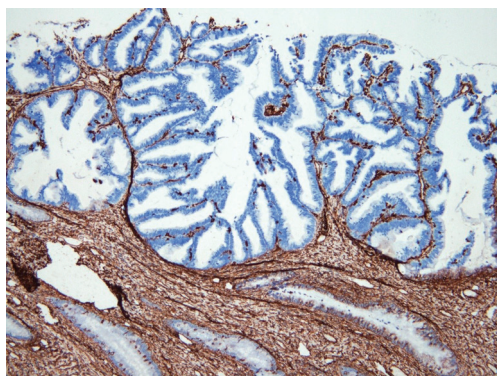


图5 肿瘤细胞不表达Vimentin(EnVision, ×100)
Figure 5 Tumor cells were negative for Vimentin (EnVision, ×100)

生存时间自确诊之日起计算, 随访时间截至2018年8月, 7例获随访资料, 随访3~46个月, 患者均存活, 其中例5转移至子宫内膜, 例6术后行新辅助化疗, 化疗后根治术标本未见癌残留, 达

到病理缓解。另2例失访。

2 讨论

VGA是一种多发于年轻女性的高分化宫颈腺癌, 在宫颈腺癌的发病率中占3.7%~4.8%^[1]。游燕等^[2]报道10例VGA, 发病年龄30~53岁, 多数在40岁以下, 平均39岁, 略低于本组病例。但文献^[3]显示VGA发病年龄与其他腺癌好发年龄相似, 为28~68(平均50)岁。主要临床症状为接触性出血、阴道不规则出血或阴道分泌物异常, 同时较多学者^[4-5]认为VGA的发病可能与HPV的感染相关, HPV检测常呈阳性。本组患者多以阴道不规则流血为首发症状, HPV多数为阳性, 支持该推测^[4-5]。VGA和其他宫颈癌类型相比, 浸润表浅, FIGO分期多不高, Ju等^[3]报道VGA的FIGO分期为IA1~IIA1期, 大多数为IB1期, 游燕等^[2]报道FIGO分期多为IB1~IIA期, 本文9例FIGO分期为IA2~IIIB期, 多为IB1期, 与文献报道基本相符。但本文9例中部分学者认为口服避孕药也参与疾病的某种进程, 但也有部分文献认为口服避孕药与疾病发展关系不大^[1,6-8], 本组患者均无口服避孕药史。但值得注意的是, 除2例孕产史未知外, 其余7例中大部分患者已怀孕过3~5次, 游燕等^[2]报道的10例VGA中有8例患者怀孕过2~6次, 提示VGA可能与患者的怀孕次数有关, 但这种相关性尚待更多病例数据的证实。

VGA肿瘤成分表浅, 由于大量乳头的存在, 可形成外生性肿块, 质地较脆。本组有6例为外生性肿块, 3例为病变处糜烂。肿瘤大多界限清楚, 很少侵犯宫颈管壁, 即使出现浸润病灶, 多数也较为表浅。镜下肿瘤由大量乳头状腺管组成, 乳头内含有中央纤维血管轴心, 由梭形间质细胞和炎细胞组成。乳头通常较为细长, 乳头表面被覆单层或复层柱状细胞, 细胞形态温和, 异型性不明显, 核分裂象少见。肿瘤常局限于颈管壁浅层, 较少侵犯神经脉管及周围器官组织, 即使有浸润灶, 浸润深度通常小于5 mm, 无深层浸润成分存在。本组VGA大多数浸润表浅, 其中7例浸润<1/3纤维肌层。由于HPV感染常为多中心性, 因此乳头状病变下间质内可见原位癌或浸润性腺癌^[4]。本文中有1例患者部分区域可见原位腺癌成分。文献^[9]报道肿瘤细胞CEA, CA125, p16广泛阳性, ER, PR, Vimentin, p53均阴性, 本组病例

阳性表达CEA, p16, 少数肿瘤细胞表达ER, PR, 不表达Vimentin, Ki67 LI 30%~90%, 基本支持文献[9]报道。

VGA主要需与具有乳头状生长方式的宫颈病变鉴别。1)宫颈乳头状腺纤维瘤: 间质成分更明显, 且缺乏VGA具有的细胞异型性, 被覆的单层上皮细胞无不典型增生及核分裂象。2)苗勒管乳头状瘤: 好发于儿童, 缺乏细胞异型性。3)宫颈浆液性乳头状腺癌: 细胞层次增加, 超过3层, 乳头更不规则, 被覆上皮细胞异型性明显, 大量核分裂象, 伴有明显的癌细胞破坏性间质浸润, 间质纤维化突出, 部分癌组织可见沙砾体, 恶性程度较高, 预后相对差, 常伴有淋巴结和远处转移。4)管型黏液腺癌: 腺体排列类似于正常宫颈黏膜的裂隙状结构, 细胞呈复层排列, 异型性明显, 核分裂象多见, 间质可见黏液, 可形成黏液湖。5)乳头状宫颈管内膜炎: 镜下可见大量炎症细胞, 乳头状成分少, 无细胞异型性。

该病侵犯神经管及周围组织少见^[2-3,6-7], 本组8例患者未侵犯神经管及周围组织, 仅1例发生了子宫内膜的转移, 7例可随访患者术后均无复发, 现均存活, 故治疗与预后相对其他宫颈腺癌较好, 复发率较低。虽然是恶性肿瘤, 但VGA和其他宫颈癌类型相比, 浸润表浅, FIGO分期多不高, 本组有1例患者FIGO分期为IB1, 行宫颈锥切术后疗效明显, 至今未复发, 提示该病手术方案的选择可以更为保守, 可以根据FIGO分期等计算相应患者高危因素, 从而考虑患者的生育要求行保留生育功能手术, 但也有些病例病程出现进展, 这些病例多数伴有深在的浸润, 并有淋巴管的受累^[10-11]。因此, 目前推荐的治疗方案是: 对于浸润表浅, 且没有淋巴管的累积的单纯的VGA, 可采取较为保守的治疗方案, 行单纯的宫颈或子宫切除, 随后进行细胞学随访, 而对于浸润较深且出现淋巴管受累的病例, 则仍应行根治性子宫切除术^[12]。也有部分学者^[13]表明紫杉醇及顺铂对该病也有一定的疗效, 但是否对所有VGA患者均有效还有待进一步证实。

综上所述, VGA与其他类型宫颈癌临床表现相似, 可提示患者迅速就医, 但由于该病相对少见, 临床医生有误诊的风险, 故病理医生需要加强对本病的认识, 要清楚VGA的镜下表现, 在术前诊断时明确区分VGA与其他腺癌, 与临床医生协同判断是否可行宫颈锥切术, 实现精准医疗。

参考文献

- Young RH, Scully RE. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix. A clinicopathologic analysis of 13 cases[J]. *Cancer*, 1989, 63(9): 1773-1779.
- 游燕, 郭丽娜. 宫颈绒毛腺管状腺癌的临床病理[J]. *协和医学杂志*, 2012, 3(1): 61-67.
YOU Yan, GUO Lina. Clinicopathologic features of villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix[J]. *Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital*, 2012, 3(1): 61-67.
- Ju UC, Kang WD, Kim SM. Is the ovarian preservation safe in young women with stages IB-IIA villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix?[J]. *J Gynecol Oncol*, 2018, 29(4): e54.
- 朱伦, 施雅, 郭庆, 等. 宫颈绒毛管状腺癌11例临床病理学特征及文献复习[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2013, 29(5): 506-510.
ZHU Lun, SHI Ya, GUO Qing, et al. Villoglandular adenocarcinoma of cervix: clinicopathological features of 11 cases and review of literature[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2013, 29(5): 506-510.
- 耿振宏, 魏超, 韩莹, 等. 宫颈绒毛腺管状腺癌1例[J]. *诊断病理学杂志*, 2016, 23(6): 447.
GENG Zhenhong, WEI Chao, HAN Ying, et al. Villoglandular adenocarcinoma of cervix: report of one case[J]. *Journal of Diagnostic Pathology*, 2016, 23(6): 447.
- Lataifeh IM, Al-Hussaini M, Uzan C, et al. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the cervix a series of 28 cases including two with lymph node metastasis[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(5): 900-905.
- Jones MW, Silverberg SG, Kurman RJ. Well-differentiated villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of 24 cases[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 1993, 12(1): 1-7.
- Kaku T, Kamura T, Shigematsu T, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix with predominantly villoglandular papillary growth pattern[J]. *Gynecol Oncol*, 1997, 64(1): 147-152.
- Giordano G, D'Adda T, Gnetti L, et al. Villoglandular adenocarcinoma of the cervix: two new cases with morphological and molecular study[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2007, 26(2): 199-204.
- Khunamornpong S, Maleemonkol S, Siriaunkgul S, et al. Well-Differentiated villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: a report of 15 cases including two with lymph node metastasis[J]. *J Med Assoc Thai*, 2001, 84(6): 882-888.
- Utsugi K, Shimizu Y, Akiyama F, et al. Clinicopathologic features of villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92(1): 64-70.
- 郑文新, 沈丹华, 郭东辉, 等. 妇产科病理学[M]. 北京: 科学技术出版社, 2013: 211.
ZHENG Wenxin, SHEN Danhua, GUO Donghui, et al. *Obstetrics and*

gynecology pathology[M]. Beijing: Science and Technology Press, 2013: 211.

13. Nagai N, Hirata E, Kusuda T, et al. Villoglandular papillary

adenocarcinoma of the uterine cervix responding to neoadjuvant chemotherapy with docetaxel and cisplatin: a case report[J]. Int J Gynecol Cancer, 2005, 15(6): 1187-1190.

本文引用: 刘洋, 阎红琳, 袁静萍. 宫颈绒毛腺管状腺癌的临床病理学分析[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(1): 212-217. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.035

Cite this article as: LIU Yang, YAN Honglin, YUAN Jingping. A clinicopathological analysis on villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(1): 212-217. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.035

本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	FN	纤连蛋白	NF-κB	核因子-κB
ACh	乙酰胆碱	GFP	绿色荧光蛋白	NK 细胞	自然杀伤细胞
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GSH	谷胱甘肽	NO	一氧化氮
ALT	丙氨酸转氨酶	HAV	甲型肝炎病毒	NOS	一氧化氮合酶
AngII	血管紧张素 II	Hb	血红蛋白	NS	生理氯化钠溶液
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PaO ₂	动脉血氧分压
ATP	三磷酸腺苷	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PBS	磷酸盐缓冲液
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
BMI	体质指数	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
BP	血压	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PLT	血小板
BSA	牛血清白蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HCG	人绒毛膜促性腺激素	RBC	红细胞
BUN	血尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	ROS	活性氧
CCU	心脏监护病房	HE	苏木精-伊红染色	RT-PCR	反转录-聚合酶链反应
COX-2	环氧化酶-2	HGF	肝细胞生长因子	SABC 法	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SARS	严重急性呼吸综合征
CRP	C-反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SCr	血肌酐
CT	计算机 X 线断层照相技术	HSP	热休克蛋白	SO ₂	血氧饱和度
CV	变异系数	IC ₅₀	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH ₂ O	双蒸水	ICAM	细胞间黏附分子	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法
DMSO	二甲基亚砷	ICU	重症监护病房	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	IFN	干扰素	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IL	白细胞介素	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	IPG	固相 pH 梯度	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	JNK	氨基末端激酶	Th	辅助性 T 细胞
EEG	脑电图	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TLRs	Toll 样受体
EGF	表皮生长因子	LOH	杂合性缺失	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	LPS	内毒素/脂多糖	TT	凝血酶时间
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MDA	丙二醛	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MMP	基质金属蛋白酶	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	MRI	磁共振成像	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	WBC	白细胞
FLTC	异硫氰酸荧光素	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	WHO	世界卫生组织